



IrsiCaixa

Institut de Recerca de la Sida



MEMÒRIA **IRSI**CAIXA

2016

Índex

| | |
|---|---------------|
| Presentació Sobre IrsiCaixa Carta del director | pàgina 3 |
| Estructura organitzativa Organigrama Patronat | pàgina 4 |
| Comissió executiva Direcció i gerència Comitè Científic Internacional | pàgina 5 |
| Indicadors 2016 | pàgina 8 |
| Destacats 2016 | pàgina 9 |
| Grups de recerca Evasió Immunitària i Vacunes (VIRIEVAC) | pàgines 12-13 |
| Genòmica Microbiana | pàgines 14-15 |
| Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste | pàgines 16-17 |
| Patogènesi del VIH | pàgines 18-19 |
| Retrovirologia i Estudis Clínics (GREC) | pàgines 20-21 |
| Variabilitat Genètica i Fenotípica del VIH i del VHC | pàgines 24-25 |
| Virologia i Immunologia Cel·lular (VIC) | pàgines 26-27 |
| Virologia Tissular (VITI) | pàgines 28-29 |
| Gestió de la recerca Serveis científicotècnics | pàgina 32 |
| Oficina de Gestió de la Recerca i la Innovació (RIMO) | pàgina 33 |
| Living Lab de Salut | pàgines 34-35 |
| Nou web institucional | pàgina 36 |
| Col·laboració de la Fundació Glòria Soler | pàgina 37 |
| Assajos clínics | pàgines 38-40 |
| Ponències i congressos | pàgina 41 |
| Formació | pàgina 42 |
| Publicacions | pàgines 44-48 |
| Comunicacions en congressos | pàgines 49-52 |



Presentació

Carta del director



L'**Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa** és un institut de referència internacional, líder en la recerca per a l'eradicació del VIH/sida i les malalties que hi estan relacionades. La investigació que porta a terme també afronta altres reptes de la biomedicina actual, com ara l'estudi del microbioma o de les malalties infeccioses emergents.

Impulsat per l'Obra Social "la Caixa" i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, **IrsiCaixa** es va constituir el 1995 com a fundació privada sense ànim de lucre. El seu director és el doctor **Bonaventura Clotet**.

IrsiCaixa està ubicat a l'entorn de l'Hospital Germans Trias i Pujol i de la Fundació Lluita contra la Sida, la qual cosa comporta un model únic de col·laboració entre investigadors, professionals assistencials, pacients i representants de la comunitat. Aquesta transferència de coneixement entre els diversos actors socials implicats en la malaltia permet aportar noves solucions i facilitar els avenços cap a l'eradicació de la infecció.

La recerca d'**IrsiCaixa** es basa en una estratègia combinada per tal d'eradicar la sida que es fonamenta en 5 línies estratègiques: Prevenció, eradicació i cura funcional; Microbioma; Nous tractaments i resistències als antiretrovirals; Immunopatogènesi i Altres malalties.

L'institut també participa en estudis clínics per avaluar noves estratègies terapèutiques, i coopera amb els països amb renda baixa per contribuir a la lluita global contra la pandèmia. A més, posa un èmfasi especial en la formació acadèmica de joves científics i en la innovació i transferència del coneixement generat en els seus laboratoris.

Aquest **2016**, **IrsiCaixa** es manté com a centre de referència internacional en recerca sobre el VIH/sida. Portem a terme recerca de qualitat, traslacional, multidisciplinària i col·laborativa, i som un dels pocs centres capaços de desenvolupar totes les línies considerades estratègiques per assolir l'eradicació de la infecció segons la prioritització del National Institutes of Health d'Estats Units.

A **IrsiCaixa**, els nostres grups de recerca avancen de forma coordinada, planificada i estratègica en diferents àrees clau de la recerca en VIH, revisades enguany, per continuar contribuint a l'eradicació de la pandèmia: 1) Prevenció, eradicació i cura funcional; 2) Microbioma; 3) Nous tractaments i resistències als antiretrovirals; 4) Immunopatogènesi, i 5) Altres malalties.

El context únic d'**IrsiCaixa**, reunint l'expertesa necessària en un mateix institut, ens permet avançar de forma sinèrgica en cadascuna d'aquestes àrees, creant una cadena de valor molt difícil d'assolir, i a la vegada participar com a membres dels més prestigiosos organismes sanitaris i científics internacionals com l'OMS, la International AIDS Society – USA, l'HIV Cure Programme i la International AIDS Vaccine Initiative.

Així mateix, mantenim col·laboracions amb els millors centres de recerca en VIH del món, incorporem els millors científics internacionals al nostre Consell Científic Assessor i treballem en estret contacte amb el Servei de Malalties Infeccioses i la Unitat de VIH/sida de l'Hospital Germans Trias i Pujol, així com amb altres centres clínics nacionals i internacionals. Cal destacar també el suport que des del 2015 ens proporciona la Fundació Glòria Soler per al desenvolupament d'estudis innovadors i estratègics.

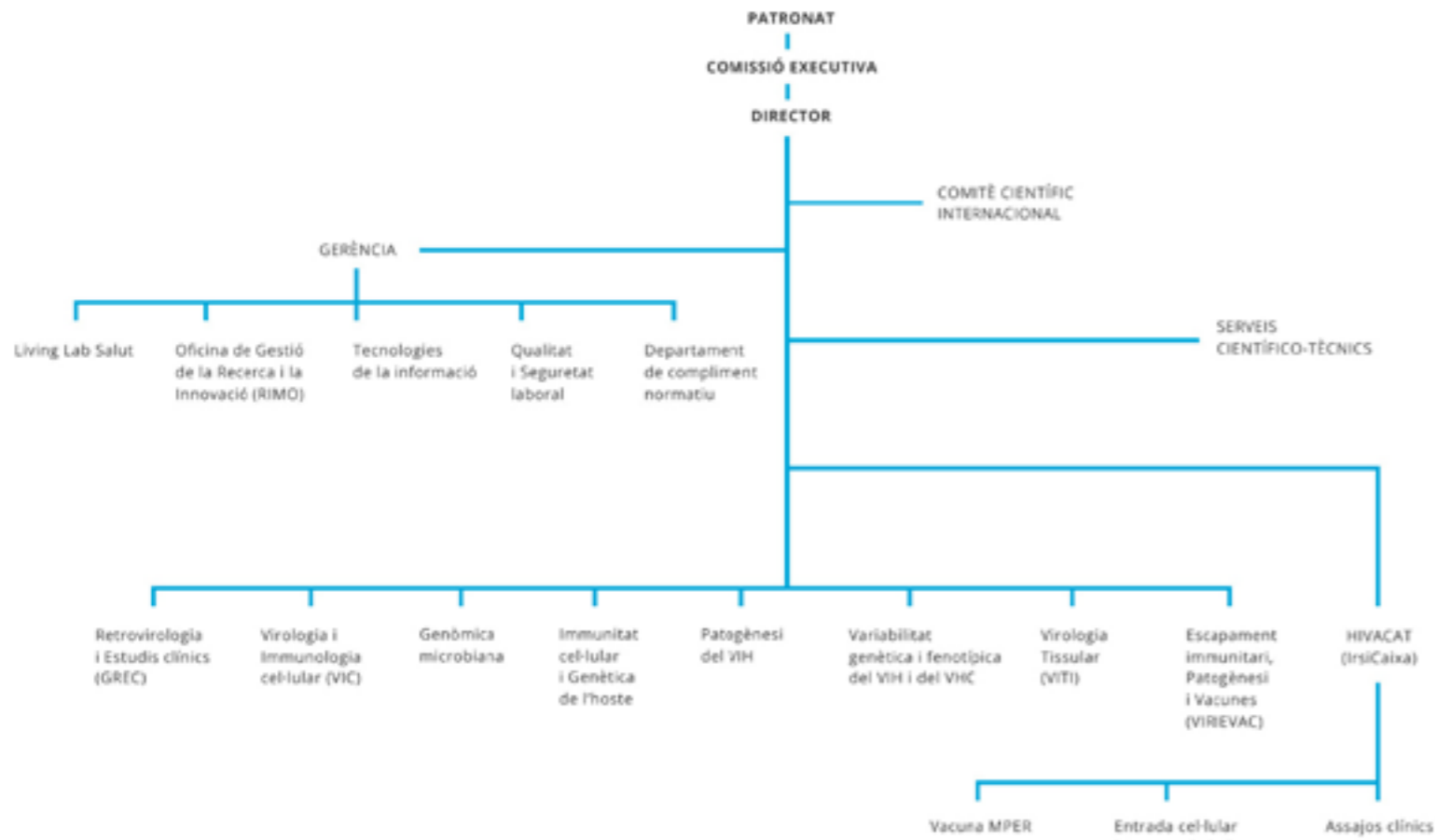
Per acostar els nostres resultats de recerca als pacients vam iniciar el camí cap a la innovació i transferència tecnològica, que enguany s'ha continuat amb la creació d'una segona *spin-off* que ha atret la inversió d'una companyia farmacèutica de primer nivell internacional.

Finalment, és d'importància cabdal per al nostre centre continuar apostant per la promoció dels esforços iniciats en el camp de la Recerca i la Innovació Responsables (RRI) i de l'educació en salut, que han de contribuir a avançar cap al nou model d'innovació de la quàdruple hèlix. En aquest camp hem estat pioners al nostre país, i aquest any hem impartit cursos i facilitat xerrades i assessorament a 1.400 professionals d'Espanya i d'arreu d'Europa. També estem orgullosos de la creació del nostre Living Lab de Salut, que ens ha de permetre mantenir un diàleg constant amb els diferents actors socials per respondre millor a les seves necessitats i expectatives, i que ha estat creat gràcies a un ampli ventall de projectes europeus i a la col·laboració amb altres centres de recerca, amb l'Obra Social "la Caixa" i amb la Fundació Amgen.

Bonaventura Clotet
Director d'IrsiCaixa



Estructura organitzativa



PATRONAT

President

Conseller/a titular del Departament responsable de la política sanitària de la Generalitat de Catalunya
Hble. Sr. Antoni Comín i Oliveres

Vicepresident

Persona designada per la Fundació Bancària Caixa d'Estalvis i Pensions de Barcelona, "la Caixa" (Fundació Bancària "la Caixa")
Sr. Josep Vilarasau i Salat

Vocals

Designat pel director del Servei Català de la Salut
Sr. Joan Serra i Manetas

Designat pel departament competent en matèria de Recerca
Sra. Iolanda Font de Rubinat Garcia

Representants del dep. responsable de la política sanitària

Sr. Joan Guix i Oliver
Sr. Antoni Andreu Pérez
Sr. Jordi Casabona i Barbarà
Sr. Manel Puig Domingo

Representants de la Fundació Bancària "la Caixa"

Sr. Jaume Giró i Ribas
Sr. Jaume Lanaspà Gatnau
Sra. Esther Planas i Herrera
Sr. Jordi Portabella i Calvete
Sra. Marta Casals i Virosque

Representants de la Fundació Lluita contra la Sida

Sra. Montserrat Pinyol i Pina
Sra. Anna Veiga i Lluch

Secretària

Sra. Marta Casals Virosque

COMISSIÓ EXECUTIVA

Per part de la Fundació "la Caixa":
Sra. Esther Planas i Herrera (Presidenta)
Sra. Marta Casals i Virosque (Secretària)
Sr. Jordi Portabella i Calvete

Per part del Departament de Salut:
Sr. Jordi Casabona i Barbarà
Sr. Manel Puig Domingo
Sr. Antoni Andreu Pérez

DIRECTOR

Bonaventura Clotet

GERENT

Lourdes Grau

Administració
Arnau Creus
Cristina Mesa
Penélope Riquelme

Tecnologies de la informació
Julián Eslava

COMITÈ CIENTÍFIC INTERNACIONAL

Dra. 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. Charles Boucher

Professor del Departament de Virologia Erasmus Medical Center; Erasmus University Rotterdam, Holanda.

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. Jim Mullins

Professor de la Universitat de Washington, Seattle (EUA).

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 Harvard Howard Hughes Medical Institute.



INDICADORS




Total personal

75

Gènere

72% ♀
28% ♂

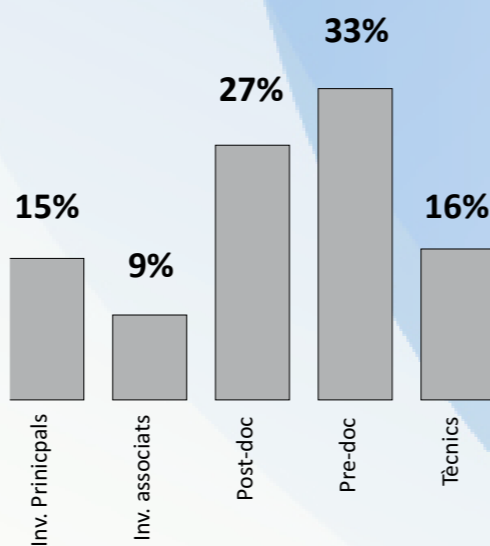
Finançament

32  públic
35  privat
8  extern

Personal per categories



Administració i suport a la recerca **17%**
Serveis científicotècnics **9%**
Personal investigador **74%**



Tesis
llegides 2016

4

Retrovirologia i Estudis Clínics (GREC) **2**
Virologia i Immunologia Cel·lular (VIC) **1**
Genòmica Microbiana **1**

Publicacions
2016

98

Projectes
concedits 2016

23

DESTACATS 2016

GENER

Es constitueix AlbaJuna Therapeutics, SL, amb finançament de Grífols, per al desenvolupament d'anticossos terapèutics contra el VIH.

FEBRER

Publicació del primer estudi de microbioma en pacients VIH+ que demostra que la infecció s'associa amb una disminució de la riquesa bacteriana intestinal.

MARÇ

La investigadora associada d'IrsiCaixa **Nuria Izquierdo** obté la renovació de la prestigiosa beca Mathilde Krim.

El projecte educatiu de promoció de la salut Xplore Health, que té més de 10.000 visites mensuals, estrena nou web.

ABRIL

El director d'IrsiCaixa, **Bonaventura Clotet**, és guardonat amb la Creu de Sant Jordi de la Generalitat de Catalunya.

MAIG

Primera sessió del programa *Cross-Roads de recerca clínica aplicada en sida*, organitzat pel grup de Retrovirologia i Estudis Clínics, un fòrum per a l'intercanvi d'experiències en recerca aplicada en VIH i altres especialitats biomèdiques.

JUNY

Més de 350 estudiants participen al congrés del projecte educatiu i participatiu d'RRI Sana Ment.

IrsiCaixa, l'Obra Social "la Caixa" i Biocat organitzen conjuntament la segona edició de *The Barcelona Debates on Human Microbiome. From microbes to medicines*. Els líders científics són **Bonaventura Clotet** i **Roger Paredes**.

Javier Martínez-Picado és convidat a fer una xerrada al ASM Microbe de Boston, amb 12.000 assistents.

JULIOL

La Fundació Glòria Soler signa dos convenis amb **IrsiCaixa** per al desenvolupament de dos projectes de recerca sobre microbioma i eradicació del VIH, respectivament.

Julia García Prado realitza una presentació oral al HIV-1 Cure Simposi de Durban (Sudàfrica).

Maria Pino, del grup de Retrovirologia i Estudis Clínics (GREC), obté el seu doctorat amb excel·lent *cum laude*.

Luis Molinos, del grup de Virologia i Immunologia Cel·lular (VIC), obté el seu doctorat amb excel·lent *cum laude*.

AGOST

Es publica a *Nature Communications* un estudi que demostra l'existència d'una mutació que bloqueja una de les vies de disseminació del VIH per l'organisme.

SETEMBRE

Sara Morón-López, del grup de Retrovirologia i Estudis Clínics (GREC), obté el seu doctorat amb excel·lent *cum laude*.

OCTUBRE

IrsiCaixa estrena nova pàgina web.

Maria Casadellà, del grup de Genòmica Microbiana, obté el seu doctorat amb excel·lent *cum laude*.

NOVEMBRE

Científics de la Iniciativa Europea per a la Vacuna de la Sida (EAVI2020) es reuneixen a Barcelona, en una trobada organitzada per **IrsiCaixa**, per analitzar els resultats del primer any del consorci.

Simposi *What will it take to end HIV in Africa? Fighting back the emerging HIV drug resistance epidemic*. Organitzat per **Roger Paredes** i amb la participació de Silvia Bertagnolo, cap del WHO HIV Drug Resistance Program.

Julia Blanco (VIC) resumeix es avenços de l'any en recerca bàsica sobre el VIH en la ponència de clausura del congrés GESIDA, a San Sebastián.

DESEMBRE

Finalitza el projecte RRI Tools, on **IrsiCaixa** ha format en RRI més de 3.100 professionals vinculats amb la Recerca i la Innovació.



Grups de Recerca

Evasió Immunitària i Vacunes (VIRIEVAC)

Xarxes

- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIH RETIC RIS RD12/0017/0002)
- Grup reconegut SGR2014/211- Grup de Recerca Clínica i Bàsica a la SIDA
- Membre de la American Society of Microbiology (JGP)
- Membre de la International AIDS Society (JGP)

Projectes

[Combine use of vaccines and immuno check blockers to boost CTL activity against the HIV-1 reservoir.](#)

Entitat finançadora: MDS
Gener 2017 - abril 2018
Supervisora de la recerca: **Julia García Prado**

[Mechanisms of pediatric non-progression in HIV infection.](#)

Entitat finançadora: Gilead
Gener 2016 - gener 2018
Supervisora de la recerca: **Julia García Prado**

Beques

Alba Ruiz de Andrés

Entitat finançadora:
International AIDS Society
Young researcher scholarship to attend the HIV Cure Symposia (Durban, South Africa)

Julia García Prado

Entitat finançadora:
International AIDS Society.
Young researcher scholarship to attend the 21st IAS conference (Durban, South Africa)

Julia García Prado

Entitat finançadora: Red Nacional del SIDA. Scholarship to attend GESIDA meeting 2016 (San Sebastián)

Oscar Blanch Lombarte

Entitat finançadora: Red Nacional del SIDA. Scholarship to attend GESIDA meeting 2016 (San Sebastián)

Investigadora principal

Julia García Prado

jgarcia Prado@irsicaixa.es

La **Dra. Prado** és llicenciada en Bioquímica i Doctora en Immunologia amb honors per la Universitat Autònoma de Barcelona (2005). L'any 2006 l'hi va ser concedida la prestigiosa beca Marie Curie (ERC) per portar a terme la seva recerca a la Universitat d'Oxford. L'any 2010 se li va concedir un contracte Miguel Servet (ISCIH), que ha estat renovat recentment, situant-la entre els 10 millors investigadors nacionals. Des del 2010 és supervisora d'estudiants de màster i grau de diverses universitats i des del 2011 participa com a professora associada al Màster Universitari en Patogènesi i Tractament de la Sida. És revisora en revistes científiques internacionals (*PlosPathogens*, *Retrovirology*, *Antiviral Therapy*) i revisora de projectes del MRC a Sudàfrica i de l'ISCIH. La **Dra. Prado** ha contribuït fins al moment a un total de 34 articles publicats en revistes científiques internacionals, que acumulen un factor H=17, i 54 comunicacions en congressos d'àmbit nacional i internacional.

Equip

Investigadora post-doctoral

Alba Ruiz de Andrés

Investigador pre-doctoral

Óscar Blanch

Tècniques de laboratori

Esther Jiménez

Ruth Peña



Presentació

El grup d'Evasió Immunitària i Vacunes (VIRIEVAC) es va crear a principis del 2013. El seu objectiu principal és identificar estratègies virals d'escapament enfront de la immunitat de l'hoste i les seves implicacions en la progressió de les malalties infeccioses. La recerca del grup es focalitza en el VIH-1. Aquest virus es caracteritza per la seva gran capacitat d'adaptació al medi a través de múltiples estratègies d'evasió davant de la immunitat de l'hoste. Aquesta habilitat del VIH-1 d'escapament del sistema immunitari és el major obstacle a l'hora de dissenyar i desenvolupar nous fàrmacs i vacunes. El repte de VIRIEVAC és descobrir mecanismes d'escapament viral enfront de la resposta immunitària, amb l'objectiu d'identificar nous factors virals i mecanismes immunitaris fonamentals.

Fins al moment, el grup ha desenvolupat tres línies principals de recerca. La primera d'elles es focalitza en els mecanismes d'escapament immunitari en fenotips extrems de progressió durant la infecció pel VIH-1. La segona línia de treball està relacionada amb la identificació de respostes cel·lulars en la infecció pel VIH-1 durant el tractament antiretroviral, per a la optimització del disseny de noves vacunes contra el VIH-1. La tercera línia se centra en la identificació de mecanismes immunitaris aplicats al control de les infeccions virals persistents.

Els resultats d'aquests estudis són clau per al desenvolupament de nous fàrmacs i d'estratègies immunoterapèutiques destinades al control o prevenció de la infecció. Tots els projectes del grup aborden la interconnexió entre la virologia molecular i la immunologia cel·lular, mantenint un fort component multidisciplinari i translacional a la pràctica clínica.

Fites 2016

Les fites del 2016 dins de les línies estratègiques institucionals són:

1. Immunopatogènesi. Estudis de controladors d'elit i virèmics no-progressors

— Controladors d'elit del VIH-1, en col·laboració amb l'Institut Pasteur

de París, a través del finançament de l'ANRS. Aquesta línia ha donat lloc a una publicació del grup (*Noel et al JVI 2016*) i a una altra en col·laboració (*Koofhethile et al JVI 2016*).

— Virèmics no progressors. Aquest projecte, finançat a través de Gilead fellowship program (GLD15/00298), té com a objectiu entendre les bases de la infecció no patogènica del VIH-1 per al disseny de noves immunoteràpies.

2. Prevenció, eradicació i cura funcional

Durant aquest any s'han continuat dos projectes finançats (PI14/01058 i MDS LKR 136618) i el grup ha incorporat un investigador predoctoral. S'han implementat models *in vitro* de reactivació del VIH-1 amb l'objectiu d'analitzar la funcionalitat de la resposta CD8+ per a l'eliminació del reservori viral en presència de molècules reactivadores de latència. Aquests estudis han generat especial interès en la comunitat científica internacional, materialitzant-se en dues presentacions orals: una al Towards HIV-1 cure Symposia (Durban, Sud-Àfrica) i una altra al GESIDA (San Sebastián, Espanya). Els nostres estudis indiquen que agents reactivadors de latència del VIH-1 indueixen el reconeixement immunitari específic de les cèl·lules reactivades. En aquests moments estem treballant en la preparació d'un manuscrit i avaluant el component d'innovació del mètode desenvolupat. A més, en aquesta línia estem avaluant el paper dels factors de restricció cel·lulars en el control del reservori i la millora de la resposta immunitària enfront del VIH-1. Aquest treball ha estat publicat (*Jimenez-Moyano et al JVI 2016*) i presentat al 21st IAS Meeting.

Perspectives 2017

- 1) Establiment i consolidació de l'equip de recerca i incorporació de nou personal associat al grup.
- 2) Continuïtat de les línies de treball existents i avançament en la identificació de mecanismes de control natural de la infecció per al desenvolupament de noves immunoteràpies i en la recerca de fàrmacs per al control o eliminació del reservori mitjançant la millora de la resposta cel·lular.
- 3) Expansió de les fonts de finançament com a grup jove emergent.

