**Historial y objetivos del grupo**

El laboratorio «Bacterial Sensing and Signal Transduction» (https://krell-laboratory.com/) fue fundado en 2010 y está ubicado en la Estación Experimental del Zaidín (Granada) que forma parte del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). La base científica del laboratorio radica en la importancia del **reconocimiento de señales ambientales por diferentes receptores bacterianos.** Para ello, las bacterias poseen muchos receptores diferentes (con frecuencia más de 100 receptores por cepa bacteriana) que perciben estas señales y desencadenan diferentes respuestas celulares como cambios en la expresión génica, el metabolismo o la motilidad.

**Esta capacidad de percibir señales y responder a ellas es esencial para bacterias con estilos de vidas muy diferentes**. Un claro ejemplo es la colonización de las raíces de las plantas por parte de bacterias beneficiosas, lo cual promueve su crecimiento y resistencia al ataque de patógenos. Asimismo, la función de receptores es esencial para la virulencia de muchas bacterias patógenas del humano y de plantas. La interferencia con la función del receptor es un medio para optimizar la actividad de las bacterias beneficiosas e inhibir los patógenos bacterianos.

Aunque los receptores bacterianos pueden identificarse fácilmente mediante análisis de secuencias, para la gran mayoría de los receptores se desconoce su función y sus respectivas moléculas señal. **El objetivo principal de nuestro laboratorio es la identificación de la función y las moléculas señal reconocidas por estos receptores**. Actualmente, nuestras dos especies modelo centrales son el patógeno humano *Pseudomonas aeruginosa* y el fitopatógeno *Pectobacterium atrosepticum.* **La investigación en nuestro laboratorio es en gran medida transversal** e incluye bioquímica y biofísica de proteínas, biología estructural de proteínas, bioinformática, biología molecular, biología celular y microbiología. **El éxito de nuestro grupo de investigación se debe en gran medida a colaboraciones muy fructíferas con científicos de primer nivel** como el biólogo computacional Igor Zhulin (Ohio State University, EE.UU)[1–4], el biólogo estructural José A. Gavira (Laboratorio de Estudios Cristalográficos de Granada)[5–9], el biofísico y biólogo celular Víctor Sourjik (Max Planck Institute for Terrestrial Microbiology, Alemania)[8,10,11] o el biofísico Álvaro Ortega (Universidad de Murcia) [6,7,10,12].

Lo más destacado de nuestra investigación es el desciframiento de circuitos de señalización compuestos por sistemas de dos componentes [13,14], reguladores de transcripción [15,16], quimiorreceptores [6–8,17] o, más recientemente, la definición de superfamilias funcionales de receptores [2–4].

**Referencias**

1. Ortega DR, Fleetwood AD, Krell T, Harwood CS, Jensen GJ, Zhulin IB: **Assigning chemoreceptors to chemosensory pathways in Pseudomonas aeruginosa.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2017, **114**:12809–12814.

2. Gumerov VM, Andrianova EP, Matilla MA, Page KM, Monteagudo-Cascales E, Dolphin AC, Krell T, Zhulin IB: **Amino acid sensor conserved from bacteria to humans**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022, **119**:e2110415119.

3. Cerna-Vargas JP, Gumerov VM, Krell T, Zhulin IB: **Amine-recognizing domain in diverse receptors from bacteria and archaea evolved from the universal amino acid sensor**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023, **120**:e2305837120.

4. Monteagudo-Cascales E, Gumerov VM, Fernández M, Matilla MA, Gavira JA, Zhulin IB, Krell T: **Ubiquitous purine sensor modulates diverse signal transduction pathways in bacteria**. *Nat Commun* 2024, **15**:5867.

5. Pineda-Molina E, Reyes-Darias J-A, Lacal J, Ramos JL, García-Ruiz JM, Gavira JA, Krell T: **Evidence for chemoreceptors with bimodular ligand-binding regions harboring two signal-binding sites**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, **109**:18926–18931.

