




IrsiCaixa

Institut de Recerca de la Sida

 "la Caixa" Foundation

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

MEMÒRIA **IRSI**CAIXA

2020

ÍNDEX DE CONTINGUTS

Presentació	03
IrsiCaixa	
Carta del Director	
Estructura Organitzativa	04
Organigrama	
Patronat	
Comissió Executiva	05
Direcció i Gerència	
Comitè Científic Internacional	
Indicadors 2020	08
Destacats 2020	09
Grups de recerca	12
Evasió Immunitària i Vacunes (VIRIEVAC)	
Genòmica Microbiana	14
Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste	16
Interaccions Virus-Hoste (ViHIT)	18
Retrovirologia i Estudis Clínics (GREC)	20
Variabilitat Genètica i Fenotípica del VIH i del VHC	22
Virologia i Immunologia Cel·lular (VIC)	24
Virologia Tissular (VITI)	26
Grup d'Immunologia (IGG)	28
Recerca Translacional en Immunologia i Envel·liment (TRIA)	30
Immunitat a Patògens, Senyalització i Aplicacions Terapèutiques (PISTA)	32
Neoantígens i Vacunes Terapèutiques contra el Càncer (NeoVaCan)	34
Gestió de la recerca	38
Serveis científicotècnics	
Gestió de la Recerca i la Innovació	39
Living Lab de Salut	40
Comunicació	42
Notícies destacades	43
Formació	44
Assajos Clínics	46
Publicacions	50
Ponències i comunicacions en congressos	55





L'Institut de Recerca de la Sida **IrsiCaixa** és un referent internacional i un centre líder en investigació sobre l'eradicació del VIH/sida i malalties relacionades. L'àmplia experiència en aquest camp ha proporcionat a l'Institut un ampli coneixement sobre l'eix central de la salut humana, el sistema immunitari. Aquest coneixement recollit durant els 25 anys d'**IrsiCaixa** permet a la institució afrontar reptes crucials de la salut humana, com ara les malalties infeccioses emergents, el càncer, el microbioma o l'envelliment.

IrsiCaixa es va crear com a fundació privada sense ànim de lucre el 1995 amb el suport de "la Caixa" i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. El seu director és el doctor Bonaventura Clotet.

El fet que tant **IrsiCaixa** com la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses es trobin a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol fa que constitueixin un model únic de col·laboració entre el personal investigador, l'equip professional sanitari i el conjunt de pacients i representants de la comunitat. La transferència de coneixement entre aquests agents socials facilita la cerca de noves solucions i la traducció de la investigació biomèdica a noves estratègies terapèutiques clíniques.

IrsiCaixa aplica un enfocament combinat per eradicar la sida, basat en cinc línies estratègiques: prevenció, eradicació i cura funcional; el microbioma; tractaments innovadors i resistència als antiretrovirals; immunopatogènesi i altres malalties.

IrsiCaixa també participa en assajos clínics per avaluar estratègies terapèutiques innovadores i col·labora activament amb els països de baixos ingressos en la lluita mundial contra la pandèmia. **IrsiCaixa** posa un èmfasi especial en la formació de persones joves científiques, en la innovació i en la transferència del coneixement generat als seus laboratoris.

IrsiCaixa es va fundar el 1995, gràcies al suport de la Fundació "la Caixa" i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, amb l'objectiu de fer recerca bàsica per lluitar contra una emergència sanitària en aquell moment, la pandèmia de la sida. 25 anys després, estem orgullosos de posicionar-nos entre els principals centres d'investigació del VIH/sida del món i haver contribuït a l'evolució d'aquesta malaltia, potencialment mortal, cap a una malaltia crònica. Entre altres fites del **2020** en el camp de la recerca sobre el VIH, el consorci IciStem, coordinat per **IrsiCaixa**, ha fet passos gegants en la investigació del potencial de curació del VIH mitjançant el trasplantament de cèl·lules mare. En aquest marc, vam poder confirmar la cura del 'pacient de Londres' i presentar un tercer cas de remissió viral a llarg termini, 'El pacient de Düsseldorf'. Gràcies a l'experiència en la recerca del VIH, hem recopilat molt coneixement sobre el sistema immunitari i, com a resultat, **IrsiCaixa** ha llançat el projecte H2020 MISTRAL, destinat a desxifrar el paper del microbioma en la patogènesi i la cura del VIH.

Tot i això, el **2020** ha estat marcat per la pandèmia del SARS-CoV-2. Hem viscut, una vegada més, la capacitat dels virus de causar estralls en la salut mundial, tal com hem vist amb la pandèmia de la sida. Sabíem que només la investigació podia trobar solucions a aquesta nova pandèmia i ràpidament vam iniciar diferents projectes per detectar el SARS-CoV-2, tractar la malaltia i prevenir noves infeccions.

En aquesta línia, **IrsiCaixa** va formar el **2020** un consorci juntament amb el Centre de Supercomputació de Barcelona i el Centre d'Investigació en Sanitat Animal IRTA-CReSA, gràcies al suport de Grifols, i vam iniciar un projecte centrat en el desenvolupament d'anticossos, fàrmacs i una vacuna contra el recent coronavirus. Alguns dels èxits d'aquest consorci inclouen el disseny d'una **prova ELISA per a la detecció d'anticossos**, l'avaluació de diferents **fàrmacs antiretrovirals disponibles actualment** contra el SARS-CoV-2 i un estudi profund sobre la **resposta immunitària** contra el virus. Tots aquests resultats es van publicar en accés obert i en temps real durant l'emergència sanitària, ja que estem fermament compromesos amb la importància d'una ciència oberta i col·laborativa. També podem subratllar el nostre treball sobre noves proves de saliva per detectar antígens SARS-CoV-2 i la participació en diferents assajos clínics per avaluar nous tractaments, proves i vacunes.

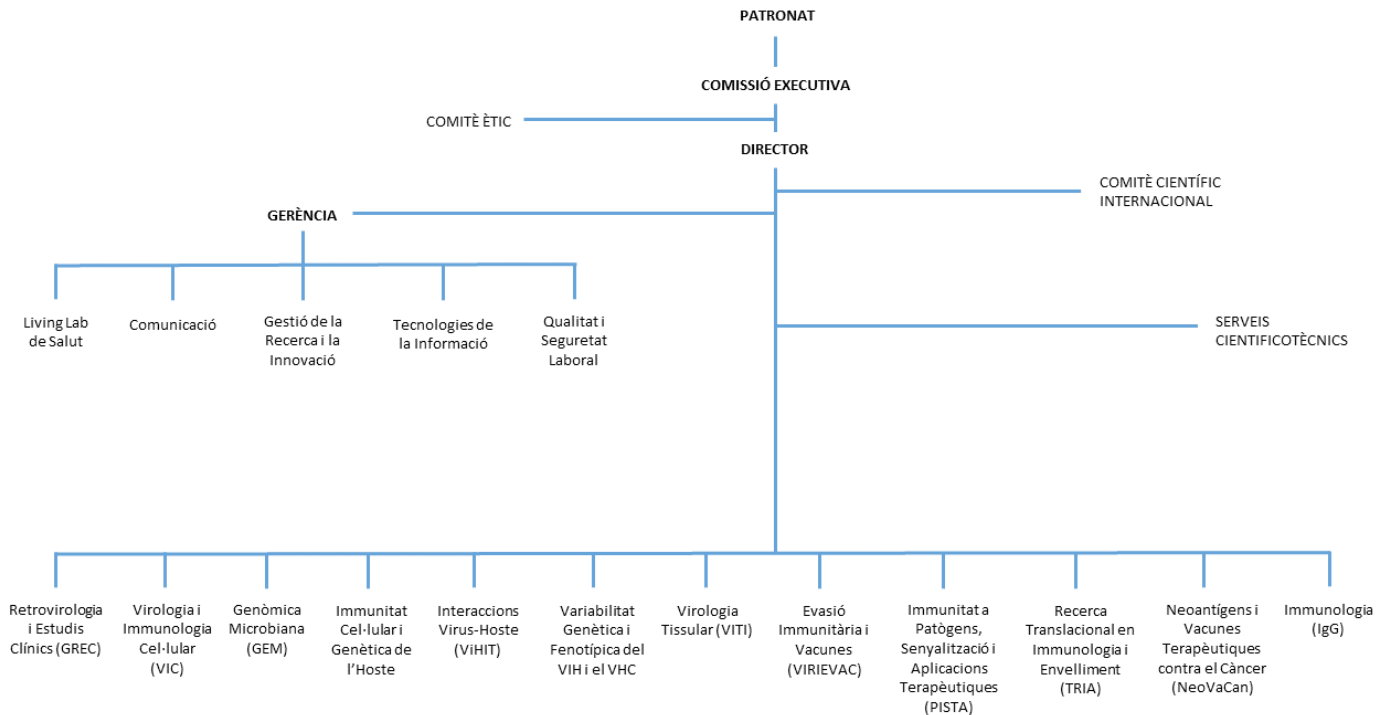
La globalització i, per tant, la interconnexió entre el món animal, humà i ambiental, ens fa cada vegada més vulnerables als possibles patògens emergents. Per aquest motiu, **IrsiCaixa** aposta pel concepte **One Health**, que és entendre la salut com una suma interactiva de la salut animal, ambiental i humana, i ha iniciat una col·laboració amb l'IRTA-CReSA per estudiar malalties zoonòtiques emergents.

No podríem haver assolit totes aquestes fites sense el suport d'importants socis com la Fundació "la Caixa" i Grifols, que ens han permès iniciar nous projectes i enfortir la nostra recerca. Estem compromesos a lluitar per les necessitats de la salut pública i creiem, sense cap mena de dubte, que la recerca és clau per aquesta lluita.



Bonaventura Clotet
Director d'IrsiCaixa

ESTRUCTURA ORGANITZATIVA



PATRONAT

Presidenta

Alba Vergés i Bosch

Consellera de Salut de la Generalitat de Catalunya

Vicepresident

Josep Vilarasau i Salat

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

Secretària

Marta Casals i Viroque

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

Vocals

Robert Fabregat i Fuentes

Designat per la Consellera de Salut

Iolanda Font de Rubinat Garcia

Subdirectora General de Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement

Josep Maria Argimon i Pallàs

Jordi Barretina i Ginesta

Jordi Casabona i Barbarà

Montserrat Llawayol i Giralt

Designats per la Consellera de Salut

Àngel Font Vidal

Jaume Lanaspà i Gatnau

Esther Planas i Herrera

Antoni Vila Bertrán

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

Montserrat Pinyol i Pina

Anna Veiga i Lluch

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

COMISSIÓ EXECUTIVA

Per part de la Fundació “la Caixa”:

Àngel Font Vidal
PRESIDENT

Marta Casals i Virosque
SECRETÀRIA

Esther Planas i Herrera

Per part del Departament de Salut:

Jordi Barretina i Ginesta
Jordi Casabona i Barbarà
Robert Fabregat i Fuentes

DIRECTOR

Dr. Bonaventura Clotet

GERENT

Lourdes Grau

Administració
Arnau Creus
Cristina Mesa
Penélope Riquelme

Tecnologies de la Informació
Julián Eslava

COMITÈ CIENTÍFIC INTERNACIONAL

Dr. Brigitte Autran

Professora de Medicina (Immunologia) a la Universitat Pierre et Marie Curie (UPMC) de París.
Directora del Departament d'Immunologia i de la Divisió de Biologia i Patologia Mèdica de l'Hospital Universitari Pitié-Salpêtrière de París.

Dr. Charles Boucher

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

Dr. Daria Hazuda

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

Dr. Danniell Kuritzkes

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

Dr. Douglas Richman

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

Dr. Jürgen Rockstroh

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

Dr. Jonathan Schapiro

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

Dr. Mario Stevenson

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

Dr. Bruce Walker

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





INDICADORS 2020

Total
personal

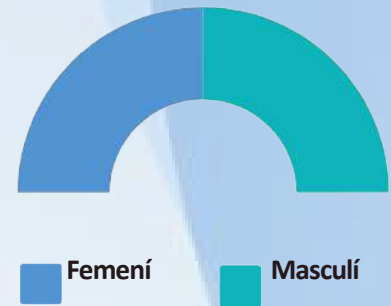
106

Sexe

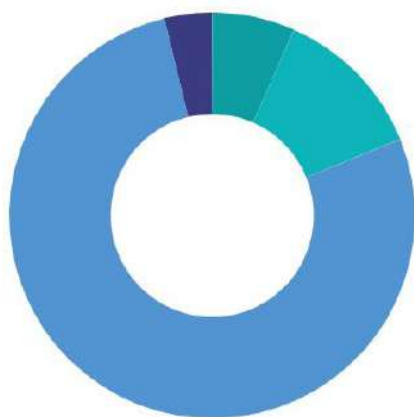
67% ♀

33% ♂

Investigadors
principals



Personal per **categories**



- Serveis científicotècnics**
(6,6%)
- Administració i suport a la recerca**
(12,26%)
- Personal investigador**
(77,36%)
- Living Lab**
(3,77%)

Tesis
llegides 2020

2

- Daniel Pérez Zsolt**
Retrovirologia i Estudis
Clínic (GREC)
- Maria Pujantell Graell**
Interaccions Virus-Hoste
(VIHIT)

Projectes
concedits 2020

40

27
públic

13
privat

Projectes
actius 2020

54

31
públic

23
privat

Publicacions
2020

101

DESTACATS 2020

GENER

IrsiCaixa celebra el seu 25è aniversari com a centre internacional de referència en el camp del VIH i les malalties infeccioses.

Inici de MISTRAL, un projecte H2020 amb 10M € de finançament coordinat per **IrsiCaixa** i amb **Roger Paredes** com a investigador principal.



FEBRER

El consorci CBIG (**IrsiCaixa**, IRTA-CReSA, Barcelona Supercomputing Center) es constitueix per al desenvolupament d'anticossos, fàrmacs i una vacuna contra el SARS-CoV-2.

MARÇ

Els primers resultats de l'equip multidisciplinari B-Argo-**ViHIT** es publiquen a la revista *Cancers*.

El consorci internacional IciStem, coordinat per **Javier Martínez-Picado**, descriu el 2n cas de cura de VIH-1 a través d'un trasplantament al·logènic de cèl·lules mare.

Es beca el projecte *Development of a new SARS-CoV-2 vaccine* desenvolupat pel grup **IGG** dins del consorci CBIG.

ABRIL

La Fundació "la Caixa" i **IrsiCaixa** promouen el **Coronavirus Community Lab** per millorar la salut global.

IrsiCaixa dissenya un protocol d'accés obert per a la detecció d'anticossos SARS-CoV-2 sense kits comercials.

IrsiCaixa desenvolupa un estudi que confirma la seguretat dels tractaments d'immunoteràpia oncològica en persones que viuen amb el VIH.

MAIG

IGG, nou grup a **IrsiCaixa** dirigit per **Jorge Carrillo**, caracteritza la resposta immunitària en les malalties infeccioses, el càncer i l'autoimmunitat.

Julia G Prado és guardonada amb un projecte de l'ISCIII per estudiar la immunitat a llarg termini en la infecció pel SARS-CoV-2.

El grup **NeoVaCan** és guardonat amb el premi *Ayuda Merck Investigación Clínica* en immunooncologia.

Albajuna inicia experiments en primats no-humans.

Els resultats de BCN02 són publicats per **Mothe et al**, demostrant nivells de control del VIH després de la vacunació.

JUNY

El grup **VIRIEVAC** identifica un nou mecanisme de resistència del VIH envers els inhibidors de proteasa.

IrsiCaixa descriu el primer cas de resistència a totes les combinacions de tractaments antiretrovirals del VIH.

JULIOL

Maria Pujantell defensa la seva tesi titulada *Molecular basis of innate immune activation pathways as regulators of susceptibility and clinical evolution of viral infections*.

La vacuna candidata del consorci CBIG és reconeguda per l'OMS com una de les iniciatives mundials.

Julià Blanco s'uneix al "Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al Seguiment Científic de la COVID-19".

Patent sobre la seqüència consens del SARS-CoV-2.

AGOST

Bruna Oriol et al. publiquen a *PLoS Pathogens* la primera descripció d'empremtes epigenètiques de la infecció pel VIH.

SETEMBRE

El grup **PISTA** signa un acord amb Pharma Mar per caracteritzar *in vitro* l'antiviral Aplidina i sol·licitar una patent basada en aquest treball.

Premi "la Caixa" Health Research amb una subvenció d'uns 700.000 € al projecte ETI-CURE, que compta amb **Julia G Prado** com una de les seves investigadores principals.

Eudald Felip és guardonat amb un contracte Rio Hortega de l'ISCIII.

OCTUBRE

Els grups **PISTA** i **IGG** publiquen un article descrivint el resultat de pacients hospitalitzats amb pneumònia per COVID-19 tractats amb teràpia d'immunoglobulina a dosis elevades en col·laboració amb la doctora Pedro-Botet i el seu equip de la Unitat de Malalties Infeccioses a l'Hospital Germans Trias i Pujol.

NOVEMBRE

IrsiCaixa inicia els primers projectes al CMCiB amb SARS-CoV-2 obtinguts de pacients amb COVID-19.



Participació de **Roger Paredes** en el desenvolupament de les Pautes de tractament antiretroviral de l'OMS.

DESEMBRE

IrsiCaixa demostra que els anticossos contra la COVID-19 es mantenen durant 6 mesos mínim.

El grup **PISTA** demostra que el CPC d'alguns col·litoris redueix la infectivitat del SARS-CoV-2 en estudis preclínics.



GRUPS DE RECERCA

EVASIÓ IMMUNITÀRIA I VACUNES (VIRIEVAC)

PROJECTES CONCEDITS 2020

Identification and characterization of T cell protective responses against CoV2. ISCIII COV20/0660

Finançament: ISCIII

Data d'inici-final: 05.21- 05.22

Supervisora de recerca: **Julia García-Prado**

Entitats participants: IrsiCaixa, IGTP, HUGTIP, IDIAPJGol

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: VIRIEVAC, Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste

SARS-CoV-2 infection among healthcare professionals: demographic characteristics and serological and immune responses related to progression's phenotype

Finançament: DGRIS

Data d'inici-final: 05.21- 05.22

Supervisora de recerca: Concha Violan Flors

Entitats participants: IrsiCaixa, IGTP, HUGTIP, IDIAPJGol

Enhancing Tissue-Specific Immune Microenvironments for the Cure of HIV.

Finançament: ETI-CURE "La Caixa" Health Research HR20-00218

Data d'inici-final: 01.21- 01.24

Supervisora de recerca: **Julia García-Prado**, María José Buzón

Buzón

Entitats participants: IrsiCaixa, VHIR, Universidad Autónoma de Madrid

BEQUES CONCEDIDES 2020

Short-term fellowship mobility grant

Finançament: RIS (Red nacional de SIDA)

Entitats participants: IrsiCaixa, Institut d'Investigació

Sanitària Pere Virgili (IISPV)

Data d'inici-final: en espera per la COVID-19

Estudiant becat: Oscar Blanch-Lombarte

Supervisora de recerca: **Julia García-Prado**

PREMIS I ASSOLIMENTS

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

Julia García-Prado, editora associada Frontiers immunology

Julia García-Prado, editora de HIV&Co

Julia García-Prado, membre seleccionada de EATRIS-Spain Scientific Advisory Board

PATENTS REGISTRADES

Títol: *Polypeptides for eliciting humoral and cellular immune responses against coronavirus infections*

Inventors: **Christian Brander, Julia García Prado, Alex**

Olvera, Marc Noguera, Athina Kilpeläinen, Luis Romero

Data de registre: Jul 2020

Número d'aplicació: US 62/828,195

Sol·licitant: IrsiCaixa

PRESENTACIÓ

Inicialment VIRIEVAC es va centrar en la identificació de factors vírics i de l'hoste associats amb fenotips extrems de la infecció pel VIH-1. Aquests estudis van posar de manifest les limitacions de les respostes antivirals de les cèl·lules T CD8+ per al control de la malaltia. La investigació actual es centra en la determinació dels límits funcionals de la patogènesi viral i el paper de les respostes antivirals de les cèl·lules T CD8+ per controlar o eliminar infeccions víriques. L'objectiu final de la nostra recerca és dissenyar immunoteràpies avançades que restaurin la immunitat antiviral contra el VIH-1 i altres infeccions víriques cròniques, i contribuir a la curació d'aquestes malalties. Amb la pandèmia COVID-19, VIRIEVAC ha iniciat projectes per estudiar la immunitat protectora de les cèl·lules T contra el SARS-CoV-2 i utilitzar tot aquest coneixement per accelerar el disseny de vacunes contra el nou coronavirus.

Línies de recerca de VIRIEVAC durant el **2020**:

Patogènesi. Identificar els factors virals i de l'hoste associats amb la clínica de la malaltia. Els estudis se centren en diverses cohorts d'infants i adults amb fenotips extrems de la infecció pel VIH i que, o bé tenen un control natural de la infecció (controladors d'elit i persones no progressores), o bé tenen un transcurs totalment contrari i pateixen una progressió ràpida de la malaltia (progressors ràpids).

Persistència, remissió i curació. Determinar els límits funcionals de les respostes antivirals de les cèl·lules T CD8+ en la infecció pel VIH per poder arribar a controlar o eradicar el reservori viral, i traslladar aquestes troballes a altres infeccions víriques persistents. Aquesta línia d'investigació pretén caracteritzar els mecanismes que utilitzen les cèl·lules T CD8+ per reconèixer les cèl·lules infectades de manera latent, i entendre la disfunció/esgotament immunitari de les cèl·lules T per combatre tant la infecció activa com la latent, un procés que es considera una barrera important per arribar a la remissió i la curació del VIH. En aquest camp hem desenvolupat nous models experimentals que permeten controlar la reactivació i la eliminació del VIH amagat de manera latent a les cèl·lules, un descobriment que permetrà identificar nous agents que inverteixin la latència i dissenyar nous prototips d'immunoteràpies per eliminar el reservori del VIH.

Immunitat cel·lular contra el SARS-CoV2. Caracteritzar la immunitat de cèl·lules T amb alta resolució per entendre la memòria immunològica contra aquest nou virus i poder impulsar el desenvolupament d'una vacuna pancoronavirus.

FITES 2020

Immunopatogènesi. Estudis de factors virològics i de l'hoste associats al control natural de la infecció en persones no progressores de la virèmia (VNPs, de l'anglès viremic non-progressors). Aquest projecte, realitzat en col·laboració amb la Universitat d'Oxford, s'ha ampliat a l'estudi d'un grup reduït de VNPs que ha perdut el control del virus amb el temps. En col·laboració amb la 'Red Española de Investigación sobre el Sida' (RIS) i la Universitat d'Oxford, aquest projecte té un article en revisió (Colomer et al **2020**) i un altre en procés de preparació.

