



IrsiCaixa

Institut de Recerca de la Sida



Fundació "la Caixa"



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

MEMÒRIA **IRSI**CAIXA

2021

Presentació	03
IrsiCaixa	
Carta del Director	
Estructura Organitzativa	04
Organigrama	
Patronat	
Comissió Executiva	05
Direcció i Gerència	
Comitè Científic Internacional	
Indicadors 2021	08
Destacats 2021	09
Grups de recerca	12
Evasió Immunitària i Vacunes (VIRIEVAC)	
Genòmica Microbiana	14
Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste	16
Interaccions Virus-Hoste (ViHIT)	18
Retrovirologia i Estudis Clínics (GREC)	20
Variabilitat Genètica i Fenotípica del VIH i del VHC	22
Virologia i Immunologia Cel·lular (VIC)	24
Virologia Tissular (VITI)	26
Grup d'Immunologia (IGG)	28
Recerca Translacional en Immunologia i Envel·liment (TRIA)	30
Immunitat a Patògens, Senyalització i Aplicacions Terapèutiques (PISTA)	32
Neoantígens i Vacunes Terapèutiques contra el Càncer (NeoVaCan)	34
Gestió de la recerca	38
Serveis científicotècnics	
Gestió de la Recerca i la Innovació	39
Living Lab de Salut	40
Comunicació	42
Notícies destacades	43
Formació	44
Estudis clínics i observacionals	46
Publicacions	52
Ponències i comunicacions en congressos	57





L'Institut de Recerca de la Sida **IrsiCaixa** es va crear com a fundació privada sense ànim de lucre l'any 1995 amb el suport de la Fundació "la Caixa" i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Amb el Dr. Bonaventura Clotet com a director, s'ha convertit en un centre de referència internacional i de referència en la recerca de l'eradicació del VIH/sida i les malalties relacionades.

El fet que tant **IrsiCaixa** com la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses (FLS) estiguin ubicades a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol fa que sigui un model únic de col·laboració entre personal investigador, professionals sanitaris, pacients i representants de la comunitat. La transferència de coneixement entre aquests agents socials facilita la recerca de noves solucions i la translació de la recerca biomèdica a nous tractaments clínics.

En relació a la seva tasca central d'eradicació de la sida, **IrsiCaixa** aplica un enfocament combinat basat en cinc línies estratègiques: prevenció, eradicació i cura funcional; el microbioma; tractaments innovadors i resistència als antiretrovirals; immunopatogènesi i altres malalties.

La seva àmplia experiència en el VIH/sida va proporcionar a la institució una gran experiència en el sistema immunitari. Aquest coneixement acumulat durant més de 25 anys permet a **IrsiCaixa** afrontar reptes crucials de la salut humana, com les malalties infeccioses emergents, el càncer, el microbioma o l'envelliment. Actualment, i a causa de la pandèmia de la COVID-19, **IrsiCaixa** està treballant en col·laboració amb altres institucions per desenvolupar una vacuna i fàrmacs contra el coronavirus, i participa en diferents assaigs clínics per reduir la transmissió i tractar la progressió de la malaltia.

Un any després de l'inici de la pandèmia de la COVID-19, l'any **2021 IrsiCaixa** ha pogut reprendre tota la seva activitat científica i treballar a tota velocitat en totes les seves principals línies de recerca; VIH/sida, malalties emergents, càncer i microbioma. Any rere any estem orgullosos d'estar entre els principals centres de recerca del VIH/sida del món i de poder ampliar la nostra experiència, així com afrontar nous reptes biomèdics relacionats amb el sistema immunitari.

Un exemple destacat de progressió en la línia d'atenció i eradicació del VIH és la presentació dels resultats dels assaigs clínics de fase I/IIa de la vacuna terapèutica HTI a la Conferència sobre Retrovirus i Infeccions Oportunistes **2021** (CROI), una de les conferències més importants del món en l'àmbit del VIH/sida. Aquesta vacuna terapèutica, promoguda per AELIX Therapeutics i dissenyada a **IrsiCaixa**, va demostrar el març de 2021 poder educar el sistema immunitari per tal de millorar la resposta contra el VIH; el 40% dels participants vacunats van poder romandre sense tractament durant els 6 mesos de l'estudi.

Amb l'objectiu de trobar solucions a la pandèmia de la COVID-19, durant aquest darrer any s'han dedicat grans esforços en l'estudi de la resposta immunitària contra el SARS-CoV-2. Gràcies a la nostra investigació hem pogut demostrar que la infecció pel SARS-CoV-2 genera anticossos protectors que es mantenen més enllà d'un any i, també, confirmar la importància de la immunitat regulada per cèl·lules per combatre la gravetat de la malaltia. Una altra fita del **2021** en aquest camp és l'estudi de la resposta immunitària de les persones que viuen en residències d'avis. Amb aquest estudi, **IrsiCaixa** va observar que les persones majors de 65 anys que estaven vacunades però no havien passat la COVID-19 tenien uns nivells baixos d'anticossos protectors durant 3 mesos. Aquesta troballa va suggerir la possibilitat de reajustar el calendari de vacunació d'aquest grup de persones per tal de reforçar la seva resposta protectora contra el virus.

En aquesta línia, **IrsiCaixa** ha continuat desenvolupant una nova vacuna contra el SARS-CoV-2 i ha contribuït als estudis preclínics de la vacuna d'HIPRA, que actualment es troba en assaigs clínics en humans. A més, **IrsiCaixa** està molt compromesa amb el concepte One Health i per això està treballant en noves estratègies pan-coronavirus i l'estudi de malalties zoonòtiques que ens permetin estar preparats per a futures pandèmies que es puguin produir.

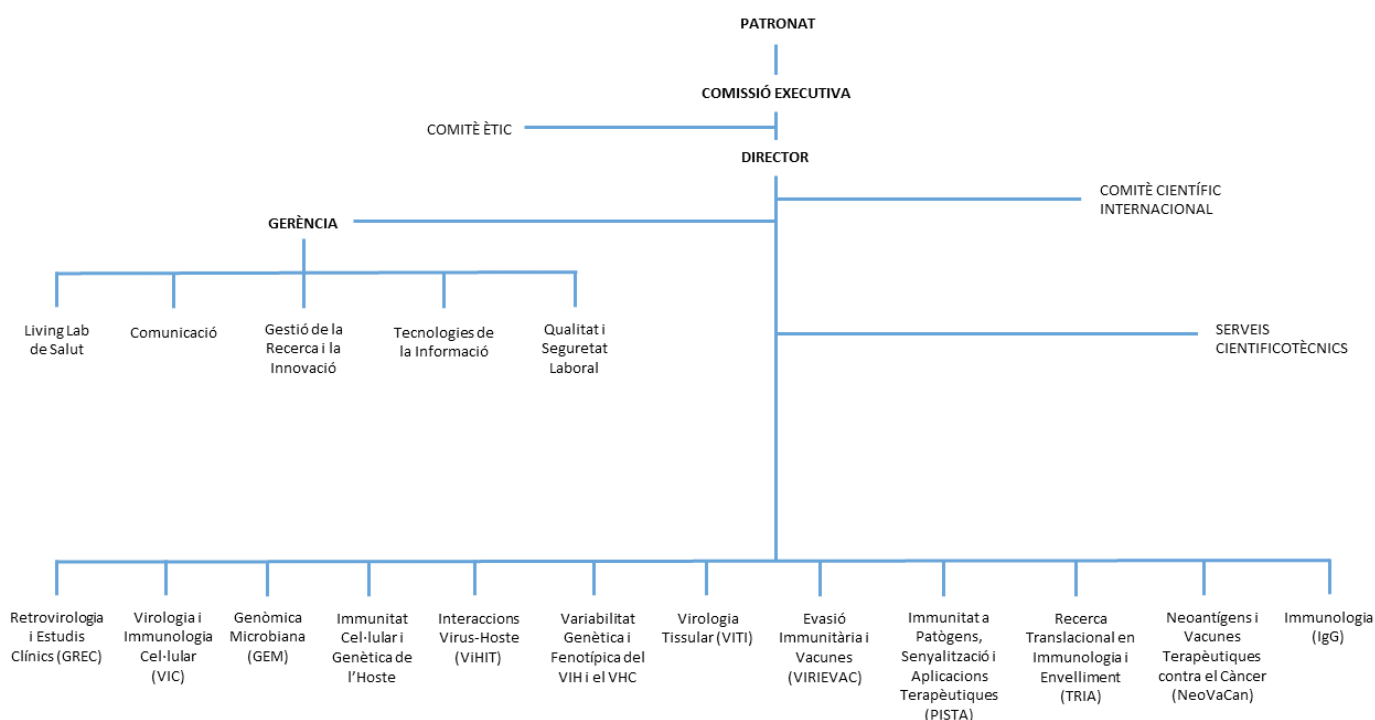
La transcendència de la nostra recerca es reflecteix en l'augment de projectes adjudicats i en l'alt impacte de les publicacions científiques, que són les més altes d'Espanya pel que fa a malalties infeccioses. Aquesta productivitat ha provocat un augment considerable del nombre d'investigadors que treballen a **IrsiCaixa** i ha generat la necessitat de millorar les instal·lacions. Amb aquesta finalitat, **IrsiCaixa** ha realitzat importants obres d'ampliació de les seves oficines i ha facilitat un gran entorn laboral.

Com acostumo a dir, les idees són fàcils d'aconseguir si hi ha talent, i puc assegurar que n'hi ha molt, però necessitem suport econòmic per dur-les a terme. Precisament per això vull agrair a la Fundació "la Caixa", la Generalitat de Catalunya i Grifols, socis clau pel nostre projecte, el suport sostingut a la nostra recerca. Totes aquestes fites no haurien estat possibles sense la seva confiança entusiasta per la ciència.

Bonaventura Clotet
Director d'IrsiCaixa



ESTRUCTURA ORGANITZATIVA



PATRONAT

President

Josep Maria Argimon Pallàs

Conseller de Salut de la Generalitat de Catalunya

Vicepresident

Josep Vilarasau i Salat

Designat per la Fundació Bancària Caixa d'Estalvis i Pensions de Barcelona, "la Caixa" (Fundació Bancària "la Caixa")

Secretària

Marta Casals i Viroque

Designada per la Fundació Bancària Caixa d'Estalvis i Pensions de Barcelona, "la Caixa" (Fundació Bancària "la Caixa")

Vocals

Iolanda Font de Rubinat Garcia

Designada pel Departament de Recerca i Universitats de la Generalitat de Catalunya

Jordi Barretina i Ginesta

Carmen Cabezas Peña

Jordi Casabona i Barbarà

Montserrat Llavayol i Giralt

Aina Plaza Tesías

Designats pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Àngel Font Vidal

Jaume Lanaspá i Gatnau

Esther Planas i Herrera

Antoni Vila Bertrán

Designats per la Fundació Bancària Caixa d'Estalvis i Pensions de Barcelona, "la Caixa" (Fundació "la Caixa")

Montserrat Pinyol i Pina

Anna Veiga i Lluç

Designades pel Patronat de la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses

COMISSIÓ EXECUTIVA

Per part de la Fundació “la Caixa”:

Àngel Font Vidal
PRESIDENT

Marta Casals i Virosque
SECRETÀRIA

Esther Planas i Herrera

Per part del Departament de Salut:

Jordi Barretina i Ginesta
Jordi Casabona i Barbarà
Aina Plaza Tesías

DIRECTOR

Dr. Bonaventura Clotet

GERENT

Lourdes Grau

Administració
Arnau Creus
Cristina Mesa
Penélope Riquelme

Tecnologies de la Informació
Julián Eslava

COMITÈ CIENTÍFIC INTERNACIONAL

Dr. Brigitte Autran

Professora de Medicina (Immunologia) a la Universitat Pierre et Marie Curie (UPMC) de París.

Directora del Departament d'Immunologia i de la Divisió de Biologia i Patologia Mèdica de l'Hospital Universitari Pitié-Salpêtrière de París.

Dr. Daria Hazuda

Vicepresidenta d'Identificació de Malalties Infeccioses de Merck, directora científica de MRL Cambridge Exploratory Science Center (Cambridge, Massachusetts).

Dr. Dannel Kuritzkes

Professor de Medicina a la Harvard Medical School. Director de l'AIDS Research al Brigham and Women's Hospital i codirector del NIH-funded AIDS Clinical Trials Group.

Dr. Douglas Richman

Professor de Patologia i Medicina a la Universitat de San Diego (UCSD) a Califòrnia (EUA). També és director del Centre d'Investigació del VIH i la sida al VA San Diego Healthcare System i director del Centre per a la Recerca sobre la Sida a la UCSD.

Dr. Jürgen Rockstroh

Professor de Medicina i cap de la Clínica Ambulatoria de VIH a la Universitat de Bonn, Alemanya.

Dr. Jonathan Schapiro

Director de la HIV/AIDS Clinic del National Hemophilia Center de Tel Aviv, Israel.

Dr. Mario Stevenson

Cap de la divisió de Malalties Infeccioses del Departament de Medicina de la Universitat de Miami, Florida (EUA).

Dr. Bruce Walker

Director del Ragon Institute de MGH, MIT i Harvard University. Investigador del Howard Hughes Medical Institute.





INDICADORS 2021

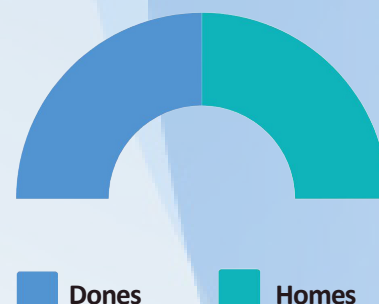
Total
personal

109

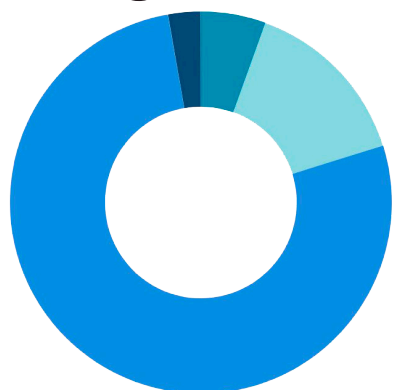
Sexe

67% ♀
33% ♂

Investigadors
principals



Personal per
categories



- Serveis científicotècnics**
(5,5%)
- Administració i suport a la recerca**
(14,7%)
- Personal investigador**
(77%)
- Living Lab de Salut**
(2,8%)

5 Tesis
llegides 2021

Susana Benet
Retrovirologia
i Estudis Clínics
(GREC); Patògens,
Immunitat,
Senyalització i
Teràpies Aplicades
PISTA)

Cristina Gálvez
Retrovirologia
i Estudis Clínics
(GREC)

Sònia Pedreño
Virologia Tissular
(VITI)

Ferran Tarrés
Virologia i
Immunologia
Cel·lular
(VIC)

Bruna Oriol
Immunitat Cel·lular i
Genètica de l'Hoste

Projectes
concedits 2021

32

9

públic

23

privat

Projectes
actius 2021

56

32

coordinats per IrsiCaixa

Publicacions
2021

80

912

Factor d'Impacte

DESTACATS 2021

GENER

Marta Massanella, juntament amb Lourdes Mateu, consolida i coordina la Unitat de COVID Persistent de l'HUGTIP.

Cristina Gálvez defensa la seva tesi titulada *Identification of immunovirological factors that determine an extremely low viral load reservoir: approaching the cure of HIV-1 infection*.

FEBRER

Susana Benet defensa la seva tesi titulada *Impact of a SIGLEC1 null variant on the pathogenesis of HIV-1 and Mtb infection*.

MARÇ

El grup **Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste** presenta al CROI que la vacuna contra el VIH d'AEIX Therapeutics aconsegueix una resposta immunitària que millora el control viral quan s'interromp el tractament antiretroviral.



ABRIL

Edurne Garcia-Vidal és guardonada amb un contracte PERIS Personal de Suport a la Recerca de la Generalitat de Catalunya.

MAIG

El grup **GEM** desenvolupa el web CovidTag per fer un seguiment de les variants del SARS-CoV-2 a Espanya.

El grup **VIRIEVAC** identifica la presència d'immunitat cel·lular en persones infectades pel SARS-CoV-2 i que no presenten anticossos.

Julia Garcia-Prado fa una presentació a la trobada 'Vacunes contra la COVID-19-reunió de consulta de l'OMS' sobre protecció envers el SARS-CoV-2.



JUNY

IrsiCaixa rep finançament de La Marató per dur a terme 5 projectes de recerca sobre SARS-CoV-2.

El grup **GEM** presenta al Congrés IHMC un estudi pilot per entendre la diferència entre el microbioma intestinal de les persones que responen exitosament a la vacuna del VIH i les que no.

Es publica un estudi amb la participació del grup **NeoVaCan** i que caracteritza els canvis produïts en els tumors de mama durant el tractament amb quimioteràpia preoperatòria.

Sara Morón-López rep una de les dues beques internacionals Gilead per fer recerca en VIH.

JULIOL

El grup **PISTA** demostra que el CPC en col·lutoris és efectiu contra diferents variants de SARS-CoV-2 gràcies al seu mecanisme d'acció.

AGOST

El grup **VIC** demostra la durabilitat de les respostes humerals neutralitzants en pacients amb COVID-19.

L'estudi CoronAVI@S, dirigit per l'equip de **TRIA**, revela que les persones grans no infectades que viuen en residències requereixen una dosi de reforç de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

L'equip **IGG** demostra que l'administració de dosis altes d'immunoglobulines intravenoses pot ser útil com a tractament per a la COVID-19 en persones amb simptomatologia greu.

IrsiCaixa contribueix a l'èxit de la vacuna contra la COVID-19 desenvolupada per HIPRA.

L'article del grup **ViHIT** "SARS-CoV-2 Infection Modulates ACE2 Function and Subsequent Inflammatory Responses in Swabs and Plasma of COVID-19 Patients" es publica a la revista Viruses.

SETEMBRE



Julià Blanco i **Roger Paredes** esdevenen membres del Comitè Científic Assessor de la COVID-19 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Un projecte de diagnòstic i seguiment de malalties infeccioses liderat per **Marta Ruiz-Riol** es troba entre els projectes seleccionats per la convocatòria CaixaResearch Validate 2021.

El grup **VIRIEVAC** participa a la Nit Europea de la Recerca.



OCTUBRE

Ferran Tarrés defensa la seva tesi titulada *HIV-1 Virus-Like particles engineered to display a high antigen content. A step forward to a definitive candidate on HIV vaccine*.

NOVEMBRE

Sònia Pedreño defensa la seva tesi titulada *Modulation of cellular pathways as a therapeutic strategy in HIV infection*.



GRUPS DE RECERCA

EVASIÓ IMMUNITÀRIA I VACUNES (VIRIEVAC)

PROJECTES CONCEDITS 2021

RBD Dimer recombinant protein vaccine
against SARS-CoV-2

Finançament: Comissió Europea H2020

Data d'inici-final: 05.21 –

Supervisors de recerca: **Christian Brander,**
Julia García-Prado, Julià Blanco, Jorge Carrillo,
Nuria Izquierdo-Useros

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS, HIPRA

Incorporation of a new subject and new
groups to the Consortium of the Centro de
Investigación Biomédica en Red M.P. (CIBER)

Finançament: ISCIII

Data d'inici-final: 01.22 –

Supervisors de recerca: **Julia García-Prado,**
Javier Martínez-Picado

Entitats participants: IrsiCaixa, IGTP

PREMIS I MÈRITS

Julia García-Prado, presidenta del Consell
Científic Assessor Intern de l'Institut de Recerca
Germans Trias i Pujol (IGTP)

Julia García-Prado, editora associada de la
revista *Frontiers in Immunology*

Julia García-Prado, editora de *HIV&Co*

Julia García Prado, membre elegida del Consell
Assessor Científic d'EATRIS-Espanya

Julia García-Prado, membre de la Xarxa
Espanyola de Recerca de la Sida (RIS)

Julia García-Prado, membre de la Societat
Espanyola de Malalties Infeccioses i
Microbiologia Clínica (SEIMC)

Julia García-Prado, membre del Comitè
d'Igualtat a IrsiCaixa

Julia García-Prado, membre del grup Can Ruti
Women in Science

PRESENTACIÓ

L'interès de recerca inicial de VIRIEVAC es centra en la identificació de factors virals i de l'hoste associats a fenotips de malaltia extrema del VIH-1. Aquests estudis posen de manifest les limitacions de les respostes antivirals de les cèl·lules T CD8+ per al control de la malaltia. En els últims anys, aquests estudis han centrat el nostre interès investigador cap a l'estudi dels límits funcionals de la patogènesi viral i el rol de les respostes antivirals de les cèl·lules T CD8+ per controlar o eliminar les infeccions víriques. VIRIEVAC combina eines de virologia molecular, bioquímica, immunologia de cèl·lules T i immunologia de sistemes per estudiar la interfície d'interaccions entre l'hoste i el patògen. L'objectiu final d'aquests estudis és dissenyar immunoteràpies avançades que restaurin la immunitat antiviral contra el VIH-1 i altres infeccions víriques cròniques per aconseguir la curació d'aquestes malalties. A més, durant la pandèmia de la COVID-19, VIRIEVAC ha aplicat el seu coneixement acumulat en el camp de la immunitat de cèl·lules T a la infecció pel SARS-CoV-2. Dins d'aquest camp, el grup pretén entendre la immunitat cel·lular, tant pel que fa a la infecció natural com a la vacunació en individus sans i immunocompromesos. Línies de recerca de VIRIEVAC durant el **2021** han sigut les següents:

— **Patogènesi.** Identificar factors virals i de l'hoste associats al progrés de la malaltia. Els estudis se centren en diverses cohorts de fenotips extrems de la malaltia del VIH, tant en nens com en adults, que es caracteritzen pel seu control natural de la infecció (controladors d'elit i no progressors virèmics), així com per una ràpida progressió de la malaltia (progressors ràpids).

— **Persistència, remissió i cura.** Determinar els límits funcionals de les respostes antivirals de cèl·lules T CD8+ en la infecció pel VIH. Aquests estudis ens permetran controlar o eradicar el reservori del VIH i traslladar aquestes troballes a altres infeccions víriques persistents. Volem caracteritzar els mecanismes de les cèl·lules T CD8+ per detectar les cèl·lules infectades latentment i entendre si aquestes pateixen una "disfunció/esgotament immune" durant la infecció activa i latent, ja que suposaria un obstacle important per a la remissió i la curació del VIH. En aquesta línia d'investigació també hem desenvolupat nous models experimentals per reactivar i eliminar el reservori viral i, d'aquesta manera, tenir una nova via per identificar nous agents reversors de la latència. Alhora, estem treballant en el disseny de noves immunoteràpies per revitalitzar o reforçar el sistema immunitari en el context d'infecció crònica.

— **Immunitat cel·lular contra el SARS-CoV2.** Caracteritzar la immunitat de cèl·lules T en la infecció pel SARS-CoV-2 tant en el context de la infecció natural com per la induïda per la vacuna en individus sans i immunocomprometits.

FITES DEL 2021

Les fites de l'últim any dins de les línies estratègiques d'**IrsiCaixa** van ser les següents:

— **Immunopatogènesi.** Estudis de factors virològics i de l'hoste associats al control natural de la infecció, en concret del perfil de persona virèmics no-progressors (VNP). Aquest projecte, que és una col·laboració entre **IrsiCaixa** i la Universitat d'Oxford, ha estudiat també un grup reduït de persones amb un perfil VNP però que ha perdut el control virològic amb el temps. En col·laboració amb la Xarxa Espanyola de Recerca de la Sida (RIS) i la Universitat d'Oxford, aquest projecte té un article publicat (Colomer et al, JVI 2021) i un altre en procés de preparació.

— **Prevenició, erradicació i cura funcional.** Aquesta línia de recerca ha tingut èxit i està en contínua expansió durant aquest any. Actualment, aquesta línia de recerca està finançada per diversos projectes competitius liderats per la Dra. Prado (PI17/00164, GL19/00079) i un projecte recentment finançat a través del programa d'Investigació Sanitària de la Caixa (HR20-00218). El nostre treball en curs se centra en la identificació d'alteracions immunitàries a llarg termini mitjançant la combinació de citofluorimetria unicel·lular i bioinformàtica unicel·lular. Hem identificat alteracions irreversibles específiques del subconjunt dels receptors inhibidors (IR) en la composició de la memòria de les cèl·lules T CD8+ i del subconjunt efector. Aquests canvis es defineixen per l'expressió de TIGIT, TIGIT+TIM3 i postulen aquests marcadors per a la immunoteràpia. En aquesta línia, tenim els primers prototips provats in vitro i estem treballant per entendre el seu mode d'acció. A més, hem continuat els nostres estudis per avaluar la contribució de l'ICB actual com a estratègies curatives noves. També

hem continuat entenent el mecanisme de TRIM5 per controlar el reservori viral. Hem avaluat molècules candidates per analitzar el potencial antiviral en el context de les CD4+ infectades pel VIH-1. El model experimental establert s'ampliarà per provar molècules noves i més potents. Aquests estudis es van materialitzar en diverses publicacions, 2 pòsters al CROI21 i 3 pòsters a la conferència GESIDA. Aquesta línia de recerca ha donat lloc a col·laboracions nacionals i internacionals d'èxit que estan en curs (Buzon's Lab, VHIR, Barcelona, Sekaly Lab, Case Western USA).

— **Immunitat cel·lular del SARS-CoV-2.** VIRIEVAC ha estat treballant en l'avaluació de la resposta immunitària cel·lular a la infecció pel SARS-CoV-2 mitjançant el desenvolupament d'assajos immunitaris (ELISpot i citometria de flux). VIRIEVAC està caracteritzant les respostes de cèl·lules T davant CoV-2 en múltiples grups d'estudi en el context de la immunitat induïda natural i vacunal. Així mateix, VIRIEVAC continua participant en dos consorcis COVID-19 (KING i PROHEPIC19). Durant l'últim any, hem ampliat la col·laboració per treballar en el seguiment immunitari de les respostes de les cèl·lules T en assaigs clínics en curs per al desenvolupament de la vacuna CoV-2. Aquests estudis es van materialitzar en diverses publicacions, 2 pòsters al CROI21 i diverses xerrades convidades. Aquesta línia de recerca ha donat lloc a col·laboracions nacionals i internacionals d'èxit.

PERSPECTIVES PEL 2022

— **Consolidació i continuació de les línies de recerca existents** amb els següents objectius: 1) avançar en la identificació de mecanismes de control no patogènic del VIH, 2) identificar signatures immunològiques associades a respostes antivirals disfuncionals, 3) desenvolupar i validar prototips candidats per immunoterapèutics nous, i 4) avaluar molècules petites per controlar el reservori del VIH-1; 5) Ampliar la nostra investigació sobre la immunitat de les cèl·lules T envers el SARS-CoV-2.

— **Incrementar i potenciar la nostra internacionalització** mitjançant noves aliances i col·laboracions amb grups de recerca d'excel·lència d'Europa, EUA i Àfrica a la cerca de nous projectes i oportunitats de finançament.

8

PROJECTES EN MARXA

1

XERRADES A LA CONSULTA DE L'OMS SOBRE VACUNES CONTRA LA COVID-19

>10

PRESENTACIONS A CONFERÈNCIES



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Julia García Prado

Investigadors post-doctorals

Julieta Carabelli
Athina Kilpeläinen

Investigadors pre-doctorals

Oscar Blanch
Miguel Marín

Tècnics de laboratori

Esther Jiménez
Ruth Peña

Bioestadístics

Dan Ouchi
Gabriel Felipe Rodríguez

Investigadors visitants

Eudald Vehí, MsC en Medicina Translacional, Universitat de Barcelona
Femke Walraven, estada Erasmus, Universitat de Rotterdam, Països Baixos

PROJECTES GRIFOLS

TRIM5 BASED GENE-THERAPY APPROACHES TO INDUCIBLE CELLULAR RESISTANCE TO HIV

Investigadora sènior: Julia G. Prado

El projecte CELLRE-VIH té com a objectiu explorar els sensors cel·lulars innats, en particular les proteïnes TRIM5, per generar nous enfocaments basats en la teràpia gènica de la resistència cel·lular induïble al VIH-1. Es proposa un concepte innovador pel qual una única proteïna té el potencial autònom de connectar funcions immunitàries innates i adaptatives i induir resistència cel·lular al VIH-1.

BREAKING THE IMMUNE EXHAUSTION BARRIER TO RECOVER ANTIVIRAL IMMUNITY FOR A HIV-1 CURE

Investigadora sènior: Julia G. Prado

El projecte RECOViR té com a objectiu aportar nous coneixements sobre la regulació immunitària de les infeccions cròniques per IR, establint les bases i proposant la prova de concepte de noves teràpies immunològiques per a la cura del VIH-1. RECOViR també identificarà noves eines per a tractaments personalitzats i possibles biomarcadors de respostes al tractament. Es preveu que tots aquests desenvolupaments tinguin aplicacions de gran abast no només per a malalties infeccioses cròniques (VIH, HVB, TB o malària), sinó també per al càncer.