6. Gavira JA, Gumerov VM, Rico-Jiménez M, Petukh M, Upadhyay AA, Ortega A, Matilla MA, Zhulin IB, Krell T: **How Bacterial Chemoreceptors Evolve Novel Ligand Specificities**. *mBio* 2020, **11**:e03066-19.

7. Martín-Mora D, Ortega Á, Matilla MA, Martínez-Rodríguez S, Gavira JA, Krell T: **The Molecular Mechanism of Nitrate Chemotaxis via Direct Ligand Binding to the PilJ Domain of McpN**. *mBio* 2019, **10**:e02334-18.

8. Matilla MA, Velando F, Tajuelo A, Martín-Mora D, Xu W, Sourjik V, Gavira JA, Krell T: **Chemotaxis of the Human Pathogen Pseudomonas aeruginosa to the Neurotransmitter Acetylcholine**. *mBio* 2022, **13**:e0345821.

9. Corral-Lugo A, Matilla MA, Martín-Mora D, Silva Jiménez H, Mesa Torres N, Kato J, Hida A, Oku S, Conejero-Muriel M, Gavira JA, et al.: **High-Affinity Chemotaxis to Histamine Mediated by the TlpQ Chemoreceptor of the Human Pathogen Pseudomonas aeruginosa**. *mBio* 2018, **9**:e01894-18.

10. Monteagudo-Cascales E, Martín-Mora D, Xu W, Sourjik V, Matilla MA, Ortega Á, Krell T: **The pH Robustness of Bacterial Sensing**. *mBio* 2022, **13**:e0165022.

11. Xu W, Cerna-Vargas JP, Tajuelo A, Lozano-Montoya A, Kivoloka M, Krink N, Monteagudo-Cascales E, Matilla MA, Krell T, Sourjik V: **Systematic mapping of chemoreceptor specificities for Pseudomonas aeruginosa**. *mBio* 2023, **14**:e0209923.

12. Gavira JA, Rico-Jiménez M, Ortega Á, Petukhova NV, Bug DS, Castellví A, Porozov YB, Zhulin IB, Krell T, Matilla MA: **Emergence of an Auxin Sensing Domain in Plant-Associated Bacteria**. *mBio* 2023, **14**:e0336322.

13. Busch A, Lacal J, Martos A, Ramos JL, Krell T: **Bacterial sensor kinase TodS interacts with agonistic and antagonistic signals**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, **104**:13774–13779.

14. Lacal J, Busch A, Guazzaroni M-E, Krell T, Ramos JL: **The TodS-TodT two-component regulatory system recognizes a wide range of effectors and works with DNA-bending proteins**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, **103**:8191–8196.

15. Matilla MA, Daddaoua A, Chini A, Morel B, Krell T: **An auxin controls bacterial antibiotics production**. *Nucleic Acids Res* 2018, **46**:11229–11238.

16. Corral-Lugo A, Daddaoua A, Ortega A, Espinosa-Urgel M, Krell T: **Rosmarinic acid is a homoserine lactone mimic produced by plants that activates a bacterial quorum-sensing regulator**. *Science Signaling* 2016, **9**:ra1.

17. García-Fontana C, Corral Lugo A, Krell T: **Specificity of the CheR2 methyltransferase in Pseudomonas aeruginosa is directed by a C-terminal pentapeptide in the McpB chemoreceptor**. *Science Signaling* 2014, **7**:ra34.

