



MEMÒRIA **HIVACAT** 2018

IrsiCaixa
Institut de Recerca de la Sida


FUNDACIÓ
CLÍNIC
BARCELONA

 Generalitat de Catalunya
**Departament d'Empresa
i Coneixement**

 **"la Caixa"**

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Presentació	02
Resum executiu	
Visió i missió	
Estructura organitzativa	03
Organigrama	
Òrgans de supervisió i control	
Direcció	
Direcció Científica	
Administració	
Coordinadors científics de centre	
Equip de treball en Comunicació	
Comitè Científic Assessor HIVACAT	
Progrés de la Recerca	08
Línies de Recerca	
Resultats de la Recerca	12
Publicacions	
Patents	13

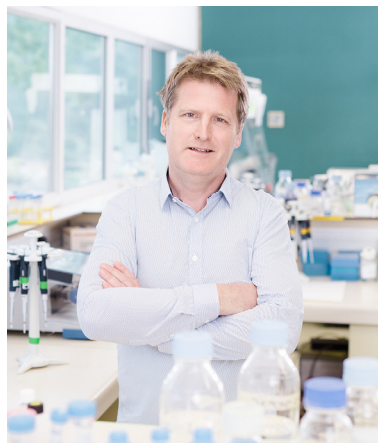


RESUM EXECUTIU

Després de més de deu anys d'activitat, **HIVACAT** continua contribuint significativament al desenvolupament de noves estratègies terapèutiques contra la infecció pel VIH i a una millor comprensió de les patologies associades amb la infecció crònica. Durant el **2018**, el consorci ha augmentat la seva visibilitat encara més com a membre de la comunitat investigadora global i continua el seu reconeixement internacional. Molts dels nostres investigadors continuen representant **HIVACAT** en diversos organismes internacionals que promouen la recerca per a l'erradicació i la prevenció del VIH, així com per a la translació dels últims progressos assolits a estratègies viables de prevenció i cura.

Part del nostre equip d'investigadors ha pogut portar vacunes de disseny propi a fases d'estudi clínic en el marc dels projectes CUTHIVAC, iHIVARNA, i EAVI2020 (tots finançats per la Comissió Europea). A més, gràcies al suport de l'*spin-off* Aelix Therapeutics, l'assaig clínic Aelix-002 ha entrat en la seva última fase, en què s'està provant l'immunogen HTI d'**HIVACAT** amb un règim de combinació de tres nous vectors, incloent-hi un nou vector d'adenovirus del ximpanzè. Tot i que s'han concentrat molts esforços en l'avaluació clínica d'aquests candidats a l'entorn terapèutic, **HIVACAT** manté també les seves línies de desenvolupament per a l'entrega d'immunògens d'envolta millorats mitjançant un sistema de partícules pseudo-virals, i per a l'avaluació de nous conceptes d'immunògens i vectors.

HIVACAT incorpora les recomanacions del seu Comitè Assessor Comunitari (CAC) per guiar la seva agenda de recerca, així com per assegurar i facilitar la implementació ètica de les nostres activitats investigadores en diferents poblacions afectades. No cal dir que gran part dels èxits i assoliments del nostre programa són fruit de l'estreta col·laboració i el suport mutu amb les organitzacions que treballen amb persones que conviuen amb el VIH o que tenen un alt risc d'infecció, així com amb el CAC. Aquest també revisa i ofereix assessorament sobre tots els protocols clínics, fet d'especial importància per aconseguir els nostres objectius donat que, després de deu anys, algunes de les nostres estratègies més recents han arribat a estudis clínics.