GENÒMICA MICROBIANA

PROJECTES CONCEDITS 2021

Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Catalonia: virologic surveillance and outbreak control

Finançament: La Marató de TV3

Data d'inici-final: 09.21-09.23

Supervisors de recerca: **Marc**

Noguera

Entitats participants: IrsiCaixa, IGTP

CovidSeq

Finançament: YoMeCorono

Data d'inici-final: 01.21-12.21

Supervisors de recerca: **Roger**

Paredes, Marc Noguera Julián

Entitats participants: IrsiCaixa

PREMIS I MÈRITS

Roger Paredes, membre del Comitè Científic Assessor de la COVID-19 al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

PRESENTACIÓ

Treballem per detectar els determinants microbiològics involucrats en la regulació immunitària tant en un context de salut com de malaltia. Aquest coneixement permetrà el desenvolupament de nous biomarcadors obtinguts a partir del microbioma que serviran per fer una estratificació clínica dels pacients i portarà al descobriment de noves teràpies per prevenir, millorar o, fins i tot, curar el VIH i altres malalties influenciades pel sistema immunitari. El nostre treball requereix l'ús de tècniques de seqüenciació de nova generació i anàlisi de Big Data. Gràcies a la prèvia experiència i al coneixement acumulat en el camp de les malalties infeccioses, vam poder respondre a l'emergència sanitària causada per la COVID-19 i contribuir a la recerca del SARS-CoV-2. Actualment, les nostres principals àrees d'interès són:

1. Entendre el rol del microbioma intestinal en la prevenció, la patogènesi i la curació de la infecció pel VIH

Estudiem: a) la influència del microbioma intestinal en la capacitat de les persones que viuen amb el VIH per aconseguir una reconstitució immunitària adequada, controlar la replicació del VIH-1 i limitar la inflamació crònica associada al virus. b) La capacitat del microbioma humà per augmentar l'eficàcia de la immunoteràpia contra el VIH i les estratègies de curació. c) La capacitat de microbis específics de la mucosa per protegir els humans de la infecció pel VIH.

Identifiquem: a) biomarcadors derivats del microbioma humà que permeten estratificar les persones infectades pel VIH amb finalitats de recerca i clíniques. b) Nous conceptes basats en el microbioma per millorar la salut de les persones amb VIH i prevenir noves infeccions.

Desenvolupem: a) softwares basades en núvols d'informació que permeten l'anàlisi i interpretació massiva de dades de seqüències per a la resistència al VIH (paseq.org) i l'anàlisi de microbiomes. b) Dispositiu intestí en un xip (gut-on-a-chip) per avaluar els efectes mecànics de la microbiota sobre el sistema immunitari, en col·laboració amb el Centro Nacional de Microelectrónica.

2. Estudiar el rol del microbioma intestinal en altres malalties regulades per la immunitat.

a) En col·laboració amb el Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), investiguem el rol del microbioma intestinal en el transcurs del càncer colorectal. b) En col·laboració amb la Fundació ACE, investiguem la influència del microbioma humà en la patogènesi de la malaltia d'Alzheimer.

3. Estratègies de salut pública per contenir les resistències als tractaments contra el VIH a nivell global.

a) En col·laboració amb el grup ResNet de l'OMS i col·laboradors a l'Àfrica, desenvolupem i avaluem estratègies per contenir l'aparició de resistències als medicaments contra el VIH i maximitzar l'eficàcia de la teràpia antiretroviral (TAR) en entorns amb recursos limitats. b) En col·laboració amb l'OMS Europa, contribuïm a la iniciativa European Laboratory Initiative per integrar el diagnòstic del VIH, la tuberculosi i el VHC, i vincular l'atenció a Europa. c) Com a membres del grup IAS-USA, determinem les mutacions clau en la resistència als medicaments que s'utilitzaran per a la gestió clínica a tot el món. d) Contribuïm al desenvolupament de les directrius globals de tractament antiretroviral de l'OMS.

4. Investigació translacional sobre tractaments contra la COVID-19 i seqüenciació viral.

a) Durant la pandèmia COVID-19, el Dr. Paredes ha estat el Coordinador Nacional a nivell espanyol d'assaigs clínics aleatoritzats finançats per NIH/NIAID, uns assaigs que defineixen l'estàndard actual d'atenció d'aquesta malaltia en pacients hospitalitzats. A més, lidera la investigació clínica sobre diversos tractaments i estratègies terapèutiques tant per a pacients hospitalitzats com ambulatoris. b) Marc Noguera ha coordinat la posta a punt de la seqüenciació del SARS-CoV-2 dins del grup de Genòmica Microbiana i ha establert una col·laboració estratègica amb l'Hospital Germans Trias i Pujol per detectar a nivell d'epidemiologia catalana i espanyola les variants del SARS-CoV-2 que poden ser d'interès.

FITES 2021 I PERSPECTIVES PEL 2022

1. Microbioma

a) Hem descrit els primers canvis que es produeixen al microbioma intestinal després de la infecció pel VIH-1. Concretament, la infecció per aquest virus s'associa amb canvi dels virus eucariotes a la femta, la pèrdua transitòria de la riquesa taxonòmica bacteriana i la reducció a llarg termini de la riquesa de gens microbians. Una troballa rellevant en aquest camp és que, malgrat la resistència inicial al canvi, existeix una signatura específica del VIH en el bacterioma intestinal: depleció d'Akkermansia, Anaerovibrio, Bifidobacterium i Clostridium prèviament associat a la inflamació crònica, anergia de cèl·lules T CD8+ i trastorns metabòlics, identificats eventualment en persones amb infecció crònica pel VIH-1. Aquest estudi es va publicar a la prestigiosa revista Microbiome. b) El Canadian Institutes of Health Research ens ha nomenat co-IP d'un equip internacional amb dos projectes que tenen l'objectiu d'entendre el paper del microbioma vaginal en la salut de les dones, les respostes a vacunes, el metabolisme antiviral i el càncer de coll uterí. c) Hem començat el desenvolupament d'un intestí en un dispositiu xip per avaluar els efectes mecànics de la microbiota sobre el sistema immunitari. d) Hem organitzat diverses reunions importants sobre el microbioma, inclòs l'*International Human Microbiome Consortium Congress 2020* (Barcelona), els *Barcelona Debates on the Human Microbiome* i l'*International Workshop on Microbiome in HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment*.

2. VIH a nivell global

a) Des del 2015 fins a l'actualitat, el Dr. Paredes és membre del Grup de Resistències als Fàrmacs contra el VIH de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), responsable del desenvolupament de l'estratègia global per fer front a les resistències als tractaments contra el VIH-1. b) Hem començat a treballar com a assessors de la European Laboratory Initiative (ELI) de l'OMS en el grup de tuberculosi, VIH i hepatitis vírica, encarregat de delimitar l'estratègia europea per al diagnòstic integrat de tuberculosi, VIH i hepatitis viral. c) Vam participar en l'elaboració de les directrius de tractament antiretroviral de l'Organització Mundial de la Salut, que recomanaven per primera vegada el dolutegravir com a tractament de primera línia per a totes les persones amb VIH, incloses les dones embarassades, assumint un canvi de paradigma en l'estratègia global



1

PÀGINA WEB
DESENVOLUPADA PER FER
UN SEGUIMENT DE LES
VARIANTS DEL SARS-CoV-2
A ESPANYA

2

ARTICLES PUBLICATS A LA
REVISTA NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

1

ARTICLE PUBLICAT A LA
REVISTA THE LANCET
HIV

de la lluita contra infecció pel VIH. d) Vam participar en l'actualització de les pautes de tractament antiretroviral de l'OMS.

3. COVID-19

4 articles es van publicar al New England Journal of Medicine. a) *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report* va proporcionar la primera evidència clínica de que el remdesivir és efectiu en humans per al tractament del COVID-19. b) *ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report* confirma i amplia l'informe preliminar. c) *Baricitinib plus Remdesivir for the Treatment of Hospitalized Adults with COVID-19* demostra que el Baricitinib més el remdesivir és millor i més segur que el remdesivir sol per reduir el temps de recuperació i accelerar la millora clínica, especialment entre els pacients que necessiten flux d'oxigen alt o ventilació mecànica no invasiva. d) *A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19 Preliminary report of a randomized trial by the ACTIV-3/TICO LY-CoV555 study group* apunta a que l'anticòs monoclonal neutralitzant LY-CoV555, si s'administra amb remdesivir, no té eficàcia entre els pacients hospitalitzats amb COVID-19 sense fallada dels òrgans.

INVESTIGADOR PRINCIPAL Roger Paredes

Investigador associat
Marc Noguera

Investigadors post-doctorals
Alessandra Borgognone
Maria Casadellà
Francesc Català
Aleix Elizalde

Investigador pre-doctoral
Carlos Blázquez

Programadora
Carmen Fuentes

Tècnica de laboratori
Mariona Parera

PROJECTES GRIFOLS

MICROBIOME TRIGGERS OF ALZHEIMER DEMENTIA (MIND)

Investigador sènior: Roger Paredes

— Caracterització de la composició i el potencial funcional del microbioma fecal en humans: a) amb problemes cognitius però sense deteriorament cognitiu, b) amb discapacitat cognitiva lleu, i c) amb malaltia d'Alzheimer.

— Avaluació dels canvis del microbioma durant un any en persones amb problemes cognitius però sense deteriorament cognitiu.

— L'aportació d'evidències biològiques que el microbioma intestinal conté activadors i/o acceleradors de la malaltia d'Alzheimer.

THE GUT MICROBIOME IN HIV INFECTION: FROM MICROBIAL FUNCTION TO IMMUNE THERAPEUTICS (GIFT)

Investigador sènior: Roger Paredes

— Caracterització dels canvis d'espècie en el microbioma de micos Rhesus infectats pel SIV com a model per entendre els efectes de la infecció pel VIH-1 en el microbioma intestinal.

— Caracterització del perfil metatranscriptòmic de l'intestí durant l'estratègia de *kick-and-kill* per al tractament del VIH.

— L'aportació de proves biològiques del model de ratolí sobre la relació entre la composició de la microbiota i les vacunes de cèl·lules T.

IMMUNITAT CEL·LULAR I GENÈTICA DE L'HOSTE

PROJECTES CONCEDITS 2021

Eclipse Ts2R-FL Inverted Research Microscope

Finançament: Dormeur Foundation, Vaduz

Data d'inici-final: 07.21-06.24

Supervisor de recerca: **Christian Brander**

Entitats participants: IrsiCaixa

The epigenetic cascade of neurotropic viral infections

Finançament: Spanish Ministry of Science and Innovation

Data d'inici-final: 09.21-08.24

Supervisor de recerca: **Christian Brander**

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS

Boosted Flow Cytometry as a Diagnostic and Monitoring Tool for Virus/Pathogen specific T-Cell Immune Profiles in HIV, TB and COVID Diseases

Finançament: CaixaImpulse Validate

Data d'inici-final: 01.22-12.24

Supervisor de recerca: **Marta Ruiz-Riol**

Entitats participants: IrsiCaixa

RBD Dimer recombinant protein vaccine against SARS-CoV-2

Finançament: European Commission H2020

Data d'inici-final: 05.21 –

Supervisor de recerca: **Christian Brander, Julia García-Prado, Julià Blanco, Jorge Carrillo, Nuria Izquierdo-Usero**

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS, HIPRA

TESIS DOCTORALS

Títol: Systems biology for the identification of epigenetic biomarkers and host factors associated with HIV-1 control

Autora: **Bruna Oriol**

PREMIS I MÈRITS

Marta Ruiz-Riol, se li atorga la primera beca d'IrsiCaixa CaixaImpulse Validate per al desenvolupament comercial de la plataforma tecnològica Boosted Flow Cytometry

Christian Brander, obté finançament per comprar equipament per IrsiCaixa gràcies a la Fundació Dormeur

Beatriz Mothe, invitada a presentar dades recents sobre l'assaig clínic AELIX-002 de la vacuna terapèutica contra el VIH a la sessió Late Breaker del CROI 2021

Luis Romero, guardonat amb els New Investigator Awards de la Conferència HIVR4P per la seva destacada investigació

PRESENTACIÓ

La immunitat cel·lular és un procés crític en la defensa de l'hoste. El nostre grup pretén entendre els mecanismes reguladors (incloses les decisions sobre el destí de les cèl·lules T i impulsen la seva diferenciació, els punts de control immunitari i l'epigenètica) que modulen aquesta immunitat cel·lular en diferents poblacions de pacients. Això inclou persones amb infecció primerenca pel VIH, malaltia controlada i no controlada del VIH, així com persones amb o sense infecció pel VIH que van rebre trasplantaments d'òrgans sòlids. La nostra investigació també inclou persones que han estat diagnosticades amb un càncer provocat per virus, com el limfoma EBV (virus d'Epstein-Barr) o els càncers derivats del VPH (virus del papil·loma humà), així com persones d'edat avançada que sovint mostren un disminució de la competència immunitària. Estem explorant diferents vies, com la cel·lular, la genètica de l'hoste i l'especificitat de l'antigen de la immunitat antiviral per identificar la relació entre el sistema immunitari i el control del virus. Atès que diverses d'aquestes infeccions estan associades al desenvolupament de malalties neurològiques, també estem treballant per identificar marcadors associats a defectes neurofuncionals relacionats amb aquests virus. Els nostres estudis també inclouen l'anàlisi dels repertoris de receptors de cèl·lules T en les respostes cel·lulars contra els diferents virus. Mitjançant aquests estudis, pretenem determinar l'ontogènia molecular de les respostes immunitàries de les cèl·lules T i entendre el programa transcripcional d'aquestes cèl·lules per tal de guiar estratègies de vacunació terapèutica per induir una immunitat antiviral robusta, eficaç i duradora. També estudiem els possibles factors que regulen l'evolució del VHC (virus de l'hepatitis C) en pacients infectats pel VIH que s'han sotmès a trasplantament hepàtic i avaluem els determinants del sistema immunitari relacionats amb el rebuig d'òrgans renals en pacients amb infecció pel VIH que han rebut un trasplantament d'un òrgan infectat pel VIH. Addicionalment, seguim treballant en assaigs clínics que posen a prova diferents conceptes terapèutics de la vacuna contra el VIH. Aquests inclouen assaigs clínics amb immunògens autòlegs, una combinació d'immunògens de cèl·lules T i B i l'estudi del paper de la microbiota en el resultat de la vacunació terapèutica.

FITES 2021 I PERSPECTIVES PEL 2022

Durant l'any **2021**, hem revelat el cec de l'assaig clínic ALX-002, en el que s'utilitzen les combinacions de l'immunogen i vector HTI, una estratègia terapèutica contra el VIH desenvolupada a IrsiCaixa. Aquest assaig clínic ha aconseguit una supressió viral duradora en el 40% dels individus vacunats que sense una genètica HLA beneficiosa. Aquests són els resultats més significatius en l'àmbit de la vacunació terapèutica contra el VIH fins ara i continuem el desenvolupament d'aquestes vacunes en col·laboració amb la nostra spin-off AELIX Therapeutics, així com amb l'assaig clínic patrocinat per IrsiCaixa BCN-03. L'assaig BCN-03 és el primer assaig que combina vacunes potents de cèl·lules T i B per a ús terapèutic i ha demostrat tenir el potencial de reforçar la immunitat antiviral de les persones que reben la vacuna i que, per tant, aquestes puguin controlar el virus sense prendre tractament i fer-ho durant més temps i mantenint-lo a nivells més baixos. Paral·lelament, i en el context del consorci EAVI 2020 (European AIDS Vaccine Initiative), hem iniciat un estudi en primats no humans (NHP) que combinen la nostra vacuna contra les cèl·lules T amb alguns constructes per cèl·lules B immunogèniques (SOSIP). Aquest estudi ha mostrat que, en presència o absència d'un immunogen de cèl·lules T, hi ha una modulació de la resposta de les cèl·lules B específiques contra el virus i continuarà amb les vacunacions de reforç fins al 2022. A més, el 2021 hem publicat els resultats de l'assaig clínic CUTHIVAC-003, realitzat a Lima (Perú) i que comparava la immunogenicitat impulsada per l'administració intramuscular amb l'administració transcutània d'una vacuna basada en MVA-B. En aquest assaig també vam estudiar si la immunogenicitat in vivo d'aquestes vacunes estava directament relacionada amb la microbiota de l'individu vacunat, tal com el perfil epigenètic i l'expressió gènica en la infecció pel VIH afecten a la resposta a la vacunació. Aquests resultats constitueixen la base d'un estudi preclínic que estem realitzant dins del projecte MISTRAL, en el qual hem eliminat la microbiota natural murina abans de la vacunació amb vacunes HTI. Aquestes dades mostren que la microbiota natural és fonamental en la resposta a les vacunes i el desenvolupament d'una forta immunitat cel·lular. Actualment, estem realitzant experiments on la microbiota natural està sent substituïda per consorcis de bacteris específics amb la intenció d'impulsar respostes immunitàries més fortes amb la vacuna. Durant el 2021, l'anàlisi de la genètica de l'hoste, especialment els polimorfismes a la regió HLA, ha donat

resultats sorprenents. En estreta col·laboració amb químics estructurals i experts en immunitat innata de la UC Davis, vam poder explicar com les diferències menors en les molècules HLA-E poden afectar la funció de la resposta immune cel·lular adaptativa i innata a la infecció pel VIH i com això es podria traduir en fenotips immunitaris esgotats. Aquestes anàlisis també ens permeten identificar vincles directes entre la presència de cèl·lules T CD8 fol·liculars i la millora de la immunitat humoral davant la infecció pel VIH; ambdues són idees que podrien guiar les intervencions preventives i terapèutiques per a aquesta infecció. L'any 2021 també hem completat l'anàlisi dels factors de risc associats a la insuficiència d'òrgans hepàtics trasplantats entre grups amb infecció pel VIH i/o el VHC. Aquestes anàlisis es basen en la gran cohort espanyola de trasplantaments hepàtics, que inclou més de 1.000 pacients trasplantats de fetge, dels quals més de 270 persones estan infectades pel VIH. Els factors de risc per al rebuig d'òrgans identificats

4

CONFERÈNCIES EN
LES QUE EL GRUP HA
IMPARTIT XERRADES

20

PUBLICACIONS DEL
GRUP

15

PROJECTES EN
MARXA

incloïen la infecció pel VIH, una alta proporció de cèl·lules T CD4/8, una alta incompatibilitat HLA de classe I entre els òrgans donants i receptors, així com alts nivells d'aloreactivitat. La pandèmia provocada pel SARS-CoV-2 ens ha portat a invertir importants esforços per estudiar les implicacions epigenètiques en pacients amb COVID-19, especialment en individus amb COVID persistent que presenten manifestacions neurològiques. Hem col·laborat amb la Universitat de Stanford, la UC Davis i altres entitats de Barcelona per explorar possibles mecanismes epigenètics pels quals persisteixen els efectes de la infecció aguda pel SARS-CoV-2 al llarg del temps i com aquests esdeveniments poden afectar les funcions neurològiques. Aquestes anàlisis aniran acompanyades d'estudis sobre la infecció pel VIH, centrats en les conseqüències neurològiques a llarg termini de la infecció pel VIH. Les dades generades durant l'últim any han identificat diversos marcadors relacionats amb el reservori cerebral del VIH i la neurodeficiència relacionada amb la malaltia del VIH. Hem desenvolupat models in vitro que s'utilitzaran durant el proper any per identificar noves dianes terapèutiques per a aquests trastorns.



INVESTIGADOR PRINCIPAL Christian Brander

Investigadora associada
Beatriz Mothe

Investigadors post-doctorals
Samandhy Cedeño
Anuska Llano
Alex Olvera
Marta Ruiz-Riol
Sandra Silva
Cristina Peligero

Investigadors pre-doctorals
Bruna Oriol
Luis Romero
Clara Duran

Coordinador de la cohort clínica/
investigador clínic
Josep Coll

Tècnica de laboratori
Tuixent Escribà

PROJECTE GRIFOLS

IDENTIFICATION OF EPIGENETICALLY REGULATED PLASMA FACTORS ASSOCIATED WITH NEURO-DEGENERATION (NEURO-HIV)

Investigador sènior: Christian Brander | Investigadora principal: Marta Ruiz Riol

El ~50% de les persones que viuen amb el VIH desenvolupen algun tipus de neurodesordre associat al VIH, possiblement com a conseqüència de la persistència del reservori viral, la toxicitat del tractament i la inflamació al cervell. El nostre objectiu és identificar els factors del plasma de sang perifèrica associats al control del VIH i que tenen un vincle fisiològic amb la neurofunció. Durant l'últim any vam realitzar anàlisis de proteomes a partir de plasma de persones infectades pel VIH no tractades. Així vam poder identificar la sirtuïna 2 (SIRT2), el factor més rellevant associat a les càrregues virals de VIH en el plasma i als nivells de VIH-proviral en PBMC (cèl·lula mononuclear de sang perifèrica). SIRT2 també va mostrar una forta correlació amb diferents marcadors de dany neuronal, així com els nivells del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), la proteïna Tau associada als microtúbuls (MAPT) i el polipèptid lleuger del neurofilament (NFL) al plasma, CSF i teixit cerebral de persones amb infecció pel VIH. El posterior estudi dels nivells de SIRT2 presents en el plasma d'individus amb la infecció pel VIH als que se'ls ha avaluat neurològicament de manera longitudinal va mostrar que, els participants d'aquesta cohort que havien iniciat més tard la TAR, tenien nivells elevats de SIRT2 en el plasma. Aquest factor també es va associar amb la involució cerebral i una funció neuronal reduïda, destacant la importància del diagnòstic precoç del VIH i la ràpida iniciació del tractament.

INTERACCIONS VIRUS-HOSTE (VIHIT)

PROJECTES CONCEDITS 2021

In vitro antiviral screening of compounds provided by Pharma Mar on Ebola virus entry and on the replication of HIV-1, Zika and SARS-CoV-2

Finançament: PharmaMar

Data d'inici-final: 01.21- 12.22

Supervisor de recerca: **Ester Ballana, Nuria Izquierdo-Useros**

Entitats participants: IrsiCaixa

Validation of a lateral flow system for the detection of structural proteins of SARS-CoV-2

Finançament: LincBiotech S.L.

Data d'inici-final: 02.21- 02.22

Supervisor de recerca: **Ester Ballana, Marta Massanella**

Entitats participants: IrsiCaixa

BEQUES CONCEDIDES 2021

PERIS suport de personal

Finançament: Department of Health of Generalitat de Catalunya

Entitats participants: IrsiCaixa

Data d'inici-final: 07.21- 12.23

Estudiant becada: Eurne García-Vidal

Supervisor de recerca: **Ester Ballana**

PREMIS I MÈRITS

Millor presentació oral en el 51è Congrés Espanyol de nefrologia per l'estudi *ACE2 function and SARS-CoV2 virus*, en col·laboració amb el Grup de Recerca en Nefrologia de l'IMIM

SAMHD1 confers resistance to platinum-based drugs through modification of DNA damage response by Gutierrez-Chamorro et al. va ser seleccionat com un dels millors posters durant l'EACR 2021 Virtual Congress.

Ester Ballana, editora associada a la revista *Frontiers in Virology*, secció de Vacunes i Antivirals.

Ester Ballana, membre del Consell Assessor Científic Intern de l'IGTP.

Ifeanyi Ezeonwumelu, millor presentació oral a la XX Jornada de Virologia 2021 al 3r Simposi sobre Recerca en Coronavirus.

PRESENTATION

El nostre enfoc de recerca és l'estudi i caracterització de l'activació del sistema immunitari innat mediada pel metabolisme dels àcids nucleics. Estudem el seu paper en diferents malalties humanes caracteritzades per un desequilibri en els nivells d'àcid nucleic intracel·lular, com ara infeccions víriques, malalties inflamatòries o càncer, amb l'objectiu de desenvolupar noves estratègies terapèutiques. Actualment el nostre grup està treballant en dues grans línies de recerca:

1. Identificació i caracterització de factors cel·lulars en infeccions víriques. Hem estat treballant en la caracterització de les interaccions VIH-hoste en diferents etapes de la replicació del virus, centrant-nos especialment en la descripció dels mecanismes de proliferació cel·lular associats a la capacitat de replicació del VIH-1 per tal d'identificar dianes cel·lulars que afecten la progressió del cicle cel·lular i la proliferació del VIH. El grup està treballant actualment en un conjunt de factors cel·lulars en diferents estadis de desenvolupament, que van des de la identificació i validació de noves dianes fins al seguiment de fàrmacs aprovats per al tractament. Un cop validats, aquests factors cel·lulars poden esdevenir objectius per al desenvolupament de noves teràpies antivirals. Des de l'abril de 2020, el nostre grup també s'ha centrat en entendre la infecció pel SARS-CoV-2 i la seva patogènesi associada. S'ha desenvolupat un mètode per quantificar la càrrega viral del SARS-CoV-2 en pacients amb COVID-19. També s'està treballant per dilucidar el paper de la resposta immunitària innata en la patogènesi de la COVID-19, així com per desxifrar i caracteritzar els esdeveniments primerencs que podrien determinar el transcurs de la infecció. Tenim un interès particular en les proteïnes cel·lulars que podrien ser importants pel desenvolupament de noves estratègies terapèutiques contra les infeccions víriques.

2. Funció immunitària innata en infeccions virals i càncer. Els mecanismes que controlen la interfície entre el metabolisme dels àcids nucleics i la seva detecció pel sistema immunitari determinen l'aparició i el tractament de malalties com les infeccions víriques i el càncer. El grup està treballant actualment en el desenvolupament i validació de SAMHD1 com a biomarcador de resposta terapèutica als anàlegs de nucleòsids que s'utilitzen actualment per tractar infeccions virals i càncer. També està treballant en la descripció i la caracterització de les dianes cel·lulars que determinen la resposta immunitària antiviral i antitumoral, amb un èmfasi particular en la identificació de noves estratègies immunoterapèutiques.

FITES 2021

El grup ha assolit les següents fites:

— **Identificació de nous factors cel·lulars implicats en infeccions víriques.** La nostra investigació segueix determinant els factors cel·lulars que afecten les infeccions víriques, amb especial atenció al paper dels factors immunitaris innats com a possibles dianes terapèutiques per a les infeccions víriques agudes i cròniques.

— **Avenços en la investigació de la infecció pel SARS-CoV-2.** El nostre grup va desenvolupar un mètode per determinar la càrrega viral en pacients amb COVID-19 que va permetre quantificar més de 5.000 mostres, inclosos pacients de diferents cohorts d'estudi, diversos teixits de models animals i avaluació de la infecció in vitro en línies cel·lulars i cultius 3D. En col·laboració amb la Dra. Marta Riera del Departament de Nefrologia de l'IMIM, el nostre grup també va desenvolupar un mètode per

estudiar la interacció virus-receptor, que va donar lloc a la nostra primera publicació conjunta (Gutierrez-Chamorro et al., Virus 2021).

— **Identificació i validació de biomarcadors pronòstics i predictius en pacients amb càncer.** En col·laboració amb el grup de recerca ICO-Badalonà B-ARGO, el nostre grup ha finalitzat un estudi retrospectiu en pacients amb diferents tipus de càncer que ha avaluat el valor predictiu i pronòstic de SAMHD1. En col·laboració amb la Dra. Mireia Margelí, cap de la Unitat Funcional de Càncer de Mama de l'ICO-Badalonà, el nostre grup també ha iniciat la caracterització immunofenotípica de pacients amb càncer de mama tractades amb inhibidors de CDK4/6.

PERSPECTIVES PEL 2022

El nostre objectiu és desenvolupar estratègies terapèutiques noves i més efectives per combatre les infeccions virals i el càncer. Mantindrem el focus en els estudis d'interaccions hoste-virus, basats en la inhibició de les interaccions clau entre dianes virals i cel·lulars, per tal d'establir mecanismes d'acció, determinar el paper que tenen els factors cel·lulars en diferents etapes de replicació viral i avaluar noves dianes terapèutiques. Gràcies a la fructífera col·laboració amb B-ARGO, la identificació i validació de biomarcadors pronòstics i predictius en pacients amb càncer entrarà en una nova fase centrada en l'estudi en profunditat de les cohorts de càncer de mama.

La consolidació dels grups de recerca i la millora del finançament competitiu també representaran els objectius bàsics per al 2022.

1 GRUP DE Joves INVESTIGADORS DARRERE D'UN MATEIX OBJECTIU

6 CONTRACTES COMPETITIUS EN MARXA PEL PERSONAL INVESTIGADOR

4 INVITED TALKS IN SCIENTIFIC MEETINGS



PRINCIPAL INVESTIGATOR

Ester Ballana

Associate Researcher

Roger Badia

Post-doc researchers

Eduarne García-Vidal

Eva Riveira-Muñoz

Pre-doc researchers

Ifeanyi Jude Ezeonwumelu

Eudald Felip

Lucía Gutiérrez

GRIFOLS PROJECT

NEW CELL TARGETS FOR HIV CURE (NECETAR)

Investigadora sènior: Ester Ballana

La teràpia antiretroviral és eficaç per reduir la càrrega viral circulant a nivells indetectables, però no cura la infecció pel VIH. Tot i ser prometedores, les estratègies actuals de "xoc i mort" dirigides a la reactivació del VIH latent i la posterior eliminació de les cèl·lules infectades no han aconseguit proporcionar una cura funcional per a la infecció pel VIH. Basats en la necessitat de nous agents i estratègies per aconseguir una neteja eficient del reservori latent, els objectius del projecte són:

- Identificar nous objectius cel·lulars associats a l'establiment i reactivació de latència del VIH-1. Un major coneixement dels mecanismes de latència, persistència i reactivació del VIH proporcionarà nous objectius per al desenvolupament de medicaments.
- Identificar compostos químics que reactiven el VIH-1 latent i/o limiten la persistència. Un cop identificat, es caracteritzarà el mecanisme d'acció dels nous agents que reverteixen de latència.
- Proposar i validar noves estratègies terapèutiques per a la cura del VIH, soles o en combinació amb els tractaments actuals.

