



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα

# ΗIV ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

14 Δεκεμβρίου 2020

Μ. Σαμάρκος

Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμώξεων



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Ε. Ι. Παμαρέλλης - Μπουρμπούλης

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγητής Γ. Δημόπουλος  
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος  
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλιάκου  
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπιάκου

ΠΕΡΙΓΡΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α' ΕΞΑΜΗΝΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΡΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS  
HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY AND CONTROL OF AIDS



**AND NOW! AT LAST!**

ANOTHER FILM COMPLETELY DIFFERENT FROM SOME OF  
THE OTHER FILMS WHICH AREN'T QUITE THE SAME AS THIS ONE IS

# MONTY PYTHON AND THE HOLY GRAIL<sup>A</sup>

MAKES BEN HUR LOOK LIKE AN EPIC<sup>'</sup>



NAT COHEN presents for EMI Film Distributors Ltd.  
and Python (Monty) Pictures Ltd. a comedy picture

"MONTY PYTHON AND THE HOLY GRAIL"<sup>A</sup>

Written and performed by GRAHAM CHAPMAN, JOHN CLEESE, TERRY GILLIAM, ERIC IDLE, TERRY JONES, MICHAEL PALIN

Songs by NEIL INNES Executive Producer JOHN GOLDSTONE Produced by MARK FORSTATER Directed by TERRY JONES and TERRY GILLIAM Technical © Downloaded by SIF from YouTube.com. Download about details at YouTube Security 120-104

# Πως ορίζεται η ίαση;



## ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΚΟΙΝΑ ΑΠΟΔΕΚΤΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ

*“Treat a disease such that the patient no longer needs to continue treatment, as opposed to suppression or management of the disease as is presently required in diabetes, rheumatoid arthritis, and HIV.”*

- Ίαση (Sterilizing Cure, eradication): πλήρης εξάλειψη του ιού (με ικανότητα πολλαπλασιασμού) από τον οργανισμό
- Λειτουργική ίαση (Functional cure):
  - Μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο αίμα χωρίς ART
  - Έλλειψη προόδου νόσου
  - Φυσιολογικός αριθμός CD4<sup>+</sup> T κυττάρων
  - Απουσία μετάδοσης HIV

Fauci A. XVIIth International AIDS Conference, Mexico City, Aug 3-8, 2008.

M. Churchill. 1st Stakeholders Consultation Meeting, International AIDS Society, Canberra 28 September 2011.

# Το παράδοξο της αντιρετροϊκής αγωγής



ΜΕΓΑΛΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

## ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ HIV

Μεγάλη αποτελεσματικότητα στην αποτροπή της λοίμωξης μετά από έκθεση (επαγγελματική, μη επαγγελματική ή περιγεννητική)

## ΕΚΚΡΙΖΩΣΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ HIV

Αδυναμία πλήρους εκρίζωσης παρά την αποτελεσματική καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού και την ανοσολογική ανασύσταση

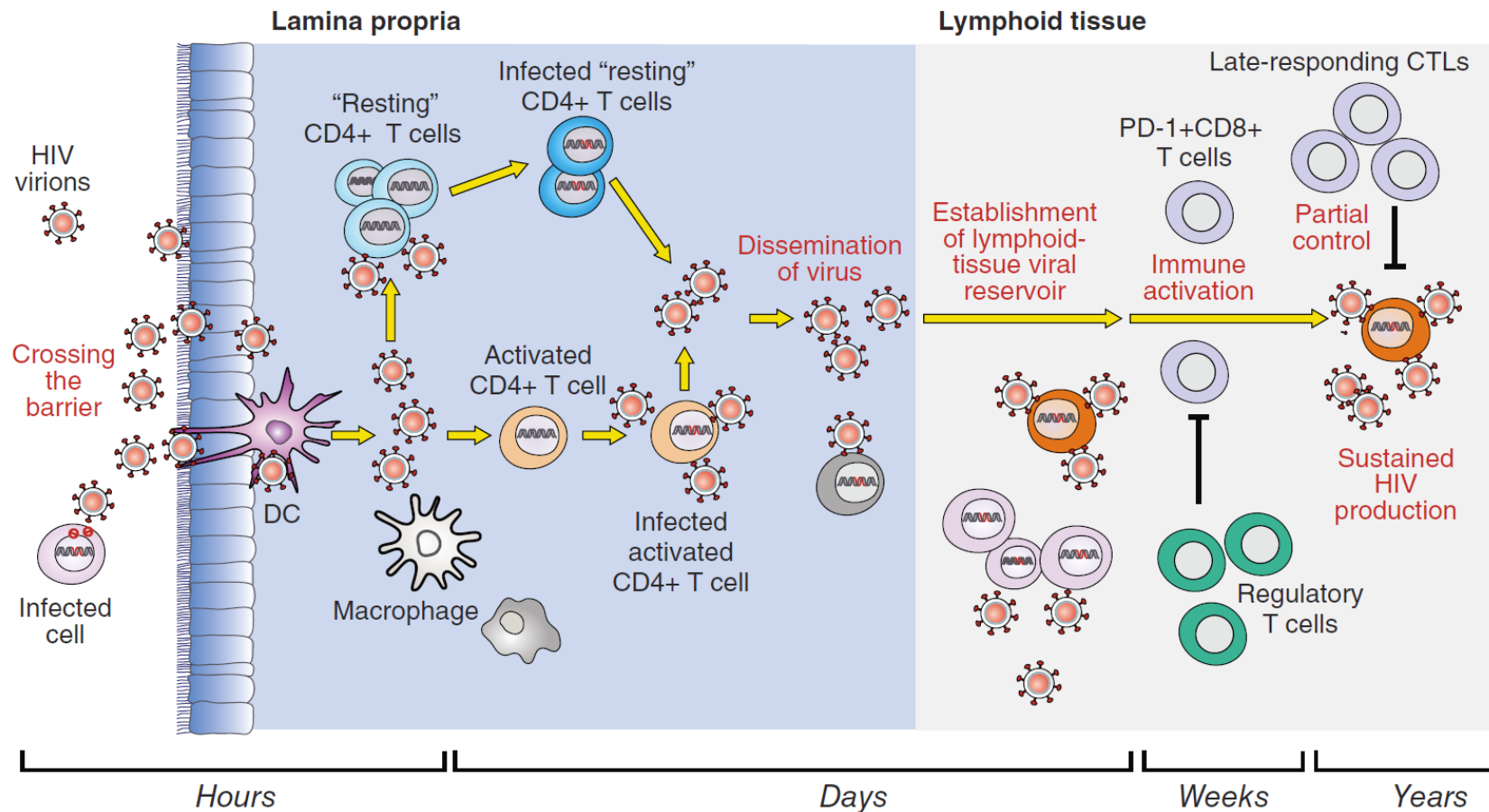
ΜΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ

# Τα πρώιμα στάδια της λοίμωξης HIV



- Ο ιός εισέρχεται διαμέσου των βλεννογόνων με τη βοήθεια των κυττάρων Langerhans
- Μετά την είσοδο του ιού διαμέσου των βλεννογόνων, μολύνονται τα τοπικά CD4 T λεμφοκύτταρα
  - Καταστροφή μεγάλου μέρους των CD4+ T λεμφοκυττάρων
  - Δημιουργία ενός πληθυσμού μολυσμένων CD4+ T λεμφοκυττάρων (founder population) που είναι ενεργοποιημένα και διασπείρουν τον ιό σε άλλα διαμερίσματα
- Ορισμένα CD4+ T κύτταρα μνήμης που έχουν μολυνθεί και ενσωματώσει το γονιδίωμα του ιού, είτε εισέρχονται σε μια κατάσταση ηρεμίας (“resting”, G0) ή σταματούν να μεταγράφουν τις πρωτεΐνες του ιού μέσω «μεταγραφικών παρεμβολών» → **Δημιουργία της λανθάνουσας δεξαμενής**
  - Η δημιουργία της λανθάνουσας δεξαμενής συμβαίνει τις πρώτες 1-3 ημέρες της λοίμωξης

# The early events of HIV infection



# Τι είναι η λανθάνουσα δεξαμενή;



*“...extensively studied but poorly defined..”*

- Κύτταρα μνήμης που δεν παράγουν ιικά σωματίδια όσο βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας αλλά αρχίζουν να παράγουν ιό με δυνατότητα πολλαπλασιασμού μετά από κυτταρική ενεργοποίηση
  - Ο ιός που παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στην κυτταρική δεξαμενή δεν μπορεί να ανιχνευθεί από το ανοσοποιητικό σύστημα εφόσον δεν πολλαπλασιάζεται.
- Η «λανθάνουσα» δεξαμενή του HIV εδραιώνεται πρώιμα (πρώτες 3 ημέρες της λοίμωξης)
- Τα κύτταρα της λανθάνουσας δεξαμενής είναι σπάνια αλλά παραμένουν σταθερά ακόμα και σε ασθενείς υπό παρατεταμένη ART
  - Τα κύτταρα της λανθάνουσας δεξαμενής «βγαίνουν» από τη δεξαμενή με σταθερό ρυθμό αλλά αντικαθίστανται με ομοιοστατικό πολλαπλασιασμό, δηλαδή χωρίς ικό πολλαπλασιασμό (“homeostatic proliferation”)
  - Χρόνος ημιζωής της λανθάνουσας δεξαμενής 44 μήνες

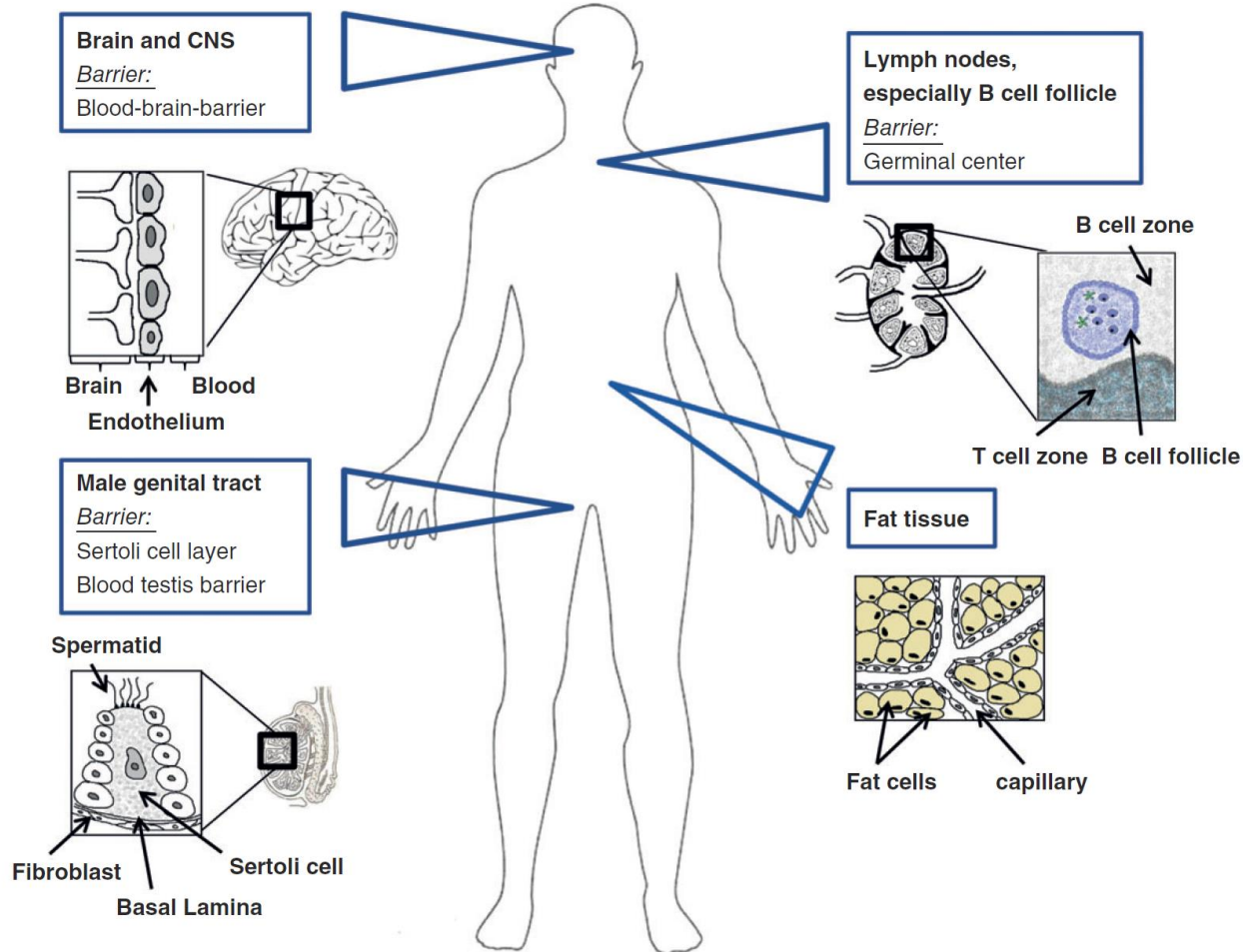
# Ερωτήματα



- Ποια κύτταρα περιλαμβάνει η λανθάνουσα δεξαμενή;
  - CD4+ T κύτταρα σε φάση ηρεμίας
  - Μακροφάγα και πιθανώς μονοκύτταρα
  - Άλλα κύτταρα: δενδριτικά, T-ρυθμιστικά κύτταρα, NK κύτταρα, μικρογλοιακά κλπ
- Που βρίσκονται αυτά τα κύτταρα;
  - Κυκλοφορία: συχνότητα  $1:10^6$  σε ηρεμία CD4+ T κυττάρων
  - Λεμφικός ιστός εντέρου (GALT): συχνότητα υψηλότερη από την κυκλοφορία
  - Περιφερικός λεμφικός ιστός
- Πόσο ζουν αυτά τα κύτταρα;
  - Μήνες έως και χρόνια



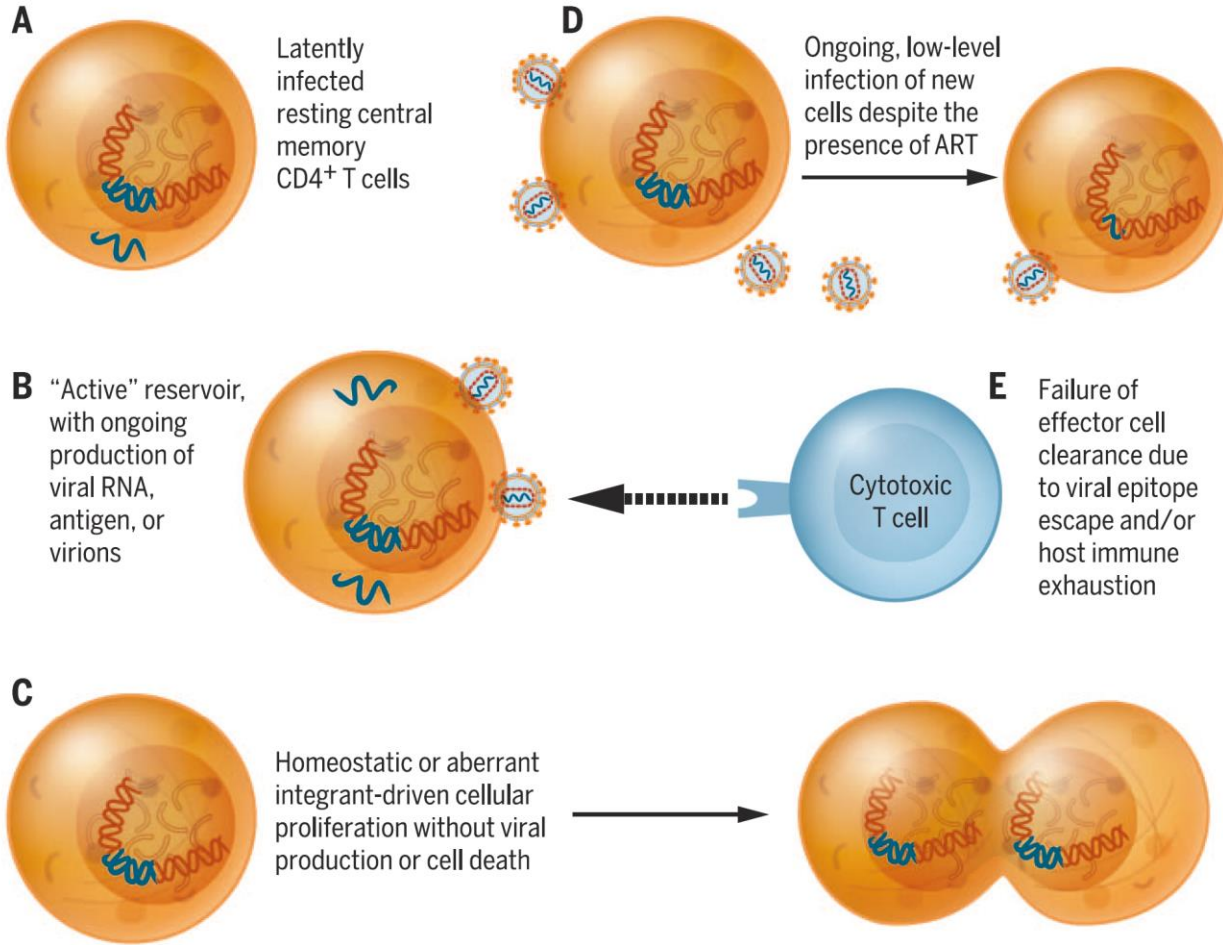
# Anatomical compartmentalization of HIV persistence and barriers to cure