Christian Brander
Director científic d'HIVACAT

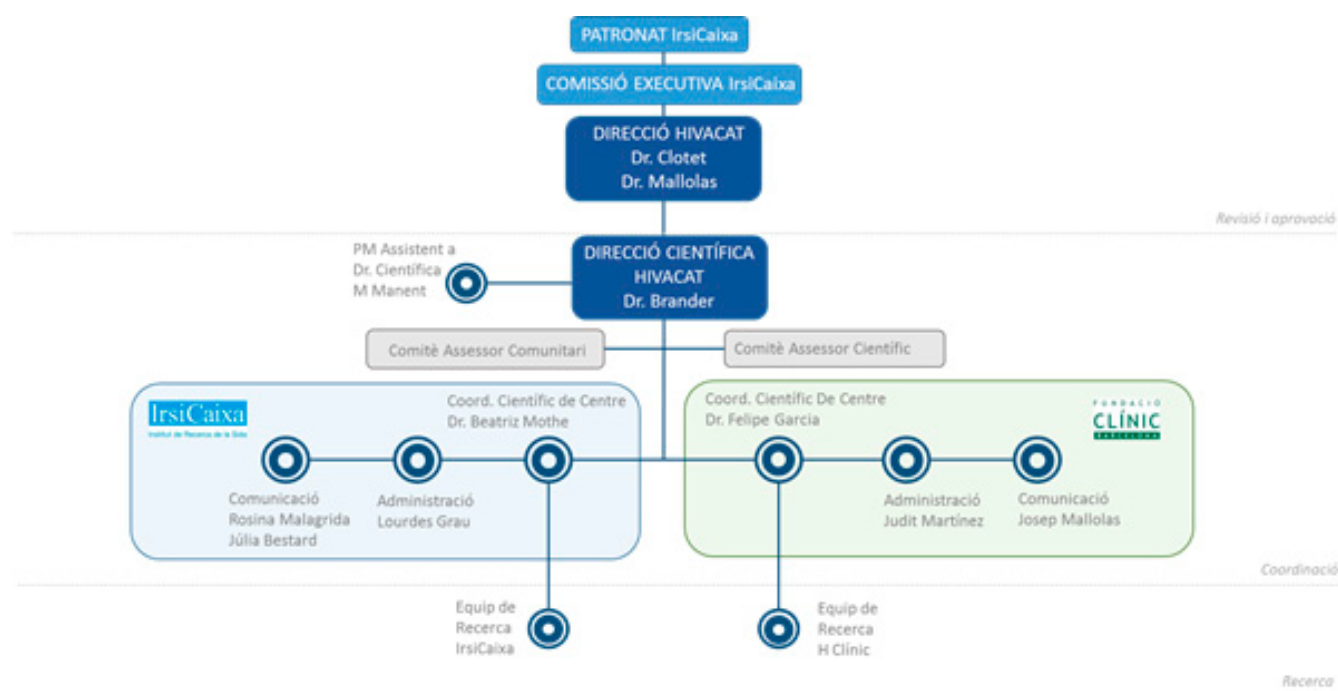
VISIÓ

Liderar el desenvolupament de vacunes preventives i terapèutiques per a l'erradicació del VIH/sida a través d'un programa col·laboratiu pioner i d'excel·lència per a la recerca traslacional, l'educació i la gestió.

MISSIÓ

- Aprofundir en els coneixements sobre immunopatogènia i erradicació del VIH.
- Portar a terme recerca amb resultats orientats a la generació de propietat intel·lectual, la transferència tecnològica i l'aplicació al sistema sanitari.
- Potenciar el grup d'investigadors d'excel·lència a través de la formació i de col·laboracions internacionals amb centres capdavaners.
- Esdevenir un referent per a l'assessorament expert a les administracions en el camp de la recerca i en les col·laboracions internacionals a establir.
- Obrir noves vies de finançament per a la recerca.

ESTRUCTURA ORGANITZATIVA



ÒRGANS DE SUPERVISIÓ I CONTROL

(vinculats a la Fundació IrsiCaixa)

Patronat i Comissió Executiva

DIRECCIÓ

Dr. Bonaventura Clotet, Fundació IrsiCaixa
Dr. Josep Mallolas, Hospital Clínic

DIRECCIÓ CIENTÍFICA

Dr. Christian Brander, Fundació IrsiCaixa

ADMINISTRACIÓ

Sra. Lourdes Grau, Fundació IrsiCaixa
Sra. Judit Martínez, Hospital Clínic

COORDINADORS CIENTÍFICS DE CENTRE

Dra. Beatriz Mothe, Fundació IrsiCaixa
Dr. Felipe García, Hospital Clínic

EQUIP DE TREBALL EN COMUNICACIÓ

Sra. Rosina Malagrida, Fundació IrsiCaixa
Sra. Júlia Bestard, Fundació IrsiCaixa
Dr. Josep Mallolas, Hospital Clínic

COMITÈ CIENTÍFIC ASSESSOR HIVACAT

Dra. Lucy Dorrell

Professora d'Immunologia, NDM Research, Universitat d'Oxford, UK

Dr. Sir Andrew J McMichael

Professor de Medicina Molecular, NDM Research, Universitat d'Oxford, UK

Dr. Douglas Richman

Professor de Patologia i Medicina a la Universitat de San Diego a Califòrnia, EUA (UCSD). També és director del Centre per a la Recerca de la Infecció pel 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. Mario Stevenson

Cap de la divisió de Malalties Infeccioses del Departament de Medicina de la Miller Medical School a la Universitat de Miami, EUA

Dr. Bruce Walker

Director del Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard i professor de Medicina a la Universitat de Harvard, Boston, EUA







PROGRÉS DE LA RECHERCHE

LÍNIES DE RECERCA

INVESTIGADORS PRINCIPALS DE LÍNIES DE RECERCA HIVACAT

IrsiCaixa
Bonaventura Clotet
Christian Brander
Julià Blanco
Beatriz Mothe

Hospital Clínic
Josep Mallolas
Josep M. Miró
Felipe García
Montserrat Plana
Joan Joseph

Enguany **HIVACAT** continua treballant per:

- Avançar en la millora de diversos dissenys de candidats a vacuna, tant preventiva com terapèutica.
- Avaluar les diferents rutes d'entrega i els diferents vectors vacunals disponibles, identificant possibles estratègies complementàries que contribueixin a l'erradicació del virus.
- Millorar la nostra comprensió dels components del reservori viral que són importants per al rebot de la càrrega viral en absència de tractament.