Prevenició, eradicació i cura funcional. Aquesta línia de recerca ha obtingut resultats molt exitosos i s'ha expandit durant aquest any. Actualment està finançada per diversos projectes competitiu liderats per la doctora Prado (PI17/00164, GL19/00079) i un projecte recentment finançat a través del programa "la Caixa Health Research" (HR20-00218). El nostre estudi es centra en la identificació d'alteracions immunitàries a llarg termini malgrat l'ús del tractament antiretroviral. Per trobar aquestes alteracions fem servir una combinació de citofluorimetria de cèl·lula única que permet detectar 15 marcadors de cèl·lules T CD8 + que inclouen respostes específiques del VIH. Hem identificat alteracions irreversibles específiques del subconjunt dels receptors inhibidors (IR) en la composició del les cèl·lules T CD8+ de memòria i efectores. Aquests canvis es defineixen per l'expressió de TIGIT, TIGIT+TIM3, un fet que els posiciona com a possibles marcadors per a immunoteràpies. Actualment estem treballant en el desenvolupament de prototips d'estratègies immunoterapèutiques i la seva avaluació en assajos funcionals. A més, vam continuar els nostres estudis per determinar la contribució del punt de control immunitari (ICB de les sigles immune checkpoint blockade)

com a noves estratègies curatives. Per altra banda, hem estudiat el mecanisme de TRIM5 per controlar el reservori viral. Per això, hem signat un acord de transferència de material (MTA de Material Transfer Agreement) amb la University College London per avaluar les molècules que poden tenir un potencial impacte en l'establiment del reservori. Aquests estudis, materialitzats en un protocol d'anàlisi de cèl·lules úniques, diverses publicacions (Blanch-Lombarte JCM 2019 des, Cao Jamaonco, **2020**, Editorial Prado JG, Front Immunol **2020**) i 2 pòsters al CROI20. Aquesta línia de recerca ha conduït a col·laboracions nacionals i internacionals (Buzon's Lab, VHIR, Barcelona, Sekalys Lab, Case Western USA).

Immunitat cel·lular contra el SARS-CoV-2. VIRIEVAC avança en el disseny de llibreries de pèptids "in silico" contra el proteoma CoV2 complet per a l'avaluació de la resposta immune cel·lular d'alta resolució. Avaluació de la resposta cel·lular mitjançant el desenvolupament d'assaigs cel·lulars en no seroconvertidors, pacients asimptomàtics, individus hospitalitzats i altres grups de progressió. Actualment, Virevac participa en dos consorcis COVID-19, el rei i els estudis de cohorts prohepic19, que avaluen la immunitat de les cèl·lules T. En els darrers vuit mesos, el nostre treball en aquesta línia d'investigació s'ha materialitzat en el finançament de dos nous projectes, una publicació (Olvera et al Vaccines, **2020**), dos articles recentment presentats i una patent registrada.

PERSPECTIVES DE FUTUR

a) Consolidació i continuació de les línies de recerca existents amb els següents objectius: 1) avançar en la identificació de mecanismes del control no patogènic del VIH, 2) identificar marcadors immunològics associats a respostes disfuncionals contra el virus, 3) desenvolupar i validar prototips d'immunoteràpies noves, 4) avaluar el potencial de molècules que mimetitzin la funció de la proteïna TRIM5 per controlar el reservori i 5) continuar estudiant la infecció pel SARS-Cov-2. b) Augmentar i enfortir la nostra internacionalització mitjançant noves aliances i col·laboracions amb grups de recerca d'excel·lència a tot Europa, EUA i Àfrica.

>1M

€ OBTINGUTS DE FINANÇAMENT COMPETITIU PER A LA RECERCA EN VIH I SARS-COV-2

7

PROJECTES EN CURS

7

PUBLICACIONS REVISADES PER PARELLS



INVESTIGADORA PRINCIPAL Julia García Prado

Investigadores post-doctorals

Julieta Carabelli
Athina Kilpeläinen

Investigadors pre-doctorals

Óscar Blanch Lombarte
Miguel Marín López
Tècniques de laboratori
Esther Jiménez Moyano
Ruth Peña Poderós

Bioestadístic

Dan Ouchi

Investigador visitant

Eudald Vehí Piqué, grau en Biologia,
Universitat de Barcelona

PROJECTES GRIFOLS

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

Investigadora sènior: Julia G. Prado

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

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

Investigadora sènior: Julia G. Prado

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

GENÒMICA MICROBIANA

PROJECTES CONCEDITS 2020

Microbiome-based stratification of individuals at risk of HIV-1 acquisition, chronic clinical complications, antimicrobial drug resistance, and unresponsiveness to therapeutic HIV-1 vaccination (MISTRAL)

Finançament: European Commission

Entitats participants:

Méditerranée Infection, CHIP, Case Western Reserve, Karolinska Institutet, Hispanosida, IDIBAPS, ISGlobal, Asphalion, AELIX, Vedanta, Imperial College London i IrsiCaixa

Data d'inici-final: 2020-2025

Supervisors de recerca: Roger Paredes (coordinador)

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: Genòmica Microbiana i Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste

Optimization of SARS-CoV-2 full-genome sequencing

Finançament: campanya de mecenatge YoMeCorono

Entitats participants: IrsiCaixa

Data d'inici-final: 2020- 2020

Supervisors de recerca: Marc Noguera i Roger Paredes

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: Genòmica Microbiana

PRESENTACIÓ

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

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

Estudiem: a) la influència del microbioma intestinal en la capacitat de les persones que viuen amb el VIH per aconseguir una reconstitució immunitària adequada, controlar la replicació del VIH-1 i limitar la inflamació crònica associada al virus. b) La capacitat del microbioma humà per augmentar l'eficàcia de la immunoteràpia contra el VIH i les estratègies de curació. c) La capacitat de microbis específics de la mucosa per protegir els humans de la infecció pel VIH. **Identifiquem:** a) biomarcadors derivats del microbioma humà que permeten estratificar les persones infectades pel VIH amb finalitats de recerca i clíniques. b) Nous conceptes basats en el microbioma per millorar la salut de les persones amb VIH i prevenir noves infeccions.

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

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

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

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

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

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

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

FITES 2020 I PERSPECTIVES DE FUTUR

1. Microbioma

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

Microbiome i l'International Workshop on Microbiome in HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment.

2. VIH a nivell global

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



10

MILIONS D'EUROS PER PROJECTES ON TENIM UN PAPER PROTAGONISTA

4

ESTUDIS COORDINATS PUBLICATS AL NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

1

ARTICLE PUBLICAT A THE LANCET

línia per a totes les persones amb VIH, incloses les dones embarassades, assumint un canvi de paradigma en l'estratègia global de la lluita contra infecció pel VIH. d) Vam participar en l'actualització de les pautes de tractament antiretroviral de l'OMS.

3. COVID-19

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

INVESTIGADOR PRINCIPAL Roger Paredes

Investigador associat
Marc Noguera

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

Investigador pre-doctoral
Carlos Blázquez

Programadora
Carmen Fuentes

Tècnica de laboratori
Mariona Parera

PROJECTES GRIFOLS

MICROBIOME TRIGGERS OF ALZHEIMER DEMENTIA (MIND)

Investigador sènior: Roger Paredes

- Caracterització de la composició i el potencial funcional del microbioma fecal en humans: a) amb problemes cognitius però sense deteriorament cognitiu, b) amb discapacitat cognitiva lleu, i c) amb malaltia d'Alzheimer.
- Avaluació dels canvis del microbioma durant un any en persones amb problemes cognitius però sense deteriorament cognitiu.
- L'aportació d'evidències biològiques que el microbioma intestinal conté activadors i/o acceleradors de la malaltia d'Alzheimer.

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

Investigador sènior: Roger Paredes

- Caracterització dels canvis d'espècie en el microbioma de micos Rhesus infectats pel SIV com a model per entendre els efectes de la infecció pel VIH-1 en el microbioma intestinal.
- Caracterització del perfil metatranscriptòmic de l'intestí durant l'estratègia de *kick-and-kill* per al tractament del VIH.
- L'aportació de proves biològiques del model de ratolí sobre la relació entre la composició de la microbiota i les vacunes de cèl·lules T.

IMMUNITAT CEL·LULAR I GENÈTICA DE L'HOSTE

PROJECTES CONCEDITS 2020

MISTRAL

Finançament: EU H2020

Entitats participants: IrsiCaixa com a coordinador del programa, i diversos col·laboradors internacionals en el consorci

Data d'inici-final: 01.01.20 - 31.12.24

Supervisors de recerca: **Christian Brander** and **Alex Olvera**

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte:

Genòmica Microbiana i Immunitat Cel·lular i Genètica de l'Hoste

Altres organitzacions implicades: AELIX

Therapeutics, VedantaBio

PRESENTACIÓ

El nostre grup investiga la immunitat cel·lular contra les infeccions virals en hostes amb immunitat compromesa i pretén entendre els mecanismes epigenètics subjacents que regulen la immunitat cel·lular. Els grups analitzats en els nostres estudis inclouen persones amb infecció precoç pel VIH, infecció controlada i no controlada pel VIH, així com individus no infectats pel VIH que van rebre trasplantaments d'òrgans sòlids o que se'ls ha diagnosticat un càncer conduït per virus, com ara el limfoma EBV (Virus Epstein-Barr) o càncers derivats pel HPV (Virus del Papiloma Humà). Estem explorant diferents vies per identificar correlacions entre el sistema immunitari i el control del VIH en infeccions naturals, i treballem per identificar marcadors associats a defectes neurofuncionals relacionats amb el VIH. Aquests estudis també inclouen l'anàlisi detallada del conjunt de receptors de cèl·lules T involucrats en respostes específiques de cèl·lules T contra el VIH. Gràcies a aquesta anàlisi, volem determinar l'ontogènia molecular de les respostes immunitàries de cèl·lules T i entendre el programa transcripcional d'aquestes cèl·lules amb l'objectiu d'orientar les estratègies de vacunació per tal que puguin induir una immunitat antiviral robusta, eficaç i duradora. També estudiem possibles factors que regulen l'evolució del VHC (Virus de la Hepatitis C) en pacients que han passat per un trasplantament hepàtic i, finalment, avaluem determinants del sistema immunitari relacionats amb el rebuig d'òrgans en pacients amb la infecció pel VIH que han rebut un trasplantament renal d'un donant que també vivia amb la infecció.

FITES 2020 I PERSPECTIVES DE FUTUR

Hem continuat avançant en el desenvolupament clínic de l'immunogen HTI i hem provat diferents règims de vacuna en models animals preclínic, incloent vacunes amb vectors com ara ARN, ADN, ChAd, MVA i BCG, a part d'altres basats en Lentivirus. A finals del **2020** hem revelat quins participants formaven part del grup control i placebo en el primer assaig clínic en humans de la vacuna terapèutica HTI, l'estudi AELIX-002. En aquest estudi, les persones van rebre diverses injeccions de la vacuna HTI vectoritzades per ADN, MVA i ChAd. Les dades mostren que la vacuna ha tingut un efecte sense precedents sobre el temps en que els individus s'han pogut mantenir en interrupció de la teràpia antiretroviral (ART) i identifiquen una correlació directa entre la magnitud de la resposta immunitària induïda per la vacuna i el temps sense ART. En el context del consorci EAVI (European AIDS Vaccine Initiative), hem iniciat un estudi en primats no humans (NHP, de Non-Human Primates) que combina la nostra vacuna contra les cèl·lules T amb alguns dels constructes immunogènics SOSIP de cèl·lules B més avançats. Per altra banda, a finals del **2020**, el nostre assaig clínic més recent, el BCN-03, va obtenir la aprovació provisional de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). Aquest assaig es durà a terme en paral·lel als estudis en NHP i proporcionarà vacunes HTI de cèl·lules T i proteïnes SOSIP Env en persones amb infecció pel VIH com a nova opció per a la vacunació terapèutica i les estratègies de curació del VIH.

El **2020** vam finalitzar les anàlisis immunològiques de l'assaig clínic CUTHIVAC-003 realitzat a Lima (Perú) que va comparar la immunogenicitat generada per l'administració intramuscular versus transcutània d'una vacuna basada en MVA-B. Les dades ja s'han publicat i complementat amb dades de transcriptòmica i microbiota. Aquestes troballes, recolzades en observacions basades en anàlisis transcriptòmiques completes de mostres de sang, proporcionen indicacions importants sobre com optimitzar els resultats de la vacunació. A més, les dades també ressalten l'impacte que la microbiota té sobre la resposta immunitària induïda per la vacuna. Aquests resultats constitueixen la base de l'estudi preclínic que duem a terme actualment en el projecte MISTRAL, on durant el darrer any hem substituït la microbiota murina natural per soques bacterianes específiques, abans de vacunar-les amb vacunes HTI. Actualment, les anàlisis immunitàries estan en curs i ara també inclouran mostres de microbiota de l'assaig clínic AELIX-002 i BCN03 esmentats anteriorment. Els resultats s'utilitzaran per validar les dades obtingudes a partir de l'anàlisi combinada de transcriptòmica, metiloma i proteïna. Aquesta anàlisi es va dur a terme a partir de mostres obtingudes a diferents etapes del règim de vacunació de l'assaig clínic BCN-02 en les que es van observar signatures específiques de metilomes en els individus que van controlar el virus després de la vacunació enfront dels que van haver de reiniciar l'ART ràpidament.

En el context del trasplantament hepàtic, hem integrat dades de la cohort espanyola de trasplantament hepàtic i hem identificat els factors de risc de rebuig d'òrgans entre grups amb infecció pel VIH i/o VHC. Aquests riscos inclouen la infecció pel VIH, una alta proporció de cèl·lules T CD4/8, una alta incompatibilitat de la HLA de classe I entre el donant i el receptor d'òrgans, així com nivells elevats d'alloreactivitat.

Durant l'any vinent iniciarem l'assaig clínic BCN03 i durem a terme anàlisis funcionals a partir de les mostres de l'AELIX-002, especialment integrant les dades de microbiota i metiloma a l'anàlisi. A més, la pandèmia causada pel SARS-CoV-2 ens ha portat a invertir esforços significatius per estudiar les empremtes epigenètiques en pacients amb COVID-19, particularment en individus amb COVID persistent que



INVESTIGADOR PRINCIPAL Christian Brander

Investigadora associada
Beatriz Mothe

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

Investigadors pre-doctorals

Miriam Rosàs
Bruna Oriol
Luis Romero
Clara Duran

Coordinador de cohorts clíniques/
investigador clínic

Josep Coll
Tècnica de laboratori
Tuixent Escribà

5

CONFERÈNCIES EN LES
QUE ELS MEMBRES
DEL GRUP VAN DONAR
XERRADES

23

PUBLICACIONS DEL
GRUP

8

PROJECTES EN
CURS

tenen manifestacions neurològiques. Hem col·laborat amb la Universitat de Stanford, UC Davis i altres entitats de Barcelona per explorar possibles mecanismes epigenètics mitjançant els quals els efectes de la infecció aguda pel SARS-CoV-2 persisteixen durant molt temps, i com aquests esdeveniments poden afectar les funcions neurològiques. Aquestes anàlisis aniran de la mà dels estudis sobre infecció pel VIH, centrats en les conseqüències neurològiques a llarg termini d'aquesta infecció. Les dades generades durant l'any passat han identificat diversos marcadors i possibles noves dianes terapèutiques relacionades amb el reservori cerebral del VIH. El reservori viral és especialment difícil d'eliminar i la seva caracterització està lluny de ser completa, de manera que els nostres resultats podran ajudar a aportar coneixement sobre els mecanismes que mantenen aquest reservori i oferir noves estratègies per atacar-lo més específicament.

PROJECTE GRIFOLS

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

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

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

INTERACCIONS VIRUS-HOSTE (VIHIT)

PROJECTES CONCEDITS 2020

Role of host immune factors as potential biomarkers for predicting response and resistance acquisition to palbociclib-based treatment in metastatic hormone sensitive breast cancer

Finançament: Pfizer

Data d'inici-final: 01.21- 12.21

Supervisora de recerca: **Ester Ballana**, Mireia Margelí

Entitats participants: ICO, IGTP, B-ARGO, ICO

BEQUES CONCEDIDES 2020

Rio Hortega contract

Finançament: ISCIII

Entitats participants: IrsiCaixa, IGTP, ICO

Data d'inici-final: 01.21- 12.22

Estudiant becat: Eudald Felip Falgàs

Supervisora de recerca: **Ester Ballana**

PREMIS I ASSOLIMENTS

Ester Ballana, membre del Consell Científic Assessor de l'Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP)

Ester Ballana, editora associada de la secció Antivirals i Vacunes de la revista *Viruses*

Ester Ballana, membre del Comitè Editorial d'Informes Científics

TESIS DOCTORALS

Títol: *Molecular basis of innate immune activation pathways as regulators of susceptibility and clinical evolution of viral infections*

Autora: Maria Pujantell Graell

Directora: **Ester Ballana**

Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Data: 21.07.20

Qualificació: *Cum laude*

PRESENTACIÓ

La nostra investigació es centra en la identificació i l'estudi de cofactors de l'hoste en infeccions víriques que permeten desenvolupar noves teràpies dirigides a les interaccions entre proteïnes del virus i l'hoste. Actualment, el grup treballa en dues línies principals de recerca:

1. Identificació de nous factors cel·lulars en infeccions víriques

El nostre objectiu és caracteritzar les interaccions entre el VIH-1 i la cèl·lula hoste durant els diferents passos de la replicació del virus. El nostre treball s'ha centrat especialment en la descripció de mecanismes de proliferació cel·lular associats a la capacitat replicativa del VIH-1, permetent, per tant, la identificació de dianes cel·lulars que afecten la progressió del cicle cel·lular i la proliferació de cèl·lules infectades pel VIH. Actualment, treballem amb un grup de factors cel·lulars que es troben en diferents etapes del desenvolupament industrial, incloent des de la identificació i validació de noves dianes fins al seguiment de medicaments aprovats pel seu ús com a tractament. Un cop validats, aquests factors cel·lulars es poden esdevenir potencials objectius per al desenvolupament de noves teràpies antivirals.

Des de l'abril de **2020**, el nostre grup també s'ha centrat en entendre la infecció pel SARS-CoV2 i la seva patogènesi associada. Dins d'aquest nou camp de recerca, hem establert un mètode per poder quantificar la càrrega viral del SARS-CoV-2 en pacients amb la COVID-19. També hem estat treballant amb l'objectiu de dilucidar el rol de la resposta immunitària innata en la COVID-19, desxifrant i caracteritzant esdeveniments inicials d'aquesta resposta que podrien determinar el resultat de la infecció. En particular, hem focalitzat esforços en les proteïnes cel·lulars, que podrien ser importants per al desenvolupament de noves estratègies terapèutiques contra infeccions víriques.

2. Funció immune innata en infeccions víriques i càncer

Els mecanismes que controlen la interfície entre el metabolisme dels àcids nucleics i la seva detecció pel sistema immunitari determinen l'aparició de malalties com les infeccions víriques o el càncer, i també les seves opcions de tractament. Actualment treballem en el desenvolupament i la validació de la molècula SAMHD1 com a biomarcador de la resposta terapèutica a anàlegs de nucleòsids, que s'utilitzen per tractar algunes infeccions virals i càncers. Per altra banda, estem treballant en la descripció i caracterització de dianes cel·lulars claus per determinar quina serà la resposta immunitària antiviral i antitumoral, amb un èmfasi particular en la identificació de noves estratègies immunoterapèutiques.

FITES 2020

Durant l'any **2020**, el nostre grup ha aconseguit les següents fites:

— **Identificació de nous factors cel·lulars implicats en les infeccions víriques.** Hem continuat l'estudi dels factors cel·lulars que afecten a les infeccions víriques, amb especial atenció en el rol dels factors immunitaris innats com a possibles dianes terapèutiques per a les infeccions víriques agudes i cròniques.

— **Investigació de la infecció pel SARS-CoV-2.** El nostre grup ha establert un mètode per a la determinació de la càrrega viral en pacients amb la COVID-19 que ha permès la quantificació de més de 5000 mostres. També hem desenvolupat, en

col·laboració amb la Dra. Marta Riera del departament de Nefrologia de l'IMIM, un mètode per estudiar la interacció entre el receptor de les cèl·lules de l'hoste i el virus.

— **Identificació i validació de biomarcadors pel pronòstic i predicció de pacients amb càncer.** En col·laboració amb el grup d'investigació B-ARGO de l'ICO-Badalona, hem finalitzat un estudi retrospectiu en pacients amb diferents tipus de càncer on s'ha avaluat el valor de SAMHD1 per predir i pronosticar aquesta malaltia. També hem iniciat la caracterització immunofenotípica de pacients amb càncer de mama tractats amb inhibidors de CDK4/6, en col·laboració amb la Dra. Mireia Margelí, responsable de la unitat funcional de Càncer de Mama de l'ICO-Badalona.



1

GRUP DE JOVES INVESTIGADORS QUE PERSEGUEIXEN UN MATEIX OBJECTIU

5

CONTRACTES COMPETITIVS PER INVESTIGADORS

PERSPECTIVES DE FUTUR

El nostre objectiu és desenvolupar estratègies terapèutiques noves i més efectives per combatre les infeccions víriques i el càncer. Basant-nos en la capacitat d'inhibir les interaccions clau entre dianes virals i cel·lulars, continuarem estudiant les interaccions hoste-virus. Així volem establir mecanismes d'acció d'aquestes interaccions, determinar el rol dels factors cel·lulars en els diferents passos de la replicació viral i avaluar el seu paper com a noves dianes terapèutiques. Pel que fa al camp del càncer, el projecte passarà a una nova fase per tal d'identificar i validar biomarcadors de pronòstic i predicció a través de l'estudi en profunditat de les cohorts de pacients amb càncer de mama, un pas que no seria possible sense la fructífera col·laboració amb l'equip de recerca B-ARGO.

La consolidació de l'equip d'investigació i la millora del finançament competitiu també representaran objectius fonamentals.

INVESTIGADORA PRINCIPAL Ester Ballana

Investigador associat
Roger Badia

Investigadores post-doctorals
Edurne García-Vidal
Eva Riveira-Muñoz

Investigadors pre-doctorals
Ifeanyi Jude Ezeonwumelu
Eudald Felip
Lucía Gutiérrez
Maria Pujantell

PROJECTE GRIFOLS

NEW CELL TARGETS FOR HIV CURE (NECETAR)

Investigadora sènior: Ester Ballana

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

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

RETROVIROLOGIA I ESTUDIS CLÍNICS (GREC)

PROJECTES CONCEDITS 2020

Halt the entry of enveloped viruses into immune cells: novel monoclonal antibodies and blockage of intracellular cascade

Finançament: Ministerio Español de Ciencia e Innovación, ref. PID2019-109870RB-I00

Data d'inici-final: 07.20 - 06.22

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**

Entitats participants: IrsiCaixa

3D human organoids for biomarker identification and treatment assessment in COVID-19 (3D4COVID)

Finançament: Merck SARS-CoV-2 competitive international call, ref. IISP # 60258

Data d'inici-final: 10.20 - 09.21

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**

Entitats participants: IrsiCaixa, UPF

CRISPR Screen to Identify Drug- Repurposing Host Targets for SARS-CoV-2 Infection (CRISPR-CoV2)

Finançament: CRUE Universitats Espanyoles

Data d'inici-final: 10.20 - 09.21

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**

Entitats participants: IrsiCaixa, UPF

Vaccine against Covid-19: pilot project of plasma-derived exosomes from patients (ExoCoVac)

Finançament: ISGlobal i campanya de mecenatge YoMeCorono

Data d'inici-final: 06.20 - 12.21

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**

Entitats participants: IrsiCaixa, ISGlobal

COVID Human Genetic Effort

Finançament: campanya de mecenatge YoMeCorono

Data d'inici-final: 06.20 - 12.21

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**

Entitats participants: IrsiCaixa

Nuevas estrategias terapéuticas basadas en inhibidores de tirosina kinasas para la eliminación del reservorio latente del VIH-1 (TKICure)

Finançament: Ministerio Español de Ciencia e Innovación

Data d'inici-final: 07.20 - 06.23

Supervisor de recerca: **Javier Martínez-Picado**

Entitats participants: IrsiCaixa

PRESENTACIÓ

La investigació del nostre grup se centra en caracteritzar els mecanismes immunoviològics de patogènesi virals en humans. El nostre camp d'estudi inclou diferents virus que causen malalties infeccioses, inclosos el VIH-1, l'Ebola, els arenavirus i, més recentment, el SARS-CoV-2. El nostre programa pretén tenir un caràcter translacional i aplicar la investigació bàsica que duem a terme per poder desenvolupar noves estratègies terapèutiques potencialment útils contra els virus, especialment en el camp del VIH/SIDA. Per fer-ho, col·laborem estretament amb altres grups de recerca d'**IrsiCaixa**, així com amb instituts biomèdics nacionals i internacionals. En concret, la nostra recerca en el camp del VIH se centra en tres àrees prioritàries: 1) la cura de la infecció, 2) la patogènesi viral duta a terme per les cèl·lules dendrítiques, 3) els fenotips d'infecció extrema pel VIH. Durant l'any **2020**, s'ha incorporat a l'equip una línia de recerca addicional en SARS-CoV-2.