Τι μπορούμε να κάνουμε για να  
επιταχύνουμε το θάνατο των κυττάρων της  
λανθάνουσας δεξαμενής;

# Potential obstacles to HIV eradication



# Στρατηγικές για την εκρίζωση του HIV-1



- Πρώιμη έναρξη ART – πριν την εδραίωση των δεξαμενών
- Εντατικοποίηση της ART - εξάλειψη του υπολειμματικού ιικού πολλαπλασιασμού
- Εξάλειψη των μολυσμένων κυττάρων που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση
- Τροποποίηση των κυττάρων ώστε να γίνουν «ανθεκτικά» στον HIV
- Ενίσχυση της ειδικής έναντι του HIV ανοσίας
- **Για την επίτευξη της ίασης πιθανότατα θα χρειαστεί συνδυασμός στρατηγικών**



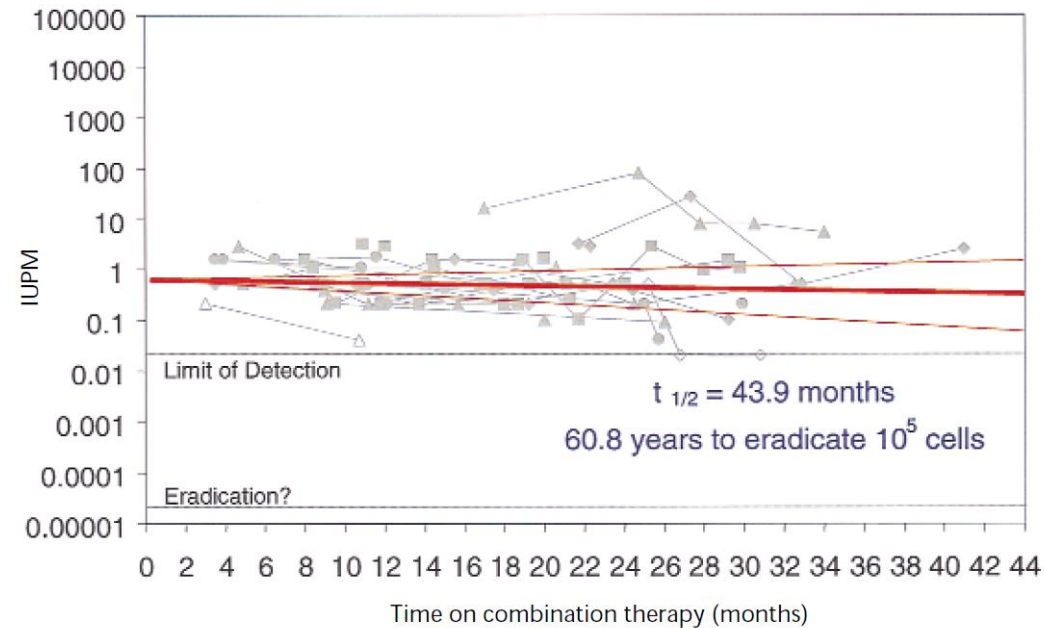
# Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την εκκρίζωση του HIV-1

- Αντιρετροϊκή αγωγή
- Ενεργοποίηση της λανθάνουσας δεξαμενής
- Γονιδιακή θεραπεία
- Μεταμόσχευση μυελού οστών
- **Ανοσοτροποποίηση**
- **Ευρέως φάσματος εξουδετερωτικά αντισώματα**
- **Αντισώματα έναντι υποδοχέων του ιού**
- Θεραπευτικά εμβόλια

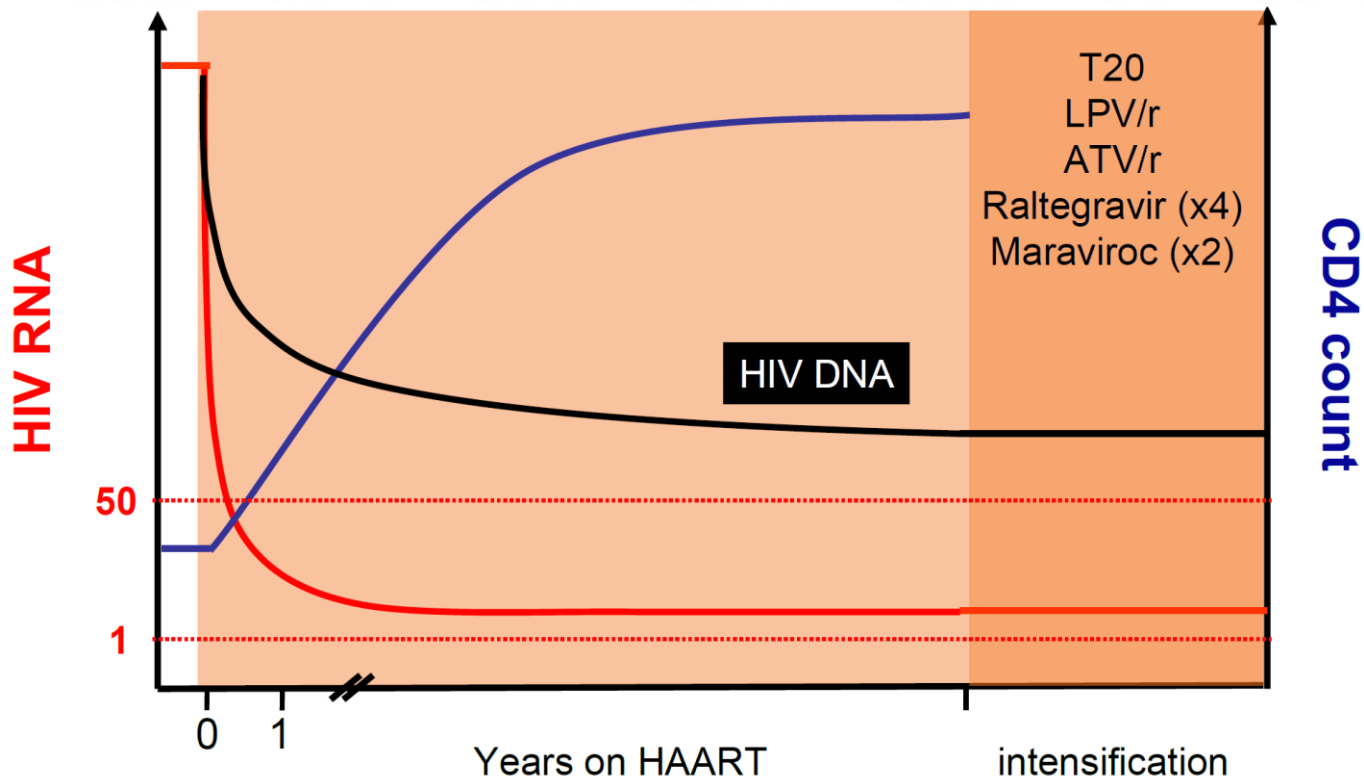
# Latent infection of CD4<sup>+</sup> T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy



- Combination therapy for HIV-1 infection can reduce plasma virus to undetectable levels, indicating that prolonged treatment might eradicate the infection.
- However, HIV-1 can persist in a latent form in resting CD4<sup>+</sup> T cells.
- We measured the decay rate of this latent reservoir in 34 treated adults whose plasma virus levels were undetectable.
- The mean half-life of the latent reservoir was very long (43.9 months).
- **If the latent reservoir consists of only  $1 \times 10^5$  cells, eradication could take as long as 60 years.**
- Thus, latent infection of resting CD4<sup>+</sup> T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective anti-retroviral therapy.



# Εντατικοποίηση ART



Η εντατικοποίηση της ART δεν φαίνεται ικανή να μειώσει σημαντικά την υπολειμματική ιαμία ή το HIV-1 DNA

# Γονιδιακή Θεραπεία & Μεταμόσχευση μυελού οστών



- «Ο ασθενής του Βερολίνου»: Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού από δότη CCR5-Δ32
  - Δεν είναι εφικτό να γενικευθεί. Δότες?
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών: δεν φαίνεται να επαρκεί για την καταστροφή της λανθάνουσας δεξαμενής
  - Δύο ασθενείς HIV(+) υποβλήθηκαν σε ΜΜΟ λόγω νόσου Hodgkin: έλεγχος της λοίμωξης χωρίς ART για 12 και 32 εβδομάδες αντίστοιχα.
- Άλλες στρατηγικές:
  - Παθητική μεταφορά αυτολόγων T λεμφοκυττάρων με έλλειψη CCR5
  - Χρήση anti-sense RNA ολιγονουκλεοτιδίων.



# Συνδυαστική προσέγγιση

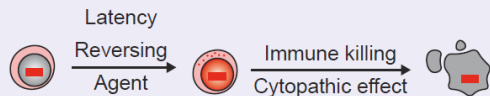


1. Επανενεργοποίηση της λανθάνουσας δεξαμενής ώστε να είναι δυνατή η εξάλειψή της.
  - Τα ενεργοποιημένα κύτταρα θα πεθάνουν είτε λόγω της άμεσης κυτταροπαθογόνου δράσης του ιού ή με απόπτωση (Activation-induced cell death)
2. Στόχευση του υπολειμματικού ιικού πολλαπλασιασμού, ουσιαστικά μέσω καταστολής της χρόνιας φλεγμονής που επάγει η HIV λοίμωξη.
  - Η καταστολή της χρόνιας φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε ενισχυμένες αποκρίσεις της εγγενούς και της προσαρμοστικής ανοσίας προς τον HIV.
3. Ενίσχυση των μηχανισμών κάθαρσης του υπολειμματικού ιού από τον ξενιστή.
  - Παθητική μεταφορά Gag-specific CD8+ T κυττάρων από elite controllers
  - Θεραπευτικά εμβόλια

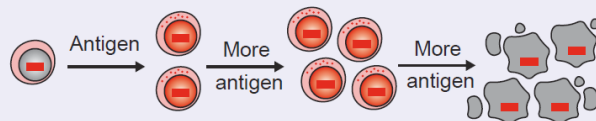
# Clinical Strategies for Eradication

Reduce the Reservoir

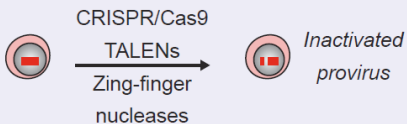
## Shock and kill



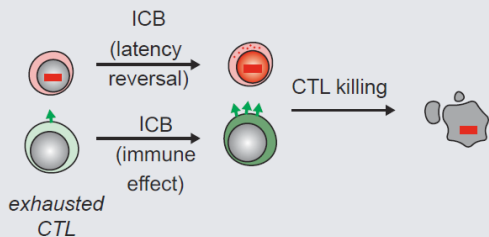
## Induction of differentiation



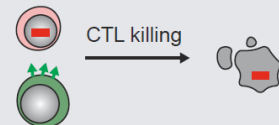
## Provirus editing



## Immune checkpoint blockade

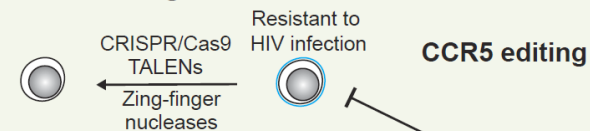


## CAR T cells

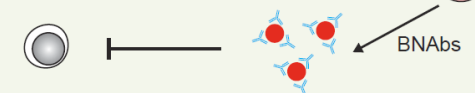


Control viral rebound

## CCR5 editing

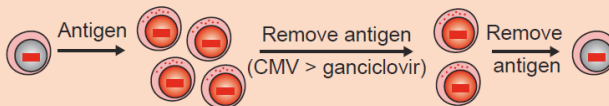


## BNAbs

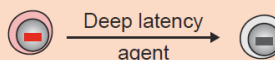


Silence the reservoir

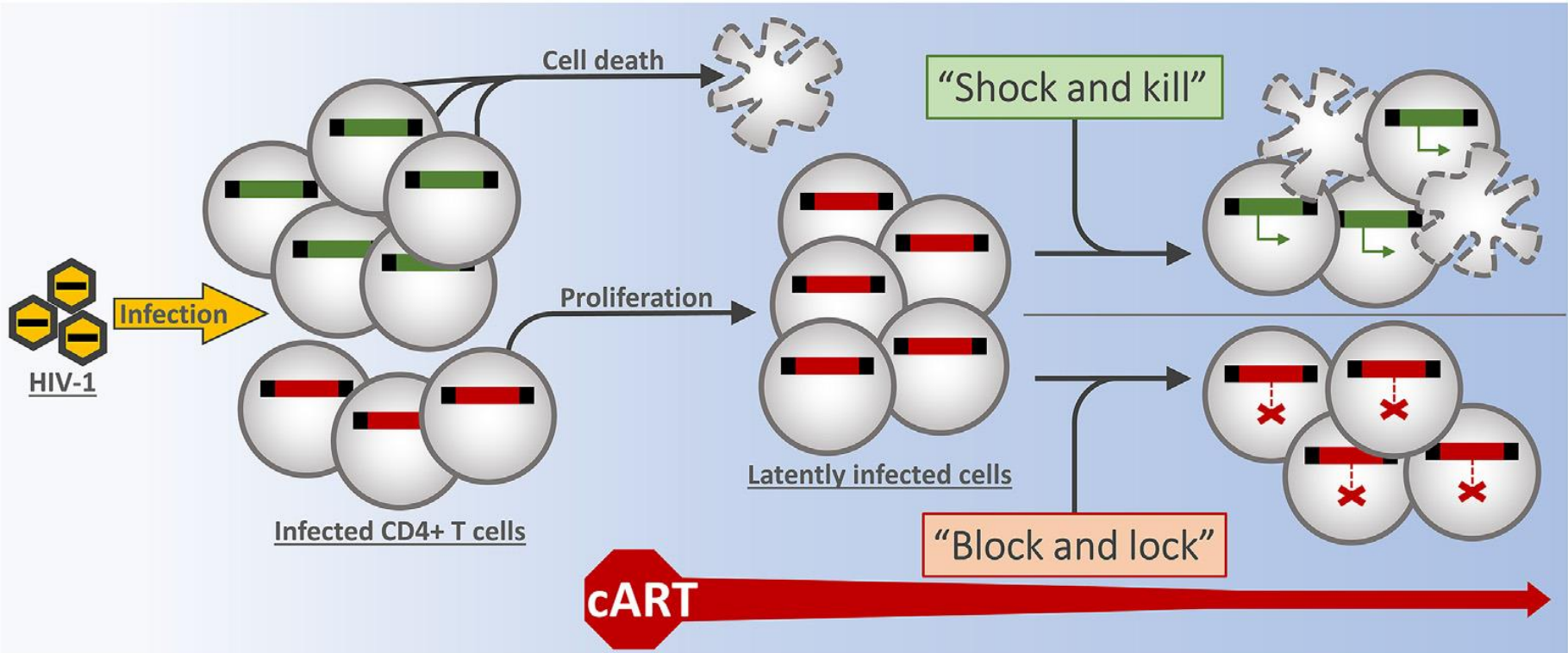
## Control antigen-driven proliferation



## Block and lock



# “Shock and kill” and “block and lock” approaches.



# Γιατί ανοσοτροποποίηση;



- Η αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης του HIV και η επαγωγή της έκφρασής του μπορεί να καταστήσει τα μολυσμένα κύτταρα αναγνωρίσιμα από το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Ωστόσο, η αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης με επαγωγή του μικτού πολλαπλασιασμού, δεν είναι από μόνη της επαρκής για την καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων.
- Φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η ενεργή «κάθαρση» των μολυσμένων κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα.
  - **“Kick and kill” strategy**
- Η ανοσοτροποποίηση πχ με ενίσχυση της απόκρισης των T κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο έλεγχο της λοίμωξης όπως συμβαίνει στους **elite controllers**.