El progrés assolit en les diferents línies de recerca implementades es pot resumir en:

BIO-MARCADORS DE CONTROL VIRAL

Durant el **2018** hem progressat en la identificació dels factors del plasma soluble associats amb el control de la infecció i amb la resposta immunitària de les cèl·lules T. Entre ells, la proteïna NAD⁺ desacetilasa, SIRT2, que té acció sobre el virus i es relaciona tant amb la càrrega viral com amb els nivells de virus integrat a les PBMC; i l'eix lligand-receptor, TL1A/DR3, que actua sobre les respostes VIH específiques de cèl·lules citolítiques. Els resultats obtinguts s'han validat en cohorts addicionals i s'han comparat amb dades de persones sense infecció pel VIH. A més, s'han testat inhibidors específics de SIRT2, així com agonistes del receptor DR3 en assajos *in vitro*. Encara que s'han d'acabar d'incrementar les *n* d'estudi

en els assajos *in vitro*, la tendència observada va en línia amb els estudis inicials i el rol fonamental en el control de la infecció pel VIH.

En paral·lel, hem avaluat la rellevància del marcador SIRT2 i d'altres addicionals sorgits d'aquests estudis per a les conseqüències patològiques de la infecció, incloent-hi els efectes en la neuro-funció. En relació als estudis de biomarcadors associats a la neurofunció, s'han realitzat arrays de proteïnes en el plasma de pacients amb VIH en seguiment longitudinal amb avaluacions neurològiques, per tal de definir els correlats associats a neuro(dis)funció mediada pel VIH. A més, el grup treballa amb mostres aparellades de sang i de fluïd espinal provinents de pacients sense tractament amb diferent grau d'infecció i individus sans de San Francisco.

REGIÓ EXTERNA PROXIMAL A LA MEMBRANA (MPER) - GENERACIÓ DE VIRUS-LIKE PARTICLES (VLPs) I ESTUDIS DE RESPOSTA IMMUNOLÒGICA HUMORAL EN MODELS ANIMALS

S'ha conclòs l'anàlisi de la immunogenicitat de la seqüència MIN a HIVACAT —que conté les següents porcions de gp41: helicoïdal 2 (HR2), MPER i trans-membrana—. La presentació en formulacions proteoliposomals ha resultat altament immunogènica, produint elevades titulacions d'anticossos no neutralitzants en ratolins (Molinos-Albert et al, 2017). La presentació en formulacions de VLPs d'alta densitat antigènica ha tingut respostes més febles en títol però amb una major activitat neutralitzant amb dosis d'immunogen més baixes (resultats sota protecció de la patent *Virus like particles with high density coating for the production of neutralizing antibodies* EP1638234.4). Aquests resultats ens han portat a prioritzar el desenvolupament de noves VLPs on s'han optimitzat: i) els nivells de producció (mitjançant canvis en els sistemes de cultiu cel·lular); ii) el procés de purificació de VLPs per permetre administrar-les en dosis més elevades; i iii) l'exposició de la proteïna MIN (Molinos-Albert et al, 2017b). Aquestes millores han permès augmentar la immunogenicitat

de les VLPs que exposen l'antigen MIN, obtenint-se títols comparables o superiors als obtinguts amb proteoliposomes. Tot i això, la capacitat neutralitzant continua sent modesta. Per aquesta raó, i donada la versatilitat de les VLPs per presentar diferents antígens, s'han construït noves VLPs que presenten antígens de gp120, en concret les regions V1-V2 i el lloc d'unió a CD4, que són dianes d'anticossos ampliament neutralitzants. Aquestes noves preparacions estan actualment en assajos d'immunogenicitat en animals i formen part del projecte FIS PI17/01518 recentment concedit per l'ISCIII. En paral·lel, s'està realitzant una anàlisi comparativa de la vacunació amb VLPs purificades i vacunació amb DNA.