FITES 2020

1. Cura del VIH-1

— Participació en l'estudi dels únics casos de remissió del VIH (pacients de Londres i Dusseldorf) després d'un trasplantament al·logènic de cèl·lules mare amb un donant que conté la mutació CCR5 Δ 32/ Δ 32 en el coreceptor viral. Tots dos formen part d'una cohort internacional de 48 participants VIH positius que van rebre un trasplantament al·logènic de cèl·lules mare com a tractament per a una malaltia hematològica greu (IciStem). Aquesta és l'única intervenció terapèutica disponible fins ara capaç de reduir el reservori viral a nivells indetectables. Els participants de la cohort que van rebre cèl·lules de donants sense la mutació CCR5 Δ 32/ Δ 32 són possibles candidats a teràpies immunoterapèutiques innovadores.

— Desenvolupament d'una nova teràpia gènica que permet eliminar el receptor viral CCR5 mitjançant enzims de restricció TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nuclease).

— Caracterització dels principals factors relacionats amb la reducció de la latència del VIH en pacients que reben tractament antiretroviral i que tenen el reservori viral extremadament baix (cohort LoViReT).

— Comparació de les diferències en els reservoris virals entre subtipus cel·lulars ben caracteritzats que s'han proposat com a reservoris principals de la quiescència viral.

— Desenvolupament d'una nova tecnologia de nanopartícules dirigida a cèl·lules mieloides que pretén induir la reactivació viral i promoure una resposta citotòxica contra el virus.

— Estudi dels efectes a nivell viral i tumoral de noves immunoteràpies centrades en anticossos monoclonals neutralitzants (α -PD-1 i α -PD-L1) en pacients VIH positius amb malaltia oncològica.

— Avaluació de nous fàrmacs antivirals i combinacions de medicaments i la seva capacitat de reduir el reservori viral.

— Desenvolupament d'una nova tecnologia per detectar i mesurar el reservori funcional del VIH a nivell d'una sola cèl·lula.

— Avaluació del reservori viral en nens infectats per la via vertical amb virus del subtipus C.

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

— Aplicació del coneixement adquirit sobre el receptor Siglec-1 a altres patògens infecciosos, inclosos el virus de l'Ebola, l'Arenavirus i M. Tuberculosis.

— Generació d'anticossos monoclonals neutralitzants per inhibir la interacció del receptor Siglec-1 amb virus.

— Caracterització dels mecanismes moleculars implicats en la senyalització mitjançant el receptor viral Siglec-1 a les cèl·lules mieloides.

— Desenvolupament d'eines biotecnològiques innovadores.

3. Fenotips extrems de la infecció pel VIH

— Estudi en adults i nens dels factors implicats en el fenotip virèmic no progressiu, que simula l'hoste natural amb infecció SIV (micós Sooty Mangabey), presentant una virèmia alta però sense patogènesi.

— Estudi de la metilació completa del genoma en associació amb la infecció pel VIH i la progressió de la malaltia.

— Estudi de factors cel·lulars implicats en la resistència a la infecció pel VIH.

4. SARS-CoV-2

— Organoids humans 3D per a l'avaluació de tractaments i la identificació de biomarcadors per la COVID-19.

— Avaluació de CRISPR-Cas9 per identificar un possible reposicionament de tractaments contra dianes de l'hoste per a la infecció pel SARS-CoV-2.

— Vacuna contra COVID-19: projecte pilot d'exosomes derivats del plasma de pacients.

— Participació al consorci COVID Human Genetic Effort.

PERSPECTIVES DE FUTUR

De cara a futur, la nostra recerca pot portar al desenvolupament de noves estratègies per al tractament i la curació del VIH/SIDA i continuarà abordant projectes relacionats amb Covid-19.

El grup té com a objectiu: 1) quantificar la mida i analitzar el paper del reservori viral desenvolupant eines de control virològic en mostres de sang i teixits dels pacients que segueixen la teràpia antiretroviral, 2) estudiar intervencions clíniques destinades a reduir el reservori viral i controlar la persistència viral, 3) generar versions humanitzades dels nostres mAbs anti-Siglec-1 desenvolupats recentment

27

ARTICLES CIENTÍFICS REVISATS PER PARELLS AMB LA CONTRIBUCIÓ DE TOT EL GRUP

11

PROJECTES EN CURS

amb una potent capacitat per bloquejar la transmissió del VIH-1, el virus de l'Ebola i l'Areavirus mitjançant cèl·lules mieloides, específicament inhibint la interacció entre el virus i el receptor Siglec-1, 4) Construir nanoliposomes que tinguin com a diana el receptor Siglec-1, que s'expressa en cèl·lules dendrítiques, com a mecanisme per administrar fàrmacs, agents de reactivació de latència i immunògens virals, 5) Explorar el paper de les interaccions virus-hoste en fenotips extrems d'infecció per VIH-1, 6) Explorar terapèuticament aplicacions de factors subjacents al fenotip virèmic no progressiu, un perfil similar al de l'hoste natural ja que el seu sistema immunitari no es veu afectat pels elevats nivells de virus que tenen al cos i 7) Aprofundir en les bases funcionals i mecanicistes de la infecció per SARS-CoV-2.



INVESTIGADOR PRINCIPAL Javier Martínez-Picado

Investigadors post-doctorals

Jakub Chojnacki
M^a Carmen Puertas
Patricia Resa-Infante
María Salgado

Investigadors pre-doctorals

Ángel Bayón
Silvia Bernal
Cristina Gálvez
Xabier Muñiz

Tècniques de laboratori

Itziar Erkizia
M^a Carmen García

Gestora de projectes i cohorts

Judith Dalmau

Bioestadístic

Víctor Urrea

PROJECTES GRIFOLS

CUTTING EDGE STRATEGIES ON HIV CURE (VIROCURE)

Investigador sènior: J. Martínez-Picado

Investigadores principals: María Salgado and Maria Carmen Puertas

Aquest projecte té els següents objectius:

— Desenvolupar i avaluar noves tecnologies de sensibilitat millorada (VIP-SPOT, mVOA, etc.) per detectar i quantificar la persistència viral en mostres de sang i teixits.

— Dissenyar i avaluar estratègies mèdiques destinades a aconseguir una remissió del VIH sense ART (és a dir, teràpies que combinin nous compostos antivirals i immunomoduladors que es provin en les nostres cohorts úniques amb reservoris virals extremadament baixos).

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

Investigador sènior: J. Martínez-Picado

Investigadora principal: Patricia Resa-Infante

En col·laboració amb: Nuria Izquierdo-Useros

— Generar una versió humanitzada del millor anticòs monoclonal de bloqueig murí (mAb) contra la proteïna Siglec-1, capaç de bloquejar la captura del VIH i la trans-infecció, així com la captura i fusió de partícules similars al virus de l'Ebola, processos essencials d'infecció en cèl·lules mieloides primàries.

— Desenvolupar nano-vehicles mitjançant biomaterials clínicament aprovats que permetin la construcció de nanopartícules amb finalitats terapèutiques. Veure si l'enginyeria de glicol de nanopartícules dissenyades per a ús clínic pot induir la reactivació de la latència del VIH-1 i desencadenar el control antiviral immunitari.

— Crear una plataforma de detecció basada en la capacitat del receptor Siglec-1 per diagnosticar la diferents virus amb embolcall i aïllar exosomes en biòpsies líquides de pacients amb càncer.

VARIABILITAT GENÈTICA I FENOTÍPICA DEL VIH I EL VHC

PRESENTACIÓ

La detecció del VIH-1 per part de la immunitat innata es pot donar a través de diversos mecanismes. Durant els darrers anys, hem demostrat que la capacitat i l'evolució de la replicació del VIH-1 poden ser modificades per la recodificació sinònima del genoma del virus (Martínez et al *Nucleic Acids Research* 2019, 47: 10506-10519). S'han suggerit biaixos de codons o parells de codons i el consegüent efecte sobre la traducció de l'ARNm com a possible explicació de l'atenuació del virus mitjançant substitucions sinònimes. Tot i això, les freqüències de dinucleòtids d'ARN del VIH-1, p.e. CpG/UpA, o codó pot afectar la resposta innata de l'hoste i, com a conseqüència, els mecanismes virals de latència i persistència. La comprensió dels mecanismes d'inducció de la resposta immunitària mediada per les freqüències de dinucleòtids d'ARN i l'ús de codons augmentarà la nostra comprensió de la latència, inflamació i patogènesi del VIH-1.

PROJECTES CONCEDITS 2020

Impact of synonymous HIV-1 genome recoding on virus immune response and latency

Finançament: Ministerio Español de Ciencia e Innovación (PID2019-103955RB-100)

Data d'inici-final: 06.20- 05.23

Supervisor de recerca: **Miguel Ángel Martínez**

Entitats participants: Irsicaixa

PREMIS I ASSOLIMENTS

Miguel Ángel Martínez, editor convidat per dirigir un número especial en la revista *Viruses* "Variació i evolució del VIH-1 i del VHC"

TESIS DOCTORALS

Títol: *Determinación del papel de los microRNAs en el desarrollo de daño hepático en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*

Autora: Daniela Buccione

Directora: Cristina Tural

Co-directora: **Miguel Angel Martínez**

Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Data: Dec 20

PATENTS PUBLICADES

Títol: *Human Helicase DDX3 Inhibitors as Therapeutic Agents JP6749344*

Inventors: **Annalaura Brai, Roberta Fazi, Cristina Tintori, Maurizio Botta, José Esté Araque, Miguel Angel Martinez, Javier Martinez, Andreas Meyerhans**

Data de registre: Sep 2020

Títol: *Human Helicase DDX3 Inhibitors as Therapeutic Agents US16/734,788*

Inventors: **Annalaura Brai, Roberta Fazi, Cristina Tintori, Maurizio Botta, José Esté Araque, Miguel Angel Martinez, Javier Martinez, Andreas Meyerhans**

Data de registre: Oct 2020

FITES 2020 I PERSPECTIVES DE FUTUR

Recentment, hem vist com les mutacions de codons sinònims afecten l'expressió de la proteïna Env del VIH-1 i la capacitat de replicació del virus. Hem canviat un únic codó, AGG per CGU, que es localitza a la regió codificadora gp41 (residus de nucleòtids env 2125 a 2127), i s'ha inclòs al silenciador d'empalmament intrònic del VIH-1. Aquest canvi ha abolit completament la replicació del virus i l'expressió d'Env. També hem trobat que canviar l'ús de codons a la regió gp120 mitjançant la inclusió d'un nombre augmentat de dinucleòtids CpG no afecta significativament l'expressió Env o la viabilitat del virus. Els nostres descobriments han demostrat que la recodificació sinònima és útil per alterar el fenotip viral i explorar la biologia del virus (Jordan-Paiz et al *Journal of Virology* 2020, 94: e01108-20).

Takata et al. van demostrar que un factor de restricció retroviral descrit prèviament, la proteïna antiviral de dit de zinc induïda per IFN (ZAP), reconeix el propi del no-propri mitjançant la detecció de dinucleòtids CpG en el genoma de l'ARN VIH-1 (Takata et al *Nature* 2017, 550: 124-127). Com que el VIH-1 i altres virus d'ARN tenen una composició dinucleòtica CpG baixa, això pot establir l'escenari per a ZAP (i altres proteïnes relacionades) com a motor important en l'evolució dels genomes del virus d'ARN. Takata et al. van codificar sinònimament el genoma del VIH-1 i van trobar que la supressió de dinucleòtids CpG és essencial per a la replicació del VIH-1. Interessantment, els resultats del nostre grup suggereixen que una freqüència augmentada de dinucleòtids CpG no sempre és perjudicial per al VIH-1 (manuscrit de Jordan-Paiz et al en preparació pel 2021). Per tal de conèixer la implicació de ZAP en el fenotip dels mutants codificats sinònimament, ens vam dirigir a ZAP amb siRNA específics. Es van obtenir dos bons resultats amb els mutants codificats sinònimament. En primer lloc, el virus WT va reduir la seva replicació en absència de ZAP, suggerint que ZAP és més aviat un co-factor del virus en lloc d'una proteïna antiviral o que hi ha un altre factor implicat en l'activitat duta a terme per ZAP. En segon lloc, els mutants amb un augment significatiu del nombre de CpG no van augmentar la seva capacitat de replicació en absència de ZAP. Aquests resultats mostren que el paper del ZAP, així com la freqüència del dinucleòtid CpG, en la replicació del VIH-1 està lluny d'estar completament dilucidat. Hipotetitzem que quan els CpG es localitzen en una regió específica d'ARN del VIH-1, la inhibició de ZAP permet la replicació viral dels virus enriquits en CpG (factor de restricció), mentre que la inhibició de ZAP pot disminuir el creixement viral dels virus WT o dels virus enriquits de CpG en un altra regió del genoma (co-factor viral).

De manera interessant, el SARS-CoV-2 està restringit per ZAP (Nichoua et al *Mbio* 2020, 11: e01930-20). A més, també s'ha observat una deficiència extrema de CpG al SARS-CoV-2 en comparació amb altres

coronavirus (Xia Mol Biol Evol 2020, 37: 2699-2705). Esperem analitzar in silico l'evolució de la freqüència de CpGs i la freqüència de les substitucions sinònimes a les seqüències del genoma complet del SARS-CoV-2 dipositades a la base de dades GISAID a partir de la pandèmia de la COVID-19.

En relació amb el nostre treball amb el VHC, continuem explorant si els microRNA circulants (miRs) poden ser biomarcadors de la progressió de la malaltia hepàtica en pacients infectats pel VIH-1. La manca de biomarcadors disponibles per diagnosticar i predir les diferents etapes de les malalties hepàtiques, com ara NAFLD i NASH, amb una estratègia no invasiva és actualment un dels principals reptes als quals s'enfronten els metges. Hem realitzat una anàlisi de seqüenciació profunda a gran escala d'expressió de sRNA en mostres de plasma de pacients co-infectats amb VIH-1/VHC que no presentaven fibrosi hepàtica en el moment de l'obtenció de les mostres. És important destacar que després de deu anys la meitat dels pacients esmentats van desenvolupar fibrosi hepàtica (F2-4) i alguns van romandre sense signes de fibrosi hepàtica (F0-1). En el moment de l'obtenció de les mostres, no hi havia diferències clíniques significatives entre els pacients que progressaven amb la fibrosi hepàtica i els que no progressaven (p.e. edat, AST, ALT, GGT, plaquetes, FIB-4, fibrosi hepàtica). Vam identificar set miRs (100-5p, 192-5p, 99a-5p, 122-5p, 125b-2-3p, 1246 i 194-5p) que estaven molt correlacionats amb la progressió a la fibrosi hepàtica. Aquests set miRs van detectar progressió de la fibrosi hepàtica amb una zona sota la corba (AUC) de 0,910-0,806. Dos miRs, 100-5p i 192-5p, que van mostrar els millors valors d'AUC, van donar una sensibilitat del 88% i una especificitat del 85% per detectar la progressió de la fibrosi hepàtica (Franco et al 2020). Els nostres resultats demostren el potencial dels miRs circulants com a biomarcadors en la progressió de la lesió hepàtica en pacients infectats pel VIH.

Un cop establerta la infecció pel SARS-CoV-2, el curs clínic de la COVID-19 és variable, cosa que dificulta tant la identificació com el triatge de casos. Hipotitzem que els miRs plasmàtics en circulació poden ser possibles biomarcadors de la inflamació de la COVID-19, la coagulació, la progressió de malalties pulmonars



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Miguel Ángel Martínez

Investigadora post-doctoral
Sandra Franco

i d'altres òrgans. Amb aquesta finalitat, estem realitzant anàlisis de seqüenciació profunda a gran escala dels nivells de sRNA en mostres de plasma de pacients amb COVID-19. Actualment, estem analitzant mostres de pacients hospitalitzats amb simptomatologia greu i amb una mostra disponible en el moment de l'ingrés a l'hospital.

1

PROJECTE DE
RECERCA AMB
FINANÇAMENT
COMPETITIU
CONCEDIT

5

ARTICLES CIENTÍFICS
PUBLICATS I REVISATS
PER PARELLS

VIROLOGIA I IMMUNOLOGIA CEL·LULAR (VIC)

PROJECTES CONCEDITS 2020

Desenvolupament de proteïnes de fusió Fc contra SARS-COV-2

Finançament: Generalitat de Catalunya

Entitats participants: IrsiCaixa, CReSA, BSC, IGTP

Data d'inici-final: 06.20 - 12.20

Supervisor de recerca: Julià Blanco

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: VIC i IgG

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

Finançament: ISCIII

Entitats participants: IrsiCaixa, ISCII, IGTP

Data d'inici-final: 01.21 - 12.23

Supervisor de recerca: Julià Blanco

PREMIS I ASSOLIMENTS

Julià Blanco s'uneix al Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al Seguiment Científic de la COVID-19. Aquest grup ha estat impulsat per ISGlobal, el Col·legi de Metges de Barcelona, i compta amb la col·laboració de l'Associació Catalana d'Entitats de Recerca (ACER)

Julià Blanco és membre de la Junta de Bioseguretat d'IrsiCaixa

Julià Blanco és membre de la Junta de Bioseguretat de l'IGTP

Julià Blanco és membre del Grup de Treball sobre la Carrera Científica de l'IGTP

Julià Blanco és membre del Grup de Treball sobre Igualtat de Gènere d'IrsiCaixa

Ferran Tarrés és membre del Grup de Treball de Formació d'IrsiCaixa

PRESENTACIÓ

El grup de Virologia i Immunologia Cel·lular té com a objectiu final el desenvolupament de vacunes capaces de protegir contra la infecció pel VIH. Un segon objectiu és la definició d'estratègies de tractament (basades en anticossos o moduladors inflamatoris) que contribueixin a la curació funcional o l'eradicació del virus en persones amb la infecció pel VIH.

En els darrers anys, el nostre treball centrat en el VIH s'ha ampliat a altres malalties rellevants com el càncer o diverses malalties infeccioses. L'any **2020**, degut a la nova pandèmia causada per la COVID-19, l'estudi del SARS-CoV-2 va ser un nou i rellevant focus addicional de la nostra investigació. En aquest context, el grup ha continuat desenvolupant tres línies principals de recerca:

Resposta humoral contra la glicoproteïna de l'embolcall del VIH (Env)

— Hem realitzat una avaluació completa de sèrums per identificar respostes neutralitzants i no neutralitzants contra el VIH. Aquest treball proporcionarà informació valuosa sobre les respostes naturals contra la glicoproteïna Env del VIH.

— Hem demostrat el paper de Env en el dany immunològic. Aquest treball s'ha ampliat amb la científica visitant Silvia Pérez.

— Desenvolupament d'anticossos sintètics. AlbaJuna Therapeutics ha traslladat el seu coneixement a primats no humans i ha iniciat la producció GMP (Good Manufacturing practices) d'anticossos terapèutics anti-VIH.

Plataforma de vacunes VLPs i desenvolupament de vacunes, com la preventiva contra el VIH

— L'estudi de vacunes preventives contra el VIH (nou projecte PI20/00093) està desenvolupant nous antigens basats en seqüències d'Env específiques (en col·laboració amb l'ISCIII i el BSC).

— Vacunes contra virus respiratoris. La nostra col·laboració amb MSD està provant actualment la immunogenicitat de les nostres VLP (de l'anglès Virus Like Particles) en un context no retroviral.

— Vacunes contra el càncer. Aquest projecte clau, realitzat en col·laboració amb Leticia de Mattos Arruda, té com a objectiu generar respostes immunitàries per combatre el càncer. Ja hi ha nous models animals i una estratègia de disseny de vacunes (en col·laboració amb el BSC).

Investigació en COVID-19

Hem centrat la nostra recerca en l'estudi de les respostes immunitàries humorals contra el SARS-CoV-2 i la comprensió del seu rol protector i patogènic.

FITES 2020 I PERSPECTIVES DE FUTUR

Consorci CBIG

Tot el coneixement acumulat durant els darrers 20 anys en la caracterització de les respostes humorals, la patogènesi i la investigació i aplicació de vacunes, ens ha permès respondre ràpidament a l'amenaça de la COVID-19. Aquest esforç es va cristal·litzar en un gran consorci que incloïa BSC i CReSA, amb el suport financer de GRIFOLS.

Noves plataformes de recerca

En aquesta línia de recerca hem desenvolupat el primer assaig de neutralització del SARS-CoV i del SARS-CoV-2 a Barcelona mitjançant pseudovirus basats en el VIH. També hem contribuït al desenvolupament del nou laboratori de bioseguretat de nivell 3 en el Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge de Catalunya (CMCiB) del campus de Can Ruti per desenvolupar models murins d'infecció pel SARS-CoV-2. Aquestes plataformes úniques són eines indispensables per a la vacuna CBIG i els programes de desenvolupament d'anticossos terapèutics.

Immunomodulació en persones amb VIH

Tot i els esforços invertits en la investigació contra la COVID-19, les teràpies contra el VIH continuen sent una prioritat i hi ha diverses col·laboracions amb equips clínics i bàsics que mantenen aquesta línia d'investigació, com la feina duta a terme conjuntament amb la Unitat Clínica del VIH de l'Hospital Germans Trias i Pujol, **IrsiCaixa**, ISGlobal i la RIS (Red Española de Investigación en Sida).

Després d'una redefinició de les àrees de recerca del grup de Virologia i Immunologia Cel·lular d'**IrsiCaixa**, s'ha donat una gran prioritat a les següents línies de recerca:

— La plataforma de vacunes VLP és la base de diferents estratègies de vacuna:

a. Generar nou coneixement en VIH-1 (FIS PI20/00093 project)

b. Vacunes RSV (Respiratory syncytial virus), una prioritat per demostrar el potencial de la nostra plataforma

c. Vacunes contra el càncer, un gran projecte en col·laboració amb diferents equips

— Cap a un assaig clínic de fase I amb anticossos monoclonals.

a. Aquest és el projecte principal d'AlbaJuna Therapeutics.