RETROVIROLOGY AND CLINICAL STUDIES (GREC)

PROJECTS CONCEDETS 2021

EU Research Scholars Program in HIV

Finançament: GILEAD

Data d'inici-final: 07.21 - 06.23

Supervisor de recerca: **Sara Morón-López**

Entitats participants: IrsiCaixa

Discovery of novel inhibitors of HIV-1 RNA biogenesis based on the inhibition of the ribonucleoprotein RRE-Rev

Finançament: Generalitat Valenciana

Data d'inici-final: 01.21- 11.24

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**, José Alcamí, Vicente Marchán

Entitats participants: IrsiCaixa, ISCIII, University of Barcelona, Catholic University of Valencia

Reversing Immune Dysfunction for HIV-1 eradication

Finançament: National Institutes of Health (NIH)

Data d'inici-final: 08.21- 04.26

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**, María Salgado

Entitats participants: IrsiCaixa, Emory University, University of Southern California, Scripps Research College

Elimination of the HIV latent reservoir by using novel anti-CD4 chimeric antigen receptor T cells

Finançament: Spanish Ministry of Science and Innovation

Data d'inici-final: 09.21- 08.24

Supervisor de recerca: **María Salgado**

Entitats participants: IrsiCaixa, Josep Carreras Leukaemia Research Institute

High-throughput synthetic biology platform for surveillance and therapeutics development against current and future SARS-Coronaviruses

Finançament: La Marató de TV3 Foundation

Data d'inici-final: 07.21- 07.24

Supervisor de recerca: **María Salgado**, Rafael Sanjuan

Entitats participants: IrsiCaixa, IBE (CSIC:UPF), UPF

TESIS DOCTORALS

Títol: Identification of immunovirological factors that determine an extremely low viral reservoir: approaching the cure of HIV-1 infection

Autor: **Cristina Gálvez**

Títol: Impact of a SIGLEC1 null variant on the pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis infection

Autor: **Susana Benet**

PREMIS I MÈRITS

Sara Morón-López, se li concedeix un programa de beca de recerca de la UE en VIH

PRESENTACIÓ

El nostre grup se centra en caracteritzar els mecanismes immuno-virològics de la patogènesi viral en malalties humanes, com ara el VIH-1, el virus de l'Ebola, els arenavirus i, més recentment, el SARS-CoV-2. El nostre programa translacional té l'objectiu final d'investigar noves estratègies terapèutiques virals potencials, especialment en l'àmbit del VIH/SIDA, a través de la investigació tant bàsica com aplicada. Treballem estretament amb altres grups de recerca d'**IrsiCaixa** i amb instituts biomèdics nacionals i internacionals, centrant-nos en tres àrees prioritàries de la recerca del VIH: la cura del VIH, la patogènesi viral mediada per les cèl·lules dendrítiques i els fenotips extrems d'infecció pel VIH. Com a conseqüència de la pandèmia de la COVID-19, hem ampliat la nostra investigació a la patogènesi del SARS-CoV-2, implementant models d'organoides per avaluar la infecció viral i la resposta inflamatòria.

FITES 2021

1. La cura del VIH-1

— Es concedeix a GREC el programa Martin Delaney Collaboratory "Reversing Immune Dysfunction for HIV Eradication" otorgat pel National Institute of Health (2021-26), juntament amb 10 socis internacionals.

— Rebem el projecte "Elimination of the HIV latent reservoir by using novel anti-CD4 chimeric antigen receptor T cells" del Ministeri Espanyol per la Ciència i la Innovació (2021-23).

— Concedit el projecte "Discovery of novel HIV-1 ARN biogenesis inhibitors based on disrupting the RRE-Rev ribonucleoprotein", otorgat per la Generalitat Valenciana (2021-23), juntament amb 3 centres col·laboradors més.

— L'article "VIP-SPOT: an innovative assay to quantify the productive HIV-1 reservoir in the monitoring of cure strategies" es publica a la revista mBio i s'omple l'aplicació d'una patent relacionada amb aquest test.

— L'article "Atlas of the HIV-1 reservoir in peripheral CD4 T cells of individuals on successful antiretroviral therapy" publicat a mBio.

— L'article: "ABX464 decreases the total HIV reservoir and HIV transcription initiation in CD4+ T cells from HIV-infected ART-suppressed individuals" publicat a Clinical Infectious Diseases.

— Es publiquen a la revista Infectious Diseases and AIDS dos articles que detallen el rol del reservori del VIH-1 en pacients pediàtrics.

— L'article "Provirus reactivation is impaired in HIV-1 infected individuals on treatment with dasatinib and antiretroviral therapy" publicat a Biochemical Pharmacology.

2. Rol de les cèl·lules mieloides en la patogènesi viral

— L'article "Dissemination of Mycobacterium tuberculosis is associated to a SIGLEC1 null variant that limits antigen exchange via trafficking extracellular vesicles" publicat a la revista Extracellular Vesicles.

— L'article "Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies" publicat a la revista Nature.

3. Fenotips extrems de la infecció pel VIH

— Article "Viral and cellular factors leading to the loss of CD4 homeostasis in HIV-1 viremic nonprogressors" publicat a Journal of Virology.

4. SARS-CoV-2

— Es concedeix al grup i a 2 centres col·laboradors el projecte "Neurodegeneration triggered by SARS-CoV-2: brain organoids as an analytical and predictive model" otorgat per la Marató de TV3 (2021-23).

— El grup rep el projecte "High-throughput synthetic biology platform for surveillance and therapeutics development against current and future SARS-coronaviruses" de la Marató de TV3 (2021-23), juntament amb 2 socis més.

— S'aprova una extensió del projecte "Examining vascular dysfunction related to SARS-CoV-2 infection using human in vitro vessels" per Merck (2021-22). Juntament amb un altre col·laborador, es durà a terme aquest projecte com a part del programa "3D human organoids for biomarker identification and treatment assessment in COVID-19 (3D4COVID)".

- L'article "Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies" es publica a Nature.
- L'article "Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths" es publica a Science Immunology, com a part del consorci COVID Human Genetic Effort.

PERSPECTIVES PEL 2022

- Determinar com mesurar el reservori a la sang i els teixits.
- Explorar els factors virals i de l'hoste que determinen la persistència viral i la dinàmica del reservori del VIH.
- Desenvolupar estratègies per aconseguir reduccions substancials en el tamany del reservori, especialment del reservori que té la capacitat de rebrotar.
- Desenvolupar estratègies de restauració del sistema immunitari basades en factors del virus o de l'hoste que permetin aconseguir un control del virus i del rebrot viral en absència de tractament.
- Identificar i caracteritzar molècules petites amb mecanismes d'acció nous que bloquegin específicament la biogènesi de l'ARN viral.
- Refinar els anticossos monoclonals humanitzats α CD169, per tal d'optimitzar la seva capacitat per bloquejar el VIH-1, el virus de l'Ebola i la transmissió del SARS-CoV-2 per via de cèl·lules mieloides.
- Dissenyar nanopartícules dirigides específicament a la molècula CD169 de les cèl·lules mieloides com a mecanisme de

6 PROJECTES DE RECERCA

16 PUBLICACIONS PUBLICADES A REVISTES AMB REVISIÓ PER PARELLS

2 TESIS DOCTORALS DEFENSES

transport de fàrmacs i immunògens.

- Dissenyar eines nanotecnològiques basades en les capacitats d'adhesió del CD169 als virus amb envolta, així com a les vesícules extracel·lulars.
- Explorar el rol de les interaccions virus-hoste en fenotips extrems de la infecció pel VIH-1, incloent no-progressors virèmics, un perfil de persona que manté un sistema immunitari sense danys tot i tenir alts nivells de virus.
- Estudiar les bases funcionals i mecàniques de la infecció pel SARS-CoV-2 utilitzant models organoides.



INVESTIGADOR PRINCIPAL Javier Martínez-Picado

Investigadora associada
María Salgado

Investigadors post-doctorals
Jakub Chojnacki
Sara Morón-López
Patricia Resa-Infante

Investigadors pre-doctorals
Ángel Bayón
Silvia Bernal
Cristina Gálvez
Fernando Laguía
Xabier Muñiz

Tècnics de laboratori
Itziar Erkizia
M^a Carmen García
M^a Carmen Puertas

Gestora de projectes i cohorts
Judith Dalmau

Bioestadístic
Víctor Urrea

PROJECTES GRIFOLS

CUTTING EDGE STRATEGIES ON HIV CURE (VIROCURE)

Investigador sènior: J. Martínez-Picado

Investigadores principals: María Salgado, Maria Carmen Puertas
Aquest projecte té els següents objectius:

- Desenvolupar i avaluar noves tecnologies de sensibilitat millorada (VIP-SPOT, mVOA, etc.) per detectar i quantificar la persistència viral en mostres de sang i teixits.
- Dissenyar i avaluar estratègies mèdiques destinades a aconseguir una remissió del VIH sense ART (és a dir, teràpies que combinin nous compostos antivirals i immunomoduladors que es provin en les nostres cohorts úniques amb reservoris virals extremadament baixos).

NEW TECHNOLOGIES MIMICKING VIRUS-CELL INTERACTION TO FIGHT INFECTIOUS DISEASES (SIGTECH)

Investigador sènior: J. Martínez-Picado
Investigadora principal: Patricia Resa-Infante
En col·laboració amb: Nuria Izquierdo-Useros

- Generar una versió humanitzada del millor anticòs monoclonal de bloqueig murí (mAb) contra la proteïna Siglec-1, capaç de bloquejar la captura del VIH i la trans-infecció, així com la captura i fusió de partícules similars al virus de l'Ebola, processos essencials d'infecció en cèl·lules mieloides primàries.
- Desenvolupar nano-vehicles mitjançant biomaterials clínicament aprovats que permetin la construcció de nanopartícules amb finalitats terapèutiques. Veure si l'enginyeria de glicol de nanopartícules dissenyades per a ús clínic pot induir la reactivació de la latència del VIH-1 i desencadenar el control antiviral immunitari.
- Crear una plataforma de detecció basada en la capacitat del receptor Siglec-1 per diagnosticar la diferents virus amb embolcall i aïllar exosomes en biòpsies líquides de pacients amb càncer.

HIV AND HCV GENETIC AND PHENOTYPIC VARIABILITY

PREMIS I MÈRITS

Miguel Ángel Martínez, editor associat de la revista *Frontiers in Microbiology*.

Miguel Ángel Martínez, editor de la revista *Microbiology Spectrum*

Miguel Ángel Martínez, membre del consell editorial de la revista *Virus*

Miguel Ángel Martínez, editor convidat pel *Viruses Special Issue 'HIV-HCV Co-infection'*

PRESENTACIÓ

Els interessos de recerca del nostre grup se centren en comprendre els mecanismes moleculars implicats en la patogènesi dels virus que afecten els humans. En les dues últimes dècades, s'està estudiant com la variabilitat genètica del VIH-1 i el VHC ha influït en la patogènesi del virus, la immunogenicitat i la resposta a la teràpia antiviral (revisió bibliogràfica de Martínez i Franco, *Virus* 2021a; Martínez, *Viruses* 2021b). Recentment, hem explorat com les mutacions de codons sinònims afecten l'expressió de la proteïna del VIH-1 i la capacitat de replicació del virus. Els biaixos de codons o parells de codons i les freqüències de dinucleòtids de l'ARN del VIH-1 (per exemple, CpG/UpA) afecten la resposta innata de l'hoste, la latència del virus i la patogènesi (revisió de Jordan-Paiz, Franco i Martínez, *Frontiers in Microbiology* 2021). Pel que fa referència als nostres estudis sobre VHC, estem quantificant els nivells de microARN circulants en plasma (miARNs) com a biomarcadors de la progressió de la malaltia hepàtica en pacients infectats pel VIH-1 i/o el VHC. Es calcula que els miARNs regulen més de la meitat del transcriptoma humà. La manca de biomarcadors disponibles per diagnosticar i predir diferents estadis de la malaltia hepàtica (per exemple, NAFLD i NASH) és actualment un dels principals reptes als quals s'enfronta la comunitat mèdica. Finalment, hem plantejat la hipòtesi de dissenyar un agent antiviral alternatiu dirigit a miARN específics associats a la infecció pel SARS-CoV-2 i la posterior manifestació de la COVID-19.

FITES 2021

1. Recodificació del genoma sinònim del VIH-1

Per desxifrar el mecanisme subjacent implicat en l'atenuació del virus mitjançant la desoptimització de parells de codons sinònims, vam optimitzar i desoptimitzar el biaix del parell de codons del gen que codifica per l'embolcall del VIH-1 (Jordan-Paiz, Franco i Martínez *Cells* 2021). Vam determinar que la desoptimització de la proteïna CBP de l'embolcall no sempre generava atenuació, mentre que l'optimització del biaix de parells de codons va atenuar la replicació del virus a les cèl·lules MT-4. A més, l'atenuació del virus es va correlacionar amb la reducció de la producció de proteïnes de l'embolcall però no amb la disminució de la síntesi d'ARN viral. Un fet interessant és que, en el nostre model, augmentar el nombre de dinucleòtids CpG a l'extrem 5' de l'embolcall no va reduir la capacitat de replicació del VIH-1. Aquests resultats indiquen que factors diferents relacionats amb el biaix de parells de codons o el contingut de CpG poden haver afectat l'aptitud viral de les variants d'estudi recodificades sinònimament. Les nostres troballes proporcionen proves de que l'atenuació associada a la recodificació del biaix de codons pot afectar l'eficiència de la traducció. A més, vam demostrar que un increment en el nombre de CpG a l'extrem 5' de l'embolcall del VIH-1 no sempre s'associa amb una capacitat reduïda de replicació del virus. Tot i que la desoptimització de parells de codons ha estat principalment utilitzada per atenuar virus, els nostres resultats amplien la utilitat d'aquest enfocament per a altres aplicacions biotecnològiques, per exemple, per atenuar una seqüència vectorial. Aquest mètode té el potencial d'afegir mecanismes sinèrgics a altres enfocaments d'optimització o desoptimització de seqüències.

2. miARNs com a biomarcadors de malalties i dianes antivirals

Durant els últims anys el nostre objectiu ha estat explorar la capacitat dels miARNs circulants en plasma per predir la progressió de la fibrosi hepàtica (és a dir, preveure la malaltia a l'estadi F0-1) o altres paràmetres clínics. Per aconseguir-ho, vam realitzar una anàlisi de seqüenciació profunda a gran escala de l'expressió de miARNs en mostres de plasma dels pacients amb VIH coinfectats amb 1/VHC que no presentaven fibrosi hepàtica (estadi de fibrosi F0-1) (Franco, Buccione et al *AIDS* 2021a). Després de 10,3 anys de mitjana, el 57% d'aquests pacients van desenvolupar fibrosi hepàtica (estadi F2-4) i el 43% es va mantenir sense signes de fibrosi hepàtica. És important destacar que vam identificar un perfil de set miARNs: 100-5p, 192-5p, 99a-5p, 122-5p, 125b-2-3p, 1246 i 194-5p, que estaven altament correlacionats amb la progressió cap a la fibrosi hepàtica. Els nostres resultats van demostrar que els nivells

de miARN circulants tenien potencial per predir la progressió de la fibrosi hepàtica abans de la detecció clínica de fibrosi hepàtica o signes clínics significatius, com transaminases o plaquetes hepàtiques elevades. A més, en aquesta cohort de pacients coinfectats pel VIH-1/VHC també vam identificar que els polimorfismes d'un sol nucleòtid de l'hoste en PNPLA3, ADAR-1 i IFIH1 estan associats amb fibrosi hepàtica avançada (Franco, Horneros et al AIDS 2021b). En general, els nostres resultats podrien facilitar les prediccions de la progressió de la lesió hepàtica en pacients amb infeccions pel VIH-1. Per determinar si els miARNs de plasma circulants poden ser possibles biomarcadors de la inflamació, la coagulació, la malaltia pulmonar i la progressió d'altres malalties d'òrgans (Martínez Frontiers in Immunology 2021; Martínez and Franco Hepatology Communications 2021), vam realitzar una anàlisi de seqüenciació profunda a gran escala de la seqüenciació de petits ARNs en mostres de plasma de pacients infectats pel SARS-CoV-2 (Franco et al manuscrit en preparació 2021). Els nostres resultats indiquen que hi ha miARN circulant directament implicat en la infecció pel SARS-CoV-2 i que es pot utilitzar com a biomarcador eficaç de COVID-19.

PERSPECTIVES FOR 2022

En un futur proper, continuarem estudiant les bases moleculars per determinar com la variabilitat del genoma del VIH-1 afecta a la patogènesi del virus. També esperem explorar més a fons les interaccions entre els miARN de l'hoste i el SARS-CoV-2. Concretament, pretenem: 1) estudiar l'impacte de la resposta innata, com ZAP o Schlafen 11, en la determinació del contingut de nucleòtids del VIH-1 i la capacitat de replicació i evolució del virus, 2) caracteritzar els mecanismes d'inducció de la resposta immunitària associada al contingut de nucleòtids del genoma de l'ARN del VIH-1, 3) correlacionar els nivells sanguinis de miARNs i càrrega viral del SARS-CoV-2 i 4) identificar miARNs que poden regular i impulsar directament una resposta a la COVID-19. Els miARNs específics podrien representar una estratègia de tractament antiviral eficaç.

10

ARTICLES PUBLICATS
A REVISTES AMB
REVISIÓ PER PARELLS

2

PROJECTES ACTIUS
SOBRE VIH, SARS-
COV-2 I VHC



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Miguel Ángel Martínez

Investigador post-doctoral
Sandra Franco

VIROLOGIA I IMMUNOLOGIA CEL·LULAR (VIC)

PROJECTES CONCEDITS 2021

Identification and validation of early biomarkers of acute COVID-19 to predict evolution

Finançament: La Marató de TV3

Data d'inici-final: 07.21 - 07.24

Supervisor de recerca: **Julià Blanco**

Entitats participants: IrsiCaixa, IRB Barcelona, Parc Taulí

Development of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2

Finançament: Glòria Soler Foundation

Data d'inici-final: 07.21 - 07.24

Supervisor de recerca: **Julià Blanco**

Entitats participants: IrsiCaixa

Impact of HIV envelope function and antigenicity on elite control of HIV replication

Finançament: ISCIII

Data d'inici-final: 01.21 - 12.23

Supervisor de recerca: **Julià Blanco**, Concepción Casado

Entitats participants: IrsiCaixa, ISCIII, IBIS, Universitat de La Laguna

Immunity against SARS-CoV-2

Finançament: campanya de mecenatge YoMeCorono

Data d'inici-final: 01.21 - 12.23

Supervisor de recerca: **Julià Blanco**

Entitats participants: IrsiCaixa

Engineered enveloped VLP's with high-density antigen coating. A proof of concept for their application in animal health. FeLV vaccines

Finançament: HIPRA

Data d'inici-final: 12.21 - 05.22

Supervisor de recerca: **Julià Blanco**

Entitats participants: IrsiCaixa

RBD Dimer recombinant protein vaccine against SARS-CoV-2

Finançament: Comissió Europea H2020

Data d'inici-final: 05.21 -

Supervisors de recerca: **Christian Brander, Julia García-Prado, Julià Blanco, Jorge Carrillo, Nuria Izquierdo-Useros**

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS, HIPRA

TESIS DOCTORALS

Títol: HIV-1 Virus-Like Particles engineered to display a high antigen density

Autor: **Ferran Tarrés**

PREMIS I MÈRITS

Julià Blanco, membre del Comitè Científic Assessor de la COVID-19 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

PRESENTACIÓ

El nostre grup manté el focus en la glicoproteïna de l'embolcall del VIH (Env) com a principal objectiu de les vacunes preventives i un objectiu important pels tractaments contra el VIH, buscant estratègies òptimes per curar o erradicar funcionalment la sida. El nostre treball sobre vacunes contra el VIH es basa en una nova plataforma VLP altament immunogènica, mentre que els enfocaments terapèutics es basen en el disseny d'anticossos sintètics amb una activitat antiviral millorada. Tots dos enfocaments s'han estès a altres malalties infeccioses rellevants per a la salut humana i a les immunoteràpies contra el càncer. A més, la nova pandèmia del SARS-CoV-2 ha estat un focus addicional rellevant de la nostra investigació. En aquest context de recerca altament dinàmic, el nostre grup ha mantingut tres grans línies de recerca, equilibrant els diferents objectius:

1. **Translació del coneixement sobre la glicoproteïna de l'embolcall del VIH (Env) i la seva resposta humoral al desenvolupament de vacunes preventives contra el VIH**

a) Anàlisi de les funcions d'Env i les respostes naturals provocades per la infecció.

b) Aquest treball ha permès el desenvolupament de nous antígens basats en seqüències Env específiques (en col·laboració amb l'ISCIII i el BSC) que seran provats com a vacunes candidates. c) El desenvolupament d'anticossos sintètics (**AlbaJuna Therapeutics**) ha completat un estudi en primats no humans i està en marxa la producció de GMP per a un assaig clínic de fase I en humans.

2. **Estenent la plataforma de vacuna VLP a altres malalties**

a) Vacunes FeLV, en col·laboració amb HIPRA. Hem aplicat la nostra tecnologia VLP a un retrovirus diferent. b) La nostra col·laboració amb MSD en vacunes de virus respiratoris ha completat el primer assaig d'immunogenicitat dels nostres VLP en un model de ratolins. c) En col·laboració amb Leticia de Mattos Arruda, el nostre projecte de vacunes contra el càncer té com a objectiu generar respostes immunes contra aquesta malaltia. Ja hi ha nous models animals i un pipeline de disseny de vacunes (en col·laboració amb el BSC).

3. **Recerca sobre la COVID-19**

a) La nostra investigació, en el marc del consorci CBIG, s'ha centrat a entendre la resposta immunitària humoral contra el SARS-CoV-2 i entendre el seu paper protector. Ja hi ha un assaig de neutralització de pseudovirus que cobreix diferents variants del virus. b) S'han desenvolupat i provat nous anticossos sintètics contra el SARS-CoV-2 in vitro i in vivo. Els anticossos cobreixen totes les variants del virus. c) En col·laboració amb l'empresa Nesapor, hem desenvolupat una nova prova ràpida d'antigen amb alta sensibilitat i especificitat.

FITES 2021

1. **Una àmplia xarxa de col·laboració per neutralitzar el SARS-CoV-2**

El desenvolupament i l'optimització d'un assaig per quantificar els nivells d'anticossos neutralitzants contra el SARS-CoV-2 en mostres biològiques ha estat una de les nostres prioritats l'any **2021**. El mètode s'ha estès a les diferents variants virals (alfa, beta, gamma, delta, mu i lambda, i també l'última variant delta+ o AY.4). Aquesta plataforma única ens ha permès crear una àmplia xarxa de col·laboració i hem provat mostres de l'Hospital Clínic, l'Hospital de Bellvitge, la Universitat de Lleida, Progenika, ISGlobal, Leitat, Grifols, HIPRA, entre d'altres.

2. **Recerca sobre la vacuna contra la COVID-19**

La capacitat neutralitzant de les mostres de plasma és el principal paràmetre mesurat en les respostes de la vacuna. Per tant, la nostra experiència ha estat útil pel desenvolupament de vacunes al consorci CBIG (dirigit per Jorge Carrillo). El nostre assaig de neutralització també ha estat clau en l'assaig clínic de fase I desenvolupat per HIPRA amb la seva vacuna candidata. Totes les mostres d'aquest assaig s'han analitzat al nostre laboratori. La nostra tecnologia es transferirà a HIPRA per ser utilitzada en assajos clínics posteriors (fases II i III).

3. **VIH i altres patògens**

Tot i que cal invertir molts esforços en la investigació sobre la COVID-19, les teràpies contra el VIH continuen sent una prioritat. En aquest sentit, AlbaJuna ha demostrat l'activitat antiviral de la seva principal teràpia candidata en primats no humans. La pandèmia de la COVID-19 ha impactat fortament en les àrees de recerca de VIC, i ha fet que s'identifiquin les següents línies de recerca com a altament prioritàries:

a) Enfocaments de vacunes, amb la plataforma de vacunes VLP funcionant

com a base pel nostre treball en la generació de nous coneixements bàsics sobre el VIH (projecte FIS PI20/00093), vacunes VRS (una prioritat per demostrar el potencial de la nostra plataforma) i vacunes contra el càncer, totes elles part d'un gran projecte en col·laboració amb diferents equips. **b)** Cap a un assaig clínic de fase I d'anticossos monoclonals, projecte principal d'AlbaJuna Therapeutics, atès que una prioritat institucional és portar aquestes molècules als assajos clínics en humans. **c)** La investigació sobre la COVID-19, amb la coordinació del nostre consorci actual que es combinarà amb les següents prioritats de recerca: comprendre les respostes immunes al SARS-CoV-2 (durabilitat dels anticossos), desenvolupar anticossos sintètics com a fàrmacs terapèutics/preventius i aplicar la nostra tecnologia VLP a la recerca de la vacuna.

PERSPECTIVES PEL 2022

— **Consorti CBIG per la recerca de la COVID-19.** L'experiència acumulada durant els darrers 20 anys en caracterització de respostes humoral, patogènesi, recerca translacional i vacunal del VIH ens va permetre respondre ràpidament a l'amenaça de la COVID-19, un esforç que es va materialitzar al consorci CBIG amb el BSC i el CReSA, amb el suport de Grifols. L'extens treball realitzat sobre el nou virus, el desenvolupament de noves eines experimentals i les noves instal·lacions de bioseguretat al CMCiB són una excel·lent base pel treball futur.

— **Noves plataformes de recerca.** La plataforma de neutralització basada en pseudovirus i la plataforma VLP per a la investigació de vacunes s'estan ampliant a altres virus. S'estan desenvolupant nous programes de vacunes en col·laboració amb diferents empreses (inclosa HIPRA) que seran una prioritat en el futur.

— **Immunomodulació en persones amb VIH.** Les teràpies contra el VIH continuen sent una prioritat. En aquest sentit la nova tecnologia VLP i el desenvolupament de nous models animals (partícules similars al virus del VIH-1 dissenyades per mostrar un alt contingut d'antigen, Tesis Doctorals 2021, Ferran Tarrés) obre el camí per a la desenvolupament preclínic de la nostra plataforma de vacunes. Traslladar els assajos a primats no humans serà una prioritat.

1

EQUIP MULTIDISCIPLINARI
COMPROMÈS AMB LA
RECERCA BIOMÈDICA

10

VARIANTS DEL SARS-COV-2
HAN SIGUT ANALITZADES
PER ANALITZAR EL SEU
IMPACTE EN L'EFICÀCIA DE
LA VACUNA

>50

ENTREVISTES A DIARIS,
RÀDIO I TV



INVESTIGADOR PRINCIPAL Julià Blanco

Investigadors post-doctorals

Carmen Aguilar
Benjamin Trinité

Investigadors pre-doctorals

Ana Barajas
Raquel Ortiz
Anna Pons
Edwards Pradenas
Ferran Tarrés

Tècnics de laboratori

Silvia Marfil
Carla Roviro
Ismael Varela

Bioestadístic

Víctor Urrea

AlbaJuna Therapeutics, SL

Ester Aparicio, Amaya Blanco, Victor Casanova, Francesc Cunyat, Cristina Val

PROJECTES GRIFOLS

HIGH DENSITY VIRUS-LIKE PARTICLES: A NOVEL VACCINE PLATFORM AGAINST INFECTIOUS DISEASES (INDIVAC)

*Investigadors sèniors: Julià Blanco i
Jorge Carrillo*

El projecte té com a objectiu, en col·laboració amb el BSC, desenvolupar una vacuna preventiva contra el VIH-1 basada en la generació de HIV-1 Gag VLPs amb antígens d'env dissenyats racionalment. Un segon objectiu és explotar les HIV-1 Gag VLPs com a plataforma de vacuna per provocar respostes de protecció humoral contra altres patògens com el treponema (en col·laboració amb Oriol Mitjà), FeLV (en col·laboració amb HIPRA) i virus respiratoris humans (en col·laboració amb MSD).

VLPs EXPRESSING TUMOR NEOANTIGENS AS PERSONALIZED CANCER THERAPEUTIC VACCINES (NEOVAC)

*Investigadors sèniors: Julià Blanco i
Jorge Carrillo*

Aquest projecte té com a objectiu explotar la proteïna Gag dissenyada com a plataforma de vacuna (en forma de proteïna o ADN) per obtenir respostes de protecció cel·lular i humoral contra els tumors. L'objectiu final és generar una plataforma de vacunes d'ADN personalitzades contra diferents càncers i pacients. Aquest projecte requereix la identificació i selecció d'antígens tumorals òptims dirigits al sistema immunitari, tasques realitzades en col·laboració amb la Dra. Leticia de Mattos Arruda a IrsiCaixa i el BSC.

TESIS DOCTORALS

Títol: Modulation of cellular pathways as a therapeutic strategy in HIV infection

Autor: **Sònia Pedreño**

Títol: Predicción de la respuesta al tratamiento con BCG endovesical en pacientes con carcinoma vesical no músculo invasivo de alto riesgo.