BCG

Durant l'any **2018** hem construït una soca de BCG recombinant expressant l'immunogen HIVACAT T-cell (HTI). Aquesta BCG recombinant utilitza un plasmidi d'expressió integratiu i no conté resistència als antibiòtics com a mecanisme de selecció. D'aquesta manera, hem augmentat l'estabilitat genètica *in vitro* i *in vivo* del vector d'expressió en micobacteri. També hem avaluat la immunogenicitat després d'immunitzar a ratolins BALB/c amb BCG. HTI2auxo.int com a inducció i ChAd.HTI com a reforç. Hem observat un augment de la resposta immune específica VIH i que és ben tolerada en ratolins (manuscrit pendent d'enviar per publicar al 2019). D'altra banda, hem demostrat en ratolins BALB/c que la immunització amb BCG: consvX+ChAd:consvX indueix un increment de la resposta immune específica VIH i que és ben tolerada en ratolins. També s'ha observat que BCG: consvX és estable *in vitro* i *in vivo* (manuscrit enviat a la revista *Frontiers in Immunology*, pendent de revisió).

NANO-ENCAPSULACIÓ D'MRNA

Al **2018**, i respecte a la nanoformulació de mRNA amb nanopartícules d'or, els resultats preliminars mostren en primer lloc que les partícules d'or esfèriques son altament tòxiques per a les cèl·lules, mentre que els complexos amb nanopartícules d'or estrellades-mRNA mostren una millor eficiència

de transducció del mRNA i una menor toxicitat. En els complexos amb nanopartícules d'or estrellades i mRNA, hem observat un increment en l'expressió de proteïna 24-48h després del pols de les cèl·lules dendrítiques, així com un lleuger increment en la proliferació dels limfòcits T autòlegs, fonamentalment CD4+, així com també una major producció de citocines de tipus Th1 (IFN- γ , TNF- α), pro-inflamatòries (IL-12, IL-1-6) i quimiocines (MIP-1 α , MIP-1 β) en el sobrenadants dels co-cultius.

Pel que respecta als complexos amb dendrímers, ha calgut canviar totalment de tipus de dendrímer per intentar millorar la captura del complex dendrímer-mRNA i l'eficiència de translació en DCs. Durant aquest darrer any, els nostres col·laboradors han avaluat 12 candidats diferents que corresponen a dendrons bé amb vitamina E (EG2, EG3) o colesterol (ChG2, ChG3) en el punt focal, dendrímers de primera, segona i tercera generació catiónics (BDTR1,3 i 7) o bé dendrímers de segona i tercera generació amb major o menor quantitat de PEG (BDL004, BDTL105, 106 i 107), marcats amb FITC. Atinent als estudis de toxicitat cel·lular, capacitat d'unió al mRNA control, capacitat de protecció enfront de les RNAses i capacitat d'alliberar totalment el mRNA acomplexat, finalment s'ha optat per seleccionar dos únics dendrímers: BDTL106 i BDTL107. Aquests darrers seran provats properament utilitzant un Gag mRNA en el assajos *in vitro* amb DC de pacients infectats pel VIH-1.

ASSAIGS CLÍNICS BCN02-ROMI I CORE 004

Durant l'any **2018** hem dut a terme el monitoratge immunològic de l'estudi clínic BCN02, basat en una estratègia de *kick & kill*. En aquest estudi s'ha fet servir la vacuna terapèutica HIVconv en combinació amb Romidepsina, un fàrmac reactivador de la latència viral. En aquest projecte hem realitzat el mapeig de les respostes de les cèl·lules T específiques per a l'immunogen HIVconv després de l'administració de la vacuna.

D'altra banda s'ha iniciat l'avaluació de la immunogenicitat de l'assaig clínic

HIV-CORE 004, en el qual es fan servir diferents immunògens i vectors contra el VIH-1 en una població africana.

Aquests estudis permetran la identificació de noves dianes de les cèl·lules T, així com la millora en el disseny i l'adaptació per a ús clínic de nous candidats a vacuna contra el VIH.

ASSAIG CLÍNIC IHIVARNA-02

Durant els dos últims anys, s'ha portat a terme el segon assaig clínic, fase II, que utilitza el candidat a vacuna HTI amb l'adjuvant Trimix, en administració intranodal, en persones amb infecció crònica pel VIH-1 i correctament suprimides, per avaluar-ne l'eficàcia. Aquest segon assaig inclou una aturada del tractament antiretroviral després de l'administració de la vacuna terapèutica. El reclutament de l'estudi es va aturar quan es van incloure la meitat dels pacients per no aconseguir una diferència d'immunogenicitat entre la branca de vacunats i control de 0.7 log₁₀ (mesurats per ELISPOT). Estudis complets d'immunogenicitat, reservori, inhibició viral i transcriptòmica estan en marxa. Recentment, s'ha detectat que hi va haver un problema en la fabricació de la vacuna HTI/TRIMIX per la presència de dos codons d'iniciació de la traducció del mRNA. Això s'ha comunicat a les autoritats reguladores. La importància respecte a l'eficàcia de la vacuna està sent investigada.