Alba Ruiz de Andrés

Entitat finançadora: GESIDA Viif. Scholarship to attend GESIDA meeting 2016 (San Sebastián)

Premis i reconeixements

- Avaluadora externa d'estudis de doctorat de la Universitat de Kwa-Zulu Natal (Sud-Àfrica) (JGP)
- Avaluació de les accions de Seguiment d'Ajudes de RRHH de l'ISCIH (JGP)

Treballs de Final de Màster

Nom: **Óscar Blanch**

Màster Universitari en Patogènesi i Tractament de la Sida, Universitat Autònoma de Barcelona

Data d'entrega: juny 2016

Qualificació: Excel·lent

Genòmica Microbiana

Xarxes

- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIII RETIC RIS RD12/0017/0002)
- EuroSIDA
- European Society of Antiviral Research (ESAR)
- WHO ResNet
- International Antiviral Society-USA (IAS-USA)
- Centre of Excellence for Personalised Medicine of Infectious Complications in Immune Deficiency-Persimune
- Grup reconegut SGR2014/211- Grup de Recerca Clínica i Bàsica a la SIDA

Projectes

[Programa de Investigació en Microbioma y VIH.](#)

Entitat finançadora: Fundació Glòria Soler

Juliol 2016 – desembre 2018

Supervisor de la recerca: **Roger Paredes**

[Plataforma de Medicina de Precisión basada en el Desarrollo y Uso Asistencial de Aplicaciones y Tecnología de Next-Next Generation Sequencing \(NNGS\).](#)

Entitat finançadora: Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial CDTI

Supervisor de la recerca: **Roger Paredes**

[The DTGut Study: Restoring the intestinal microbiome composition and function with dolutegravir vs. darunavir/ritonavir.](#)

Entitat finançadora: ViiV Healthcare

Supervisor de la recerca: **Roger Paredes**

[Influencia del microbioma intestinal en la erradicación del VIH-1 mediada por una estrategia “kick and kill” \(PI16/01421\).](#)

Entitat finançadora: Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III

Investigador principal

Roger Paredes

rparedes@irsicaixa.es

Roger Paredes és doctor en Medicina i Cirurgia per la UAB i es va especialitzar en resistències del VIH als fàrmacs antiretrovirals a l'Hospital Brigham & Women's de Boston, Harvard Medical School, gràcies a una beca d'estudis post-doctorals de "la Caixa". La seva recerca ha permès demostrar la utilitat clínica de nous mètodes de seqüenciació del VIH tant en el nostre entorn com en països d'ingressos baixos. És membre de l'Steering Group de la WHO HIV ResNet, el principal grup assessor de l'OMS en el camp de les resistències, i de la International Antiviral Society-USA, que anualment publica la llista de mutacions de resistència als antiretrovirals (ART) de referència internacional. És coautor de l'algoritme Rega d'interpretació de les resistències als ART, ha participat en l'actualització de l'algoritme d'interpretació de resistències de la Universitat d'Stanford i és viròleg de la cohort europea EuroSIDA. El seu grup és pioner en la recerca del paper del microbioma intestinal en la patogènesi de la infecció pel VIH i la inflamació crònica. Combina la seva tasca com a investigador amb l'atenció clínica de persones a la Unitat de VIH de l'Hospital Germans Trias.

Equip

Investigador associat

Marc Noguera

Investigadora post-doctoral

Yolanda Guillén

Investigadors pre-doctorals

Maria Casadellà

Muntsa Rocafort

Javier Rivera

Tècnica de laboratori

Mariona Parera

Tècnica informàtica

Cristina Rodríguez



Presentació

L'objectiu del grup és avançar en el desenvolupament de tractaments més eficaços i personalitzats de malalties de base microbiana, mitjançant una millor comprensió dels determinants biològics de salut i malaltia.

Les principals àrees de recerca són:

1. Comprendre el microbioma intestinal en la salut humana i les malalties.

Mitjançant seqüenciació, el grup estudia la funció de la microbiota intestinal humana en diferents condicions de salut per:

— Analitzar la influència del microbioma en la capacitat de les persones infectades pel VIH-1 d'assolir una reconstitució immunitària, controlar la replicació del VIH-1 i limitar la inflamació crònica associada a la infecció.

— Caracteritzar la coevolució de la microbiota i el sistema immunitari després de la infecció aguda pel VIH-1.

— Entendre com el microbioma pot condicionar la resposta a la vacuna de la sida i com les vacunes i altres estratègies d'eliminació del VIH-1 afecten el microbioma. (d) Comprendre com la microbiota influeix en el desenvolupament de la síndrome de fragilitat de l'ancià no infectat pel VIH.

2. Millorar les eines de diagnòstic genotípic viral per maximitzar l'eficàcia del tractament antiretroviral.

Pioner en la seqüenciació de nova generació del VIH-1 a Europa, el grup lidera estudis avaluant el valor clínic dels tests ultrasensibles de resistència i tropisme del VIH-1 en la resposta als tractaments antiretrovirals.

3. Definir l'epidemiologia clínica mundial del VIH-1.

El grup participa en cohorts clíniques — ESAR i EuroSIDA — amb grups de recerca africans i americans per comprendre els efectes del virus en la resposta als tractaments, la progressió clínica a sida i mort.

Fites 2016 i perspectives de futur

Durant el 2016, el grup ha seguit avançant en el coneixement, origen, implicacions clíniques i de salut de les resistències als fàrmacs antiretrovirals, així com en l'estudi del microbioma i la patogènesi de la infecció pel VIH.

1. Resistències als antiretrovirals

— Recerca translacional: en col·laboració amb Harvard Medical School, Emory School of Medicine i la Universitat de Kwazulu Natal, s'ha demostrat amb seqüenciació massiva que més del 70% de persones que desenvolupen fracàs a tractaments amb tenofovir a Sud-Àfrica tenen resistències d'alt nivell a aquest fàrmac i a d'altres que l'acompanyen. L'eficàcia dels tractaments de segona línia es veu compromesa i obliga a prendre fàrmacs més tòxics o més cars. L'epidèmia de virus resistents compromet la capacitat d'eradicar a mig termini el VIH/sida als països amb renda mitjana i baixa.

— Bioinformàtica: en col·laboració amb el BSC-CNS, s'ha desenvolupat un mètode que estima la resistència als inhibidors de la proteasa i aplicable a nous inhibidors.

— Salut Pública i Policy: el grup participa a l'Steering Group de resistències de l'OMS i al Global Action Plan on HIV Drug Resistance 2017-2021, que el 2017 marcarà les pautes globals de prevenció i desenvolupament de VIH resistents als fàrmacs. També participa en una *Consultation on Global Trends of HIV Drug Resistance*, on s'han identificat *gaps* en recerca en resistències al VIH a països de renda mitjana i baixa, i està treballant per redreçar-los.

2. Microbioma

— El grup ha publicat la primera evidència mundial que la microbiota intestinal pot estar influïda per les pràctiques sexuals. S'ha demostrat en 240 pacients de dues cohorts de Barcelona i Estocolm que el predomini de *Prevotella* es dona, sobretot, en HSH, amb un microbioma més risc i divers. La infecció pel VIH s'associa a una menor riquesa i diversitat, fet corroborat en posteriors cohorts internacionals. Mitjançant metagenòmica *shotgun*, es caracteritza el microbioma a nivell d'espècie i es determinen les funcions microbianes que es troben representades en persones amb i sense infecció pel VIH-1.

— Gràcies a la Fundació Glòria Soler, el grup desenvolupa nous marcadors diagnòstics d'inflamació crònica i disbiosi intestinal en persones infectades pel VIH i identifica candidats a nous probiòtics. S'estudia la influència entre el microbioma i les estratègies *kick-and-kill* per eradicar el VIH, així com la influència del tractament antiretroviral en el microbioma.

Gener 2017 – desembre 2019
Supervisor de la recerca: **Roger Paredes**

[Investigación y desarrollo de una nueva terapia para la reconstrucción del microbioma intestinal en pacientes VIH \(RTC-2016-5223-1\).](#)

Entitat finançadora: Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO)

Gener 2017 – desembre 2018
Supervisor de la recerca: **Roger Paredes**

Premis i reconeixements

Premi a l'Excel·lència Professional en Recerca Biomèdica, Col·legi de Metges de Barcelona (RP)

Tesis

Títol: *Next-Generation Virus Genotyping for HIV-1 Surveillance and Clinical Management.*

Doctoranda: **Maria Casadellà**
Data de lectura: 28 octubre 2016
Universitat Autònoma de Barcelona

Director de tesi: **Roger Paredes**
Qualificació: Excel·lent *cum laude*

Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste

Xarxes

- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIII RETIC RIS RD12/0017/0002)
- Grup reconegut SGR2014/211- Grup de Recerca Clínica i Bàsica a la SIDA

Projectes

HIVACAR.

Entitat finançadora: Comissió Europea

Gener 2017- desembre 2021

Supervisor de la recerca

(IrsiCaixa): **Christian Brander**

Ensayo clínico de erradicación BCN02-ROMI.

Entitat finançadora: Fundació Glòria Soler

1 juliol 2016 – 31 desembre 2018

Supervisora de la recerca: **Beatriz Mothe**

Premis i reconeixements

Membre de l'ACTG focus group on Therapeutic HIV vaccine, finançat pel NIH d'EUA (**CB**)

Assessor extern de PEACHI, projecte de desenvolupament de vacunes contra el VHC finançat per la UE (**CB**)

Beques de viatge per assistir al Chicago R4P Meeting (**MR**)

Treballs de màster

Autor: **Jesús Poch**

Cambios en el Grado de Metilación a nivel del DNA con Repercusiones en la Expresión de Proteínas debido a la Infección por VIH para un posible control de la Infección.

Màster Universitari en Patogènesi i Tractament de la Sida, UAB
Tutors: **C. Brander** i **M. Ruiz**

Autor: **Bruna Oriol**

Exploring HLA-II associations with HIV disease progression markers.
Universitat de Vic- Universitat Central de Catalunya

Tutors: **A. Olvera** i **M. Calle**

Investigador principal

Christian Brander

cbrander@irsicaixa.es

Christian Brander, Doctor en Immunologia per la Universitat de Bern el 1994 pels seus estudis sobre la re-presentació d'antígens exògens i la híper-reativitat d'HLA i cèl·lules T a la penicil·lina. Els següents 13 anys va desenvolupar a la Universitat de Harvard la seva línia de recerca sobre la immunitat cel·lular en resposta a infeccions virals i l'impacte que té la genètica humana en la resposta immunitària. Professor d'Investigació Sènior ICREA des del 2008, ha continuat la seva recerca sobre la genètica de l'hoste i la immunitat cel·lular front a infeccions virals, incloent-hi VIH, VHC i herpes virus com KSHV i Epstein-Barr Virus. Curador de la base de dades de Los Alamos sobre Immunologia del VIH i director científic del programa HIVACAT (projecte català per al desenvolupament de vacunes terapèutiques i preventives efectives contra el VIH). Professor Associat de la Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya. Considerat un dels investigadors més citats per Thompson Reuters el 2014 i 2015.

Equip

Investigadora associada
Beatriz Mothe

Investigadors post-doctorals

Samandhy Cedeño

Anuska Llano

Marta Marszalek

Alex Olvera

Marta Ruiz Riol

Sandra Silva Arrieta

Investigadores pre-doctorals

Miriam Rosás

Bruna Oriol

Coordinador de Cohorts Clíniques i investigador clínic

Josep Coll

Presentació

La tasca del grup se centra en l'estudi de la immunitat cel·lular enfront d'infeccions virals en hostes amb el sistema immunitari compromès. Una de les activitats principals és la identificació de marcadors biològics de control del VIH i com traduir aquesta informació a dissenys racionals de vacuna preventiva i terapèutica. El grup ha emprat una sèrie d'anàlisis immunològiques *ex vivo* en mostres de persones amb infecció pel VIH i diferents perfils de control de la malaltia que han resultat en la creació d'un immunogen de vacuna terapèutica i en la constitució de l'*spin-off* Aelix Therapeutics, que guia el desenvolupament clínic d'aquesta plataforma de vacuna. Aquests estudis es complementen amb anàlisis en persones altament exposades al VIH però que no s'han infectat i en persones a les quals s'ha seguit de forma molt estreta des de temps anteriors a la infecció pel VIH i fins a estadis d'infecció crònica. Tot això ha ajudat a identificar marcadors potencialment relacionats amb deficiències en la neurofunció i han obert una nova línia de recerca del grup, destinada a identificar senyals moleculars associats amb el control del VIH i la neurofunció.

El grup també estudia els possibles factors que regeixen l'evolució del virus de l'Hepatitis C en receptors d'un trasplantament de fetge. S'hi inclouen factors genètics de l'hoste en el donant i en el receptor de l'òrgan, així com les respostes immunitàries en el fetge trasplantat contra el virus re-infectant. S'utilitza també el model del trasplantament de ronyó per determinar els efectes que té el tractament ablatiu de condicionament pre-trasplantament en el repertori de cèl·lules T post-trasplantament i en com aquest repertori contribueix al control d'infeccions oportunistes, incloent patògens com l'HVSK i VEB, que estan associats amb el desenvolupament de malalties limfo-proliferatives post-trasplantament i altres desordres maligns.

Fites 2016 i perspectives de futur

El 2016 s'ha avançat significativament en l'estudi clínic de l'immunogen HTI d'HIVACAT. S'han completat tant la producció en condicions GMP dels lots clínics dels vectors DNA.HTI i MVA.HTI com els estudis de toxicitat d'aquests vectors en un règim de vacuna combinat. També s'ha portat a terme la presentació de la sol·licitud d'autorització

de l'assaig clínic a l'AEMPS. A més, s'ha iniciat la producció d'HTI expressat en un vector Chimpanzee Adenovirus, cosa que permetrà l'inici, en un futur proper, d'assaigs clínics d'estímul i amplificació de resposta comparant diferents règims d'administració.

Durant el 2016 s'ha portat a terme un assaig clínic a Lima (Perú) per comparar la immunogenicitat del candidat a vacuna MVA-B administrat per via intramuscular o per via transcutània. Les intervencions han estat segures i ben tolerades i han mostrat l'activació dels mecanismes de la immunitat innata. S'espera disposar dels resultats de la vacunació en la immunitat adaptativa a mitjans del 2017, incloent també dades sobre microbiota en mostres de femta i pell, per avaluar la seva relació amb la immunogenicitat de la vacuna. La cohort de Perú també s'ha estudiat per obtenir una millor comprensió de l'evolució viral en aquesta població d'antecedents genètics i ètnicitat particulars. Aquests estudis han identificat nou al·lels HLA classe I i classe II, associats amb un control viral relatiu i amb una progressió de la malaltia alentida o accelerada. El treball també ha identificat noves dianes de la resposta de les cèl·lules T restringida per l'HLA classe II.

A més, gràcies a la Fundació Glòria Soler s'ha portat a terme l'assaig clínic BCN02, continuació de l'estudi BCN-01, en el qual persones amb infecció pel VIH i en tractament precoç han rebut una vacunació addicional juntament amb un tractament per reactivar el virus adormit. El tractament ha estat segur i els primers resultats, obtinguts a finals del 2016, han mostrat un control parcial de la replicació viral en alguns subjectes que van interrompre tractament. Aquestes dades esperançadores seran completades en la resta de subjectes durant el 2017.

També s'ha progressat en la identificació dels factors del plasma soluble que s'associen amb el control de la infecció i per als quals l'expressió està epigenèticament regulada com a conseqüència de la infecció pel VIH. Els resultats han originat diverses línies de recerca, incloent l'estudi dels mecanismes de les molècules amb efectes directament anti-virals, l'acció dels immuno-moduladors i els efectes dels factors de restricció de l'hoste en la infectivitat i replicació viral. Entre ells, la citoquina IL27 i el seu receptor específic

han resultat positivament relacionats amb la càrrega viral i, encara més important, amb la mida del reservori viral. A més, els nivells d'IL27 es relacionen també amb la força de la resposta antiviral de les cèl·lules T. Aquestes dades representen el primer estudi que relaciona un biomarcador de plasma soluble amb la immunitat de l'hoste i la mida del reservori viral, i presenten un gran potencial per a la predicció del control viral en estratègies de vacuna terapèutica. A més, és interessant la identificació d'empremtes genètiques relacionades amb el control i que tenen implicacions importants en la neurofunció. Donat que el VIH s'associa amb un envelliment accelerat i una major ocurrència de disfuncions neuronals, es vol continuar la recerca sobre aquests factors. Per a aquests estudis, el grup treballa amb dues cohorts locals d'individus amb infecció pel VIH, així com amb mostres de sang i de fluid espinal provinents de San Francisco.

La línia de recerca en persones que reben un trasplantament de fetge ha permès avançar en el coneixement de l'evolució viral en persones amb infecció pel VHC i de l'impacte dels factors de la genètica de l'hoste en la supervivència o rebuig de l'òrgan. S'han ampliat els estudis per tal d'identificar els factors relacionats amb la fibrosi al fetge i amb la disfunció, i per comparar aquests marcadors en persones amb infecció pel VHC que reben un trasplantament, ja tinguin co-infecció pel VIH o no. S'han ampliat aquests estudis a través d'una col·laboració amb un centre de Cape Town on persones amb infecció pel VIH reben ronyons de donants que també tenen infecció pel VIH. D'aquesta manera s'ha establert la primera cohort a nivell mundial de trasplantament de persones VIH+ a persones VIH+, oferint una oportunitat única per a l'estudi dels paràmetres virològics i immunològics en aquest context. Les nostres dades identifiquen que el nivell de coincidència o discrepància d'HLA pot servir com a instrument per predir el rebuig d'òrgans i relacionen la presència de polimorfismes d'un únic nucleòtid amb nivells més elevats de rebuig en la cohort co-infectada pel VIH i el VHC. Això pot tenir un valor translacional elevat i permetre determinar el millor òrgan a trasplantar reduint els episodis de rebuig, tot afavorint els resultats de trasplantament de fetge.



Patogènesi del VIH

Xarxes

- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIH RETIC RIS RD12/0017/0002)
- Grup reconegut SGR2014/121 Patogènesi del VIH

Premis i reconeixements

- President de la Societat Internacional per la Recerca Antiviral (2016- 2018) (JE)
- Beca FI-Gencat 2016-2018 (EG)

Projectes

The HIV Persistente Cell Encyclopedia.

Entitat financadora: MINECO 2016 - 2018

Investigadors responsables: **Eva Riveira i José Esté**

Papillofactor.

Entitat financadora: Instituto de Salud Carlos III

2016 - 2018

Supervisor de la recerca: **José Esté** i Guillem Sirera

Inmunidad Innata frente al VIH.

Entitat financadora: Instituto de Salud Carlos III

2017 - 2019

Supervisor de la recerca: **José Esté** i **Bonaventura Clotet**

Patents publicades

Títol: Human helicase ddx3 inhibitors as therapeutic agents.

Inventors: Meyerhans A, Martínez Delasma, Brai A, Fazi R, Tintori C, Botta M, **Esté J**, **Martínez MA**.

Nº patent: WO2016128541A1

Data de publicació: 18/08/2016

Institució: Azienda Ospedaliera Univesitaria Senese

Treballs de Màster

Autor: **Maria Pujantell**

Màster Universitari en Patogènesi i Tractament de la Sida, Universitat Autònoma de Barcelona

Data d'entrega: maig 2016

Qualificació: Excel·lent

Investigador principal

José Esté

jaeste@irsicaixa.es

El laboratori de **José Esté** se centra en l'estudi de cofactors associats a la infecció pel VIH-1 i la seva relació amb la patogènesi de la sida. Doctor en Ciències Mèdiques per la Katholieke Universiteit Leuven, ha dirigit 13 tesis doctorals en els últims deu anys, ha registrat almenys quatre patents en els últims cinc i ha participat en la publicació de més de 160 treballs. El seu grup de recerca ha comptat amb finançament extern i continuat des del 1999, incloent projectes nacionals i europeus i contractes amb l'empresa farmacèutica.

El **Dr. Esté** és l'actual president de la Societat Internacional per la Recerca Antiviral i participa en l'organització de diferents reunions internacionals. És editor d'*Antiviral Research* i membre del comitè editorial d'*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* i de *Journal of Biological Chemistry*, entre d'altres. És expert per a l'Agència Executiva de Recerca de la Comissió Europea i participa en diferents panells d'avaluació de projectes internacionals.

Equip

Investigadora associada

Ester Ballana

Investigadors post-doctorals

Roger Badia

Eva Riveira-Muñoz

Investigadores pre-doctorals

Edurne García

Maria Pujantell

Presentació

El laboratori de Patogènesi del VIH centra la seva activitat en tres línies principals de recerca:

1. Identificació de nous cofactors cel·lulars de les infeccions víriques

El treball al llarg dels últims anys s'ha centrat en l'estudi de dianes cel·lulars com estratègia d'intervenció antiviral i en la validació d'aquestes dianes en cohorts de pacients VIH+. Aquest treball ha permès construir una cartera de factors cel·lulars en diferent estat de desenvolupament, des de la identificació i validació de noves dianes al seguiment de medicaments aprovats per al tractament i la transferència de tecnologia a través d'informes a l'empresa farmacèutica o el registre de patents.

2. Estudi del mecanisme d'entrada viral i transferència entre cèl·lules

El VIH requereix de l'activació cel·lular i dels mecanismes de senyalització inter- i intra-cel·lular per assegurar la seva replicació productiva i l'establiment de la infecció crònica. Quimiocines i altres citocines indueixen la maduració, supervivència i proliferació de cèl·lules limfocítiques que serveixen de diana al VIH i a la vegada regulen l'expressió de receptors de quimiocines, CXCR4 o CCR5, que actuen com coreceptors principals de l'entrada del VIH i de la senyalització intracel·lular que comporta la mort cel·lular induïda pel virus. En el procés d'entrada i particularment en la transmissió de cèl·lula a cèl·lula, diferents receptors juguen un paper rellevant i citocines i quimiocines modulen la seva expressió a la superfície cel·lular i l'activació de la cèl·lula necessària per a la replicació viral. L'objectiu del projecte del grup de Patogènesi del VIH és aprofundir en el coneixement dels mecanismes d'interacció entre el VIH i la cèl·lula diana que comporten l'entrada del VIH a la cèl·lula i la continuació del procés de replicació viral.

3. Desenvolupament de nous antivirals

El grup continua la prestació del servei de cribatge i caracterització de l'activitat antiviral de nous compostos fent èmfasi en el desenvolupament de compostos actius enfront de soques

virals resistents a altres fàrmacs i la validació de noves dianes terapèutiques basades en cofactors cel·lulars de la infecció viral.

4. La coinfecció com a model d'estudi de la relació virus-hoste

El paper de la immunologia de la mucosa i els factors genètics de l'hoste en la susceptibilitat del virus del papil·loma humà (VPH) són poc coneguts. La infecció preexistent pel VPH podria actuar com a cofactor de la transmissió i infecció pel VIH-1 a través de mecanismes cel·lulars i moleculars que genera un ambient propici per a la coinfecció. El grup proposa un estudi de l'expressió de cofactors de la infecció pel VIH modulats pels esdeveniments primers de la infecció o reactivació del VPH en models cel·lulars d'infecció i en pacients coinfectats amb diferents graus de malaltia. Els resultats del projecte fixen les bases per establir noves estratègies de tractament, profilaxi i prevenció de les infeccions virals de transmissió sexual.

Principals fites 2016

Esperem donar continuïtat al treball que s'està desenvolupant i millorar no només el nombre sinó també la qualitat de les nostres publicacions. Un esforç significatiu s'ha realitzat en sol·licitar i obtenir fons competitiu per tal de millorar en quantitat i qualitat la producció científica del nostre grup i incrementar el personal associat al grup de Patogènesi del VIH. El grup ha rebut finançament continu de la Secretaria d'Estat d'Investigació, Desenvolupament i Innovació del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) durant els últims 20 anys. Al 2016, ens han acceptat dos projectes de recerca (MINECO, Instituto de Salud Carlos III), de manera que el grup compta actualment amb finançament extern provinent de 4 projectes. Tot el personal investigador rep finançament o és investigador principal d'un projecte.

L'any 2016 ha estat també d'estímul i reconeixement per al grup. El **Dr. José Esté** continua sent expert de la Research Evaluation Agency (REA) de la Comissió Europea i és president de la Societat Internacional per la Recerca Antiviral.