Autor: Roberto Hugo Martínez

PRESENTACIÓ

El grup se centra en les següents línies de recerca:

Patogènesi del VIH en teixits limfoides

La infecció pel VIH és una malaltia associada a la mucosa la patogènesi de la qual es desenvolupa en dues fases: una **fase aguda**, associada a una pèrdua massiva de cèl·lules T CD4 + residents a la mucosa, especialment al teixit limfoide associat a l'intestí (GALT); una **fase crònica**, responsable de la destrucció gradual de cèl·lules T CD4 + a la sang perifèrica i caracteritzada per una elevada activació immunològica i una elevada producció de citocines proinflamatòries. La resposta immune cel·lular en la infecció pel VIH no és capaç de controlar la replicació viral en la majoria dels individus, probablement perquè la qualitat i el lloc d'inducció poden no ser els adequats. La mucosa gastrointestinal és un lloc important d'adquisició del VIH, de replicació viral i de patogènesi. Per tant, les noves estratègies terapèutiques o vacunes han de ser capaces d'induir una resposta immune polifuncional en cèl·lules residents al teixit per prevenir o eradicar la infecció. El nostre grup està interessat en l'avaluació de la patogènesi del VIH, l'impacte dels fàrmacs antiretrovirals i la resposta immune sobre el teixit. La caracterització funcional i l'ús de diversos immunomoduladors en cèl·lules T residents poden ajudar a trobar una estratègia eficaç per activar el sistema immunitari i poder eradicar la infecció.

Càncer de bufeta

El càncer de bufeta és un dels càncers més prevalents al món. Al voltant del 70% al 80% dels nous càncers de bufeta es diagnostiquen en etapes inicials, sense invasió muscular (NMIBC). Aquests pacients sovint se sotmeten a una resecció transuretral del tumor de la bufeta (TURBT) amb o sense teràpia intravesical adjuvant. El tractament estàndard en aquests pacients és l'administració intravesical de BCG (*Mycobacterium bovis mycobacterium*). Tot i que el mecanisme d'acció no s'entén del tot, es creu que el sistema immunitari s'activa i les cèl·lules immunes són atretes per la paret de la bufeta. Tot i que el BCG és eficaç per prevenir el desenvolupament de nous tumors, molts pacients no responen i encara no hi ha cap alternativa disponible. A més, el 30% restant de pacients té càncer de bufeta invasor muscular (MIBC). El MIBC és mortal i, si no es tracta, el 85% dels pacients moren als 2 anys del diagnòstic. En pacients amb MIBC localitzat, l'atenció estàndard es basa en la quimioteràpia neoadjuvant basada en cisplatí seguida de cistectomia radical i dissecció de ganglis limfàtics pèlvics. No obstant això, hi ha un nombre significatiu de pacients (fins al 60%) que no responen al tractament i que es poden veure perjudicats pels efectes secundaris del tractament. Per tant, hi ha una necessitat urgent d'identificar biomarcadors de resposta a la quimioteràpia basada en cisplatí neoadjuvant per evitar la seva administració a pacients que probablement no se'n beneficiïn. El nostre grup treballa per millorar el tractament actual desenvolupant noves estratègies terapèutiques i identificant biomarcadors per predir la resposta als tractaments tant en NMIBC com en MIBC.

COVID-19

El SARS-CoV-2, agent causal de la malaltia de la COVID-19, ja ha infectat més de 79 milions de persones amb més d'1,7 milions de morts a tot el món a partir del 29 de desembre de 2020 i ha provocat una emergència mèdica mundial. Es va creure que el virus SARS-CoV-2, en la fase inicial de la pandèmia, es comportava com altres virus respiratoris que condueixen a la síndrome respiratòria severa d'adults (ARDS). No obstant això, ara és molt clar que es tracta d'un patògen molt inusual que causa manifestacions fora de l'aparell respiratori que condueixen a resultats mortals en persones vulnerables. Conèixer els seus mecanismes patològics a les vies respiratòries, que encara no s'entenen bé, permetrà identificar els processos cel·lulars i moleculars. A més, una pregunta important que queda sense resposta és si el SARS-CoV-2 es pot transmetre des d'una dona embarassada al fetus i determinar el(s) mecanisme(s), en cas que es produeixi. Un dels objectius del nostre grup és obtenir dades fiables sobre el risc de transmissió vertical a través de la placenta, el canal de part i/o la lactància materna, així com descriure l'impacte de la infecció peripart en els resultats materns i neonatals i també avaluar la resposta immune

innata en nens infectats amb el virus.

FITES 2021 I PERSPECTIVES 2022

Patogènesi del VIH i teixit limfoide

- Efecte de la infecció pel VIH sobre l'autofàgia i efecte de diferents moduladors sobre la infecció pel VIH.
- Efecte de la modulació de l'apoptosi sobre la replicació del VIH.
- Caracterització de la resposta immune de les cèl·lules immunes infiltrades en diferents teixits.

Càncer de bufeta

Estratègies terapèutiques per millorar el tractament amb BCG.

- Assaig clínic RUTIVAC-1: finalització del període de reclutament i intervenció d'estudi. Inici del període de seguiment clínic. Inici del procés de caracterització immunològica de mostres de tots els pacients al llarg de l'estudi. Caracterització dels canvis en la immunitat adquirida i avaluació de la inducció d'una immunitat innata entrenada per les vacunes BCG i RUTI.
- Avaluació de canvis immunològics en bufetes de ratolins amb càncer tractats amb diferents soques de micobacteris (en col·laboració amb la UAB).
- Caracterització de la infiltració immune a la bufeta de pacients amb càncer de bufeta invasiu que rebran tractament de quimioteràpia.
- Avaluació de canvis immunològics a la sang perifèrica de pacients amb NMIBC després del tractament intravesical amb BCG.

SARS-CoV-2 (COVID-19)

- Seguiment d'una cohort de dones embarassades infectades per SARS-CoV-2.
- Col·laboració amb el grup ViHIT d'IrsiCaixa per estudiar el paper del receptor ACE2 en la infecció per SARS-CoV-2.
- Configuració de cultius de teixit pulmonar humà en 3D: cultius d'explant de teixit i organoids amb infecció in vitro pel SARS-CoV-2.
- Caracterització de la resposta immunitària innata en nens infectats amb SARS-CoV2 (en col·laboració amb l'Hospital Sant Joan de Déu).

1 GRUP COMPROMÈS AMB LA LLUITA CONTRA EL VIH I EL SARS-COV-2

7 PROJECTES EN MARXA

3 PROJECTES HORIZON 2020 EN ELS QUE PARTICIPA EL GRUP



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Cecilia Cabrera

Investigador post-doctoral
Jordi Senserrich

Investigadora pre-doctoral
Sònia Pedreño

Tècnica de laboratori
Elisabet García

GRIFOLS PROJECT

TISSUE-RESIDENT MEMORY CELLS AS A POTENTIAL IMMUNOTHERAPEUTIC TARGET FOR COMBATING MUCOSAL INFECTIONS (TISRESP)

Investigadora sènior: Cecilia Cabrera

Objectius:

- Caracteritzar les propietats fenotípiques i funcionals de les cèl·lules immunes presents als teixits limfoides associats a la mucosa: identificació d'un marcador superficial de cèl·lules T de memòria resident a teixits (TRM) en diferents teixits humans; avaluació del perfil citotòxic de TRM; caracterització funcional després de l'estimulació policlonal.
- Identificar estratègies d'"inducció de residència" que es poden aplicar al desenvolupament d'estratègies terapèutiques i preventives contra els patògens de la mucosa.
- Avaluació de l'eficàcia dels moduladors immunes en la infecció pel VIH i el SARS-CoV-2 en cultius de teixits 3D: ex vivo, l'eficàcia dels moduladors immunes en la infecció pel SARS-CoV-2 en explants i organoides de pulmó humà; in vivo, eficàcia dels moduladors immunes en la infecció per VIH i SARS-CoV-2 en un model de ratolí.

GRUP D'IMMUNOLOGIA (IgG)

PROJECTES CONCEDITS 2021

Unravelling the role of humoral response in the development of severe SARS-CoV-2 infection during natural infection and after immunisation

Finançament: La Marató de TV3

Data d'inici-final: 09.21- 09.23

Supervisors de recerca: **Jorge Carrillo**, Júlia Vergara

Entitats participants: IrsiCaixa, IRTA-CReSA, FLS

Characterization of the humoral response against SARS-CoV-2 and development of a COVID-19 vaccine

Finançament: campanya de mecenatge YoMeCorono

Data d'inici-final: 01.21- 12.22

Supervisors de recerca: **Jorge Carrillo**

Entitats participants: IrsiCaixa

RBD Dimer recombinant protein vaccine against SARS-CoV-2

Finançament: European Commission H2020

Data d'inici-final: 05.21 –

Supervisors de recerca: **Christian Brander**, **Julia García-Prado**, **Julià Blanco**, **Jorge Carrillo**, **Nuria Izquierdo-Useros**

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS, HIPRA

PRESENTACIÓ

El principal interès d'aquest grup de recerca, liderat pel Dr. Jorge Carrillo, és l'estudi del sistema immunitari en malalties infeccioses (en particular, VIH-1, SARS-CoV-2 i sífilis) i la recerca relacionada amb la immuno-oncologia, immunologia i autoimmunitat. El grup d'Immunologia d'IrsiCaixa col·labora amb molts altres grups, tant dins com fora d'**IrsiCaixa**.

FITES 2021

1. COVID-19

— Caracterització de la immunopatogènesi del SARS-CoV-2 i la resposta immunitària provocada després d'una infecció o vacunació en models humans i animals.

— Desenvolupament de noves eines pel diagnòstic (virometria de flux) i l'avaluació de nous tractaments (com ara IVIG).

— Aïllament i caracterització d'anticossos anti-SARS-CoV-2.

— Desxifrar el paper dels anticossos anti-SARS-CoV-2 no neutralitzants i associar-los amb el desenvolupament de COVID-19 greu.

— Col·laboració en un estudi amb l'objectiu de comparar la immunopatogènesi de la síndrome multisistèmica inflamatòria pediàtrica relacionada amb la COVID-19 i la malaltia de Kawasaki.

2. Infecció pel VIH-1

— Caracterització de la resposta humoral en individus infectats pel VIH-1, amb avenços aconseguits especialment amb el projecte PI18/01332 (Identificació, aïllament i caracterització d'anticossos interferents neutralitzants (NIAb) en individus infectats pel VIH), amb el qual esperem poder descobrir si els NIAb actuen com a un mecanisme del VIH per evitar la resposta humoral; coneixement que podria ser un punt clau pel futur disseny d'immunògens de vacunes que millorin la resposta neutralitzant contra el VIH. A més, atès que els alts títols de NIAb poden dificultar la capacitat terapèutica dels anticossos neutralitzants, els resultats poden ajudar a identificar pacients amb VIH que es poden beneficiar de la immunoteràpia basada en anticossos neutralitzants.

— Caracterització de com la infecció primària pel VIH afecta el compartiment de les cèl·lules B i la resposta humoral.

3. Desenvolupament de la vacuna

— Desenvolupament d'una vacuna contra el SARS-CoV-2, basada en la proteïna de l'espícula modificada, capaç d'induir anticossos neutralitzants i avaluació de capacitats protectores en dos models animals diferents: ratolins K18-ACE2 i hàsters siria daurat.

— Desenvolupament d'una vacuna contra la sífilis basada en proteïnes de la membrana externa.

4. Immunologia bàsica, immuno-oncologia i malalties autoimmunitàries

— Determinació del paper dels limfòcits B i els anticossos en el desenvolupament de la síndrome de Sjögren (en col·laboració amb el Dr Pablo Engel).

— Avaluació de la resposta immunitària en pacients tractats amb inhibidors del punt de control (en col·laboració amb el Dr. Rafael Rosell i la Dra. María González-Cao) i exploració del paper de CD5L en el desenvolupament del càncer hepàtic (en col·laboració amb la Dra. Rosa Maria Sarrias).

PERSPECTIVES PEL 2022

Esperem consolidar encara més les nostres línies de recerca i reforçar les nostres col·laboracions nacionals i internacionals. La nostra prioritat serà contribuir amb el desenvolupament

d'una vacuna contra la COVID-19 i la sífilis. A més, realitzarem experiments per avaluar l'efecte dels inhibidors del punt de control en el desenvolupament de la resposta immunitària. Finalment, esperem concloure el nostre estudi sobre el paper dels NIAbs en la infecció pel VIH-1.

7 PROJECTES EN MARXA

12 PUBLICACIONS

5 XERRADES



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Jorge Carrillo

Investigadores post-doctorals

Erola Ainsua

Núria Pedreño

Maria Luisa Rodríguez

Investigador pre-doctoral

Carlos Ávila

RECERCA TRANSLACIONAL EN IMMUNOLOGIA I ENVELLIMENT (TRIA)

PROJECTES CONCEDITS 2021

HIV-infection, immunosenescence and genomic instability: Identification of biomarkers in chronic HIVinfected patients and its relationship with premature aging

Finançament: ISCIII

Data d'inici-final: 2021-2022

Supervisora de recerca: **Marta Massanella**

Entitats participants: IrsiCaixa, IGTP

Protective immune responses against SARS-CoV-2 developed by recovered elders

Finançament: campanya de mecenatge YoMeCorono

Data d'inici-final: 2021-2023

Supervisora de recerca: **Marta Massanella**

Entitats participants: IrsiCaixa, DAP-MN

Ageing with HIV: the role of metabolism in HIV persistence and pronounced immune ageing

Finançament: ISCIII

Data d'inici-final: 2021-2024

Supervisora de recerca: **Marta Massanella**

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS

Validation of a lateral flow system for the detection of structural proteins of SARS-CoV-2

Finançament: LincBiotech S.L.

Data d'inici-final: 2021-2022

Supervisores de recerca: **Marta Massanella, Ester Ballana**

Entitats participants: IrsiCaixa

BEQUES CONCEDIDES 2021

Beca per la contractació de personal investigador jove

Finançament: AGAUR

Data d'inici-final: 04.21- 03.24

Estudiant becada: Macedonia Trigueros

Supervisora de recerca: **Marta Massanella**

PREMIS I MÈRITS

Marta Massanella, editora a la revista Viruses

Marta Massanella, ponent de la via A (ciència bàsica) de la Conferència IAS 2021

Marta Massanella, membre del grup Research Data Management a IrsiCaixa

Marta Massanella, membre del Comitè Científic del XII Congreso Nacional de GeSIDA

PRESENTACIÓ

TRIA se centra en estudis translacionals per investigar la remodelació del sistema immunitari durant el procés d'envelliment en un context de malaltia infecciosa. El nostre grup se centra en dues línies principals de recerca:

— Inflamació i immunosenescència durant la infecció pel VIH.

Malgrat la gran millora que suposa la teràpia ART, la prevalença de comorbiditats relacionades amb l'edat és més elevada en la població infectada pel VIH. Estudiem aquest envelliment accentuat i caracteritzem la disfunció immunitària, el reservori del VIH i el metabolisme alterat en individus tractats amb ART.

— Resposta a la vacuna contra la COVID-19 en persones grans que viuen en residències.

Estem treballant en estreta col·laboració amb el Centre d'Atenció Primària Metropolitana Nord (DAP-MN) per avaluar la resposta immunitària generada per les vacunes contra la COVID-19 en persones grans prèviament infectades i no infectades que viuen en residències per adaptar el calendari de vacunació a les seves necessitats immunitàries específiques.

— Estudis sobre la COVID persistent.

A més, el nostre grup ha contribuït a l'establiment d'una unitat clínica nacional de referència de la COVID persistent a l'Hospital Germans Trias i Pujol, on es fa un seguiment dels pacients que presenten símptomes persistents heterogenis i debilitants durant mesos després de la infecció pel SARS-CoV-2. En aquesta unitat, la gestió assistencial clínica està totalment vinculada a estudis de recerca longitudinals per assegurar el benestar del pacient, així com per determinar l'origen de la simptomatologia persistent. Al nostre grup, estem caracteritzant les disfuncions immunitàries que hi ha darrere de la COVID persistent per trobar marcadors diagnòstics i identificar intervencions de tractament que puguin conduir a la recuperació d'aquests pacients.

FITES 202

Inflamació i immunosenescència durant la infecció pel VIH

— Caracterització de l'estat metabòlic de les cèl·lules T de persones infectades pel VIH i de diferents edats, així com del seu impacte en la immunosenescència i en la persistència i inductibilitat del reservori del VIH.

— En col·laboració amb la Dra. Negro de la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses (FLS), caracterització del sistema immunitari i immunosenescència (incloent la longitud dels telòmers) en persones majors de 50 anys (cohort OVER50).

— En col·laboració amb la Dra. Negro (FLS) i el Dr. Martin de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), caracterització d'alteracions en els mecanismes de reparació de l'ADN en persones grans infectades pel VIH per associar-les a una immunosenescència accentuada.

COVID-19

— Coordinació de l'extensió de la cohort KING d'individus infectats pel SARS-CoV-2 (N=750) amb diferents nivells de gravetat (asintomàtic a crític), cohort que és útil per a tots els col·lectius d'IrsiCaixa. Aquesta cohort inclou també més de 350 persones que pateixen COVID persistent.

— En col·laboració amb la Dra. Lourdes Mateu (FLS), exploració de disfuncions immunitàries i persistència viral en individus amb

COVID persistent, i la seva associació amb simptomatologia persistent específica.

— Exploració del paper específic de les cèl·lules NK en la COVID persistent.

— En col·laboració amb DAP-MN, coordinació de la cohort CoronAVI@S d'adults grans que viuen en residències per avaluar la qualitat i la durada de les respostes immunitàries provocades per la vacuna contra el SARS-CoV-2.

— En col·laboració amb la Dra. Julia Garcia-Prado (grup IrsiCaixa VIRIEVAC), avaluació de la resposta immunitària d'individus que es van infectar pel SARS-CoV-2 però no van desenvolupar una resposta humoral.

— En col·laboració amb l'HUGTiP (laboratori de Microbiologia), el Dr. José Ramon Santos (FLS) i el Dr. Marc Noguera (Grup de Genòmica Microbial IrsiCaixa), avaluació de les característiques clíniques i els resultats dels pacients amb reinfecció pel SARS-CoV-2.

PERSPECTIVES PEL 2022

Envellir amb el VIH

El nostre grup seguirà caracteritzant l'immunoenvelliment i la immunosenescència accentuats en individus tractats amb ART infectats pel VIH en comparació amb persones no infectades. L'objectiu és determinar els orígens de la disfunció immunitària i desenvolupar noves estratègies terapèutiques. També explorarem com el procés d'envelliment natural de les persones que viuen amb el VIH indueix canvis en la naturalesa del reservori viral. També avaluarem el paper del metabolisme cel·lular en la persistència del reservori del VIH.

COVID-19

Continuarem la nostra recerca sobre la infecció pel SARS-CoV-2, centrant-nos especialment en les persones amb COVID persistent. Utilitzant les dades recollides sobre aquests pacients, implementarem intervencions pilot destinades a reduir la simptomatologia persistent i millorar la qualitat de vida dels pacients recuperats.

A més, caracteritzarem encara més les respostes immunitàries de les persones grans que viuen en residències per ajustar el seu calendari de vacunació i garantir la seva protecció contra la infecció pel SARS-CoV-2.



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Marta Massanella

Investigadora post-doctoral
Maria Nevot

Investigadors pre-doctorals
Francisco Manuel Muñoz
Macedonia Trigueros

>800

PARTICIPANTS ALS
NOSTRES ESTUDIS
CLÍNICS

9

PROJECTES EN MARXA
SOBRE VIH I SARS-
COV-2

4

JOVES INVESTIGADORS
APASSIONATS PER LA
CIÈNCIA

IMMUNITAT A PATÒGENS, SENYALITZACIÓ I APLICACIONS TERAPÈUTIQUES (PISTA)

PROJECTES CONCEDITS 2021

New antiviral and immunomodulatory therapies against SARS-CoV-2

Finançament: Ministeri de Ciència i Innovació

Data d'inici-final: 09.21- 08.24

Supervisora de recerca: **Nuria Izquierdo-Useros**

Entitats participants: IrsiCaixa

In vitro antiviral screening of compounds provided by Pharma Mar on Ebola virus entry and on the replication of HIV-1, Zika and SARS-CoV-2

Finançament: PharmaMar

Data d'inici-final: 01.21- 12.22

Supervisors de recerca: **Nuria Izquierdo-Useros, Ester Ballana**

Entitats participants: IrsiCaixa

Assessment of the immunomodulatory effect of AAT on cytokine production in macrophages in the presence of SARS-COV-2

Finançament: Grifols

Data d'inici-final: 07.21- 01.22

Supervisora de recerca: **Nuria Izquierdo-Useros**

Entitats participants: IrsiCaixa

Assessment of the antiviral activity against SARS-COV2 of certain mouthwashes (3 subprojects)

Finançament: DENTAID S.L.

Data d'inici-final: 04.21- 05.22

Entitats participants: IrsiCaixa

Supervisora de recerca: **Nuria Izquierdo-Useros**

Antiviral efficacy studies in in vitro and ex vivo models to determine the antiviral activity of different compounds

Finançament: Palobiofarma SL

Data d'inici-final: 04.21- 10.21

Supervisora de recerca: **Nuria Izquierdo-Useros**

Entitats participants: IrsiCaixa

Study of pan-coronavirus entry inhibition mediated by LightAir IonFlow technology

Finançament: LightAir International AB

Data d'inici-final: 02.21- 04.21

Supervisora de recerca: **Nuria Izquierdo-Useros**

Entitats participants: IrsiCaixa

RBD Dimer recombinant protein vaccine against SARS-CoV-2

Finançament: Comissió Europea H2020

Data d'inici-final: 05.21 –

Supervisors de recerca: **Christian Brander, Julia García-Prado, Julià**

Blanco, Jorge Carrillo, Nuria Izquierdo-Useros

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS, HIPRA

TESIS DOCTORALS

Títol: Impact of a SIGLEC1 null variant on the pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis infection

Autor: **Susana Benet**

PREMIS I MÈRITS

Nuria Izquierdo-Useros, membre del Comitè de Revisors de la Revista Frontiers in Virology i col·laboradora a la "Asociación de Mujeres Investigadoras y Tecnólogas"

Nuria Izquierdo-Useros, membre del Comitè Científic de la Trobada de Virologia 2021 de la Societat Catalana de Biologia i del 3r Simposi de Recerca en coronavirus

Nuria Izquierdo-Useros, membre del Comitè Organitzador de la 3a Edició del Dia de la Dona en Ciència al Campus Can Ruti.

PRESENTACIÓ

El món s'està tornant especialment vulnerable als patògens emergents que prosperen en noves àrees geogràfiques a causa de les tendències de globalització i l'escalfament climàtic. Tot i que les nostres defenses poden frenar la progressió de les malalties infeccioses, els patògens evolucionen per contrarestar la immunitat humana. L'objectiu del grup PISTA és entendre la biologia subjacent i els aspectes bàsics de la infecció en humans per desenvolupar noves estratègies terapèutiques contra les properes amenaces. Som un nou grup de recerca que estudia virus emergents per dirigir el disseny racional de tractaments antivirals d'ampli espectre.

La nostra recerca s'emmarca dins de dues línies estratègiques impulsades per **IrsiCaixa**: la immunopatogènesi i l'estudi d'altres malalties.

El nostre grup col·labora amb socis acadèmics, investigacions clíniques i diferents indústries per reunir estratègies antivirals innovadores i solucions noves per contrarestar les amenaces microbianes.

FITES 2021

El nostre equip va començar a treballar quan la pandèmia de la COVID-19 va arribar a Europa el febrer de 2020, així que de seguida vam dedicar els nostres esforços a estudiar el nou coronavirus. Continuem treballant per identificar nous antivirals contra el SARS-CoV-2 mentre busquem agents immunomoduladors innovadors que puguin ajudar a evitar la progressió severa de la COVID-19. Aquesta línia de recerca es realitza dins del Consorci CBIG establert pel Dr. Clotet per identificar noves teràpies, anticossos i vacunes en col·laboració amb l'IRTA-CReSA i el Centre de Supercomputació de Barcelona, gràcies al suport de Grifols. També col·laborem amb diferents empreses com PharmaMar, Dentaïd, VIR Biotech i altres socis comercials per estudiar el potencial clínic de productes específics contra el SARS-CoV-2. Com a part del nostre compromís, també estem treballant activament per implementar noves estratègies que puguin evitar la transmissió del SARS-CoV-2.

Durant aquest any, el nostre treball s'ha dedicat a les activitats següents:

1. Estudi d'antivirals prometedors contra el SARS-CoV-2. En col·laboració amb els Drs. Vergara-Alert i Segalés de l'IRTA-CReSA, hem continuat els estudis d'eficàcia de l'Aplidin en proves de model murí. En col·laboració amb la Dra. Cristina Risco del CNB, estem utilitzant la microscòpia electrònica ultraestructural i la immunotinció per dissecar el mecanisme d'acció de l'Aplidin i altres nous antivirals prometedors. També està en curs un estudi clínic de fase III coordinat pel Dr. Roger Paredes. Hem consolidat la nostra col·laboració amb PharmaMar i hem

iniciat una recerca de solucions antivirals en col·laboració amb la Dr. Ballana i altres equips de l'IRTA-CReSA.

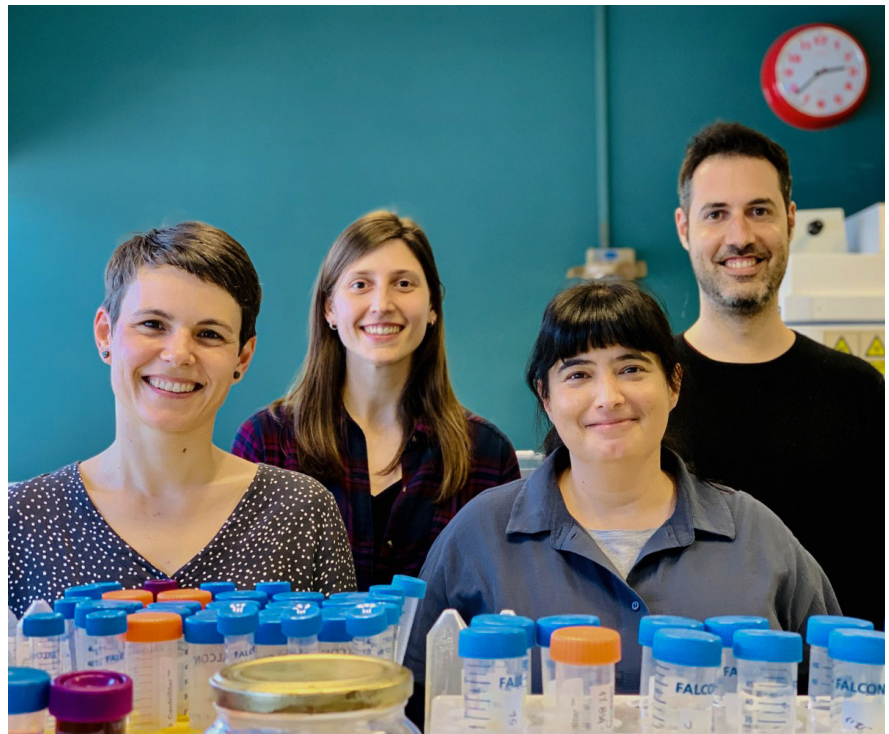
2. Identificar estratègies noves que podrien disminuir la transmissió del SARS-CoV-2. Hem participat en estudis dirigits pels Drs. Llibre i Revollo de la secció de malalties infeccioses de l'Hospital Germans Trias i Pujol per provar la utilitat de les proves de diagnòstic ràpid de detecció d'antigen (Ag-RDT) en actes culturals multitudinaris per evitar noves infeccions. També hem avaluat diferents Ag-RDT comercials contra noves variants de preocupació, inclosa la variant Delta juntament amb el Dr. Blanco. A més, hem identificat que el CPC, un compost virucida present en molts col·lutoris orals, és capaç de trencar les membranes lipídiques del SARS-CoV-2 i també de reduir la infectivitat viral. En col·laboració amb el Dr. Mitjà de la secció de malalties infeccioses de l'Hospital Germans Trias i Pujol hem confirmat que, en un assaig clínic aleatoritzat, el CPC que contenen els col·lutoris també altera partícules virals a la saliva dels individus infectats amb SARS-CoV-2.

3. Comprendre el paper de les cèl·lules presentadores d'antigen durant la immunopatogènesi de la COVID-19. Hem identificat que Siglec-1 és un receptor clau que s'uneix al SARS-CoV-2 en col·laboració amb el Dr. Martínez-Picado i VIR biotechnology.

Les nostres troballes posen de manifest la utilitat dels nous mAb desenvolupats per aquesta empresa que tenen com a objectiu els mecanismes de transmissió del SARS-CoV-2 regulats per Siglec-1.

4. Cerca de nous agents immunomoduladors que puguin disminuir la tempesta de citocines induïda pel SARS-CoV-2 en pacients crítics de COVID-19. Estem utilitzant una plataforma in vitro per detectar les citocines alliberades induïdes per l'exposició al SARS-CoV-2, amb l'objectiu d'identificar nous agents immunomoduladors en col·laboració amb Grifols i Amassence.

5. Participació als assaigs clínics engegats per HIPRA per provar la seguretat i l'eficàcia de la primera vacuna SARS-CoV-2 produïda a Catalunya. Estem avaluant els nivells d'anticossos neutralitzants en col·laboració amb l'equip del Dr. Blanco. Estem a punt d'acabar el primer assaig clínic de fase 2 i en breu començarem un assaig internacional de fase 2b/3 a Malàisia, Vietnam i Espanya. Aquests estudis seran clau per al Projecte Europeu coordinat per HIPRA per desenvolupar una vacuna de proteïna recombinant dímer que està liderada pels Drs. Prado i Mothe en què també participem.