***Curriculum vitae* de Tino Krell**

**Parte A. DATOS PERSONALES**

|  |  |
| --- | --- |
| Nombre | Tino |
| Apellidos | Krell |
| Sexo | hombre | Fecha de nacimiento  | 14/03/1967 |
| DNI, NIE, pasaporte | X5884397P |
| Dirección email | tino.krell@eez.csic.es | URL Web | https://krell-laboratory.com/ |
| Open Researcher and Contributor ID (ORCID)  | 0000-0002-9040-3166 |

**A.1. Situación profesional actual**

|  |  |
| --- | --- |
| Puesto | Profesor de Investigación del CSIC |
| Fecha inicio | 16/02/2021 |
| Organismo/ Institución | Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) |
| Departamento/ Centro | Estación Experimental del Zaidín (EEZ), Granada |
| País | España | Teléfono | 958 526579 |
| Palabras clave | Bacteria, traducción de señales, receptores, moléculas señal |

**A.2. Situación profesional anterior**

09/07/2012 - 15/02/2021 Investigador Científico, EEZ, España

07/06/2007 - 08/07/2012 Científico Titular, EEZ, España

01/07/2004 - 06/06/2007 Investigador Ramón y Cajal, EEZ, España

01/02/2000 - 11/06/2004 Director de un laboratorio de investigación, Sanofi S.A., Francia

01/05/1998 - 31/01/2000 Investigador post-doctoral Marie Curie, IBCP, Francia

01/04/1997 - 31/03/1998 Investigador post-doctoral, Universidad de Glasgow, Reino Unido

**A.3. Formación Académica**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grado/Master/Tesis** | **Universidad/Pais** | **Año** |
| Licenciatura | Universidad de Leipzig/Alemania | 1993 |
| Doctorado | Universidad de Glasgow/Reino Unido | 1997 |

**Parte B. RESUMEN DEL CV**

Tras un servicio militar de 3 años estudié bioquímica en la Universidad de Leipzig (Alemania). Realicé mis estudios de doctorado sobre las enzimas de la vía del shikimato en la **Universidad de Glasgow (Reino Unido) desde 1993 a 1997**, seguido de una estancia posdoctoral en la misma Universidad. Durante este tiempo, participé en el descubrimiento de la vía del shikimato en parásitos y proporcioné avances en el conocimiento sobre las enzimas de la vía del shikimato, lo que dio lugar a **publicaciones en Nature y Nature Struct. Biol**. Con una beca Marie-Curie, trabajé en el Instituto de Biología y Química de las Proteínas (Lyon, Francia) desde 1998 a 2000 sobre aspectos de la resistencia múltiples a fármacos. Durante los 4 años y medio siguientes fui jefe de laboratorio de investigación en la farmacéutica multinacional Sanofi (Francia) y realicé importantes contribuciones al desarrollo de vacunas, como demuestran 12 patentes. Además, participé en el desarrollo de varios **prototipos de vacunas contra el VIH y la meningitis**. Financiado por una beca Ramón y Cajal, inicié mi trabajo en la **Estación Experimental del Zaidín (EEZ)** en 2004. En 2007 obtuve una plaza permanente como Científico Titular, fui promocionado a Investigador Científico en 2012 y a Profesor de Investigación en 2021. Dirijo un laboratorio para estudiar la **transducción de señales en bacterias** (http://krell-laboratory.com/,@KrellLaboratory).

Soy un **científico de referencia y líder de opinión** en este campo. Los **192 artículos** que he publicado en revistas internacionales pueden consultarse [aquí](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/myncbi/1PeP7ECqUC3AV/bibliography/public/). Muchas de mis investigaciones se publicaron en revistas de referencia como **Nature (2), Nature Struct. Biol. (1), Nature Comm. (1), Science Signal. (2), Proc. Natl. Acad. Sci USA (8), Nucleic Acids Res. (3), mBio (8), Genes and Development. (1), NPG Biofilms Microbiome (1), Environ. Microbiol. (21), J. Biol. Chem. (10) o J. Mol. Biol. (8).** He sido invitado a las prestigiosas Gordon Research Conferences "Sensory Transduction in Microorganisms" (EE.UU.) para realizar presentaciones orales (2016, 2020, 2024) o presidir una sesión (2018, 2022). Además de varias presentaciones orales en las conferencias Bacterial Locomotion and Signal Transduction (BLAST) (EE. UU.), **fui presidente de la conferencia en 2023 y fui elegido miembro de la junta directiva de BLAST** participando en la organización de las consecutivas 4 reuniones de BLAST. He sido invitado a escribir numerosos artículos de revisión y comentario y estoy **incluido en la lista de Stanford que incluye al 2 % de los microbiólogos más influyentes**.