Perspectives de futur

La recerca bàsica és i seguirà sent un pilar fonamental en la generació del coneixement necessari per descobrir noves i efectives estratègies de curació de la infecció pel VIH, la sida i altres malalties infeccioses. El nostre objectiu ara està encaminat a donar continuïtat a la línia de recerca sobre cofactors cel·lulars i factors de restricció del VIH, a fi d'establir els mecanismes d'acció i el seu possible paper en la formació del reservori viral en pacients. A més, els resultats preliminars del grup permeten establir possibles dianes terapèutiques per tal de limitar o reduir el reservori viral, induir immunitat enfront del VIH i coadjuvar en la possible eradicació del VIH. Basat en els resultats preliminars, el grup està convençut de poder aportar resultats i conclusions importants en la comprensió de la immunopatogènesi del VIH/sida i d'establir noves alternatives de teràpia i reconstitució immunitària.



Retrovirologia i Estudis Clínic (GREC)

Xarxes

- Grup reconegut SGR2014/211- Grup de Recerca Clínica i Bàsica a la SIDA
- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIH RETIC RIS RD12/0017/0002)
- Membre de la American Society for Microbiology (JMP)
- Membre de la International AIDS Society i del Scientific Working Group on HIV Cure at IAS (JMP)
- Membre del Forum HIV Cure Project (JMP)
- Membre del Consortium for Functional Glycomics (CFG), USA (JMP)
- Membre de la Catalanian Society for Biology (Virology Group) (JMP)
- Membre de la Spanish Society for Virology (JMP)

Projectes

[New genetic engineering tools for the treatment of AIDS "STOP-AIDS"](#).

Entitat finançadora: Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Secretariat of state for research, development and innovation; Retos-Colaboración
Abril 2016 - desembre 2019
Supervisor de la recerca: **Javier Martínez-Picado**

[Low Viral Reservoir in treated Subjects \(LoViReT\). Predictors of Extremely Low HIV-1 DNA Reservoir in Subjects Initiating cART during Chronic Infection.](#)
Entitat finançadora: MSD
Setembre 2016 - agost 2017
Supervisor de la recerca: **Javier Martínez-Picado**

[Programa Cross-roads en investigación clínica aplicada en sida.](#)

Entitat finançadora: Gilead
Gener 2016 - desembre 2016
Supervisor de la recerca: **Javier Martínez-Picado**

Investigador principal

Javier Martínez-Picado
jmpicado@irsicaixa.es

El **Dr. Javier Martínez-Picado** és professor d'investigació ICREA a **IrsiCaixa** i professor associat de la Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya i de la Universitat Autònoma de Barcelona (fins agost 2016). Es va doctorar per la Universitat de Barcelona en Genòmica Bacteriana i el 1996 es traslladà al Massachusetts General Hospital de Boston com a investigador de la Harvard Medical School, on es va involucrar en la investigació de la sida. L'any 2000 va obtenir una plaça com a investigador biomèdic del Ministeri de Sanitat espanyol adscrit a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, on va orientar la seva recerca cap als aspectes translacionals de la infecció pel VIH-1. El **Dr. Martínez-Picado** també és membre de diverses comissions científiques, acadèmiques i industrials, ha publicat més de 150 treballs a revistes internacionals (H-index: 45), ha presentat els seus resultats en diverses conferències (més 150 comunicacions i 125 xerrades convidades) i ha dirigit 8 tesis doctorals (3 més en curs).



Equip

Investigadora associada
Nuria Izquierdo-Useros

Investigadora post-doctoral
Maria Salgado

Investigadors pre-doctorals
Maria Pino
Sara Morón-López
Susana Benet
Daniel Pérez-Zsolt
Maria Francesca Cortese
Cristina Gálvez

Tècniques de laboratori
M^a Carmen Puertas
Itziar Erkizia

Cohorts i Project management
Judith Dalmau

Bioestadístic
Víctor Urrea

Presentació

El Grup de Retrovirologia i Estudis Clínic (GREC) centra el seu interès en estudis traslacionals de la infecció pel VIH-1 i en la cerca de noves estratègies terapèutiques contra el VIH/sida, a través de la combinació de recerca bàsica i aplicada.

Amb aquest objectiu, el grup treballa en estreta col·laboració amb l'hospital de dia del VIH de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, que atén a més de 2.000 pacients amb aquesta malaltia. Els seus programes d'investigació es centren en quatre àrees prioritàries: 1) Cura del VIH, avaluant la persistència de la replicació en presència d'un tractament antiretroviral efectiu, estudiant la localització dels reservoris virals i les seves conseqüències i treballant en estudis clínics enfocats al desenvolupament d'intervencions terapèutiques destinades a la reducció d'aquests reservoris i a l'eradicació de la malaltia. A més a més, lidera el primer consorci de trasplantament al·logènic amb cèl·lules mare en pacients amb VIH (IciStem); 2) Patogènesi del VIH a través de les cèl·lules dendrítiques, basant-se en el descobriment del grup de l'eix de reconeixement entre gangliòsids virals i el seu receptor Siglec-1, així com el seu paper en la trans-infecció i el disseny d'estratègies terapèutiques que puguin aprofitar aquest mecanisme; 3) Fenotips extrems de la infecció pel VIH, avaluant les característiques immunoviològiques implicades en aquests perfils, que puguin contribuir al coneixement de la patogènesi de la infecció i la seva aplicació en noves estratègies terapèutiques, diagnòstiques i de seguiment personalitzat dels pacients; i 4) Noves estratègies terapèutiques, especialment quant a tractament antiretroviral i immunoteràpies, els mecanismes d'emergència de resistències a aquests i les seves repercussions en la *fitness* viral.

Fites 2016 i perspectives de futur

Les principals fites durant 2016 han inclòs:

1. Cura del VIH-1

— Consolidació d'una cohort

internacional de pacients VIH positius que han rebut un trasplantament al·logènic de cèl·lules mare com a tractament d'una malaltia hematològica greu (IciStem). Fins al moment, es l'única intervenció terapèutica que permet reduir de forma significativa el reservori viral permetent una recerca virològica i immunològica única.

— Efectes de la immunoteràpia amb IFN α en la infecció per VIH-1 en pacients VIH+ en tractament antiretroviral.

— El nou inhibidor de la integració viral (dolutegravir) té una bona penetració en el tracte reproductor masculí, essent capaç d'inhibir la replicació viral amb una dinàmica similar a la que té en plasma sanguini, cosa que facilita l'eliminació del VIH d'aquest compartiment anatòmic potencialment considerat un reservori viral.

— Demostració per tècniques de seqüenciament altament sensible que la virèmia residual en pacients VIH positius en teràpia antiretroviral no prové majoritàriament dels limfòcits CD4 que circulen en sang perifèrica.

— Implicació de la glicoproteïna P en l'extrusió de fàrmacs antiretrovirals en limfòcits de pacients VIH positius i per tant en la generació de resistència cel·lular.

— Descripció de l'efecte de polimorfismes genètics en el transport de lamivudina per la proteïna hOCT1.

2. Paper de Siglec-1 en la patogènesi viral

— Identificació de persones VIH+ que no expressen el receptor Siglec-1, aspecte que reforça la línia de treball de l'equip en la recerca d'un inhibidor específic per a aquesta molècula.

3. Fenotips extrems de la infecció pel VIH

— Relació del control espontani de la infecció pel VIH amb un baix reservori viral i una reactivació viral ineficient.

— Identificació dels factors involucrats en el fenotip clínic dels VIH+ no progressors que, com l'hoste natural, mantenen un sistema immunitari saludable tot i tenir nivells alts de virèmia en sang.

[Novel therapeutic agents to block interactions between enveloped viruses and myeloid cells: combating the settlement of infections.](#)

Entitat finançadora: Spanish Ministry of Economy and Competitiveness
Gener 2017 – desembre 2019
Supervisores de la recerca: **Javier Martínez-Picado** i **Nuria Izquierdo-Useros**

[Targeting engineered nanoparticles for therapeutic purge of HIV-1 reservoirs.](#)

Entitat finançadora: Foundation for AIDS research amfAR
Abril 2016 – abril 2017
Supervisor de la recerca: **Nuria Izquierdo-Useros**

[Non-invasive viral reservoir characterization in Lymph Nodes through Fine Needle Biopsies \(FNB\) in patients with distinct HIV progression profiles](#).

Entitat finançadora: Gilead
Gener 2017 - desembre 2018
Supervisor de la recerca: **Javier Martínez-Picado**

[Phase II exploratory study of MEDI4736 monotherapy in HIV-1 patients with advanced solid tumors.](#)

Entitat finançadora: AstraZeneca
Gener 2017 - desembre 2019
Supervisor de la recerca: **Javier Martínez-Picado**

[An Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ABX464 in HIV-1 Seronegative and Seropositive adult subjects.](#)

Entitat finançadora: ABIVAX
Gener 2017 - desembre 2018
Supervisor de la recerca (reservoris): **J. Martínez-Picado**

Premis i reconeixements

Comitès científics:
- Institute of Biotechnology and Biomedicine of the UAB
- Plasmia Biotech

- Innovex Therapeutics SL
- Albajuna Therapeutics SL
Consells assessors científics:
- 7th and 8th Int'l Workshop on HIV Persistence during Tx
- 15th and 16th European AIDS Conference / EACS
- 8th Spanish AIDS Conference (GeSIDA)

Tesis

Títol: *Evaluation of clinical strategies to cure HIV-1 infection in patients receiving antiretroviral therapy*

Nom doctoranda: **Sara Morón-López**

Universitat Autònoma de Barcelona

Director: **Javier Martínez-Picado**

Data de lectura: 20 setembre 2016

Qualificació: Excel·lent *Cum Laude*

Títol: *HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral dissemination in myeloid cells*

Nom doctoranda: **Maria Pino**

Universitat Autònoma de Barcelona

Directors: **Javier Martínez-Picado i Nuria Izquierdo-Useros**

Data de lectura: 7 juliol 2016

Qualificació: Excel·lent *Cum Laude*

Treballs de màster

Títol: *Determination of HIV-1 coreceptor tropism using proviral DNA (pvDNA) in patients on effective suppression treatment and correlation with proviral load.*

Autor: **María González Cao**

Univ. Autònoma de Barcelona

Tutor: **Javier Martínez-Picado**

Qualificació: 10/10

— Avenç en l'estudi funcional de la resistència a la infecció en pacients hemofílics exposats però resistents a la infecció pel VIH-1.

Les perspectives de l'equip per als propers anys se centren principalment en la consolidació dels avenços innovadors resultants de la seva recerca, estudiant l'impacte directe potencial d'aquests avenços en la clínica i la salut dels pacients, així com continuar la seva cerca de noves metodologies. Concretament, els seus programes s'estan dirigint cap a noves estratègies de tractament i curació del VIH/sida.

En el conjunt de programes del grup, es pretén: 1) quantificar la mida del reservori viral i analitzar el seu paper, mitjançant el desenvolupament d'eines de monitoratge virològic en sang i teixits de pacients en teràpia antiretroviral; 2) explorar intervencions clíniques dirigides a la reducció dels reservoris virals i al control de la persistència viral; 3) generar nous agents terapèutics per a bloquejar la transmissió cèl·lula-cèl·lula del VIH-1 i Ebola a través de les cèl·lules mieloides, específicament trencant la interacció entre els virus i Siglec-1; 4) construir nanoliposomes que tinguin com a diana específica el Siglec-1 expressat a les cèl·lules dendrítiques per lliurar fàrmacs, agents de reactivació de la latència i/o immunògens virals; 5) continuar explorant el paper de la interacció virus-hoste en fenotips extrems d'infecció pel VIH-1; 6) explorar les aplicacions terapèutiques dels factors implicats en el fenotip dels pacients "virèmics no progressors", que tenen un perfil similar a l'hoste natural, preservant el seu sistema immunitari tot i tenir alts nivells de virèmia; 7) entendre les bases cel·lulars de protecció contra la infecció pel VIH-1 en persones exposades però no infectades, i 8) estudiar l'organització espacial a la membrana de cèl·lules mieloides de Siglec-1 i les rutes d'internalització que segueix Siglec-1 en presència del virus, mitjançant tècniques de super-resolució òptica i seguiment de molècules individuals.

Variabilitat Genètica i Fenotípica del VIH i el VHC

Xarxes

- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIII RETIC RIS RD12/0017/0002)
- Grup reconegut SGR2014/92-Variabilitat genètica del VIH i del VHC

Projectes

Recodificación de genomas virales mediante mutaciones sinónimas como una herramienta para alterar la eficacia biológica de los virus.
Entitat finançadora: Ministerio de Economía y Competitividad
Gener 2017 - desembre 2019
Supervisor de la recerca: **MA. Martínez**

La inmunidad innata frente al VIH como vía de curación de la infección.

Entitat finançadora: Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III
Gener 2017 - desembre 2019
Supervisor de la recerca: **MA. Martínez, J. Esté**

Patents publicades

Títol: Human helicase ddx3 inhibitors as therapeutic agents.
Inventors: Meyerhans A, Martínez Delasma, Brai A, Fazi R, Tintori C, Botta M, **Esté J, Martínez MA**
Nº patent: WO2016128541A1
Data de publicació: 18/08/2016
Institució: Azienda Ospedaliera Univesitaria Senese

Treballs de Màster

Autor: **ME. Sáez Moya**
Màster Universitari en Patogènesi i Tractament de la Sida, UAB
Data de finalització: juny 2016
Qualificació: Excel·lent

Autor: **Leire Díaz Tercero**
Màster en Immunologia Avançada, Universitat de Barcelona
- Universitat Autònoma de Barcelona
Data de finalització: juny 2016
Qualificació: Excel·lent

Investigador principal

Miguel Ángel Martínez
mmartinez@irsicaixa.es

Autor de 106 articles d'investigació publicats en revistes indexades al PubMed, la majoria d'elles en el camp del VIH, de 3 patents mundials i director de 9 tesis doctorals. Editor de la *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (American Society for Microbiology, ASM) i membre del consell editorial de la revista *Antiviral Research* (International Society for Antiviral Research, ISAR). Autor de 10 capítols de llibres i editor convidat del llibre *RNA Interference and Viruses, Current Innovations and Future Trends*, Caister Academic Press, Norfolk, UK, 2010. Durant 10 anys ha estat el president de la secció de Virologia de la Societat Catalana de Biologia (Membre de l'Institut d'Estudis Catalans, IEC). L'any 2006 va ser guardonat per la International AIDS Society (IAS) per ser l'autor més citat en ciència bàsica a la revista *AIDS*.

Equip

Investigadores post-doctorals
Sandra Franco
Maria Nevot

Investigadora pre-doctoral
Ana Jordán

Presentació

L'objectiu principal del grup és entendre les bases moleculars de la variació i l'evolució del VIH i del VHC. Una millor comprensió de la dinàmica evolutiva d'aquests virus permetrà definir factors que contribueixen a l'evasió immunitària i a la persistència i l'emergència de variants resistents a nous antivirals. Així mateix, l'estudi de la variació viral pot contribuir al disseny de noves estratègies antivirals, tenint en compte l'elevada taxa de mutació del VIH i el VHC.

Una de les noves estratègies que el grup ha aplicat és l'ús d'una nova tecnologia (SAVE - Synthetic Attenuated Virus Engineering), que permet recodificar i sintetitzar parts del genoma viral, tot mantenint la seqüència en aminoàcids present al virus salvatge i aconseguint una atenuació de la virulència. Aquesta tècnica s'ha utilitzat amb èxit per generar virus vacunals atenuats de *Poliovirus* i de virus *Influenza*.

La deoptimització de diferents fragments dels gens gag i pol del VIH-1 ha permès generar variants de VIH-1 amb fenotips atenuats en cèl·lules MT4 i en cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMCs) obtinguda de donants sans (*Martrus et al. Retrovirology 2013; Nevot et al. 2015*).

Poder produir a gran escala i amb baix cost les seqüències d'ADN desitjades, juntament amb la possibilitat de recodificar el genoma viral, presenta un gran potencial per al desenvolupament d'una nova classe de vacunes vives atenuades i per incrementar el coneixement de la biologia del virus. Actualment es troben en fase preclínica de desenvolupament vacunes vives atenuades de la grip estacional i pandèmica, així com del virus respiratori sincitial i del Dengue. La teràpia gènica i els vectors vacunals també poden beneficiar-se de la recodificació sinònima, ja que la seqüència deoptimitzada del vector pot ser més segura per a l'hoste i, per altra banda, l'ús de seqüències optimitzades per un antigen o per una proteïna permetrien un augment dels seus nivells d'expressió. Tot i que la recodificació sinònima del genoma s'ha utilitzat principalment amb els virus d'ARN, també es pot ampliar a altres microorganismes i sistemes biològics.

L'estudi dels virus és pioner en aquest nou camp d'investigació de la recodificació

genòmica sinònima. Aquesta, juntament amb la biologia sintètica, estan donant lloc a noves aplicacions interessants en la biologia bàsica i el desenvolupament de noves teràpies. Malgrat els grans avenços en la recerca en el camp de la recodificació de genomes virals i l'atenuació, hi ha diverses preguntes que encara no s'han abordat. Una prioritat important seria esbrinar les bases del mecanisme pel qual les mutacions sinònimes afecten al fenotip del virus.

Principals fites 2016 i perspectives de futur

En l'actualitat, el grup estudia l'estabilitat d'aquests virus atenuats, així com la possibilitat d'obtenir un nou virus atenuat mitjançant la deoptimització d'altres gens virals. S'han recodificat mitjançant la introducció de diferents parells de codons les regions gag (1502 nucleòtids), pol (3011) i env (2069 nucleòtids) del VIH-1 (pNL4-3). Només s'han introduït substitucions sinònimes. Els segments recodificats tenen la mateixa seqüència d'aminoàcids que el virus de tipus salvatge, però diferents disposicions de parells de codons sinònims. Que aquests virus presentin un fenotip atenuat ha depès, d'una banda, de la presència de mutacions en certes regions del missatger de gag, pol i/o env que no admeten canvis de nucleòtid sinònims, ja sigui perquè estiguin afectant l'estructura secundària del RNA o pel seu efecte en la traducció del missatger corresponent, i d'una altra del contingut de parells de bases (per ex., presència de CpG i/o TPA).

Un aspecte important és la posada a punt d'un protocol per a la producció en cultiu de teixits (cèl·lules MT-4) de VIH-1 infecciosos a partir de la transfecció de fragments de DNA sintètics (produïts per síntesi química o per PCR) en absència de clons infecciosos del virus. Hem aconseguit la producció de virus infecciosos a partir d'un o diversos fragments de DNA (fins a 6 fragments s'han provat) que cobreixen el genoma complet del VIH-1. Resultats preliminars ens indiquen que l'estabilitat de les diferents variants virals està associada a la pèrdua de capacitat replicativa i, el que és més important, al nombre de mutacions introduïdes, la qual cosa determina l'estabilitat fenotípica dels virus que tenen reduïda la seva eficàcia biològica. La seqüenciació de clons individuals (quasiespècie viral)

mitjançant seqüenciació massiva ens ha donat informació de l'espai de seqüències explorat per les diferents variants virals.

Un aspecte inexplorat de l'arquitectura genètica del VIH-1 és la manera en què l'elecció en l'ús de codons sinònims influeix en la diversitat i en la capacitat evolutiva del virus. Encara s'ha de dilucidar si les seqüències del genoma del VIH-1 s'optimitzen no només en les seves seqüències d'aminoàcid sinó també en les de RNA viral o DNA proviral. D'aquesta manera, hem explorat si virus recodificats a la seva regió pol, amb un 13% de mutacions sinònimes que alteraven l'ús de parells de codons però no la capacitat replicativa del virus, eren capaços de desenvolupar resistència fenotípica i genotípica a inhibidors de la proteasa viral d'una manera similar a com ho fan els virus de tipus salvatge. Els nostres resultats han demostrat que els virus recodificats en pol mostren un patró de resistència a inhibidors de la proteasa diferent als del virus WT (*Nevot et al 2017*, enviat a publicar). Aquests resultats confirmen que els virus recodificats en el seu ús de parells de codons ocupen un espai de seqüències diferent al del virus salvatge. És important assenyalar que encara que els virus recodificats mostraven un patró de resistències diferent, la seva resistència fenotípica era similar al virus salvatge, suggerint que el virus recodificat era a nivell mutacional igual de robust que el salvatge. Aquests resultats són els primers publicats en què s'estudia la capacitat evolutiva d'un enzim recodificat en el seu ús de codons sinònims.

En el futur es pretén continuar i aprofundir en l'estudi de la tecnologia SAVE. A més es vol estudiar el possible efecte del biaix en l'ús de parells de codons en la traducció i en la capacitat evolutiva del VIH-1 i el VHC, així com l'estabilitat de les variants virals recodificades. Aquestes variants s'utilitzaran també com a eina per identificar elements d'ARN redundants funcionals a la seqüència codificant del VIH-1 i el VHC. A causa que la recodificació sinònima va dirigida a una funció elemental com és la traducció, la nostra hipòtesi és que el biaix en l'ús de codons, parells de codons o composició dinucleotídica pot tenir una aplicació general i servir per alterar el fenotip d'altres virus o organismes.



Virologia i Immunologia Cel·lular (VIC)

Xarxes

- Grup reconegut SGR2014/211- Grup de Recerca Clínica i Bàsica a la SIDA
- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIlI RETIC RIS RD12/0017/0002). **J. Blanco** coordina el WP3 (Dany immunològic) del programa d'immunopatogènia (paper de l'embolcall viral i l'apoptosi) i participa en el WP4 (vacunes).
- HIVphagy. El grup participa en el consorci PICS dedicat a l'estudi del paper de l'autofàgia en la infecció pel VIH.

Projectes

DTS15/00185.

Entitat finançadora: ISCIlI Gener 2016 - desembre 2017
Supervisor de la recerca: **Julià Blanco**

Premis i reconeixements

European Myalgic Encephalomyelitis Research Group (EMERG). **J. Blanco** forma part del Comitè científic com a assessor en els aspectes immunològics de la malaltia.

Tesis

Títol: *Targeting a major HIV-1 vulnerability region: the gp41 Membrane Proximal External Region.*

Nom del doctorand: **Luis M. Molinos**

Data de lectura: 15 juliol 2016
Universitat Autònoma de Barcelona, Departament d'Immunologia

Directors de tesi: **Julià Blanco** i **Jorge Carrillo**

Qualificació: Excel·lent *Cum Laude*

Patents registrades

Títol: Virus-Like particles with high density coating for the production of neutralizing antibodies

Inventors: **Jorge Carrillo, Luis M. Molinos, Julià Blanco**

Número sol·licitud: EP1638234.4.

Investigador principal

Julià Blanco

jblanco@irsicaixa.es

El **Dr. Blanco** ha estudiat àmpliament la proteïna de l'embolcall del VIH i el seu paper en la transmissió viral i la mort de cèl·lules CD4, desenvolupant diferents eines per a l'anàlisi de la capacitat destructiva d'aquesta proteïna tant *in vitro* com *in vivo*. El coneixement generat des del punt de vista virològic li ha permès liderar l'estudi d'aquesta proteïna a nivell nacional (Red de Investigación de SIDA), mentre que l'anàlisi de les alteracions immunològiques que inducteix l'ha portat a participar en diferents grups d'estudi internacionals. En la interfase del sistema immunològic i la proteïna de l'embolcall, l'anàlisi dels anticossos i el disseny de vacunes són àmbits de treball més recents, però d'atenció prioritària. En aquest sentit, el **Dr. Blanco**, juntament amb el **Dr. Carrillo** i el **Dr. Clotet**, formen la direcció científica de la *spin-off* AlbaJuna Therapeutics, S.L., la creació de la qual ha representat la principal fita del grup durant l'any 2016.