# Στρατηγικής ανοσολογικής ενίσχυσης ή/και ανοσοτροποποίησης



- Εξουδετερωτικά αντισώματα ευρέος φάσματος (Broadly neutralizing antibodies)
- Αντισώματα έναντι υποδοχέων του ιού
- Ανοσοτροποποίηση με αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου (Checkpoint inhibitors)
- Τ κύτταρα με χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-T cells)
- Εμβόλια (T cell vaccines)
- Τροποποίηση κυκλοφορίας Τ κυττάρων (T cell trafficking)

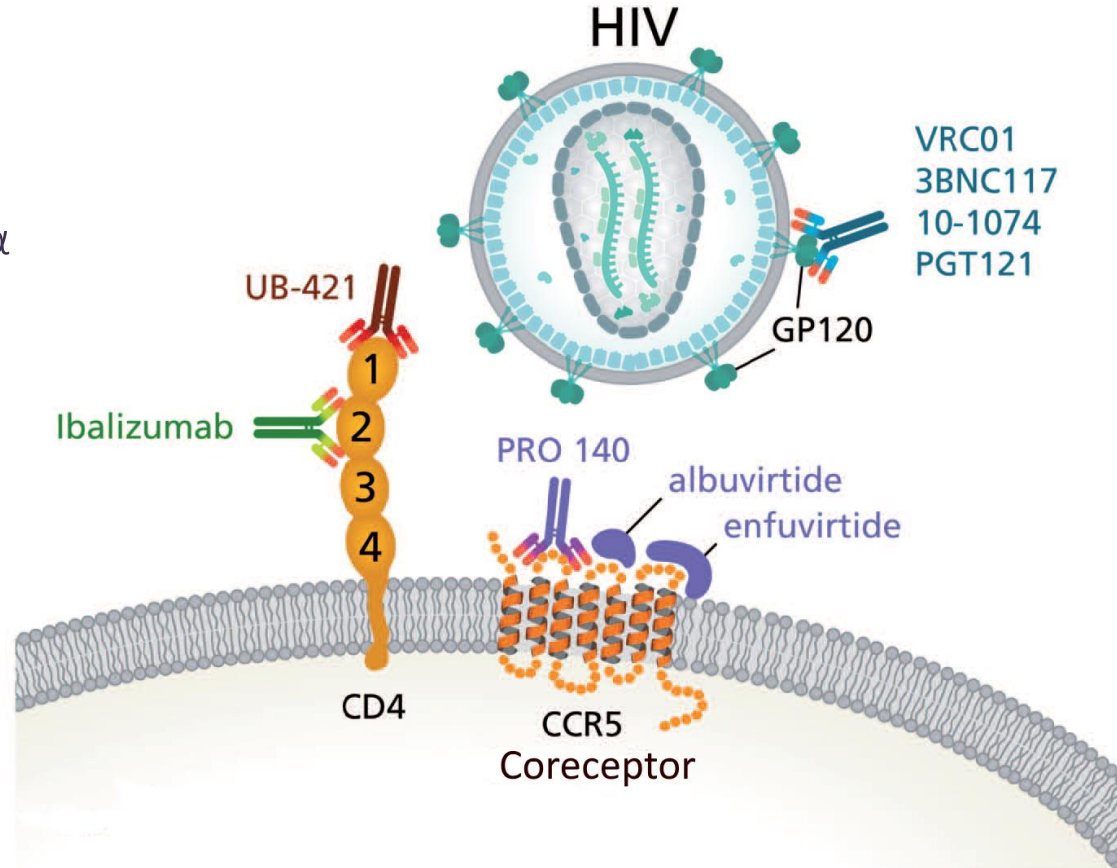


Εξουδετερωτικά (και άλλα) αντισώματα

# Αντισώματα στη θεραπεία της λοίμωξης HIV: Δύο διαφορετικές προσεγγίσεις



- Αντισώματα έναντι πρωτεϊνών του περιβλήματος του ιού
  - Ευρέως φάσματος εξουδετερωτικά αντισώματα (Broadly neutralizing antibodies – bNAbs)
- Αντισώματα έναντι των κυτταρικών υποδοχέων του ιού
  - Αντισώματα έναντι του CD4
  - Αντισώματα έναντι του συνυποδοχέα (CCR5)



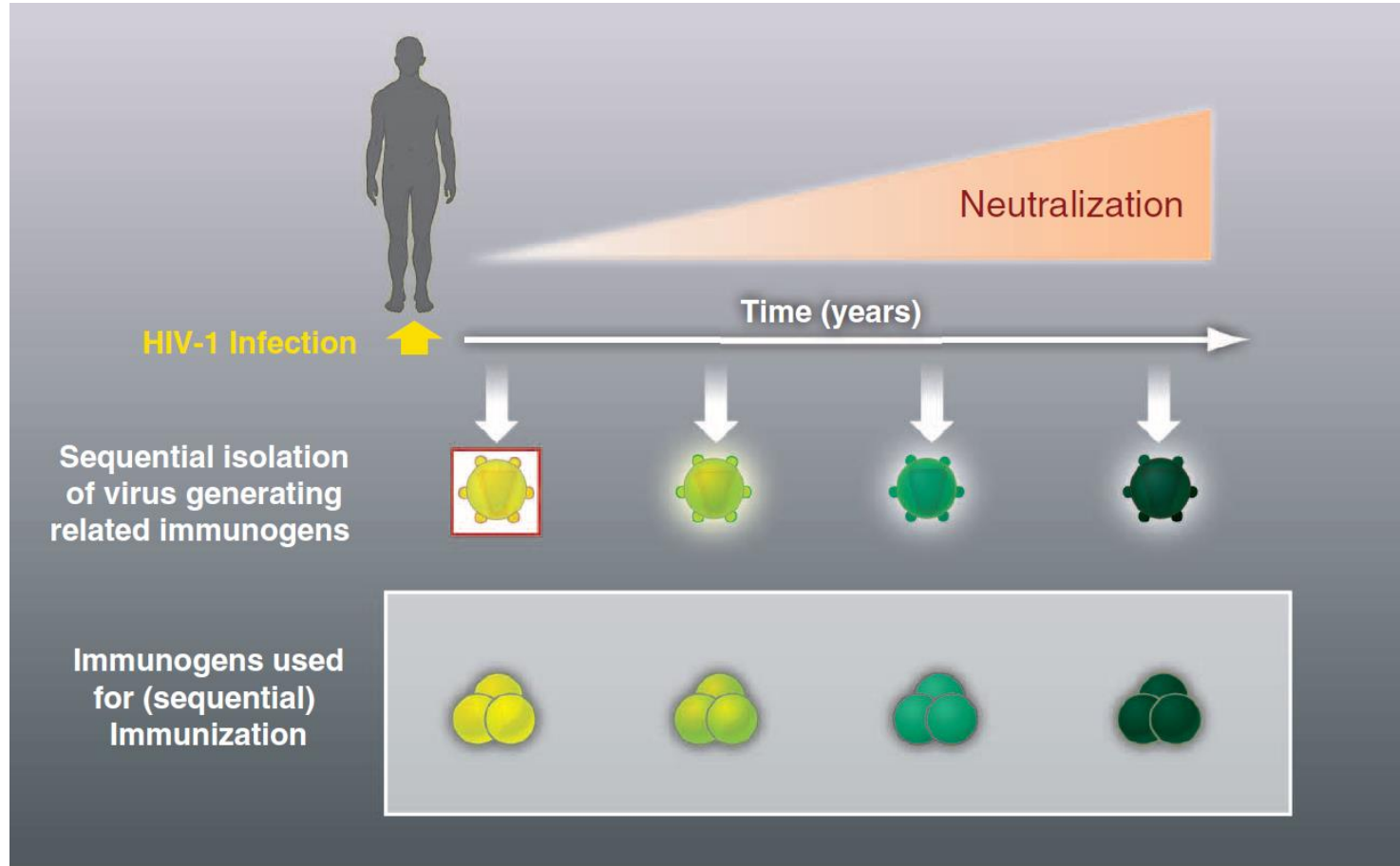


# Τι είναι τα ευρέως φάσματος εξουδετερωτικά αντισώματα;

- Εξουδετέρωση (neutralization): αδρανοποίηση του ιικού σωματιδίου μέσω της σύνδεσης με ένα αντίσωμα έναντι του περιβλήματος με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η προσκόλληση και η είσοδος του ιικού σωματιδίου στα κύτταρα στόχους.
  - Η εξουδετερωτική ικανότητα ενός αντισώματος ΔΕΝ εξαρτάται από το τμήμα Fc
  - Η σύνδεση του αντισώματος με τον υποδοχέα Fc είναι αναπόφευκτη και γενικά ωφέλιμη.
- Οι περισσότεροι ασθενείς με HIV παράγουν αντισώματα τα οποία δεν εξουδετερώνουν τον ιό ή εξουδετερώνουν μόνο ένα μικρό αριθμό στελεχών του ιού
- Μετά από μακροχρόνια έκθεση στις πρωτεΐνες του περιβλήματος, ένας μικρός αριθμός ασθενών με λοίμωξη HIV παράγει εξουδετερωτικά αντισώματα σε υψηλούς τίτλους (**elite neutralizers**)
  - Πολύ ισχυρά αντισώματα, συνήθως πολυκλωνικά
  - Εξουδετερώνουν ευρύ φάσμα στελεχών (broadly neutralizing antibodies - bNAbs)
  - Συνήθως μεσολαβεί μεγάλο χρονικό διάστημα (ακόμα και έτη) μεταξύ της λοίμωξης και της εμφάνισής τους



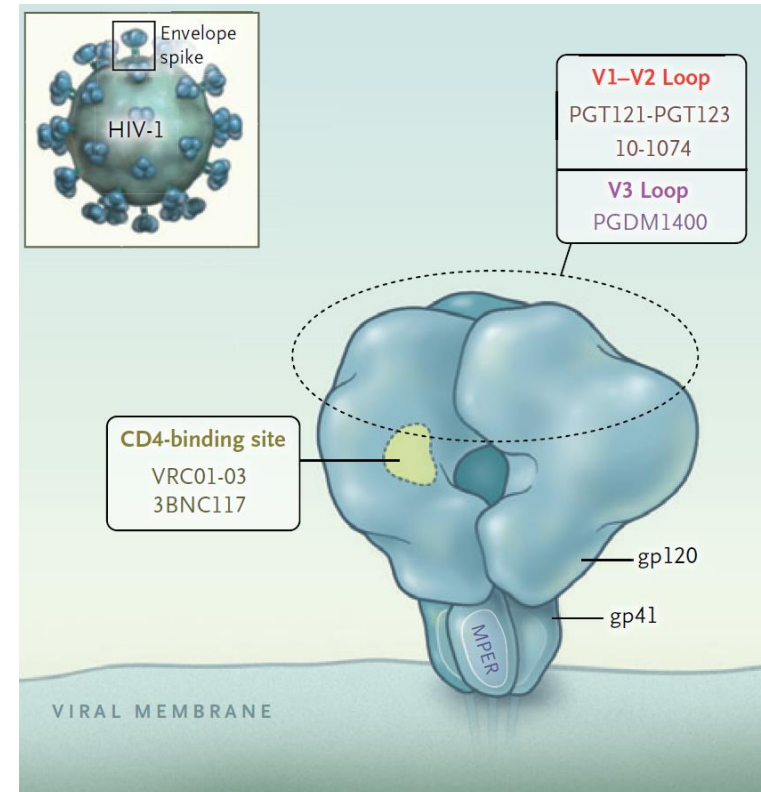
# Implications for vaccine design by studying HIV-1 and antibody co-evolution in an individual with bNAbs.

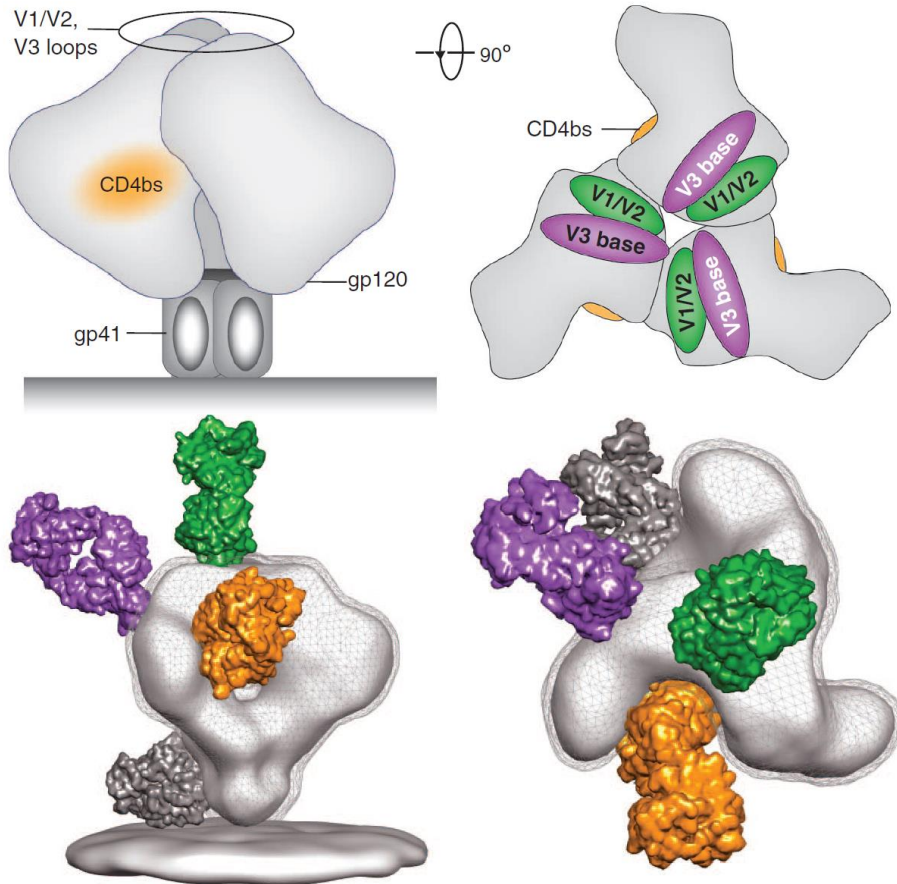


# Ειδικά χαρακτηριστικά των bNAbs



- Υψηλό επίπεδο σωματικών υπερμεταλλάξεων
  - Απαραίτητο για να επιτευχθεί η σύνδεση στις έντονα γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες του περιβλήματος
- Μπορούν να εξουδετερώσουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις μέχρι 90% των στελεχών HIV-1 παγκοσμίως
- Αναγνωρίζουν πολλαπλούς επιτόπους στις προσεκβολές (spikes) του ιικού περιβλήματος
- Συνήθεις στόχοι των αντισωμάτων σε ανάπτυξη ή κλινική χρήση:
  - CD4 binding site
  - Glycan patch surrounding the V3 loop
  - The apex of the HIV-1 spike