6. Supervisar els nivells d'anticossos neutralitzants en pacients infectats pel VIH-1 seguits a l'Hospital Germans Trias i Pujol, per identificar individus vulnerables que podrien beneficiar-se de vacunacions addicionals en col·laboració amb els Drs. Mothe i Benet.

7. Integrar múltiples estudis OMIC per identificar noves dianes terapèutiques, en col·laboració amb la unitat de Proteòmica de l'IJC per analitzar els canvis rellevants induïts en dianes cel·lulars clau i desxifrar les vies moleculars implicades en la infecció pel SARS-CoV-2.

8. Continuar les col·laboracions en curs amb la unitat experimental de nefrologia i trasplantaments de l'Hospital Clínic amb els Drs. Bayes, Diekmann, Banon i Ramírez; El Dr. Christou de la Universitat de Lleida i el Dr. Timothy Thomson del CISC (Barcelona) que tenen projectes en marxa relacionats amb el desenvolupament de nous antivirals i immunomoduladors.

PERSPECTIVES PEL 2022

Els propers projectes amb el grup del Dr. Carrillo per entendre l'ADE durant la COVID-19 estan a punt de començar. Continuarem desenvolupant estratègies noves contra el SARS-CoV-2 que

INVESTIGADORA PRINCIPAL

Nuria Izquierdo-Useros

Investigadors post-doctorals

Daniel Pérez-Zsolt

Dàlia Raïch-Regué

Tècnica de laboratori sènior

Jordana Muñoz-Basagoiti

podrien disminuir la transmissió viral, oferir nous enfocaments antivirals i identificar potents immunomoduladors per prevenir malalties crítiques. Al seu torn, pretenem aplicar tots aquests coneixements adquirits per combatre altres virus respiratoris i amenaces emergents.

4

INVESTIGADORS
COMPROMESOS
PER LLUITAR
CONTRA ELS VIRUS
EMERGENTS

>15

ARTICLES ACCEPTATS
EN REVISTES AMB
REVISIÓ PER PARELLS

8

NOUS ACORDS SIGNATS

NEOANTÍGENS I VACUNES TERAPÈUTIQUES CONTRA EL CÀNCER (NeoVACAN)

PRESENTACIÓ

El grup duu a terme investigacions mitjançant la caracterització multiòmica i immunitària de tumors sòlids i biòpsies líquides en diverses capes, per entendre millor la interacció entre la genòmica del tumor i la resposta immunitària de l'hoste i, finalment, portar la teràpia del pacient amb càncer cap a la personalització. Juntament amb el grup VIC d'IrsiCaixa i el grup EAPM del Barcelona Supercomputing Center, el nostre grup està desenvolupant conjuntament una vacuna terapèutica contra el càncer de neoantígens d'aplicació clínica. Sent un dels dos pilars en el desenvolupament de la vacuna contra el càncer a IrsiCaixa, el nostre grup coordina la vessant clínica, fent que les anàlisis experimentals guiades per seqüenciació de nova generació de predicció de neoantígens es tradueixin en beneficis terapèutics pels pacients amb càncer.

FITES 2021 I PERSPECTIVES PEL 2022

- Aplicar estratègies de seqüenciació de nova generació (juntament amb noves eines bioinformàtiques millorades i procediments de biologia molecular d'avantguarda) a la identificació i validació de neoantígens immunogènics.
- Treballar amb immunòlegs i biòlegs computacionals per establir bases sòlides pel desenvolupament d'una vacuna terapèutica contra el càncer basada en neoantígens per a pacients amb tumors sòlids, aprofitant l'experiència dels investigadors d'IrsiCaixa que actualment treballen en vacunes contra el VIH, la COVID-19 i altres malalties infeccioses.
- Ampliar l'equip i incorporar eines moleculars d'última generació i noves solucions internes rendibles.



INVESTIGADORA ASSOCIADA
Núria de la Iglesia

ANTERIOR INVESTIGADORA PRINCIPAL
Leticia de Mattos-Arruda

Investigador post-doctoral Tècnica de laboratori
Juan Blanco **Carla Dos Anjos**



GESTIÓ DE LA RECERCA

SERVEIS CIENTIFICOTÈCNICS

Servei de Conservació i de Processament de Mostres

L'Institut de Recerca de la Sida **IrsiCaixa**, que va iniciar la seva activitat el 1993, processa i conserva mostres biològiques de pacients infectats pel VIH per a la seva utilització en projectes de recerca. Al llarg dels anys, l'Institut ha processat i conservat mostres per a nombrosos projectes i assajos clínics, promoguts tant per **IrsiCaixa** com per patrocinadors nacionals i internacionals externs. Aquesta activitat s'ha convertit en una plataforma que té com a objectiu aprofundir en la recerca que requereixi mostres humanes. Actualment, el servei processa i emmagatzema rutinàriament mostres per a 38 estudis actius i manté dues grans col·leccions de mostres (registrades al registre nacional del biobanc, núm. C0000814 i núm. C0006008) per a la investigació del VIH i altres malalties infeccioses.

Servei de Seqüenciació

Des del seu llançament, **IrsiCaixa** ha utilitzat la tècnica del genotipatge del VIH per determinar la resistència als antiretrovirals, inicialment de forma experimental per a pacients inclosos en assajos clínics. Es va veure que la tècnica era molt útil per optimitzar els tractaments antiretrovirals, de manera que, finalment, es va establir que tots els pacients infectats pel VIH tinguessin accés a aquesta tècnica. El 1999 es va posar en marxa el Servei de Seqüenciació com a servei sanitari per tractar mostres de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i d'altres centres públics i privats. A més de la seva funció assistencial, el Servei de Seqüenciació també participa en projectes de recerca i assajos clínics en col·laboració amb grups de recerca i empreses farmacèutiques.



El 2018, el Servei de Seqüenciació va implementar tecnologies de seqüenciació de nova generació. El 2019, IrsiCaixa va incorporar l'assaig de genotipatge del VIH Sentosa® SQ per detectar resistències als medicaments contra el VIH. Aquest assaig es valida en el flux de treball Sentosa® NGS, altament automatitzat, que permet l'extracció automàtica d'ARN, la construcció de biblioteques, la preparació de plantilles, la seqüenciació, l'anàlisi de dades i l'informe automatitzat. El flux de treball Sentosa® NGS també permet una traçabilitat clara de les mostres, amb una integració i connectivitat LIS perfectes. Per garantir la qualitat dels seus resultats, el Servei de Seqüenciació se sotmet a controls de qualitat externs regularment (QCMD ENVA HIV-1 Drug Resistance Genotyping Proficiency Programme).

Altres serveis

La identificació d'individus infectats amb SARS-CoV-2 mitjançant eines de diagnòstic sensibles és necessària per tal de reduir noves infeccions i establir estratègies per controlar l'actual pandèmia de la COVID-19, tant a nivell individual com social. Entre ells, la quantificació de la resposta humoral dels individus infectats amb SARS-CoV-2 és molt prometedora, ja que aquesta quantificació ens podria aportar coneixement sobre la resposta immunitària generada en aquestes persones. El nostre servei ha introduït recentment la detecció d'anticossos SARS-CoV-2 mitjançant una prova ELISA específica.

Coordinadora Lidia Ruiz

Servei de Conservació i Processament de Mostres

Eulàlia Grau
Rafel Ayen
Lucía Gómez
Mireia Martínez

Servei de Seqüenciació

Teresa Puig
Cristina Ramírez

Auxiliar de suport
Susana Esteban

26 ANYS DE RECOLLIDA DE MOSTRES

MOSTRES RECOLLIDES

41,867 cèl·lules

73,606 plasma

11,036 sèrum

33,255 altres

TOTAL: 159,764 MOSTRES

2021

MOSTRES RECOLLIDES

3,402 cèl·lules

4,399 plasma

2,016 altres

TOTAL: 9,817 MOSTRES

403 MOSTRES SEQÜENCIADES

336
centres públics

67
centres privats

3987 TEST ELISA EN
DIAGNÒSTICS
DE COVID-19

GESTIÓ DE LA RECERCA I LA INNOVACIÓ

Responsable
Lourdes Grau

Equip
Judith Dalmau
Elisabet Fernández
Valentín Lafuente
Chiara Mancuso
Nàtalia Marrugat
Laura Planells

L'equip de Gestió de la Recerca i la Innovació (RIM) treballa en estret contacte amb tots els departaments d'IrsiCaixa per promoure el desenvolupament d'investigacions innovadores i de qualitat. La comunicació contínua amb els investigadors garanteix el suport en tots els nivells: la detecció de necessitats, la recerca d'oportunitats de finançament adequades, el suport a la preparació de propostes i la gestió de projectes, el disseny i seguiment pressupostari i l'assistència en processos de col·laboració, transferència i innovació. RIM garanteix l'alineació de les pràctiques d'IrsiCaixa amb totes les normes i polítiques de les entitats de finançament, així com la normativa nacional i internacional vigent.

PATENTS

CONCEDIDES

Títol: [Method for monitoring HIV specific T Cell responses](#)
Inventors: **Ruiz-Riol, Marta; Brander, Christian; Ibarrondo, Javier**
Referència: WO/2013/139972; PCT/EP2013/056110
Data de prioritat: 23 Mar 2012
Data de publicació: 26 Set 2013
Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, ICREA
Beca: EP, Bèlgica, Xina, Alemanya, Espanya, França, GB, Itàlia, Països Baixos, Suècia, Canadà, Japó, US

Títol: [Methods for identifying HIV neutralizing antibodies](#)
Inventors: **Blanco Arbués, Julián Miguel**
Referència: WO/2014/037490; PCT/EP2013/068446
Data de prioritat: 6 Sep 2012
Data de publicació: 12 Mar 2014
Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**
Beca: US, Austràlia, Xina, Islàndia, Japó, Corea del Sud, Mèxic, Nova Zelanda, Rússia, Sudàfrica
Títol: [HIV antibody derivatives with dual antiviral and immunomodulatory activity](#)

Inventors: **Carrillo, Jorge; Clotet Sala, Bonaventura; Blanco Arbués, Julián Miguel**
Referència: WO/2017/085563; PCT/IB2016/001868
Data de prioritat: 21 Nov 2015
Data de publicació: 26 Mai 2017
Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**
Llicenciat a: AlbaJuna Therapeutics, SL

Títol: [Virus-like particles with high-density coating for the production of neutralizing antibodies](#)
Inventors: **Molinos, Luis; Carrillo, Jorge; Blanco Arbués, Julián Miguel**
Referència: WO/2018/020324; PCT/IB2017/001101
Data de prioritat: 27 Jul 2016
Data de publicació: 01 Feb 2018
Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**
Beca: US
Llicenciat a: HIPRA

Títol: [Immunogens for HIV vaccination](#)
Inventors: **Brander, Christian; Mothe Pujadas, Beatriz; Llano, Anuska**
Referència: WO/2013/110818; PCT/EP2013/051596
Data de prioritat: 27 Jan 2012
Data de publicació: 1 Ago 2013
Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, ICREA
Beca: US, AU, Xina, Israel, Japó, Rep. de Corea, Mèxic, Nova Zelanda, Rússia, Sudàfrica
Pendent: Brasil, Hong Kong
Publicat: Canadà, Índia
Cas inactiu: EP
Llicenciat a: Aelix Therapeutics

Títol: [Human Helicase DDX3 Inhibitors as Therapeutic Agents](#)
Inventors: **Meyerhans, Andreas; Martínez de la Sierra, Miguel Ángel; Brai, Annalaura; Itfazi, Roberta; Tintori, Cristina; Botta, Maurizio; Araque, José-Esté; Martínez-Picado, Javier**
Referència: WO/2016/128541; PCT/EP2016/052990
Data de prioritat: 13 Feb 2015
Data de publicació: 18 Ago 2016
Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Beca: Japan

REGISTRATES/PUBLICADES

Títol: [SIGLEC 1 monoclonal antibodies](#)

[for treating and preventing HIV 1 and ebola virus infections](#)

Inventors: **Izquierdo-Useros, Nuria; Martínez-Picado, Javier; Pérez-Zsolt, Dani; Pino Claveria, Maria; Kremer, Leonor; Resa-Infante, Patricia**
Referència: 62828195 (US)
Data de prioritat: 2 Abr 2018
PCT: PCT/US20/26256
Data de registre del PCT: 01/04/2020
Sol·licitud PCT: no fase nacional encara
Entitats sol·licitant: **IrsiCaixa**

Títol: [Polypeptides for eliciting humoral and cellular immune responses against coronavirus infections](#)
Inventors: **Garcia-Prado, Julia; Brander, Christian; Olvera, Alex; Noguera, Marc; Kilpelainen, Athina; Romero Martín, Luis**
Jurisdicció: United States
Document patent: US63/051925
Data de registre: 15 Jul 2020
Entitat sol·licitant: **IrsiCaixa**

Títol: [Siglec-1 inhibitors for preventing, inhibiting the progression or treating Coronavirus infections](#)
Inventors: **Izquierdo-Useros, Nuria; Martínez-Picado, Javier; Clotet Sala, Bonaventura**
Número de prioritat: US 63/152,346
Data de prioritat: 23 Feb 2021
Entitat sol·licitant: **IrsiCaixa**

Títol: [Method for detecting and quantifying inducible HIV reservoirs](#)
Inventors: **Puertas Castro, Mari Carmen; Martínez-Picado, Javier**
Número de prioritat: US 63/193,261
Data de prioritat: 26 Mai 2021
Entitat sol·licitant: **IrsiCaixa**

Títol: [PLD for use in combination in the treatment of coronavirus](#)
Inventors: **Izquierdo-Useros, Nuria; Vergara-Alert, Júlia; Avilés-Marín, Pablo**
Referència: WO 2021/175823; PCT/EP2021/055131
Data de prioritat: 2 Mar 2020
Data de publicació: 10 Set 2021
Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, PharmaMar

LIVING LAB DE SALUT

RESPONSABLE
Rosina Malagrida

Equip
Aina Estany
Jessica Fernández
Marina Pino
Laia Vives

PRESENTACIÓ

Durant el **2021**, el Living Lab de Salut d'**IrsiCaixa** ha contribuït a millorar la manera d'abordar els reptes de salut persistents i complexos dins dels ecosistemes d'innovació de múltiples parts interessades facilitant xarxes transformadores per trobar millors solucions col·laboratives, descentralitzades i sistèmiques. Mitjançant processos participatius, una gran varietat d'organitzacions exploren col·lectivament la complexitat dels reptes i co-disseñen solucions tant per al sistema de recerca i innovació (R+I) com per als sistemes afectats pels reptes als quals el Lab pretén contribuir. També s'han aplicat les metodologies necessàries per a les transformacions dels sistemes per desenvolupar mòduls educatius adreçats tant a professionals i diferents grups d'interès, com a estudiants de secundària. El Lab també ha ofert formació a diferents universitats, centres de recerca i agències de finançament.

Les metodologies implementades al Lab es basen en les noves tendències definides per la Comissió Europea (CE) sota el paraigua de Recerca i Innovació Responsables (RRI), Ciència Oberta, Recerca Orientada a Missions, "associacions" del programa Horizon Europe i altres iniciatives com la "Recerca participativa basada en la comunitat", el "pensament sistemàtic" i la "recerca transdisciplinària".

El Lab implementa les seves iniciatives dins de projectes finançats per la CE, programes de la Fundació "la Caixa" i dins del Barcelona CaixaResearch Living Lab, també finançat per la Fundació "la Caixa" en col·laboració amb l'Ajuntament de Barcelona per facilitar una estructura d'intermediació per optimitzar els processos d'R+I, intervencions i desenvolupament de polítiques a Barcelona.

LÍNIES D'ACCIÓ 2021

Promoció d'ecosistemes d'innovació per abordar reptes de salut complexos

Repte 1: promoció de dietes saludables i sostenibles (Fit4FoodBcn)

Dins del Barcelona CaixaResearch Living Lab i el Fit4Food2030 (projecte finançat per la CE finalitzat el gener de **2021**), el Lab ha facilitat l'avenç de la xarxa Fit4FoodBcn i la seva implantació pilot en un barri de Barcelona anomenat La Verneda i La Pau. La xarxa pretén millorar la promoció de les Dietes Saludables i Sostenibles en aquest barri amb un enfocament més eficaç, sistèmic, col·laboratiu i descentralitzat. El Lab ha codissegat un Pla d'Acció i Estratègic col·lectiu per a aquest pilot, en col·laboració amb 22 organitzacions com universitats i centres de recerca, sanitat, serveis educatius socials i formals i no formals, empreses alimentàries i altres organitzacions i ciutadans en general. Durant l'últim semestre de **2021**, s'implantarà la fase de prototipatge abans de l'execució de les actuacions durant l'any 2022.



Repte 2: promoció de la salut afectivo-sexual Co-ResponSA(S)bilitat

Dins del Barcelona CaixaResearch Living Lab i l'InSPIRES (projecte finançat per la CE, finalitzat el juny de **2021**), el Lab ha continuat treballant per un model més eficaç, sistèmic, col·laboratiu i descentralitzat de promoció de la Salut Afectivo-Sexual per a joves i adolescents. Després de la creació d'un "comitè de direcció" amb actors clau, el Lab ha organitzat diverses jornades per dissenyar conjuntament un Pla d'Acció i Estratègic Col·lectiu en què han participat més de 15 organitzacions (professionals de la salut, investigadors, experts en comunicació i

educació, organitzacions de la societat civil, entitats de joventut, diferents departaments de l'administració, etc.). Aquest Pla inclou la ideació d'iniciatives per implementar durant el 2022.

Repte 3: prevenció del SARS-CoV-2

Els Departaments de Salut i Ensenyament de la Generalitat de Catalunya van posar en marxa l'any 2020 el projecte "Escoles Sentinella" per tal de fer el seguiment, avaluar i elaborar recomanacions per a la prevenció de la pandèmia de la COVID-19 als centres educatius. El projecte està coordinat pel CEEISCAT i, durant el curs 2020-**2021**, el Lab ha coordinat els processos de recerca participativa per tal d'elaborar recomanacions per millorar la prevenció amb 866 alumnes i les seves famílies i professorat. Aquesta part de la recerca s'està duent a terme en el marc del projecte CONNECT, finançat per la CE.

Repte 4: promoció de la salut mental

Els resultats obtinguts de la investigació participativa sobre prevenció del SARS-CoV-2 van mostrar la urgència de millorar la manera de promoure la salut mental a les escoles. Per donar resposta a aquesta necessitat, durant el **2021-2022** el Lab està coordinant un altre procés de recerca participativa per desenvolupar recomanacions amb i per a la comunitat educativa. Aquest repte s'aborda dins dels projectes "Escoles Sentinella" i CONNECT.

Repte 5: sanitat i recrea sobre COVID persistent

El Lab està donant suport a la Unitat de COVID Persistent de l'Hospital Germans Trias i Pujol, Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses i **IrsiCaixa** per desenvolupar col·lectivament un pla estratègic i d'acció amb un enfocament sistèmic i col·laboratiu.

Programes educatius

Formació i consultoria en RRI, Innovació de Sistemes i Ciència Oberta per a estudiants i professionals

Durant el **2021**, s'han format 905 professionals mitjançant formacions personalitzades, seminaris web, conferències i tallers per a científics de grau i postgrau, professionals de la

salut, responsables polítics, experts en participació pública, educadors i personal d'organitzacions financeres, entre d'altres.

Dins del projecte InSPIRES, el Lab ha col·laborat en l'elaboració de materials formatius per a la creació i gestió de Science Shops i per a la realització de recerca participativa.

Programes educatius per a joves destinats a facilitar la recerca i la divulgació participativa

Programa STEAMxChange: programa desenvolupat en col·laboració amb EduCaixa i basat en el programa educatiu Xplore Health. Els estudiants participen a un procés de recerca participativa per contribuir a resoldre els reptes socials locals en col·laboració amb famílies, membres de la comunitat, científics i altres parts interessades. Durant l'any **2021** el Lab ha millorat una guia didàctica sobre alimentació, n'ha desenvolupat una de nova sobre vacunació, ha col·laborat en una sèrie de webinars per formar professors i ha adaptat els continguts d'Xplore Health per a EduCaixa (el web d'Xplore Health s'ha tancat perquè la majoria dels seus continguts ja s'han publicat a EduCaixa). Un total de 498 escoles es van registrar al programa i 17 van participar al premi STEAM el juny de **2021**.

CONNECT i Escoles Sentinella: projecte finançat per la CE per promoure que els centres educatius de secundària adoptin un moviment anomenat Open Schooling, que promou projectes de recerca participatius. El Lab es va incorporar al consorci "Escoles Sentinella" per elaborar directrius i implementar processos de recerca participativa (vegeu els reptes 3 i 4 anteriors). Durant el 2021, el Lab també ha desenvolupat un conjunt d'eines de participació per guiar les organitzacions i les escoles a implementar OpenSchooling.

Programa de divulgació sobre el VIH/sida: **IrsiCaixa** ha ofert sessions de difusió sobre el VIH/sida, centrades en els coneixements bàsics, la investigació actual i la importància de la prevenció i el diagnòstic, amb reflexió i debat al voltant de temes socials (per exemple, l'estigma). Aquestes sessions es van complementar amb el LaboCosmoCaixa, una activitat iniciada fa 8 anys i organitzada per la Fundació "la Caixa" amb la col·laboració d'**IrsiCaixa** que anima els joves

a investigar amb una vacuna candidata desenvolupada per **IrsiCaixa**. Aquestes activitats es van aturar el març de 2020 a causa de la pandèmia de la COVID-19 i tornaran a començar el febrer de 2022.

Obertura de la Recerca d'IrsiCaixa a través del Comitè Assessor Comunitari (CAC)

Aquest organisme extern facilita la comunicació i el diàleg entre els investigadors i professionals sanitaris d'IrsiCaixa i pacients, representants de la societat civil i responsables polítics. El CAC específic per al seguiment de l'estudi de la vacuna preventiva del VIH (MOSAICO) s'ha reunit en 2 ocasions durant l'any **2021**.

70	ORGANITZACIONS INVOLUCRADES
2	PLANS D'ACCIÓ ESTRATÈGICS COL·LECTIUS
13	PROGRAMES D'INNOVACIÓ CO-DISENYATS
905	PROFSSIONALS FORMATS
3	RECURSOS DE FORMACIÓ DESENVOLUPATS
4	GUIES EDUCATIVES DESENVOLUPADES
1	EINES DE PARTICIPACIÓ DESENVOLUPADES
498	ESCOLES REGISTREADES AL PROGRAMA STEAMxCHANGE
866	ESTUDIANTS DE 6 ESCOLES INVOLUCRATS
58	RECOMANACIONS SOBRE EL SARS-CoV-2 HAN SIGUT COMUNICADES
908	ACTORS SOCIALS VAN PARTICIPAR A UN CONGRÉS SOBRE SARS-CoV-2



COMUNICACIÓ

EQUIP
Rita Casas
Elena Lapaz

Un dels principals objectius del Departament de Comunicació d'IrsiCaixa és compartir la ciència amb la ciutadania, amb l'objectiu no només de donar visibilitat als investigadors que treballen a la institució, sinó també de conscienciar sobre la importància de la recerca biomèdica. Amb aquest compromís, el Departament de Comunicació treballa per apropar la breixa entre la recerca i la societat promovent la difusió dels assoliments científics a través de diferents canals, com els mitjans de comunicació i les xarxes socials. Un altre objectiu principal és establir una identitat de marca forta que marqui diferenciació i personalitat a la institució. Finalment, l'Àrea de Comunicació pretén ser útil pels empleats d'IrsiCaixa i fomentar la implicació dels investigadors d'IrsiCaixa donant-llos suport intern per visibilitzar el seu treball.



MITJANS

L'aposta d'IrsiCaixa per compartir els resultats de la seva investigació sobre el coronavirus en accés obert i en temps real ha fet que la presència mediàtica d'IrsiCaixa es tripliqués l'any 2020. Aquest elevat requisit de comunicació es va mantenir al llarg del 2021, any en què els investigadors d'IrsiCaixa s'han convertit en figures de referència per als periodistes científics.

Durant l'any 2021 s'han emès 13 notes de premsa, s'han penjat 34 notícies a la web institucional i s'han fet 354 publicacions a les xarxes socials. Aquestes campanyes



mediàtiques han suposat l'assoliment de 620 èxits mediàtics en televisió, ràdio i premsa referents a diferents camps de recerca d'IrsiCaixa. Alguns dels impactes més importants als mitjans de comunicació del 2021 s'enumeren a continuació:

- Tant els anticossos generats per la vacunació com per la infecció natural bloquegen la variant SARS-CoV-2 descrita a Anglaterra.
- La infecció pel SARS-CoV-2 genera anticossos protectors que es mantenen més enllà d'un any.
- Les persones que han passat la COVID-19 i que viuen a residències d'avis tenen alts nivells d'anticossos protectors tres mesos després de rebre la vacuna, a diferència dels que no han patit la malaltia.
- IrsiCaixa desenvolupa un lloc web per controlar les variants del SARS-CoV-2 a Espanya.

WEB I XARXES SOCIALS

IrsiCaixa ha consolidat encara més la seva presència a Twitter i LinkedIn. D'una banda, 423 persones van començar a seguir l'usuari @IrsiCaixa a Twitter l'any 2021 i les publicacions d'aquest canal van tenir més de 1.500 reaccions al llarg de l'any, confirmant el compromís dels usuaris. D'altra banda, s'ha mantingut el creixement sostingut de seguidors de LinkedIn des que es va crear el 2017 i la plataforma ja compta amb 1.761 seguidors. Les campanyes a les xarxes

socials dissenyades el 2021 van incloure #HerStepForward, #IrsiCaixaAlumniNetwork, #IrsiCaixaContesta i #CoronoFACTS. Pel que fa al web institucional, les dades de trànsit avalen l'alt impacte del web: 110.000 usuaris, 125.121 sessions i 185.485 visites a les pàgines del web.

COMUNICACIÓ INSTITUCIONAL

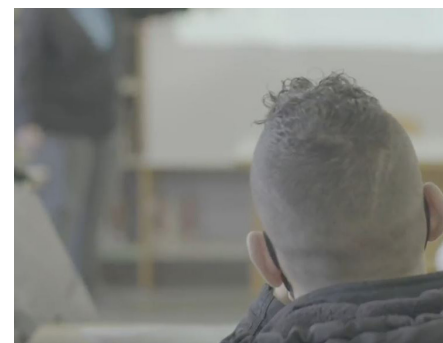
L'Àrea de Comunicació ha continuat treballant en la planificació i disseny de materials corporatius, així com en el seguiment de la correcta inclusió de la imatge institucional en materials de congressos, pàgines web, notes de premsa, entre d'altres. A més, el 2021 el departament va redissenyar la pàgina



del Living Lab de Salut i va crear una nova landing page al web institucional per incloure tota la informació relacionada amb la igualtat, la diversitat i la inclusió.

ALTRES PROJECTES

L'any 2021, gràcies al suport de la Fundació Espanyola per a la Ciència i la Tecnologia (FECYT), el Departament de Comunicació va organitzar sessions de divulgació sobre el VIH/sida a Brians1, Lledoners, Quatre Camins i el Centre de Dones, quatre centres penitenciaris de Catalunya. També va elaborar una guia per potenciar l'ús d'un llenguatge de comunicació inclusiu i no estigmatitzador a IrsiCaixa.



NOTÍCIES INSTITUCIONALS DESTACADES

EL DIRECTOR D'IRSI CAIXA BONAVENTURA CLOTET ÉS GUARDONAT AMB EL PREMI NACIONAL DE RECERCA 2020

EL PREMI NACIONAL DE RECERCA RECONeix L'AVENÇ CIENTÍFIC DUT A TERME PEL PERSONAL INVESTIGADOR AL LLARG DE LA SEVA TRAJECTÒRIA | EL GUARDÓ CONCEDIT AL DIRECTOR D'IRSI CAIXA DESTACA LA SEVA RECERCA D'ABAST INTERNACIONAL DURANT MÉS DE 40 ANYS EN EL CAMP DE LES MALALTIES INFECCIOSES, ESPECIALMENT EL VIH



En la seva 31a edició, el Govern de la Generalitat i la Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació (FCRI) han guardonat ex aequo amb el Premi Nacional de Recerca 2020 al metge i infectòleg Bonaventura Clotet, director d'IrsiCaixa, i a la matemàtica especialista en robòtica i intel·ligència artificial Carme Torras. El Premi Nacional de

Recerca distingeix l'investigador/ora que ha contribuït significativament i internacionalment durant la seva trajectòria a l'avenç d'una disciplina científica en qualsevol dels seus àmbits: ciències humanes i socials, ciències de la vida i de la salut, enginyeries i tecnologia i ciències experimentals. En el cas de Bonaventura Clotet, el

guardó se li concedeix per la seva recerca d'abast internacional de més de 40 anys en el camp del VIH i malalties relacionades, que el confirma com un dels investigadors de major rellevància internacional en el desenvolupament i aplicació d'estratègies terapèutiques d'erradicació i preventives contra la sida. (Juny 2021)



IRSI CAIXA REP FINANÇAMENT DE LA MARATÓ PER REALITZAR 5 PROJECTES DE RECERCA EN SARS-CoV-2

L'11 de juny, La Marató 2020 tancava el marcador amb més de 10M € recaptats, uns diners que finançaran 36 projectes de recerca i es destinaran íntegrament a l'estudi del virus que ho ha trasbalsat tot en el darrer any: el SARS-CoV-2. IrsiCaixa –centre impulsat conjuntament per la Fundació “la Caixa” i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya– realitzarà 5 dels 36 projectes guardonats i rebrà 830.000€ per poder dur-los a terme. (Juny 2021).