ASSAIG CLÍNIC CUTHIVAC

Durant l'any **2018** hem dut a terme el monitoratge immunològic de l'estudi clínic CUTHIVAC, en el qual es compara l'administració de la vacuna MVA -B contra el VIH, administrada per via intramuscular o per via transcutània en voluntaris sans. Concretament, hem realitzat els assajos de citometria pertinents per caracteritzar l'extensió de la resposta immune cel·lular enfront del MVA-B. Aquests assajos ens han permès avaluar els nivells de polifuncionalitat, determinar perfils fenotípics i d'activació de les cèl·lules T que reaccionen davant l'immunogen MVA-B comparant les dues vies de vacunació. Aquests estudis permetran la identificació de noves

dianes de les cèl·lules T, així com la millora en el disseny i l'adaptació per a ús clínic de nous candidats a vacuna contra el VIH.

PARTICIPACIÓ A LES INICIATIVES EUROPEES MÉS IMPORTANTS

HIVACAT està present en les principals iniciatives finançades per la Comissió Europea en el programa de Salut de l'H2020. Els projectes EAVI2020 i EHVA reuneixen 23 i 39 organitzacions respectivament i comptem amb pressupostos d'aproximadament 46 milions d'euros en total. **HIVACAT** també continua participant en el consorci HIVACAR, amb un finançament total d'aproximadament 10 milions d'euros, en què es provaran noves combinacions d'estratègies, combinant nAb, reactivadors de latència i vacunes de cèl·lules T autòlogues.

COHORTS

HIVACAT ha tingut èxit en el desenvolupament de cohorts de gran importància per a la implementació d'assajos clínics, així com en la recollida de mostres per crear una col·lecció suficient que permeti la implementació dels estudis previstos i accelerar els projectes de recerca bàsica. L'ambiciosa agenda d'assajos clínics prevista per als propers anys ens ha demanat una dedicació continuada de recursos per al manteniment de les cohorts ja existents, en especial de la cohort de pacients amb infecció recent. Gràcies a la col·laboració amb el centre comunitari BCN Checkpoint, a on es diagnostiquen la majoria d'infeccions pel VIH en HSH a Barcelona, ha estat possible augmentar de forma considerable la cohort d'infeccions recents. Algunes d'aquestes són infeccions agudes, encara en període finestra, que es poden detectar mitjançant proves d'amplificació d'àcids nucleics realitzades en el propi centre ("Point of Care Test"), la qual cosa permet disposar dels resultats en menys de 2 hores.

En aquest centre s'ha realitzat també el seguiment dels participants de l'estudi de vacuna BCN 02-Romi, en fase d'interrupció de tractament.