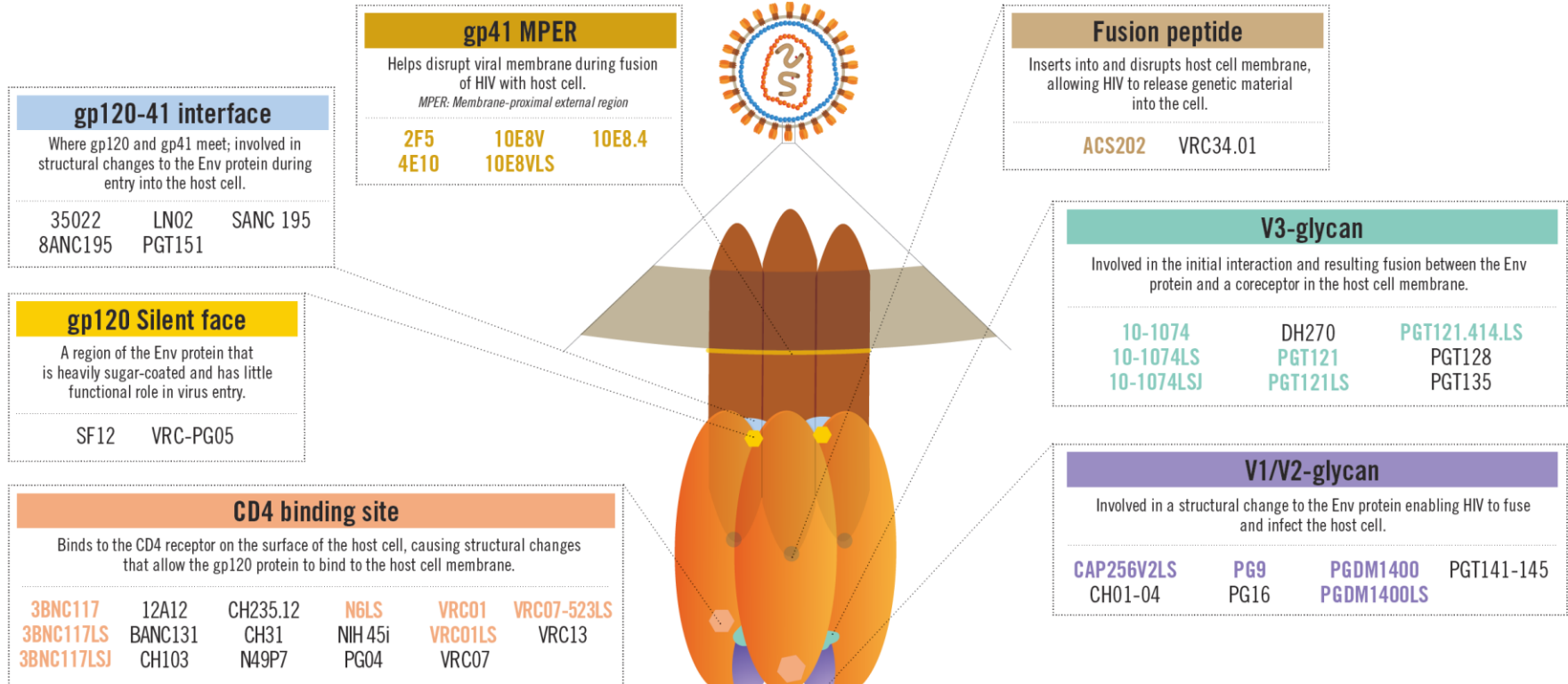


## Antibody target sites on the HIV-1 envelope spike

CD4 binding site		Glycan-V3	V1/V2 loop	gp41	Others
b12	1NC9	PGT121-PGT123	PG9/PG16	4E10	8ANC195
HJ16	12A12, 12A21	10-1074	PGT141-145	2F5	2G12
NIH45-46, 45-46 <sup>G54W</sup>	8ANC131, 8ANC134	PGT125-128,130,131	CH01-CH04	10E8	3BC176/ 3BC315
VRC01-03, VRC06	CH30-CH34	PGT135-137		HK20	
3BNC117, 3BNC60	VRC23	VRC24		Z13	
VRC-PG04	CH103				

# HIV-Specific Neutralizing Antibodies by Target

This graphic depicts HIV's spike protein—or envelope (Env) protein—and broadly neutralizing antibodies that target key regions that play a role in infection of human (host) cells. Antibodies listed in color are those that have been through any phase of clinical testing.

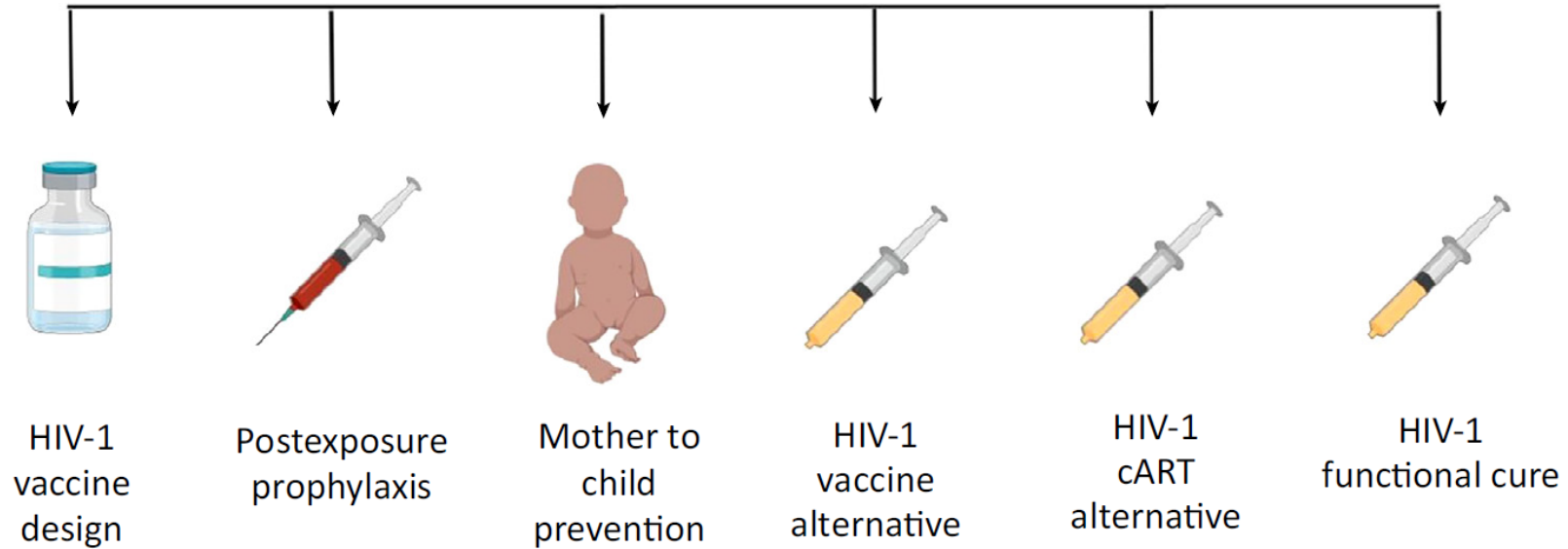


# Πως δρουν τα bNAbs



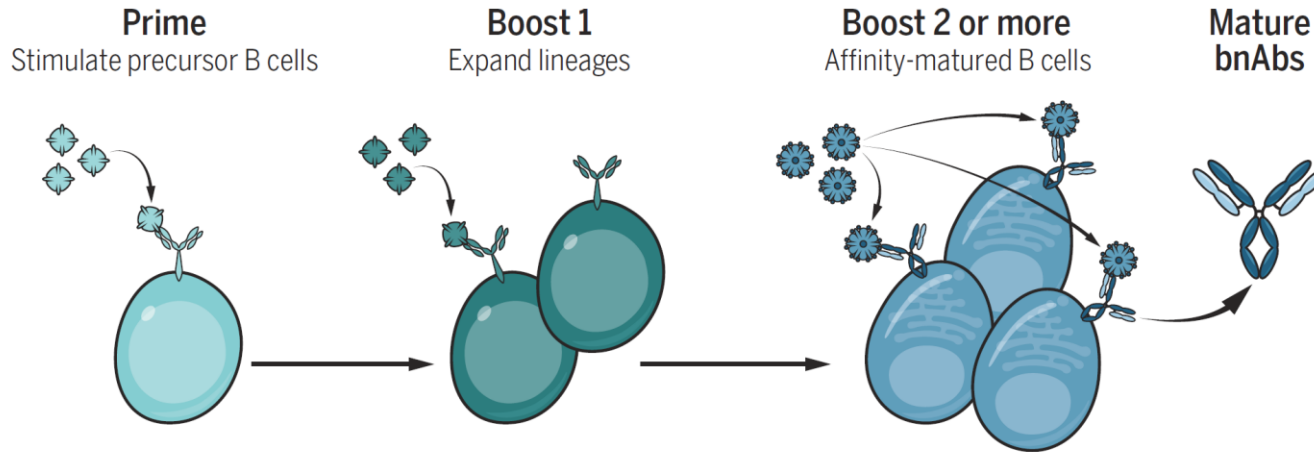
- Τα bNAbs κινητοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή μέσω των υποδοχέων Fc (ανοσοθεραπεία):
  - Κάθαρση ικών σωματιδίων
  - Οψωνινοποίηση μολυσμένων κυττάρων με αποτέλεσμα ενισχυμένη κάθαρσή τους
  - Παραγωγή ανοσοσυμπλεγμάτων που ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα
    - Ενίσχυση της παρουσίασης αντιγόνου
    - **“Vaccinal effect”**: επαγωγή μακροχρόνιων προστατευτικών αποκρίσεων της επίκτητης ανοσίας
  - Επαγωγή κυτταροτοξικότητας μέσω αντισωμάτων (ADCC)
- Τα bNAbs μπορεί να ελέγξουν τον ιικό πολλαπλασιασμό χωρίς ART
  - Η χορήγηση bNAbs σε πρωτεύοντα αμέσως μετά τη λοίμωξη με SHIV οδήγησε σε μακροχρόνιο έλεγχο της λοίμωξης. Η παρατεταμένη ιολογική καταστολή στη μελέτη αυτή οφειλόταν στη δράση CD8 T κυττάρων.

# Potential uses for HIV-1 bNAbs



**Trends in Molecular Medicine**

# Strategy for induction of broadly neutralizing antibodies



<u>HIV envelope epitope</u>	<u>Antibody classes</u>
<b>CD4 binding site</b>	VRC01, ANC131/CH235
<b>V3-glycan</b>	PGT121, DH270
<b>V1/V2-glycan</b>	PG9, CH01, BG18
<b>gp41 MPER</b>	2F5, 10E8/DH511
<b>Fusion domain</b>	VRC34

# Κλινικά δεδομένα



## Μελέτες φάσεως 1

- Διερεύνηση ασφάλειας, φαρμακοκινητικής και αντι-ικικής δράσης
  - Χρόνος ημιζωής σε ασθενείς με λοίμωξη HIV: 3BNC117: 9,6 ημέρες, VRC01: 11 ημέρες, 10-1074: 13 ημέρες
  - Μείωση ιικού φορτίου μετά μια δόση (30-40 mg/kg):  $\sim 1.5 \log_{10}$  copies/ml :
- Η χορήγηση ενός bNAbs οδηγούσε σε ανάδυση ανθεκτικών στελεχών του ιού, τα οποία όμως ήταν ευαίσθητα σε άλλα bNAbs

## Μελέτες φάσεως 2

- Διερεύνηση της ικανότητας ενός bNAbs να διατηρεί την ιική καταστολή στη διάρκεια διακοπής της ART (Analytical treatment interruptions-ATI).
- 3BNC117: Pre-screening for sensitivity
  - Καθυστέρηση της υποτροπής της αιμίας για 9.3 εβδομάδες vs 2-3 εβδομάδες σε απλή ATI (χωρίς χορήγηση bNAbs).
- VRC01: Χωρίς pre-screening
  - Καθυστέρηση υποτροπής αιμίας για 4 εβδομάδες.
  - Υποτροπές και με υψηλές συγκεντρώσεις αντι σώματος



# Πλεονεκτήματα bNAbs



- Μεγάλος χρόνος ημιζωής: 2-3 εβδομάδες
  - Σε πειραματόζωα (μακάκοι) μία έγχυση anti-HIV-1 bNAb προστάτευσε από τη μετάδοση του ιού μέχρι και μετά από 23 εβδομαδιαίες εκθέσεις.
  - Ο χρόνος ημιζωής μπορεί να αυξηθεί 2-4 φορές με εισαγωγή σημειακών μεταλλάξεων στο τμήμα Fc του μορίου
- Μπορεί να χρησιμοποιηθούν για παθητική ανοσοποίηση χορηγούμενα υποδόρια ανά 4-6 μήνες
- Ευρύ φάσμα πιθανών χρήσεων

# Μειονεκτήματα bNAbs



- Παροδική καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού
- Ανάπτυξη αντοχής του ιού:
  - Η χορήγηση ενός bNAbs επιλέγει τα ανθεκτικά σε αυτό στελέχη - Πρέπει να χορηγείται συνδυασμός bNAbs
  - Τα ανθεκτικά στελέχη που μπορεί να αναδυθούν μετά από χορήγηση bNAbs είναι πιθανό ότι θα είναι ευαίσθητα στη συνήθη ART, εφόσον οι στόχοι των bNAbs δεν επικαλύπτονται με αυτούς των ARV
- Χαμηλή αποτελεσματικότητα στην μετάδοση του ιού από κύτταρο σε κύτταρο
- Αβέβαιη δράση στη λανθάνουσα δεξαμενή
- Χρόνος ημιζωής in vivo συντομότερος του αναμενόμενου
- Μεγάλο κόστος, πρέπει να χορηγούνται παρεντερικά

# Κλινικές μελέτες bNAbs



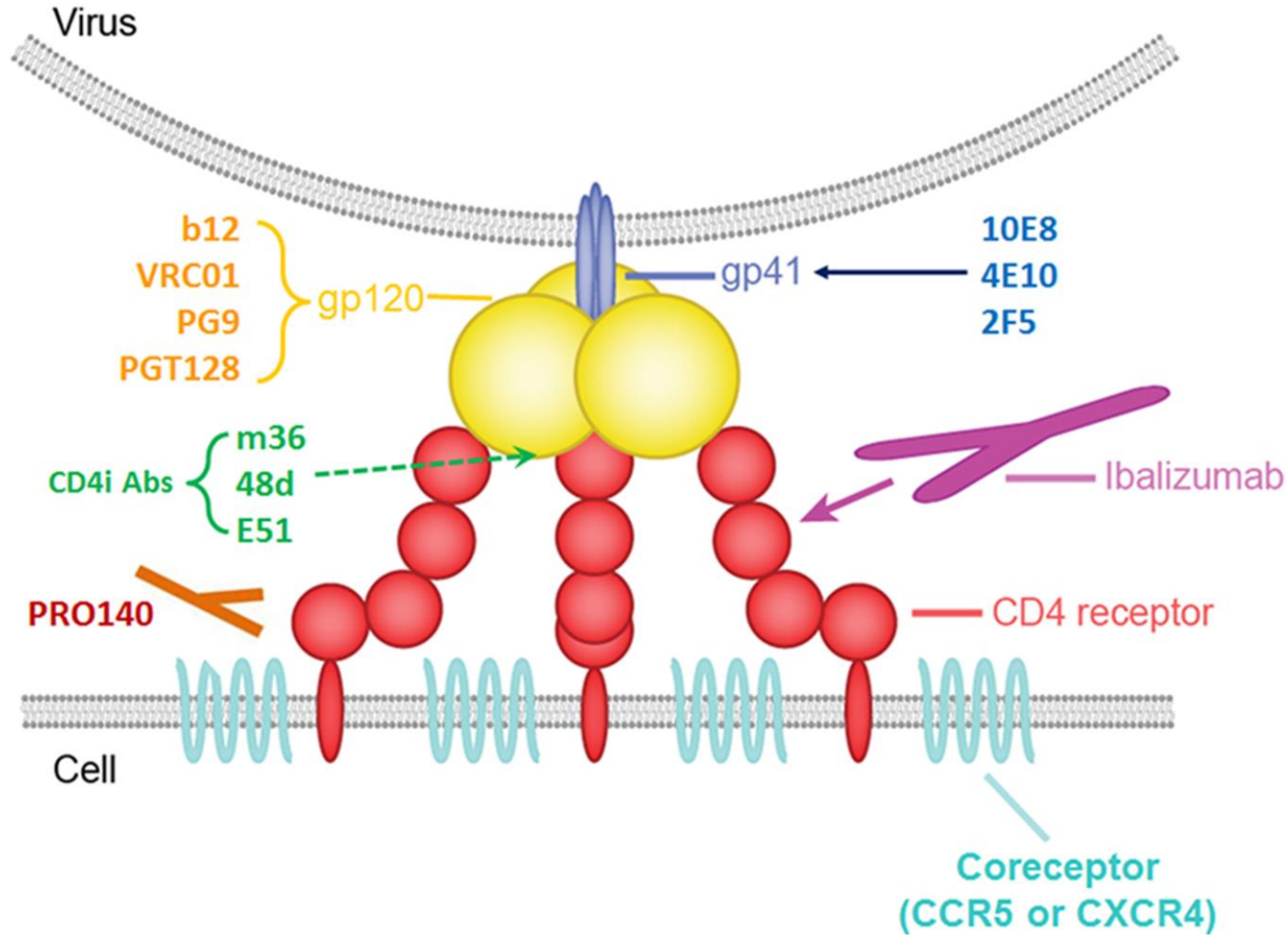
Epitope	Single bNAbs	Combinations	Strategies			
CD4bs	3BNC117	3BNC117 10-1074	<p>bNAbs during ART interruption (ATI)</p> <p>3BNC117   b,c</p> <p>VRC01   j,l,n</p> <p>3BNC117 + 10-1074   ff,gg,hh,ii</p>			
				12   27 <sup>a</sup>	15 <sup>b</sup>	
				15 <sup>c</sup>	15 <sup>d</sup>	
				15 <sup>e</sup>	15 <sup>e</sup>	
				9   6 <sup>f</sup>	18 <sup>ee</sup>   33 <sup>ff</sup>	
	3BNC117-LS	3BNC117-LS 10-1074-LS	40 <sup>gg</sup>			
	VRC01	VRC01	3BNC117-LS 10-1074-LS	<p>bNAbs for shock and kill</p> <p>shock</p> <p>Romidepsin +</p> <p>3BNC117   d,e</p> <p>10-1074   z</p>		
					23 <sup>g</sup>   23 <sup>h</sup>	8-10   17 <sup>aa</sup>
					84 <sup>i</sup>   14 <sup>j</sup>	
					1268 <sup>k</sup>   10 <sup>l</sup>	
					1800 <sup>m</sup>   18 <sup>n</sup>	
VRC01-LS	VRC01-LS	VRC07-LS 10E8V-LS	<p>bNAbs to achieve suppression</p> <p>Combinations</p> <p>off ART</p> <p>3BNC117/10-1074   ff   hh</p> <p>-LS   aa</p> <p>PGT121/PGDM1400   cc</p>			
				74 <sup>q</sup>   34 <sup>r</sup>		
				118 <sup>s</sup>		
				37 <sup>t</sup>		
				20 <sup>u</sup>		
VRC07-LS	VRC07-LS	VRC07-LS 10E8V-LS	<p>bNAbs for prevention</p> <p>Women in sub-saharan Africa</p> <p>Men/transgender sex with men</p> <p>VRC01   k,m</p>			
				26 <sup>v</sup>   100 <sup>w</sup>		
N6-LS	N6-LS	VRC07-LS 10E8V-LS	<p>bNAbs in newborns</p> <p>within 12 weeks of birth</p> <p>HIV-1 exposed within 72 h of birth</p> <p>VRC01   r</p> <p>VRC01   s</p>			
				40 <sup>x</sup>		
V3	10-1074	10E8V-LS	16 <sup>dd</sup>			
	10-1074-LS	PGT121 PGDM1400				
	14   19 <sup>y</sup>	PGT121 PGDM1400				
V1/V2	PGM1400	10E8V-LS				
	PGDM1400	10E8V-LS				
MPER	10E8V-LS	10E8V-LS				
	10E8V-LS	10E8V-LS				