Equip

Investigador associat
Jorge Carrillo

Investigadors pre-doctorals

Lucía Pastor
Luis M. Molinos
Ferran Tarrés
Montserrat Jiménez

Tècnica de laboratori
Silvia Marfil

Altres

Víctor Urrea
M^a Luisa Rodríguez

Equip d'AlbaJuna Therapeutics

Investigadors post-doctorals

Francesc Cunyat
Cristina Lorca
Ester Aparicio



Presentació

La tasca del grup de recerca té com a punt de partida l'estudi de la proteïna d'embolcall del VIH. Aquesta proteïna és l'única proteïna viral exposada a l'exterior de la partícula del VIH i és per tant:

- el factor viral que determina la disseminació viral i la proteïna diana de la resposta humoral neutralitzant.
- el principal determinant de la destrucció de cèl·lules CD4 i el conseqüent estat d'inflamació crònica en individus infectats pel VIH.

Aquests dos aspectes de l'embolcall viral determinen l'activitat del grup durant els últims anys. En primer lloc, el grup s'ha dedicat a l'estudi de la resposta humoral contra l'embolcall viral, desenvolupant nous assajos per identificar respostes protectores i no protectores i optimitzant tecnologies per a l'aïllament d'anticossos naturals humans, el disseny d'anticossos sintètics i llur producció amb l'objectiu d'aplicar-los en teràpia. A més s'han desenvolupat dues plataformes de VLP i proteoliposomes per a la producció de vacunes contra el VIH destinades a la generació d'anticossos protectors.

La destrucció de cèl·lules CD4, la inflamació crònica i l'envelliment del sistema immunitari (*inflamm-aging*) s'han adreçat mitjançant l'anàlisi de diferents cohorts de pacients infectats pel VIH, en els quals s'ha realitzat una àmplia caracterització de la funció de l'embolcall viral i dels mecanismes de producció i destrucció cel·lular (producció tímica, activació, immunosenescència i mecanismes de mort cel·lular com l'apoptosi i l'autofàgia). El grup també ha desenvolupat noves eines d'anàlisi d'aquestes dades (*software* OurFlow).

L'objectiu final d'ambdues línies és el desenvolupament d'aproximacions vacunals que permetin una protecció de la infecció pel VIH i el desenvolupament d'estratègies terapèutiques (basades en anticossos o en moduladors de l'*inflamm-aging*) per individus infectats pel VIH que contribueixin a la cura funcional i/o a l'eradicació del VIH.

Principals fites 2016 i perspectives de futur

Desenvolupament de vacunes

Patent VLP: Durant el 2016 s'ha protegit (patent EP1638234.4) la invenció de noves Virus-like particles (VLP) per al

desenvolupament de vacunes. Aquestes VLP, basades en la fusió d'immunogens a la proteïna viral Gag, ofereixen una excel·lent plataforma per al desenvolupament de noves vacunes contra el VIH i altres patògens. Aquest projecte compta amb la incorporació de l'estudiant de doctorat **F. Tarrés**.

Article *Proteoliposomal formulations of an HIV-1 gp41-based miniprotein elicit a lipid-dependent immunodominant response overlapping the 2F5 binding motif*. Durant l'any 2016 s'ha finalitzat l'estudi d'immunogenicitat de proteoliposomes. Els resultats d'immunogenicitat són excel·lents, però es necessita un redisseny de l'immunogen, ja en marxa, per millorar la capacitat protectora d'aquesta vacuna.

Caracterització d'anticossos

La tasca d'identificació de nous anticossos aïllats d'individus VIH+ està en la seva etapa final. Un cop optimitzats tots els requeriments tècnics, s'han seleccionat 25 candidats i s'esperen els primers resultats per al 2017.

Anticossos recombinants: el disseny *in vitro* d'anticossos ha ofert una excepcional activitat i és la base de la creació de la *spin-off* AlbaJuna Therapeutics, S.L. L'activitat de la *spin-off* ha esdevingut un important eix de treball del grup amb la incorporació de tres investigadors postdoctorals amb extensa experiència.

Dany immunològic en individus VIH

L'anàlisi del dany immunològic induït pel VIH ha donat lloc a diferents publicacions. En concret s'han analitzat diferents situacions, des de la infecció aguda en l'estudi GAMA (*Pastor et al* 2016), als pacients que no aconsegueixen recuperar un nivell satisfactori de cèl·lules CD4 (*Pérez-Santiago et al* 2016). Aquesta línia s'ha reforçat per la incorporació de **M. Jiménez** al grup.

Noves eines d'anàlisi immunològica

Durant l'any 2016 s'ha iniciat el desenvolupament del *software* OURFLOW (projecte DTS15/00185), una eina clau per a l'anàlisi ràpida de dades immunològiques complexes (citometria de flux multicolor) que permetrà endegar nous projectes i respondre preguntes clau com la relació del sistema immunitari amb la microbiota intestinal o els primers esdeveniments immunològics de la infecció pel VIH.

Entitats sol·licitants: Esteve | **IrsiCaixa**

Títol: Derivados de anticuerpos contra el VIH con actividad dual antiviral e inmunomoduladora
Inventors: **J. Carrillo, B. Clotet, J. Blanco**

Número de sol·licitud: PAT08-00003190-2016 (Spanish patent complementing the USA patent submitted in 2015)

Entitat sol·licitant: **IrsiCaixa**

Spin-off

Nom: AlbaJuna Therapeutics, S.L.

Data de constitució: gener 2016

Descripció: AlbaJuna Therapeutics desenvolupa noves estratègies de tractament basades en anticossos monoclonals amb gran potència per neutralitzar el VIH i activar les cèl·lules *natural killer*, responsables de destruir cèl·lules infectades. Disposa de tres candidats que presenten *in vitro* 100 cops més potència que qualsevol molècula similar. Grifols inverteix inicialment 3,75 milions d'euros, tot i que la inversió total s'incrementarà a mida que es compleixin les fites del projecte.

Virologia Tissular (VITI)

Xarxes

- Redes Temáticas de Investigación en SIDA (ISCIII RETIC RIS RD12/0017/0002)
- Grup reconegut SGR2014/211- Grup de Recerca Clínica i Bàsica a la SIDA

Investigadora principal

Cecilia Cabrera

ccabrera@irsicaixa.es

Cecilia Cabrera es va llicenciar en Ciències Biològiques per la Universitat de Barcelona l'any 1994. Va realitzar el doctorat a la Fundació **IrsiCaixa**, sent Doctora en Ciències Biològiques per la Universitat Autònoma de Barcelona des de l'any 2001. Després d'un període d'estudis post-doctorals a **IrsiCaixa**, l'any 2005 va obtenir un contracte d'investigador Miguel Servet i actualment és investigadora Miguel Servet establitzada (any 2010). Des del 2013 dirigeix la línia de recerca de Virologia Tissular. Ha publicat 47 articles científics, ha obtingut finançament públic i privat durant tots aquests anys i col·labora tant amb grups nacionals com internacionals. A nivell d'activitat docent, ha dirigit una tesi doctoral i ha estat codirectora d'una altra.

Equip

Investigadors pre-doctorals

Elisabet Gómez
Sònia Pedreño
Roberto Martínez

Tècnica de laboratori

Elisabet García

Presentació

La infecció pel VIH pot considerar-se com una malaltia associada a les mucoses, amb un procés de patogènesi que podem dividir en dues fases: (I) fase d'infecció aguda, associada a una pèrdua massiva de cèl·lules T CD4+ residents en mucoses, especialment en GALT (Teixit limfoide associat a intestí) i (II) una fase crònica responsable de la destrucció gradual de limfòcits T CD4 de sang perifèrica i caracteritzada per una elevada activació immunològica i producció massiva de citocines pro-inflamatòries.

Els mecanismes de destrucció de limfòcits T CD4 i les causes d'una incompleta recuperació immunològica en GALT, malgrat el tractament antiretroviral (a diferència del que s'observa en sang perifèrica) és un tema actual de debat. Aquest comportament diferencial entre ambdós compartiments (teixit i sang) ha posat de manifest la importància d'avaluar en teixit limfoide tant l'efecte del virus com el de la teràpia antiretroviral, ja que és precisament en aquest teixit on s'estableix la infecció viral latent (reservori viral), i per tant és un camp d'estudi indispensable per assolir l'eradicació total del virus. Per això, el grup de Virologia Tissular avalua l'efecte patogènic viral (VIH i SIV) i el dels fàrmacs antiretrovirals en teixit d'individus VIH+ amb diferents nivells de control viral i/o immunològic, així com utilitzant models *ex vivo* de teixit de donants sans.

A més a més, el grup de Virologia Tissular ha iniciat una nova línia de recerca en càncer de bufeta.

Principals fites 2016

Durant l'any 2016, els resultats obtinguts en les diferents línies de treball han estat:

1) Patogènesi del VIH. El grup comença a tenir resultats en la caracterització de l'efecte patogènic del VIH en teixits limfoides. S'ha pogut determinar que la replicació del virus en els teixits limfoides condueix a una mort massiva de les cèl·lules T CD4 mitjançant una mort inflammatòria (piroptosis), tot i que també hi ha una pèrdua cel·lular per apoptosi. La caracterització del tipus de mort cel·lular ens permetrà entendre

el procés inflamatori que es dona amb la infecció viral i dissenyar possibles estratègies terapèutiques destinades a la seva prevenció (els resultats han estat presentats a la Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, a Boston).

2) En l'avaluació de l'efecte de la coinfecció amb el CMV en pacients VIH+, els resultats del grup mostren que els pacients amb una pobra recuperació immunològica presenten una major reactivació de CMV, cosa que comporta una major resposta humoral que podria estar relacionada amb la major mortalitat que s'observa en aquests pacients. Aquests resultats han estat enviats a publicació (*Gómez-Mora JID et al 2016*). Seguint aquesta línia de treball, també s'ha avaluat el paper de la mort per autofàgia en pacients amb una pobra recuperació immunitària, en col·laboració amb el grup del **Dr. Blanco** d'**IrsiCaixa** i amb la Dra. Biard-Piechaczyk del CNRS de Montpellier. Aquest treball ha estat publicat recentment a *JAIDS*.

3) El grup ha començat a tenir resultats en la caracterització de la resposta immunitària implicada en la progressió del càncer de bufeta. Els resultats preliminars s'han presentat al congrés de la Societat Americana d'Urologia (AUA 2016), celebrat a San Diego. Actualment s'està preparant tota la documentació necessària per poder realitzar un estudi clínic en el qual s'avaluarà la resposta immunitària sistèmica i local després del tractament estàndard vesical.





Gestió de la Recerca

Serveis Científicotècnics

Servei de processament i conservació de mostres

El Laboratori de Retrovirologia d'IrsiCaixa va començar a funcionar l'any 1993, processant i conservant mostres biològiques de pacients infectats pel VIH.

Al llarg de tots aquests anys, el laboratori ha aconseguit crear i mantenir una gran col·lecció de diferents tipus de mostres, utilitzades en múltiples estudis científics i/o assajos clínics que han contribuït a fer possibles grans avenços en la recerca per a la millora del sistema immunitari i la qualitat de vida dels pacients seropositius.

Servei de Seqüenciació

La tècnica de genotipat del VIH per a la determinació de resistències als antiretrovirals està present a IrsiCaixa des de la seva posada en marxa. Inicialment era una tècnica experimental, que només s'aplicava a pacients inclosos en assaigs clínics. Ben aviat, però, es va veure que resultava una tècnica molt útil per optimitzar els tractaments antiretrovirals. En aquest context va sorgir la necessitat de crear el Servei de Seqüenciació, amb la finalitat que tots els pacients poguessin accedir a aquesta prova.

Així és com l'any 1999 va començar a funcionar el Servei de Seqüenciació com a servei assistencial, obert a rebre mostres tant de l'Hospital Universitari Germans Trias com d'altres centres públics i privats. Des de l'any 2002 la prova és finançada pel Servei Català de la Salut, que va designar IrsiCaixa com a laboratori de referència per a les regions 4, 6 i 7 (Girona, Barcelonès Nord i Maresme i Centre, respectivament).

A més de desenvolupar la tasca assistencial, el Servei de Seqüenciació també participa en projectes de recerca i assajos clínics, en col·laboració amb altres grups i empreses farmacèutiques. El servei porta a terme la determinació de resistències als antiretrovirals (RT-PROT i integrasa) i tropisme genotípic del VIH a partir del plasma. Per als casos de mostres de pacients amb baixa càrrega viral o resultats no valorables previs, també poden realitzar-se aquestes proves a partir de PMBC o plasma amb baixa càrrega viral (ultracentrifugació).

Per poder garantir la qualitat dels resultats, el Servei se sotmet regularment a controls de qualitat externs (QCMD ENVA HIV-1 Drug Resistance Genotyping proficiency programme).



400 mostres

es processen mensualment per a 30 estudis diferents

29.000 mostres de cèl·lules

es conserven actualment al Servei de Processament i Conservació de Mostres

59.000 mostres de plasma

10.600 mostres de sèrums

Coordinadora
Lidia Ruiz

Servei de Processament i Conservació de mostres
Eulàlia Grau
Rafi Ayen
Lucía Gómez

Servei de Seqüenciació
Teresa Puig
Cristina Ramírez

Auxiliar de suport
Susana Esteban

Oficina de Gestió de la Recerca i la Innovació



Durant el 2016, l'Oficina de Gestió de la Recerca i la Innovació (RIMO, per Research and Innovation Management Office) s'ha centrat en la consolidació i millora de les eines i mecanismes de gestió i suport per als grups de recerca durant el cicle de vida dels projectes.

La tasca de RIMO busca afavorir la transversalitat dels procediments i eines de l'oficina i assegurar l'adaptabilitat a les necessitats específiques de cada grup. D'igual manera, RIMO col·labora estretament amb l'administració i amb el Living Lab de Salut d'IrsiCaixa per tal d'identificar necessitats emergents, donar suport en les àrees de gestió que correspongui, optimitzar mecanismes i eines i maximitzar sinèrgies.

2016 ha estat un any de consolidació de les aliances amb professionals experts en aspectes científics, legals i de patents, disposant així del coneixement més adient per a la transferència dels resultats, el desenvolupament de productes i el seu accés al mercat. També s'han establert noves col·laboracions per a la intensificació dels esforços per a la captació de finançament competitiu internacional en el proper any.

Responsable
Mireia Manent

Equip
Judith Dalmau
Chiara Mancuso

PATENTS

Publicades

Títol: **Human helicase ddx3 inhibitors as therapeutic agents**

Inventors: A. Meyerhans, D. Martínez, A. Brai, R. Fazi, C. Tintori, M. Botta, **J. Esté, M. Martínez**

Nº patent: WO2016128541A1
Data de publicació: 18/08/2016
Institució: Azienda Ospedaliera Univesitaria Senese

Registrades

Títol: **Derivados de anticuerpos contra el VIH con actividad dual antiviral e inmunomodulatoria**

Inventors: **J. Carrillo, B. Clotet, J. Blanco**

Número de sol·licitud: PAT08-00003190-2016 (Spanish patent complementing USA patent 2015)
Entitat sol·licitant: **IrsiCaixa**

Títol: **Virus-Like particles with high density coating for the production of neutralizing antibodies**

Inventors: **J. Carrillo, Luis M. Molinos, J. Blanco**

Número de sol·licitud: EP1638234.4
Entitats sol·licitants: Esteve | **IrsiCaixa**

SPIN-OFF

AlbaJuna Therapeutics SL, constituïda el 13 de gener del 2016 fruit de l'acord entre **IrsiCaixa**, Grifols i els investigadors **Bonaventura Clotet, Jorge Carrillo** i **Julià Blanco**, per portar a la clínica noves immunoglobulines sintètiques contra el VIH.

Living Lab de Salut



Durant el 2016 la Unitat de Difusió de la Recerca Biomèdica s'ha rebatejat amb el nom de Living Lab de Salut. Aquest Lab té dues línies d'activitat: d'una banda coordina la comunicació institucional, la divulgació del coneixement científic i la difusió dels resultats de la recerca, i d'altra banda porta a terme projectes de promoció de la salut co-desenvolupats per diversos actors socials: la comunitat científica, la indústria, els polítics,

la comunitat educativa i les entitats de la societat civil que representen diferents comunitats de ciutadans. Aquests darrers projectes s'inspiren en la Recerca i la Innovació Responsables (RRI, de les seves sigles en anglès), que engloba metodologies innovadores perquè la recerca es desenvolupi d'una manera més oberta i inclusiva.

Els projectes es poden categoritzar en dues tipologies:

- programes educatius enfocats a reduir el distanciament entre recerca i educació
- processos participatius que promouen la implicació de la comunitat en la recerca i la governança i que es duen a terme amb la comunitat i per a la comunitat.

Finalment, el Living Lab de Salut també ofereix cursos de formació, difusió i assessorament en RRI dirigits principalment a la comunitat científica, i participa en projectes europeus.

Responsable
Rosina Malagrida

Educació
Josep Carreras

Comunicació institucional
Júlia Bestard

COMUNICACIÓ

Una de les responsabilitats del Living Lab de Salut és la difusió a través dels mitjans de comunicació dels resultats de la recerca d'IrsiCaixa i de la seva activitat institucional. La unitat també s'encarrega de la difusió dels actes que organitzen o en què hi participen els investigadors del centre.

Durant el 2016, s'han generat 24 notícies, 12 de les quals han protagonitzat campanyes de premsa que han tingut gran repercussió en els mitjans de comunicació locals i nacionals. Tot aquest volum informatiu s'ha difós a través dels mitjans de comunicació i del canal de Twitter i el web institucional, que es gestionen des del Living Lab de Salut. Aquest any, cal destacar la profunda renovació que s'ha portat a terme del web institucional, www.irsicaixa.es (veure pàgina 32). També s'ha iniciat la renovació del *newsletter*.



PROJECTES DE PROMOCIÓ DE LA SALUT I PROGRAMES EDUCATIUS

Programes educatius de promoció de la salut per a secundària

IrsiCaixa coordina, en col·laboració amb l'Obra Social "la Caixa", Programes de Divulgació i d'Educació entorn a diferents àrees de la recerca biomèdica, que ofereixen recursos multimèdia per innovar a l'aula i reduir el distanciament entre el món de l'educació i el de la recerca, amb metodologies didàctiques innovadores. En el marc de l'RRI, aquests programes pretenen també fomentar que els estudiants participin en el sistema de ciència i innovació, i es formin així com a ciutadans responsables i actius de la societat del coneixement.

- Impulsem el programa europeu educatiu Xplore Health, conjuntament amb l'Obra Social "la Caixa" i amb la

col·laboració d'Amgen. Inclou vídeos, jocs *online*, experiments virtuals i reportatges amb entrevistes a experts entorn a aspectes ètics, legals i socials (ELSA). El portal alhora facilita recursos per a educadors, com ara documents de treball per a l'alumnat, jocs de cartes per fomentar els debats entorn a aspectes ELSA o protocols d'experiments. També ofereix cursos per a professorat, tallers d'experiments i xarxes de centres pilot, que fomenten la innovació didàctica i la participació dels estudiants en la recerca. Aquestes activitats es dinamitzen des de diferents museus d'arreu de l'Estat espanyol. Com a novetat de 2016, cal destacar la creació d'un nou clúster a Madrid, al Museo Nacional de Ciencias Naturales.

— Alhora, també impulsem el programa educatiu entorn al VIH/sida IrsiCaixa Divulgació, que ofereix sessions presencials participatives a joves i recursos educatius *online*. L'objectiu d'aquest programa, que enguany ha desenvolupat la seva sisena edició, és divulgar els conceptes bàsics entorn al VIH/sida i a la recerca en aquest camp als estudiants de secundària, per tal de fomentar la prevenció de la malaltia.

Programes participatius

— Creació d'una comunitat de promoció de la salut mental 2015-16: 1.000 joves de Catalunya participen en

la definició d'una agenda col·lectiva de necessitats de promoció de la salut. Els joves identifiquen la salut mental i el VIH/sida com a àrees que cal prioritzar.

— Recerca participativa per a la promoció de la salut: s'impulsen projectes de recerca participatius de promoció de la salut mental als centres educatius. Es duen a terme en col·laboració entre investigadors de 4 centres de recerca i universitats, joves estudiants de màster, professorat i 450 estudiants de secundària. Com a resultat, els estudiants elaboren un decàleg amb recomanacions a diferents actors socials.

— Comitè Assessor Comunitari (CAC). El Living Lab és membre del CAC del Programa HIVACAT d'Investigació de la Vacuna de la Sida. El CAC és un òrgan extern que té com a objectiu facilitar la comunicació i el diàleg entre la comunitat científica i els col·lectius d'afectats pel VIH. La missió d'aquest comitè és proporcionar a HIVACAT i els seus investigadors una visió àmplia i complementària de l'impacte, les conseqüències i la viabilitat dels estudis que realitzen. Durant el 2016, el CAC s'ha reunit amb una periodicitat bimensual.

Formació, difusió i assessorament en RRI

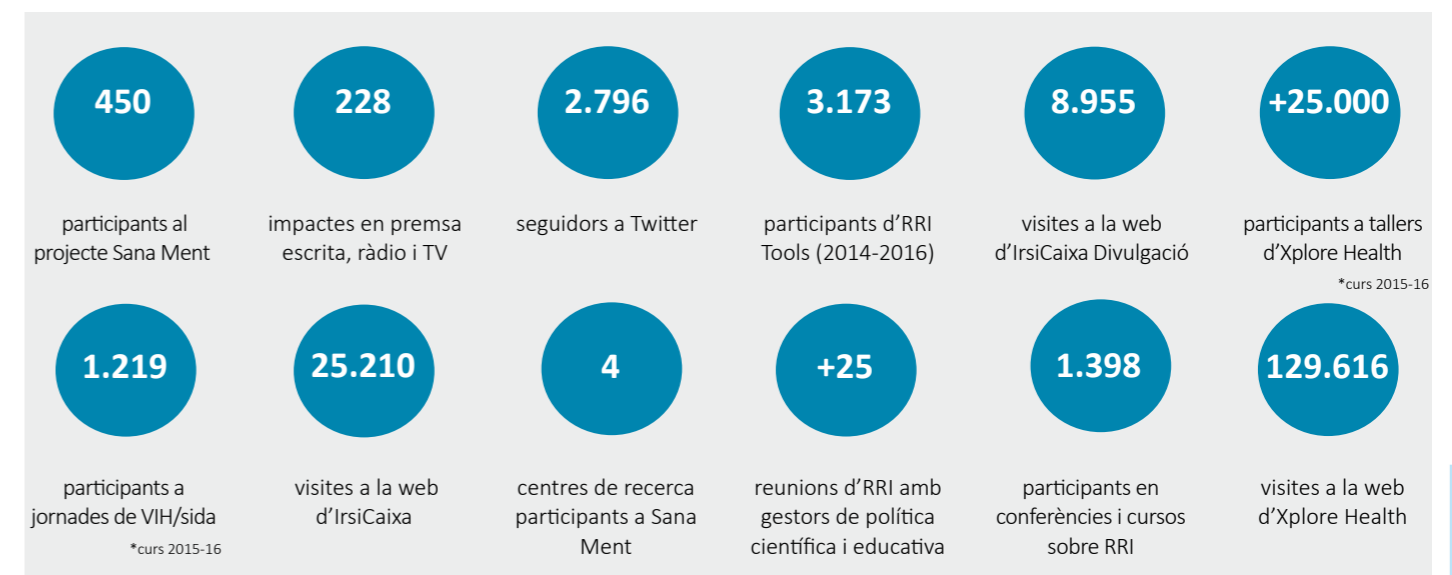
— Formació, difusió i assessorament en RRI. IrsiCaixa ofereix formació i

assessorament en Recerca i Innovació Responsables (RRI) als polítics, els centres de recerca, les universitats, la comunitat educativa i els comunicadors científics: oferim sessions de formació a mida, així com en el marc de cursos de doctorat, màsters i graus. També participem en congressos, tallers i seminaris a nivell nacional i internacional. Desenvolupem recursos, com l'RRI Toolkit, en què hem contribuït en el marc del projecte RRI Tools.