LA INVESTIGADORA D'IRSI CAIXA SARA MORÓN-LÓPEZ REP UNA DE LES DUES BEQUES GILEAD A NIVELL MUNDIAL PER A LA RECERCA DEL VIH

La beca (130.000\$) servirà per continuar el projecte que la investigadora va iniciar a la Universitat de Califòrnia, centrat en com eliminar el VIH de l'organisme, o mantenir-lo silenciats. Aquest projecte és un dels dos projectes de l'àmbit del VIH finançats per GILEAD a tot el món. Amb aquesta beca, la investigadora s'enfrontarà a un dels reptes més grans en la lluita contra el VIH: l'estudi del reservori. (Juny 2021).



UN PROJECTE D'IRSI CAIXA PER DIAGNOSTICAR I MONITORITZAR MALALTIES INFECCIOSES, ESCOLLIT PEL CAIXARESEARCH VALIDATE 2021

D'entre 97 projectes presentats, la Fundació “la Caixa”, en el marc de la convocatòria CaixaResearch Validate, oferirà recolzament econòmic i formatiu a 17 projectes, entre els quals se'n troba un d'IrsiCaixa, liderat per la investigadora Marta Ruiz-Riol. L'objectiu del projecte és apropar a la societat una eina que millori el diagnòstic i el seguiment de les infeccions causades pel VIH, SARS-CoV-2 i *M tuberculosis*. (Setembre 2021).

FORMACIÓ

IrsiCaixa s'ha compromès, des dels seus inicis, a formar joves investigadors i desenvolupar carreres d'èxit en recerca biomèdica. Els seus objectius formatius es compleixen de la següent manera:

- Formació d'estudiants de predoctorat
- Formació d'investigadors postdoctorals
- El desenvolupament professional continuat del personal
- Pràctiques d'investigadors visitants (en particular, donem la benvinguda als investigadors en formació interessats a aprendre dels grups de recerca d'**IrsiCaixa**).

PERSONAL EN FORMACIÓ

23  investigadors pre-doctorals

33  investigadors post-doctorals

ACTIVITATS DE FORMACIÓ

13  reunions d'exposició de resultats

FORMACIÓ INTERNA I EXTERNA

— **Reunions setmanals** en què els membres del grup presenten els seus resultats. Aquestes reunions desenvolupen la capacitat d'estructurar i defensar les dades experimentals davant d'un públic restringit expert de la zona.

— **Reunions quinzenals** en què els membres del grup presenten els seus resultats. Aquestes reunions desenvolupen la capacitat d'estructurar i defensar dades experimentals davant d'un públic restringit expert de la zona.

— **Seminaris.** **IrsiCaixa** i altres grups del campus de Can Ruti organitzen regularment seminaris oberts amb investigadors de renom internacional.

— **La integració i col·laboració entre IrsiCaixa i el campus de Can Ruti.** Aquesta col·laboració implica activitats científiques i 'coffee talks'.

— **Conferències nacionals i internacionals.** S'anima a tot el personal a participar en trobades científiques i a presentar els seus resultats en conferències.

— **Cursos d'especialització/perfecció en tècniques experimentals.**

— **Journal clubs.** Reunions setmanals on els investigadors presenten un article rellevant pel seu propi treball

experimental. Aquestes reunions desenvolupen una visió crítica sobre les dades publicades.

— **Butlletí.** Difusió d'un butlletí mensual d'**IrsiCaixa** on es destaquen els articles científics més rellevants publicats pels grups de recerca d' **IrsiCaixa**, cursos i actes organitzats per altres entitats i articles d'interès general en matèria d'igualtat, compliment, bioseguretat, etc.

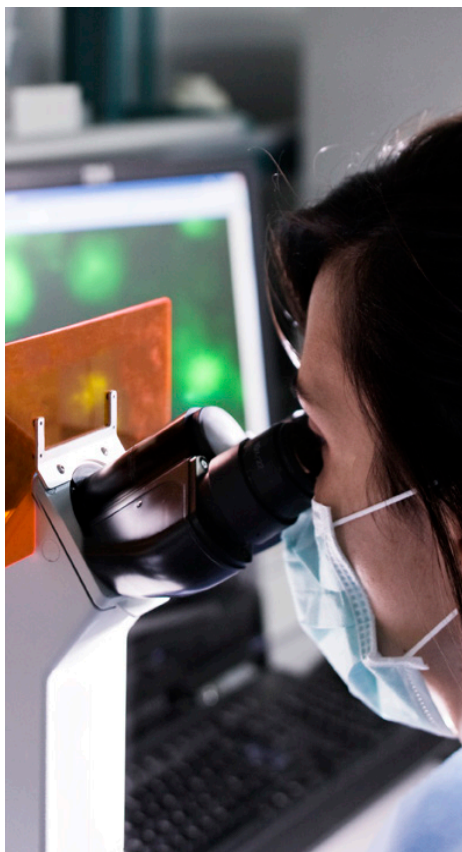
Cal tenir en compte que com a conseqüència de la pandèmia de la COVID-19, durant l'any **2021** es va cancel·lar l'assistència presencial a totes les reunions internes i externes, a seminaris i conferències i a la formació presencial. No obstant això, hi ha hagut un augment substancial de la formació nacional i internacional i altres trobades en línia.



CÀTEDRA DE MALALTIES INFECCIOSES I IMMUNITAT

L'any 2013, **IrsiCaixa** va signar un conveni amb la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses (FLS) i la Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC) per crear la llavors anomenada Càtedra de Sida i Malalties Relacionades, rebatejada al juny de 2019 com a Càtedra de Malalties Infeccioses i Immunitat per tal de reflectir millor l'ampli ventall d'àmbits d'expertesa dels investigadors implicats en la Càtedra. Encapçalada pel Dr. Bonaventura Clotet, la Càtedra pretén potenciar la col·laboració entre **IrsiCaixa**, FLS i la UVic-UCC en el foment de la investigació sobre el VIH/sida i malalties relacionades i promoure la docència i la formació de nous investigadors i professionals sanitaris.

La Càtedra de Malalties Infeccioses i Immunitat ha dut a terme durant l'any **2021** les següents activitats:



DATA	ACTIVITAT	TÍTOL	LLOC	FET PER
Gener	Conferència	Endocarditis	Facultat de Medicina, UVic-UCC	Lourdes Mateu
Gener-Febrer	Conferència	Infeccions en pacients oncològic-hematològics	Facultat de Medicina, UVic-UCC	Esteban Reynaga
Març	Seminari	Envelliment	Facultat de Medicina, UVic-UCC	Eugènia Negredo
Març	Conferència	Infeccions en pacients amb trasplantament (òrgans sòlids) o en tractament amb immunomoduladors	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Rosa Benítez
Abril	Seminari	Inducció de la immunitat protectora de les cèl·lules T en vacunes contra el VIH	Facultat de Medicina, UVic-UCC	Christian Brander
Maig	Conferència	Gastroenteritis	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	José Ramón Santos
Maig	Conferència	Parasitosis	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Silvia Roure
Juny	Seminari	Telemedicina: teleictus	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Cora Loste
Juny	Seminari	Tuberculosis	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Roger Paredes
Juny	Seminari	Determinants socials de la salut: els objectius de desenvolupament sostenible de les Nacions Unides	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Roger Paredes
Juny	Curs d'educació continuada	Actualització de la infecció pel VIH	Educació continuada, UVic-UCC	B Clotet, E Negredo, P Coll, C Loste, J Puig, J Blanco, J Martínez-Picado, B Mothe
Octubre	Seminari	Next Generation Sequencing i Big Data en malalties infeccioses	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Marc Noguera
Novembre	Seminari	Anticossos monoclonals, tecnologies terapèutiques i aplicacions	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Julià Blanco
Novembre	Seminari	Inducció de la immunitat protectora de les cèl·lules T en vacunes terapèutiques contra el VIH	Facultat de Medicina, UVic-UCC (on line)	Christian Brander

ESTUDIS CLÍNICS I OBSERVACIONALS

1. BCN003

A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety, Tolerability and Immunogenicity Study of Candidate HIV-1 Vaccines ChAdOx1.HTI and MVA.HTI with Recombinant HIV-1 Envelope Protein ConM SOSIP.v7 gp140 Vaccine, Adjuvanted with MPLA Liposomes in ART-Suppressed HIV-1 Positive Individuals

Tipus d'estudi: intervencional

Disseny: fase I, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo

Resum i objectius: BCN03 prova un nou règim combinat amb immunògens de cèl·lules T i B. Els objectius principals de BCN03 seran la seguretat i la tolerabilitat. BCN03 està dissenyat com un estudi pilot, i s'ha escollit la mida de la mostra que només permetrà detectar grans diferències de resposta. L'estudi BCN03 Fase I avaluarà la seguretat, la tolerabilitat, la immunogenicitat i l'eficàcia d'un règim de vacuna que inclogui una seqüència dels immunògens de cèl·lules T i B ChAdOx1.HTI i MVA.HTI i ConM SOSIP.v7 gp140 adjuvant amb liposomes MPLA en individus positius per VIH-1 tractats amb ART amb supressió virològica. L'objectiu principal d'aquest estudi és avaluar la seguretat i la tolerabilitat dels components de la vacuna, i els objectius secundaris inclouen la immunogenicitat i l'eficàcia dels components de la vacuna. **Inici-fi:** 2021-2023.

Promotor: Comissió Europea– EAVI2021
Investigadors principals: **Dra Beatriz Mothe, Dr Christian Brander**

Codi/referència: 2020-000292-20

2. AELIX-002

A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety, Tolerability and Immunogenicity Study of Candidate HIV-1 Vaccines DNA.HTI and MVA.HTI in Early Treated HIV-1 Positive Individuals

Tipus d'estudi: intervencional

Disseny: fase I, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo

Reclutament: completat

Inici-fi: 2017-2021

Promotor: Aelix Therapeutics, SL

Investigador principal: **Dra Beatriz Mothe**

Centres participants: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; AELIX Therapeutics; **IrsiCaixa**

Codi/referència: NCT03204617

3. RV 306

Randomized, Double Blind Evaluation of Late Boost Strategies With IHV01 (FLSC in Aluminum Phosphate) and A244 With or Without ALFQ for HIV-uninfected Participants in the HIV Vaccine Trial RV306 / WRAIR 1920

Tipus d'estudi: intervencional

Disseny: fase I, aleatoritzat, doble-cec

Resum i objectius: l'objectiu d'aquest estudi és definir la seguretat i la immunogenicitat d'IHV01 i A244/AHFG amb i sense ALFQ a una dosi completa i a una dosi fraccionada (una cinquena part d'una dosi completa) en un entorn de reforç tardà pels participants que havien obtingut prèviament un reforç tardà d'AIDS VAX[®]B/E amb o sense ALVAC a RV306. La seguretat s'avaluarà mitjançant la freqüència de les reaccions post-vacunació globals i específiques. Es recolliran mostres/secrecions de sang, ganglis limfàtics, teixit sigmoide i mucoses per avaluar les respostes immunitàries humorals, mediades per cèl·lules, innates i mucoses. S'inscriuran participants sans, no infectats pel VIH, amb un risc baix d'infecció pel VIH, disponibles durant 12 mesos, que van ser aleatoritzats per rebre la vacuna activa a RV306 i van completar totes les vacunacions. Un total de 120 participants estaran inscrits en quatre grups de vacunació. A cada grup, 25 participants rebran IHV01 i A244/AHFG a una dosi completa o fraccionada amb o sense ALFQ i 5 participants rebran placebo. Totes les injeccions, ja siguin vacuna o placebo, seran una administració intramuscular (IM) única al múscul quàdriceps el dia 0 de l'estudi. Els participants seran seguits fins a 48 setmanes després de la inscripció els dies 1, 7, 14 i 168 i 336. Les col·leccions de secreció de la mucosa i els procediments de citoraspallat/copit endocervical es realitzaran a les setmanes 0, 2, 24 i 48 als participants que donen el seu consentiment. Els procediments de leucafèresi, biòpsia sigmoide i biòpsia de ganglis limfàtics només es realitzaran a la setmana 2 als participants que ho acceptin.

Reclutament: no iniciat

Inici-fi: 2021-2026

Promotor: US Army Medical Research and Development Command & Canadian Institutes for Health Research

Investigador principal: **Dr Roger Paredes**

Codi/referència: NCT04658667

4. RESIST PROJECT

Detection of markers of immune reconstruction and resistance to cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors in metastatic HR+/HER2- breast cancer

Tipus d'estudi: observacional

Disseny: estudi prospectiu observacional

Resum i objectius: en les darreres dècades s'ha observat un augment de la supervivència i una millora de la qualitat de vida de les pacients amb càncer de mama metastàtic, gràcies als nous fàrmacs i a una millor classificació per immunofenotip. Malgrat aquests avenços, però, el càncer de mama metastàtic continua sent incurable. D'aquests pacients, el 70% presenta un tumor sensible a les hormones, amb expressió del receptor hormonal i sense sobreexpressió de HER2. Fins fa poc, aquests pacients rebien un tractament hormonal seqüencial que beneficiava la supervivència, però conduïa a la resistència al tractament i la progressió de la malaltia. S'ha obert, però, un nou escenari amb la incorporació d'inhibidors de CDK4/6 com palociclib, ribociclib i abemaciclib com a tractaments de primera i segona línia. El nostre estudi pretén detectar factors predictius de resposta i resistència als inhibidors de CDK4/6 a partir del coneixement previ del funcionament de SAMDH1 i també establir com intervé el mecanisme CDK4/6 en els processos patològics virals i oncogens. Analitzarem 50 pacients amb càncer de mama metastàtic que iniciaran una teràpia de primera o segona línia amb tractament hormonal més inhibidors de CDK4/6. La sang s'extraurà en diferents moments de l'estudi: a l'inici, als 15 dies i cada tres mesos fins a la progressió, combinant d'aquesta manera l'assistència sanitària amb l'estudi dels factors de resposta predictiva, la susceptibilitat a les infeccions víriques (VIH) i la resistència al tractament.

Inici-fi: 2018-2021

Investigadors principals: **Dra Ester Ballana**, Dra Mireia Margelí

Centres participants: Institut Català d'Oncologia; **IrsiCaixa**

Codi/referència: PI-18-063
(CEIC Code)

5. RUTIVAC-1

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase I Trial to Evaluate the Immunomodulatory Effect of RUTI® in Individuals with High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Treated with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (RUTIVAC-1)

Resum i objectius: l'estudi RUTIVAC-1 és un assaig clínic de fase I dissenyat per avaluar la resposta immunològica sistèmica i mucosa i proporcionar informació de seguretat després de l'ús de l'administració de RUTI® a persones amb NMIBC. L'estudi inclourà persones tractades amb resecció transuretral de tumor de bufeta (TURBT), diagnosticades de càncer de bufeta no invasiu muscular (NMIBC) d'alt risc i candidats adequats per a la teràpia BCG i que compleixin tots els criteris d'elegibilitat. Es reclutaran quaranta persones i es repartiran aleatòriament 1:1 per rebre dues injeccions subcutànies de 25 µg de RUTI® o placebo. Després de la vacunació, les persones rebran la teràpia intravesical estàndard de Bacillus Calmette-Guerin (BCG) amb un curs d'inducció (BCG setmanal durant sis setmanes) i un curs de manteniment (tres cursos de BCG setmanal durant tres setmanes als 3, 6 i 12 mesos després de la inducció). Després de l'última administració intravesical de BCG (BCG15, final de la Fase d'Intervenció) es realitzaran assajos immunològics i s'analitzaran les dades. Al final de la Fase d'Intervenció s'obrirà el cec, excepte els metges de l'estudi que romandran cecs durant tot el seguiment. Tots els individus seran seguits durant tres anys des de la TURBT.

Disseny: fase I, doble cec, aleatoritzat i controlat amb placebo.

Inici-fi: 2016-2023

Promotor: Archivel Farma S.L

Investigador principal: **Dra Cecilia Cabrera**

Centres participants: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Departament d'Urologia), Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses (CRO), **IrsiCaixa**

Codi/referència: AC-16-048-CEIM (CEIC Code)

6. DUAL TRIPLE ART

Exploratory, open-label, randomized

clinical trial to assess the efficacy of first-line dual vs. triple antiretroviral therapy (ART) in HIV-1 reservoir and in peripheral compartments in HIV-infected patients (Dual_TripleART)

Disseny: fase III

Reclutament: l'estudi va incloure 28 pacients aquest any, arribant a un total de 40 persones reclutades.

Inici-fi: 2019 – 2022

Promotor: ViiV Healthcare

Investigadors principals: Dr José Moltó,

Dr Javier Martínez-Picado

Centres participants: FLS; **IrsiCaixa**; University of North Carolina (Chapel Hill, USA) i Oregon Health & Sciences University (Beaverton, USA)

Codi/referència: 2019-002733-10

7. DURVAST

A phase II exploratory study of durvalumab (MEDI4736) in HIV-1 patients with advanced solid tumors

Resum i objectius: avaluar l'efecte de durvalumab (MEDI4736) en pacients VIH positius amb tumors sòlids avançats

Fase: II

Reclutament: va acabar amb un total de 12 participants, 7 d'aquests pacients es van incloure durant el 2020

Inici-fi: 2017-

Investigadors principals: Dr Annemarie Wensing, **Dr Javier Martínez-Picado**

8. KING COHORT

Prospective Comparative Observational Cohort of individuals with documented SARS-CoV-2 infection (King cohort extension)

Tipus d'estudi: observacional

Disseny: cohort prospectiva

Reclutament: actiu

Resum i objectius: l'extensió de la cohort KING pretén ser una cohort observacional comparativa prospectiva d'individus infectats amb SARS-CoV-2 per tenir una plataforma clínica única o mostres biològiques per estudiar la virologia i la immunopatogènesi del SARS-CoV-2, durant la infecció aguda i després de la recuperació de la COVID-19. S'inclourà un grup d'individus no infectats i un grup vacunat. Els pacients que pateixen COVID persistent també s'inclouen en aquesta cohort.

Inici-fi: 2020-

Promotor: YoMeCorono

Investigadors principals: **Dr Bonaventura Clotet, Dra Marta Massanella**, Dra Lourdes Mateu

Centres participants: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, FLS, **IrsiCaixa**

Codi/referència: HUGTiP/20-P-217

9. CoronAVI@S

Immune response to SARS-CoV-2 vaccine in institutionalized elders: the challenge for a long-term immunity

Tipus d'estudi: observacional

Disseny: estudi prospectiu comparatiu

Reclutament: finalitzat amb un total de 98 participants

Resum i objectius: les persones grans s'han vist afectades de manera desproporcionada per la pandèmia de la COVID-19. Entre ells, les persones que viuen en residències, van mostrar taxes de mortalitat més altes que la població general de la mateixa edat. Per tant, la vacunació dels residents contra el SARS-CoV-2 ha estat una prioritat a la majoria de països. L'envelliment s'associa a un fenotip immunosenescent caracteritzat per un augment progressiu d'un estat proinflamatori i una disminució de la resposta immunitària a patògens i vacunes. Per tant, hi ha una necessitat urgent de determinar la qualitat i la durada de les respostes immunitàries de la població gran, que podria ser molt útil per dissenyar calendaris de vacunació específics contra el SARS-CoV-2 adaptats a les seves necessitats immunitàries. L'objectiu de l'estudi és avaluar la qualitat i la durada de la resposta immunitària generada per la vacuna contra el SARS-CoV-2 en persones grans que viuen a residències, comparant les persones recuperades de la infecció pel SARS-CoV-2 amb persones grans que mai s'han infectat pel virus i que viuen a les mateixes instal·lacions de gent gran. A més, compararem les respostes immunitàries generades per persones grans amb una població més jove.

Inici-fi: 2020-2022

Promotor: campanya de mecenatge YoMeCorono, Fundació Glòria Soler

Investigadors principals: **Dra Marta Massanella**, Dra Núria Prat

Centres participants: ICASS, **IrsiCaixa**

Codi/referència: IDIAP/20/116-P

ESTUDIS CLÍNICS I OBSERVACIONALS

10. ReCOVID

Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with SARS-CoV-2 Reinfection

Tipus d'estudi: observacional

Disseny: estudi retrospectiu

Resum i objectius: des de setembre de 2020 s'ha informat a tot el món casos amb sospita o possible reinfecció pel SARS-CoV-2. Encara es desconeix la durabilitat de les respostes immunitàries a aquest virus, i és un problema de salut pública actual. Mentre que les infeccions pels betacoronavirus estretament relacionats SARS-CoV i MERS-CoV provoquen una immunitat protectora de llarga durada, les respostes immunitàries als coronavirus de refredat comú són de curta durada. Les reinfeccions es poden produir al cap d'uns mesos des del primer episodi, però generalment amb símptomes lleus. La possibilitat de reinfecció implica que les persones que han estat infectades una vegada no es poden considerar definitivament immunes. Tot i que les reinfeccions confirmades fins ara semblen esdeveniments rars, es requereix més evidència i un temps de seguiment més llarg per entendre millor la durada de la immunitat (natural o després de la vacunació), la transmissibilitat i la probabilitat i les implicacions de la reinfecció. La identificació de factors de risc clínic predictor per a la reinfecció seria útil per implementar intervencions centrades en la reducció de la càrrega de malaltia a les poblacions de risc, inclosos els esforços especials de vacunació. L'objectiu d'aquest estudi és avaluar les característiques clíniques i els resultats dels pacients amb reinfecció pel SARS-CoV-2.

Inici-fi: 2021-2022

Promotor: YoMeCorono

Investigadors principals: [Dra Marta Massanella](#), Dr José Ramón Santos

Centres participants: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, FLS, [IrsiCaixa](#)

Codi/referència: HUGTIP/ PI-21-235

11. CRICOV

Pool testing screening study for faster and more efficient screening of the prevalence of SARS-CoV-2 infection in the northern metropolitan area

Tipus d'estudi: observacional

Disseny: estudi observacional prospectiu

Resum i objectius: les proves d'agrupació inclouen el mateix tipus d'exemplars de diverses persones i es realitzen una prova de laboratori NAAT en el conjunt combinat d'exemplars per detectar SARS-CoV-2. Les proves agrupades que donen resultats positius requeriran que cada mostra del grup es torni a provar individualment per determinar quins individus són positius. Els avantatges de l'agrupació inclouen la conservació dels reactius i els recursos de prova, la reducció del temps necessari per provar un gran nombre d'exemplars (augment del rendiment) i la reducció del cost global de les proves. L'objectiu de l'estudi és determinar si la prova conjunta és una tècnica eficient que es podria utilitzar per identificar persones infectades amb SARS-CoV-2 de manera ràpida i a menor cost.

Inici-fi: 2021

Promotor: YoMeCorono, Progenika-GRIFOLS

Investigadors principals: [Dra Marta Massanella](#)

Centres participants: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, FLS, [IrsiCaixa](#)

Codi/referència: HUGTIP/ PI-20-282



PUBLICACIONS I CONFERÈNCIES

PUBLICACIONES ORIGINALS

1. Alemany A, Baró B, Ouchi D, Rodó P, Ubals M, Corbacho-Monné M, Vergara-Alert J, Rodon J, Segalés J, Esteban C, Fernández G, Ruiz L, Bassat Q, Clotet B, Ara J, Vall-Mayans M, G-Beiras C, Blanco I, Mitjà O. **Analytical and clinical performance of the panbio COVID-19 antigen-detecting rapid diagnostic test.** *J Infect.* 2021 May;82(5):186-230. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.033. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33421447; PMCID: PMC7788317.

2. Alemany A, Millat-Martinez P, Ouchi D, et al. **Self-collected mid-nasal swabs and saliva specimens, compared with nasopharyngeal swabs, for SARS-CoV-2 detection in mild COVID-19 patients.** *J Infect.* 2021 Dec;83(6):709-737. doi: 10.1016/j.jinf.2021.09.012. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537322; PMCID: PMC8444446.

3. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo et al. **X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19.** *Sci Immunol.* 2021 Aug 19;6(62):eabl4348. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4348. PMID: 34413140; PMCID: PMC8532080.

4. Astorga-Gamaza A, Vitali M, Borrajo ML, et al. **Antibody cooperative adsorption onto AuNPs and its exploitation to force natural killer cells to kill HIV-infected T cells.** *Nano Today.* 2021 Feb;36:101056. doi: 10.1016/j.nantod.2020.101056. Epub 2020 Dec 20. PMID: 34394703; PMCID: PMC8360327.

5. Baro B, Rodó P, Ouchi D, Bordoy AE, et al. **Performance characteristics of five antigen-detecting rapid diagnostic test (Ag-RDT) for SARS-CoV-2 asymptomatic infection: a head-to-head benchmark comparison.** *J Infect.* 2021 Jun;82(6):269-275. doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.009. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33882299; PMCID: PMC8053403.

6. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, et al. **Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths.** *Sci Immunol.* 2021 Aug 19;6(62):eabl4340. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4340. PMID: 34413139; PMCID: PMC8521484.

7. Beltran-Pavez C, Bontjer I, Gonzalez N, Pernas M, Merino-Mansilla A, Olvera A, Miro JM, Brander C, Alcamí J, Sanders RW, Sanchez-Merino V, Yuste E. **Potent Induction of Envelope-Specific Antibody Responses by Virus-Like Particle (VLP) Immunogens Based on HIV-1 Envelopes from Patients with Early Broadly Neutralizing**

Responses. *J Virol.* 2021 Oct 20;JV10134321. doi: 10.1128/JVI.01343-21. Epub ahead of print. PMID: 34668778.

8. Benet S, Gálvez C, Drobniowski F, Kontsevaya I, Arias L, Monguió-Tortajada M, Erkizia I, Urrea V, et al. **Dissemination of Mycobacterium tuberculosis is associated to a SIGLEC1 null variant that limits antigen exchange via trafficking extracellular vesicles.** *J Extracell Vesicles.* 2021 Jan;10(3):e12046. doi: 10.1002/jev2.12046. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33489013; PMCID: PMC7807485.

9. Bonjoch A, de Cabo F, Puig J, Perez-Alvarez N, Echeverria P, Clotet B, Cuatrecasas G, Negro E. **Ultrasound-Based Assessment of Preperitoneal Fat as a Surrogate Marker of Cardiovascular Risk: Comparative Study Between People Living with HIV and Controls.** *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2022 Jan 28. doi: 10.1089/AID.2021.0141. Epub ahead of print. PMID: 34969253.

10. Borgognone A, Serna G, Noguera-Julian M, Alonso L, Parera M, Català-Moll F, Sanchez L, Fasani R, Paredes R, Nuciforo P. **Performance of 16S Metagenomic Profiling in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded versus Fresh-Frozen Colorectal Cancer Tissues.** *Cancers (Basel).* 2021 Oct 29;13(21):5421. doi: 10.3390/cancers13215421. PMID: 34771584; PMCID: PMC8582506.

11. Brustolin M, Rodon J, Rodríguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Cantero G, Pérez M, Te N, Noguera-Julian M, Guallar V, Valencia A, Roca N, Izquierdo-Useros N, Blanco J, Clotet B, Bensaïd A, Carrillo J, Vergara-Alert J, Segalés J. **Protection against reinfection with D614- or G614-SARS-CoV-2 isolates in golden Syrian hamster.** *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):797-809. doi: 10.1080/22221751.2021.1913974. PMID: 33825619.

12. Cabrera-Rodríguez R, Pérez-Yanes S, Estévez-Herrera J, Márquez-Arce D, Cabrera C, Espert L, Blanco J, Valenzuela-Fernández A. **The Interplay of HIV and Autophagy in Early Infection.** *Front Microbiol.* 2021 Apr 28;12:661446. doi: 10.3389/fmicb.2021.661446. PMID: 33995324; PMCID: PMC8113651.

13. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. **Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:187-191. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.108. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33187644; PMCID: PMC7648524.

14. Chojnacki J, Eggeling C. **Super-Resolution STED Microscopy-Based Mobility Studies of the Viral Env Protein at HIV-1 Assembly Sites of Fully Infected T-Cells.** *Viruses.* 2021 Apr 2;13(4):608. doi: 10.3390/v13040608. PMID: 33918253; PMCID: PMC8067239.

15. Colomer-Lluch M, Kilpelainen A, Pernas M, Peña R, Ouchi D, Jimenez-Moyano E, Dalmau J, Casado C, López-Galíndez C, Clotet B, Martinez-Picado J, Prado JG. **Viral and Cellular factors leading to the Loss of CD4 Homeostasis in HIV-1 Viremic Nonprogressors.** *J Virol.* 2021 Oct 20;JV10149921. doi: 10.1128/JVI.01499-21. Epub ahead of print. PMID: 34668779.

16. Contreras-Rodríguez O, Arnoriaga-Rodríguez M, Miranda-Olivos R, Blasco G, Biarnés C, Puig J, Rivera-Pinto J, Calle ML, Pérez-Brocal V, Moya A, Coll C, Ramió-Torrentà L, Soriano-Mas C, Fernandez-Real JM. **Obesity status and obesity-associated gut dysbiosis effects on hypothalamic structural covariance.** *Int J Obes (Lond).* 2021 Sep 1. doi: 10.1038/s41366-021-00953-9. Epub ahead of print. PMID: 34471225.