# Αντισώματα έναντι των κυτταρικών υποδοχέων του ιού



- bNAbs: αντισώματα έναντι του HIV → η χρήση τους οδηγεί σε επιλογή ανθεκτικών στελεχών του ιού
- «Αντίστροφη» προσέγγιση: αντισώματα έναντι του CD4 ή των συνυποδοχέων (CCR5, CXCR4)
  - Πρέπει να συνδέονται με το στόχο τους ισχυρότερα από τις πρωτεΐνες του HIV: πχ να συνδέονται με το CD4 ισχυρότερα από την gp120
  - Πρέπει να μην οδηγούν σε εξάλειψη των T κυττάρων (να μην είναι κυτταροτοξικά, non-T cell depleting antibodies): τροποποιημένο κλάσμα Fc

# HIV-1 neutralizing antibodies



# UB-421

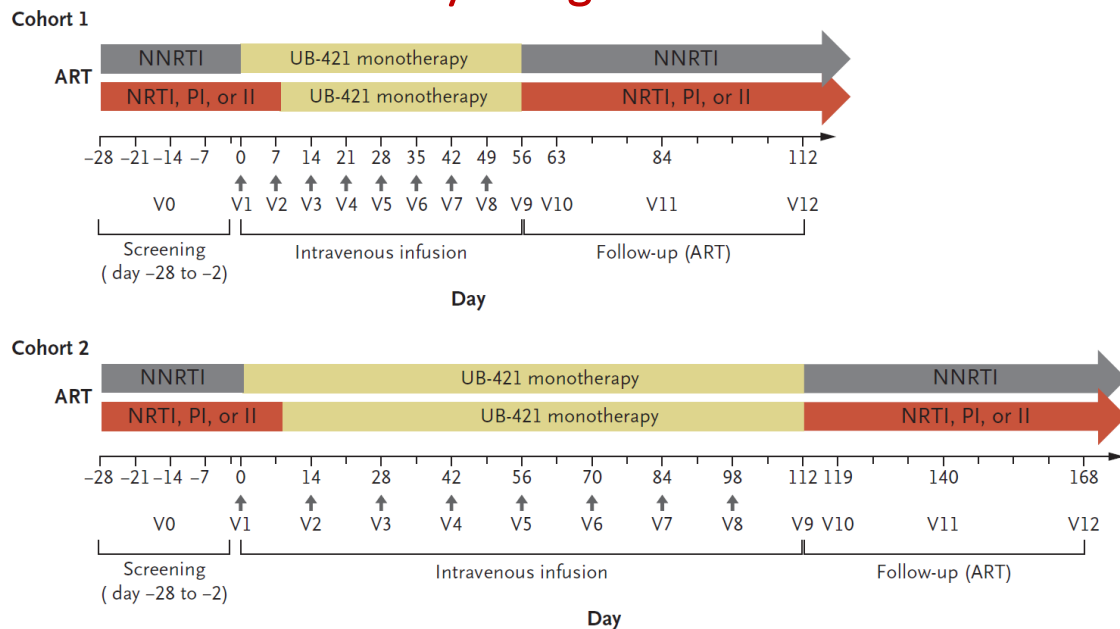


- Fc-aglycosylated, non-T-cell-depleting CD4-specific humanized IgG1
- Προέρχεται από το αντίσωμα B4 (ποντίκια)
- Συνδέεται με **ασυνεχείς επιτόπους διαμόρφωσης** στο σύμπλεγμα του υποδοχέα του HIV-1, συμπεριλαμβανομένου και της περιοχής 1 (domain 1) του CD4
- Αναστέλλει ανταγωνιστικά την είσοδο του HIV στα CD4 T κύτταρα
- 100% αναστολή ενός πάνελ 850 στελεχών HIV (PhenoSense drug-resistance assay)

# Effect of Anti-CD4 Antibody UB-421 on HIV-1 Rebound after Treatment Interruption

- Ασθενείς σε ική καταστολή κατά την ένταξη (<20 copies/ml)
- Αριθμός CD4: δεν άλλαξε κατά τη χορήγηση του UB-421 ούτε στο τέλος της μελέτης
- Αριθμός CD8: αυξήθηκε στη διάρκεια της χορήγησης και στο τέλος της μελέτης
- Το ικό φορτίο παρέμεινε κατασταλμένο σε όλη τη διάρκεια της μελέτης

## Study Design

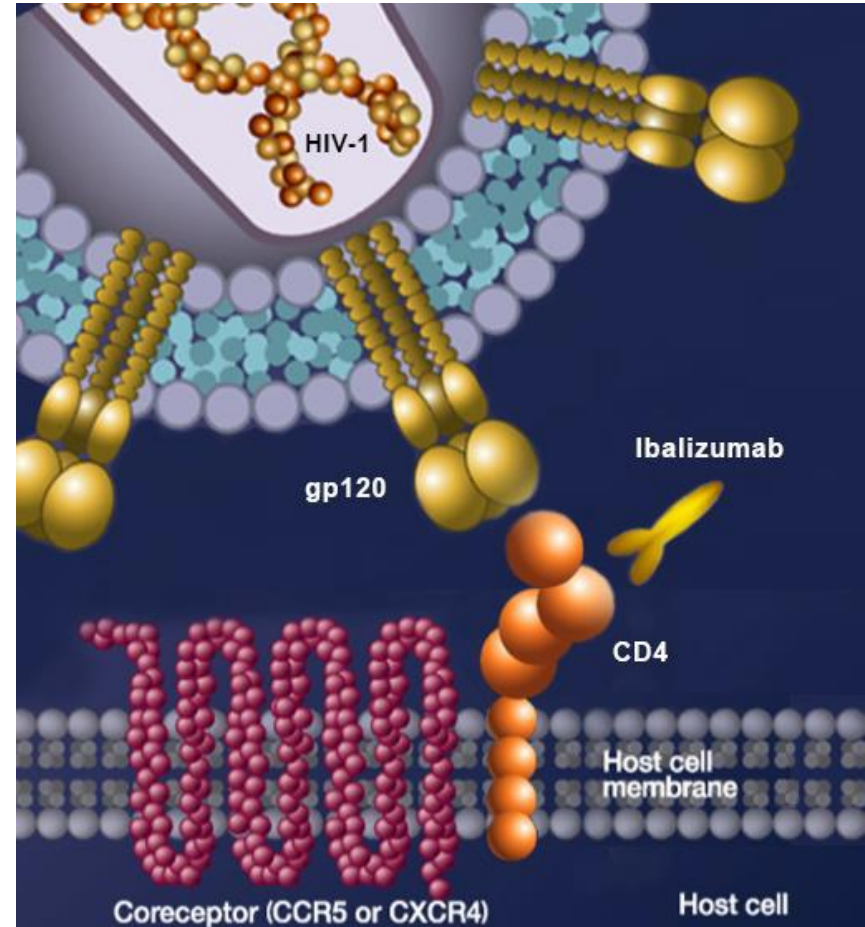


Το αντίσωμα UB-421 διατήρησε την ική καταστολή για 8-12 εβδομάδες κατά τη διάρκεια διακοπής της ART

# Ibalizumab TROGARZO®



- Humanized IgG4 monoclonal antibody
- Συνδέεται με την περιοχή 2 (D2) του CD4 και εμποδίζει τις αλλαγές στην τριτοταγή διαμόρφωση του συμπλέγματος CD4-gp120 που οδηγούν στην είσοδο του ιού στο κύτταρο
- Μη ανταγωνιστικός αναστολέας
- Έγκριση από FDA για την θεραπεία λοίμωξης MDR HIV
  - Streamlined trial design

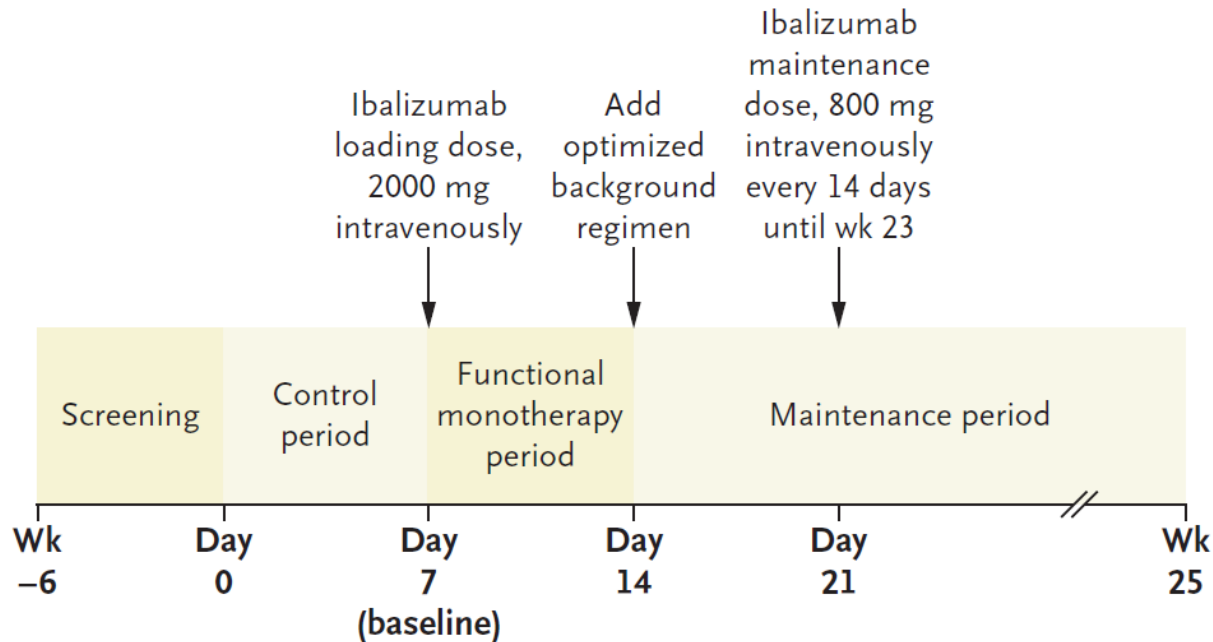




# Σχεδιασμός της μελέτης



- Μία ομάδα, ανοικτή μελέτη φάσεως 3
- 40 ασθενείς με MDR HIV-1 λοίμωξη & ιικό φορτίο  $>1000$  copies/ml
  - Μέσο ιικό φορτίο:  $4.5 \log_{10}$  copies/ml, & μέσος αριθμός CD4: 150/ml
- Κύριο καταληκτικό σημείο: το ποσοστό των ασθενών με μείωση ιικού φορτίου  $>0.5 \log_{10}$  copies/ml μεταξύ της ημέρας 7 (baseline) και της ημέρας 14.



# Virologic response



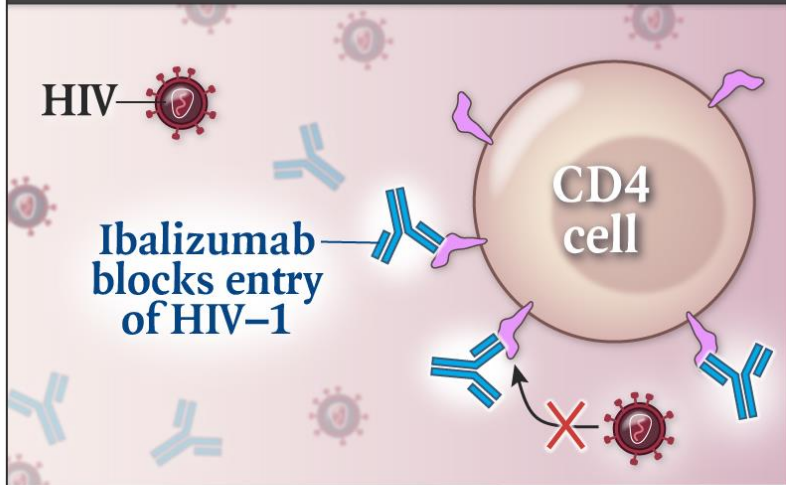
**Table 2.** Virologic Response before and after Loading Dose of Ibalizumab and at 25 Weeks in the 40 Study Patients.\*

Response	Before and after Loading Dose			Week 25
	Control Period	Functional Monotherapy Period	P Value	
Decrease in viral load of $\geq 0.5$ $\log_{10}$ copies/ml — no. (%)	1 (3) <sup>†</sup>	33 (83)	<0.001	25 (63)
Decrease in viral load of $\geq 1.0$ $\log_{10}$ copies/ml — no. (%)	0	24 (60)	NA	22 (55)
Mean change in viral load from baseline — $\log_{10}$ copies/ml	0.0 $\pm$ 0.2	-1.1 $\pm$ 0.6	<0.001	-1.6 $\pm$ 1.5

Μεταξύ των 10 ασθενών που είχαν ιολογική αποτυχία ή υποτροπή, in vitro έλεγχος έδειξε ότι οι 9 είχαν χαμηλότερο βαθμό ευαισθησίας προς το ibalizumab σε σύγκριση με πριν τη χορήγηση

# Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

SINGLE-GROUP, OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE 3 TRIAL



Patients with viral load decrease  $\geq 0.5 \log_{10}$  copies per milliliter from baseline

**Control Period**  
(Days 0–6)



Current therapy

**3%**  
(1/40)

**Functional Monotherapy**  
(Days 7–13)



Current therapy



Ibalizumab  
(Day 7,  
2000 mg)

**83%**  
(33/40)

$P < 0.001$

**Maintenance Period**  
(Day 14–wk 25)



Optimized background regimen



Ibalizumab  
(800 mg  
every 14  
days)

**63%**  
(25/40)

Ibalizumab had significant antiviral activity, reducing viral load over 24 weeks

# Αντισώματα Anti-CCR5



- Ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα
- Η υποδόρια χορήγηση PRO-140 (anti-CCR5 mAb) διατήρησε 23/41 ασθενείς σε ιολογική καταστολή μετά τη διακοπή της ART
- Η χορήγηση PRO-140 μείωσε την ιαιμία ( $1.0 - 1.7 \log_{10}$ ) σε άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