— Participació en projectes d'RRI finançats per la CE.

RRI Tools: sota el lideratge de l'Obra Social "la Caixa", IrsiCaixa forma part de l'equip de coordinació d'aquest projecte de sensibilització, formació, difusió i aplicació de l'RRI. A nivell estatal també coordinem el Hub Espanyol d'RRI. Està impulsat per un consorci de 26 institucions de 29 països amb la finalitat de tenir un impacte significatiu en la futura governança de la R+D+i.

EnRRICH: aquest projecte pretén fomentar l'RRI en l'educació superior i promoure la recerca transdisciplinària i participativa, responent a les necessitats i expectatives de la societat. En el marc d'EnRRICH, IrsiCaixa està implementant formació i recerca participativa en el marc d'Xplore Health.



Nou web institucional

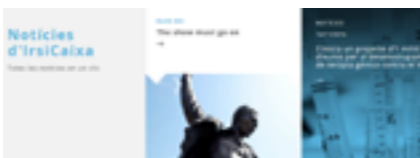
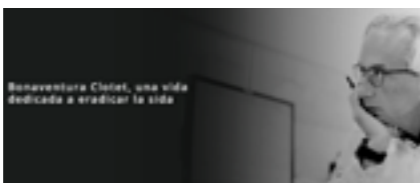
Entre les activitats portades a terme durant aquest 2016 pel Living Lab de Salut d'IrsiCaixa, destaca la renovació completa del seu portal web (www.irsicaixa.es), amb l'objectiu d'adaptar-lo a les noves formes de navegació, aprofitar tot el potencial de l'entorn digital i oferir a l'usuari una experiència totalment orientada cap a ell.

El nou portal s'ha fet partint de la completa renovació dels continguts, el disseny i les funcionalitats web. L'arquitectura s'ha renovat pensant en facilitar l'accés als continguts més rellevants per a cada públic i optimitzar el seu temps, facilitant una navegació senzilla, neta i eficaç, amb una arquitectura entenedora i intuïtiva que permeti la ràpida localització i l'accés a tots els continguts.

Pel que fa al disseny, s'ha treballat en definir una nova identitat *online* d'IrsiCaixa, apostant per una imatge atractiva, innovadora i impactant. El nou web garanteix a més un disseny web responsiu, apte per a qualsevol tipus de dispositiu.

Quant als continguts, s'han refet per potenciar el material gràfic i audiovisual: imatges grans, vídeos, tipografies i un volum limitat dels textos. L'apartat de Recerca continua sent fonamental, l'eix vertebrador d'IrsiCaixa, i per aquest motiu s'ha fet un esforç per presentar de manera clara i entenedora als usuaris el que fa cada un dels 8 grups de recerca de l'institut i englobar tota l'activitat investigadora del centre en 5 línies estratègiques. Cal destacar també que la secció d'Actualitat incorpora no només les notícies científiques i institucionals d'IrsiCaixa, sinó també el Blog 365, un espai on els grups de recerca i investigadors poden explicar des d'un punt de vista més personal com és el dia a dia de la seva recerca. També s'han incorporat nous menús com el de Transferència i Innovació, el de Formació i el de Col·labora.

Tot plegat, situa el nou portal d'IrsiCaixa a un nivell d'acord amb el rigor i qualitat d'una institució capdavantera en l'àmbit de la recerca biomèdica a nivell mundial.



Col·laboració de la Fundació Glòria Soler

La **Fundació Glòria Soler** és una entitat privada sense ànim de lucre, creada el 2015 per iniciativa de Josep Suñol i Soler, fill de Josep Suñol i Garriga i Glòria Soler i Elías. Aquesta entitat té per objectiu impulsar programes solidaris, innovadors i de gran impacte social en els àmbits científic, social i humanístic, en col·laboració amb entitats de reconegut prestigi i trajectòria, tot aportant recursos materials i humans.

El fonament de treball de la **Fundació Glòria Soler** es basa en assumir un compromís de col·laboració, tot establint línies d'actuació que impliquin un veritable diàleg, mirant el futur amb el propòsit de construir experiències pioneres en els camps de la salut, la investigació científica i les humanitats.

L'any 2016, la **Fundació Glòria Soler** ha signat dos nous convenis amb **IrsiCaixa** per al desenvolupament dels següents projectes:

Assaig clínic eradicació BCN02-ROMI
Seguint amb la col·laboració establerta el 2015, en què la **Fundació Glòria Soler** va contribuir de forma determinant al projecte de desenvolupament d'una vacuna terapèutica contra el VIH/sida liderada per l'equip d'IrsiCaixa en el marc d'HIVACAT, l'any 2016 s'ha establert un nou conveni de col·laboració per dos anys que ha de permetre la consecució i anàlisi de l'assaig clínic d'eradicació BCN02-Romi. Aquest assaig pioner avalua l'efecte d'administrar un nou medicament –la romidepsina– en combinació amb les vacunes provades a l'assaig clínic BCN01.



Els resultats ajudaran enormement a entendre quins mecanismes addicionals a les vacunes terapèutiques poden ser necessaris per aconseguir l'eradicació o la cura funcional del VIH.

Programa de recerca en microbioma i VIH
La contribució de la **Fundació Glòria Soler** serà determinant per a la consecució dels objectius del projecte d'estudi del microbioma en la infecció pel VIH establerts per als propers dos anys i que inclouen: 1) Millorar la comprensió de quins bacteris i quines de les seves funcions metabòliques s'associen al deteriorament immunològic i a la inflamació crònica en persones amb infecció pel VIH; 2) Entendre la influència del microbioma sobre la

resposta a vacunes terapèutiques i a tractaments d'eradicació de la infecció pel VIH i viceversa; 3) Desenvolupar marcadors de diagnòstic; 4) Identificar bacteris candidats a formar part de nous probiòtics que permetin contrarestar els efectes de la infecció pel VIH en la inflamació crònica.

La recerca sobre el microbioma té un enorme potencial sanitari, social i econòmic, a més d'un gran potencial de desenvolupament industrial biotecnològic.



Assajos clínics

1. CONTROLLERS

Estudi de Cohorts de Pacients VIH-Positius Controladors d'Èlit i No-Progressors. Seguiment Prospectiu.

Resum i objectius: Estudi de cohorts de seguiment prospectiu de persones VIH positives que mantenen un nivell indetectable o molt baix de càrrega viral en absència de tractament antiretroviral, els coneguts com a controladors d'èlit o virèmics. L'objectiu de la cohort és estudiar els mecanismes virològics i immunològics que intervenen en el control espontani del virus del VIH que ens ajudi a generar noves vacunes terapèutiques contra el VIH. No es realitza cap intervenció clínica més enllà de l'extracció de mostres biològiques addicionals.

Tipus d'estudi: Observacional

Disseny: Estudi de Cohorts, prospectiu

Inici - fi: 3/6/2009 - /

Promotor: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

Investigadora Principal: **Dra. Beatriz Mothe**

Centres participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida); Hospital de la Vall d'Hebron; Centres Penitenciaris.

Codi CEIC: EO-09-042

2. Early_cART

Estudi de Cohorts d'Individus amb Infecció Aguda/Recent de VIH-1 Documentada i que Inicien Teràpia Antiretroviral al Moment del Diagnòstic.

Resum i objectius: Cohort prospectiva de seguiment d'individus amb infecció aguda/recent del VIH-1 documentada i que inicien tractament de forma precoç. L'objectiu radica en disposar d'una plataforma clínica de persones candidates a participar en assaigs clínics de vacuna terapèutica i estratègies d'eradicació i, alhora disposar de mostres biològiques de forma prospectiva des de l'inici de la teràpia antiretroviral per estudiar en els fenòmens inicials de la transmissió del VIH, resposta immunològica, establiment del reservori viral i canvis en el microbioma intestinal. No es realitza cap intervenció clínica, més enllà de treure mostres biològiques addicionals i la recol·lecció de femta.

Tipus d'estudi: Observacional

Disseny: Estudi de Cohorts, prospectiu

Inici - fi: 24/07/2014- /

Promotor: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

Investigadora Principal: **Dra. Beatriz Mothe**

Centres Participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida).

Codi CEIC: PI-14-072

3. Seronegatiu tipats

Biobanc de Mostres Biològiques de Persones VIH Negatives amb Genotip HLA Conegut per Ús Experimental en Estudis Immunològics Relacionals amb la Recerca de la Sida.

Resum i objectius: Cohort prospectiva de persones voluntàries sanes, de les quals es conegui de forma documentada el seu estat seronegatiu pel VIH i genotip HLA d'alta resolució i alhora se'n disposin mostres biològiques (plasma i P BMC) emmagatzemades al biobanc del laboratori de retrovirologia de l'Institut de Recerca IrsiCaixa pel seu ús en l'estudi d'aspectes immunològics de la infecció pel VIH i de les seves malalties relacionades.

Tipus d'estudi: Observacional

Disseny: Estudi de Cohorts, prospectiu

Inici - fi: 30/10/2009 - /

Promotor: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

Investigadora Principal: **Dra. Beatriz Mothe**

Centres Participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida).

Codi CEIC: EO-09-070

4. BCN02-ROMI

Seguretat i eficàcia de les vacunes HIVconsV administrades en combinació amb romidepsina en el control viral després de la interrupció del tractament antiretroviral en persones VIH positives tractades precoçment.

Resum i objectius: L'assaig clínic BCN02-Romi és un estudi d'eradicació que avaluarà l'eficàcia d'una estratègia de *kick&kill* amb la utilització de les vacunes terapèutiques que s'han demostrat més immunogèniques fins ara (HIVconsV) en combinació amb el fàrmac reactivador de la latència viral més potent disponible en aquest moment (RMD, romidepsina). Les persones VIH positives que han rebut tractament de manera precoç i que han estat vacunades prèviament a l'assaig clínic BCN01, representen un grup ideal per demostrar l'eficàcia d'aquesta estratègia que combina la reducció del

reservori viral i el control del rebot viral un cop retirat el tractament. En aquest estudi, i mitjançant el desenvolupament d'una anàlisi poblacional PK/PD, s'investigarà en profunditat la relació entre els nivells de romidepsina i els efectes *in vivo* en la inducció de l'expressió del VIH del reservori, com també l'impacte en el sistema immunitari. Els resultats de l'estudi permetran optimitzar les dosis de RMD i identificar marcadors que ajudin a entendre l'eficàcia de les estratègies d'eradicació actualment en estudi.

Tipus d'estudi: Intervenció

Disseny: Open-Label, multicèntic

Fase: I

Inici - fi: 02/2015 – 10/2017

Promotor: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

Investigador Principal: **Dra. Beatriz Mothe**, Dr. José Moltó

Centres Participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida); Hospital Clínic de Barcelona, BCN Checkpoint

Codi CT: NCT02616874

Codi Eudra: 2015-002300-84

5. iHIVARNA-01

Estudi en Fase I, Obert, d'Escalat de Dosi per Avaluar la Seguretat de la vacuna terapèutica iHIVARNA en persones amb infecció crònica pel VIH-1 en tractament antiretroviral estable.

Resum i objectius: Assaig clínic de fase I, obert, d'escalat de dosis, de vacuna terapèutica amb el candidat a vacuna iHIVARNA. Inclusió de 21 persones amb infecció crònica pel VIH-1 i correctament suprimides, distribuïts de forma consecutiva a rebre dosis creixents de la vacuna iHIVARNA que conté l'immunogen HTI i l'adjuvant Trimix. L'immunogen HTI ha estat dissenyat a IrsiCaixa com a vacuna terapèutica amb l'objectiu de reeducar el sistema immune dels pacients i induir respostes immunològiques específiques contra el VIH similars a les que tenen els individus controladors. La vacuna s'administra de forma intranodal (directament als ganglis limfàtics de l'engonal) les setmanes 0, 2 i 4. Els objectius de l'assaig inclouen estudiar la seguretat de l'administració a la vacuna, la resposta immunològica produïda i l'efecte en la reactivació viral.

Tipus d'estudi: Intervenció

Disseny: Obert, Unicèntic, Escalat de Dosi

Fase: I

Inici - fi: 01/06/2015 - /

Promotor: Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica

Investigador Principal: **Dr. Felipe García**

Centres Participants: Hospital Clínic de Barcelona.

Codi NCT: NCT02413645

6. CUTHIVAC-003

Assaig clínic de fase I, amb administració de MVA-B bé per via intramuscular o bé per via transcutània en voluntaris de Lima (Perú) sense infecció per VIH i amb poc risc d'infecció.

Resum i objectius: estudi comparatiu per avaluar les respostes de les cèl·lules T CD4 i CD8 als inserts de vacuna així com al vector MVA y l'habilitat de les cèl·lules T CD8 VIH- específiques induïdes per la vacuna d'inhibir la replicació viral in vivo. També inclou anàlisis sobre les signatures de la immunitat innata amb la vacunació i l'anàlisi del microbioma en la superfície de la pell i en mostres de femta.

Tipus d'estudi: Intervenció

Disseny: Unicèntic

Fase: I

Inici - fi: 01/01/2015 - 31/12/2015 (prolongat fins a finals 2016)

Promotor: IMPACTA (Lima, Perú)

Investigador Principal: **Dr. Javier Lama, Dr. Christian Brander**

Centres Participants: IMPACTA.

7. DAA

Determinació de les causes de fracàs clínic al tractament amb antiretrovirals d'acció directa (DAAs) front al VHC en pacients co-infectats amb VIH-1.

Resum i objectius: No hi ha definides alternatives de tractament eficaces per als pacients que fracassen amb els règims actuals de DAA. Mitjançant la monitorització de la càrrega viral del VHC i la seqüenciació massiva de les mostres prèvies i posteriors al tractament es pretén dissecar les diferents causes del fracàs terapèutic.

Tipus d'estudi: Observacional

Disseny: Unicèntic

Inici - fi: 01/04/2015 - /

Promotor: Fundació Lluita contra la SIDA

Investigadors principals: **Dra. Cristina Tural, Dr. Miguel Àngel Martínez**

Centres Participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida).

8. BCG-INMUNO-RESP

Predicció i millora de la resposta clínica al tractament amb BCG intravesical del carcinoma superficial de bufeta.

Resum i objectius: Avaluar la correlació entre les taxes de recurrència i progressió amb la resposta immunològica sintètica i local a BCG abans i després de la teràpia intravesical i identificar marcadors biològics predictius de la resposta clínica a aquest tractament.

Tipus d'Estudi: Observacional

Disseny: estudi pilot

Inici - fi: 2015 - /

Promotor: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

Investigadors Principal: **Dra. Cecilia Cabrera**

Centres participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida).

9. IciStem (amfAR)

Estudi clínic observacional, per avaluar l'efecte dels trasplantaments al·logènics en pacients VIH-positius amb malalties hematològiques malignes.

Resum i objectius: Amb l'objectiu d'estudiar l'efecte dels trasplantaments al·logènics en pacients infectats per VIH que pateixen malalties hematològiques malignes, s'ha creat un consorci europeu co-liderat per IrsiCaixa. A dia d'avui s'han reclutat 17 pacients de diferents països europeus, incloent Espanya, Holanda, Alemanya, Bèlgica i Itàlia. L'objectiu principal és estudiar l'impacte d'aquesta intervenció en el reservori viral dels pacients i el seu efecte terapèutic potencial en l'eradicació de la infecció.

Tipus d'estudi: Clínic observacional

Disseny: Multicèntric

Inici - fi: 01/07/2014 - /

Promotor: University Medical Center Utrecht (The Netherlands)

Investigador Principal: **Dr. Javier Martínez-Picado** i **Dra. Annemarie Wensing**

10. RIPIM

Assaig clínic per avaluar l'impacte de la intensificació amb Raltegravir en pacients VIH-positius amb supressió viral completa que es trobin en monoteràpia amb inhibidors de la proteasa.

Resum i objectius: Assaig clínic de fase III, estudi pilot, prova de concepte, obert, amb l'objectiu principal d'avaluar l'efecte

de la intensificació amb Raltegravir en el grau de reservori viral persistent i el nivell d'activació immune en els pacients que reben tractament amb inhibidors de la proteasa en monoteràpia. Es van incloure 41 pacients que, després de 8 setmanes de seguiment basal, es van tractar i seguir durant 24 setmanes.

Tipus d'estudi: Assaig clínic

Disseny: Estudi pilot, prova de concepte, obert

Fase: III

Inici - fi: 28/10/2011- /

Promotor: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

Investigador Principal: **Dr. Javier Martínez-Picado**

10. INDOOR

Assaig clínic per avaluar la dinàmica del reservori de VIH després de fer un canvi a Dolutegravir en pacients en tractaments basats en inhibidors de la proteasa.

Resum i objectius: Assaig clínic de fase IV, obert i randomitzat, amb l'objectiu principal de fer una avaluació exhaustiva del reservori viral en cèl·lules T CD4+ de sang perifèrica i de teixit limfoide obtingut de biòpsies d'íleum, i analitzar prospectivament els canvis en l'activació immune i la inflamació després de fer un switch a Dolutegravir.

Tipus d'estudi: Assaig clínic

Disseny: Randomitzat, obert

Fase: IV

Inici - fi: 01/06/2015 - /

Promotor: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

Investigador Principal: **Dr. Javier Martínez-Picado, Dr. Manel Crespo** i **Dr. Linos Vandekerckhove**

11. DTG a semen

Estudi clínic observacional per avaluar el control de la virèmia i les concentracions de dolutegravir als fluids seminals de pacients que inicien tractament antiretroviral.

Resum i objectius: Estudi clínic observacional en col·laboració amb l'Hospital de Bellvitge, en què s'obtidran mostres de semen de pacients que inicien tractament antiretroviral i que inclouen el Dolutegravir al seu règim. Les mostres s'utilitzaran per estudiar el control de la virèmia i les concentracions de dolutegravir als fluids seminals, en el context de tractaments dirigits a la

Ponències i congressos

curació de la infecció per VIH.

Tipus d'estudi: Estudi clínic observacional

Disseny: Col·laboratiu

Inici - fi: 01/01/2015 - /

Investigador Principal: **Dr. Javier Martínez-Picado**

12. LoViReT

Estudi clínic observacional per avaluar els factors predictors de reservoris virals extremadament baix.

Resum i objectius: Estudi clínic observacional en què s'ha realitzat un screening de més de 400 pacients a nivell de DNA proviral a les seves cèl·lules amb l'objectiu de crear una cohort de 20-30 pacients amb un reservori extremadament baix. Un cop seleccionats, es farà un estu exhaustiu dels factors involucrats en aquests nivells de reservori i la seva possible aplicació en estratègies de curació.

Tipus d'estudi: Estudi clínic observacional

Inici - fi: 01/01/2015 - /

Investigador Principal: **Dr. Javier Martínez-Picado**

13. Siglec-1

Estudi clínic observacional per avaluar l'efecte de mutacions a SIGLEC-1 en la patogènesi de la malaltia *in vivo*.

Resum i objectius: Estudi clínic observacional en què s'ha realitzat un *screening* genètic de més de 2.000 pacients, per seleccionar pacients amb mutacions al gen que codifica per SIGLEC-1 amb l'objectiu d'avaluar el seu efecte clínic i en la patogènesi de la infecció per VIH.

Tipus d'estudi: Estudi clínic observacional

Inici - fi: 01/01/2015 - /

Investigador Principal: **Dr. Javier Martínez-Picado**

14. Check point inhibidors of the immune system

Assaig clínic per avaluar l'efecte del durvalumab (MEDI4736) en pacients VIH-positius amb tumors sòlids avançats.

Resum i objectius: Assaig clínic en fase II per avaluar l'efecte del durvalumab (MEDI4736) en pacients VIH-positius amb tumors sòlids avançats.

Tipus d'Estudi: Assaig clínic

Fase: II

Inici - fi: 01/01/2015 - /

Investigador Principal: **Dr. Javier Martínez-Picado**

Ponències realitzades a Barcelona durant el 2016, organitzades per **IrsiCaixa**:

Innovation management & Entrepreneurship

Antoni Rosselló. Advocat especialista en *spin-offs* i *start-ups*. Rousaud Costas Duran
18 d'abril del 2016

Innovation management

Joan Bigorra. Director d'Estratègia i Innovació a ISGlobal
19 d'abril del 2016

Innovation management & Entrepreneurship

Lluís Pareras. Àrea d'Innovació i Tecnologia del COMB. Director de Healthequity
20 d'abril del 2016

Knowledge management & protection

Anna Bosch. Fundadora de Bosch Rovira Patents SL, serveis relacionats amb patents i productes farmacèutics
21 d'abril del 2016

Advanced microscopy studies of HIV-1 dynamic structure and virus-cell interactions

Dr. Jakub Chojnacki. Weatherall Institute of Molecular Medicine. John Raddcliffe Hospital, University of Oxford
26 setembre del 2016

Innate Lymphoid Cells - do they play a role in HIV infection?

Henrik Kloverpris. K-RITH, KwaZulu-Natal Research Institute for Tuberculosis and HIV (Durban, Sud-Àfrica)
17 juny del 2016



B.DEBATE

Per segon any consecutiu i sota el títol *The Barcelona Debates on Human Microbiome. From Microbes to Medicines*, CosmoCaixa va acollir entre el 30 de juny i l'1 de juliol la segona edició del B-Debate, una iniciativa de Biocat i l'Obra Social "la Caixa", organitzada per **IrsiCaixa** en col·laboració amb el Vall d'Hebron Institut de Recerca, la Universitat de VIC-Universitat Central de Catalunya i el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

A les jornades es van reunir experts

mundialment reconeguts de diverses disciplines que han focalitzat la seva recerca en microbioma, des de la fase prenatal de la infantesa fins a malalties endèmiques com poden ser el càncer, el VIH/sida i altres malalties infeccioses, trastorns del metabolisme i l'obesitat. També es van donar a conèixer les darreres innovacions en transplantament fecal i en probiòtics, així com la incidència dels medicaments i la dieta com a factors determinants de la salut del microbioma.

Actualment, el comitè científic està treballant en l'edició 2017.

CROSS-ROADS EN RECERCA CLÍNICA APLICADA EN SIDA

El grup de Retrovirologia i Estudis Clínics d'**IrsiCaixa** ha organitzat aquest any el programa *Cross-roads en recerca clínica aplicada en sida*, un fòrum nacional pioner per a l'intercanvi d'experiències en recerca aplicada en VIH i altres especialitats biomèdiques.

L'objectiu del programa és incentivar la connexió de la pràctica clínica amb l'àmbit

de la recerca en VIH, així com cercar noves aplicacions a tècniques i coneixements ja emprats en altres especialitats. Dirigit a personal sanitari assistencial, investigadors biomèdics, empreses farmacèutiques i gestors científics, ha constatat de 6 sessions on debatien dos investigadors acreditats, un especialista en VIH i altre de la temàtica específica del dia. Les 6 sessions han tractat el VIH en combinació amb la investigació pediàtrica, el trasplantament hematològic, l'hepatitis B, l'èbola, la Recerca i Innovació Responsables i el càncer.

WHAT WILL IT TAKE TO END HIV IN AFRICA?

El 29 de novembre, els doctors **Roger Paredes** i **Bonaventura Clotet** van co-organitzar una jornada sobre l'epidèmia emergent de resistències al tractament contra el VIH, que representa un repte important per a l'assoliment de l'objectiu global 90-90-90 de l'Organització Mundial de la Salut. La reunió va aplegar a Barcelona a especialistes clínics i investigadors internacionals del camp del VIH/sida.

A més de la presentació del **Dr. Paredes**, membre del comitè assessor de l'OMS sobre resistències al tractament contra el VIH, es va comptar amb la participació de **Bonaventura Clotet**, director d'**IrsiCaixa**; **Silvia Bertagnolio**, cap del Programa de Resistències al tractament contra el VIH de l'OMS; **Edy Nacarapa**, director clínic de l'Hospital Carmelo de Chokwé a Mozambic; **Denise Naniche**, cap del Programa de VIH i Tuberculosi d'ISGlobal; i **Seth Inzaule**, doctorant de l'Amsterdam Institute of Global Health.