— La recerca en COVID-19 es centra en la coordinació del consorci CBIG, que combina les següents prioritats de recerca

INVESTIGADORS
QUE VAN
CANVIAR
LES SEVES
PRIORITATS PER
LLUITAR CONTRA
LA COVID-19

15

>2000

MOSTRES DE
COVID-19
PER TESTAR
ANTICOSSOS
NEUTRALITZANTS

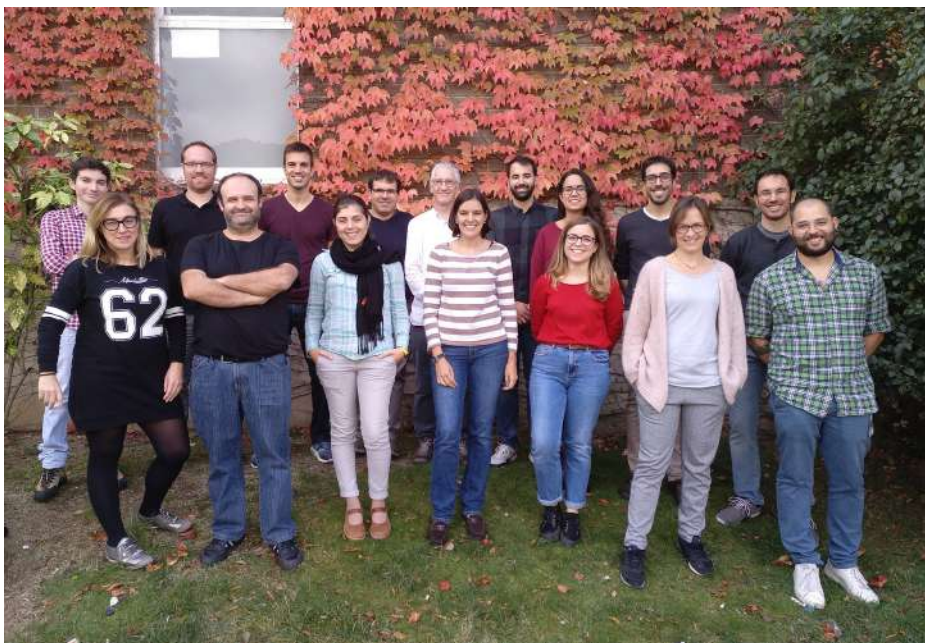
2

NOUS GRUPS
DE RECERCA
A IRSICAIXA
LIDERATS
PER ANTICS
INVESTIGADORS
DE VIC

a. Entendre les respostes immunitàries contra el SARS-CoV-2 (durabilitat dels anticossos)

b. Desenvolupar anticossos sintètics com a tractament terapèutic i/o preventiu

c. Aplicar la nostra tecnologia basada en VLPs per la recerca d'una vacuna



INVESTIGADOR PRINCIPAL Julià Blanco

Investigador associat

Jorge Carrillo

Investigadors post-doctorals

Carmen Aguilar

Benjamin Trinité

Investigadors pre-doctorals

Montserrat Jiménez

Ferran Tarrés

Edwards Pradenas

Raquel Ortiz

Ana Barajas

Tècnics de laboratori

Silvia Marfil

Ismael Varela

Carla Rovirosa

Bioestadístic

Víctor Urrea

Investigadora visitant

Silvia Pérez

AlbaJuna Therapeutics, SL

Ester Aparicio, Víctor Casanova,
Francesc Cunyat, Wilmar Castillo,
Cristina Val

PROJECTES GRIFOLS

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

Investigadors sèniors: Julià Blanco i
Jorge Carrillo

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

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

Investigadors sèniors: Julià Blanco i
Jorge Carrillo

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

El grup se centra en les següents línies de recerca:

Patogènesi del VIH en teixits limfoides

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

Càncer de bufeta

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

COVID-19

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

PROJECTES CONCEDITS 2020

Macrophages autophagy as a MoA of IVIG

Finançament: Grifols

Data d'inici-final: 09.20 - 07.21

Supervisors de recerca: **Jordi**

Senserrich, Cecília Cabrera,

Bonaventura Clotet

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el

projecte: VITI, VIC, IgG

FITES 2020 I PERSPECTIVES DE FUTUR

L'any **2020**, el nostre grup va aconseguir el següent:

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

7 PROJECTES EN CURS

Patogènesi del VIH i teixit limfoide

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

Càncer de bufeta

Estratègies terapèutiques per millorar el tractament amb BCG.

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

SARS-CoV-2 (COVID-19)

- Seguiment d'una cohort de dones embarassades infectades per SARS-CoV-2.
- Col·laboració amb el grup ViHIT d'**IrsiCaixa** per estudiar el paper del receptor ACE2 en la infecció per SARS-CoV-2.
- Configuració de cultius de teixit pulmonar humà en 3D: cultius d'explant de teixit i organoids amb infecció in vitro pel SARS-CoV-2.
- Caracterització de la resposta immunitària innata en nens infectats amb SARS-Cov2 (en col·laboració amb l'Hospital Sant Joan de Déu).



INVESTIGADORA PRINCIPAL

Cecilia Cabrera

Investigador post-doctoral
Jordi Senserrich

Investigadora pre-doctoral
Sònia Pedreño

Tècnica de laboratori
Elisabet García

PROJECTE GRIFOLS

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

Investigadora sènior: Cecilia Cabrera

Objectius:

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

GRUP D'IMMUNOLOGIA (IGG)

PROJECTES CONCEDITS 2020

Development of a vaccine and therapeutics platform applied to the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): efficacy testing in different animal models

Finançament: Grifols

Data d'inici-final: 03.20- 03.21

Supervisor de recerca: **Jorge Carrillo**

Entitats participants: IrsiCaixa, IRTA-CReSA, BSC

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: IgG, VIC, PISTA

Altres organitzacions implicades: CMCiB

Development of a new SARS-CoV-2 vaccine

Finançament: Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Data d'inici-final: 01.20 - 12.20

Supervisor de recerca: **Jorge Carrillo**

Entitats participants: IrsiCaixa, IRTA-CReSA, BSC

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: IgG, VIC, PISTA

Altres organitzacions implicades: CMCiB

Characterization of the humoral response to SARS-CoV-2. Implication for vaccine development

Finançament: campanya de mecenatge YoMeCorono

Data d'inici-final: 05.20 - 12.21

Supervisor de recerca: **Jorge Carrillo**

BEQUES CONCEDIDES 2020

Ajuts per a la contractació de personal investigador novell

Finançament: AGAUR

Data d'inici-final: 05.20 - 04.23

Estudiant becat: Carlos Ávila

Supervisor de recerca: **Julià Blanco, Jorge Carrillo**

PRESENTACIÓ

El grup d'Immunologia és un nou grup de recerca a **IrsiCaixa**, dirigit pel doctor Jorge Carrillo. Tot i que el principal interès del grup és estudiar el sistema immunitari en les malalties infeccioses (en particular, VIH-1, SARS-CoV-2 i sífilis), el grup també està realitzant activitats de recerca relacionades amb la immuno-oncologia, la immunologia bàsica i l'autoimmunitat. Tots aquests projectes de recerca es duen a terme en col·laboració amb altres investigadors dins i fora d'**IrsiCaixa**.

FITES 2020

— **Recerca realitzada sobre la COVID-19.** La nostra activitat de recerca relacionada amb la COVID-19 es basa en la caracterització de la immunopatogènesi del SARS-CoV-2 i en les respostes immunes provocades després de la infecció en models humans i animals. També estem treballant en noves eines per al diagnòstic, l'avaluació de nous tractaments—com l'ús d'IVIG—i el disseny i desenvolupament de vacunes COVID-19. A principis del **2020**, hi havia una necessitat urgent d'identificar les persones infectades per limitar les noves infeccions i controlar l'actual pandèmia de la COVID-19. Per aquest motiu, i per investigar més a fons la resposta humoral provocada per la infecció del SARS-CoV-2, hem dissenyat una prova ELISA per detectar anticossos IgG, IgA i IgM contra diversos antigens del SARS-CoV-2 (la proteïna de la "spike", així com S1, S2, i les subunitats del domini d'unió al receptor (RBD) i la proteïna de la nucleocàpsida). A més, com que els recursos disponibles eren limitats, vam començar a produir els antigens del SARS-CoV-2 més rellevants.

Utilitzant l'ELISA descrit anteriorment, recentment hem identificat que la resposta humoral inicial provocada contra el SARS-CoV-2 es caracteritza per un augment precoç d'anticossos anti-S2 en presència dels isotips IgM, IgG i IgA. A més, els individus infectats pel SARS-CoV-2 desenvolupen una resposta humoral neutralitzadora precoç. Aquests anticossos neutralitzants estan dirigits principalment a S1 i RBD.

— **Recerca realitzada sobre la infecció pel VIH-1.** Al camp del VIH-1 continuem treballant en la caracterització de la resposta humoral en individus infectats pel VIH-1. El projecte PI18/01332 "Identificació, aïllament i caracterització d'anticossos que interfereixen amb la neutralització en individus infectats pel VIH" està progressant correctament. Els resultats d'aquest estudi podrien permetre esbrinar si el desenvolupament d'anticossos interferents neutralitzants (NIAbs) són un mecanisme utilitzat pel VIH per evitar la resposta humoral. Aquest coneixement pot ser un punt clau per al futur disseny d'immunògens de les vacunes, per tal de millorar la resposta neutralitzadora contra el VIH. A més, atès que els nivells elevats de NIAbs podrien dificultar la capacitat terapèutica dels anticossos neutralitzants. Aquest estudi pot ser molt útil per a la identificació dels pacients amb VIH que es poden beneficiar de la immunoteràpia basada en anticossos neutralitzants.

— **Recerca realitzada sobre el desenvolupament de vacunes.** Durant aquest darrer any, hem estat treballant en el desenvolupament d'una vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en la proteïna "spike" modificada. Aquesta vacuna és capaç d'induir anticossos neutralitzants i actualment estem avaluant la seva capacitat protectora en dos models animals diferents: el ratolí K18-ACE2 i l'hàmbster daurat siria.

— **Immunologia bàsica, immuno-oncologia i malalties autoimmunes.** A més del nostre treball en el camp de les malalties infeccioses, també hem col·laborat amb el Dr. Andrea Cerutti en la caracterització del paper de TACI en la generació de la resposta IgA independent de les cèl·lules T a bacteris comensals a l'intestí. A més, també

hem contribuït a establir el paper dels limfòcits B i dels anticossos en el desenvolupament de la síndrome de Sjögren (Col·laboració amb el Dr. Pablo Engel). El nostre treball en el camp de la immuno-oncologia s'ha centrat en el desenvolupament d'immunoteràpies personalitzades mitjançant neoantígens (en col·laboració amb la Dra. Leticia De Mattos), així com en l'avaluació de les respostes immunes en pacients tractats amb inhibidors del punt de control (en col·laboració el el Dr. Rafael Rosell i la Dra. María Gonzalez Cao) i el paper de CD5L en el desenvolupament del càncer hepàtic (col·laboració amb Maria-Rosa Sarrias).

PERSPECTIVES DE FUTUR

En termes generals, esperem consolidar les nostres línies de recerca i enfortir les nostres col·laboracions nacionals i internacionals. El nostre objectiu prioritari serà accelerar el desenvolupament de la vacuna de la COVID-19. A més, realitzarem alguns experiments per avaluar l'efecte dels inhibidors dels punts de control sobre el desenvolupament de la resposta immune. Finalment, esperem concloure el nostre estudi sobre el paper dels anticossos neutralitzants interferents en la infecció pel VIH-1.

3 PROJECTES EN CURS



INVESTIGADOR PRINCIPAL

Jorge Carrillo

Investigadores post-doctorals

Erola Ainsua

Maria Luisa Rodríguez

Investigador pre-doctoral

Carlos Ávila

RECERCA TRANSLACIONAL EN IMMUNOLOGIA I ENVELLIMENT (TRIA)

PROJECTES CONCEDITS 2020

[Aging with HIV infection: causes and consequences of the premature immunoeating](#)

Finançament: Gala People in Red (filantropia)

Data d'inici-final: 2020-2021

Supervisora de recerca: **Marta Massanella**

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS

[Persistent COVID-19 symptoms after viral clearance: manifestations and immunological alterations. Cohort KING](#)

Finançament: campanya de mecenatge

YoMeCorono

Data d'inici-final: 2020-2021

Supervisora de recerca: **Marta Massanella,**

Lourdes Mateu

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS

[Protective immune responses against SARS-CoV-2 developed by recovered elders living in nursing homes. Cohort CoronAVI@](#)

Finançament: campanya de mecenatge

YoMeCorono

Data d'inici-final: 2020-2021

Supervisora de recerca: **Marta Massanella,**

Nuria Prat

Entitats participants: IrsiCaixa, DAP-MN

[IrsiCaixa SARS-CoV-2 Cohorts- The KING cohort and CoronAVI@S](#)

Finançament: campanya de mecenatge

YoMeCorono

Data d'inici-final: 2020-2021

Supervisora de recerca: **Marta Massanella,**

Nuria Prat

Entitats participants: IrsiCaixa, FLS

PREMIS I ASSOLIMENTS

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

PRESENTACIÓ

TRIA se centra en estudis translacionals per investigar la remodelació del sistema immunitari durant el procés d'envelliment en el context de malalties infeccioses. Per tant, el nostre grup se centra en dues línies principals de recerca:

— Inflamació i immunosenescència durant la infecció pel VIH.

Malgrat la gran millora del benestar per la teràpia antiretroviral (TAR), la prevalença de comorbiditats associades a l'edat i afeccions relacionades amb l'edat és més elevada en la població infectada pel VIH. El nostre objectiu és estudiar aquest accentuat envelliment i caracteritzar les disfuncions immunes i l'alteració del metabolisme dels individus tractats amb TAR per millorar la qualitat de vida de les persones que viuen amb el VIH.

— **Immunopatogènesi de la COVID-19.** El nostre objectiu és caracteritzar els mecanismes immunopatogènics associats a la infecció pel SARS-CoV-2 i els mecanismes immunitaris de protecció, per tal de desenvolupar noves estratègies terapèutiques per reduir la mortalitat. A més, un nombre substancial de pacients amb COVID-19 experimenten símptomes heterogenis que persisteixen durant mesos. Per tant, també pretenem desxifrar la immunologia que hi ha darrere d'aquesta COVID persistent. Finalment, estem explorant les respostes immunes protectores desenvolupades per ancians recuperats de COVID-19, que viuen en residències per a la gent gran.

Treballant en estreta col·laboració amb la unitat de Malalties Infeccioses de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i la Direcció d'Atenció Primària de la Metropolitana Nord, l'objectiu final és entendre millor la desregulació immune i la immunosenescència associades a l'edat, per tal d'identificar estratègies de rejuveniment immunitari, la resposta eficaç a la vacunació i tractaments amb èxit en la població gran.

FITES 2020

Inflamació i immunosenescència durant la infecció pel VIH

— Hem establert una col·laboració amb la Dr. Negrodo de la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses (FLS) per caracteritzar el sistema immunitari i la immunosenescència (inclosa la durada dels telòmers) en persones majors de 50 anys (cohort OVER50).

— En col·laboració amb la Dra. Negrodo (FLS) i el Dr. Martin (UAB), estem caracteritzant les alteracions dels mecanismes de reparació de l'ADN en persones grans infectades pel VIH i l'associem a l'accentuada immunosenescència.

COVID-19

— Establiment, seguiment i coordinació de la cohort KING, que inclou individus infectats pel SARS-CoV-2 amb diferents nivells de gravetat (des d'asimptomàtics fins a crítics). Tots els grups d'**IrsiCaixa** es beneficien d'aquesta cohort.

— Estem explorant el paper de les cèl·lules NK en la lluita mundial contra la COVID-19, limitant l'activació hiperimmune general.

— Estem avaluant la resposta immune dels no seroconvertidors, individus infectats pel SARS-CoV-2 però que no van desenvolupar una resposta humoral, en col·laboració amb la Dra. Julia Garcia-Prado.

— En col·laboració amb la Dra. Mateu (FLS), estem estudiant les immunodisfuncions de les persones que pateixen COVID persistent,

amb simptomatologia que perdura malgrat l'aclariment viral.

— En col·laboració amb la Direcció d'Atenció Primària- Metropolitana Nord (DAP-MN), hem establert amb èxit la cohort CoronAVI@S, reclutant gent gran que viu en residències per a la gent gran i que s'hagin recuperat de la COVID-19. Estem caracteritzant les respostes immunes i avaluant la immunitat a llarg termini d'aquestes persones recuperades per tal de determinar respostes protectores en la població més vulnerable.

— En col·laboració amb Progenika-Grifols, HUGTiP i DAP-MN, estem avaluant si una estratègia, en fase de prova, per a la detecció rutinària del SARS-CoV-2 del personal que presta serveis en residències per a la gent gran impedeix brots en aquests centres, reduint costos i augmentant alhora el rendiment de les proves sense perdre sensibilitat.



PERSPECTIVES DE FUTUR

Envelliment amb VIH

Seguirem caracteritzant l'accentuat procés d'envelliment immunològic i la immunosenescència de les persones tractades amb TAR infectades pel VIH. L'objectiu general és determinar l'origen de les seves disfuncions immunològiques, que conduiran al desenvolupament de noves estratègies senolítiques. També explorarem com el procés d'envelliment natural en les persones que viuen amb el VIH induïx canvis en la naturalesa del reservori viral.

Lluitant contra la COVID-19

Continuarem la nostra recerca sobre la infecció pel SARS-CoV-2, especialment en pacients recuperats amb simptomatologia persistent. L'evidència del pacient també indica que un bon tractament inicial de la síndrome de fatiga post viral redueix la probabilitat que això es converteixi en síndrome d'encefalomièlitis miàlgica/fatiga crònica, que és un deteriorament crònic. Amb les àmplies dades recopilades sobre la COVID-19 persistent, implementarem estratègies d'intervenció pilot que ajudaran a reduir la simptomatologia persistent per millorar la qualitat de vida dels pacients recuperats.

1

GRUP EMERGENT
CENTRAT EN ESTUDIS
SOBRE L'ENVELLIMENT

3

INVESTIGADORES JOVES
MOTIVADES I AMB
TALENT

3

ESTUDIS CLÍNICS PER
ESTUDIAR EL VIH I EL
SARS-COV-2

INVESTIGADORA PRINCIPAL

Marta Massanella

Investigadora post-doctoral
Maria Nevot

Investigadora pre-doctoral
Macedonia Trigueros

IMMUNITAT A PATÒGENS, SENYALITZACIÓ I APLICACIONS TERAPÈUTIQUES (PISTA)

PRESENTACIÓ

El món s'ha tornat particularment vulnerable als patògens emergents que prosperen en noves àrees geogràfiques a causa de les tendències de la globalització i el canvi climàtic. Tot i que les defenses de les persones poden protegir de les malalties infeccioses, els patògens evolucionen per contrarestar la immunitat humana. L'objectiu del nou grup PISTA és entendre la biologia subjacent i els aspectes bàsics de la infecció humana per desenvolupar noves estratègies terapèutiques contra amenaces futures. Per tant, som un grup emergent que estudia virus emergents per orientar el disseny racional de tractaments antivirals amplis. La nostra recerca s'emmarca dins de dues línies estratègiques impulsades per **IrsiCaixa**: la immunopatogènesi i l'estudi d'altres malalties.

Per estudiar virus emergents, el nostre grup col·labora amb socis acadèmics, investigadors clínics de l'Hospital Germans Trias i Pujol i diferents indústries per reunir estratègies antivirals innovadores i noves solucions per contrarestar les amenaces microbianes.

FITES 2020

El nostre equip va començar a treballar quan la pandèmia de la COVID-19 va arribar a Europa el febrer de **2020**, de manera que vam dedicar immediatament els nostres esforços a estudiar el nou coronavirus. Hem reunit esforços per donar una resposta conjunta des d'**IrsiCaixa** contra el SARS-CoV-2. Formem part del consorci CBIG creat pel Dr. Clotet per identificar noves teràpies, anticossos i vacunes en col·laboració amb l'IRTA-CReSA i el Centre de Supercomputació de Barcelona, gràcies al suport de Grifols. En particular, el nostre grup s'ha centrat en l'estudi de nous antivirals contra el SARS-CoV-2 mentre buscava nous agents immunomoduladors que poguessin ajudar a evitar la progressió severa de la COVID-19. Al llarg d'aquests mesos, hem establert nombroses eines que donen suport a la investigació de tots els equips implicats en el consorci, inclòs el desenvolupament de diferents assajos cel·lulars per provar antivirals i immunomoduladors que s'estan provant en diferents models animals per estudiar la patogènesi viral i el potencial clínic de tots els compostos identificats al llarg del projecte.

Durant aquest any, hem treballat en les següents activitats:

— Prioritzar els agents aprovats per a l'ús clínic que puguin ser reutilitzats i emprats contra el SARS-CoV-2 en col·laboració amb el consorci CBIG i especialment amb la Dra. Júlia Vergara-Alert i el Dr. Joaquim Segalés, de l'IRTA-CReSA, amb qui estudiem l'eficàcia dels compostos més prometedors en un model murí ACE2 humanitzat. Aquesta línia d'investigació ha conduït a la identificació de potents antivirals com l'Aplidina, un compost clínicament aprovat que ja s'ha avaluat en estudis de fase II de COVID-19 en què han participat activament el Dr. Roger Paredes i el seu equip a la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses.

— Desenvolupar nous models cel·lulars per estudiar les diferents vies d'entrada del SARS-CoV-2 i identificar l'eficàcia terapèutica dels inhibidors d'entrada en diferents dianes cel·lulars. Aquests models cel·lulars s'utilitzen ara

PROJECTES CONCEDITS 2020

Fostering prophylactic and therapeutic strategies to fight the SARS-CoV-2 pandemic

Finançament: Grifols

Data d'inici-final: 03.20- 03.22

Supervisors de recerca: Bonaventura Clotet, Julià Blanco, Jorge Carrillo, **Nuria Izquierdo-Useros**, Joquim Segalés, Júlia Vergara-Alert, Alfonso Valencia, Victor Guallard

Entitats participants: IrsiCaixa, IRTA-CReSA, BSC

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: PISTA, VIC, IgG

Antiviral activity of HCV protease inhibitors against SARS-CoV-2

Finançament: IQS

Data d'inici-final: 2020

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

Entitats participants: IrsiCaixa, IRTA-CReSA

Antiviral activity of Aplidin

Finançament: Pharma Mar

Data d'inici-final: 2020-2021

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

Entitats participants: IrsiCaixa, IRTA-CReSA

Grups d'IrsiCaixa involucrats en el projecte: PISTA, VIC, IgG

Immunomodulators for SARS-CoV-2

Finançament: Mynoryx

Data d'inici-final: 2020-2021

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

Entitats participants: IrsiCaixa

Antivirals for SARS-CoV-2

Finançament: ABIVAX

Data d'inici-final: 2020-2021

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

Entitats participants: IrsiCaixa

Novel antiviral approaches against SARS-CoV-2

Finançament: Dentaïd

Data d'inici-final: 2020-2021

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

Entitats participants: IrsiCaixa

Novel inhibitors of the inflammasome for the mitigation of SARS-CoV-2 pathogenic effects in human type II pneumocytes and transgenic mouse models

Finançament: ISCIII

Data d'inici-final: 2020-2021

Supervisor de recerca: Timothy Thomson Okatsu

Entitats participants: IrsiCaixa, CSIC

Altres organitzacions implicades: IIBB (Barcelona), Mount Sinai-Icahn School of Medicine (New York)

PREMIS I ASSOLIMENTS

Susana Benet, premi per assistir al simposi Keystone sobre tuberculosi: immunitat i evasió immunitària.

Nuria Izquierdo-Useros, membre del comitè de revisió de la revista Membranes MDPI i col·laboradora de l'"Asociación de Mujeres Investigadoras y Tecnólogas"

Nuria Izquierdo-Useros, membre del comitè organitzador de la segona edició del Dia de la Dona en la Ciència al Campus Can Ruti.

Nuria Izquierdo-Useros, membre del comitè de revisió de subvencions d'Amfar per als primers projectes COVID-19 finançats per aquesta fundació.

en els estudis de neutralització dirigits pel Dr Julià Blanco.

— Estudiar dianes cel·lulars primàries rellevants per a la immunopatogènesi de la COVID-19, que actualment se centra en les cèl·lules renals en col·laboració amb el laboratori de Nefrologia Experimental i Transplantament de la Clínica Hospitalària amb els Dr Beatriu Bayes, Fritz Diekmann, Elisenda Banon i Maria José Ramirez.