En colaboración con I. Zhulin, fuimos los primeros en predecir las señales reconocidas por dominios sensores teniendo en cuenta los aminoácidos implicados en el reconocimiento de señales, y hemos definido familias de dominios que se unen específicamente a aminoácidos, aminas biógenas y purinas (presentes en ~ 30.000 receptores, **artículos en Nature Comm. y PNAS (2)**). También he realizado importantes contribuciones a la biología estructural de las proteínas, y **soy coautor de 40 estructuras 3D depositadas en el banco de datos de proteínas.**

Hasta ahora **he dirigido 8 tesis doctorales** en las cuales los estudiantes han recibido una sólida formación en bioquímica de proteínas, microbiología y biología molecular. **Todos mis antiguos estudiantes de doctorado siguen trabajando en la ciencia o en áreas relacionadas con ella**. Como contribución a la organización de la ciencia, fui miembro de 5 paneles de proyectos de la Agencia Estatal de Investigación, formo parte de consejos editoriales de 4 revistas, tengo una actividad sostenida de revisión de manuscritos, actué como editor de un libro y de varios números especiales, dirigí el Servicio de Instrumentación Científica de la EEZ desde 2014 a 2022 y actualmente formo parte del comité científico de mi instituto, que es un órgano central en la toma de decisiones.

**Parte C. LISTADO DE APORTACIONES MÁS RELEVANTES**

**C.1. Publicaciones más importantes en libros y revistas con “peer review”.** En todas las publicaciones Tino Krell es autor o co-autor de correspondencia.

Monteagudo-Cascales, E., Gumerov, V.M., Fernandez, M., Matilla, M.A., Gavira, J.A., Zhulin, I.B., **Krell, T.** (2024) Ubiquitous purine sensor modulates diverse signal transduction pathways in bacteria. **Nature Communications** 15: 5867 (**Factor de impacto (FI): 16.6**, 6/73 ciencias multidisciplinarias).

Cerna-Vargas, J.P., Gumerov, V.M., **Krell, T.**, Zhulin, I.B. (2023) Amine-recognizing domain in diverse receptors from bacteria and archaea evolved from the universal amino acid sensor. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 120: e2305837120. (**FI: 12.779**,9/73ciencias multidisciplinarias, 7 citas, 7 citas/año, DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2305837120**) seleccionado para artículo de comentario:** Dlakić, M. (2023) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 120: e2316830120.

Gumerov, V.M., Andrianova, E.P., Matilla, M.A., Page, K.M., Monteagudo-Cascales, E. Dolphin, A.C., **Krell, T**. Zhulin, I.B. (2022) Amino acid sensor conserved from bacteria to humans. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 119: e2110415119(**FI: 12.779**,9/73ciencias multidisciplinarias, 38 citas, 19 citas/año, DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.2110415119**)**

Matilla, M.A., Velando, F., Tajuelo, A., Martín-Mora, D., Xu, W., Sourjik, V., Gavira, J.A., **Krell, T.** (2022)Chemotaxis of the human pathogen Pseudomonas aeruginosa to the neurotransmitter acetylcholine. **mBio** 13:e0345821 (**FI: 7.786**,22/136 microbiología, 25 citas, 12 citas/año, DOI:https://doi.org/10.1128/mbio.03458-21).