Formació

MÀSTER UNIVERSITARI EN PATOGÈNESI I TRACTAMENT DE LA SIDA (UAB)

L'any 2010, **IrsiCaixa** i la UAB varen arribar a un acord de col·laboració per a la creació d'un programa de postgrau centrat en la investigació sobre el VIH i els àmbits relacionats. Així doncs, es va crear la proposta del Màster en Tractament i Patogènesi de la Sida, un títol propi de la UAB que englobava aspectes de virologia, immunologia i recerca clínica.

El setembre del 2011 es va iniciar amb èxit la primera edició del màster i durant el curs 2012-2013 es va tramitar la sol·licitud de verificació per què esdevingués títol oficial. Arran d'aquest tràmit, es va arribar a un acord amb l'Escola Universitària d'Infermeria i Fisioteràpia Gimbernat, adscrita a la UAB, per gestionar acadèmicament el programa a través d'aquesta institució. A més, es canvià la denominació del programa per la de Màster Universitari en Patogènesi i Tractament de la Sida.

| | Curs | Nº participants | Perfil | Enquestes de satisfacció (sobre 5) |
|--------------------|-----------|-----------------|--|------------------------------------|
| Títol propi | 2011-2012 | 10 | Medicina, Biologia | 4,50 |
| | 2012-2013 | 9 | Medicina, Biologia, Biotecnologia, Farmàcia | 4,48 |
| Títol universitari | 2013-2014 | 8 | Medicina, Biologia, Biotecnologia, Bioquímica | 4,59 |
| | 2014-2015 | 9 | Medicina, Biologia, Biotecnologia, Microbiologia | 4,25 |
| | 2015-2016 | 7 | Medicina, Biotecnologia, Bioquímica | - |

Cal destacar el paper clau que va tenir l'Obra Social "la Caixa" en la posada en marxa del màster, atorgant beques d'ajuda a la matrícula durant els 3

primers cursos, que varen permetre a 36 estudiants accedir a aquest programa de formació d'alt nivell en l'àmbit de la recerca biomèdica.

CÀTEDRA DE LA SIDA I MALALTIES RELACIONADES

L'any 2013, **IrsiCaixa** va signar un conveni amb la Fundació Lluita contra la Sida (FLS) i la Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), pel qual s'establí la creació de la Càtedra de la Sida i Malalties Relacionades. La Càtedra, dirigida pel **Dr. Bonaventura Clotet**, va néixer amb la intenció de col·laborar entre les tres institucions per reforçar l'activitat investigadora de la UVic-UCC en l'àmbit biomèdic i potenciar la vocació docent i de formació de nous investigadors i professionals sanitaris.

Tot i considerar com a eixos centrals d'estudi la infecció pel VIH i la sida, la Càtedra abasta també l'estudi d'altres malalties relacionades, com ara l'envelliment, l'hepatitis, la fatiga crònica o el càncer, entre altres.

Durant el 2016, a través de la Càtedra s'ha participat en les següents activitats:

Article de divulgació *Sobre matemàtiques y seres microscòpics*. 11 de març de 2016. Web: U-Divulga. Blog de recerca i innovació de la UVic-UCC. **Javier Rivera**.

Taula rodona *Sortides professionals del biotecnòleg*. 4 de maig del 2016. Lloc: UVic-UCC. **Julià Blanco**.

Curs de formació contínua *Actualització sobre Sida i Malalties Relacionades i el seu Tractament*. 17 de maig del 2016. Lloc: Sala d'actes de l'Hospital General de Vic (CHV). Conferències:

- *Fàrmacs antiretrovirals i el seu desenvolupament des del 1987*, **B. Clotet**.
- *Tractament precoç*, **Beatriz Mothe**.
- *Progressió ràpida*, **J. Martínez-Picado**.
- *Recuperació immunològica amb cART, què fem quan falla?*, **Julià Blanco**.
- *Envelliment i comorbilitats*, **E. Negrodo**.
- *Resistències als antiretrovirals*, **Roger Paredes**.

- *Therapeutic vaccine*, **C. Brander**.
- *Resum del tractament actual de l'hepatitis C*, **Cristina Tural**.

International Workshop on Higher Education at the University of Vic – Central University of Catalonia (UVic-UCC). 13-17 de juny del 2016. Conferències:

- *Integrated -omics analyses to identify correlates of HIV control*, **C. Brander** - Workshop in Translational Bioinformatics
- *Responsible Research & Innovation – RRI*, **Rosina Malagrida**.

Conferència/seminari *L'obtenció de vacunes*. 23 de novembre del 2016. Facultat de Ciències i Tecnologia. UVic-UCC, **Beatriz Mothe**.

Conferència/seminari *L'envelliment amb el VIH: un procés accentuat i accelerat*. 14 de desembre del 2016. Masia Torre dels Fares. UVic-UCC, **Eugènia Negrodo**.

Publicacions i Comunicacions

Publicacions

PUBLICACIONS ORIGINALS

1. Álvarez H, Mariño A, García-Rodríguez JF, Vilas-Sueiro A, Valcarce N, Llibre JM. **Immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient using subcutaneous silicone fillers.** *AIDS.* 2016 Oct 23;30(16):2561-2563. IF: 4.378

2. Arimany-Nardi C, Minuesa G, Keller T, Erkizia I, Koepsell H, Martínez-Picado J, Pastor-Anglada M. **Role of Human Organic Cation Transporter 1 (hOCT1) Polymorphisms in Lamivudine (3TC) Uptake and Drug-Drug Interactions.** *Front Pharmacol.* 2016 Jun 24;7:175. IF: 4.418

3. Badia R, Pujantell M, Riveira-Muñoz E, Puig T, Torres-Torronteras J, Martí R, Clotet B, Ampudia RM, Vives-Pi M, Esté JA, Ballana E. 2016. **The G1/S specific cyclin D2 is a regulator of HIV-1 restriction in non-proliferating cells.** *Plos Pathogens.* 2016; 12:e1005829. doi:1005810.1001371/journal.ppat.1005829. IF: 7.003

4. Badia R, Angulo G, Riveira-Muñoz E, Pujantell M, Puig T, Ramirez C, Torres-Torronteras J, Martí R, Pauls E, Clotet B, Ballana E, Esté JA. 2016. **Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the CDK6 inhibitor PD-0332991 (palbociclib) through the control of SAMHD1.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71:387-394. IF: 4.919

5. Baptista MJ, Hernandez-Rodriguez A, Martinez-Caceres E, Morgades M, Martínez-Picado J, Sirera G, Sancho JM, Feliu E, Ribera JM, Navarro JT. **Epstein-Barr viral loads and serum free light chains levels are potential follow-up markers of HIV-related lymphomas.** *Leuk Lymphoma.* 2016 Apr 28:1-3. IF: 3.093

6. Berenguer J, Rivero A, Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, González-García J, Knobel H, Lázaro P, López JC, Llibre JM, Lozano F, Miró JM, Podzamczar D, Tuset M, Gatell JM; GeSIDA Antiretroviral Therapy Cost-efficacy Study Group. **Costs and cost-effectiveness analysis of 2015 GESIDA/Spanish AIDS National Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Jun-Jul;34(6):361-71. IF: 1.530

7. Biasin M, Sironi M, Saulle I, Pontremoli C, Garziano M, Cagliani R, Trabattoni D, Lo Caputo S, Vichi F, Mazzotta F, Forni D, Riva S, Aguilar-Jimenez W, Cedeño S, Sanchez J, Brander C, Zapata W, Rugeles MT, Clerici M. **A 6-amino acid insertion/deletion polymorphism in the mucin domain of TIM-1 confers protections against HIV-1 infection.** *Microbes Infect.* 2016 Sep 18. pii: S1286-4579(16)30132-0. IF: 2.291

8. Bonjoch A, Puig J, Pérez-Alvarez N, Juega J, Echeverría P, Clotet B, Romero R, Bonet J, Negredo E. **Impact of protease inhibitors on the evolution of urinary markers: Subanalyses from an observational cross-sectional study.** *Medicine* (Baltimore). 2016 Aug;95(32):e4507. IF: 2.133

9. Bonjoch A, Echeverría P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Bonaventura Clotet, Negredo E. **Prospective study to assess progression of renal markers after interruption of tenofovir due to nephrotoxicity.** *Biomedical Research international.* 2016; 2016:4380845. doi: 10.1155/2016/4380845. IF: 2.134

10. Blanco-Heredia J, Lecanda A, Valenzuela-Ponce H, Brander C, Ávila-Ríos S, Reyes-Terán G. **Identification of Immunogenic Cytotoxic T Lymphocyte Epitopes Containing Drug Resistance Mutations in Antiretroviral Treatment-Naïve HIV-Infected Individuals.** *PLoS One.* 2016 Jan 25;11(1):e0147571. IF: 3.057

11. Brai A, Fazi R, Tintori C, Zamperini C, Bugli F, Sanguinetti M, Stigliano E, Esté JA, Badia R, Franco S, Martínez MA, Martínez J, Meyerhans A, Saladini F, Zazzi M, Garbelli A, Maga G and Botta M (2016). **Human DDX3 protein is a valuable target to develop broad spectrum antiviral agents.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2016; 113: 5388-5393. IF: 9.423

12. Camarasa M, Puig de la Bellacasa R, González AL, Ondoño R, Estrada R, Franco S, Badia R, Esté JA, Martínez MA, Teixidó J, Clotet B AND Borrell JI (2016). **Design, synthesis and biological evaluation of pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-(8H)-ones as HCV inhibitors.** *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2016; 115: 463-483. IF: 3.902

13. Carreras-Sureda A, Rubio-Moscardo F, Olvera A, Argilaguet J, Kiefer K, Mothe B, Meyerhans A, Brander C, Vicente R. **Lymphocyte Activation Dynamics Is Shaped by Hereditary Components at Chromosome Region 17q12-q21.** *PLoS One.* 2016 Nov 11;11(11):e0166414. IF: 3.057

14. Casadellà M, Paredes R. **Deep sequencing for HIV-1 Clinical Management.** *Virus Res.* 2016 Nov 3. pii: S0168-1702(16)30586-X. doi: 10.1016/j.Viruses.2016.10.019. Review. IF: 2.526

15. Casadellà M, Noguera-Julian M, Sunpath H, Gordon M, Rodriguez C, Parera M, Kuritzkes DR, Marconi VC, Paredes R. **Treatment options after virological failure of first-line tenofovir-based regimens in South Africa: an analysis by deep sequencing.** *AIDS.* 2016 Apr 24;30(7):1137-40. IF: 4.378

16. Casadellà M. **Plasma HIV-1 tropism and the risk of short-term clinical progression to AIDS or death.** *Plos One.* doi: 10.1371/journal.pone.0166613. eCollection 2017. IF: 3.06.

17. Chorny A, Casas-Recasens S, Sintes J, Shan M, Polentarutti N, García-Escudero R, Walland AC, Yeiser JR, Cassis L, Carrillo J, Puga I, Cunha C, Bastos H, Rodrigues F, Lacerda JF, Morais A, Dieguez-Gonzalez R, Heeger PS, Salvatori G, Carvalho A, Garcia-Sastre A, Blander JM, Mantovani A, Garlanda C, Cerutti A. **The soluble pattern recognition receptor PTX3 links humoral innate and adaptive immune responses by helping marginal zone B cells.** *J Exp Med.* 2016 Sep 19;213(10):2167-85. IF: 11.240

18. Crespo M, Navarro J, Moreno S, Sanz J, Márquez M, Zamora J, Ocampo A, Iribaren JA, Rivero A, Llibre JM. **Hepatic safety of maraviroc in HIV-1-infected patients with hepatitis C and/or B co-infection. The Maraviroc Cohort Spanish Group.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Apr 6. IF: 1.530

19. Dinges W, Girard PM, Podzamczar D, Brockmeyer NH, García F, Harrer T, Lelievre JD, Frank I, Colin De Verdière N, Yeni GP, Ortega Gonzalez E, Rubio R, Clotet Sala B, DeJesus E, Pérez-Elias MJ, Launay O, Pialoux G, Slim J, Weiss L, Bouchaud O, Felizarta F, Meurer A, Raffi F, Esser S, Katlama C, Koletar SL, Mounzer K, Swindells S, Baxter JD, Schneider S, Chas J, Molina JM, Koutsoukos M, Collard A, Bourguignon P, Roman F. **The F4/AS01B HIV-1 Vaccine Candidate Is Safe and Immunogenic, But Does Not Show Viral Efficacy in Antiretroviral Therapy-Naive, HIV-1-Infected Adults: A Randomized Controlled Trial.** *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb;95(6):e2673. IF: 2.133

20. Fernández G, Martró E, González V, Saludes V, Bascuñana E, Marcó C, Rivaya B, López E, Coll P, Matas L, Ausina V. **Usefulness of a novel multiplex real-time PCR assay for the diagnosis of sexually-transmitted infections.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Oct;34(8):471-6. IF: 1.530

21. Fumaz CR, Ayestaran A, Perez-Alvarez N, Muñoz-Moreno JA, Ferrer MJ, Negredo E Clotet B. **Clinical and Emotional Factors Related to Erectile Dysfunction in HIV-Infected Men.** *Am J Mens Health.* 2017 May; 11(3):647-653. doi: 10.1177/1557988316669041. Epub 2016 Sep 19.2016 Sep 19. IF: 1.713

22. Gómez-Mora E, Robert-Hebmann V, García E, Massanella M, Clotet B, Cabrera C, Blanco J, Biard-Piechaczyk M. **Impaired CD4 T-cell response to autophagy in treated HIV-1-infected individuals.** *J Acquir Immune Defic*

Syndr. 2017 Feb 1; 74(2):201-205. doi: 10.1097/QAI.0000000000001201. (Accepted 2016). IF: 3.806

23. González M, Iduma P, Karachaliou N, Santarpia M, Blanco, J, Rossell R. **Human endogenous retroviruses and cancer.** *Cancer Biology and Medicine.* 20162016 Dec; 13(4):483-488. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0080. IF=----

24. Guardo AC, Joe PT, Miralles L, Bargalló ME, Mothe B, Krasniqi A, Heirman C, García F, Thielemans K, Brander C, Aerts JL, Plana M; iHIVARNA consortium. **Predclinical evaluation of an mRNA HIV vaccine combining rationally selected antigenic sequences and adjuvant signals (HTI-TriMix).** *AIDS.* 2017 Jan 28;31(3):321-332. doi: 10.1097/QAD.0000000000001276 (accepted in 2016). IF: 4.407

25. Guillen Y, Casadellà M, García-de-la-Guarda R, Espinoza-Culupú A, Paredes R, Ruiz J, Noguera-Julian M. Whole-Genome Sequencing of Two Bartonella bacilliformis Strains. *Genome Announc.* 2016 Jul 7;4(4). pii: e00659-16. doi: 10.1128/genomeA.00659-16. IF: 1.18

26. Hamers RL, Paredes R. **Next-generation sequencing and HIV drug resistance surveillance.** *Lancet HIV.* 2016 Sep 14. pii: S2352-3018(16)30151-5. IF: 8.364

27. Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, Alexiev I, Garcia F, Struck D, Van de Vijver DA, Åsjö B, Beshkov D, Coughlan S, Descamps D, Griskevicius A, Hamouda O, Horban A, Van Kasteren M, Kolupajeva T, Kostrikis LG, Liitsola K, Linka M, Mor O, Nielsen C, Otelea D, Paraskevis D, Paredes R, Poljak M, Puchhammer-Stöckl E, Sönnernborg A, Staneková D, Stanojevic M, Van Laethem K, Zazzi M, Zidovec Lepej S, Boucher CA, Schmit JC, Wensing AM; SPREAD Program. **Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe.** *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 1;62(5):655-63. IF:2.96

28. Hosseini A, Alibés A, Noguera-Julian M, Gil V, Paredes R, Soliva R, Orozco M, Guallar V. **Computational Prediction of HIV-1 Resistance to Protease Inhibitors.** *J Chem Inf Model.* 2016 May 23;56(5):915-23. IF: 3.657

29. Imaz A, Martínez-Picado J, Niubó J, Kashuba AD, Ferrer E, Ouchi D, Sykes C, Rozas N, Acerete L, Curto J, Vila A, Podzamczar D. **HIV-1-RNA Decay and Dolutegravir Concentrations in Semen of Patients Starting a First Antiretroviral Regimen.** *J Infect Dis.* 2016 Nov 15;214(10):1512-1519. IF: 6.344

30. Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia-Etxaburu J, Gutiérrez F, Lopez Bernaldo de Quirós JC, Losa JE, Miró JM, Moreno S, Pérez Molina J, Podzamczar D, Pulido F, Riera M, Rivero A, Sanz Moreno J, Amador C, Antela A, Arazo P, Arrizabalaga J, Bachiller P, Barros C, Berenguer J, Caylá J, Domingo P, Estrada V, Knobel H, Locutura J, López Aldeguer J, Llibre JM, Lozano F, Mallolas J, Malmierca E, Miralles C, Miralles P, Muñoz A, Ocampo A, Olalla J, Pérez I, Pérez Elias MJ, Pérez Arellano JL, Portilla J, Ribera E, Rodríguez F, Santín M, Sanz Sanz J, Téllez MJ, Torralba M, Valencia E, Von Wichmann MA; GESIDA/SEIMC Writing Committee. **Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Oct;34(8):517-23. IF: 1.530

31. Jimenez-Moyano E, Ruiz A, Kløverpris HN, Rodriguez-Plata MT, Peña R, Blondeau C, Selwood DL, Izquierdo-Useros N, Moris A, Clotet B, Goulder P, Towers GJ, Prado JG. **Nonhuman TRIM5 Variants Enhance Recognition of HIV-1-Infected Cells by CD8+ T Cells.** *J Virol.* 2016 Sep 12;90(19):8552-62. IF: 4.606

32. Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian M, Gibb DM, Butler K, Costagliola D, Sabin C, van Sighem A, Ledergerber B, Torti C, Mocroft A, Podzamczar D, Dorrucci M, De Wit S, Obel N, Dabis F, Cozzi-Lepri A, García F, Brockmeyer NH, Warszawski J, Gonzalez-Tome MI, Mussini C, Touloumi G, Zangerle R, Ghosn J, Castagna A, Fätkenheuer G, Stephan C, Meyer L, Campbell MA, Chene G, Phillips A; Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. **Higher rates of triple-class virological failure in .341 perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe.** *HIV Med.* 2017 Mar; 18(3):171-180. doi: 10.1111/hiv.12411. Epub 2016 Sep 14. IF: 3.34

33. Katlama C, Lambert-Niclot S, Assoumou L, Papagno L, Lecardonnel F, Zoorob R, Tambussi G, Clotet B, Youle M, Achenbach CJ, Murphy RL, Calvez V, Costagliola D, Autran B; EraMune-01 study team. **Treatment intensification followed by interleukin-7 reactivates HIV without reducing total HIV DNA: a randomized trial.** *AIDS.* 2016 Jan;30(2):221-30. IF: 4.407

34. Koofhethile CK, Ndhlovu ZM, Thobakgale-Tshabalala C, Prado JG, Ismail N, Mncube Z, Mkhize L, van der Stok M, Yende N, Walker BD, Goulder PJ, Ndung'u T. **CD8+ T Cell Breadth and Ex Vivo Virus Inhibition Capacity Distinguish between Viremic Controllers with and without Protective HLA Class**

I Alleles. *J Virol.* 2016 Jul 11;90(15):6818-31. doi: 10.1128/JVI.00276-16. IF: 4.606

35. Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, Johnson M, Dunn D, Perno CF, Clotet B, Plettenberg A, Blaxhult A, Palmisano L, Wittkop L, Calvez V, Marcelin AG, Raffi F; NEAT 001/ANRS 143 Study Group. **Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART.** *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):1056-62. IF: 4.919

36. Lose C, Revollo B, Puyalto P, Cuadras P, Carrato C, Llibre JM. **A Fast Progressing, Space-Occupying Lesion on the Brain of an HIV-Infected Patient.** *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 Aug; 32(8):770-1. doi: 10.1089/aid.2015.0372. Epub 2016 Jul 13. IF: 4.575

37. Llibre JM, Alvarez H, Antela A, Toro J, Payeras A, Pérez-Elías MJ, Imaz A, Masià M, Pérez-Alvarez N, Burgos J, Clotet B; Members of the Nuke-Out Study. **Withdrawing inactive NRTIs in HIV-1 subjects with suppressed viraemia: a randomized trial.** *J Antimicrob Chemother.* 2016 May;71(5):1346-51. IF: 4.919

38. Llibre JM, Cozzi-Lepri A, Pedersen C, Ristola M, Losso M, Mocroft A, Mitsura V, Falconer K, Maltez F, Beniowski M, Vullo V, Hassoun G, Kuzovatova E, SzlavikJ, Kuznetsova A, Stellbrink HJ, Duvivier C, Edwards S, Laut K, Paredes R; EuroSIDA Study. **Long-term effectiveness of unboosted atazanavir plus abacavir/lamivudine in subjects with virological suppression: A prospective cohort study.** *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(40):e5020. IF: 4.938

39. Llibre JM, de Lazzari E, Molina JM, Gallien S, Gonzalez-García J, Imaz A, Podzamczar D, Clotet B, Domingo P, Gatell JM. **Cost-effectiveness of initial antiretroviral treatment administered as single vs. multiple tablet regimens with the same or different components.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Aug 29. pii: S0213-005X(16)30236-1. IF: 1.530

40. Llibre JM, Hill A. **Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data.** *Antiviral Res.* 2016 Aug;132:116-21. IF: 4.909

41. Llibre JM, Raffi F, Moyle G, Behrens G, Bouee S, Reilly G, Borg P, Piontkowsky D, Rogatto F. **Correction: An Indirect Comparison of Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate and Abacavir/ Lamivudine + Dolutegravir in Initial Therapy.** *PLoS One.* 2016 Jul 8;11(7):e0159286. IF: 3.057

42. Llibre JM, Walmsley S, Gatell JM. **Backbones versus core agents in initial ART regimens: one game, two players.** *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):856-61. IF: 4.919

43. Magiorkinis G, Angelis K, Mamais I, Katzourakis A, Hatzakis A, Albert J, Lawyer G, Hamouda O, Struck D, Vercauteren J, Wensing A, Alexiev I, Åsjö B, Balotta C, Gomes P, Camacho RJ, Coughlan S, Griskevicius A, Grossman Z, Horban A, Kostrikis LG, Lepej SJ, Liitsola K, Linka M, Nielsen C, Otelea D, Paredes R, Poljak M, Puchhammer-Stöckl E, Schmit JC, Sönnnerborg A, Staneková D, Stanojevic M, Stylianou DC, Boucher CA; SPREAD program., Nikolopoulos G, Vasylyeva T, Friedman SR, van de Vijver D, Angarano G, Chaix ML, de Luca A, Korn K, Loveday C, Soriano V, Yerly S, Zazzi M, Vandamme AM, Paraskevis D. **The global spread of HIV-1 subtype B epidemic.** *Infect Genet Evol.* 2016 Jun 2. pii: S1567-1348(16)30223-4. IF: 2.591

44. Martin-Iguacel R, Negredo E, Peck R, Friis-Møller N. **Hypertension Is a Key Feature of the Metabolic Syndrome in Subjects Aging with HIV.** *Curr Hypertens Rep.* 2016 Jun;18(6):46. IF: 3.112

45. Martinez MA, Jordan-Paiz A, Franco S and Nevot M. (2016). **Synonymous Virus Genome Recoding as a Tool to Impact Viral Fitness.** *Trends in Microbiology.* 2016. 24: 134-147. IF: 9.500