— Comprovar l'eficàcia antiviral de noves estratègies terapèutiques desenvolupades per diferents col·laboradors, incloent: 1) El Dr. Paul Christou, professor d'investigació ICREA de la Universitat de Lleida, que utilitza estratègies biotecnològiques per generar plantes amb el genoma editat amb productes farmacèutics recombinants d'alt valor que estem provant contra el SARS-CoV-2; 2) El Dr. Victor. M. González de l'Hospital Ramón y Cajal (Madrid) que ha dissenyat diversos aptàmers per interferir en l'entrada del SARS-CoV-2, 3) La Dra. Cristina Risco del CNB-CISC (Madrid), que ha prioritzat diversos antivirals que funcionen amb altres coronavirus i que estem provant ara pel SARS-CoV-2 i 4) El Dr Timothy Thomson del CSIC (Barcelona) que ha seleccionat nous inhibidors de l'inflamasoma per mitigar els efectes patògens del SARS-CoV-2.

— Cercar nous agents immunomoduladors que puguin disminuir la tempesta de citocines induïda pel SARS-CoV-2 en pacients amb la COVID-19 en estat crític. Hem creat una plataforma in vitro per detectar l'alliberament de citocines induïda pel SARS-CoV-2 i hem utilitzat aquesta plataforma per identificar nous agents immunomoduladors en col·laboració amb la companyia farmacèutica Mynorix.

— Participar en un estudi clínic prospectiu realitzat en col·laboració amb la Dra Pedro-Botet, cap de la secció de malalties infeccioses de l'Hospital Germans Trias i Pujol, i el grup IgG d'IrsiCaixa. En aquest estudi hem avaluat el resultat de pacients hospitalitzats amb pneumònia deguda a la COVID-19 tractats amb teràpia d'immunoglobulina a dosis elevades. Les dosis elevades d'IVIG van reduir la inflamació, van augmentar els valors de PaO₂/FiO₂, van permetre la recuperació del nivell de limfòcits i van millorar els infiltrats pulmonars. Tot i que seran necessaris assajos clínics controlats i aleatoris per confirmar aquesta observació, la identificació de tractaments com l'IVIG per les seves propietats immunomoduladores serà clau per evitar la progressió de la pneumònia causada per la COVID-19 a insuficiència respiratòria greu.



INVESTIGADORA PRINCIPAL Nuria Izquierdo-Users

Investigador post-doctoral
Daniel Pérez-Zsolt

Investigadora pre-doctoral
Susana Benet

Tècnica de laboratori sènior
Jordana Muñoz-Basagoiti

PERSPECTIVES DE FUTUR

Consolidarem la nostra línia de recerca sobre estratègies antivirals contra el SARS-CoV-2 i altres coronavirus en col·laboració amb noves empreses farmacèutiques i indústries associades que vulguin provar solucions innovadores per al control de la pandèmia actual. A més, ara iniciem una col·laboració amb la unitat de Proteòmica de l'IJC per analitzar els canvis rellevants induïts en dianes cel·lulars clau per desxifrar les vies moleculars implicades en la infecció pel SARS-CoV-2 i identificar noves dianes terapèutiques.

1 NOU EQUIP AMB 4 INVESTIGADORS PER COMBATRE UN NOU VIRUS

5 ARTICLES REVISATS PER PARELLS I 7 MANUSCRITS EN FASE DE REVISIÓ EN EL NOSTRE PRIMER ANY DE TRAJECTÒRIA

8 XERRADES I PRESENTACIONS ORALS ON HAN PRESENTAT TOTS ELS MEMBRES DEL GRUP PISTA

NEOANTÍGENS I VACUNES TERAPÈUTIQUES CONTRA EL CÀNCER (NEOVA CAN)

PROJECTES CONCEDITS 2020

Genoma e immunoepítidoma de biopsia líquida: una nueva perspectiva para el desarrollo de vacunas personalizadas contra el Cáncer de Mama Metastásico

Finançament: Ayuda Merck Investigación Clínica en Inmuno-oncología

Data d'inici-final: 07.20- 07.22

Supervisora de recerca: **Leticia de Mattos-Arruda**

Entitats participants: IrsiCaixa, ICO-Badalona, Hospital Quiron Dexeus

PREMIS I ASSOLIMENTS

Leticia De Mattos-Arruda, Editora Associada de l'ESMO Open, una revista de la *European Society for Medical Oncology*

Leticia De Mattos-Arruda, Membre del professorat d'ESMO del grup de Recerca Translacional per al període 2021-2025

PRESENTACIÓ

El grup NeoVaCan fa recerca mitjançant la multi-òmica i la caracterització immune de tumors sòlids i biòpsies líquides en diverses capes per tal d'orientar la teràpia del pacient oncològic cap a la personalització i comprendre millor l'heterogeneïtat genòmica i immune del tumor.

Treballant amb el grup VIC a **IrsiCaixa** i els grups de recerca del Barcelona Supercomputing Center, els objectius del grup NeoVaCan són desenvolupar conjuntament una vacuna terapèutica contra el càncer basada en neoantígens i portar-la a la clínica. Sent un dels dos pilars del desenvolupament de la vacuna contra el càncer a **IrsiCaixa**, NeoVaCan coordinarà el vessant clínic i traduirà les anàlisis experimentals de seqüenciació de segona generació, així com les anàlisis experimentals de predicció de neoantígens per proporcionar beneficis terapèutics a diversos pacients amb càncer.

FITES 2020 I PERSPECTIVES DE FUTUR

- Aplicar estratègies de seqüenciació de nova generació en paral·lel amb nous o millorats gasoductes bioinformàtics i procediments de biologia molecular d'avantguarda per identificar i validar els neoantígens immunogènics.
- Crear un coneixement sòlid per al desenvolupament d'una vacuna terapèutica contra el càncer basada en neoantígens per a pacients amb tumors sòlids, juntament amb immunòlegs i biòlegs computacionals, i aprofitar l'experiència dels científics d'**IrsiCaixa** que actualment treballen amb una vacuna contra el VIH, la COVID-19 i altres malalties infeccioses.
- Ampliar l'equip i treballar amb eines moleculars d'última generació i noves solucions internes rendibles.



INVESTIGADORA PRINCIPAL **Leticia de Mattos-Arruda**

Investigadors post-doctorals

Juan Blanco
Nuria de la Iglesia

Tècnica de laboratori

Carla Dos Anjos



GESTIÓ DE LA RECERCA

SERVEIS CIENTIFICOTÈCNICS

Servei de Conservació i Processament de Mostres

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

Servei de Seqüenciació

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



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

Altres serveis

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

Coordinadora Lidia Ruiz

Servei de Conservació i Processament de Mostres

Eulàlia Grau
Rafí Ayen
Lucía Gómez
Mireia Martínez

Servei de Seqüenciació

Teresa Puig
Cristina Ramírez

Auxiliar de suport
Susana Esteban

25 ANYS DE RECOLLIDA DE MOSTRES

MOSTRES RECOLLIDES

38,133 cèl·lules
68,853 plasma

11,011 sèrum
30,890 altres

TOTAL: 148,887 MOSTRES

2020

MOSTRES RECOLLIDES

2,849 cèl·lules
3,008 plasma

250 sèrum
2,077 altres

TOTAL: 8,184 MOSTRES

435 MOSTRES
SEQÜENCIADES

294
centres públics

141
entres privats

360 TEST ELISA EN
DIAGNÒSTICS
DE COVID-19

GESTIÓ DE LA RECERCA I LA INNOVACIÓ

Responsable
Lourdes Grau

Equip
Noemí Carranza
Judith Dalmau

Chiara Mancuso
Laura Planells
Anna Sillero

L'equip de Gestió de la Recerca i la Innovació (RIM) treballa en estret contacte amb tots els departaments d'**IrsiCaixa** per promoure el desenvolupament d'investigacions innovadores i de qualitat.

La comunicació contínua amb els investigadors garanteix el suport en tots els nivells: la detecció de necessitats, la recerca d'oportunitats de finançament adequades, el suport a la preparació de propostes i la gestió de projectes, el disseny i seguiment pressupostari i l'assistència en processos de col·laboració, transferència i innovació. RIM garanteix l'alineació de les pràctiques d'**IrsiCaixa** amb totes les normes i polítiques de les entitats de finançament, així com la normativa nacional i internacional vigent.

PATENTS

CONCEDIDES

Títol: **Inhibitors of sialoadhesin for the treatment of diseases caused by enveloped viruses**

Inventors: **Izquierdo Useros, Nuria; Kraüsslich, Hans-Georg; Lorizate, Maier; Martínez Picado, Javier**

Referència: WO/2013/092509; PCT/EP2012/075831

Data de prioritat: 22 Novembre 2011

Data de publicació: 27 juny, 2013

Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, Ruprecht-Karls-Universitaet Heidelberg, ICREA

Beca: US

Títol: **Method for monitoring HIV specific T Cell responses**

Inventors: **Ruiz-Riol, Marta; Brander, Christian; Ibarrondo, Javier**

Referència: WO/2013/139972; PCT/EP2013/056110

Data de prioritat: 23 març, 2012

Data de publicació: 26 setembre, 2013

Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, ICREA
Beca: Canadà, Japó, EEUU, Bèlgica, Suïssa, Alemanya, Espanya, França, UK, Itàlia, Països Baixos, Suècia

Títol: **Method for identifying HIV neutralizing antibodies**

Inventors: **Blanco Arbués, Julián Miguel; Carrillo Molina, Jorge**

Referència: WO/2014/037490; PCT/EP2013/068446

Data de prioritat: 6 Setembre 2012

Data de publicació: 13 març, 2014

Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**

Beca: EEUU, Japó, Alemanya, Espanya, França, UK, Itàlia, Hong Kong

Títol: **Immunogens for HIV vaccination**
Inventors: **Brander, Christian; Mothe Pujadas, Beatriz; Llano, Anuska**

Referència: WO/2013/110818; PCT/EP2013/051596

Data de prioritat: 27 gener, 2012

Data de publicació: 1 agost, 2013

Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, ICREA

Beca: EEUU, Austràlia, Xina, Israel, Japó, República de Corea, Mèxic, Nova Zelanda, Rússia, Sud-àfrica

Pendent: Brasil, Hong Kong

Publicat: Canadà, Índia

Cas inactiu: EP

Llicenciat a: Aelix Therapeutics

Títol: **Immunogens for HIV vaccination**

Inventors: **Meyerhans, Andreas; Martínez de la Sierra, Miguel Ángel; Brai, Annalaura; Itfazi, Roberta; Tintori, Cristina; Botta, Maurizio; Araque, José-Esté; Martínez, Javier**

Referència: WO/2016/128541; PCT/EP2016/052990

Data de prioritat: 13 febrer, 2015

Data de publicació: 18 agost, 2016

Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Beca: Japó

PUBLICADES

Títol: **Fc-fusion protein derivatives with high dual HIV antiviral and immunomodulatory activity.**

Inventors: **Carrillo, Jorge; Blanco Arbués, Julián Miguel; Clotet Sala, Bonaventura**

Referència: WO/2018/207023; PCT/IB2018/00060

Data de prioritat: 10 maig, 2017

Data de publicació: 15 novembre, 2018

Entitat sol·licitant: AlbaJuna

Therapeutics, SL

Empresa d'exploració: Grifols, SA

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

Inventors: **Molinos, Luis; Carrillo, Jorge; Blanco Arbués, Julián Miguel**

Referència: WO/2018/020324; PCT/IB2017/001101

Data de prioritat: 27 juliol, 2016

Data de publicació: 1 febrer, 2018

Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**

Llicenciat a: HIPRA

Títol: **Aurora kinase inhibitors for treating or preventing HIV infection or AIDS**

Inventors: **Garcia-Vidal, Edurne; Badia, Roger; Riveira-Muñoz, Eva; Araque, José-Esté; Ballana Guix, Ester**

Referència: WO/2020/049208; PCT/ES2019/070596

Priority Date: 9 setembre, 2018

Data de publicació: 12 març, 2020

Entitats sol·licitants: **IrsiCaixa**, IGTP

Llicenciat a: Albajuna Therapeutics

Títol: **HIV antibody derivatives with dual antiviral and immunomodulatory activity**

Inventors: **Carrillo, Jorge; Clotet Sala, Bonaventura; Blanco Arbués, Julián Miguel**

Referència: WO/2017/085563; PCT/IB2016/001868

Data de prioritat: 21 novembre, 2015

Data de publicació: 26 maig, 2017

Entitat sol·licitant: **IrsiCaixa**

Llicenciat a: AlbaJuna Therapeutics, SL

REGISTRADES

Títol: **SIGLEC 1 monoclonal antibodies for treating and preventing HIV 1 and ebola virus infections**

Inventors: **Izquierdo-Useros, Nuria; Martínez-Picado, Javier; Pérez-Zsolt, Dani; Pino Claveria, Maria; Kremer, Leonor; Resa-Infante, Patricia**

Referència: 62828195 (US)

Data de prioritat: 2 abril, 2018

Número d'aplicació Internacional (PCT): PCT/US20/26256

Data de registre Internacional (PCT): 1 abril, 2020

Aplicació PCT: encara no està en fases nacionals

Entitat sol·licitant: **IrsiCaixa**

Títol: **Polypeptides for eliciting humoral and cellular immune responses against coronavirus infections**

Inventors: **Garcia-Prado, Julia; Brander, Christian**

Jurisdicció: EEUU

Document de la patent: US63/051925

Data de registre: 15 juliol, 2020

LIVING LAB DE SALUT

RESPONSABLE
Rosina Malagrida

Equip
Aina Estany
Jessica Fernández
Marina Pino

PRESENTACIÓ

Durant el **2020**, el Living Lab de Salut d'IrsiCaixa ha facilitat canvis en la governança d'ecosistemes multiparticipants a través de comunitats de pràctiques (CoP) per trobar millors solucions obertes, col·laboratives i sistèmiques a reptes de salut persistents i complexos. El Lab ha contribuït a millorar la manera d'abordar els nostres reptes en salut promovent la investigació i la innovació sistèmiques, amb canvis tant en el sistema de recerca i innovació (R&I) com en els sistemes afectats pels reptes als quals el Lab pretén contribuir. Els canvis proposats tenen com a objectiu final augmentar l'impacte de les solucions existents i estimular la ideació i implementació de noves solucions que responguin millor a la complexitat dels sistemes, així com a les necessitats i expectatives de les diferents parts interessades. Les metodologies necessàries per a la transformació de sistemes també s'han aplicat per desenvolupar mòduls educatius dirigits tant a professionals i diferents grups d'interès, com a estudiants de secundària; un dels mòduls està centrat en el SARS-CoV-2. El Lab també ha ofert formació a diferents universitats, centres de recerca i agències de finançament i ha consolidat col·laboracions amb governs locals com l'Ajuntament de Barcelona.

El laboratori segueix les noves tendències definides per la Comissió Europea (CE) sota el paraigua d'Investigació i Innovació Responsables (RRI), *Open Science*, *Mission Oriented Research*, "partnerships" del programa *Horizon Europe* i altres iniciatives globals com *Community Based Participatory Research*, *System Thinking* i *Transdisciplinary Research*. Les activitats s'han implementat dins de projectes finançats per la CE i en col·laboració amb la Fundació "la Caixa".

LÍNIES D'ACCIÓ 2020

Projectes per promoure la investigació i la innovació sistèmica i col·laborativa

Dos reptes: la promoció de dietes saludables i sostenibles i la promoció de la salut afectiu-sexual

Repte 1: promoció de dietes saludables i sostenibles

Dins del projecte finançat per la FIT4FOOD 2030 EC i en col·laboració amb el Living Lab de Barcelona "la Caixa", el Lab ha facilitat l'avanç de la CoP Fit4FoodBcn i ha organitzat un total de 14 tallers (amb 90 assistents de 30 organitzacions) per facilitar l'aprenentatge mutu i co-dissenyar un pla estratègic i un pla d'acció col·lectius. S'ha dissenyat i pilotat una eina sistèmica per ajudar els participants a tenir millor en compte la complexitat. El 2021 s'implementaran nous tallers per idear, prototipar, validar i implementar iniciatives a nivell col·lectiu i organitzatiu.



Repte 2: promoció de la salut afectiva-sexual

El projecte Co-ResponSA(S)ibilitat, implementat dins del projecte finançat per InSPIRES EC i en coordinació amb el Barcelona "la Caixa" Living Lab, ha continuat treballant cap a un nou model de promoció de la salut afectiva-sexual. A petició de l'Ajuntament de Barcelona, el projecte s'ha començat a centrar específicament en joves i adolescents. S'han celebrat diverses reunions preparatòries per crear un "comitè directiu" que comenci amb l'organització de tallers que comencen el gener de 2021 per co-dissenyar un pla estratègic col·lectiu i un pla d'acció.

Coronavirus Community Lab

Iniciativa desenvolupada en col·laboració amb EduCaixa durant la primavera del 2020 per mobilitzar i empoderar diferents comunitats perquè actuïn com a co-investigadors per: 1) explorar conjuntament la complexitat de la situació de la pandèmia i 2) dissenyar i generar solucions basades en evidències destinades a millorar la salut de la comunitat en un sentit ampli.

Escoles Sentinella

The Departments of Health and Education of the government of Catalonia have launched the project "Escoles Sentinella" in order to monitor, evaluate and elaborate recommendations for the prevention of the Covid pandemic in educational centres. The Lab coordinates the participatory research processes in order to develop recommendations for the prevention with students, families and teachers. This part of the research will be conducted during the following 2 years in the framework of the EC funded project CONNECT.

Programes educatius i pautes metodològiques

Formació, consultoria i difusió de RRI i Open Science per a investigadors, professionals sanitaris, pacients i altres grups d'interès

Durant el 2020 s'han dut a terme formacions personalitzades per més de 605 persones. Alguns dels beneficiaris han estat científics de grau i post-grau, professionals de la salut, responsables polítics, experts en participació pública i personal de les entitats finançadores, entre d'altres.

El Living Lab també ha ofert suport a 8 projectes de grups de recerca d'IrsiCaixa i d'altres organitzacions per incloure enfocaments de co-creació, sistèmics i RRI durant el disseny i la redacció de les seves propostes.

El Living Lab també participa en conferències, seminaris i tallers nacionals i internacionals. Per exemple, el desembre de 2020, el Living Lab va oferir una conferència al seminari virtual "Social Impact Learning Series: Hands On Societal Impact", organitzat per EIT Health i que va comptar amb la participació de 152 assistents.

Programes educatius per a joves que tenen com a objectiu facilitar accions científiques en col·laboració amb investigadors i altres grups d'interès

Programa STEAMxChange

En aquest programa, desenvolupat en col·laboració amb Educaixa i centrat en el programa educatiu Xplore Health, els estudiants realitzen activitats basades en la ciència per contribuir a resoldre els reptes socials de les seves comunitats amb metodologies innovadores de recerca participativa transdisciplinària, en col·laboració amb famílies, membres de la comunitat, científics i altres grups d'interès. Durant el 2020, el Living Lab ha millorat la guia educativa sobre aliments, ha ajudat a organitzar activitats educatives i ha adaptat els continguts de Xplore Health, que es publicaran a la plataforma EduCaixa.

CONNECT

Projecte finançat per la Comunitat Europea per promoure un model inclusiu i sostenible que permeti a les escoles de secundària aplicar l'Open Schooling mitjançant la incorporació de projectes d'acció científica participatius al currículum bàsic. El laboratori es va unir al consorci Escoles Sentinella per promoure enfocaments de recerca participatius en col·laboració amb estudiants, professors, famílies, investigadors i altres grups d'interès (més informació a l'apartat Escoles Sentinella). El laboratori també ha desenvolupat un catàleg de bones pràctiques per promoure STEAM i Open Schooling.

Programa de divulgació del VIH/sida

IrsiCaixa ha ofert sessions de divulgació sobre el VIH/SIDA, centrades en els coneixements bàsics, la investigació actual i la importància de la prevenció i el diagnòstic, amb reflexió i debats entorn de qüestions socials, com per exemple, l'estigma. Aquestes sessions es van complementar amb el LaboCosmoCaixa, una activitat iniciada fa 8 anys i organitzada per la Fundació "la Caixa" en col·laboració amb IrsiCaixa que anima els joves a investigar sobre un candidat a vacuna desenvolupat per IrsiCaixa. Aquestes activitats es van aturar el març del 2020 a causa de la pandèmia de la COVID-19.

Educational toolkits

Dins del projecte FIT4FOOD 2030, el Living Lab ha col·laborat en el desenvolupament del FIT4FOOD 2030 Knowledge Hub, un repositori d'eines per a la transformació sistèmica. Amb la col·laboració del Living Lab de Barcelona "La Caixa", s'han dissenyat tres mòduls educatius per aquest repositori.

Inici de la investigació d'IrsiCaixa a través del Comitè Assessor de la Comunitat (CAC)

Aquest organisme extern facilita la comunicació i el diàleg entre els investigadors i els professionals sanitaris d'IrsiCaixa i els pacients, representants de la societat civil i responsables polítics. El 2020, el CAC s'ha reunit una vegada, introduint millores en un protocol de recerca i un document d'informació per als participants en un assaig clínic.

PROJECTES 2020

Projectes per promoure la investigació i la innovació sistèmiques

InSPIRES. Projecte finançat per la CE per crear espais de co-creació per a diferents actors socials i per evolucionar el concepte de Science Shops sota el nou paraigua de RRI i Open Science.

Fit4Food2030. Projecte finançat per la CE per a la transformació de la R&I alimentària i nutricional mitjançant la implementació d'un enfocament RRI a nivell de sistema.

Barcelona "La Caixa" Living Lab. Projecte finançat per la Fundació "la Caixa" en col·laboració amb l'Ajuntament de Barcelona per facilitar una estructura d'intermediació per col·laborar i optimitzar els processos d'I+D, intervencions i desenvolupament de polítiques a Barcelona.

Projectes per promoure la innovació en educació científica

STEAMxChange i CONNECT

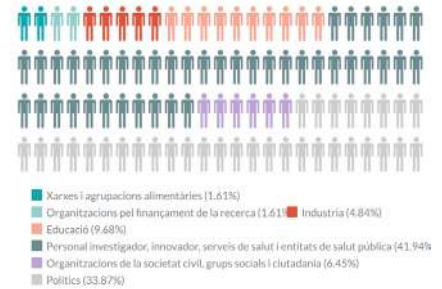
Projectes per promoure la innovació sistèmica i col·laborativa

Fit4food BCN, Co-ResponSA(S)ibilitat, Coronavirus Community Lab.

Programes educatius i pautes metodològiques

Eines RRI per a professionals, Programes educatius per a joves.