17. Corral J, Parés D, García-Cuyás F, Revollo B, Chamorro A, Lecumberri C, Tarrats A, Castella E, Piñol M, Clotet B, Videla S, Sirera G. **Incidence of Recurrent High-Grade Anal Dysplasia in HIV-1-Infected Men and Women Following Infrared Coagulation Ablation: A Retrospective Cohort Study.** *Pathogens.* 2021 Feb 14;10(2):208. doi: 10.3390/pathogens10020208. PMID: 33672969; PMCID: PMC7918241.

18. De Mattos-Arruda L, Cortes J, Blanco-Heredia J, Tiezzi DG, Villacampa G, Gonçalves-Ribeiro S, Paré L, Souza CA, Ortega V, Sammut SJ, Cusco P, et al. **The temporal mutational and immune tumour microenvironment remodelling of HER2-negative primary breast cancers.** *NPI Breast Cancer.* 2021 Jun 7;7(1):73. doi: 10.1038/s41523-021-00282-0. PMID: 34099718; PMCID: PMC8185105.

19. De Mattos-Arruda L, Siravegna G. **How to use liquid biopsies to treat patients with cancer.** *ESMO Open.* 2021 Apr;6(2):100060. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100060. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647598; PMCID: PMC7921754.

20. De Scheerder MA, van Bilsen WPH, Dullaers M, Martinez-Picado J, Davidovich U, Vandekerckhove L. **Motivations, barriers and experiences of participants in an HIV reservoir trial.** *J Virus Erad.* 2021 Jan 23;7(1):100029. doi: 10.1016/j.jve.2021.100029. PMID: 33598311; PMCID: PMC7868726.

21. Díez JM, Romero C, Cruz M, Vandeberg P, Merritt WK, Pradenas E, Trinité B, Blanco J, Clotet B, Willis T, Gajardo R. **Anti-SARS-CoV-2 hyperimmune globulin demonstrates potent neutralization and antibody-dependent cellular cytotoxicity and phagocytosis through N and S proteins.** *J Infect Dis.* 2021 Oct 25;jiab540. doi: 10.1093/infdis/jiab540. Epub ahead of print. PMID: 34693968; PMCID: PMC8574314.
22. Elizalde-Torrent, A., Trejo-Soto, C., Méndez-Mora, L. et al. **Pitting of malaria parasites in microfluidic devices mimicking spleen interendothelial slits.** *Sci Rep* 11, 22099 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01568-w>
23. Esteve-Codina A, Alameda F, Carrato C, et al. **RNA sequencing and Immunohistochemistry Reveal ZFN7 as a Stronger Marker of Survival than Molecular Subtypes in G-CIMP-negative Glioblastoma.** *Clin Cancer Res.* 2021 Jan 15;27(2):645-655. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2141. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33106291.
24. Esteve-Sole A, Anton J et al. **Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease.** *J Clin Invest.* 2021 Mar 15;131(6):e144554. doi: 10.1172/JCI144554. PMID: 33497356; PMCID: PMC7954607.
25. Ezeonwumelu IJ, Garcia-Vidal E, Ballana E. **JAK-STAT Pathway: A Novel Target to Tackle Viral Infections.** *Viruses.* 2021 Nov 27;13(12):2379. doi: 10.3390/v13122379. PMID: 34960648; PMCID: PMC8704679.
26. Fernández-Bastit L, Rodon Aldrufeu J, Pradenas E, Marfil S, Trinité B, Parera M, Roca N, Pou A, et al (2021). **First Detection of SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) Variant of Concern in a Dog with Clinical Signs in Spain.** *Viruses.* 13. 2526. 10.3390/v13122526.
27. Fernández-Bellón H, Rodon J, Fernández-Bastit L, et al. **Monitoring Natural SARS-CoV-2 Infection in Lions (Panthera leo) at the Barcelona Zoo: Viral Dynamics and Host Responses.** *Viruses.* 2021 Aug 25;13(9):1683. doi: 10.3390/v13091683. PMID: 34578266; PMCID: PMC8472846.
28. Franco S, Buccione D, Tural C, Martínez MA. **Circulating microRNA signatures that predict liver fibrosis progression in patients with HIV-1/hepatitis C virus coinfections.** *AIDS.* 2021 Jul 15;35(9):1355-1363. doi: 10.1097/QAD.0000000000002895. PMID: 33813557.
29. Franco S, Horneros J, Soldevila L, Ouchi D, Galván-Femenía I, de Cid R, Tenesa M, Bechini J, Perez R, Llibre JM, Clotet B, Tural C, Martínez MA. **Single nucleotide polymorphisms in PNPLA3, ADAR-1, and IFIH1 are associated with advanced liver fibrosis in patients co-infected with HIV-1/HCV.** *AIDS.* 2021 Sep 2. doi: 10.1097/QAD.0000000000003066. Epub ahead of print. PMID: 34482352.
30. Gálvez C, Grau-Expósito J, Urrea V, Clotet B, Falcó V, Buzon M, Martínez-Picado J. **Atlas of the HIV-1 reservoir in peripheral CD4 T cells of individuals on successful antiretroviral therapy.** *mBio.* ACCEPTED.
31. Garcia-Gomez, A., Li, T., de la Calle-Fabregat, C. et al. **Targeting aberrant DNA methylation in mesenchymal stromal cells as a treatment for myeloma bone disease.** *Nat Commun* 12, 421 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20715-x>
32. Gibson SJ, Zahra N, Freeman PJ, Howard C, Lancaster O, Veal C, Fontdevila MC, Paredes R, Noguera-Julian M, Slater A, Brookes AJ. **Array-based dynamic allele specific hybridization (Array-DASH): Optimization-free microarray processing for multiple simultaneous genomic assays.** *Anal Biochem.* 2021 Aug 1;626:114124. doi: 10.1016/j.ab.2021.114124. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33607059.
33. Gonçalves E, Guillén Y, Lama JR, Sanchez J, Brander C, Paredes R, Combadière B. **Host Transcriptome and Microbiota Signatures Prior to Immunization Profile Vaccine Humoral Responsiveness.** *Front Immunol.* 2021 May 10;12:657162. doi: 10.3389/fimmu.2021.657162. PMID: 34040607; PMCID: PMC8141841.
34. Gonzalez-Cao M, Puertolas T, Riveiro M, Muñoz-Couselo E, Ortiz C, Paredes R, Podzamczar D, Manzano JL, Molto J, Revollo B, Carrera C, Mateu L, Fancelli S, Espinosa E, Clotet B, Martínez-Picado J, Cerezuela P, Soria A, Marquez I, Mandala M, Berrocal A; Spanish Melanoma Group (GEM). **Cancer immunotherapy in special challenging populations: recommendations of the Advisory Committee of Spanish Melanoma Group (GEM).** *J Immunother Cancer.* 2021 Mar;9(3):e001664. doi: 10.1136/jitc-2020-001664. PMID: 33782108; PMCID: PMC8009216.
35. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. **Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients.** *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.
36. Gutiérrez-Chamorro L, Riveira-Muñoz E, Barrios C, Palau V, Nevot M, Pedreño-López S, Senserrich J, Massanella M, Clotet B, Cabrera C, Mitjà O, Crespo M, Pascual J, Riera M, Ballana E. **SARS-CoV-2 Infection Modulates ACE2 Function and Subsequent Inflammatory Responses in Swabs and Plasma of COVID-19 Patients.** *Viruses.* 2021 Aug 28;13(9):1715. doi: 10.3390/v13091715. PMID: 34578296; PMCID: PMC8471465.
37. Gutierrez-Chamorro L, Felip E, Ezeonwumelu IJ, Margelí M, Ballana E. **Cyclin-dependent Kinases as Emerging Targets for Developing Novel Antiviral Therapeutics.** *Trends Microbiol.* 2021 Sep;29(9):836-848. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.014. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33618979.
38. Jordan-Paiz A, Franco S, Martínez MA. **Synonymous Codon Pair Recoding of the HIV-1 env Gene Affects Virus Replication Capacity.** *Cells.* 2021 Jun 29;10(7):1636. doi: 10.3390/cells10071636. PMID: 34209946; PMCID: PMC8304268.
39. Jordan-Paiz A, Franco S, Martínez MA. **Impact of Synonymous Genome Recoding on the HIV Life Cycle.** *Front Microbiol.* 2021 Mar 16;12:606087. doi: 10.3389/fmicb.2021.606087. PMID: 33796084; PMCID: PMC8007914.
40. Koehorst E, Núñez-Manchón J, Ballester-López A, et al. **Characterization of RAN Translation and Antisense Transcription in Primary Cell Cultures of Patients with Myotonic Dystrophy Type 1.** *J Clin Med.* 2021;10(23):5520. Published 2021 Nov 25. doi:10.3390/jcm10235520
41. Lempp FA, Soriaga LB, Montiel-Ruiz M, Benigni F, Noack J, Park YJ, Bianchi S, Walls AC, Bowen JE, Zhou J, Kaiser H, Joshi A, Agostini M, Meury M, Dellota E Jr, Jacóni S, Cameroni E, Martínez-Picado J, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N, Virgin HW, Lanzavecchia A, Veesler D, Purcell LA, Telenti A, Corti D. **Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies.** *Nature.* 2021 Oct;598(7880):342-347. doi: 10.1038/s41586-021-03925-1. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34464958.
42. Li JZ, Stella N, Choudhary MC, Javed A, Rodriguez K, Ribaudo H, Moosa MY, Brijkumar J, Pillay S, Sunpath H, Noguera-Julian M, Paredes R, Johnson B, Edwards A, Marconi VC, Kuritzkes DR.

Impact of pre-existing drug resistance on risk of virological failure in South Africa. *J Antimicrob Chemother.* 2021 May 12;76(6):1558-1563. doi: 10.1093/jac/dkab062. PMID: 33693678.

43. Lledó, G, Sellares J, Brotons C, Sans M, Díez J, Blanco J, Bassat Q, Sarukhan, A, Miró J, De Sanjosé S. **Post-acute COVID-19 Syndrome (PACS): A new tsunami requiring a universal case definition.** *Clin Microbiol Infect.* ACCEPTED

44. López Seguí F, Estrada Cuxart O, Mitjà I Villar O, Hernández Guillamet G, Prat Gil N, Maria Bonet J, Isnard Blanchar M, Moreno Millan N, Blanco I, Vilar Capella M, Català Sabaté M, Aran Solé A, Argimon Pallàs JM, Clotet B, Ara Del Rey J. **A Cost-Benefit Analysis of the COVID-19 Asymptomatic Mass Testing Strategy in the North Metropolitan Area of Barcelona.** *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jun 30;18(13):7028. doi: 10.3390/ijerph18137028. PMID: 34209328; PMCID: PMC8297108.

45. Llibre JM, Videla S, Clotet B, Revollo B. **Screening for SARS-CoV-2 Antigen Before a Live Indoor Music Concert: An Observational Study.** *Ann Intern Med.* 2021 Oct;174(10):1487-1488. doi: 10.7326/M21-2278. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34280335; PMCID: PMC8296720.

46. López-Hidalgo C, Trigueros M, Menéndez M, Jorin-Novo JV. **Phytochemical composition and variability in Quercus ilex acorn morphotypes as determined by NIRS and MS-based approaches.** *Food Chem.* 2021 Feb 15;338:127803. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127803. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32822899.

47. Gutierrez-Chamorro L, Felip E, Ezeonwumelu IJ, Margelí M, Ballana E. **Cyclin-dependent Kinases as Emerging Targets for Developing Novel Antiviral Therapeutics.** *Trends Microbiol.* 2021 Sep;29(9):836-848. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.014. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33618979.

48. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts CH, Alemany A, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tobias A, Tebé C, Ballana E, Bassat Q, Baro B, Vall-Mayans M, G-Beiras C, Prat N, Ara J, Clotet B, Mitjà O. **Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2021 May;21(5):629-636. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30985-3. Epub 2021 Feb 2. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug;21(8):e208. PMID: 33545090; PMCID: PMC7906723.

49. Marrero D, Pujol-Vila F, Vera D, Gabriel G, Illa X, Elizalde-Torrent A, Alvarez M, Villa R. **Gut-on-a-chip: Mimicking and monitoring the human intestine.** *Biosens Bioelectron.* 2021 Jun 1;181:113156. doi: 10.1016/j.bios.2021.113156. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33761417.

50. Martinez MA, Franco S. **Discovery and Development of Antiviral Therapies for Chronic Hepatitis C Virus Infection.** *Adv Exp Med Biol.* 2021;1322:139-157. doi: 10.1007/978-981-16-0267-2_6. PMID: 34258740.

51. Martinez MA, Franco S. **Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression.** *Hepatol Commun.* 2021 Jul;5(7):1138-1150. doi: 10.1002/hep4.1745. Epub 2021 May 31. PMID: 34533001; PMCID: PMC8239862.

52. Martinez MA. **Lack of Effectiveness of Repurposed Drugs for COVID-19 Treatment.** *Front Immunol.* 2021 Mar 11;12:635371. doi: 10.3389/fimmu.2021.635371. PMID: 33777024; PMCID: PMC7990901.

53. Martinez MA. **Diversity and Evolution of HIV and HCV.** *Viruses.* 2021 Apr 9;13(4):642. doi: 10.3390/v13040642. PMID: 33918548; PMCID: PMC8069742.

54. Martinez MA. **Plitidepsin: a Repurposed Drug for the Treatment of COVID-19.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Mar 18;65(4):e00200-21. doi: 10.1128/AAC.00200-21. PMID: 33558296; PMCID: PMC8097422.

55. Massanella M, Ignacio RAB, Lama JR, Pagliuzza A, Dasgupta S, Alfaro R, Rios J, Ganoza C, Pinto-Santini D, Gilada T, Duerr A, Chomont N. **Long-term effects of early antiretroviral initiation on HIV reservoir markers: a longitudinal analysis of the MERLIN clinical study.** *Lancet Microbe.* 2021 May;2(5):e198-e209. doi: 10.1016/s2666-5247(21)00010-0. Epub 2021 Mar 23. PMID: 34841369; PMCID: PMC8622834.

56. Massanella M, Martin-Urda A, Mateu L, Marín T, Aldas I, Riveira-Muñoz E, Kipelainen A, Jiménez-Moyano E, Rodríguez de la Concepción ML, Avila-Nieto C, Trinité B, Pradenas E, Rodon J, Marfil S, Parera M, Carrillo J, Blanco J, Prado JG, Ballana E, Vergara-Alert J, Segalés J, Noguera-Julian M, Masabeu À, Clotet B, Toda MR, Paredes R. **Critical Presentation of a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection: A Case Report.** *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jun 23;8(7):ofab329. doi: 10.1093/ofid/ofab329. PMID: 34337095; PMCID: PMC8320276.

57. Méndez-Lagares G, Chin N, Chang WLW, Lee J, Rosás-Umbert M, Kieu HT, Merriam D, Lu W, Kim S, Adamson L, Brander C, Luciw PA, Barry PA, Hartigan-O'Connor DJ. **Cytomegalovirus mediates expansion of IL-15-responsive innate-memory cells with SIV killing function.** *J Clin Invest.* 2021 Aug 2;131(15):e148542. doi: 10.1172/JCI148542. PMID: 34153005; PMCID: PMC8321572.

58. Merino-Ribas A, Araujo R, Bancu I, Graterol F, Vergara A, Noguera-Julian M, Paredes R, Bonal J, Sampaio-Maia B. **Gut microbiome in hemodialysis patients treated with calcium acetate or treated with sucroferri oxyhydroxide: a pilot study.** *Int Urol Nephrol.* 2021 Dec 19. doi: 10.1007/s11255-021-03091-3. Epub ahead of print. PMID: 34923600.

59. Millar JR, Bengu N, Vieira VA, Adland E, Roeder J, Muenchhoff M, Fillis R, Sprenger K, Ntantsana V, Fatti I, Archary M, Groll A, Ismail N, García-Guerrero MC, Matthews PC, Ndung'u T, Puertas MC, Martínez-Picado J, Goulder P. **Early initiation of antiretroviral therapy following in utero HIV infection is associated with low viral reservoirs but other factors determine subsequent plasma viral rebound.** *J Infect Dis.* 2021 May 8;jiab223. doi: 10.1093/infdis/jiab223. Epub ahead of print. PMID: 33963757.

60. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Martins MDRO, Vandamme AM, Bobkova M, Böhm M, Seguin-Devaux C, Paredes R, Rubio R, Zazzi M, Incardona F, Abecasis A. **Determinants of HIV-1 Late Presentation in Patients Followed in Europe.** *Pathogens.* 2021 Jul 2;10(7):835. doi: 10.3390/pathogens10070835. PMID: 34357985; PMCID: PMC8308660.

61. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, Tobias A, Peñafiel J, Ballana E, Pérez CA, Admella P, Riera-Martí N, Laporte P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, López C, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Nieto A, Prat N, Puig J, Quiñones C, Ramírez-Viaplana F, Reyes-Urueña J, Riveira-Muñoz E, Ruiz L, Sanz S, Sentís A, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Zamora J, Casabona J, Vall-Mayans M, González-Beiras C, Clotet B; BCN-PEP-CoV2 Research Group. **A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19.** *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa2021801. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33289973; PMCID: PMC7722693.

62. Mocroft A, Miro JM, Wandeler G, Llibre JM et al. **The association between hepatitis B virus infection and nonliver malignancies in persons living with HIV: results from the EuroSIDA study.** *HIV Med.* 2021 Dec 9. doi: 10.1111/hiv.13210. Epub ahead of print. PMID: 34889022.
63. Moltó J, Bailón L, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Miranda C, Martín S, Mothe B, Farré M. **Absence of drug-drug interactions between γ -hydroxybutyric acid (GHB) and cobicistat.** *J Antimicrob Chemother.* 2021 Sep 25;dkab359. doi: 10.1093/jac/dkab359. Epub ahead of print. PMID: 34561695.
64. Moltó J, Rosás-Umbert M, Miranda C, Manzardo C, Puertas MC, Ruiz-Riol M, López M, Miró JM, Martínez-Picado J, Clotet B, Brander C, Mothe B, Valle M. **Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of romidepsin used as an HIV latency reversing agent.** *J Antimicrob Chemother.* 2021 Mar 12;76(4):1032-1040. doi: 10.1093/jac/dkaa523. PMID: 33367767
65. Moron-Lopez S, Bernal S, Wong JK, Martinez-Picado J, Yukl SA. **ABX464 decreases the total HIV reservoir and HIV transcription initiation in CD4 + T cells from HIV-infected ART-suppressed individuals.** *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 26;ciab733. doi: 10.1093/cid/ciab733. Epub ahead of print. PMID: 34436569.
66. Moron-Lopez S, Xie G, Kim P, et al. **Tissue-specific differences in HIV DNA levels and mechanisms that govern HIV transcription in blood, gut, genital tract and liver in ART-treated women.** *J Int AIDS Soc.* 2021;24(7):e25738. doi:10.1002/jia2.25738
67. Mothe B, Brander C. **Considerations for successful therapeutic immunization in HIV cure.** *Curr Opin HIV AIDS.* 2021 Sep 1;16(5):257-261. doi: 10.1097/COH.0000000000000696. PMID: 34310413.
68. Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, Carrillo J, Blanco J, Clotet B, Izquierdo-Useros N. **SARS-CoV-2 Cellular Infection and Therapeutic Opportunities: Lessons Learned from Ebola Virus.** *Membranes (Basel).* 2021 Jan 18;11(1):64. doi: 10.3390/membranes11010064. PMID: 33477477; PMCID: PMC7830673.
69. Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, León R, Blanc V, Raich-Regué D, Cano-Sarabia M, Trinité B, Pradenas E, Blanco J, Gispert J, Clotet B, Izquierdo-Useros N. **Mouthwashes with CPC Reduce the Infectivity of SARS-CoV-2 Variants In Vitro.** *J Dent Res.* 2021 Oct;100(11):1265-1272. doi: 10.1177/00220345211029269. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34282982.
70. Muñoz-Moreno JA, Carrillo-Molina S, Martínez-Zalacaín I, Miranda C, Manzardo C, Coll P, Meulbroek M, Hanke T, Garolera M, Miró JM, Brander C, Clotet B, Soriano-Mas C, Moltó J, Mothe B; BCN02-Neuro Substudy Group. **Preserved central nervous system functioning after use of romidepsin as a latency-reversing agent in an HIV cure strategy.** *AIDS.* 2022 Mar 1;36(3):363-372. doi: 10.1097/QAD.0000000000003121. PMID: 34750296.
71. Murray DD, Babiker AG, Baker JV, Barkauskas CE, Brown SM, Chang CC, Davey VJ, Gelijns AC, Ginde AA, Grund B, Higgs E, Hudson F, Kan VL, Lane HC, Murray TA, Paredes R, Parmar MK, Pett S, Phillips AN, Polizzotto MN, Reilly C, Sandkovsky U, Sharma S, Teitelbaum M, Thompson BT, Young BE, Neaton JD, Lundgren JD. **Design and implementation of an international, multi-arm, multi-stage platform master protocol for trials of novel SARS-CoV-2 antiviral agents: Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO/ACTIV-3).** *Clin Trials.* 2021 Oct 10:17407745211049829. doi: 10.1177/17407745211049829. Epub ahead of print. PMID: 34632800.
72. Nacarapa E, Verdu ME, Nacarapa J, Macuacua A, Chongo B, Osorio D, Munyangaju I, Mugabe D, Paredes R, Chamarro A, Revollo B, Alexandre SS, Simango M, Torrus D, Ramos-Rincon JM. **Predictors of attrition among adults in a rural HIV clinic in southern Mozambique: 18-year retrospective study.** *Sci Rep.* 2021 Sep 9;11(1):17897. doi: 10.1038/s41598-021-97466-2. PMID: 34504234; PMCID: PMC8429703.
73. Negredo E, Loste C, Puig J, Echeverría P, Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Lemos B, Martínez A, Tamayo F, Saiz M, Estany C, Matarrodona M, Bonjoch A, Blanco N, Satorra P, Clotet B. **Accentuated aging associated with HIV in a Mediterranean setting occurs mainly in persons aged >70 years: a comparative cohort study (Over50 cohort).** *AIDS Care.* 2022 Feb;34(2):155-162. doi: 10.1080/09540121.2021.1998314. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34743624.
74. Nieto-Garai JA, Arbolea A, Otaegi S, Chojnacki J, Casas J, Fabriàs G, Contreras FX, Kräusslich HG, Lorizate M. **Cholesterol in the Viral Membrane is a Molecular Switch Governing HIV-1 Env Clustering.** *Adv Sci (Weinh).* 2020 Dec 21;8(3):2003468. doi: 10.1002/adv.202003468. PMID: 33552873; PMCID: PMC7856888.
75. Olvera A, Cedeño S, Llano A, Mothe B, Sanchez J, Arsequell G, Brander C. **Does Antigen Glycosylation Impact the HIV-Specific T Cell Immunity?** *Front Immunol.* 2021 Jan 22;11:573928. doi: 10.3389/fimmu.2020.573928. eCollection 2020. PMID: 33552045
76. Orlandini LF, Pimentel FF, Andrade JM, Reis FJCD, Mattos-Arruda L, Tiezzi DG. **Obesity and high neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients.** *Braz J Med Biol Res.* 2021 Aug 13;54(10):e11409. doi: 10.1590/1414-431X2021e11409. PMID: 34406210; PMCID: PMC8373197.
77. Ortega N, Ribes M, Vidal M, Rubio R, Aguilar R, Williams S, Barrios D, Alonso S, Hernández-Luis P, Mitchell RA, Jairoce C, Cruz A, Jimenez A, Santano R, Méndez S, Lamoglia M, Rosell N, Llupia A, Puyol L, Chi J, Melero NR, Parras D, Serra P, Pradenas E, Trinité B, Blanco J, Mayor A, Barroso S, Varela P, Vilella A, Trilla A, Santamaria P, Carolis C, Tortajada M, Izquierdo L, Angulo A, Engel P, García-Basteiro AL, Moncunill G, Dobaño C. **Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses.** *Nat Commun.* 2021 Aug 6;12(1):4740. doi: 10.1038/s41467-021-24979-9. PMID: 34362897; PMCID: PMC8346582.
78. Paredes R et al. **Clinical and Virological Response to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19.** *Annals of Internal Medicine.* ACCEPTED
79. Pastor-Ibáñez R, Blanco-Heredia J, Etcheverry F, Sánchez-Palomino S, Díez-Fuertes F, Casas R, Navarrete-Muñoz MÁ, Castro-Barquero S, Lucero C, Fernández I, Leal L, Benito JM, Noguera-Julian M, Paredes R, Rallón N, Estruch R, Torrents D, García F. **Adherence to a Supplemented Mediterranean Diet Drives Changes in the Gut Microbiota of HIV-1-Infected Individuals.** *Nutrients.* 2021 Mar 30;13(4):1141. doi: 10.3390/nu13041141. PMID: 33808476; PMCID: PMC8067262.
80. Papapanou M, Papoutsis E, Giannakas T, Katsaounou P. **Plitidepsin: Mechanisms and Clinical Profile of a Promising Antiviral Agent against COVID-19.** *J Pers Med.* 2021 Jul 16;11(7):668. doi: 10.3390/jpm11070668. PMID: 34357135; PMCID: PMC8306251.
81. Perez-Zsolt D, Muñoz-Basagoiti J, Rodon J, Elosua-Bayes M, Raich-Regué D, Risco C, Sachse M, Pino M, Gumber S, Paiardini M, Chojnacki J, Erkizia I, Muñoz-Trabudua X, Ballana E, Riveira-Muñoz E, Noguera-Julian M, Paredes R, Trinité B, Tarrés-Freixas F, Blanco I, Guallar V, Carrillo J, Blanco J,

Telenti A, Heyn H, Segalés J, Clotet B, Martínez-Picado J, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N. **SARS-CoV-2 interaction with Siglec-1 mediates trans-infection by dendritic cells.** *Cell Mol Immunol.* 2021 Dec;18(12):2676-2678. doi: 10.1038/s41423-021-00794-6. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34782760; PMCID: PMC8591443.

82. Planas D, Pagliuzza A, Ponte R, et al. LILAC pilot study: **Effects of metformin on mTOR activation and HIV reservoir persistence during antiretroviral therapy.** *EBioMedicine.* 2021;65:103270. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103270

83. Pradenas E, Trinité B, Urrea V, Marfil S, Ávila-Nieto C, Rodríguez de la Concepción ML, Tarrés-Freixas F, Pérez-Yanes S, Rovirosa C, Ainsua-Enrich E, Rodon J, Vergara-Alert J, Segalés J, Guallar V, Valencia A, Izquierdo-Useros N, Paredes R, Mateu L, Chamorro A, Massanella M, Carrillo J, Clotet B, Blanco J. **Stable neutralizing antibody levels 6 months after mild and severe COVID-19 episodes.** *Med (N Y).* 2021 Mar 12;2(3):313-320.e4. doi: 10.1016/j.medj.2021.01.005. Epub 2021 Jan 31. PMID: 33554155; PMCID: PMC7847406.

84. Prats A, Martínez-Zalacáin I, Mothe B, Negredo E, Pérez-Álvarez N, Garolera M, Domènech-Puigcerver S, Coll P, Meulbroek M, Chamorro A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Clotet B, Soriano-Mas C, Muñoz-Moreno JA. **Effects of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy on brain outcomes according to time since acquisition of HIV-1 infection.** *Sci Rep.* 2021 May 28;11(1):11289. doi: 10.1038/s41598-021-90678-6. PMID: 34050221; PMCID: PMC8163778.

85. Puertas MC, Bayón-Gil Á, García-Guerrero MC, Salgado M, Urrea V, Morón-López S, Peña R, Jiménez-Moyano E, Clotet B, Prado JG, Martínez-Picado J. **VIP-SPOT: an Innovative Assay To Quantify the Productive HIV-1 Reservoir in the Monitoring of Cure Strategies.** *mBio.* 2021 Jun 29;12(3):e0056021. doi: 10.1128/mBio.00560-21. Epub 2021 Jun 22. Erratum in: *mBio.* 2021 Oct 26;12(5):e0253521. PMID: 34154408; PMCID: PMC8262951.

86. Quintana Á, Peg V, Prat A, Moliné T, Villacampa G, Paré L, Galván P, Dientsmann R, Schmid P, Curigliano G, Muñoz-Couselo E, Pérez-García J, Martí M, Blanco-Heredia J, Anjos CD, Vazquez M, De Mattos-Arruda L, Cortés J. **Immune analysis of lymph nodes in relation to the presence or absence of tumor infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer.** *Eur J Cancer.* 2021 May;148:134-145. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.037. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33743482.

87. Resino S, Jiménez-Sousa MÁ, Blanco J, Pacheco YM, Del Romero J, Peraire J, Virseda-Berdices A, Muñoz-Gómez MJ, Galera-Peñaranda C, García-Fraile LJ, Benito JM, Rallón N. **DBP rs7041 and DHCR7 rs3829251 are Linked to CD4+ Recovery in HIV Patients on Antiretroviral Therapy.** *Front Pharmacol.* 2022 Jan 18;12:773848. doi: 10.3389/fphar.2021.773848. PMID: 35115928; PMCID: PMC8804497.