46. Martínez-Bonet M, González-Serna A, Clemente MI, Morón-López S, Díaz L, Navarro M, Puertas MC, Leal M, Ruiz-Mateos E, Martínez-Picado J, Muñoz Fernández MA. **Relationship between CCR5(Δ32/WT) Heterozygosity and HIV-1 Reservoir Size in Adolescents and Young Adults with Perinatally Acquired HIV-1 Infection.** *Clinical Microbiology and Infection.* 2017 May; 23(5):318-324. Dec 29. 2016. pii: S1198-743X(16)30650-4. IF: 5.768

47. Martínez-Picado J, Deeks SG. **Persistent HIV-1 replication during antiretroviral therapy.** *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 Jul;11(4):417-23. IF: 4.378

48. Martínez-Picado J, McLaren PJ, Erkizia I, Martín MP, Benet S, Rotger M, Dalmau J, Ouchi D, Wolinsky SM, Penugonda S, Günthard HF, Fellay J, Carrington M, Izquierdo-Useros N, Telenti A. **Identification of Siglec-1 null individuals infected with HIV-1.** *Nature Communications.* 2016 Aug 11;7:12412. doi: 10.1038/ncomms12412. IF: 11.329

49. Mateo L, Holgado S, Mariño ML, Pérez-Andrés R, Bonjoch A, Romeu J, Olivé A. **Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients.** *Clin Rheumatol.* 2016 May;35(5):1271-9. doi: 10.1007/s10067-014-2627-x. IF: 2.042

50. Minuesa G, Arimany-Nardi C, Erkizia I, Cedeño S, Moltó J, Clotet B, Pastor-Anglada M, Martínez-Picado J. **P-glycoprotein (ABCB1) activity decreases raltegravir disposition in primary CD4+P-gphigh cells and correlates with HIV-1 viral load.** *J Antimicrob Chemother.* 2016 Oct;71(10):2782-92. IF: 4.919

51. Molinos-Albert LM, Bilbao E, Agulló L, Marfil S, García E, Rodríguez de la Concepción ML, Izquierdo-Useros N, Vilaplana C, Nieto-Garai JA, Contreras FX, Floor M, Cardona PJ, Martínez-Picado J, Clotet B, Villà-Freixa J, Lorizate M, Carrillo J, Blanco J. **Proteoliposomal formulations of an HIV-1 gp41-based miniprotein elicit a lipid-dependent immunodominant response overlapping the 2F5 binding motif.** *Sci Rep.* 2017 Jan 13;7:40800. doi: 10.1038/srep40800 (accepted 2016). IF: 5.228

52. Moltó J, Estévez JA, Miranda C, Cedeño S, Clotet B, Valle M. **Population pharmacokinetic modelling of the changes in atazanavir plasma clearance caused by ritonavir plasma concentrations in HIV-1 infected patients.** *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Dec; 82(6):1528-1538. IF: 5.259

53. Moltó J, Graterol F, Miranda C, Khoo S, Bancu I, Amara A, Bonjoch A, Clotet B. **Removal of Dolutegravir by Hemodialysis in HIV-Infected Patients with End-Stage Renal Disease.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Mar 25;60(4):2564-6. IF: 4.415

54. Moltó J, Rajoli R, David B, Miranda C, Owen A, Bonaventura C, Siccardi M. **Use of a physiologically-based pharmacokinetic model to simulate drug-drug interactions between antineoplastic and antiretroviral drugs.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017 Mar 1; 72(3):805-811. doi: 10.1093/jac/dkw485 (accepted dec 2016). IF: 4.92

55. Morón-López S, Gómez-Mora E, Salgado M, Ouchi D, Puertas MC, Urrea V, Navarro J, Jou A, Pérez M, Tural C, Clotet B, Montaner LJ, Blanco J, Crespo M, Martínez-Picado J **Short-term Treatment With Interferon Alfa Diminishes Expression of HIV-1 and Reduces CD4+ T-Cell Activation in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus and Receiving Antiretroviral Therapy.** *J Infect Dis.* 2016 Mar 15;213(6):1008-12. IF: 6.344

56. Negredo E, Bonjoch A, Clotet B. **Management of bone mineral density in HIV-infected patients.** *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(6):845-52. Review. IF: 3.534

57. Negredo E, Warriner AH. **Pharmacologic approaches to the prevention and management**

of low bone mineral density in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 May;11(3):351-7. IF: 4.378

58. Negredo E, Estrada V, Domingo P, Gutiérrez MM, Mateo GM, Puig J, Bonjoch A, Ornelas A, Echevarria P, Estany C, Toro J, Clotet B. **Switching From a Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor to Dolutegravir as an Alternative Strategy in Virologically Suppressed HIV-Infected Individuals 1.** *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;7 2(3):844-849. doi: 10.1093/jac/dkw504 (accepted dec 2016). IF: 4.919 2017

59. Nicolás D, Esteve A, Cuadros A, Campbell CN, Tural C, Podzamczar D, Murillas J, Homar F, Segura F, Force L, Vilaró J, Masabeu À, García I, Mercadal J, Montoliu A, Ferrer E, Riera M, Cifuentes C, Ambrosioni J, Navarro G, Manzano C, Clotet B, Gatell JM, Casabona J, Miró JM; PISCIS Cohort Study Investigators. **Safe Reduction in CD4 Cell Count Monitoring in Stable, Virologically Suppressed Patients With HIV Infection or HIV/Hepatitis C Virus Coinfection.** *Clin Infect Dis.* 2016 Jun 15;62(12):1578-85. IF: 8.736

60. Noel N, Peña R, David A, Avettand-Fenoel V, Erkizia I, Jimenez E, Lecuroux C, Rouzioux C, Boufassa F, Pancino G, Venet A, Van Lint C, Martínez-Picado J, Lambotte O, Sáez-Cirión A, Prado JG. **Long-Term Spontaneous Control of HIV-1 Is Related to Low Frequency of Infected Cells and Inefficient Viral Reactivation.** *J Virol.* 2016 Jun 10;90(13):6148-58. IF: 4.606

61. Noguera-Julian M, Cozzi-Lepri A, Di Giallonardo F, Schuurman R, Däumer M, Aitken S, Ceccherini-Silberstein F, D'Arminio Monforte A, Geretti AM, Booth CL, Kaiser R, Michalik C, Jansen K, Masquelier B, Bellecave P, Kouyos RD, Castro E, Furrer H, Schultze A, Günthard HF, Brun-Vezinet F, Metzner KJ, Paredes R; CHAIN Minority HIV-1 Variants Working group. **Contribution of APOBEC3G/F activity to the development of low-abundance drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants.** *Clin Microbiol Infect.* 2016 Feb;22(2):191-200. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.004. Epub 2015 Oct 23. IF: 5.575

62. Noguera-Julian M, Rocafort M, Guillén Y, Rivera J, Casadellà M, Nowak P, Hildebrand F, Zeller G, Parera M, Bellido R, Rodríguez C, Carrillo J, Mothe B, Coll J, Bravo I, Estany C, Herrero C, Saz J, Sirera G, Torrela A, Navarro J, Crespo M, Brander C, Negredo E, Blanco J, Guarner F, Calle ML, Bork P, Sönnnerborg A, Clotet B, Paredes R. **Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection.** *EBioMedicine.* 2016 Jan 28;5:135-46. IF: 3.34

63. Pastor-Palomo L, Parker E, Carrillo J, Urrea V, Fuente-Soro L, Respeito D, Jairoce C, Mandomando I, Blanco J, Nanche D. **A cytokine pattern differentiates pre- from post- seroconversion phases of primary HIV infection.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016. Dec 23. doi: 10.1097/QAI.0000000000001272. IF=3.806

64. Pérez-Santiago J, Ouchi D, Urrea V, Carrillo J, Cabrera C, Villà-Freixa J, Puig J, Paredes R, Negredo E, Clotet B, Massanella M, Blanco J. **Antiretroviral therapy suppressed participants with low CD4+ T-cell counts segregate according to opposite immunological phenotypes.** *AIDS.* 2016 Sep 24;30(15):2275-87. IF: 4.407

65. Poveda E, Hernández-Quero J, Pérez-Eliás MJ, Ribas MA, Martínez-Madrid OJ, Flores J, Navarro J, Gutiérrez F, García-Deltoro M, Imaz A, Ocampo A, Artero A, Blanco F, Bernal E, Pasquau J, Mínguez-Gallego C, Pérez N, Aiestaran A, García F, Paredes R; PROTEST study group. **Genotypic tropism testing of proviral DNA to guide maraviroc initiation in aviraemic subjects: 48-week analysis of results from the PROTEST study.** *HIV Med.* 2016 Dec 30. doi: 10.1111/hiv.12479. [Epub ahead of print]. IF: 3.34

66. Puig de la Bellacasa R, Gibert A, Planesas JM, Ros-Blanco L, Batllori X, Badia R, Clotet B, Este J, Teixido J, Borrell JI. 2016. **Nitrogen positional scanning in tetramines active against HIV-1 as potential CXCR4 inhibitors.** *Organic & Biomolecular Chemistry.* 2016. 14:1455-1472. IF: 3.559

67. Pujantell M, Badia R, Ramirez C, Puig T, Clotet B, Ballana E, Esté JA, Riveira-Muñoz E. 2016. **Long-term HIV-1 infection induces an antiviral state in primary macrophages.** *Antiviral Research.* 2016. 133:145-155. IF: 4.909

68. Puertas MC, Noguera-Julian M, Massanella M, Pou C, Buzon MJ, Clotet B, Stevenson M, Paredes R, Blanco J, Martínez-Picado J. **Lack of concordance between residual viremia and viral variants driving de novo infection of CD4(+) T cells on ART.** *Retrovirology.* 2016 Aug 2;13(1):51. IF: 3.989

69. Qualai J, Li LX, Cantero J, Tarrats A, Fernández MA, Sumoy L, Rodolosse A, McSorley SJ, Genescà M. **Expression of CD11c Is Associated with Unconventional Activated T Cell Subsets with High Migratory Potential.** *PLoS One.* 2016 Apr 27;11(4):e0154253. IF: 3.057

70. Qualai J, Cantero J, Li LX, Carrascosa JM, Cabré E, Dern O, Sumoy L, Requena G, McSorley SJ, Genescà M. **Adhesion Molecules Associated with Female Genital Tract Infection.** *PLoS One.* 2016 Jun 7;11(6):e0156605. IF: 3.057

71. Rallón N, Mothe B, Lopez Bernaldo de Quiros JC, Plana M, Ligos JM, Montoya M, Muñoz-Fernández MA, Esteban M, García F, Brander C, Benito JM; RISVAC03 Study Group. **Balance between activation and regulation of HIV-specific CD8+ T-cell response after modified vaccinia Ankara B therapeutic vaccination.** *AIDS.* 2016 Feb 20;30(4):553-62. IF: 4.41

72. Rivero A, Polo R, López Aldeguer J, Lozano F, Antela A, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Asensi V, Berenguer J, Blanco JR, Boix V, Casado JL, Clotet B, Crespo M, Domingo P, Dueñas C, Estrada V, García F, Gatell JM, Gómez-Sirvent JL, González-García J, Gutiérrez F, Iribarren JA, Knobel H, Llibre JM, Losa JE, Mallolas J, Mariño A, Miró JM, Moreno S, Palacios R, Pineda JA, Pulido F, Ribera E, Rubio R, Sanz Moreno J, Sanz J, Téllez MJ, de la Torre J, Tuset M, Pérez Molina JA. **Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2016).** *Enf Infect Microbiol Clin* 2016;34(7): 439-451. IF: 1.53

73. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciano P, Gutiérrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J, Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoeckle M, Kümmerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krzrnaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J; PARTNER Study Group. **Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy.** *JAMA.* 2016 Jul 12;316(2):171-81. IF: 37.684

74. Samuel R, Julian MN, Paredes R, Parboosing R, Moodley P, Singh L, Naidoo A, Gordon M. **HIV-1 Drug Resistance by Ultra-Deep Sequencing Following Short Course Zidovudine, Single-Dose Nevirapine, and Single-Dose Tenofovir with Emtricitabine for Prevention of Mother-to-Child Transmission.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Dec 1;73(4):384-389. IF: 3.806

75. Santos JR, Llibre JM, Bravo I, García-Rosado D, Cañadas MP, Pérez-Álvarez N, Paredes R, Clotet B, Moltó J. **Short Communication: Efficacy and Safety of Treatment Simplification to Lopinavir/Ritonavir or Darunavir/Ritonavir Monotherapy: A Randomized Clinical Trial.** *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 May;32(5):452-5. IF: 1.949

76. Saumoy M, Llibre JM, Terrón A, Knobel H, Arribas J, Domingo P, Arroyo-Manzano D, Rivero A, Moreno S, Podzamczar D. **Maraviroc once-daily: experience in routine clinical practice.** *AIDS Res Hum Retroviruses.*

2017 Jan; 33(1):29-32. doi: 10.1089/AID.2015.0386. Epub 2016 Dec 20. IF: 4.575

77. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Weizsäcker K, Moltó J, Tenorio CH, Hawkins D, Taylor G, Wood C, van der Ende M, Burger D; PANNA network. **The pharmacokinetics of abacavir 600 mg once daily in HIV-1-positive pregnant women.** *AIDS.* 2016 May 15;30(8):1239-44. IF: 4.407

78. St John EP, Simen BB, Turenchalk GS, Braverman MS, Abbate I, Aerssens J, Bouchez O, Gabriel C, Izopet J, Meixenberg K, Di Giallonardo F, Schlapbach R, Paredes R, Sakwa J, Schmitz-Agheguian GG, Thielen A, Victor M, Metzner KJ, Däumer MP; 454 HIV-1 Alpha Study Group.. **A Follow-Up of the Multicenter Collaborative Study on HIV-1 Drug Resistance and Tropism Testing Using 454 Ultra Deep Pyrosequencing.** *PLoS One.* 2016 Jan 12;11(1):e0146687. IF: 1.078

79. Ternette N, Yang H, Partridge T, Llano A, Cedeño S, Fischer R, Charles PD, Dudek NL, Mothe B, Crespo M, Fischer WM, Korber BT, Nielsen M, Borrow P, Purcell AW, Brander C, Dorrell L, Kessler BM, Hanke T. **Defining the HLA class I-associated viral antigen repertoire from HIV-1-infected human cells.** *Eur J Immunol.* 2016 Jan;46(1):60-9. IF: 4.179

80. Vandewalle B, Llibre JM, Parienti JJ, Ustianowski A, Camacho R, Smith C, Miners A, Ferreira D, Félix J. **EPICE-HIV: An Epidemiologic Cost-Effectiveness Model for HIV Treatment.** *PLoS One.* 2016 Feb 12;11(2):e0149007. IF: 3.057

81. Vazquez-Guillen JM, Palacios-Saucedo GC, Rivera-Morales LG, García-Campos J, Ortiz-Lopez R, Noguera-Julian M, Paredes R, Vielma-Ramirez HJ, Ramirez TJ, Chavez-García M, Lopez-Guillen P, Briones-Lara E, Sanchez-Sanchez LM, Vazquez-Martinez CA, Rodriguez-Padilla C. **Mutations Related to Antiretroviral Resistance Identified by Ultra-Deep Sequencing in HIV-1 Infected Children under Structured Interruptions of HAART.** *PLoS One.* 2016 Jan 25;11(1):e0147591. IF: 3.057

82. Velasco C, Pérez I, Podzamczar D, Llibre JM, Domingo P, González-García J, Puig I, Ayala P, Martín M, Trilla A, Lázaro P, Gatell JM. **Prediction of higher cost of antiretroviral therapy (ART) according to clinical complexity. A validated clinical index.** *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2016. 2016 Mar;34(3):149-58. doi: 10.1016/j.eimc.2015.07.009. Epub 2015 Aug 20. IF: 1.530

83. Videla S, Sirera G, Ornelas A, Piñol M, García-Cuyás F, Llatjos M, Castellá E, Coll J, Segundo C, Clotet B. **Incidence of squamous intraepithelial**

Ponències i comunicacions en congressos

lesions in the anal canal of HIV-infected men with normal cytology, up to 8 years of follow-up. *HIV Med.* 2016 Jun;17(6):479-81. IF: 3.341

84. Williams B, Mirmonsef P, Boucher CA, Bushman F, Carrington-Lawrence S, Collman RG, Dandekar S, Dang Q, Malaspina A, Paredes R, Stone A, Landay A. **A Summary of the First HIV Microbiome Workshop 2015.** *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 Oct/Nov;32(10-11):935-941. Clin Microbiol Infect. 2016 Feb;22(2):191-200. IF: 4.575

PUBLICACIONS COL-LABORATIVES

1. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Phillips A, Weber R, Lundgren J, Law MG; D:A:D Study Group. **Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study.** *HIV Med.* 2016 Apr;17(4):255-68. IF: 1.32

2. Anderson AM, Muñoz-Moreno JA, McClernon D, Ellis RJ, Cookson D, Clifford DB, Collier AC, Gelman BB, Marra CM, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Sacktor N, Simpson DM, Franklin DR, Heaton RK, Grant I, Letendre SL; CHARTER Group. **Prevalence and Correlates of Persistent HIV-1 RNA in Cerebrospinal Fluid During Antiretroviral Therapy.** *J Infect Dis.* 2017 Jan 1;215(1):105-113. doi: 10.1093/infdis/jiw505. Epub 2016 Oct 26. IF: 6.344

3. Bouteloup V, Sabin C, Mocroft A, Gras L, Pantazis N, Le Moing V, d'Arminio Monforte A, Mary-Krause M, Roca B, Miro JM, Battegay M, Brockmeyer N, Berenguer J, Morlat P, Obel N, De Wit S, Fätkenheuer G, Zangerle R, Ghosn J, Pérez-Hoyos S, Campbell M, Prins M, Chêne G, Meyer L, Dorrucci M, Torti C, Thiébaud R; Standard Reference Distribution of CD4 Response to HAART Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. **Reference curves for CD4 T-cell count response to combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected treatment-naïve patients.** *HIV Med.* 2017 Jan; 18(1):33-44. doi: 10.1111/hiv.12389. Epub 2016 Sep 14. IF: 1.113

4. Cooper DA, Cordery DV, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Arastéh K, Bergmann F, Neto JL, Scherer J, Chaves RL, Robinson P; study team. **Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg and 500/100 mg) Was Virologically Non-Inferior to Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg) at Week 48 in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: A Randomized,**

Multinational, Multicenter Trial. *PLoS One.* 2016 Jan 5;11(1):e0144917. IF: 1.078

5. De Luca A, Flandre P, Dunn D, Zazzi M, Wensing A, Santoro MM, Günthard HF, Wittkop L, Kordossis T, Garcia F, Castagna A, Cozzi-Lepri A, Churchill D, De Wit S, Brockmeyer NH, Imaz A, Mussini C, Obel N, Perno CF, Roca B, Reiss P, Schülter E, Torti C, van Sighem A, Zangerle R, Descamps D; CHAIN and COHERE in EuroCoord. **Improved darunavir genotypic mutation score predicting treatment response for patients infected with HIV-1 subtype B and non-subtype B receiving a salvage regimen.** *J Antimicrob Chemother.* 2016 May;71(5):1352-60. doi: 10.1093/jac/dkv465. PubMed PMID: 26825119.

6. Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian M, Gibb DM, Butler K, Costagliola D, Sabin C, van Sighem A, Ledergerber B, Torti C, Mocroft A, Podzamczar D, Dorrucci M, De Wit S, Obel N, Dabis F, Cozzi-Lepri A, García F, Brockmeyer NH, Warszawski J, Gonzalez-Tome MI, Mussini C, Touloumi G, Zangerle R, Ghosn J, Castagna A, Fätkenheuer G, Stephan C, Meyer L, Campbell MA, Chene G, Phillips A. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. **Higher rates of triple-class virological failure in .341 perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe.** *HIV Med.* 2017 Mar;18(3):171-180. doi: 10.1111/hiv.12411. Epub 2016 Sep 14. IF: 3.34

7. Merchante N, Ibarra S, Revollo B, Rodríguez-Arrondo F, Merino E, Delgado-Fernández M, Montero-Alonso M, Téllez F, Galindo MJ, Rivero-Juárez A, García MA, Mínguez C, Romero-Palacios A, Del Toro M, Pineda JA; GEHEP-002 Study Group. **Real-life experience with sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients.** *AIDS.* 2017 Jan 2;31(1):89-95. (accepted 2016 Oct 14). IF: 4.407

8. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, Morlat P, Monforte Ad, Kirk O, Ryom L; Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. **Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study.** *Lancet HIV.* 2016 Jan;3(1):e23-32. IF: 8.364

9. Pediatric AIDS-Defining Cancer Project Working Group for IeDEA Southern Africa, TApHOD, and COHERE in EuroCoord. **Kaposi Sarcoma Risk**

in HIV-Infected Children and Adolescents on Combination Antiretroviral Therapy From Sub-Saharan Africa, Europe, and Asia. *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 1;63(9):1245-1253. IF:2.96

10. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, Estébanez M, Palacios R, Sanz-Moreno J, Troya J, Mariño A, Antela A, Navarro J, Esteban H, Moreno S; GeSIDA 7011 Study Group. **Simplification to dual therapy atazanavir/ritonavir+ lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study).** *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan; 72(1):246-253. Epub 2016 Sep 13. 2016 Sep 13. pii: dkw379. IF: 1.77

11. Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, Sierra Madero J, Belloso W, Tu E, Silk D, Kelleher A, Harrigan R, Clark A, Sugiura W, Wolff M, Gill J, Gatell J, Fisher M, Clarke A, Ruxrungtham K, Prazuck T, Kaiser R, Woolley I, Arnaiz JA, Cooper D, Rockstroh JK, Mallon P, Emery S; Maraviroc Switch (MARCH) Study Group. **Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study.** *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 1;63(1):122-32. IF: 2.96

12. Revell AD, Wang D, Wood R, Morrow C, Tempelman H, Hamers RL, Reiss P, van Sighem A, Nelson M, Montaner JS, Lane HC, Larder BA; RDI Data and Study Group. **An update to the HIV-TRePS system: the development and evaluation of new global and local computational models to predict HIV treatment outcomes, with or without a genotype.** *J Antimicrob Chemother.* 2016 Oct;71(10):2928-37. IF: 1.77

13. Shepherd L, Borges Á, Ledergerber B, Domingo P, Castagna A, Rockstroh J, Knysz B, Tomazic J, Karpov I, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A; EuroSIDA in EuroCOORD. **Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population.** *HIV Med.* 2016 Sep;17(8):590-600. IF: 1.32

14. Winston A, Stöhr W, Antinori A, Arenas-Pinto A, Llibre JM, Amieva H, Cabié A, Williams I, Di Perri G, Tellez MJ, Rockstroh J, Babiker A, Pozniak A, Raffi F, Richert L; NEAT 001/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) 143 Study Group. **Host and disease factors are associated with cognitive function in European HIV-infected adults prior to initiation of antiretroviral therapy.** *HIV Med.* 2016 Jun;17(6):471-8. IF: 3.34

1. Agulló L, Molinos-Albert LM, Carrillo J, Blanco J, Villà J. **Is solvation/desolvation enough to unravel protein interactions? Examples on HIV-1 gp41-based miniprotein antibody eliciting and sGC ligand binding.** RES Users Conference. 20-21/09/2016. León, Espanya.

2. Badia R, Riveira-Muñoz E, Pujantell M, Torres-Torronteras J, Clotet B; Menéndez-Arias L, Martí R, Ballana E, Esté J. **SAMHD1 Phosphorylation Affects dNTPase Activity and HIV-1 Replication Capacity.** Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 22-24/02/2016. Boston, USA.

3. Ballana E, Badia R, Pujantell M, Riveira-Muñoz M, Esté J, Clotet B. **The G1/S Specific Cyclin D2 Acts As a Viral Restriction Factor in Primary Macrophages.** Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 22-24/02/2016. Boston, USA.