Monteagudo-Cascales, E., Martín-Mora, D., Xu, W., Sourjik, V., Matilla, M.A. Ortega, A., **Krell, T.** (2022) The pH robustness of bacterial sensing. **mBio** 13: e0165022 (**FI: 7.786**,22/136 microbiología, 10 citas/5 citas/año, DOI:https://doi.org/10.1128/mbio.01650-22**)**.

Gavira, J.A., Gumerov, V.M., Rico-Jiménez, M., Petukh, M., Upadhyay, A.A., Ortega, A., Matilla, M.A., Zhulin, I.B., **Krell, T.** (2020)How bacterial chemoreceptors evolve novel ligand specificities. **mBio** 11: e03066-19 (**selected for the editors pick**, **FI: 6.75**, 14/133 microbiología, 51 citas, 17 citas/año, DOI:https://doi.org/10.1128/mbio.03066-19**)**.

Martín-Mora, D., Ortega, A., Matilla, M.A., Martínez-Rodríguez, S., Gavira, J.A., **Krell, T.** (2019)The molecular mechanism of nitrate chemotaxis via direct ligand binding to the PilJ domain of McpN. **mBio** 10: e02334-18 (**FI: 6.75**, 14/133 microbiología, 50 citas, 12 citas/año, DOI:https://doi.org/10.1128/mbio.02334-18**)**.

Matilla MA, Daddaoua A, Chini A, Morel B, **Krell T** (2018) An auxin controls bacterial antibiotics production. **Nucleic Acids Res.** 46: 11229-11238 (**FI: 11.56**, 10/292 bioquímica y biología molecular, 51 citas, 10 citas/año, DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gky766).

Corral-Lugo, A., Matilla, M.A., Martín-Mora, D., Silva Jiménez, H., Mesa Torres, N., Kato, J., Hida, A., Oku, S., Conejero-Muriel, M., Gavira, J.A., **Krell, T.** (2018)High-affinity chemotaxis to histamine mediated by the TlpQ chemoreceptor of the human pathogen Pseudomonas aeruginosa. **mBio** 9: e01894-18 (**FI: 6.69**, 13/125 microbiología, 77 citas, 15 citas/año, DOI:https://doi.org/10.1128/mbio.01894-18**.)**

Corral-Lugo, A., Daddaoua, A., Ortega, A., Espinosa-Urgel, M., **Krell, T.** (2016) Rosmarinic acid is a homoserine lactone mimic produced by plants that activates a bacterial quorum-sensing regulator. **Science Signaling** 9(409): ra1 (**recomendado por “Faculty of 1000 PRIME” como “muy bueno” (FI: 7.36**, 28/289 bioquímica y biología molecular, 146 citas, 18 citas/año, DOI: 10.1126/scisignal.aaa82).

# García-Fontana, C., Corral Lugo, A., Krell, T. (2014) Specificity of the CheR2 Methyltransferase in *Pseudomonas aeruginosa* Is Directed by a C-Terminal Pentapeptide in the McpB Chemoreceptor. Science Signaling 320: ra34-ra34 (FI:6.34, 368/291 bioquímica y biología molecular, 44 citas, 5 citas/año, DOI: 10.1126/scisignal.200484)