RESULTATS DE LA RECERCA

1. Adland E, Hill M, Lavandier N, Csala A, Edwards A, Chen F, Radkowski M, Kowalska JD, Paraskevis D, Hatzakis A, Valenzuela-Ponce H, Pfafferott K, Williams I, Pellegrino P, Borrow P, Mori M, Rock-stroh J, Prado JG, Mothe B, Dalmau J, Martínez-Picado J, Tudor-Williams G, Frater J, Stryhn A, Buus S, Teran GR, Mallal S, John M, Buchbinder S, Kirk G, Martin J, Michael N, Fellay J, Deeks S, Walker B, Avila-Rios S, Cole D, Brander C, Carrington M, Goulder P. **Differential Immunodominance Hierarchy of CD8+ T-Cell Responses in HLA-B*27:05- and -B*27:02-Mediated Control of HIV-1 Infection.** *J Virol.* 2018 Jan 30;92(4). pii: e01685-17. doi: 10.1128/JVI.01685-17. Print 2018 Feb 15.
2. Alarcón Y, Langohr K, Feher C, García F, Gómez G. **A multiple imputation approach to mixed effects Cox model for interval-censored data and its application to HIV-1 studies.** *Biometrical Journal.* 2018 Dec 13. doi: 10.1002/bimj.201700291. [Epub ahead of print]
3. Beltran-Pavez C, Ferreira CB, Merino-Mansilla A, Fabra-García A, Casadella M, Noguera-Julian M, Paredes R, Olvera A, Haro I, Brander C, García F, Gatell JM, Yuste E, Sanchez-Merino V. **Guiding the humoral response against HIV-1 toward a MPER adjacent region by immunization with a VLP-formulated antibody-selected envelope variant.** *PLoS One.* 2018 Dec 19;13(12):e0208345. doi: 10.1371/journal.pone.0208345. eCollection 2018.
4. Benito JM, Ortiz MC, León A, Sarabia LA, Ligos JM, Montoya M, García M, Ruiz-Mateos E, Palacios R, Cabello A, Restrepo C, Rodríguez C, Del Romero J, Leal M, Muñoz-Fernández MA, Alcami J, García F, Górgolas M, Rallón N; ECRIS integrated in the Spanish AIDS Research Network. **Class-modeling analysis reveals T-cell homeostasis disturbances involved in loss of immune control in elite controllers.** *BMC Med.* 2018 Feb 28;16(1):30. doi: 10.1186/s12916-018-1026-6.
5. Broset E, Saubi N, Guitart N, Aguilo N, Uranga S, Kilpeläinen A, Eto Y, Hanke T, Gonzalo-Asensio J, Martín C, Joseph-Munné J. **A MTBVAC-Based TB-HIV Vaccine Is Safe, Elicits HIV-T Cell Responses, and Protects against Mycobacterium tuberculosis in Mice.** *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019 Feb 7;13:253-264. doi: 10.1016/j.omtm.2019.01.014. eCollection 2019 Jun 14.
6. Carrillo J, Negro E, Puig J, Molinos-Albert LM, Rodríguez de la Concepción ML, Curriu M, Massanella M, Navarro J, Crespo M, Viñets E, Millá F, Clotet B, Blanco J. **Memory B cell dysregulation in HIV-1-infected individuals.** *AIDS.* 2018 Jan 14;32(2):149-160. doi: 10.1097/QAD.0000000000001686.
7. Climent N, García I, Marradi M, Chiodo F, Miralles L, Maleno MJ, Gatell JM, García F, Penadés S, Plana M. **Loading dendritic cells with gold nanoparticles (GNPs) bearing HIV-peptides and mannosides enhance HIV-specific T cell responses.** *Nanomedicine.* 2018 Feb;14(2):339-351. doi: 10.1016/j.nano.2017.11.009. Epub 2017 Nov 20.
8. Coll J, Videla S, Ganoza C, Ornelas A, Pérez S, Clotet B, Brander C, Sánchez J. **Early diagnosis of HIV infection among men who have sex with men in Lima (Peru). A prospective cohort study.** *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jul;24(7):793-795. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.029. Epub 2018 Mar 2.
9. Coll J, Videla S, Leon A, Ornelas A, García F, Fernández E, Blanco JL, Carrillo A, Bravo I, Meulbroek M, García-Cuyas F, González V, Casabona J, Leal L, Clotet B, Brander C; Check-Ear Project. **Early detection of HIV infection and of asymptomatic sexually transmitted infections among men who have sex with men.** *Clin Microbiol Infect.* 2018 May;24(5):540-545. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.012. Epub 2017 Aug 24.
10. Colomar-Carando N, Meseguer A, Company-Garrido I, Jutz S, Herrera-Fernández V, Olvera A, Kiefer K, Brander C, Steinberger P, Vicente R. **Zip6 Transporter Is an Essential Component of the Lymphocyte Activation Machinery.** *J Immunol.* 2019 Jan 15;202(2):441-450. doi: 10.4049/jimmunol.1800689. Epub 2018 Dec 14.
11. Guillén Y, Noguera-Julian M, Rivera J, Casadellà M, Zevin AS, Rocafort M, Parera M, Rodríguez C, Arumí M, Carrillo J, Mothe B, Estany C, Coll J, Bravo I, Herrero C, Saz J, Sirera G, Torrella A, Navarro J, Crespo M, Negro E, Brander C, Blanco J, Calle ML, Klatt NR, Clotet B, Paredes R. **Low nadir CD4+ T-cell counts predict gut dysbiosis in HIV-1 infection.** *Mucosal Immunol.* 2019 Jan;12(1):232-246. doi: 10.1038/s41385-018-0083-7. Epub 2018 Aug 31.
12. Kilpeläinen A, Maya-Hoyos M, Saubi N, Soto CY, Joseph Munne J. **Advances and challenges in recombinant Mycobacterium bovis BCG-based HIV vaccine development: lessons learned.** *Expert Rev Vaccines.* 2018 Nov;17(11):1005-1020. doi: 10.1080/14760584.2018.1534588. Epub 2018 Nov 9.
13. Kobayashi-Ishihara M, Terahara K, Martínez JP, Yamagishi M, Iwabuchi R, Brander C, Ato M, Watanabe T, Meyerhans A, Tsunetsugu-Yokota Y. **HIV LTR-Driven Antisense RNA by Itself Has Regulatory Function and May Curtail Virus Reactivation From Latency.** *Front Microbiol.* 2018 May 25;9:1066. doi: 10.3389/fmicb.2018.01066. eCollection 2018.
14. Leal L, Guardo AC, Morón-López S, Salgado M, Mothe B, Heirman C, Pannus P, Vanham G, van den Ham HJ, Gruters R, Andeweg A, Van Meirvenne S, Pich J, Arnaiz JA, Gatell JM, Brander C, Thielemans K, Martínez-Picado J, Plana M, García F; iHIVARNA consortium. **Phase I clinical trial of an intranodally administered mRNA-based therapeutic vaccine against HIV-1 infection.** *AIDS.* 2018 Nov 13;32(17):2533-2545. doi: 10.1097/QAD.0000000000002026.
15. Mahant A, Saubi N, Guitart N, Eto Y, Hanke T, Gatell JM, Joseph J. **Pre-Clinical Development of BCG-HIVA2auxo.int Strain, Harboring an Integrative Expression Vector, for HIV-TB Pediatric vaccine. Enhancement of Stability and Specific HIV-1 T-cell Immunity.** *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Aug 3;13(8):1798-1810.
16. Medrano LM, Gutiérrez-Rivas M, Blanco J, García M, Jiménez-Sousa MA, Pacheco YM, Montero M, Iribarren JA, Bernal E, Martínez OJ, Benito JM, Rallón N, Resino S; CoRIS and the HIV Biobank integrated in the Spanish AIDS Research Network Project RIS/EPICLIN 10_2015. **Mitochondrial haplogroup H is related to CD4+ T cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy.** *J Transl Med.* 2018 Dec 6;16(1):343. doi: 10.1186/s12967-018-1717-y.
17. Mothe B, Brander C. **HIV T-Cell Vaccines.** *Adv Exp Med Biol.* 2018;1075:31-51. doi: 10.1007/978-981-13-0484-2_2. Review.
18. Olvera A, Martínez JP, Casadellà M, Llano A, Rosás M, Mothe B, Ruiz-Riol M, Arsequell G, Valencia G, Noguera-Julian M, Paredes R, Meyerhans A, Brander C. **BenzyI-2-Acetamido-2-Deoxy- α -d-Galactopyranoside Increases Human Immunodeficiency Virus Replication and Viral Outgrowth Efficacy In Vitro.** *Front Immunol.* 2018 Jan 26;8:2010. doi: 10.3389/fimmu.2017.02010. eCollection 2017.
19. Pernas M, Taracón-Diez L, Rodríguez-Gallego E, García-Prado J, Casado C, Domínguez-Molina B, Olivares B, León A, Rodríguez C, Benito JM, Plana M, Martínez-Madrid O, Barral L, Iribarren JA, Romero J, García F, Alcami J, Muñoz-Fernández MA, Vidal F, Leal M, Lopez-Galindez C, Ruiz-Mateos E. On behalf of ECRIS integrated in the Spanish AIDS Research Network2. **Factors leading to the loss of natural elite control of HIV-1 infection.** *Journal of Virology* 2018; 92(5).
20. Rodríguez-Gallego E, Taracón-Diez L, García F, Del Romero J, Benito JM, Alba V, Herrero P, Rull A, Domínguez-Molina B, Martínez-Madrid O, Martín-Pena L, Pulido F, León A, Rodríguez C, Rallón N, Péraire J, Viladés C, Leal M, Vidal F, Ruiz-Mateos E. On behalf of ECRIS integrated in the Spanish AIDS Research Networkb. **Proteomic Profile Associated with Loss of Spontaneous HIV-1 Elite Control.** *J Infect Dis.* 2018 Oct 12. doi: 10.1093/infdis/jiy599. [Epub ahead of print]