Entitats participants al Fit4food BCN



72

PARTICIPANTS A AMBDÓS REPTES

656

PARTICIPANTS AL CORONAVIRUS COMMUNITY LAB

605

PARTICIPANTS FORMATS A CONFERÈNCIES I CURSOS

20,102

PARTICIPANTS ALS PROGRAMES EDUCATIUS PER A JOVES

145,538

VISITES A LES PÀGINES WEB



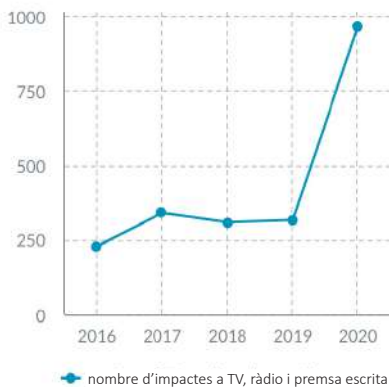
COMUNICACIÓ

EQUIP
Rita Casas
Elena Lapaz

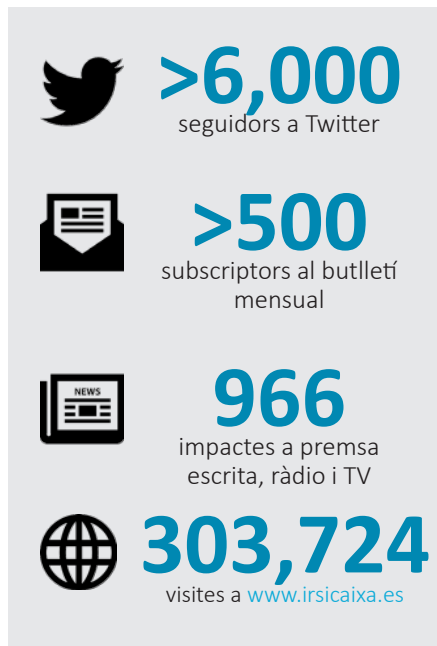
Actualment es reconeix la difusió com un pas essencial en el procés de la recerca, transmetent informació científica a la resta de personal investigador, pacients o a la societat en general. L'equip de Comunicació d'IrsiCaixa cobreix la bretxa entre la investigació d'IrsiCaixa i el públic; no es tracta només de transmetre continguts científics a la societat, sinó també de conscienciar sobre la importància de la investigació biomèdica. Comunicació d'IrsiCaixa promou els valors de l'Institut i el compromís intern, donant suport a l'equip investigador i treballador d'IrsiCaixa perquè la seva feina sigui visible.

MITJANS

Al llarg del 2020, IrsiCaixa ha tingut una relació molt estreta amb els mitjans de comunicació a causa de la implicació de la institució en la lluita contra el SARS-CoV-2, i el compromís d'IrsiCaixa en compartir



en obert i en temps real els resultats de la recerca relacionada amb aquest nou coronavirus. L'estratègia seguida ha estat lleugerament diferent ja que no es van permetre actes presencials durant l'emergència sanitària, de manera que les conferències van disminuir i els comunicats de premsa van ser el principal contacte amb els mitjans de comunicació. Durant aquest any s'han enviat 17 notes de premsa i s'han difós 39 notícies i 675 publicacions a través del web institucional i les xarxes socials. Aquestes accions van assolir el rècord d'impactes d'IrsiCaixa a mitjans de comunicació en un any, aconseguint 966



impactes a la televisió, la ràdio i la premsa. Les notícies han fet referència a diferents camps de recerca, com l'eradicació del VIH, les resistències, la investigació per combatre el SARS-CoV-2 i la immunitat contra les malalties infeccioses.

Aquestes són algunes de les campanyes de comunicació amb més èxit del 2020:

— El consorci internacional IciStem, coordinat per l'investigador d'IrsiCaixa Javier Martínez-Picado, va confirmar el segon cas d'eradicació del VIH al món i va presentar un tercer cas de remissió del VIH a llarg termini sense medicaments.

— *The Lancet Microbe* va publicar un estudi, liderat per IrsiCaixa, que descrivia el primer cas de VIH resistent a totes les combinacions de tractament antiretrovirals descrites.

— A l'inici de la pandèmia de la COVID-19, IrsiCaixa va presentar resultats que demostren que no tots els que donen positiu als anticossos contra el SARS-CoV-2 estan immunitzats contra el virus, remarcant la necessitat de mantenir la higiene i les mesures de distanciament social.

— IrsiCaixa va compartir amb tota la comunitat un llistat de molècules que es troben al SARS-CoV-2 que millora l'estudi de la immunitat a llarg termini contra el virus, la immunitat cel·lular.

WEB I XARXES SOCIALS

Totes les plataformes digitals d'IrsiCaixa van popularitzar-se durant el 2020. L'equip

de Comunicació va promoure la presència d'IrsiCaixa a Youtube produint i publicant 79 vídeos, un nombre superior en comparació amb el 2019, que es van publicar 4 vídeos en aquesta plataforma. Respecte a Twitter, LinkedIn i el butlletí mensual, IrsiCaixa va consolidar la seva estratègia i va augmentar significativament l'audiència en aquestes plataformes. Algunes de les campanyes de xarxes socials dissenyades el 2020 són #25anys25reptes, #PreguntaAUnaCientífica, #IANQuotes, entre d'altres.

Increment de seguidors 2019-20



Pel que fa al lloc web institucional, les estadístiques mostren un pic de visites el 2020, amb 177.795 sessions i 152.627 usuaris. Això significa un augment de ~194% i ~214%, respectivament, en comparació amb l'any anterior.

COMUNICACIÓ INSTITUCIONAL

Hem treballat en la presentació dels tres nous grups de recerca i el disseny de materials corporatius, com ara l'informe anual. El 2020, l'equip de Comunicació també va coordinar la celebració del 25è aniversari de la institució.

ALTRES PROJECTES

L'equip de Comunicació va contribuir a la promoció de la xarxa d'Alumni d'IrsiCaixa. Un altre projecte realitzat per l'equip, amb el suport de la Fundació Espanyola per a la Ciència i la Tecnologia, va ser *Resolguem dubtes sobre el VIH*. Aquest projecte consisteix en 4 sessions de divulgació sobre el VIH/sida realitzades a les presons de Catalunya. A causa de la pandèmia de la COVID-19, durant el 2020 només es van organitzar dues sessions que van tenir lloc a Brians2 i Quatre Camins.



NOTÍCIES DESTACADES

PROJECTE PER CREAR ANTICOSSOS, FÀRMACS I UNA VACUNA CONTRA EL CORONAVIRUS

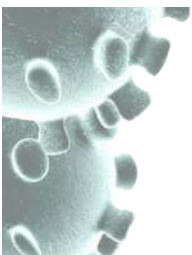
UN CONSORCI FORMAT PER **IRSI**CAIXA, EL BARCELONA SUPERCOMPUTING CENTER I L'IRTA-CRESA DESENVOLUPA NOVES ESTRATÈGIES CONTRA EL SARS-COV-2 EL NOU CORONAVIRUS QUE HA DESENCADENAT L'ACTUAL PANDÈMIA GLOBAL

IrsiCaixa, el Barcelona Supercomputing Center (BSC) i el Centre de Recerca en Sanitat Animal de l'Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA-CReSA) han engegat un projecte centrat en el desenvolupament d'anticossos, fàrmacs i una vacuna contra el coronavirus aparegut a finals del 2019 i que ha esdevingut una pandèmia mundial. El projecte compta amb el finançament de la farmacèutica Grifols i compaginarà l'expertesa en tècniques cel·lulars, bioinformàtica i recerca en models animals de les tres institucions, respectivament.



Els coronavirus són una família de virus que poden causar diverses afeccions, des del refredat comú fins a malalties més greus com pneumònia, síndrome respiratòria aguda severa, insuficiència renal i, fins i tot, la mort. L'actual brot de malaltia per coronavirus (COVID-19) va ser notificat per primera vegada a Wuhan (Xina) al 31 de desembre de 2019. La ràpida propagació de la

infecció i el creixent nombre de morts ressalten la necessitat de buscar vacunes i antivirals per controlar la nova malaltia. No obstant això, el disseny d'aquests productes requereix d'una anàlisi profunda dels punts febles de virus i la possibilitat de provar l'eficàcia i la seguretat dels medicaments i vacunes que es generin.



LA FUNDACIÓ "LA CAIXA" I IRSICAIXA IMPULSEN EL CORONAVIRUS COMMUNITY LAB, EL PRIMER PROJECTE DE CIÈNCIA CIUTADANA PER MILLORAR LA SALUT INTEGRAL

Davant la crisi sanitària més gran del segle, la Fundació "la Caixa", a través del seu programa EduCaixa i el Living Lab de Salut d'IrsiCaixa, posa en marxa el Coronavirus Community Lab, la primera iniciativa participativa que convida la població a presentar projectes de ciència ciutadana que millorin la gestió de la crisi del coronavirus a la comunitat a escala urbana.



IRSICAIXA OBTÉ UNA BECA DE FUNDACIÓ MERCK SALUT PER A LA RECERCA D'IMMUNOTERÀPIES PERSONALITZADES CONTRA EL CÀNCER DE MAMA

El grup NeoVaCan d'**IrsiCaixa** ha rebut l'Ajuda Merck d'Investigació 2020 per a un projecte que pretén dissenyar teràpies personalitzades per a pacients de càncer de mama i monitoritzar la progressió de la malaltia sense necessitat d'obtenir una biòpsia clínic, un procés complex i invasiu. El projecte, on participaran investigadors d'**IrsiCaixa** i de l'Institut Català de la Salut, ha estat escollit d'entre 43 candidatures.



DESCRIT EL PRIMER CAS DE VIH RESISTENT A TOTES LES COMBINACIONS DE TRACTAMENTS ANTIRETROVIRALS

The Lancet Microbe publica un estudi, liderat per **IrsiCaixa**, que descriu el cas d'un home portador del VIH el virus del qual és resistent a tots els fàrmacs antiretrovirals orals en ús, excepte un. Per a que el tractament sigui efectiu i durador, calen dos o tres medicaments que actuïn sobre diferents fases del cicle de replicació del virus, de manera que el treball destaca la necessitat de desenvolupar nous fàrmacs que funcionin per vies alternatives.

FORMACIÓ



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

- Formació d'estudiants pre-doctorals
- Formació d'investigadors post-doctorals
- Desenvolupament professional continu del personal
- Visites d'investigadors (acollim investigadors en formació interessats en aprendre dels grups de recerca d'**IrsiCaixa**).

FORMACIÓ INTERNA I EXTERNA

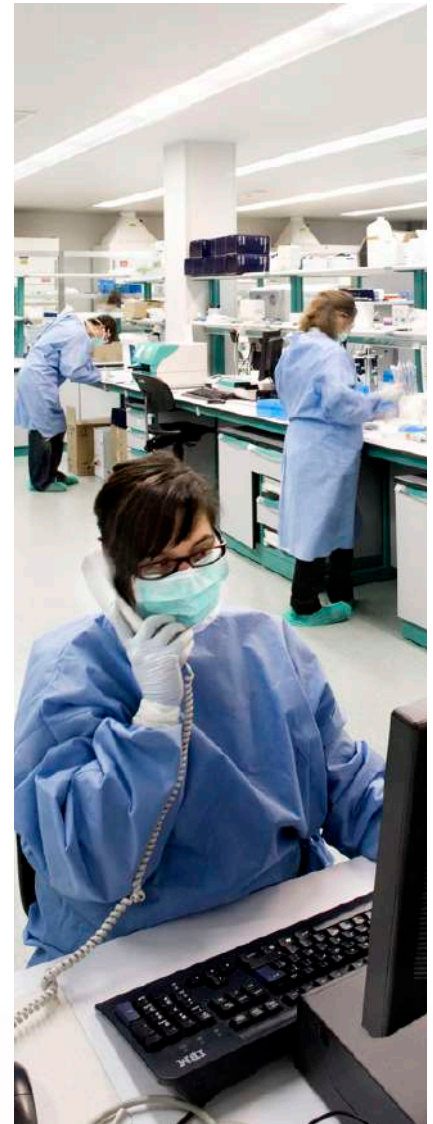
- **Reunions setmanals** en què els membres del grup presenten els seus resultats. Aquestes reunions desenvolupen la capacitat d'estructurar i defensar les dades experimentals davant d'un públic restringit expert de la zona.
- **Reunions quinzenals** en què els membres del grup presenten els seus resultats. Aquestes reunions desenvolupen la capacitat d'estructurar i defensar dades experimentals davant d'un públic restringit expert de la zona.
- **Seminaris.** **IrsiCaixa** i altres grups del campus de Can Ruti organitzen regularment seminaris oberts amb investigadors de renom internacional.
- **La integració i col·laboració entre IrsiCaixa i el campus de Can Ruti** és cada vegada més evident. Aquesta col·laboració, el **2020**, es tradueix en la nostra participació en coffee talks, activitats científiques, formació i desenvolupament de competències, organitzades conjuntament amb l'IGTP i l'Institut Josep Carreras. Aquesta integració i col·laboració entre diferents grups de recerca del campus Can Ruti suposa una major visibilitat i atractiu d'**IrsiCaixa** per a investigadors de l'estranger.
- **Conferències nacionals i internacionals.** S'anima a tot el

PERSONAL EN FORMACIÓ

23  investigadors pre-doctorals
33  investigadors post-doctorals

ACTIVITATS DE FORMACIÓ

13  reunions d'exposició de resultats



personal a participar en trobades científiques i a presentar els seus resultats en conferències.

- **Cursos d'especialització / perfecció en tècniques experimentals.**
- **Journal clubs.** Reunions setmanals on els investigadors presenten un article rellevant per al seu propi treball experimental. Aquestes reunions desenvolupen una visió crítica sobre les dades publicades.
- **Estades en altres centres de recerca.** **IrsiCaixa** fomenta activament la mobilitat del seu personal en formació perquè perfeccioni noves tècniques i metodologies i pugui establir col·laboracions amb altres centres.

Cal assenyalar que aquest any **2020**, com a conseqüència de la pandèmia de la COVID-19, es va cancel·lar l'assistència a reunions científiques, simposis i congressos, incloses reunions internes i formació presencial. No obstant això, hi ha hagut un augment substancial de la formació nacional i internacional online.

CÀTEDRA DE MALALTIES INFECCIOSES I IMMUNITAT

El 2013, **IrsiCaixa** va signar un acord amb la Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses i la UVic-UCC per crear la Càtedra de la Sida i les Malalties Relacionades. La càtedra, dirigida pel Dr. Bonaventura Clotet, va ser fundada per millorar la col·laboració entre les tres institucions en el foment de la recerca del VIH/sida i les malalties relacionades a la UVic-UCC i en la promoció de l'ensenyament i la formació de nou personal investigador i professional de la salut. El juny de 2019, la càtedra va canviar el nom a Càtedra de Malalties Infeccioses i Immunitat per descriure millor l'àmplia gamma d'àmbits d'expertesa dels investigadors implicats en la Càtedra.

La Càtedra de Malalties Infeccioses i Immunitat va desenvolupar les següents activitats el 2020:



DATA	TIPUS D'ACTIVITAT	TÍTOL	LLOC	FET PER
Gener	Conferència divulgació científica	Immunotherapy and personalized treatments	Museu dels Volcans, Olot	Julià Blanco
Gener	Conferència	Endocarditis	Facultat Medicina, UVic-UCC	Lourdes Mateu
Gener-Febrer	Conferència	Infections in Oncological-hematological patients	Facultat Medicina, UVic-UCC	Esteban Reynaga
Març	Seminari	Aging	Facultat Medicina, UVic-UCC	Eugènia Negredo
Març	Conferència	Infections in patients with transplants (solid organs) or in treatment with immunomodulators	Facultat Medicina, UVic-UCC (online)	M ^a Lluïsa Pedro-Botet
Abril	Seminari	Vaccines "Induction of protective T cell immunity in HIV vaccines"	Facultat Medicina, UVic-UCC	Christian Brander
Maig	Conferència	Gastroenteritis	Facultat Medicina, UVic-UCC (online)	M ^a Lluïsa Pedro-Botet
Maig	Conferència	Parasitosis	Facultat Medicina, UVic-UCC (online)	Silvia Roure
Maig	Debat científic	Covid-19: individual freedom vs. common good	Càtedra Bioètica-Fundació Grifols-UVic UCC (online)	Bonaventura Clotet, Victòria Camps, Andreu Segura
Juny	Seminari	Telemedicine: teleictus	Facultat Medicina, UVic-UCC (online)	Cora Loste
Juny	Seminari	Tuberculosis	Facultat Medicina, UVic-UCC (online)	Roger Paredes
Juny	Seminari	Social determinants of health: the UN sustainable development goals	Facultat Medicina, UVic-UCC (online)	Roger Paredes
Setembre	Continuing education course	Update on HIV infection	UVic-UCC	Bonaventura Clotet, Eugènia Negredo, Roger Paredes, et al.
Novembre	Seminari	Monoclonal antibodies. Therapeutic technologies and applications	Facultat Medicina, UVic-UCC (online)	Julià Blanco
Novembre-Desembre	Conferències	Lectures on virology and immunology	UVic-UB-UAB (online)	Julià Blanco
Desembre	Seminari	Monoclonal antibodies. Therapeutic technologies and applications	Facultat de Ciències, UVic-UCC (online)	Julià Blanco
Desembre	Seminari	Induction of protective T cell immunity in Therapeutic HIV vaccines	Facultat de Ciències, UVic-UCC (online)	Christian Brander
Desembre	Seminari	Trends in Biomedical Biotechnology: IrsiCaixa Research.	Facultat de Ciències, UVic-UCC (online)	Julià Blanco

ASSAJOS CLÍNIC

1. AELIX-002

Safety and immunogenicity study in early treated HIV infected individuals to assess the safety and immunogenicity of HTI based vaccines

Tipus d'estudi: intervencional

Disseny: doble cec, aleatori

Reclutament: obert

Fase: I/IIa

Inici-fi: 2017- 2020

Promotor: Aelix Therapeutics, SL

Investigadora principal: **Dra. Beatriz Mothe**

Centres participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses), **IrsiCaixa**

Codi NCT: NCT03204617

2. AELIX-003

Phase II study in early treated HIV infected individuals to assess the safety, immunogenicity and efficacy of a combination treatment including HTI based vaccines and TLR7 agonist Vesatolimod

Tipus d'estudi: intervencional

Disseny: doble cec, aleatori

Reclutament: obert

Inici-fi: 2017- 2020

Promotor: Aelix Therapeutics, SL

Investigador principal: **Jose R. Arribas**

Centres participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses), **IrsiCaixa** i 9 centres més a Espanya

3. BCN-03

Safety and immunogenicity of a combination of HTI based vaccines together with SOSIP-Envelope proteins as a combined T and B cell therapeutic vaccine strategy.

Tipus d'estudi: intervencional

Disseny: doble cec, aleatori

Reclutament: aprovat, aprovat pel 7-2021

Inici-fi: 2021-2022

Promotor: **IrsiCaixa**

Investigadora principal: **Dra. Beatriz Mothe**

Centres participants: Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses

4. Dual_TripleART

Exploratory, open-label, randomized clinical trial to assess the efficacy of first-line dual vs. triple antiretroviral therapy

(ART) in HIV-1 reservoir and in peripheral compartments in HIV-infected patients (Dual_TripleART)

Disseny: fase III

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

Inici-fi: 2019 – 2022

Promotor: ViiV Healthcare

Investigadors principals: **Dr. José Moltó, Dr. Javier Martínez-Picado**

Centres participants: Hospital Germans Trias i Pujol (Fundació Lluita contra la Sida i les Malalties Infeccioses), **IrsiCaixa**, University of North Carolina (Chapel Hill, USA), i la Oregon Health & Sciences University (Beaverton, USA)

Codi: 2019-002733-10

5. DURVAST

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

Resum i objectius: fase II per avaluar l'efecte del durvalumab (MEDI4736) en persones amb VIH amb tumors sòlids avançats.

Tipus d'estudi: fase II

Reclutament: finalitzat amb un total de 12 participants, 7 dels quals van ser inclosos el 2020

Inici-fi: 2017-

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

6. ITATI

Immune Therapy and Analytical Treatment Interruption in HIV+ participants who received an allogeneic stem cell transplantation

Tipus d'estudi: fase II

Reclutament: pacients no reclutats encara

Inici-fi: 2019 – 2022

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

Centres participants: **IrsiCaixa**, University Medical Center Utrecht, Hospital Gregorio Marañón, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, San Raffaele Scientific Institute, Fundació Lluita Contra la Sida i les Malalties Infeccioses, Hospital Universitario La Paz, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut Pasteur, Rockefeller University (USA)

Número Eudra-CT: 2019-001461-32

Observacions: estudi aturat abans d'iniciar-se la fase de reclutament per manca de finançament degut a la COVID-19. S'espera que sigui reactivat.

7. RESIST Project

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

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

Fase: pilot

Disseny: estudi observacional prospectiu en pacients diagnosticats de càncer de mama metastàtic HR +/HER2, candidats a tractament de

primera o segona línia amb inhibidors de CDK4/6 en combinació amb teràpia hormonal (inhibidors de l'aromatasa o faslodex)

Inici-fi: 1.1.18 -

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

Centres participants: **IrsiCaixa**, ICO

Codi CEIC: PI-18-063

8. RUTIVAC-1

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

Resum i objectius: l'estudi RUTIVAC-1 és un assaig clínic de fase I dissenyat per avaluar la resposta immunitària sistèmica i de la mucosa i proporcionar informació segura després de l'ús de l'administració de RUTI® a persones amb NMIBC.

L'estudi inscriurà persones tractades amb resecció transuretral de tumor de bufeta (TURBT), diagnosticades de càncer de bufeta no muscular invasiva (NMIBC) d'alt risc i candidats adequats per a la teràpia amb BCG i que compleixin tots els criteris d'elegibilitat.

Es reclutaran 40 persones aleatòriament 1:1 per rebre dos injeccions subcutànies de 25 µg de RUTI® o placebo. Després de la vacunació, els individus rebran la teràpia intravesical estàndard de Bacillus Calmette – Guerin (BCG) amb curs d'inducció (BCG setmanal durant sis setmanes) i curs de manteniment (tres fases de BCG setmanal durant tres setmanes als 3, 6 i 12 mesos després de la inducció).

Després de l'última administració intravesical de BCG (BCG15, final de la fase intervencional) es realitzaran assajos immunològics i s'analitzaran les dades. Al final de la fase d'intervenció es treurà el cec, excepte pels metges de l'estudi. Es farà un seguiment de totes les persones durant tres anys

des de TURBT.