**C.2. Congresos**

STIM-GRC: Sensory Transduction in Microorganisms Gordon Research Conferences

BLAST: Bacterial Locomotion and Signal Transduction

**Conferencia invitada**: STIM-GRC XXV, 21/01/2024 - 26/01/2024, Ventura, EE.UU

**Conference chair**: BLAST XVII,15/01/2023 - 20/01/2023, Charleston, EE.UU

**Session chair**: STIM-GRC XXIV, 25/09/2022 - 30/09/2022, Ventura, EE.UU

**Conferencia invitada**: STIM-GRC XXIII, 12/01/2020 - 17/01/2020, Ventura, EE.UU

**Presentación oral**: FEMS 2019, 07/07/2019 - 11/07/2019, Glasgow, Reino Unido

**Conferencia invitada**: SAMIGE 2019, 25/09/2019 – 27/09/ 2019, Buenos Aires, Argentina

**Session chair**: STIM-GRC XXII, 14/01/2018 - 19/01/2018, Ventura, EE.UU

**Conferencia invitada**: Plant-microbe interactions, 13/10/2018 – 17/10/2018, Nanjing, China

**Presentación oral**: BLAST XIV, 15/01/2017 - 20/01/2017, Nueva Orleans, EE.UU

**Conferencia invitada**: STIM-GRC XXI, 17/01/2016 - 22/01/2016, Ventura, USA

**Session chair**: IV Simposio chino-alemano, 17/10/2016 – 21/10/2016, Bejing, China

**Presentación oral**: BLAST XIII, 18/01/2015 - 23/01/2015, Tucson, EE.UU

**Conferencia invitada**: Symposium Bactnet, 109/05/2015 - 14/05/2015, Sant Feliu de Guixols

**Conferencia plenaria**: IV Congreso de Bioquímica y Biología Molecular de Bacterias, 04/10/2015 - 08/10/2015, Metepec, México

**Presentación oral**: BLAST XII, 20/01/2013 – 25/01/2013, Tucson, EE.UU

**Conferencia invitada**: Summer Conference of the Society of Applied Microbiology, 02/07/2012 – 05/07/2012, Edimburgo, Reino Unido

**Presentación oral**: BLAST XI, 16/01/2011 – 21/01/2011, New Orleans, EE.UU

**Presentación oral**: Pseudomonas 2011, 15/09/2011 – 19/09/2011, Sídney, Australia

**C.3. Proyectos o líneas de investigación.** Tino Krell es el investigador principal de todos los proyectos listados.

Identificación a gran escala de moléculas señal que activan a receptores bacterianos, PID2023-146216NB-I00**, 312.500** **€ + contrato FPI,** 01.09.2024 – 31.08.2024.

Comprensión de la función de quimiorreceptores en bacterias patógenas, PID2020-112612GB-I00, Ministerio de Ciencia e Investigación, **290.000 € + contrato FPI,** 01.09.2021 - 31.08.2024.

Identificación sistemática y de alto rendimiento de moléculas señal reconocidas por proteínas sensoras bacterianas, BIO2016-76779-P, MINECO, **250.000** € **+ contrato FPI**, 30.12.2016 - 29.06.2021.

Mecanismos de señalización en Pseudomonas aeruginosa: Nuevas estrategias para combatir este patógeno humano, P18-FR-1621, Junta de Andalucía, **125.000 €**, 01.01.2020 - 31.12.2022.

Biosensores universales, EXPLORA BIO2017-91210-EXP, MINECO, **48.400 €**, 01.11.2018 - 31.12.2020.

Comprensión de quimiorreceptores con una región de unión a ligando bimodular, BIO2013-42297 MINECO, **272.250 €** **+ contratoFPI**, 01.01.2014 - 30.06.2017.

Biosensores para monitorización de arsénico en aguas de riego y productos agrícolas, RECUPERA 20134R057, MINECO, **262.075 €**, 02.12.2013 - 31.12.2015.

Comprensión de los mecanismos de traducción de señal que determinan la formación y dispersión de biofilm en bacterias, CVI-7335, Junta de Andalucía, **213.149 €**, 01.02.2013 - 31.03.2018.

Integrative modeling and engineering of Pseudomonas putida for green chemistry, Acción Marie-Curie, PIEF-GA-2012-329682, EU, **173.370 €**, 01.06.2013 - 31.05.2015.

Construcción de biosensores de nueva generación para detectar hidrocarburos aromáticos, EXPLORA BIO2011-14589-E, MINECO, **39.200 €,** 01.07.2012 - 30.06.2014.

Comprensión y aprovechamiento de la quimiotaxis de las bacterias acuáticas y del suelo, BIO2010-16937, MINECO, **157.000 €**, 01.01.2011 - 31.12.2013.