# Τρέχουσες κλινικές μελέτες αντισωμάτων στη λοίμωξη HIV

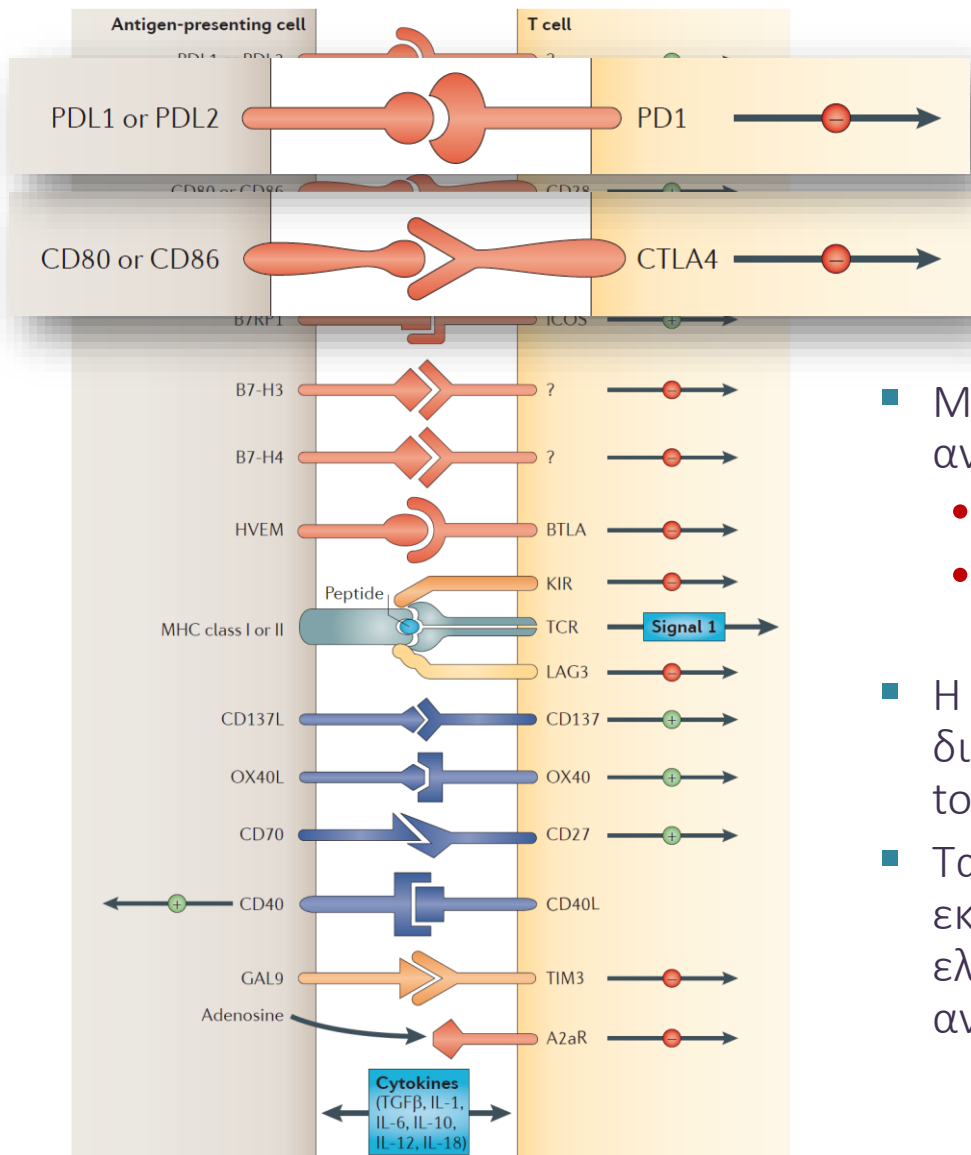
Showing: 1-26 of 26 studies  studies per page[Show/Hide Columns](#)

Row	Saved	Study Title	Interventions
1	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Safety and Pharmacokinetics of the Combination Broadly Neutralizing Antibodies, 3BNC117-LS-J and 10-1074-LS-J, in Healthy American and African Adults</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: 3BNC117-LS-J</li> <li>Biological: 10-1074-LS-J</li> <li>Biological: Combination 3BNC117-LS-J and 10-1074-LS-J</li> <li>(and 4 more...)</li> </ul>
2	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">N-803 Combined With the Broadly Neutralizing Antibodies Plus or Minus haNK Cells for HIV</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: N-803 and bNAbs</li> <li>Biological: haNK™ Cells</li> </ul>
3	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">10E8.4/iMab Bispecific Antibody in HIV-uninfected and HIV-infected Adults</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: 10E8.4/iMab</li> </ul>
4	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Combining TLR9 Agonist With bNAbs for Reservoir Reduction and Immunological Control of HIV</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: Saline</li> <li>Drug: Leflotimod</li> <li>Drug: 3BNC117 and 10-1074</li> </ul>
5	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Combination Therapy With VRC-HIVMAB060-00-AB (VRC01) and 10-1074 in HIV-Infected Individuals Undergoing Sequential Treatment Interruptions</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: VRC-HIVMAB060-00-AB (VRC01)</li> <li>Biological: 10-1074</li> <li>Biological: Normal Saline Placebo</li> </ul>
6	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">A Phase 1/2a Study of PGT121, VRC07-523LS and PGDM1400 Monoclonal Antibodies in HIV-uninfected and HIV-infected Adults</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: PGT121 + VRC07-523LS</li> <li>Biological: PGT121 + VRC07-523LS + PGDM1400</li> </ul>
7	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Albuvirtide and 3BNC117 as Long-Acting Maintenance Therapy in Virologically Suppressed Subjects</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: Albuvirtide</li> <li>Drug: 3BNC117</li> <li>Drug: Baseline ART</li> </ul>
8	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Peg-Interferon Alpha 2b Combined With Two Intravenous Broadly HIV-1 Neutralizing Antibodies 3BNC117 and 10-1074 (BEAT-2)</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: Pegylated Interferon alpha 2b (peg-IFN-α2b)</li> <li>Drug: 3BNC117 + 10-1074</li> </ul>
9	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">Combination Therapy With 3BNC117 and 10-1074 in HIV-Infected Individuals</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: 3BNC117 and 10-1074</li> <li>Biological: Normal saline placebo</li> </ul>
10	<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">3BNC117 and 10-1074 in ART-treated Individuals</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: 3BNC117</li> <li>Drug: 10-1074</li> <li>Other: Analytical treatment interruption</li> </ul>



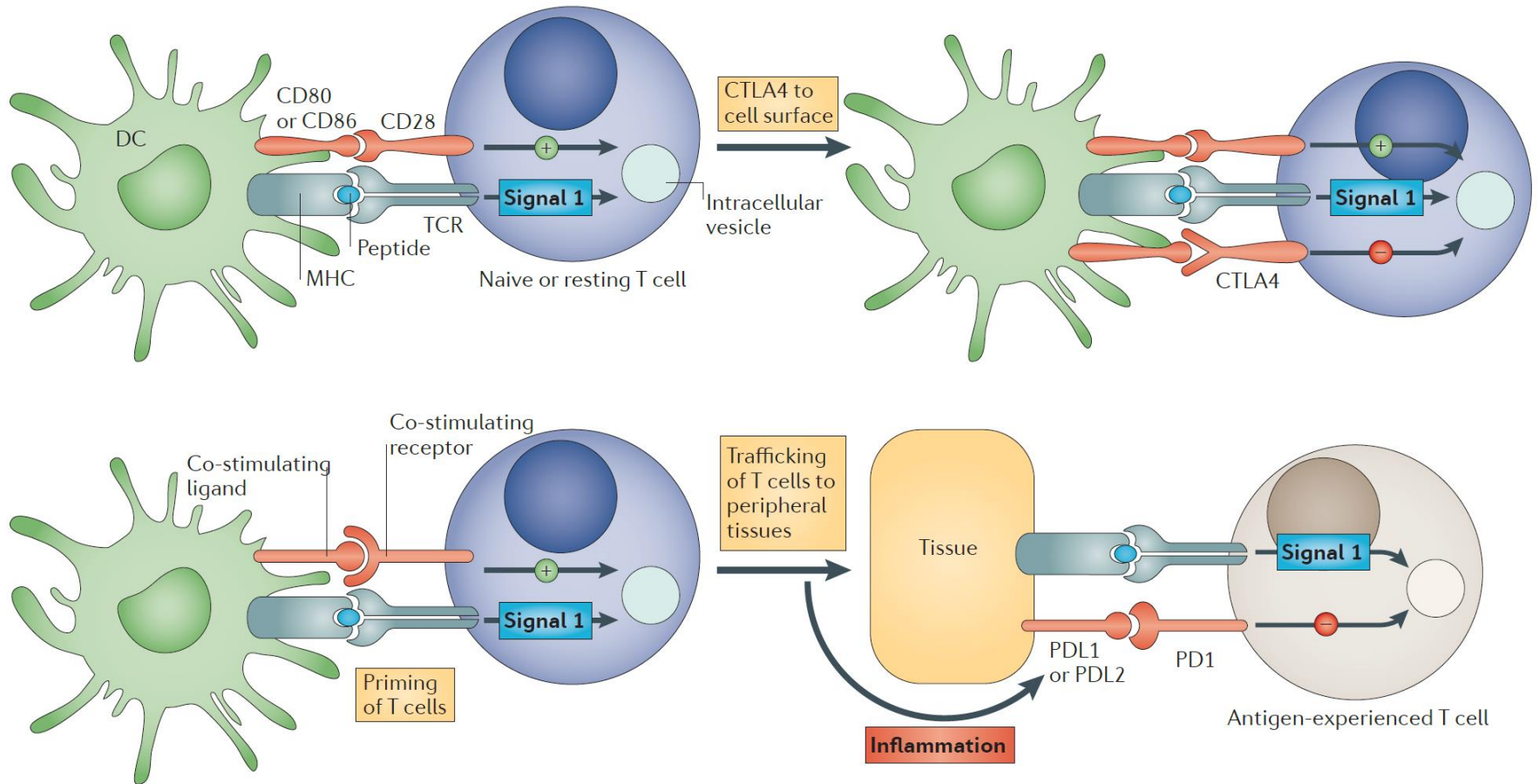
# Immune Checkpoint Inhibitors

# Σημεία ελέγχου της ανοσολογικής απόκρισης (Immune checkpoints)



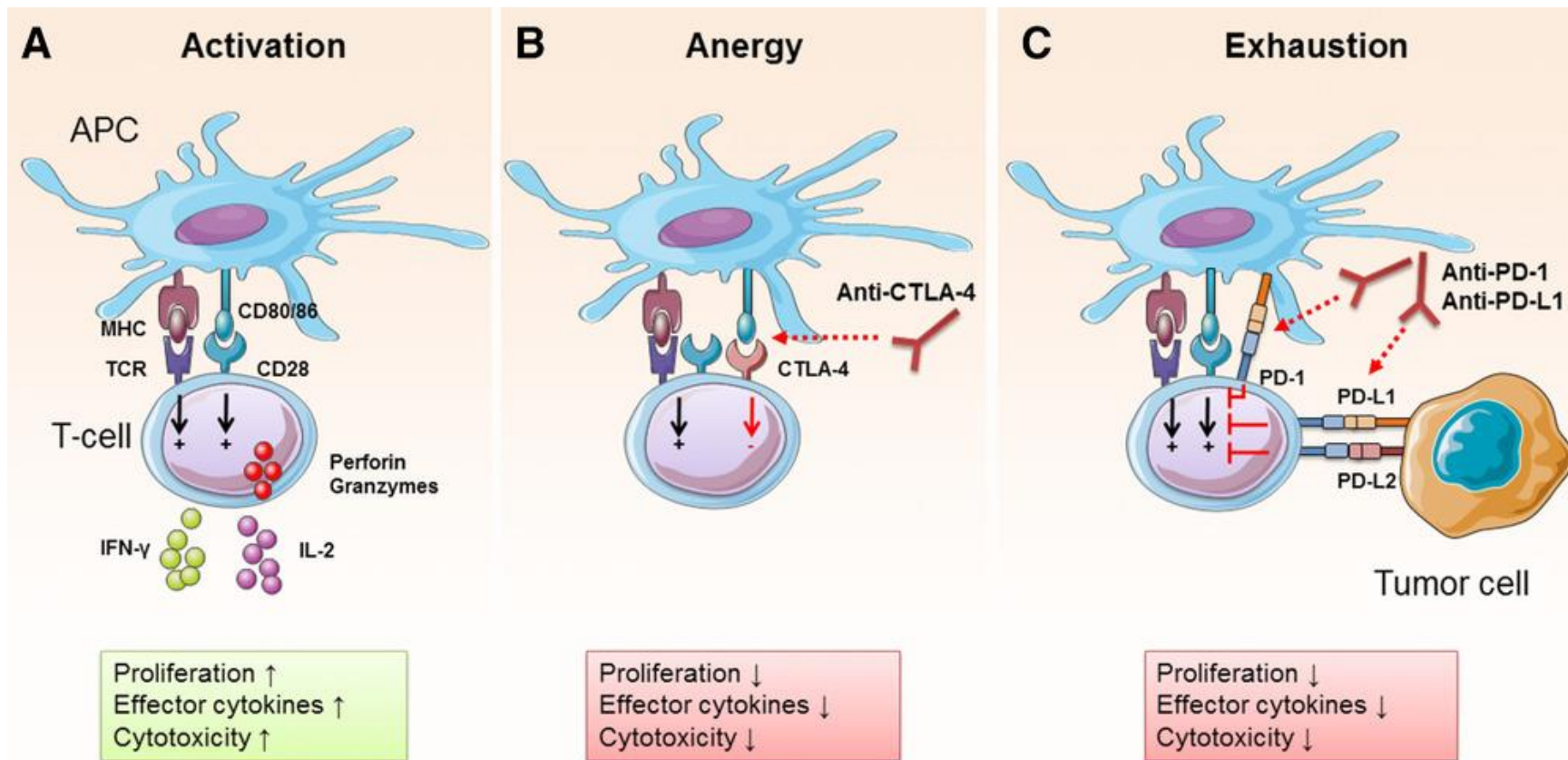
- Μόρια τα οποία ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση
  - Διεγερτικά: CD27, CD38, CD40, CD122
  - Ανασταλτικά: B7-H3, B7-H4, CTLA4, KIR, PD1
- Η λειτουργία τους είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της αυτό-ανοχής (self-tolerance).
- Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να εκμεταλλευθούν τα ανασταλτικά σημεία ελέγχου, ώστε να διαφύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση και καταστροφή.

# Immune checkpoints: PD1: Programmed cell death protein 1 CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4





# Αποτελέσματα δράσεων CTLA4 & PD1



# Εξάντληση T λεμφοκυττάρων και PD1/CTLA4



- Ένας μηχανισμός προστασίας από τις ιστικές βλάβες της παρατεταμένης ανοσολογικής απόκρισης που χαρακτηρίζει τις χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις είναι το φαινόμενο της ανοσολογικής εξάντλησης των T λεμφοκυττάρων.
  - Εξάντληση T λεμφοκυττάρων: Η εξασθένηση των δραστικών (εκτελεστικών) λειτουργιών των T λεμφοκυττάρων στα πλαίσια χρόνιων λοιμώξεων
- Η χρόνια διέγερση οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των PD1 & CTLA4 στα T λεμφοκύτταρα.
- Η σύνδεση των PD1 & CTLA4 με τους αντίστοιχους συνδέτες τους (PD1L & CD80 αντίστοιχα) οδηγεί στην αναστολή της μεταγωγής σήματος ενδοκυττάρια με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή παραγωγής κυτταροκινών και την απόπτωση του κυττάρου
  - Ανοσολογική εξάντληση ή ανεργία
- Η αυξημένη έκφραση των ανασταλτικών υποδοχέων PD1 & CTLA4 αποτελεί «δείκτη» ανοσολογικής εξάντλησης των T λεμφοκυττάρων.