21. Rosás-Umbert M, Llano A, Bellido R, Olvera A, Ruiz-Riol M, Rocafort M, Fernández MA, Cobarsi P, Crespo M, Dorrell L, Del Romero J, Alcami J, Paredes R, Brander C, Mothe B. **Mechanisms of Abrupt Loss of Virus Control in a Cohort of Previous HIV Controllers.** *J Virol.* 2019 Feb 5;93(4). pii: e01436-18. doi: 10.1128/JVI.01436-18. Print 2019 Feb 15.

22. Rosás-Umbert M, Mothe B, Noguera-Julian M, Bellido R, Puertas MC, Carrillo J, Rodríguez C, Perez-Alvarez N, Cobarsi P, Gomez CE, Esteban M, Jiménez JL, García F, Blanco J, Martínez-Picado J, Paredes R, Brander C. **Virological and immunological outcome of treatment interruption in HIV-1-infected subjects vaccinated with MVA-B.** *PLoS One.* 2017 Sep 27;12(9):e0184929. doi: 10.1371/journal.pone.0184929. eCollection 2017.

23. Ruiz-de-León MJ, Jiménez-Sousa MA, Moreno S, García M, Gutiérrez-Rivas M, León A, Montero-Alonso M, González-García J, Resino S, Rallón N, Benito JM, Vallejo A; ECRIS Network integrated in the Spanish AIDS Research Network. **Lower expression of plasma-derived exosome miR-21 levels in HIV-1 elite controllers with decreasing CD4 T cell count.** *J Microbiol Immunol Infect.* 2018 Aug 24. pii: S1684-1182(18)30308-6. doi: 10.1016/j.jmii.2018.07.007.