4. Benet S, Ander Nieto-Garai J, Erkizia I, Bilbao E, Prado JG, Martínez-Picado J, Lorizate M, Izquierdo-Useros N. **Bryostatín-1 action on mature dendritic cells promotes HIV-1 reactivation of latently infected cells.** Presentació Poster. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

5. Benet S, Nieto-Garai J, Pino M, Bilbao E, Erkizia I, Pérez-Zsolt D, Prado JG, Martínez-Picado J, Lorizate M, Izquierdo-Useros N. **A dendritic cell nanocarrier system to reactivate latent HIV-1.** Poster 1013. Keystone symposia Myeloid cells. 10-14/04/2016. Killarney Co Kerry, Irlanda

6. Benet S, Nieto-Garai JA, Pino M, Bilbao E, Erkizia I, Perez-Zsolt D, Prado JG, Martínez-Picado J, LorizateM, Izquierdo-Useros N. **A dendritic cell nanocarrier system to reactivate latent HIV-1.** A-3013. Keystone Symposium on Myeloid cells. 10-14/04/2016. Killarney, Irlanda.

7. Benet S, Santos JR, Revollo B, Moltó J, Puig T, Ramirez C, Paredes R, Clotet B. **Virologic failure even at low levels of viremia can be associated in HIV-1 infected patients.** Presentació Oral Poster. 2nd European HIV Clinical Forum meeting on Integrase Inhibitors. 22/10/2016. Glasgow, UK.

8. Blanch O, Peña R, Jiménez E, Ruiz A, Paredes R, Clotet B, Santos JR, G Prado J. **Absence of drug resistance mutations in the HIV-1 protease during virological failure to Lopinavir/ritonavir or Darunavir/ritonavir in Monotherapy.** P-173. VIII GESIDA 2016, 29/11 - 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

9. Blanco, J. **Accelerated Immunosenescence and inflamming in HIV infection.** Presentació

oral. Comprehensive management of Aging in HIV-infected Subjects. 24-25/11/2016, Barcelona, Espanya.

10. Blanco, J. **Best of 2016.** Presentació oral. GESIDA. 30/11-02/12 2016, San Sebastià, Espanya.

11. Blanco, J. **Getting the maximal information from a 14-color T-cell phenotype panel.** Presentació oral. BD Horizon Tour 2016, 12/04/2016, Barcelona, Espanya.

12. Blanco, J. **Immunosenescence in HIV infection.** Presentació oral. Envejecimiento en el paciente con infección por VIH. 15/01/2016, Barcelona, Espanya.

13. Blanco, J. **Immunotherapy with modified Immunoglobulins.** Presentació oral. Hot topics in HIV: Vaccines immune recovery and eradication. 3/11/2016, Barcelona, Espanya.

14. Blanco, J. **Mecanismos de destrucción y recuperación de células T CD4 durante la infección por VIH y su tratamiento.** Presentació oral. Congreso Sociedad Española de Inmunología, 3-6/05/2016, Alacant, Espanya.

15. Blanco, J. **VHC e inflamación crónica: aspectos inmunológicos.** Presentación oral. HEPC, 10-11/06/2016, Bilbao, Espanya.

16. Blanco, J. **VIH-SIDA: No sólo necesitamos una vacuna.** Presentación oral. Campus AFRICA, 13-15/07/2016, La Laguna, Espanya.

17. Brander C. **Analysis of the immune system during HIV infection.** Presentació Oral. World Vaccine Congress Europe. 11/10/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

18. Brander C. **Considerations for the development of preventive and therapeutic HIV vaccines.** Presentació Oral. Jornada Actualització SIDA Hepatitis i Metagenòmica. 17/05/2016. Universitat de Vic- Catalunya Central. Vic, Catalunya, Espanya.

19. Brander C. **Identification of biomarkers of HIV control to inform HIV vaccine development.** Presentació Oral. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. 16/07/2016. Badalona, Catalunya, Espanya.

20. Brander C. **Immune studies in HIV+ to HIV+ organ transplantation.** Presentació Oral.University of Capetown. 21/05/2016. Stellenbosch, SudÀfrica.

21. Brander C. **Influence of genetic, virologic and immunologic factors on outcomes of HCV/HIV OLT.** Presentació Oral. 28/09/2016. FIPSE (remota).

22. Casadellà, M. **Inflammation and microbial translocation in HIV+ subjects with different gut microbiome enterotypes.** Poster. GESIDA, 29.11.16-2.12.16, San Sebastián (sessió plenària).

23. Casado C, Valera MS, Pernas M, Marfil S, De Armas Rillo L, Borrás F, Olivares I, Marrero Hernández S, Marquez Arce D, Blanco J, Valenzuela Fernandez A, López Galíndez C. **Envelope with low CD4 binding, fusion and signaling activity characterize viruses from a cluster of HIV-1 LTNP-elite controllers.** VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya

24. Esté J. **Dechiphering innate immunity against HIV-1.** Plenary Conference. 4th Antiviral Congress. 09/2016. Sitges, Catalunya, Espanya.

25. Esté J. **Sensing of HIV-1 infection, a target for new therapeutic strategies.** 3rd IAAASS, Innovative Approaches for Identification of Antiviral Agents. 10/2016. Sardenya, Italia.

26. Franco S, Jordan-Paiz A, Nevot M, Martínez MA. **New HCV DAA combination treatments in patients with advanced fibrosis.** Presentació oral. XV Jornada de Virologia 2016. 28/11/2016. Institut d'Estudis Catalans, Barcelona, Catalunya, Espanya.

27. García Alonso M, López L, Barros C, Restrepo C, Morón-Lopez S, López JC, Cabello A, Fernández M, Górgolas M, Álvarez B, García R, De La Hera FJ, Estrada V, García MI, Benguría A, Martínez-Picado J, Benito JM, Rallón N. **A particular transcriptional profile in CD8 T cells from EC could be associated with the better control of reservoir size in these patients.** Presentació Poster. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

28. García Alonso M, López L, Barros C, Restrepo C, Morón-Lopez S, López JC, Cabello A, Fernández M, Górgolas M, Álvarez B, García R, De La Hera FJ, Estrada V, García MI, Benguría A, Martínez-Picado J, Benito JM, Rallón N. **Host Factors associated to Low HIV-Reservoir in resting memory CD4 T cells of Elite Controller Patients.** Presentació Poster. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

29. García Alonso M, López L, Barros C, Restrepo C, Morón-Lopez S, López JC, Cabello A, Fernández M, Górgolas M, Álvarez B, García R, De La Hera FJ, Estrada V, García MI, Benguría A, Martínez-Picado J, Benito JM, Rallón N. **Tresting-memory Cell Transcriptome Reveals Host Factors Involved in Modulating HIV-reservoir Size.** A-3038. Keystone Symposia on HIV Persistence: Pathogenesis and Eradication. 20-24/03/2016. Olympic Valley (CA, USA).

30. Gómez-Mora E, Garcia E, Wienberg Ludwig P, Guerrero Gilabert MD, Clotet B, Blanco J, Cabrera C. **Caspase Inhibition Prevents HIV Replication and Cell Death in Human Lymphoid Tissue.** P-241. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 22-24/02/2016. Boston, USA.

31. Gómez-Mora E, Robert-Hebmann V, García E, Massanella M, Clotet B, Cabrera C, Blanco J, Biard-Piechaczyk M. **Impaired CD4 T-cell response to autophagy in treated HIV-1-infected individuals.** VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

32. Guillén Y, Noguera-Julian M, Rivera J, Rocafort M, Casadellà M, Parera M, Crespo M, Carrillo J, Mothe B, Coll J, Negrodo E, Blanco J, Calle ML, Clotet B, Paredes R. **Gut microbial gene richness correlates with HIV infection.** PO-02. International workshop on Microbiome in HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, 17-18/11/2016. Bethesda (USA).

33. Guillén Y, Noguera-Julian M., Rivera J., Casadellà M., Rocafort M., Parera M., Rodríguez C., Carrillo J., Mothe B., Coll J., Bravo I., Herrero C., Saz J., Sirera G., Torrela A., Navarro J., Crespo M., Brander C., Negrodo E., Blanco J., Calle ML., Clotet B., Paredes R. **Human Gut Microbial Gene Richness Correlates with HIV infection.** PO-209. International Human Microbiome Congress. 9-11/11/2016. Houston USA.

34. Hütter G, Wensing AM, Diez Martin JL, Kuball J, Nijhuis M, Saez-Cirion A, Rocha V, Schulze zur Wiesch J, Martinez-Picado J. **Individualized stem cell donor requests: Not longer a search in a haystack.** OA-AB74. 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 3-9/04/2016. Valencia, Espanya.

35. Izquierdo-Useros N. **Siglec-1 fuels HIV-1 transmission in lymphoid tissues.** Ponència. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

36. Jimenez E, Ruiz A, Kloverpris H, Rodriguez-Plata MT, Peña R, Sellwood D, Moris A, Izquierdo-Useros N, Clotet B, Goulder P, Towers G, G. Prado J. **Non-human TRIM5 variants enhance recognition of HIV-1 –infected cells by CD8+ T-cells.** LBPE003. 21st International AIDS conference. 17-22/07/2016. Durban, República Sud-africana.

37. Koofhethile CK, Ndhlovu Z, Thobakgale C, G Prado J, Ismail N, Mncube Z, Mkhize L, van der Stok M, Yende N, Walker BD, Goulder PJR, Ndung'u T, Sinikithemba Cohort. **CD8+ T cell breadth and ex**

vivo virus inhibition capacity distinguish between viremic controllers with and without protective HLA class I alleles. Presentació Oral THAA0202. 21st International AIDS conference. 17-22/07/2016. Durban, República Sud-africana.

38. Kwon M, Salgado M, Balsalobre P, Nijhuis M, Blanco J, Miralles P, Serrano D, Gayoso J, Anguita J, Buno I, Wensing AM, Martinez Picado J, Diez Martin JL on behalf of EPITEM Consortium. **HIV-1 Reservoir Dynamics after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Clues to eradicate HIV.** A-P670. 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 3-9/04/2016. Valencia, Espanya.

39. Kwon M; Nijhuis M; van Lunzen J; Blanco J; Schulze zur Wiesch J; Hutter G; Wensing AM; Diez JL; Martinez-Picado J; for the EpiStem Consortium. **A Tale of Two Stem-Cell Transplantations in HIV+ Patients: Clues to Eradicate HIV.** P-366. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 22-24/02/2016. Boston, USA.

40. Martínez R, Tapia G, García E, Gómez-Mora E, Gonzalez C, Oliveira M, Ibarz L, Blanco J, Clotet B, Cabrera C. **Determination of immune polarization (Th1 Vs Th2) in tumour tissue as a prognostic marker to BCG response in patients with high grade non-muscle invasive bladder cancer.** P-61-16. AUA. 6-10/05/2016. San Diego, USA.

41. Martínez MA, Jordan-Paiz A, Nevot M, Franco S. **HIV-1 and HCV have comparable genetic and phenotypic protease quasispecies diversity.** P-08. HCV. 11-15/10/2016. Kyoto, Japó.

42. Martinez-Picado J. **Allogeneic Stem Cell Transplantation.** Hot topics in HIV: vaccines, immune recovery and eradication. 03/11/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

43. Martínez-Picado J. **Residual Replication in HIV-1 suppressed patients: pros and cons.** University Hospital Zurich (Universität Zürich Irchel). 13/10/2016. Zurich, Suïssa.

44. Martinez-Picado J. **Allogeneic stem-cell transplantation in HIV-1-infection: as close to cure.** Josep Carreras Leukaemia Research Institute. 20/01/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

45. Martínez-Picado J. **Basic research and HIV-1 cure.** Post CROI 2016 La Pedrera. 01/03/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

46. Martínez-Picado J. **Diagnostic assays to guide HIV cure: the EpiStem experience.** 14th European

Meeting on HIV & Hepatitis- Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance. 27/06/2016. Roma, Itàlia.

47. Martínez-Picado J. **HIV cure: dream or reality?** Berlin Meeting 2016 on HIV & viral Hepatitis. 08/10/2016. Berlín. Alemanya.

48. Martínez-Picado J. **HIV disease progression rates.** Instituto Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). 04/05/2016. Majadahonda, Madrid, Espanya.

49. Martínez-Picado J. **HIV-1 Eradication Strategies.** IN ACTION: Italian network Acute HIV Infection. 05/10/2016. Monza, Itàlia.

50. Martínez-Picado J. **HIV-1 or the art of teasing the immune system.** Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). 10/03/2016. Sevilla, Espanya.

51. Martínez-Picado J. **New frontiers in HIV research: a translational view.** Post CROI 2016. 09/03/2016. Zaragoza, Espanya.

52. Martínez-Picado J. **Obstacles and opportunities to cure HIV-1.** Departament de Farmàcia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. 12/01/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

53. Martínez-Picado J. **Role of Residual Viral Replication.** ASM (American Society for Microbiology) Microbe 2016. 16-20/06/2016. Boston, USA.

54. Molinos-Albert LM, Bilbao B, Agulló L, Marfil S, García E, Rodríguez de la Concepción ML, Izquierdo-Useros N, Vilaplana C, Contreras F-X, Floor M, Cardona PJ, Martínez-Picado J, Clotet B, Villà-Freixa J, Lorizate M, Carrillo J, Blanco J. **Proteoliposomal formulations of an HIV-1 gp41-based miniprotein elicit a lipid-dependent immunodominant response overlapping the 2F5 binding motif.** Presentació Oral Poster. HIV Research for Prevention (HIVR4P 2016). 17-21/10/2016. Chicago (USA).

55. Molinos-Albert LM, Bilbao E, Agulló L, Marfil S, García E, Rodríguez de la Concepción ML, Izquierdo-Useros N, Vilaplana C, Nieto-Garai JA, Contreras FX, Floor M, Cardona PJ, Martínez-Picado J, Clotet B, Villà-Freixa J, Lorizate M, Carrillo J, Blanco J. **Proteoliposomal formulations of an HIV-1 gp41-based miniprotein elicit a lipid-dependent immunodominant response overlapping the 2F5 binding motif.** VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

56. Molinos-Albert LM, Carrillo J, Rodríguez de la Concepción ML, Marfil S, Clotet B, Blanco J.

The presence of antibodies to the 2F5 minimal epitope does not correlate with the specific neutralizing response against the HIV-1 Membrane Proximal External Region. Póster X8 3020. Keystone Symposia HIV Vaccines, Olympic Valley, USA.

57. Morón S. **Erradicación del virus del SIDA en los reservorios.** Col-legi de Farmacèutics de Barcelona. 25/02/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

58. Moron-Lopez S, Dalmau J, Urrea V, Lopez M, Puertas MC, Gomez A, Ouchi D, Mothe B, Brander C, Clotet B, Esteller M, Berdasco M, Martinez-Picado J. **Genome-wide methylation patterns are associated with HIV-1 infection and disease progression in CD4+ T lymphocytes from HIV-1 infected patients.** Presentació Oral. VIII GESIDA 2016, 29/11 - 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

59. Nevot M, Parera M, Martrus G, Martínez MA. **Evolvability of HIV-1 is influenced by the codon pair usage.** P-3002. Keystone Symposia Conference Positive-Strand RNA Viruses. 1-5/05/2016. Austin, Texas, USA.

60. Nevot M, Parera M, Martrus G, Martínez MA. **Evolvability of HIV-1 is influenced by the codon pair usage.** SA-024. ASM Microbe. 09-13/06/2016. Boston.

61. Nevot M, Sáez-Moya ME, Revollo B, Franco S, Clotet B, Tural C, Martínez MA. **Estudio filogenético de la proteínas E2 y N55B del CHC en hombres que tienen sexo con hombres y portadores del VIH con infección aguda por el VHC.** P-035. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

62. Noguera M. **The gut microbiome in frail and non-frail elders.** Presentació Oral. Comprehensive management of Aging in HIV-infected Patients. 25/11/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

63. Paredes R. **The Diseased Human Microbiome: Experience From HIV Infection.** Presentació Oral. 1st PMPPC International Conference. Personalized Cancer Medicine in the Age of Aging. Integrative ‘omics’ of disease: Epigenomics, (meta)genomics, glycomics & microbiomics. 9-11/11/2016, Badalona, Catalunya, Espanya.

64. Paredes R. **HIV and the Microbiome.** Presentació Oral. Barcelona Respiratory Network Workshop and Symposium. Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB). 2-3/06/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

65. Paredes R. **HIV Gut Dysbiosis.** Presentació Oral. ANRS Symposium on “HIV festering at the mucosal interface, 25/11/ 2016, Paris.

66. Paredes R. **Microbioma y VIH.** Ponència. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

67. Paredes R. **Microbiome and HIV.** Presentació Oral. The Barcelona Debates on the Human Microbiome. From Microbes to Medicines. 30/06-01/07 2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

68. Paredes R. **Resistència als Antiretrovirals.** Presentació Oral. Jornada Actualització SIDA Hepatitis i Metagenòmica. 17/05/2016. Universitat de Vic- Catalunya Central. Vic, Catalunya, Espanya.

69. Paredes R. **The emerging HIV Drug Resistance Epidemic: a global obstacle to ending the HIV infection.** Presentació Oral. What will it take to end HIV in Africa? Fighting back the emerging HIV drug resistance epidèmic, 29/11/2016, CosmoCaixa Barcelona, Catalunya, Espanya.

70. Paredes R. **The microbiome in HIV, inflammation and aging.** Presentació Oral. Comprehensive management of Aging in HIV-infected Patients. 25/11/2016. Barcelona, Catalunya, Espanya.

71. Pastor L, Parker E, Carrillo J, Urrea V, DE la Fuente L, Coll J, Jairoce C, Luis L, Mandomando I, Blanco J, Naniche D. **Identification of a cytokine expression pattern specific for the first month of HIV infection.** TUPEA023. 21st International AIDS conference, HIV-1 Cure Symposia 14-16/07/2016. Durban. República Sud-africana.

72. Pastor L, Parker E, Carrillo J, Urrea V, DE la Fuente L, Respeito D, Jairoce C, Luis L, Mandomando I, Blanco J, Naniche D. **A cytokine pattern differentiates pre-from post- seroconversion phases of primary HIV.** VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

73. Perez-Zsolt D, Cantero-Pérez J, Tarrats A, Hernández-Gallego A, Pérez-Roca L, Lorencés I, Erkizia I, Víctor V, Javier Martínez-Picado J, Genescà M, Izquierdo-Useros N. **Myeloid cells from human cervical tissue express Siglec-1 and capture HIV-1.** Presentació Oral. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

74. Pérez-Zsolt D, Erkizia I, Benet S, Pino M, Dalmau J, Martínez-Picado J, Izquierdo-Useros N. **Identification of the plasma factors that promote HIV-1 transmission mediated by dendritic cells in viremic individuals.** Presentació Poster. XIII Jornada

Científica del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular (UAB). 06/06/2016. Barcelona, Espanya.

75. Perez-Zsolt D, Erkizia I, Benet S, Pino M, Dalmau J, Martínez-Picado J, Izquierdo-Useros N. **Identification of the plasma factors that promote HIV-1 transmission mediated by dendritic cells in viremic individuals.** A-3009. Keystone Symposium on Myeloid cells. 10-14/04/2016. Killarney, Irlanda.

76. Pino M, Erkizia I, Benet S, Pérez-Zsolt D, Izquierdo-Useros N, Martínez-Picado J. **pDCs exposed to HIV-1 trigger Siglec-1 expression on DCs that mediates viral transmission and eludes IFN antiviral effect.** A-3012 Keystone Symposium on Myeloid cells. 10-14/04/2016. Killarney, Irlanda.

77. Pino M, Erkizia I, Benet S, Perez-Zsolt D, Martínez-Picado J, Izquierdo-Useros N. **IFNα secretion by HIV-exposed pDCs results in an increased Siglec-1-mediated viral transmission by DCs overcoming IFNα antiviral effect.** Presentació Poster. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

78. Pino M. **HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral transmission in myeloid cells.** Walter-Brendel-Centre of Experimental Medicine Klinikum der Universität München.15/09/2016. Munich, Alemanya.

79. Riveira-Muñoz E, Badia R, Pujantell M, B Clotet, Ballana E, Este J. **HIV-1 Induces p21-Mediated Cellular Senescence in Human Primary Macrophages.** Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 22-24/02/2016. Boston, USA.

80. Rivera- Pinto J, Estany C, Rocafort M, Guillén Y, Parera M, Coll J, Clotet B, Paredes R, Calle ML, Noguera-Julian M, the MetaHIV-Pheno Study Group. **Diet Effects on the Gut Microbiome of People Living with HIV-1.** PO-266. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 22-24/02/2016. Boston, USA.

81. Rocafort M, Noguera-Julian M, Guillén Y, Parera M, Nowak P, Hildebrand F, Zeller G, Sönnernborg A, Bork P, Paredes R, the MetaHIV-Pheno Study Group. **Distinct gut microbiota composition in gay men.** Presentació Oral 16-2129. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). 22-24/02/2016. Boston, USA.

82. Rocafort M, Noguera-Julian M, Guillén Y, Parera M, Nowak P, Hildebrand F, Zeller G, Sönnernborg A, Bork P, Paredes R, the MetaHIV-Pheno Study Group. **Distinct gut microbiota composition in gay men.** Po-260. CROI. 22-24/02/2016. Boston, USA.

83. Rosas M. **Mechanisms of abrupt HIV disease progression in a cohort of previous elite and viremic HIV controllers.** HIV Research for Prevention HIVR4P. Presentació Oral. 19/10/2016. Chicago, USA.

84. Ruiz A, Jimenez E, Peña R, Gálvez C, Genescà M, Martínez-Picado J, Goulder P, Clotet B, G Prado J. **Latency reversing agents induce HIV-1 protein expression in latently infected cells facilitating cytotoxic T-lymphocyte antiviral recognition and killing.** PO1.01. VIII GESIDA 2016, 29/11- 2/12 San Sebastian, País Basc, Espanya.

85. Ruiz A, Jimenez E, Peña R, Goulder P, Clotet B, G Prado J. **Latency reversing agents induce HIV-1 protein expression in latently infected cells for cytotoxic T-lymphocyte antiviral recognition and killing.** Presentació Oral OA4-4. 21st International AIDS conference, HIV-1 Cure Symposia 14 -16/07/2016. Durban. Sud-Àfrica.

86. Salgado M, Kwon M, Nijhuis M, Gálvez C, van Lunzen J, Blanco J, Schulze zur Wiesch J, Hutter G, Wensing AM, Díez JL, Martínez-Picado J. **A tale of two stem cell transplantations in HIV+ patients: Results from the EpiStem Cohort.** A-4006. Keystone Symposia on HIV Persistence: Pathogenesis and Eradication. 20-24/03/2016. Olympic Valley (CA, USA).

87. Salgado M, Kwon M, Nijhuis M, van Lunzen J, Blanco J, Schulze zur Wiesch J, Hutter G, Wensing AM, Díez JL; Martínez-Picado J. **A Tale of Two Stem-Cell Transplantations in HIV+ Patients: Clues to Eradicate HIV.** A-366. 23rd CROI 22-25/02/2016. Boston (USA).

88. Salgado M. **¿Es posible curar el VIH con un trasplante alogénico?** Cross-roads: El trasplante hematológico en la infección por VIH: ¿Nos acercamos a la curación? 29/06/2016. Barcelona, Espanya.

89. Salgado M. **Ultrasensitive HIV detection: finding the needle in the haystack.** Workshop in Allogeneic Stem Cell Transplantation in HIV-1 Infected Subjects. 06/04/2016. Valencia, Espanya.

90. Wensing AM, Díez-Martin JL, Huetter G, Kuball J, Kwon M, Nijhuis M, Saez-Cirion A, Rocha V, Salgado M, Schulze zur Wiesch J, Stam A, Martínez-Picado J, EpiStem Consortium. **Allogeneic Stem Cell Transplantation in HIV-1 Infected Individuals; the EpiStem Consortium.** Presentació Oral. 21st International AIDS conference, HIV-1 Cure Symposia 14-16/07/2016. Durban. Sud-Àfrica.