Tipus d'estudi: intervencional

Disseny: doble cec, controlat amb placebo, aleatoritzat

Fase: I

Inici-fi: 2017- 2021

Promotor: Archivel Farma S.L

Investigadora principal: **Dra. Cecilia Cabrera**

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

Codi CEIC: AC-16-048-CEIM

Codi EUDRA: 2016-004311-12



PUBLICACIONS I CONFERÈNCIES

PUBLICACIONES ORIGINALS

1. Abdel-Mohsen M, Richman D, Siliciano RF, Nussenzweig MC, Howell BJ, Chomont N et al. **Recommendations for measuring HIV reservoir size in cure-directed clinical trials.** *Nature medicine.* 2020;26(9):1339-1350. IF: 36,1300; doi: 10.1038/s41591-020-1022-1
2. Adland E, Millar J, Bengu N, Muenchhoff M, Fillis R, Sprenger K et al. **Sex-specific innate immune selection of HIV-1 in utero is associated with increased female susceptibility to infection.** *Nature communications.* 2020;11(1):1767. IF: 11,8780; doi: 10.1038/s41467-020-15632-y
3. Amengual-Rigo P, Guallar V, Carrillo J, Blanco J. **Predicting Antibody Neutralization Efficacy in Hypermutated Epitopes Using Monte Carlo Simulations.** *Polymers.* 2020;12(10). IF: 3,3640; doi: 10.3390/polym12102392
4. Andrade VM, Mavian C, Babic D, Cordeiro T, Sharkey M, Barrios L et al. **A minor population of macrophage-tropic HIV-1 variants is identified in recrudescing viremia following analytic treatment interruption.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2020; IF: 9,4120; doi: 10.1073/pnas.1917034117
5. Artigas L, Coma M, Matos-Filipe P, Aguirre-Plans J, Farrés J, Valls R et al. **In-silico drug repurposing study predicts the combination of pirfenidone and melatonin as a promising candidate therapy to reduce SARS-CoV-2 infection progression and respiratory distress caused by cytokine storm.** *PLoS One.* 2020;15(10):e0240149. IF: 2,7400; doi: 10.1371/journal.pone.0240149
6. Ávila-Ríos S, Parkin N, Swanstrom R, Shafer R, Ji H, Kantor R et al. **Next-Generation Sequencing for HIV Drug Resistance Testing: Laboratory, Clinical, and Implementation Considerations.** *Viruses.* 2020;12(6). IF: 3,8110; doi: 10.3390/v12060617
7. Bailon L, Berman L, Mothe B, Brander C. **Correction to: Novel Approaches Towards a Functional Cure of HIV/AIDS.** *Drugs.* 2020;80(9):869. IF: 6,1890; doi:10.1007/s40265-020-01334-8
8. Ballester-Lopez A, Núñez-Manchón J, Koehorst E, Linares-Pardo I, Almendrote M, Lucente G et al. **Three-dimensional imaging in myotonic dystrophy type 1: Linking molecular alterations with disease phenotype.** *Neurology. Genetics.* 2020;6(4):e484. IF: 3,5090. doi: 10.1212/NXG.0000000000000484
9. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y et al. **Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.** *Science (New York, N.Y.).* 2020;.IF: 41,8450. Doi:10.1126/science.abd4585
10. Bayón-Gil Á, Puertas MC, Urrea V, Bailón L, Morón-López S, Cobarsi P et al. **HIV-1 DNA decay dynamics in early treated individuals: practical considerations for clinical trial design.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2020. IF: 5,1130; doi: 10.1093/jac/dkaa139
11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report.** *The New England journal of medicine.* 2020; IF: 74,6990; doi:10.1056/NEJMoa2007764
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; **ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.** *New England Journal of Medicine.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
13. Blanch-Lombarte O, Santos JR, Peña R, Jiménez-Moyano E, Clotet B, Paredes R et al. **HIV-1 Gag mutations alone are sufficient to reduce darunavir susceptibility during virological failure to boosted PI therapy.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2020;75(9):2535-2546. IF: 5,4390; doi: 10.1093/jac/dkaa228
14. Blanco JR, Negro E, Bernal E, Blanco J. **Impact of HIV infection on aging and immune status.** *Expert review of anti-infective therapy.* 2020; IF: 3,7670; doi: 10.1080/14787210.2021.1848546
15. Boffito M, Waters L, Cahn P, Koteff J, Van Wyk J, Vincent T et al. **Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection.** *AIDS research and human retroviruses.* 2020;36(1):13-18. IF: 1,7650; doi: 10.1089/AID.2019.0171
16. Borthwick N, Silva-Arrieta S, Llano A, Takiguchi M, Brander C, Hanke T. **T Cells Induced by HIV-1 Conserved-Region Vaccines.** *Vaccines.* 2020;8(1). IF: 4,7600; doi: 10.3390/vaccines8010028
17. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. **Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity.** *Biochemical and biophysical research communications.* 2020; IF: 2,9850; doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.108
18. Carrillo-Reixach J, Torrens L, Simon-Coma M, Royo L, Domingo-Sàbat M, Abril-Fornaguera J et al. **Epigenetic footprint enables molecular risk stratification of hepatoblastoma with clinical implications.** *Journal of hepatology.* 2020; IF: 18,9460; doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.025
19. Casado C, Galvez C, Pernas M, Tarancon-Diez L, Rodriguez C, Sanchez-Merino V et al. **Permanent control of HIV-1 pathogenesis in exceptional elite controllers: a model of spontaneous cure.** *Scientific reports.* 2020;10(1):1902. IF: 4,0110; doi: 10.1038/s41598-020-58696-y
20. Castellví M, Felip E, Ezeonwumelu II, Badia R, Garcia-Vidal E, Pujantell M et al. **Pharmacological Modulation of SAMHD1 Activity by CDK4/6 Inhibitors Improves Anticancer Therapy.** *Cancers.* 2020;12(7). IF: 6,1620; doi: 10.3390/cancers12071728
21. Castro-Gonzalez S, Shi Y, Song Y, Mowery K, Almodovar S, Bansal A et al. **HIV-1 Nef counteracts autophagy restriction by enhancing the association between BECN1 and its inhibitor BCL2 in a PRKN-dependent manner.** *Autophagy.* 2020;:1-25. IF: 11,0590; doi: 10.1080/15548627.2020.1725401
22. Chalouni M, Rodriguez-Centeno J, Samri A, Stella-Ascariz N, Wallet C, Knobel H et al. **Correlation between blood telomere length and CD4+ CD8+ T-cell subsets changes 96 weeks after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive individuals.** *PLoS one.* 2020;15(4):e0230772. IF: 2,7400; doi: 10.1371/journal.pone.0230772
23. Colomer-Lluch M, Castro-Gonzalez S, Serra-Moreno R. **Ubiquitination and SUMOylation in HIV Infection: Friends and Foes.** *Current issues in molecular biology.* 2020;35:159-194. IF: 2,5110; doi: 10.21775/cimb.035.159
24. Corona A, Ballana E, Distinto S, Rogolino D, Del Vecchio C, Carcelli M et al. **(-)-2-Hydroxybenzylidene)-3,4,5-Trihydroxybenzoylhydrazone as Selective Inhibitor Active against NNRTIs-Resistant Variants.**

Viruses. 2020;12(7). IF: 3,8110; doi: 10.3390/v12070729

25. Dandare SU, Ezeonwumelu IJ, Shinkafi TS, Magaji UF, Adio AA, Ahmad K. **L-alanine supplementation improves blood glucose level and biochemical indices in alloxan-induced diabetic rats.** *Journal of food biochemistry*. 2020;:e13590. IF: 1,6620; doi: 10.1111/jfbc.13590

26. De Mattos-Arruda L, Blanco-Heredia J, Aguilar-Gurreri C, Carrillo J, Blanco J. **New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of neoantigens.** *ESMO open*. 2020;4(Suppl 3). IF:---/---; doi: 10.1136/esmooopen-2020-000684

27. De Mattos-Arruda L. **Mutation inhibition in hormone receptor-positive breast cancer: time has come.** *ESMO open*. 2020;5(4). IF:---/---; doi: 10.1136/esmooopen-2020-000890

28. Dupont M, Souriant S, Balboa L, Vu Manh TP, Pingris K, Rousset S et al. **Tuberculosis-associated IFN- γ induces Siglec-1 on tunneling nanotubes and favors HIV-1 spread in macrophages.** *eLife*. 2020;9. IF: 7,5510; doi: 10.7554/eLife.52535

29. Eberhard JM, Angin M, Passaes C, Salgado M, Monceaux V, Knops E et al. **Vulnerability to reservoir reseeding due to high immune activation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in individuals with HIV-1.** *Science translational medicine*. 2020;12(542). IF: 16,3040; doi: 10.1126/scitranslmed.aay9355

30. Echeverría P, Mas Bergas MA, Puig J, Isnard M, Massot M, Vedia C et al. **COVIDApp as an Innovative Strategy for the Management and Follow-Up of COVID-19 Cases in Long-Term Care Facilities in Catalonia: Implementation Study.** *JMIR public health and surveillance*. 2020;6(3):e21163. IF:---/---; doi: 10.2196/21163

31. Felip E, Llobera L, Perez-Mañá C, Quintela D, Guasch I, Margelí M et al. **New Drugs, Old Toxicities: Pneumonitis Related to Palbociclib - A Case Report.** *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2020;15(5):548-552. IF: 2,0290; doi: 10.1159/000504618

32. Fernández I, de Lazzari E, Inciarte A, Diaz-Brito V, Milinkovic A, Arenas-Pinto A et al. **Network meta-analysis of post-exposure prophylaxis randomized clinical trials.** *HIV medicine*. 2020; IF: 3,5560; doi: 10.1111/hiv.12964

33. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Ferrer MJ, Ornelas A, Coll J, Clotet B. **Attachment Styles,**

Condomless Sex, and Drugs in HIV-Positive Gay and Bisexual Men. *Journal of sex & marital therapy*. 2020;46(1):35-42. IF: 1,7750; doi: 10.1080/0092623X.2019.1626308

34. Gallinaro A, Borghi M, Pirillo MF, Cecchetti S, Bona R, Canitano A et al. **Development and Preclinical Evaluation of an Integrase Defective Lentiviral Vector Vaccine Expressing the HIVCAT T Cell Immunogen in Mice.** *Molecular therapy. Methods & clinical development*. 2020;17:418-428. IF: 4,8750; doi: 10.1016/j.omtm.2020.01.013

35. Gálvez C, Urrea V, Dalmau J, Jimenez M, Clotet B, Monceaux V et al. **Extremely low viral reservoir in treated chronically HIV-1-infected individuals.** *EBioMedicine*. 2020;57:102830. IF: 5,7360; doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102830

36. García M, López-Fernández L, Mínguez P, Restrepo C, Navarrete-Muñoz MA, López-Bernaldo JC et al. **Transcriptional signature of resting-memory CD4 T cells differentiates spontaneous from treatment-induced HIV control.** *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2020;98(8):1093-1105. IF: 4,4270; doi: 10.1007/s00109-020-01930-x

37. Gómez-Mora E, Carrillo J, Urrea V, Rigau J, Alegre J, Cabrera C et al. **Impact of Long-Term Cryopreservation on Blood Immune Cell Markers in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Implications for Biomarker Discovery.** *Frontiers in immunology*. 2020;11:582330. IF: 5,0850; doi: 10.3389/fimmu.2020.582330

38. Gonzalez-Cao M, Morán T, Dalmau J, Garcia-Corbacho J, Bracht JWP, Bernabe R et al. **Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study.** *JAMA oncology*. 2020; IF: 24,7990; doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0465

39. Gonzalez-Cao M, Rosell R, Martinez-Picado J. **Safety of Anti-PD-L1 Inhibition in HIV-1-Infected Patients With Cancer-Reply.** *JAMA oncology*. 2020; IF: 24,7990; doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3400

40. Gonzalez-Cordon A, Assoumou L, Camafort M, Domenech M, Guaraldi G, Domingo P et al. **Switching from boosted PIs to dolutegravir in HIV-infected patients with high cardiovascular risk: 48 week effects on subclinical cardiovascular disease.**

The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2020;75(11):3334-3343. IF: 5,4390;doi: 10.1093/jac/dkaa292

41. Grasset EK, Chorny A, Casas-Recasens S, Gutzeit C, Thomsen I, Chen L et al. **Gut T cell-independent IgA responses to commensal bacteria require engagement of the TAC1 receptor on B cells.** *Science immunology*. 2020;5(49). IF: 13,4400; doi: 10.1126/sciimmunol.aat7117

42. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, Pace M, McCoy LE, Griffith SA et al. **Evidence for HIV-1 cure after CCR5 Δ 32/ Δ 32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report.** *The lancet. HIV*. 2020; IF: 14,7530; doi: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2

43. Hernández-Walias F, Ruiz-de-León MJ, Rosado-Sánchez I, Vázquez E, Leal M, Moreno S et al. **New signatures of poor CD4 cell recovery after suppressive antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals: involvement of miR-192, IL-6, sCD14 and miR-144.** *Scientific reports*. 2020;10(1):2937. IF: 4,0110; doi: 10.1038/s41598-020-60073-8

44. Ilett EE, Jørgensen M, Nørgaard JC, Daugaard G, Helleberg M, Murray DD et al. **Associations of the gut microbiome and clinical factors with acute GVHD in allogeneic HSCT recipients.** *Blood advances*. 2020;4(22):5797-5809. IF: 4,5840; doi: 10.1182/bloodadvances.202000267

45. Imaz A, Tiraboschi JM, Niubó J, Cottrell ML, Domingo P, Chivite I et al. **Dynamics of the decay of HIV RNA and distribution of bictegravir in the genital tract and rectum in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults treated with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (Spanish HIV/AIDS Research Network, PreEC/RIS 58).** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020; IF: 8,3130; doi: 10.1093/cid/ciaa1416

46. Invernizzi M, Lopez G, Michelotti A, Venetis K, Sajjadi E, Ghidini M et al. **Integrating Biological Advances Into the Clinical Management of Breast Cancer Related Lymphedema.** *Frontiers in oncology*. 2020;10:422. IF: 4,8480; doi: 10.3389/fonc.2020.00422

47. Ji H, Sandstrom P, Harrigan PR, Brumme CJ, Avila Rios S, Noguera-Julian M et al. **Are We Ready for NGS HIV Drug Resistance Testing? The Second "Winnipeg Consensus" Symposium.** *Viruses*. 2020;12(6). IF: 3,8110; doi: 10.3390/v12060586

48. Jiménez M, Pastor L, Urrea V, Rodríguez de la Concepción ML, Parker E, Fuente-Soro L et al. **A Longitudinal Analysis Reveals Early Activation and Late Alterations in B Cells During Primary HIV Infection in Mozambican Adults.** *Frontiers in immunology.* 2020;11:614319. IF: 5,0850; doi: 10.3389/fimmu.2020.614319
49. Jordan-Paiz A, Nevot M, Lamkiewicz K, Lataretu M, Franco S, Marz M and Martínez MA. (2020). **HIV-1 lethality and loss of Env protein expression induced by single synonymous substitutions in the virus genome intronic splicing silencer.** *Journal of Virology* 94(21): e01108-20. IF: 4.501
50. Laut K, Kirk O, Rockstroh J, Phillips A, Ledergerber B, Gatell J et al. **The EuroSIDA study: 25 years of scientific achievements.** *HIV medicine.* 2020;21(2):71-83. IF: 3,5560; doi: 10.1111/hiv.12810
51. Lee ER, Parkin N, Jennings C, Brumme CJ, Enns E, Casadellà M et al. **Performance comparison of next generation sequencing analysis pipelines for HIV-1 drug resistance testing.** *Scientific reports.* 2020;10(1):1634. IF: 4,0110; doi: 10.1038/s41598-020-58544-z
52. Lee ER, Shafer RW, Kantor R, Ji H, Noguera-Julian M. **Dry Panels Supporting External Quality Assessment Programs for Next Generation Sequencing-Based HIV Drug Resistance Testing.** *Viruses.* 2020;12(6). IF: 3,8110; doi: 10.3390/v12060666
53. Loste C, Moltó J, Perez-Alvarez N, Puig J, Echeverría P, Bonjoch A et al. **Potential prescribing issues among older HIV-infected persons in a Mediterranean cohort: Does the current prevalence give cause for concern?** *British journal of clinical pharmacology.* 2020; IF: 3,7400; doi: 10.1111/bcp.14513
54. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U et al. **A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19.** *The New England journal of medicine.* 2020; IF: 74,6990; doi: 10.1056/NEJMoa2033130
55. Martín-Alonso S, Álvarez M, Nevot M, Martínez MÁ, Menéndez-Arias L. **Defective Strand-Displacement DNA Synthesis Due to Accumulation of Thymidine Analogue Resistance Mutations in HIV-2 Reverse Transcriptase.** *ACS infectious diseases.* 2020; IF: 4,9110; doi: 10.1021/acsinfectdis.9b00512
56. Martínez MA, Franco S. **Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity.** *Viruses.* 2020;13(1). IF: 3,8110; doi: 10.3390/v13010041
57. Martínez MA. **Clinical Trials of Repurposed Antivirals for SARS-CoV-2.** *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2020;64(9). IF: 4,9040; doi: 10.1128/AAC.01101-20
58. Martínez MA. **Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus.** *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2020;64(5). IF: 4,9040; doi: 10.1128/AAC.00399-20
59. Massanella M, Puthanakit T, Leyre L, Jupimai T, Sawangsinth P, de Souza M et al. **Continuous prophylactic ARV/ART since birth reduces seeding and persistence of the viral reservoir in vertically HIV-infected children.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020; IF: 8,3130; doi: 10.1093/cid/ciaa718
60. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ et al. **Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial.** *Lancet* (London, England). 2020;396(10246):239-254. IF: 60,3920; doi: 10.1016/S0140-6736(20)31065-5
61. Mbunkah HA, Bertagnolio S, Hamers RL, Hunt G, Inzaule S, Rinke De Wit TF et al. **Low-Abundance Drug-Resistant HIV-1 Variants in Antiretroviral Drug-Naive Individuals: A Systematic Review of Detection Methods, Prevalence, and Clinical Impact.** *The Journal of Infectious Diseases.* 2020;221(10):1584-1597. IF: 5,0450; doi: 10.1093/infdis/jiz650
62. Meulbroek M, Dalmau-Bueno A, Saz J, Marazzi G, Pérez F, Taboada H et al. **Falling HIV incidence in a community clinic cohort of men who have sex with men and transgender women in Barcelona, Spain.** *International journal of STD & AIDS.* 2020;31(9):841-848. IF: 1,4060; doi: 10.1177/0956462420932424
63. Millar JR, Bengu N, Fillis R, Sprenger K, Ntantsana V, Vieira VA et al. **HIGH-FREQUENCY failure of combination antiretroviral therapy in paediatric HIV infection is associated with unmet maternal needs causing maternal NON-ADHERENCE.** *Eclinicalmedicine.* 2020;22:100344. IF: ---/---; doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100344
64. Mitjà O, Clotet B. **Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission.** *The Lancet. Global Health.* 2020; IF: 21,5970; doi: 10.1016/S2214-109X(20)30114-5
65. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C et al. **A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19.** *The New England Journal of Medicine.* 2020; IF: 74,6990; doi: 10.1056/NEJMoa2021801
66. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A et al. **Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020; IF: 8,3130; doi: 10.1093/cid/ciaa1009
67. Mohamed YS, Borthwick NJ, Moyo N, Murakoshi H, Akahoshi T, Siliquini F et al. **T-Cell Responses Following Vaccination with Conserved Regions of HIV-1 in Nairobi, Kenya.** *Vaccines.* 2020;8(2). IF: 4,7600; doi: 10.3390/vaccines8020260
68. Moltó J, Rosás-Umbert M, Miranda C, Manzardo C, Puertas MC, Ruiz-Riol M et al. **Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of romidepsin used as an HIV latency reversing agent.** *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2020; IF: 5,4390; doi: 10.1093/jac/dkaa523
69. Monteiro W, Brito-Sousa JD, Bôtto-Menezes C, Melo GC, Fernandez-Becerra C, Lacerda M et al. **Cryptic Plasmodium chronic infections: was Maurizio Ascoli right?** *Malaria Journal.* 2020;19(1):440. IF: 2,7980; doi: 10.1186/s12936-020-03516-x
70. Moron-Lopez S, Urrea V, Dalmau J, Lopez M, Puertas MC, Ouchi D et al. **The genome-wide methylation profile of CD4+ T cells from HIV-infected individuals identifies distinct patterns associated with disease progression.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020; IF: 8,3130; doi: 10.1093/cid/ciaa1047
71. Mothe B, Brander C. **Small steps forward for HIV vaccine development.** *Nature Medicine.* 2020;26(4):466-467. IF: 30,6410; doi: 10.1038/s41591-020-0837-0
72. Mothe B, Rosás-Umbert M, Coll P, Manzardo C, Puertas MC, Morón-López S et al. **HIVconsV Vaccines and Romidepsin in Early-Treated HIV-**

1-Infected Individuals: Safety, Immunogenicity and Effect on the Viral Reservoir (Study BCN02). *Frontiers in immunology*. 2020;11:823. IF: 5,0850 10.3389/fimmu.2020.00823

73. Murray DD, Babiker AG, Baker JV, Barkauskas CE, Brown SM, Chang C et al. **Design and implementation of the multi-arm, multi-stage Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) platform master protocol: An Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV) initiative.** *medRxiv: the preprint server for health sciences*. 2020; IF:---/---; doi: 10.1101/2020.11.08.20227876

74. Nalli M, Armijos Rivera JJ, Masci D, Coluccia A, Brambilla A, Cinquina E et al. **New indolylarylsulfone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors show low nanomolar inhibition of single and double HIV-1 mutant strains.** *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;208:112696. IF: 5,5720; doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112696

75. Negredo E, Jiménez M, Puig J, Loste C, Pérez-Álvarez N, Urrea V et al. **A randomized pilot trial to evaluate the benefit of the concomitant use of atorvastatin and Raltegravir on immunological markers in protease-inhibitor-treated subjects living with HIV.** *PLoS One*. 2020;15(9):e0238575. IF: 2,7400; doi: 10.1371/journal.pone.0238575

76. Olvera A, Cedeño S, Llano A, Mothe B, Sanchez J, Arsequell G et al. **Does Antigen Glycosylation Impact the HIV-Specific T Cell Immunity?** *Frontiers in Immunology*. 2020;11:573928. IF: 5,0850; doi: 10.3389/fimmu.2020.573928

77. Olvera A, Noguera-Julian M, Kilpeläinen A, Romero-Martín L, Prado JG, Brander C. **SARS-CoV-2 Consensus-Sequence and Matching Overlapping Peptides Design for COVID19 Immune Studies and Vaccine Development.** *Vaccines*. 2020;8(3). IF: 4,7600; doi: 10.3390/vaccines8030444

78. Oriol-Tordera B, Berdasco M, Llano A, Mothe B, Gálvez C, Martínez-Picado J et al. **Methylation regulation of Antiviral host factors, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and T-cell responses associated with natural HIV control.** *PLoS Pathogens*. 2020;16(8):e1008678. IF: 6,2180; doi: 10.1371/journal.ppat.1008678

79. Oriol-Tordera B, Olvera A, Duran-Castells C, Llano A, Mothe B, Massanella M et al. **TL1A-DR3 Plasma Levels Are Predictive of HIV-1 Disease Control, and DR3 Costimulation Boosts HIV-1-Specific T Cell Responses.** *Journal of Immunology*. 2020; IF: 4,8860; doi: 10.4049/jimmunol.2000933

80. Parkin NT, Avila-Rios S, Bibby DF, Brumme CJ, Eshleman SH, Harrigan PR et al. **Multi-Laboratory Comparison of Next-Generation to Sanger-Based Sequencing for HIV-1 Drug Resistance Genotyping.** *Viruses*. 2020;12(7). IF: 3,8110 ; doi: 10.3390/v12070694

81. Prado JG, Frater J. Editorial: **Immune Surveillance of the HIV Reservoir: Mechanisms, Therapeutic Targeting and New Avenues for HIV Cure.** *Frontiers in Immunology*. 2020;11:70. IF: 4,7160; doi: 10.3389/fimmu.2020.00070

82. Puig J, Biarnes C, Pedraza S, Vilanova JC, Pamplona R, Fernández-Real JM et al. **The Aging Imageomics Study: rationale, design and baseline characteristics of the study population.** *Mechanisms of ageing and development*. 2020;189:111257. IF: 4,3040; doi: 10.1016/j.mad.2020.111257

83. Puig J, Echeverría P, Lluch T, Herms J, Estany C, Bonjoch A et al. **A Specific Mobile Health Application for Older HIV-Infected Patients: Usability and Patient's Satisfaction.** *Telemedicine journal and e-health : the official journal of the American Telemedicine Association*. 2020; IF: 1,9310; doi: 10.1089/tmj.2020.0098

84. Revollo B, Tebe C, Peñafiel J, Blanco I, Perez-Alvarez N, Lopez R et al. **Hydroxychloroquine pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020; IF: 5,4390; doi: 10.1093/jac/dkaa477

85. Reynaga E, Carrillo J, Santos JR, Roure S, Mateu L, Paredes R et al. **Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series.** *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020; IF: 7,1170; doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.010

86. Rosás-Umbert M, Ruiz-Riol M, Fernández MA, Marszalek M, Coll P, Manzardo C et al. **Effects of Romidepsin on T-Cell Activation, Apoptosis and Function in the BCN02 HIV-1 Kick&Kill Clinical Trial.** *Frontiers in immunology*. 2020;11:418. IF: 5,0850; doi: 10.3389/fimmu.2020.00418

87. Samri A, Chalouni M, Blanco J, Behrens G, Kelleher P, Massanella M et al. **Influence of the ARV regimen on the early changes in plasma HIV RNA and immune activation at initiation of antiretroviral therapy in naïve HIV-**