24. Shan M, Carrillo J, Yeste A, Gutzeit C, Segura-Garzón D, Walland AC, Pybus M, Grasset EK, Yeiser JR, Matthews DB, van de Veen W, Comerma L, He B, Boonpiyathad T, Lee H, Blanco J, Osborne LC, Siracusa MC, Akdis M, Artis D, Mehandru S, Sampson HA, Berin MC, Chen K, Cerutti A. **Secreted IgD Amplifies Humoral T Helper 2 Cell Responses by Binding Basophils via Galectin-9**

and CD4. *Immunity.* 2018 Oct 16;49(4):709-724.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.013. Epub 2018 Oct 2.

25. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, Scheibenbogen C; European Network on ME/CFS (EUROMENE). **Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease.** *Autoimmun Rev.* 2018 Jun;17(6):601-609. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.009. Epub 2018 Apr 7. Review.

26. Tort O, Escribà T, Egaña-Gorroño L, de Lazzari E, Cofan M, Fernandez E, Gatell JM, Martinez E, Garcia F, Arnedo M. **Cholesterol efflux responds to viral load and CD4 counts in HIV+ patients and is dampened in HIV exposed.** *J Lipid Res.* 2018 Nov;59(11):2108-2115. doi: 10.1194/jlr.M088153. Epub 2018 Sep 13.

PATENTS

1. Vaccine compositions based on modified HIV-gp41 immunogens

Priority application number: EP 10382284.7

Priority filing date: October 28th, 2010

PCT application number: PCT/EP2011/068917

PCT filing date: October 27th, 2011

Principal Investigators: Dr Julià Blanco, Dr Jorge Carrillo

Institution: Hospital Germans Trias i Pujol

2. Rapid immunogen selection (RIS) method

Priority application number(s): EP 11382051.8, US 61/446595

Priority filing date: February 25th, 2011

PCT application number: PCT/EP2012/053185

PCT filing date: February 24th, 2012

Principal Investigators: Dr Eloísa Yuste, Dr Víctor Sánchez Merino

Institution: Hospital Clínic

3. HIV miRNA profiling method

Priority application number(s): EP 11382243.1, US 61/508348

Priority filing date: July 15th, 2011

PCT application number: PCT/EP2012/063670

PCT filing date: July 12th, 2012

Principal Investigators: Dr Montserrat Plana, Dr Mireia Arnedo, Dr Josep M. Gatell

Institution: Hospital Clínic

4. Method for inducing a DTH reaction using defined CTL epitopes

Priority application number: US 61/533476

Priority filing date: September 12th, 2011

PCT application number: PCT/2012/067794

PCT filing date: September 12th, 2012

Principal Investigators: Dr Christian Brander, Dr Marta Ruiz Riol

Institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

5. CD169 receptor inhibition method

Priority application number(s): EP 11382392.6, US 61/579242

Priority filing date: December 22nd, 2011

Principal Investigator: Dr Javier Martínez-Picado

Institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

6. HIV delta integrase immunogens

Priority application number: EP 12382016.9

Priority filing date: January 20th, 2012

Principal Investigator: Dr Javier Martínez-Picado

Institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

7. HIV T-cell overlapping peptide (OLP) immunogens

Priority application number: EP 12382031.8

Priority filing date: January 27th, 2012

Principal Investigators: Dr Christian Brander, Dr Beatriz Mothe

Institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa, llicenciada a Aelix Therapeutics, SL

8. HIV dendritic cell vaccines

Priority application number: EP 12382078.9

Priority filing date: March 2nd, 2012

Principal Investigators: Dr Nuria Climent, Dr

Montserrat Plana, Dr Felipe García

Institution: Hospital Clínic

9. Method for monitoring HIV specific T cell responses

Priority application number: EP 12382109.2, US 61/615038

Priority filing date: March 23rd, 2012

Principal Investigators: Dr Christian Brander, Dr Marta Ruiz-Riol

Institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

10. Enhanced rapid immunogen selection (RIS) method

Priority application number: EP 12382328.8

Priority filing date: August 17th, 2012

Principal Investigators: Dr Eloísa Yuste, Dr Víctor Sánchez Merino, Dr Roger Paredes, Dr Marc Noguera

Institution(s): Hospital Clínic, Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

11. HIV-rBCG vaccines

Priority application number: EP 12382336.1

Priority filing date: August 31st, 2012

Principal Investigators: Dr Joan Joseph, Narcís Saubi

Institution: Hospital Clínic

12. CD4-HIV gp120 nAbs screening method

Priority application number: EP 12382342.9

Priority filing date: September 6th, 2012

Principal Investigators: Dr Julià Blanco, Dr Jorge Carrillo

Institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