88. Revollo B, Blanco I, Soler P, Toro J, Izquierdo-Useros N, Puig J, Puig X, Navarro-Pérez V, Casañ C, Ruiz L, Perez-Zsolt D, Videla S, Clotet B, Llibre JM. **Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial.** *Lancet Infect Dis.* 2021 Oct;21(10):1365-1372. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00268-1. Epub 2021 May 27. PMID: 34051886; PMCID: PMC8457773.

89. Robert L. Gottlieb, MD, Carlos E. Vaca, MD, Roger Paredes, Jorge Mera, Brandon J. Webb, Gilberto Perez, Godson Oguchi, Pablo Ryan, Bibi Uhre Nielsen, Michael Brown, Ausberto Hidalgo, Yessica Sachdeva, Shilpi Mittal, Olayemi Osiyemi et al. **Early Outpatient Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19.** *New England Journal of Medicine.* ACCEPTED.

90. Rodon J, Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, Noguera-Julian M, Paredes R, Mateu L, Quiñones C, Perez C, Erkizia I, Blanco I, Valencia A, Guallar V, Carrillo J, Blanco J, Segalés J, Clotet B, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N. **Identification of Plitidepsin as Potent Inhibitor of SARS-CoV-2-Induced Cytopathic Effect After a Drug Repurposing Screen.** *Front Pharmacol.* 2021 Mar 25;12:646676. doi: 10.3389/fphar.2021.646676. PMID: 33841165; PMCID: PMC8033486.

91. Rodríguez de la Concepción ML, Ainsua-Enrich E, Reynaga E, Ávila-Nieto C, Santos JR, Roure S, Mateu L, Paredes R, Puig J, Jimenez JM, Izquierdo-Useros N, Clotet B, Pedro-Botet ML, Carrillo J. **High-dose intravenous immunoglobulins might modulate inflammation in COVID-19 patients.** *Life Sci Alliance.* 2021 Jul 28;4(9):e202001009. doi: 10.26508/lsa.202001009. PMID: 34321327; PMCID: PMC8321664.

92. Rojas J, de Lazzari E, Negredo E, Domingo P, Tiraboschi J, Ribera E, Abdulghani N, Puig J, Mateo MG, Podzamczar D, Gutierrez MM, Paredes R, Clotet B, Gatell JM, Blanco JL, Martínez E; DOLAM study group. **Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple antiretroviral therapy in virologically suppressed adults with HIV at 48 weeks (DOLAM):**

a randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2021 Aug;8(8):e463-e473. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00100-4. PMID: 34358497.

93. Rokx C, Prins HAB, Vandekerckhove L, Fidler SJ, Frater J, Bracchi M, Sogaard OS, Tolstrup M, Rasmussen TA, Salgado M, Blanco J, Martínez-Picado J, Clotet B, Tambussi G, Groenendijk A, Verbon A, Boucher CAB. **Launching a multidisciplinary European collaboration towards a cure for HIV: The EU2Cure Consortium.** *J Virus Erad.* 2021 May 23;7(2):100045. doi: 10.1016/j.jve.2021.100045. PMID: 34141442; PMCID: PMC8184646.

94. Sáez Moya M, Gutiérrez-Cózar R, Puñet-Ortiz J, Rodríguez de la Concepción ML, Blanco J, Carrillo J, Engel P. **Autoimmune B Cell Repertoire in a Mouse Model of Sjögren's Syndrome.** *Front Immunol.* 2021 Apr 23;12:666545. doi: 10.3389/fimmu.2021.666545. PMID: 33968069; PMCID: PMC8103202.

95. Salgado M, Bosque A, Garrido C. **Editorial: Immunotherapies Towards HIV Cure.** *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 May 11;11:655363. doi: 10.3389/fcimb.2021.655363. PMID: 34046367; PMCID: PMC8144438.

96. Saz J, Dalmau-Bueno A, Meulbroek M, Pujol F, Coll J, Herraiz-Tomey Á, Pérez F, Marazzi G, Taboada H, Culqui DR, Caylà JA; BCN Checkpoint Working Group. **Use of fourth-generation rapid combined antigen and antibody diagnostic tests for the detection of acute HIV infection in a community centre for men who have sex with men, between 2016 and 2019.** *PLoS One.* 2021 Jul 27;16(7):e0255065. doi: 10.1371/journal.pone.0255065. Erratum in: *PLoS One.* 2021 Oct 11;16(10):e0258613. PMID: 34314468; PMCID: PMC8315512.

97. Sevilla A, Papatsenko D, Mazloom AR, Xu H, Vasileva A, Unwin RD, LeRoy G, Chen EY, Garrett-Bakelman FE, Lee DF, Trinité B, Webb RL, Wang Z, Su J, Gingold J, Melnick A, Garcia BA, Whetton AD, MacArthur BD, Ma'ayan A, Lemischka IR. **An Esrrb and Nanog Cell Fate Regulatory Module Controlled by Feed Forward Loop Interactions.** *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 19;9:630067. doi: 10.3389/fcell.2021.630067. PMID: 33816475; PMCID: PMC8017264.

98. Sherrill-Mix S, Yang M, Aldrovandi GM, Brenchley JM, Bushman FD, Collman RG, Dandekar S, Klatt NR, Lagenaur LA, Landay AL, Paredes R, Tachedjian G, Turpin JA, Serrano-Villar S, Lozupone CA, Ghosh M. **A Summary of the Sixth International Workshop on Microbiome in HIV**

PONÈNCIES I COMUNICACIONS EN CONGRESSOS

Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022 Jan 25. doi: 10.1089/AID.2021.0173. Epub ahead of print. PMID: 34969255.

99. Stanzani E, Pedrosa L, Bourmeau G, et al. **Dual Role of Integrin Alpha-6 in Glioblastoma: Supporting Stemness in Proneural Stem-Like Cells While Inducing Radioresistance in Mesenchymal Stem-Like Cells.** *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):3055. Published 2021 Jun 19. doi:10.3390/cancers13123055

100. Trinité B, Pradenas E, Marfil S, Rovirosa C, Urrea V, Tarrés-Freixas F, Ortiz R, Rodon J, Vergara-Alert J, Segalés J, Guallar V, Lepore R, Izquierdo-Useros N, Trujillo G, Trapé J, González-Fernández C, Flor A, Pérez-Vidal R, Toledo R, Chamorro A, Paredes R, Blanco I, Grau E, Massanella M, Carrillo J, Clotet B, Blanco J. **Previous SARS-CoV-2 Infection Increases B.1.1.7 Cross-Neutralization by Vaccinated Individuals.** *Viruses*. 2021 Jun 12;13(6):1135. doi: 10.3390/v13061135. PMID: 34204754; PMCID: PMC8231627.

101. Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, Rodríguez de la Concepción ML, Ávila-Nieto C, Aguilar-Gurrieri C, Barajas A, Ortiz R, Paredes R, Mateu L, Valencia A, Guallar V, Ruiz L, Grau E, Massanella M, Puig J, Chamorro A, Izquierdo-Useros N, Segalés J, Clotet B, Carrillo J, Vergara-Alert J, Blanco J. **SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity.** *Sci Rep*. 2021 Jan 28;11(1):2608. doi: 10.1038/s41598-021-81862-9. PMID: 33510275; PMCID: PMC7843981.

102. Valerio L, Roure Díez S, Benítez R, Fernández-Rivas G, Rivaya B, Expósito C, Saperas C, Salvador F, Clotet B. **Vigilancia epidemiológica intensificada de arbovirosis: primer caso de dengue autóctono en Cataluña (España), zona Metropolitana Norte de Barcelona, 2018-2019 [Intensified epidemiological surveillance of arbovirosis: First case of native dengue fever in Catalonia (Spain), Northern Metropolitan Area of Barcelona, 2018-2019].** *Aten Primaria*. 2021 Jan;53(1):73-80. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2020.07.002. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33342482; PMCID: PMC7752977.

103. Varona JF, Landete P, Lopez-Martin JA, Estrada V, Paredes R, Guisado-Vasco P, de Orueta LF, Torralba M, Fortún J, Vates R, Barberán J, Clotet B, Ancochea J, Carnevali D, Cabello N, Porras L, Gijón P, Monereo A, Abad D, Zúñiga S, Sola I, Rodon J, Izquierdo-Useros N, Fudio S, Pontes MJ, de Rivas B, Girón de Velasco P, Sopesén B, Nieto A, Gómez J, Avilés P, Lubomirov R, White KM, Rosales R, Yildiz S, Reuschl

AK, Thorne LG, Jolly C, Towers GJ, Zuliani-Alvarez L, Bouhaddou M, Obernier K, Enjuanes L, Fernández-Sousa JM; Plitidepsin – COVID - 19 Study Group, Krogan NJ, Jimeno JM, García-Sastre A. **Plitidepsin has a positive therapeutic index in adult patients with COVID-19 requiring hospitalization.** *medRxiv* [Preprint]. 2021 May 25:2021.05.25.21257505. doi: 10.1101/2021.05.25.21257505. PMID: 34075384; PMCID: PMC8168388.

104. Vidal, Enric; López-Figueroa, Carlos; Rodon, Jordi; Pérez, Mónica; Brustolin, Marco; Cantero, Guillermo; Guallar, Victor; Izquierdo-Useros, Nuria; Carrillo, Jorge; Blanco, Julià; Clotet, Bonaventura; Vergara-Alert, Júlia; Segalés, Joaquim. **Chronological brain lesions after SARS-CoV-2 infection in hACE2-transgenic mice.** *Veterinary Pathology*. 2021. ID VAT-21-FLM-0162.22. ACCEPTED

105. Vieira VA, Adland E, Malone DFG, et al. **An HLA-I signature favouring KIR-educated Natural Killer cells mediates immune control of HIV in children and contrasts with the HLA-B-restricted CD8+ T-cell-mediated immune control in adults.** *PLoS Pathog*. 2021 Nov 18;17(11):e1010090. doi: 10.1371/journal.ppat.1010090. PMID: 34793581; PMCID: PMC8639058.

106. Vieira VA, Millar J, Adland E, Muenchhoff M, Roeder J, Guash CF, Peluso D, Thomé B, Garcia-Guerrero MC, Puertas MC, Bamford A, Brander C, Carrington M, Martinez-Picado J, Frater J, Tudor-Williams G, Goulder P. **Robust HIV-specific CD4+ and CD8+ T-cell responses distinguish the rare phenotype of elite control in adolescents living with HIV from viraemic non-progressors.** *AIDS*. 2021 Sep 27. doi: 10.1097/QAD.0000000000003078. Epub ahead of print. PMID: 34581306.

107. Vignoles M, Andrade V, Noguera M, Brander C, Mavian C, Salemi M, Paredes R, Sharkey M, Stevenson M. **Persistent HIV-1 transcription in CD4+ T cells from ART-suppressed individuals can originate from biologically competent proviruses.** *J Virus Erad*. 2021 Sep 15;7(3):100053. doi: 10.1016/j.jve.2021.100053. PMID: 34621530; PMCID: PMC8479831.

108. Vigón L, Martínez-Román P, Rodríguez-Mora S, Torres M, Puertas MC, Mateos E, Salgado M, Navarro A, Sánchez-Conde M, Ambrosioni J, Cervero M, Wyen C, Hoffmann C, Miró JM, Alcamí J, Podzamczak D, García-Gutiérrez V, Martínez-Picado J, Briz V, Rosa López-Huertas M, Planelles V, Coiras M; Multidisciplinary Group of Study of HIV-1 Reservoir MGS-HIVRES. **Provirus reactivation is impaired in HIV-1 infected individuals on treatment with**

dasatinib and antiretroviral therapy. *Biochem Pharmacol*. 2021 Oct;192:114666. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114666. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186065; PMCID: PMC8478809.

109. Yang H, Llano A, Cedeno S, von Delft A, Corcuera A, Gillespie GM, Knox A, Leneghan DB, Frater J, Stöhr W, Fidler S, Mothe B, Mak J, Brander C, Ternet N, Dorrell L; Research in Viral Eradication of Reservoirs (RIVER) trial study group. **Incoming HIV virion-derived Gag Spacer Peptide 2 (p1) is a target of effective CD8+ T cell antiviral responses.** *Cell Rep*. 2021 May 11;35(6):109103. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109103. PMID: 33979627.

CONGRESSOS INTERNACIONALS

1. Aguilar-Gurrieri C, Barajas A, Pons-Grifols A, Varela I, Amengual-Rigo P, et al. **High immunogenic VLP-based vaccines elicit new T cell specificities against melanoma neoantigens in mice.** *8th ImmunoTherapy of Cancer Conference (ITOC8)*. On-line, 8-9 October 2021. Poster #P03.01

2. Aguilar-Gurrieri C, Barajas-Molina A, Varela-Tang I, Rigo-Aemngual P, Vazquez M, Lapore A, de Mattos-Arruda L, Guallar V, Carrillo J, Blanco J. **A new and flexible VLP vaccine platform for personalized cancer immunotherapy.** *EACR 2021 Virtual Congress: Innovative Cancer Science*. On-line, 9-12 June 2021. Oral Poster #EACR21v-0327

3. Blanco-Heredia J, Anjos-Souza C, Gonçalves-Ribeiro S, Gonzalez-Cao M, Callari M, Tresserra F, Rossell R, Caldas C, de Mattos-Arruda L. **The genomic and anti-tumor immune evolution of breast cancer.** On-line, 10-15 April 2021. Poster #2174.

4. Blanch-Lombarte, Ouchi D, Carabelli J, Marin MA, Jiménez-Moyano E, Peña R, Pelletier A, Talla A, Sharma A, Dalmau J, Ramón-Santos J, Clotet B, Sékaly RP, García-Prado J. **Selective depletion of TIGIT expressing memory HIV-specific CD8+ in HIV-1 and cART.** *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021*. 6-10 March 2021. Oral Presentation.

5. Borgognone A, Guillén Y, Noguera-Julian M, Parera M, Ruiz-Riol M, Casadellà M, Duran C, Noël-Romas L, De Leon M, Birse K, Tamilselvan, Manzardo C, Sékaly R, Burgener A, Moltó J, Mothe B, Clotet B, Brander C, Paredes R. **Baseline gut-associated microbial signatures may help predict HIV-1 viral control after treatment interruption.** *6th International Workshop on Microbiome in HIV*. On-line, 7-8 April 2021. Oral Presentation.

6. Margelí M, Felip E, Romeo M, Gutiérrez-Chamorro L, Riviera-Muñoz E, Cirauqui B, Quiroga V, Teruel L, Ferrando A, Martínez-Cardús A, Ballana E. **Prognostic significance of SAMHD1 expression in breast cancer.** *ESMO Breast Cancer Virtual Congress.* On-line, 5-8 May 2021. Poster.

7. Margelí M, Felip E, Gutiérrez-Chamorro L, Riviera-Muñoz E, Layos L, Moran T, Romeo M, Martínez-Cardús A, Ballana E. **SAMHD1: A new Prognostic Marker in Breast Cancer (BC).** *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2021.* On-line, 10-15 April 2021. Poster.

8. Gálvez C, Grau-Expósito J, Urrea V, Buzón MJ, Martínez-Picado J. **The peripheral CD4+ T-cell reservoir atlas in cART treated HIV-infected individuals.** *28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* On-line, 6-10 March 2021. Poster #300.

9. Gutiérrez-Chamorro L, Felip E, Romero M, Moran-Bueno T, Layos L, Riviera-Muñoz E, Margelí M, Ballana E. **SAMHD1 confers resistance to platinum-based drugs through modification of DNA damage response.** *EACR 2021 Virtual Congress - Innovative Cancer Science: Better Outcomes Through Research.* On-line, 9-12 June 2021. Poster.

10. Gutiérrez-Chamorro L, Riviera-Muñoz E, Palau V, Massanella M, García Vidal E, Badia R, Pedreño-López S, Senserrich J, Clotet B, Cabrera C, Crespo M, Pascual J, Riera M, Ballana E. **Suppression of ACE2 function and antiviral immune response by SRAS-CoV-2 infection.** *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* On-line, 6-10 March 2021. Poster #1443.

11. Revollo B, Blanco I, Soler P, Toro J, Izquierdo-Useros N, Puig J, Puig X, Navarro V, Casañ C, Ruiz-Tabueca L, Pérez-Zsolt D, Videla S, Clotet B, Llibre JM. **SARS-CoV-2 transmission in an indoor large-scale live music event: a randomised clinical trial.** *31st ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* On-line, 9-12 July 2021. Poster.

12. Kilpelainen A, Jiménez-Moyano E, Peña-Poderós R, Blanch-Lombarte O, Chamorro A, Martínez-Caceres E, Blanco I, Carrillo-Molina J, Blanco-Arhués J, Brander C, Mateu L, Paredes-Deirós R, Clotet B, García-Prado J. **SARS-CoV-2 non-seroconvertors present T-cell responses with decreased activation.** *CROI 2021.* 6-10 March 2021. Poster.

13. Kilpelainen A, Romero-Martín L, Blanch-Lombarte O, Quirant B, Jiménez-Moyano E, Ouchi-Vernet D, Pujol-Gimeno A, Lamónja-Vicente N, Martínez-Caceres E, Violán-Flors C, Torán-Monserrat P, Clotet B, Olvera-VanderStoep A, García-Prado J. **High-Resolution mapping of T-cell immunity to the entire SARS-CoV-2 proteome.** *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021.* On-line, 6-10 March 2021. Poster.

14. Marin M, Carabelli J, Quirant B, Ouchi D, Pujol-Gimeno A, Blanch-Lombarte O, Peña R, Lamónja-Vicente N, Manresa-Dominguez-JM, Ramos-Roure F, Clotet B, Martínez-Caceres E, Violán-Fors C, Torán Monserrat P, García-Prado J. **Early core signature of soluble factors in mild to moderate SARS-CoV-2 infection.** *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021.* On-line, 6-10 March 2021. Oral Presentation.

15. Martínez-Picado J. **Basic research: HIV cure and neutralizing antibodies.** *Update on the 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2021).* On-line, 16 March 2021. Invited Session Talk.

16. Martínez-Picado J. **Update on HIV Cure Progress.** *European Meeting on HIV & Hepatitis: Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance.* 26-28 May 2021. Plenum.

17. Martín-Alonso S, Álvarez M, Nevot M, Martínez MA, Menéndez-Arias L. **HIV reverse transcriptases defective in strand displacement activity.** *2nd PhD Research Symposium in Health Sciences and Biomedicine.* Madrid, 21 May 2021. Oral Presentation.

18. Oriol-Tordera B, Esteve-Codina A, Berdasco M, Gonçalves E, Esteller M, Hanke T, Moltó J, Clotet B, Calle ML, Combadiere B, Sanchez-Pla A, Mothe B, Ruiz-Riol M, Brander C. **Impact of HIV kick-and-kill therapy on host epigenetic and transcriptional programs in PBMC, and viral rebound after cART interruption.** *4th HIV Research for prevention Conference.* On-line, 27 January – 4 February 2021. Oral Presentation #OA14.

19. Pérez-Yanes S, Casado C, Pernas M, Cabrera-Rodríguez R, Estévez-Herrera J, Márquez-Arce D, Olivares I, Urrea V, Marfil S, Ortiz R, Roviroso C, López-Galíndez C, Valenzuela-Fernández A, Blanco J. **Defective functions of HIV envelope glycoprotein associate with long-term HIV control.** *Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021 (CROI).* On-line, 6-10 March 2021. Poster #226.

20. Pradenas E, Rodríguez-de la Concepción ML, Roviroso C, Marfil S, Clotet B, Blanco J, Carrillo J. **Analysis of IgG1 and IgG3 humoral response against the membrane proximal external region of HIV-1 envelope glycoprotein.** *4th HIV Research for Prevention Conference (HIVR4P/Virtual).* On-line, 27 January – 4 February 2021. Poster #1008.

21. Pradenas E, Trinité B, Urrea V, Marfil S, Ávila-Nieto C, Rodríguez-de la Concepción ML, Tarrés-Freixas F, Izquierdo-Useros N, Paredes R, Mateu L, Chamorro A, Massanella M, Carrillo J, Clotet B, Blanco J. **Stable neutralizing antibody levels six months after mild and severe COVID-19 episode.** *Virtual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2021 (CROI).* On-line, 6-10 March 2021. Poster #2358.

22. Romero-Martín L, Duran-Castells C, Olivella M, Rosàs-Umbert M, Ruiz-Riol M, Olvera-VanderStoep A, Brader C. **Role of HLA-E antigen presentation on NK control of HIV infection.** *HIV Research for Prevention 2021.* On-line, 27 January – 4 February 2021. Oral Presentation.

23. Romero-Martín L, Tarrés Freixas F, Rodríguez-De la Concepción MC, Cunyat-Viaplana F, Carrillo JC, Blanco JB, Ruiz-Riol M, Brander C, Olvera A. **Alternative T cell effector functions are linked to humoral responses to HIV.** *HIV Research for Prevention 2021.* On-line, 27 January – 4 February 2021. Oral Presentation.

CONGRESSOS NACIONALS

24. Ainsua-Enrich E, Rodríguez-De la Concepción ML, Reynaga E, Ávila-Nieto C, Santos JR, Roure S, Mateu L, Paredes R, Puig J, Jimenez JM, Izquierdo-Useros N, Clotet B, Pedro-Botet ML, Carrillo J. **High-dose intravenous immunoglobulins might modulate inflammation in COVID-19 patients.** *XV Congrés de la Societat Catalana d'Immunologia.* On-line, 25-26 November 2021. Oral Presentation.

25. Bayon-Gil A, Hernandez I, Dalmau-Moreno J, Nieto J, Urrea Gales V, García-Guerrero MC, Gálvez-Celada C, Salgado-Bernal M, Heyn H, Martínez-Picado J, Puertas-Castro MC. **Immune preservation in HIV+ Viremic Non-Progressors is associated with downregulation of IFN-type I pathway and reduced activation of cytotoxic compartments.** *XII Congreso Nacional GesIDA.* Málaga, 29 November – 2 December 2021. Oral Presentation #CO-14.

26. Blanco-Arhués, J. **Gestionant la incertesa - Immunitat enfront de la COVID-19.** *XIX Jornada*

vacunes i profilaxi CAMFiC. Les vacunes més enllà de la Pandèmia. Barcelona, 25 October 2021. Plenum.

27. Blanco-Arhués, J. **Vaccines and immunity against SARS-CoV-2, lessons learned.** *XV Jornadas Anuales CIBER-BBN*. On-line, 15 November 2021. Plenum.

28. Blanco-Parera A, Amrario-Najera V, Muñoz-Basagoiti J, Pérez-Zsolt D, Raïch-Regué D, Marfil S, Pradenas Saavedra E, Izquierdo-Useros N, Blanco J, Capell T, O'Keefe BR, Christou P. **Cyanovirin-N expressed in rice endosperm neutralizes SARS-CoV-2 via a mechanism involving interactions between the spike S1 protein and rice globulins.** *4th Biennial Conference of the International Society for Plant Molecular Farming*. On-line, 28-29 September 2021. Poster.

29. Gálvez C. **HIV-1 infected individuals with a Low Viral Reservoir: the LoViReT cohort.** *RIS Fridays*. On-line, 17 September 2021. Invited Session Talk.

30. Gutiérrez-Chamorro L, Riviera-Muñoz E, Ballana-Guix E. **La función de ECA2 y la respuesta antiviral a SARS-CoV-2.** *51 Congreso de la Sociedad Española de Nefrología*. On-line, 15-18 October 2021. Oral Presentation.

31. Izquierdo-Useros N. **El potencial de los colutorios para reducir la transmisión del SARS-CoV-2.** *Congreso Interdisciplinar SEPA JOVEN*. On-line, 4-6 March 2021. Invited Session Talk.

32. Izquierdo-Useros N. **¿Pueden los colutorios con CPC reducir la transmisión del SARS-CoV-2?** *2º Congreso Interdisciplinar COVID-19*. On-line, 12-16 April 2021. Invited Session Talk.

33. Vargheese A, Blanco-Parera A, Shenoy S, Sun Y, Marfil S, Pradenas E, Muñoz-Basagoiti J, Pérez-Zsolt D, et al. **Scytovirin domain 1 produced in rice endosperm shows potent microbicidal activity against HIV-1.** *4th Biennial Conference of the International Society for Plant Molecular Farming*. On-line, 28 September 2021. Poster.

34. Martínez-Picado J. **Nuevas estrategias de curación.** *XII Congreso Nacional de GESIDA*. Málaga, 29 November – 2 December 2021. Plenum.

35. Martínez-Picado J. **HIV cure strategies.** *Conference on Pathogenesis of HIV Infection*. On-line, 24 February 2021. Invited Session Talk.

36. Martínez-Picado J. **VIHsión de futuro: la erradicación del VIH.** *Punto de encuentro VIH 2021*. On-line, 21 April 2021. Invited Session Talk.

37. Martínez-Picado J. **Genetic factors and severity of COVID-19.** *Update on HIV infection and the COVID-19 pandemic*. On-line, 1 June 2021. Invited Session Talk.

38. Martínez-Picado J, Erkizia-Jauregi I, Muñoz-Trabadua X. **SARS-CoV-2 interaction with Siglec-1 mediates trans-infection by dendritic cells.** *Virology meeting 2021 – 3rd Symposium on Coronavirus Research*. 5 November 2021. Oral Presentation.

39. Muñoz-Basagoiti J, Alemany A, Pérez-Zsolt D, Ouchi D, Raïch-Regué D, Trinité B, Pradenas E, Blanco J, León R, Blanc V, Gispert J, Clotet B, Mitjà O, Izquierdo-Useros N. **Cetylpyridinium Chloride mouthwashes to reduce the shedding of viable SARS-CoV-2.** *3rd research Symposium on Coronavirus / Virology Meeting 2021*. Barcelona, 5 November 2021. Oral Presentation.

40. Raïch-Regué D, Muñoz-Basagoiti J, Pérez-Zsolt D, Noguera-Julian M, Riveira-Muñoz E, Giménez N, Carabaza A, Giménez F, Blanco I, Paredes R, Ballana E, Clotet B, Blanco J, Izquierdo-Useros N. **Reduced detection of Delta and other VOCs by antigen-detecting diagnostic tests.** *XX Jornada de Virologia-Virology meeting 2021/ 3rd Research Symposium on Coronavirus*. Barcelona, 5 November 2021. Oral Presentation.

41. Pérez-Zsolt D, Muñoz-Basagoiti J, Rodon J, Elosua-Bayes M, Raïch-Regué D, Risco C, Sachse M, Pino M, Gumber S, Paiardini M, Chojnacki J, Erkizia I, Muñoz-Trabadua X, Ballana E, Riveira-Muñoz E, Noguera M, Paredes R, Trinité B, Tarrés-Freixas F, Blanco I, Guallar V, Carrillo J, Blanco J, Talenti A, Heyn H, Segalés J, Clotet B, Martínez-Picado J, Vergara-Alert J, Izquierdo-Useros N. **SARS-CoV-2 interaction with Siglec-1 mediates trans-infection by dendritic cells.** *XX Jornada de Virologia-Virology meeting 2021/ 3rd Research Symposium on Coronavirus*. On-line, 5 November 2021. Oral Presentation.

42. Salgado Bernal M. **VIH ¿Podemos llegar a curarlo?** *Seminarios Online Col·legi de Biòlegs de Catalunya*. On-line, 3 March 2021. Invited Session Talk.

43. Tarrés-Freixas F, Aguilar-Gurreri C, Molinos-Albert LM, Varela I, Ortiz R, Rodríguez-De la Concepción ML, Pradenas E, Trinité B, Marfil S,

Ávila-Nieto C, Cervera L, Gutiérrez-Granados S, Segura MM, Gòdia F, Clotet B, Carrillo J, Blanco J. **A high-valency antigen displaying Gag-based VLP induces an antibody-dependent functional immune response.** *Keystone eSymposia on HIV Vaccines (EK42)*. On-line, 1-5 June 2021. Scientific Committee.

44. Blanch-Lombarte O, Ouchi D, Jiménez-Moyano E, Carabelli J, Marin M, Peña R, Pelletier A, Talla A, Sharma A, Dalmau J, Ramón Santos J, Sékaly R-P, Clotet B, Garcia-Prado J. **Selective depletion of CD107ahi TIGIT^{hi} memory HIV-1 specific CD8⁺ T cells during long-term suppressive cART.** *PhD Day 2021, Can Ruti Campus*. 16 June 2021.

45. Carabelli J, Blanch-Lombarte O, Ouchi D, Jiménez-Moyano E, Marin M, Peña R, Dalmau J, Santos J, Clotet B and Garcia-Prado J. **TIGIT blockade restored CD107a degranulation of HIV-1 specific CD8⁺ T- cell subsets in individuals with long-term cART.** *Congreso Nacional GeSIDA XII 2021*. 29 November-2 December 2021.

46. Marin M, Ruiz A, Jimenez-Moyano E, Ouchi D, Blanch-Lombarte O, Gorman D, Peña R, Carabelli J, Barnard R, Manzardo C, Hanke T, Brander C, Howell, B Clotet B, Mothe, and Julia G Prado. **PD-1 blockade enhances vaccine-induced anti-HIV responses in early treated HIV-1 infected individual receiving therapeutic vaccination.** *Congreso Nacional GeSIDA XII 2021*. 29 November-2 December 2021.

47. Quirant B, Rodríguez C, Boigues M, Barallat J, Garcia-Prado J, Toran P, Violan C, Martinez E. **Evaluation of IgG, IgM and IgA anti-SARS-CoV-2 ELISA assays.** *I Congreso Nacional COVID-19*. 13-19 September 2021.