1-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2020; Publish Ahead of Print. IF: 3,4750; doi: 10.1097/QAI.0000000000002594

88. Sanchez J, Gonçalves E, Llano A, González P, Fernández-Maldonado M, Vogt A et al. **Immune Profiles Identification by Vaccinomics After MVA Immunization in Randomized Clinical Study.** *Frontiers in immunology*. 2020;11:586124. IF: 5,0850; doi: 10.3389/fimmu.2020.586124

89. Santos JR, Micán-Rivera R, Domingo P, Antela A, Portilla J, Sanz J et al. **Primary resistance to integrase strand transfer inhibitors in Spain using ultrasensitive HIV-1 genotyping.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020; IF: 5,4390; doi: 10.1093/jac/dkaa349

90. Saubi N, Eto Y, Chen CW, Hanke T, Joseph-Munné J, Kilpeläinen A et al. **Priming with Recombinant BCG Expressing HTI Enhances the Magnitude and Breadth of the T-Cell Immune Responses Elicited by MVA.HTI in BALB/c Mice.** *Vaccines*. 2020;8(4). IF: 4,7600; doi: 10.3390/vaccines8040678

91. Segalés J, Puig M, Rodon J, Avila-Nieto C, Carrillo J, Cantero G et al. **Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020; IF: 9,4120; doi: 10.1073/pnas.2010817117

92. Sekine T, Perez-Potti A, Nguyen S, Gorin JB, Wu VH, Gostick E et al. **T cells.** *Science immunology*. 2020;5(49). IF: 3,4400; doi: 10.1126/sciimmunol.aba7918

93. Sherrill-Mix S, Connors K, Aldrovandi GM, Brenchley JM, Boucher C, Bushman FD et al. **A Summary of the Fifth Annual Virology Education HIV Microbiome Workshop.** *AIDS research and human retroviruses*. 2020; IF: 1,7650; doi: 10.1089/AID.2020.0121

94. Silva-Arrieta S, Goulder PJR, Brander C. **In silico veritas? Potential limitations for SARS-CoV-2 vaccine development based on T-cell epitope prediction.** *PLoS pathogens*. 2020;16(6):e1008607. IF: 6,2180; doi: 10.1371/journal.ppat.1008607

95. Soldevila L, Tenesa M, Horneros J, Bechini J, López JJ, Pérez R et al. **Association Between Visceral Abdominal Fat Accumulation and Severity of Liver Fibrosis in Nondiabetic Individuals Coinfected by Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus.** *AIDS research and human retroviruses.* 2020; IF: 1,7650; doi: 10.1089/AID.2019.0097

96. Teruel I, Martínez-Cardús A, Margelí M, Castellví M, Felip E, Ezeonwumelu IJ et al. **Pharmacological Modulation of SAMHD1 Activity by CDK4/6 Inhibitors Improves Anticancer Therapy.** *Cancers.* 2020;12(3). IF: 6,1620; doi: 10.3390/cancers12030713

97. Toda H, Diaz-Varela M, Segui-Barber J, Roobsoong W, Baro B, Garcia-Silva S et al. **Plasma-derived extracellular vesicles from Plasmodium vivax patients signal spleen fibroblasts via NF-κB facilitating parasite cytoadherence.** *Nature communications.* 2020;11(1):2761. IF: 12,1210; doi: 10.1038/s41467-020-16337-y

98. Vazquez M, Finotello F, Lepore R, Porta E, Hundal J, Amengual-Rigo P et al. **Neoantigen prediction and computational perspectives towards clinical benefit: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group.** *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2020;31(8):978-990. IF: 18,2740; doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.008

99. Vergara-Alert J, Rodon J, Carrillo J, Te N, Izquierdo-Useros N, la Concepción et al. **Piglets inoculated by different routes are not susceptible to SARS-CoV-2, but those inoculated parenterally were immunized against the virus.** *Transboundary and emerging diseases.* 2020; IF: 4,1880; doi: 10.1111/tbed.13861

100. Williams B, Ghosh M, Boucher C, Bushman F, Carrington-Lawrence S, Collman RG et al. **A Summary of the Fourth Annual Virology Education HIV Microbiome Workshop.** *AIDS research and human retroviruses.* 2020; IF: 1,8050; doi: 10.1089/AID.2019.0197

101. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. **Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.** *Science (New York, N.Y.).* 2020; IF: 41,8450; doi: 10.1126/science.abd4570

PONÈNCIES I COMUNICACIONS EN CONGRESSOS

PRESENTACIONS A CONFERÈNCIES

1. Andrade VM, Mavian C, Babic D, Cordeiro Alvarado T, Sharkey M, Barrios L, Brander C, Dalmau J, Seaman MS, Salemi M, Martinez-Picado J, Stevenson M. **Presence of macrophage-tropic HIV-1 variantes following analytical treatment interruption.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020 Poster Presentation 323

2. Astorga Gamaza Antonio, Mireya L. Borrajo, Carla Serra Peinado, Laura Luque-Ballesteros, Oscar Blanch-Lombarte, Julia G Prado, Juan Lorente, Félix Pumarola, Marc Pellicer, Vicenç Falcó, Meritxell Genescà, Víctor Puntès, María J. Buzón. **BISPECIFIC AU NANOPARTICLES FOR THE ENHANCEMENT OF THE NK IMMUNE RESPONSE AGAINST HIV.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020. Poster ID 1497

3. Benet S, Gálvez C, Drobniewski F, Kontsevaya I, Arias L, Monguió-Tortajada M, Erkizia I, Urrea V, Ong RY, Luquin M, Dupont M, Chojnacki J, Dalmau J, Cardona P, Lugo G, Verollet C, Julián E, Furrer H, Günthard H, Crocker P, Tapia G, Borràs FE, Fellay J, McLaren PJ, Telenti, Cardona PJ, Clotet B, Vilaplana*, Izquierdo-Useros N*, Martínez-Picado J. **Impact of Siglec-1 variant on disseminated tuberculosis during HIV-1 co-infection.** *Keystone Symposia Conference – Tuberculosis: Immunity and Immune Evasion.* Santa Fe (NM, USA), January 16-20, 2020 Oral Presentation

4. Blanch-Lombarte Oscar, Esther Jimenez-Moyano, Dan Ouchi, Adam Pelletier, Aarthi Talla, Ashish Sharma, Ruth Penya, Judith Dalmau, José R. Santos, Rafick-Pierre Sekaly, Bonaventura Clotet, Julia G Prado P **CD8+ subset-dependent over-expression of TIGIT+ and TIGIT+TIM3+ by HIV-1 despite ART.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020 Poster Presentation 323. Grant: Oscar Blanch Lombarte, New investigator scholarship 2020

5. De Mattos L. *AACR ANNUAL MEETING 2020 – part I.* April 27 - 28, 2020. San Diego Convention Center San Diego, California • Virtual Meeting

6. De Mattos L. *AACR Virtual Annual Meeting – part II:* June 22-24 • Virtual Meeting

7. De Mattos L. *ESMO BREAST.* May 23- 24, 2020 • Virtual Meeting

8. De Mattos L. *ESMO Virtual Meeting.* 19-22 September 2020 • Virtual Meeting

9. De Mattos L. *Molecular Analysis for Precision Oncology Virtual Congress,* 9 – 10 October 2020 • Virtual Meeting

10. De Mattos L. *ESMO Asia Congress,* Virtual. 20-22 November 2020• Virtual Meeting

11. Eberhard JM, Angin M, Passaes CP, Salgado M, Monceaux V, Hütter G, Balsalobre P, Kwon M, Diez JL, Nijhuis M, Wensing A, Martínez-Picado J, Schulze Zur Wiesch J, Saez-Cirion A, for the IciStem Study Group. **HIV-specific T-cell responses in an HIV-positive cohort post-allogeneic hemotological stem cell transplant.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020 Poster Presentation 339

12. Ezeonwumelu Ifeanyi. **SAMHD1 Is a Modulator of Nucleos(t)ide Analogues' Efficacy.** *Viruses 2020 - Novel Concepts in Virology.* MDPI-Viruses. Barcelona. Spain. 5-7 february 2020

13. Gálvez C, Casado C, Pernas M, Tarancon-Diez L, Rodriguez C, Sánchez-Merino V, Vera M, De Pablo-Bernal RS, Merino-Mansilla A, Del Romero J, Lorenzo-Redondo R, Ruiz-Mateos E, Salgado M, Martínez-Picado J, Lopez-Galindez C. **Permanent control of HIV-1 pathogenesis in exceptional elite controllers.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020 Poster Presentation 192

14. Gálvez C, Urrea V, Benet S, Bailon L, Martínez A, Mothe B, Dalmau J, Leal L, Garcia F, Martínez-Picado J, Salgado M. **ART-treated subjects with low viral reservoir show unusual HIV latency distribution.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020. Poster Presentation 374

15. Gupta RK, Peppia D, Pace M, Thornhill JP, Nastouli E, Grant P, McCoy L, Innes A, Edwards S, Wensing A, Nijhuis M, Martínez-Picado J, Frater J, Olavarria E, for the CHERUB and IciStem Study Groups. **Sustained HIV remission in the London patient: the case for HIV cure.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020. Poster Presentation 346LB

16. Gutierrez Lucía. **ADAR1 Function Regulates Innate Immune Activation and Susceptibility to Viral Infections** *Viruses 2020 - Novel Concepts in Virology.* MDPI-Viruses. Barcelona. Spain. 5-7 february 2020

17. Imaz A, Tiraboschi JM, Niubo J, Martínez-Picado J, Cottrell ML, Domingo P, Chivite I, Negredo E, Morenilla S, Urrea V, Scevola S, Garcia B, Kashuba

A, Podzamczar D. **Bictegravir distribution and bictegravir/FTC/TAF activity in genital tract and rectum.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020 Poster Presentation 464LB

18. Jensen BO, Häussinger D, Knops E, Wensing A, Martínez-Picado J, Nijhuis M, Salgado M, Estes JD, Lübke N, Kaiser R, Harrer T, Fischer J, Schulze zur Wiesch J, Eberhard JM, Kobbe G. **CCR5Δ32SCT-induced HIV remission: trace of DNA but fading immune reactivity.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020 Poster Presentation 348LB

19. Jiménez M, Pastor Palomo L, Urrea V, Izquierdo-Useros N, Martínez-Picado J, Mandomando I, Jairoce C, Clotet B, Carrillo J, Nanche D, Blanco J. **Uncoupled cellular and plasma markers of monocyte activation in early HIV infection.** 2020 *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020 Poster Presentation 259

20. Jordan-Paiz A, Nevot M, Lamkiewicz K, Lataretu M, Franco S, Marz M and Martínez MA. **Disruption of an RNA secondary structure in HIV-1 gp41 induces viral lethality.** *Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI).* International Antiviral Society–USA (IAS–USA). Boston. USA. Mars 8-11, 2020

21. Marin Miguel, Alba Ruiz, Esther Jimenez-Moyano, Dan Ouchi, Oscar Blanch-Lombarte, Dan Gorman, Ruth Peña, Richard Barnard, Christian Manzardo, Tomas Hanke, Christian Brander, Bonnie Howell, Bonaventura Clotet, Beatriz Mothe and Julia G Prado. **Impact of immune checkpoint inhibitors in vaccine-induced anti-HIV responses** *Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI).* International Antiviral Society–USA (IAS–USA). Boston. USA. Mars 8-11, 2020. Poster ID 1741. Grant: Miguel Marin, New Investigator Scholarship - Foundation/IAS-USA

22. Martínez MA, Franco S, Buccione D, Mothe B, Cobarsi P, Ruiz L, Nevot M, Jordan-Paiz A, Pluvinet R, Sumoy L, Tural C. **Plasma miR-99a and miR-100 predict liver fibrosis progression in HIV/HCV subjects.** *Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI).* SAF2016-75277-R

23. Martínez MA, Franco S, Buccione D, Mothe B, Cobarsi P, Ruiz L, Nevot M, Jordan-Paiz A, Pluvinet R, Sumoy L, Tural C. **Plasma miR-99a and miR-100 predict liver fibrosis progression in HIV/HCV subjects.** *Microbe 2020.* American Society for Microbiology. Chicago. USA. June 18-22, 2020.

SAF2016-75277-R and American Society for Microbiology

24. Moron-Lopez S, Bernal S, Steens J-M, Wong JK, Martinez-Picado J, Yukl SA. **ABX464 decreases the total HIV reservoir and HIV transcription initiation in vivo.** *2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston (USA), March 8-11, 2020. Oral Presentation 335

25. Muñiz-Trabudua X, Borio C, Erkizia I, Perez-Zsolt D, Benet S, Martinez-Picado J, Izquierdo-Useros N. **Siglec-1 expressed on Dendritic cells is a new receptor implicated in arenavirus uptake.** *Viruses 2020.* Barcelona (Spain), February 5-7, 2020 Poster Presentation

26. Jordana Muñoz-Basagoiti, Jordi Rodon, Daniel Perez-Zsolt, Marc Noguera-Julian, Roger Paredes, Lourdes Mateu, Carles Quiñones, Itziar Erkizia, Ignacio Blanco, Alfonso Valencia, Víctor Guallar, Jorge Carrillo, Julià Blanco, Joaquim Segalés, Bonaventura Clotet, Júlia Vergara-Alert*, Nuria Izquierdo-Useros. **Cellular models for the study of SARS-CoV-2 pseudoviral entry.** *Second Research Symposium on Coronavirus of the Catalan Society of Biology.* 29-10-2020. Online. Oral presentation Oral presentation

27. Daniel Perez-Zsolt, Jordana Muñoz-Basagoiti, Jordi Rodon, Marc Noguera-Julian, Roger Paredes, Lourdes Mateu, Carles Quiñones, Itziar Erkizia, Ignacio Blanco, Alfonso Valencia, Víctor Guallar, Jorge Carrillo, Julià Blanco, Joaquim Segalés, Bonaventura Clotet, Júlia Vergara-Alert*, Nuria Izquierdo-Useros. **SARS-CoV-2 induces cytokine release by human macrophages in the absence of productive viral replication.** *Second Research Symposium on Coronavirus of the Catalan Society of Biology.* 29-10-2020. Online. Oral presentation

28. Resa-Infante P, Erkizia I, Nieto-Garai JA, Lorizate M, Izquierdo-Useros N, Martínez-Picado J. **Novel methodology for the detection of enveloped viruses.** *Viruses 2020.* Barcelona (Spain), February 5-7, 2020 Poster Presentation

29. Rodon Jordi, Marc Noguera-Julian, Itziar Erkizia, Alfonso Valencia, Víctor Guallar, Jorge Carrillo, Julià Blanco, Joaquim Segalés, Bonaventura Clotet, Júlia Vergara-Alert*, Nuria Izquierdo-Useros. **Search for SARS-CoV-2 inhibitors in currently approved drugs to tackle COVID-19 pandemic.** *Research Symposium on Coronavirus of the Catalan Society of Biology* Poster presentation. 06-05-2020. Online

30. Jordi Rodon, Jordana Muñoz-Basagoiti, Daniel Perez-Zsolt, Marc Noguera-Julian, Roger Paredes,

Lourdes Mateu, Carles Quiñones, Itziar Erkizia, Ignacio Blanco, Alfonso Valencia, Víctor Guallar, Jorge Carrillo, Julià Blanco, Joaquim Segalés, Bonaventura Clotet, Júlia Vergara-Alert*, Nuria Izquierdo-Useros. **Pre-clinical search of SARS-CoV-2 inhibitors and their combinations in approved drugs to tackle COVID-19 pandemic.** *Second Research Symposium on Coronavirus of the Catalan Society of Biology.* 29-10-2020. Online Oral presentation

31. Rodríguez de la Concepción Maria Luisa, Carlos Ávila-Nieto, Julia Vergara-Alert, Jordi Rodon, Victor Urrea, Carmen Aguilar-Gurrieri, Raquel Ortiz, Ana Barajas, Ferran Tarrés-Freixas, Benjamin Trinité, Lidia Ruiz, Eulalia Grau, Jordi Puig, Anna Chamorro, Nuria Izquierdo-Useros, Marc Noguera, Lourdes Mateu, Roger Paredes, Joaquim Segalés, Pep Amengual-Rigo, Rosalba Lepore, Alfonso Valencia, Víctor Guallar, Bonaventura Clotet, Julià Blanco and Jorge Carrillo. **Early S2-targeting and rapid development of neutralizing antibodies after SARS-CoV-2 infection.** *Chasing COVID-19.* Biocat. Badalona. Spain. 22/10/2020

32. Jillian WP. Bracht, M. Gonzalez-Cao, T. Moran, J. Dalmau, J. Garcia-Corbacho, R. Bernabe, O. Juan, J. de Castro, A. Gimenez-Capitan, R. Blanco, E. Aldegue, S. Rodriguez, A. Drozdowskyj, J. Argilagué, J. Blanco, J. Prado, C. Brander, J. Carrillo, B. Clotet, B. Massuti, M. Provencio, CY. Huang, C. Mayo de las Casas, M. Garzon, AF. Cardona, O. Arrieta, A. Meyerhans, MA. Molina-Vila, J. Martínez-Picado, R. Rosell, on behalf of the Spanish Lung Cancer Group. **Transcriptomic analysis of pre-treatment tissue samples to predict clinical benefit to durvalumab in HIV-infected cancer patients.** *AACR annual meeting.* American association of cancer research. online. USA. 22 June- 24 June 2020

INVITACIÓ A PONÈNCIES

1. Brander, Christian. **Virus-specific T cells with alternative effector function profiles and HIV control.** *NIH Cure Conference.* USA- United States of America, NIH. Washington DC, on line.

2. Cabrera, Cecilia. **Exploring immunologic features of SARS-CoV-2 infection.** *SEMINARIO SEI COVID 19 Y CITOMETRÍA ESPECTRAL.* 10 September 2020. Webinar

3. Carrillo, Jorge. **Desenvolupament d'una nova vacuna per la SARS-CoV-2.** Societat Catalana d'Immunologia. 30-4/20

4. Carrillo, Jorge. **Conceptos Básicos y su aplicación en la inmunoterapia avanzada.** FLS Science. *Inmunoterapia y Hemopatías.* 06/11/20

5. Carrillo, Jorge. **Desarrollando vacunas contra la COVID-19.** *Colegio oficial de Biólogos de Cataluña.* 30/11/20.

6. Carrillo, Jorge. **Biología de los linfocitos B y la respuesta humoral.** FLSScience. *Inmunodeficiencias primarias y secundarias en adultos.* 06/02/20.

7. Carrillo, Jorge. **Desarrollo de vacunas anti-COVID19: punto de las investigaciones y ensayos en desarrollo.** *Sociedad española de inmunología.* 06/04/20.

8. Carrillo, Jorge. **Immunopathogenesis of HIV.** *Universidad Politécnica de Valencia.* 08/05/20.

9. Carrillo, Jorge. **Humoral response in HIV infection.** *Banc de sang i Teixits.* Barcelona, 28/01/20

10. De Mattos-Arruda, Leticia. **Identificación de neoantígenos como dianas para nuevas terapias.** *III Jornadas de Investigación Traslacional en Tumores Urológicos* que se celebraran los días 30 y 31 de enero de 2020 en el Centro de Convenciones de Badalona (BCIN).

11. De Mattos-Arruda, Leticia. **Liquid Biopsy in Breast Cancer.** *Innovation in Breast Cancer Symposium.* Pharma. Madrid. Spain. 14th&15th, 2020

12. De Mattos-Arruda, Leticia. **Liquid biopsies: in the clinics (trials most importantly).** *ESMO - Virtual - Advanced Course on Biomarkers for Precision medicine.* ESMO. Singapore. 4-5 September 2020

13. De Mattos-Arruda, Leticia. **Neoantigens Cancer Vaccines to Shape the Immune System - in the clinics.** *Workshop emergent immuno therapies. FLS/ IrsiCaixa.* Barcelona. Spain. 17 September 2020

14. De Mattos-Arruda, Leticia. **BIÓPSIA LÍQUIDA en cancer de mama. II SIMPÓSIO DE SAÚDE MAMÁRIA DE RIBEIRÃO PRETO.** *Sociedade e Brasileira de Mastologia.* Sao Paulo. Brazil. 11 November 2020

15. De Mattos-Arruda, Leticia. **Liquid Biopsy in Breast Cancer: where we stand now.** *15ª Jornadas de HITOS ONCOLÓGICOS: lo mejor de*

2020 - ponente de la charla Premium. Madrid. Spain. 18 November 2020

16. Garcia-Prado, Julia. **High resolution of CoV2 -specific T cell immunity to drive broad coronavirus vaccine development.** *Biocat*. 22 October 2020. Online

17. Garcia-Prado, Julia. **Bases moleculares de la inmunodeficiencia y el papel de la regulación de la respuesta antígeno específica: aprendiendo del VIH.** *VI Curso de Manejo Multidisciplinar sobre el diagnostic y el manejo de Melanoma*. 3 December 2020. Online

18. Garcia-Prado, Julia. **Cellular immunity against SARS-COV2 infection.** *IGTP campus seminars*. 21 September 2020. Online

19. Izquierdo-Useros, Nuria. **Ebola and HIV-1: two wolves in sheep's clothing.** *Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale*. 18-02-2020. Toulouse, France.

20. Izquierdo-Useros, Nuria. **Ebola and HIV-1: two wolves in sheep's clothing.** *Seminarios del Departamento de Biología Molecular y Celular del CNB*. 26-02-2020. Centro Nacional de Biotecnología, Madrid

21. Izquierdo-Useros, Nuria. **Antivirals for SARS-CoV-2** FLS-Science. *Programa formativo onlline FLS-Science*. 01-05-2020. Online.

22. Martinez-Picado, Javier. **Does the size matter? Learning from cases with low-level viral reservoirs.** *BEAT-HIV Annual Meeting (adapted online due to Covid-19 restrictions)*. Philadelphia, June 9, 2020

23. Martinez-Picado, Javier. **α PD-1/ α PD-L1 monoclonal antibodies on HIV-1 reservoirs.** *Workshop on cancer Treatment in Chronic infections and immunosuppression*. Barcelona, January 24, 2020

24. Martinez-Picado, Javier. **Cell & Gene therapies to eliminate HIV.** *Katholieke Universiteit Leuven. Leuven (Belgium)*, January 17, 2020

25. Martinez-Picado, Javier. **Cell & Gene therapies to eliminate HIV.** *Sant Pau Hospital*. Barcelona, January 08, 2020

26. Puertas, M^a Carmen. **Caracterización del reservorio viral en personas con VIH y evaluación de nuevas estrategias de curación.** *Curso de Aplicaciones Biométicas de la PCR Digital*. Hospital Sant Joan de Déu . Barcelona, October 21th, 2020

27. Salgado, Maria. **What determines a low level viral reservoir?** *Hot Topics in HIV: Vaccines, immune recovery and eradication*. Barcelona, 22nd October 2020

28. Salgado, Maria. **HIV and Stem cells.** *University of Barcelona, Master of Biomedicine*, Barcelona, 9th November 2020





Technician 1 (left):
Wearing blue scrubs, a teal face mask, and white gloves. She is standing at a counter with various laboratory supplies, including bottles and containers. She appears to be preparing or organizing materials.

Beckman Coulter
Amplicon 8000
A large, white, upright centrifuge machine with a circular door and a control panel. The brand name "Beckman Coulter" and the model "Amplicon 8000" are visible on the front.

Technician 2 (right):
Wearing blue scrubs, a teal face mask, and white gloves. She is working inside a biosafety cabinet, handling laboratory equipment and containers. The biosafety cabinet has a control panel and a warning sign.