Quimiotaxis en bacterias del suelo: Su implicación en la degradación de compuestos tóxicos y en la colonización de raíces y semillas, P09-RNM-4509, Junta de Andalucía, **293 000 €**, 03.02.2010 - 02.02.2014

Biodegradación: Abordando las limitaciones, BIOCON08 185/09 Fundación BBVA, **199 520 €**, 01.07.2009 - 30.06.2012

**C.4. Participación en actividades de transferencia de tecnología/conocimiento y explotación de resultados.** Los patentes están actualmente explotados por Sanofi, S.A. 1país de prioridad, 2fecha de publicación, 3entidad titular, 4paises a los que se ha extendido

Porro, M., Velucchi, M., Rustici, A., Moreau, M., Misretta, N., **Krell, T**., Polymyxin B analogs for LPS detoxification, US 2009/0203881, Francia1, 13.08.20092, Sanofi Pasteur, S. A3, EE.UU4

Brasseur, R., Charloteaux, B., Chevalier, M., EL Habib, R., **Krell**, **T.,** Sodoyer, R., Polypeptides inducing neutralising antibodies against HIV, WO 02/053587, Francia1, 11.7.20022, Aventis Pasteur, S. A3, mundial4

Chevalier, M., EL Habib, R., **Krell**, **T.,** Sodoyer, R., Polypeptide antigen forming a mimetic structure of the gp41 immediate state, WO 03/042388, Francia1, 22.03.20032, Aventis Pasteur3, S. A., mundial4

Boudet, F., EL Habib, R., **Krell**, **T.,** Sodoyer, R., Chevalier, M., Polypeptide antigen inducing HIV neutralising antibodies, WO 03/097676, Francia1, 27.11.20032, Aventis Pasteur, S. A.3, mundial4

Guy, B**.,** **Krell, T.,** Sodoyer, R., Modulatory motifs for inducing TH1 and TH2 immune response, WO 2004106365, Francia1, 09.12.20042, Aventis Pasteur, S. A.3, mundial4

Porro, M., **Krell, T**., Mistretta, N., Moreau, M., Rustici, A., Velucchi, M., Polymyxin B analogs for LPS detoxification, WO 2006/108586, Francia1, 19.10.20062, Sanofi Pasteur, S. A. 3, mundial4.

Brasseur, R., Charloteaux, B., Chevalier, M., EL Habib, R., **Krell,** **T.,** Sodoyer, R., Polypeptides inducing antibodies neutralising HIV, US 2003/0082521, Francia1, 01.05.20032, Aventis Pasteur, S. A. 3, EE.UU4

Boudet, F., EL Habib, R., **Krell,** **T.,** Sodoyer, R., Chevalier, M., Polypeptide inducing HIV-neutralising antibodies, US 2004/0009188, Francia1, 15.01.20042, Aventis Pasteur, S. A.3, EE.UU4

Moreau, M., Mistretta, N., **Krell, T**., Velucci, M., Rustici, A., Porro, M., Polymyxin B analogs for LPS detoxification, EP 1712559, Francia1, 18.10.20062, Sanofi Pasteur, S. A.3, Europa4

Brasseur, R., Charloteaux, B., Chevalier, M., EL Habib, R., **Krell,** **T.,** Sodoyer, R., Polypeptide induisant des anticorps neutralisant le VIH, FR 2819256, Francia1, 12.07.20022, Aventis Pasteur, S. A., Francia4

Chevalier, M., EL Habib, R., **Krell,** **T.,** Sodoyer, R., Antigène polypeptidique formant une structure mimant l’etat intermediaire de gp41, FR 2830534, Francia1, 11.04.20032, Aventis Pasteur, S. A.3, Francia4

El Habib, R., **Krell, T.,** Antigène derivant de l’hélice C de la proteíne gp41, FR 2851165 , Francia1, 20.08.042, Aventis Pasteur, S. A.3, Francia4