# Η σημασία των PD1/CTLA4 στη λοίμωξη HIV



- Σε μη θεραπευόμενη λοίμωξη HIV, τα ειδικά για τον HIV CD8+ κύτταρα υπερεκφράζουν PD1 ανάλογα με την έκπτωση των δραστικών λειτουργιών τους.
  - Ο in vitro αποκλεισμός του PD1 αποκαθιστά την ικανότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών.
- Η έκφραση του CTLA4 από τα ειδικά για τον HIV CD4+ T κύτταρα είναι αυξημένη σε όλα τα άτομα με λοίμωξη HIV
  - Ο in vitro αποκλεισμός του CTLA4 οδηγεί σε σημαντική αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών.
- Η έκφραση δεικτών ανοσολογικής εξάντλησης (PD1, TIM-3, LAG3) προβλέπει το χρόνο υποτροπής της ιαμίας σε διακοπή της ART.
- Η έκφραση των δεικτών PD1/CTLA4 στα CD4+ T κύτταρα συσχετίζεται με το ποσό του HIV DNA (proviral DNA) του κυττάρου
  - Πιθανώς υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των μορίων PD1/CTLA4 και της λανθάνουσας δεξαμενής.
- **Τα κύτταρα που εκφράζουν μόρια ανοσολογικού ελέγχου φαίνεται ότι αποτελούν μεγάλο μέρος της λανθάνουσας δεξαμενής και συμμετέχουν στη διατήρησή της.**

# Πως μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς των σημείων ελέγχου (ICI) στην HIV λοίμωξη;

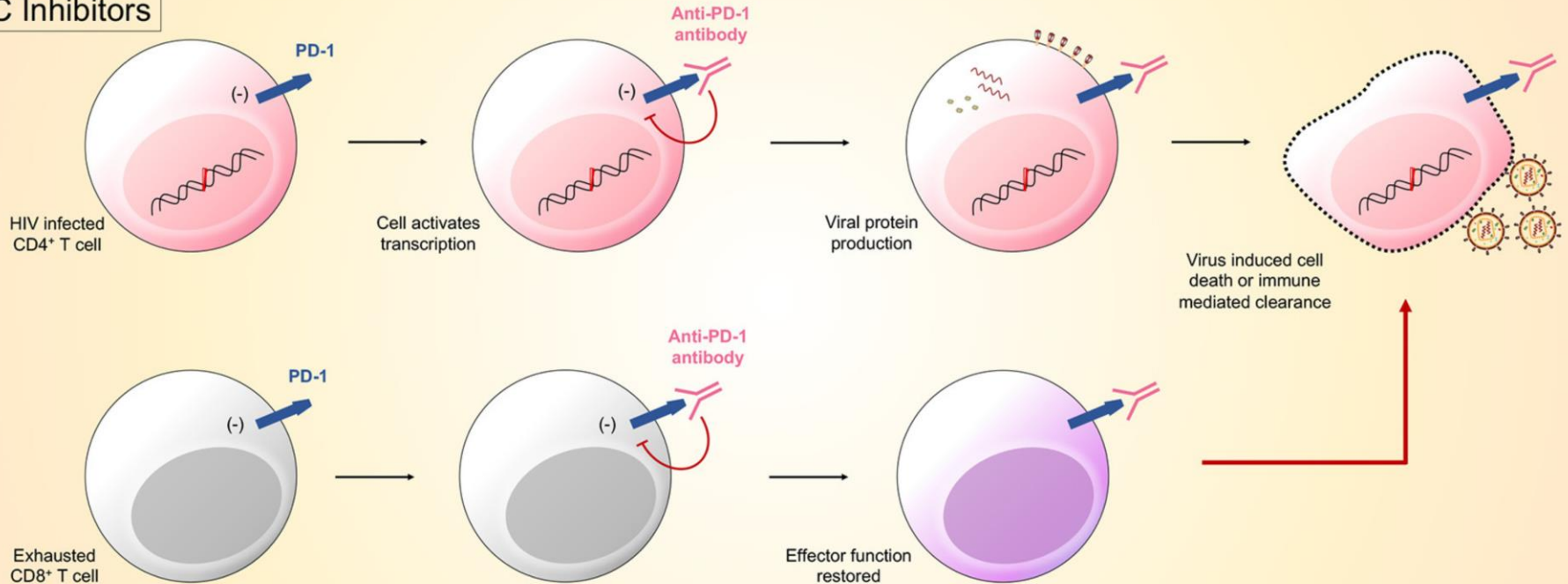


- Ενίσχυση των δραστικών (εκτελεστικών) λειτουργιών των ειδικών για τον HIV CD8+ T λεμφοκυττάρων
  - In vitro δεδομένα: αποκατάσταση των δραστικών λειτουργιών των CD8+ T λεμφοκυττάρων μετά από αποκλεισμό του PD1
  - In vitro δεδομένα: Αποκλεισμός CTLA4 οδηγεί σε αύξηση της αιμίας και της ενεργοποίησης των T κυττάρων
- Αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης του ιού
  - Αποκλεισμός των IC → περιορισμός των ανασταλτικών σημάτων → αύξηση της έκφρασης γονιδίων → παραγωγή ιικών πρωτεϊνών → παύση της λανθάνουσας κατάστασης.
- Επειδή τα CD4+ T κύτταρα εκφράζουν πολλαπλά μόρια σημείων ελέγχου είναι πιθανό ότι θα χρειαστεί χορήγηση πολλαπλών αναστολέων.

# Πιθανές δράσεις των ICI στην λοίμωξη HIV



## ICI Inhibitors



# Clinical Trial of the Anti-PD-L1 Antibody BMS-936559 in HIV-1 Infected Participants on Suppressive Antiretroviral Therapy



- Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BMS-936559 (anti-PD-L1 monoclonal antibody)
- HIV-1–infected adults aged >18 to <70 years on suppressive antiretroviral therapy with CD4+ counts >350 cells/ $\mu$ L and detectable plasma HIV-1 RNA by single-copy assay
- Eight men enrolled: 6 received 0.3 mg/kg of BMS-936559, and 2 received placebo infusions.
- There were no BMS-936559-related grade 3 or greater AEs.
  - In 1 participant, asymptomatic hypophysitis (a protocol-defined immune-related AE) was identified 266 days after BMS-936559 infusion; it resolved over time.
- **The mean percentage of HIV-1 Gag-specific CD8+ T cells expressing IFN- $\gamma$  increased from baseline (0.09%) through day 28 (0.20%;  $P = .14$ ), driven by substantial increases in 2 participants who received BMS-936559**

# Άλλα κλινικά δεδομένα



- Χορήγηση ICI για τη θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.
- Αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την επίδραση στις ανοσολογικές παραμέτρους της λοίμωξης HIV
  - Case report: Μελάνωμα – anti-CTLA4 + anti-PD1: Αύξηση της μεταγραφής του ιού – πιθανή αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης
  - Registry patients: NSCLC – anti-PD1: χωρίς αλλαγές στο ιικό φορτίο και στον αριθμό CD4
- Ασφάλεια & αποτελεσματικότητα: αντίστοιχη με τους υπόλοιπους ασθενείς

# Immune checkpoint inhibitors

## Σύνοψη



- Τα μόρια ανοσολογικού ελέγχου έχουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της λοίμωξης HIV
  - Συμμετέχουν στη διαδικασία της ανοσολογικής εξάντλησης των T λεμφοκυττάρων
  - Πιθανά εμπλέκονται στη δημιουργία και τη συντήρηση της λανθάνουσας δεξαμενής του ιού
- Η αναστολή των μορίων ελέγχου μπορεί (θεωρητικά) να χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση των δραστικών λειτουργιών των CD8+ T λεμφοκυττάρων και για την αναστροφή της λανθάνουσας δεξαμενής
- Τα δεδομένα που υπάρχουν προς το παρόν είναι λίγα και κυρίως in vitro
- Φαίνεται ότι η χορήγηση ICI σε ασθενείς με HIV και κακοήθη νεοπλασμάτα είναι εξίσου ασφαλής με τους υπόλοιπους ασθενείς.





# Chimeric antigen receptor T cells

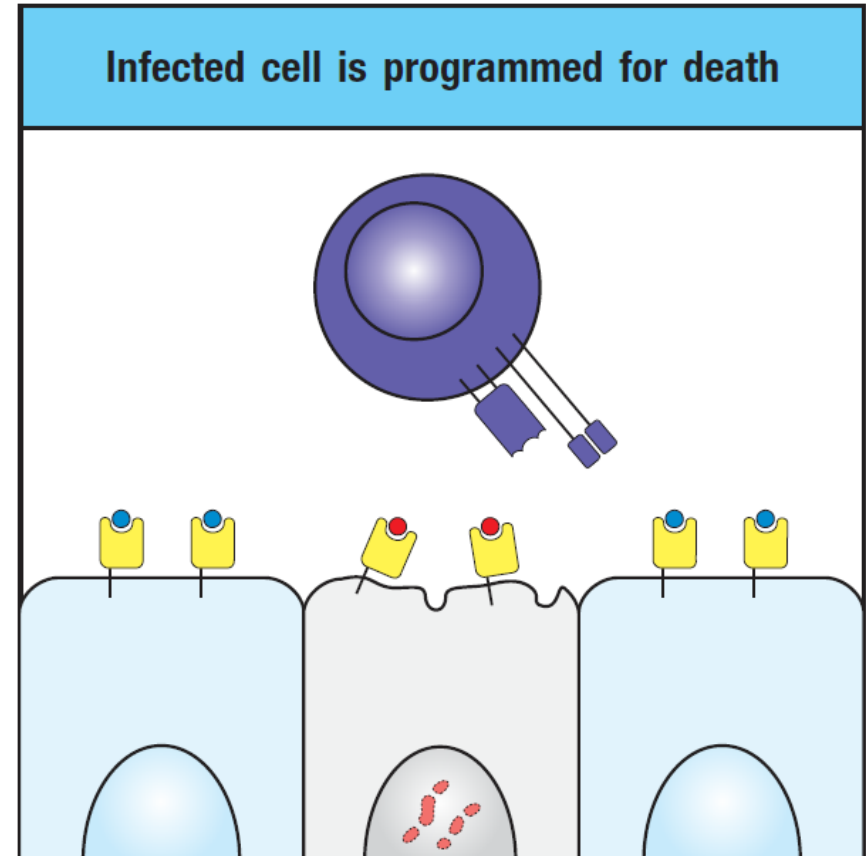
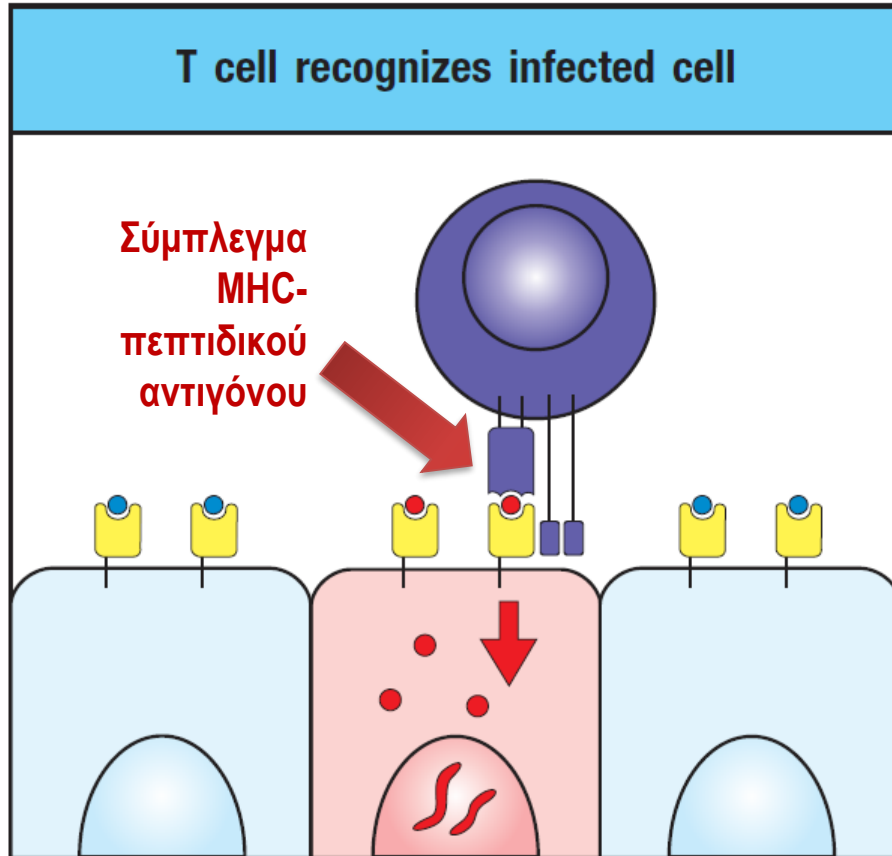
- Οι στρατηγικές αναστροφής της λανθάνουσας δεξαμενής δεν επαρκούν για την εξάλειψή της
- Είναι απαραίτητη η ισχυρή αντι-ική δράση του ανοσοποιητικού συστήματος (“kick and **kill**” strategy)
  - Η δυσλειτουργία ή και η ανοσολογική εξάντληση των ειδικών για τον HIV κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (CTLs) καθώς και η φυσική απομόνωση μεταξύ των CTLs και των μολυσμένων κυττάρων εμποδίζουν την κάθαρση των μολυσμένων κυττάρων
- Η αναδόμηση της κυτταρικής ανοσολογικής επιτήρησης με παθητική μεταφορά (adoptive transfer) αυτόλογων, πολλαπλασιασθέντων ex vivo ειδικών για τον HIV, CD8+ Τ κυττάρων μπορεί να αποτελεί μια επιλογή.

# Τι είναι τα CAR-T κύτταρα

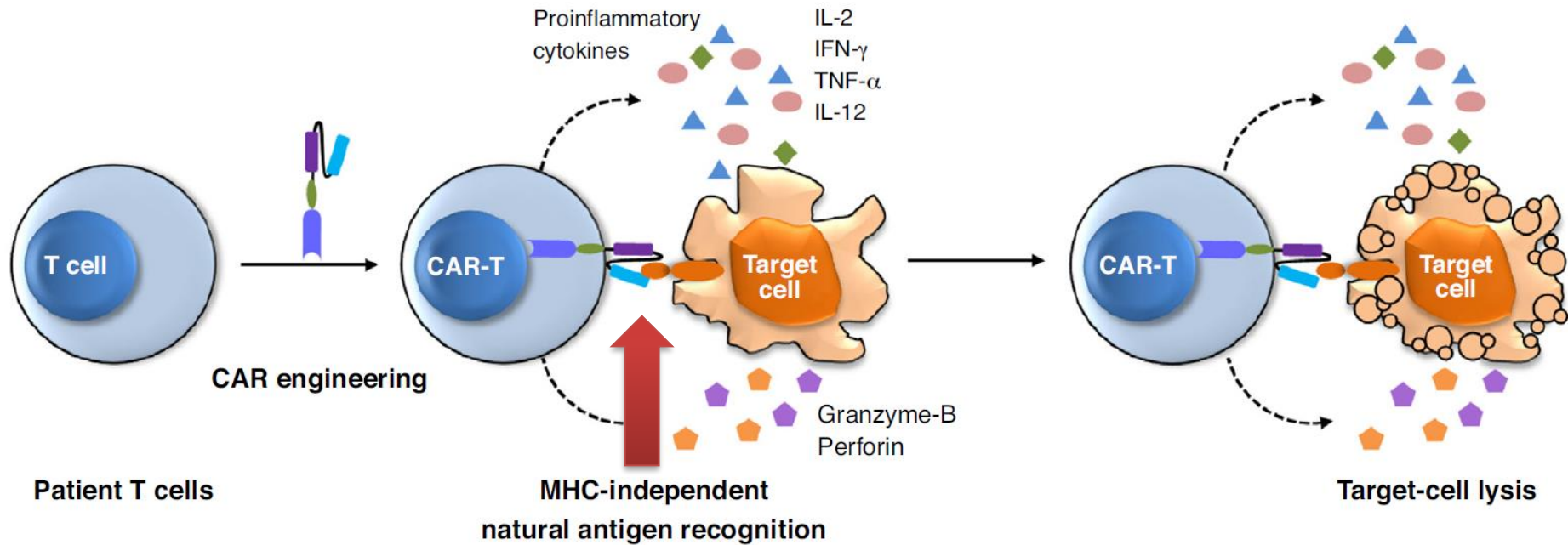


- Τα φυσιολογικά T κύτταρα αναγνωρίζουν μικρά πεπτιδικά αντιγόνα (μέχρι ~15 πεπτίδια) τα οποία παρουσιάζονται από τα μόρια MHC τάξεως I και II - **MHC restriction**
- CAR-T κύτταρα: Γενετικά τροποποιημένα T λεμφοκύτταρα στα οποία ο κανονικός υποδοχέας (T-cell receptor – TCR) έχει αντικατασταθεί από ένα τεχνητό υποδοχέα που αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα που αναγνωρίζει αντιγόνο σε συνδυασμό με ένα ενδοκυττάριο τμήμα μεταγωγής ενεργοποιητικού σήματος.
- Τα CAR-T κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας στη φυσική τους μορφή, **χωρίς περιορισμό MHC**

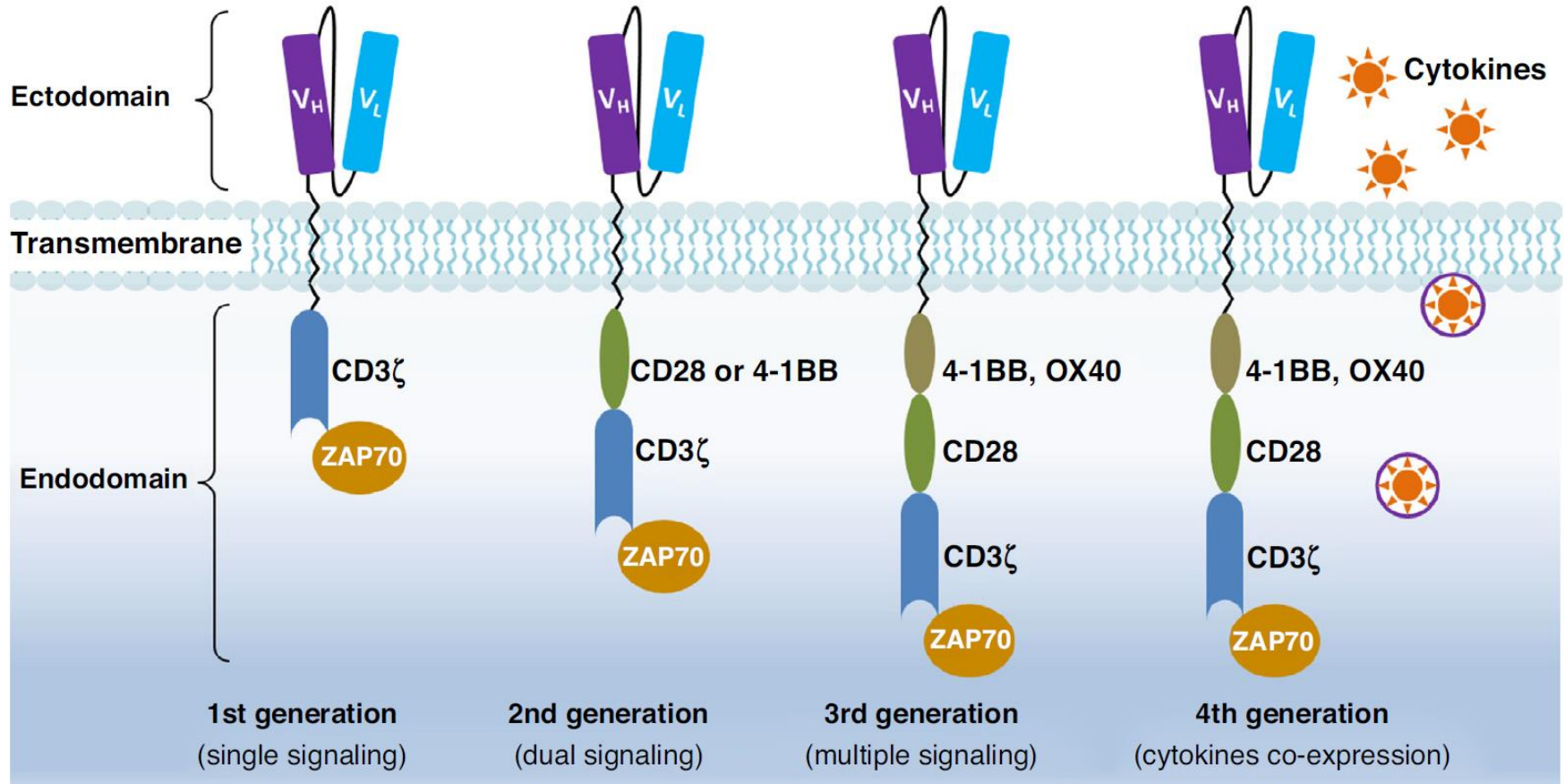
# Κυτταροτοξική δράση φυσιολογικών T λεμφοκυττάρων



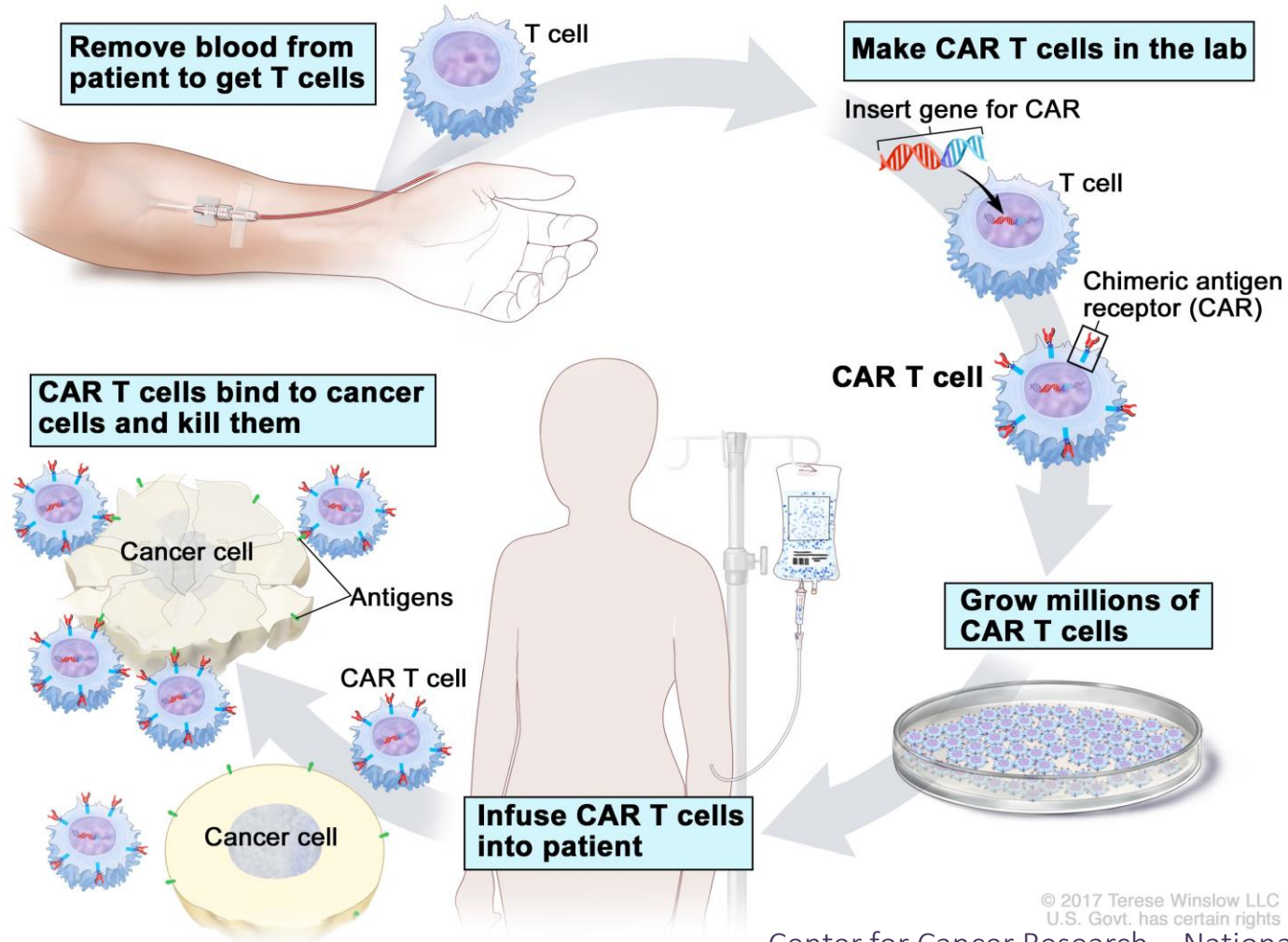
# Τα CAR-T κύτταρα αναγνωρίζουν το στόχο τους ανεξάρτητα από το MHC



# Γενιές CAR-T κυττάρων



# CAR T-cell Therapy



© 2017 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

Center for Cancer Research - National Cancer Institute

<https://ccr.cancer.gov/news/article/overactivating-car-t-cells-interferes-with-their-ability-to-fight-cancer-in-mice>

# Κλινικά δεδομένα CAR-T κύτταρα



- ClinicalTrials.gov: 383 κλινικές μελέτες με CAR-T κύτταρα (28/11/2019)
  - 65% αφορούν αιματολογικές κακοήθειες – 80% από αυτές αφορούν CD19 CAR-T κύτταρα
- 2017: έγκριση από το FDA δύο CAR-T θεραπειών (Kymriah & Yescarta) για τη θεραπεία της B-cell ALL και του διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα B κύτταρα



# CAR-T κύτταρα για τη λοίμωξη HIV

## Επιλογή του στόχου



- CAR-T υποδοχέας: εξωκυττάριο τμήμα του CD4 σε συνδυασμό με το ενδοκυττάριο τμήμα της CD3ζ αλύσου (CD4z-CAR)
- Το μόριο CD4 του CAR-T κυττάρου αναγνωρίζει την gp120 στα μολυσμένα κύτταρα με αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων
- Αρχικές κλινικές μελέτες (c.2000): ασφαλής θεραπεία, μέτριο αντι-ικό αποτέλεσμα
- Νεώτερες γενιές CAR-T κυττάρων έναντι του HIV:
  - Φέρουν ενδοκυττάρια τμήματα σηματοδότησης συνδιεγερτικών μορίων (πχ CD28)
  - Για να αποφευχθεί η μόλυνση των CD4-CAR-T κυττάρων από τον HIV, ο χιμαιρικός υποδοχέας εκφράζει αναστολείς της σύντηξης.

# Νεώτερα CAR-T κύτταρα



- Αντί του CD4 φέρουν το μεταβλητό τμήμα εξουδετερωτικών αντισωμάτων ευρέως φάσματος (bNAbs) και ενδοκυττάριο τμήμα 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> γενιάς
- Φονεύουν αποτελεσματικά in vitro, κύτταρα της λανθάνουσας δεξαμενής από ασθενείς που λαμβάνουν ART, τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί.
  - Περισσότερο δραστικά από τα CD4-CAR-T κύτταρα
- Διπλής ειδικότητας (bi-specific) CAR-T κύτταρα: όταν τα CAR-T κύτταρα φέρουν τμήμα bNAb πρέπει να είναι διπλής ειδικότητας ώστε να αποφευχθεί η ανάδυση κυττάρων μολυσμένων με ανθεκτικά στα bNAb στελέχη του ιού.
- Ενσωμάτωση του CAR στο γενετικό υλικό μέσω αδενοϊών φορέων
- Ενσωμάτωση του CAR σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα
- Ενεργοποίηση έκτοπης έκφρασης CXCR5 στα CAR-T κύτταρα, με αποτέλεσμα να μπορούν να εισέλθουν στα λεμφοζύδια και να φονεύσουν λανθάνοντα μολυσμένα βοηθητικά T κύτταρα

[Modify Search](#)

[Start Over](#)



3 Studies found for: **Chimeric Antigen Receptor T-cells | HIV/AIDS**

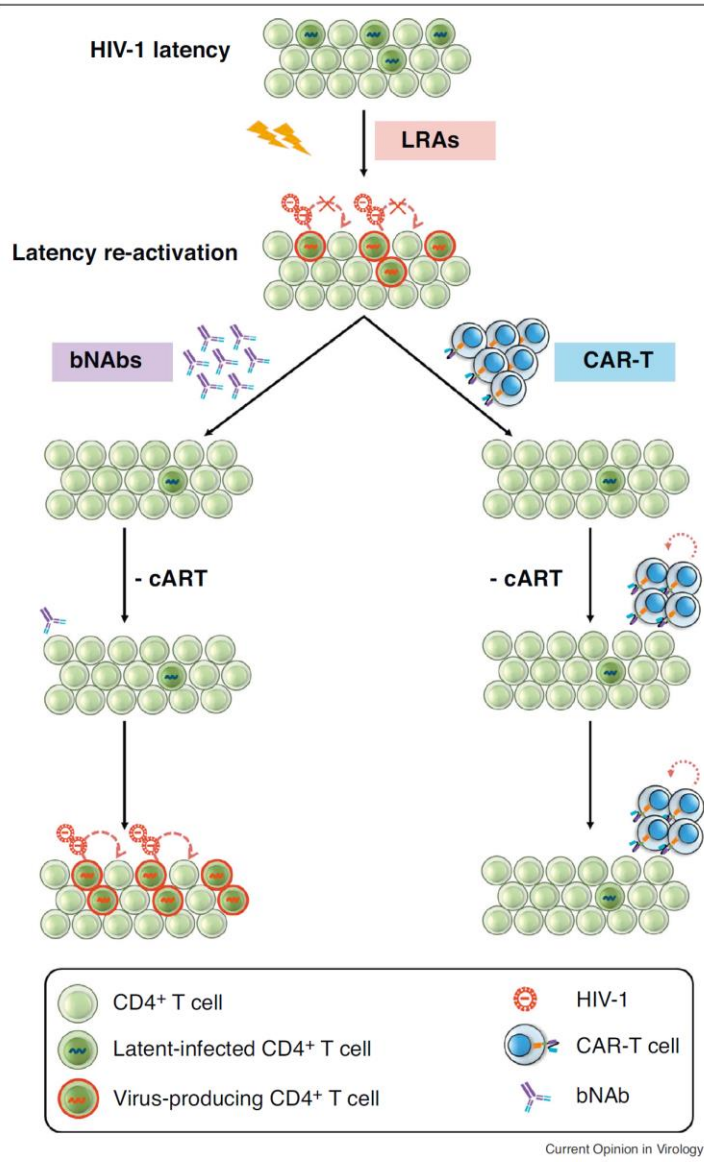
Row	Saved	Study Title	Interventions	Outcome Measures
1	<input type="checkbox"/>	<a href="#">The Effect of <b>Chimeric Antigen Receptor</b> (CAR)-<b>T Cell</b> Therapy on the Reconstitution of <b>HIV</b>-specific Immune Function</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: <b>CAR-T cells</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence of treatment-associated adverse events of <b>CAR-T cell</b> therapy</li> <li>HIV-1 reservoir</li> <li>HIV viral load rebound time</li> </ul>
2	<input type="checkbox"/>	<a href="#">Effect of Chidamide Combined With CAT-T or TCR-<b>T Cell</b> Therapy on <b>HIV-1</b> Latent Reservoir</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: Chidamide with CAR-T or TCR-<b>T cell</b> therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence of treatment-associated adverse events</li> <li>HIV reservoir</li> </ul>
3	<input type="checkbox"/>	<a href="#">CD4 CAR+ ZFN-modified <b>T Cells</b> in <b>HIV</b> Therapy</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: CD4 CAR+CCR5 ZFN <b>T-cells</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Number of subjects with treatment related adverse events.</li> <li>Compare the percentage of enriched modified CD4 CAR+ CCR5 ZFN cells and their subsets.</li> <li>Compare the change in CD4 count.</li> <li>(and 5 more...)</li> </ul>

# Ασφάλεια



- Πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια CAR-T κυττάρων: μαζική απελευθέρωση κυτταροκινών (cytokine storm)
  - Η πιθανότητα αυτή είναι μικρή στους ασθενείς με HIV εξαιτίας του μικρού ποσού του αντιγόνου που υπάρχει.
- Ενσωμάτωση «γονιδίων αυτοκτονίας» στα CAR-T κύτταρα (πχ επαγώγιμη κασπάση 9) σαν μηχανισμό ασφαλείας σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

## The CAR-T cells possess the possibility of long-term immune surveillance on HIV-1 reservoir.



- The ‘shock and kill’ strategy could be useful in reducing the size of HIV-1 reservoir.
- Although bNAb could eradicate the residual HIV-1-producing cells and persistently suppress viral replication, it suffers from a short half-life in vivo. Thus, this approach requires frequent injections, otherwise the viremia would rebound soon.
- In contrast, CAR-T cells could act as a ‘living drug’ with the potential of self-renewal and long-term survival in vivo. This approach therefore may provide long-term immune surveillance on viral reservoir without the continuation of combination ART (cART).



# CAR-T κύτταρα

## Σύνοψη

- Τα λεμφοκύτταρα με τροποποιημένο υποδοχέα, ο οποίος αναγνωρίζει αντιγόνα στη φυσική τους μορφή
- Στρέφονται μόνο εναντίον κυττάρων μολυσμένων από τον HIV
- **“Living drug”**:
  - Μακροχρόνια επιβίωση (in vivo: 10 έτη)
  - Δυνατότητα πολλαπλασιασμού αν υπάρξει ανάγκη
- Μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με παρεμβάσεις αναστροφής της λανθάνουσας δεξαμενής
- Κλινικές μελέτες φάσεως 1 υπό εξέλιξη

# ΣΥΝΟΨΗ



- Οι ανοσοτροποποιητικές παρεμβάσεις στη λοίμωξη HIV





# 千里之行，始於足下

«Ένα ταξίδι χιλίων μιλίων  
αρχίζει με ένα μόνο βήμα»