



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα

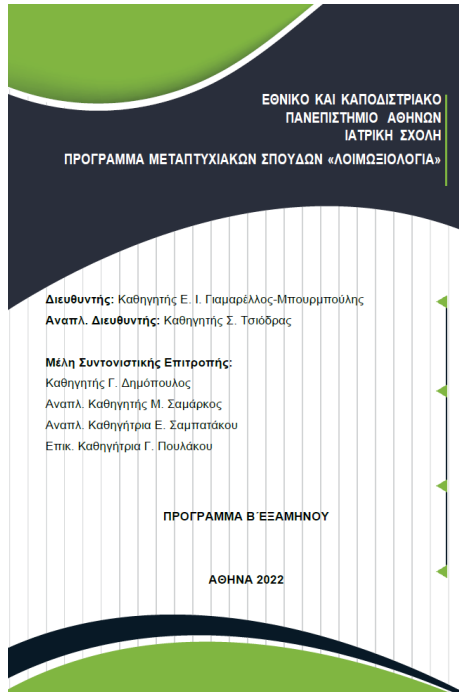
ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΗΙΥ

6 Μαΐου 2022

Μ. Σαμάρκος

Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμώξεων

Π.Μ.Σ. «Λοιμωξιολογία»



- Τι είναι και πως τεκμηριώνεται η ίαση στη λοίμωξη HIV;
- Τι είναι η λανθάνουσα δεξαμενή;
- Ποια είναι τα εμπόδια στην εκρίζωση του HIV;
- Ποιες είναι οι στρατηγικές εκρίζωσης του HIV;
- Ανοσολογικές παρεμβάσεις στη λοίμωξη HIV
 - Αντισώματα
 - Αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου
 - CAR-T cells

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⁺ T κυττάρων
 - Απουσία μετάδοσης HIV

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

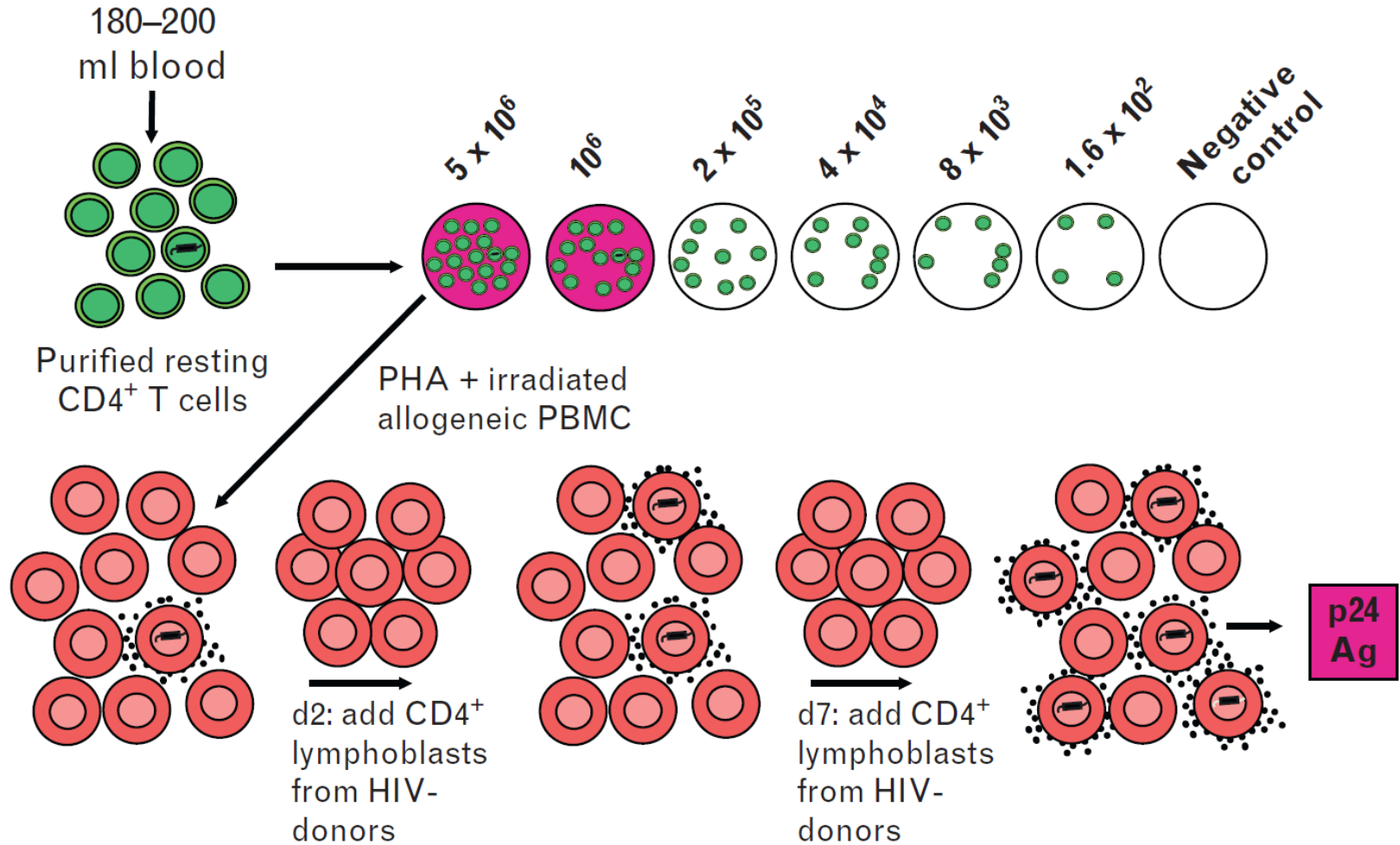
M. Churchill. 1st Stakeholders Consultation Meeting, International AIDS Society, Canberra 28 September 2011.

Δοκιμασία ιικής εκβλάστησης (Viral outgrowth assay)



- CD4+ T κύτταρα επωάζονται με μιτογόνο (φυτοαιμαγλουτινίνη – PHA) ή με anti-CD3 συν anti-CD28 αντισώματα παρουσία ακτινοβολημένων αλλογενών μονοκυττάρων περιφερικού αίματος (PBMC)
- Προκαλείται συνολική ενεργοποίηση των T κυττάρων, με αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης των κυττάρων που περιέχουν γονιδίωμα HIV-1
- Τα ιικά σωματίδια που απελευθερώνονται από τα κύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται σε CD4+ λεμφοβλάστες από HIV-1(-) δότες και μετά 2-3 εβδομάδες ανιχνεύεται το αντιγόνο p24 στο υπερκείμενο με ELISA
- Ανιχνεύει κύτταρα με λανθάνουσα λοίμωξη
 - Αποτέλεσμα: λοιμώδεις μονάδες ανά 10^6 σε ηρεμία CD4+ T κύτταρα (IUPM)
 - Συνήθεις τιμές σε ασθενείς υπό μακροχρόνια ART: 0,1 -10

Viral outgrowth assay



Το παράδοξο της αντιρετροϊκής αγωγής



ΜΕΓΑΛΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕΤΑ ΑΠΌ 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

Τι είναι η λανθάνουσα δεξαμενή;



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

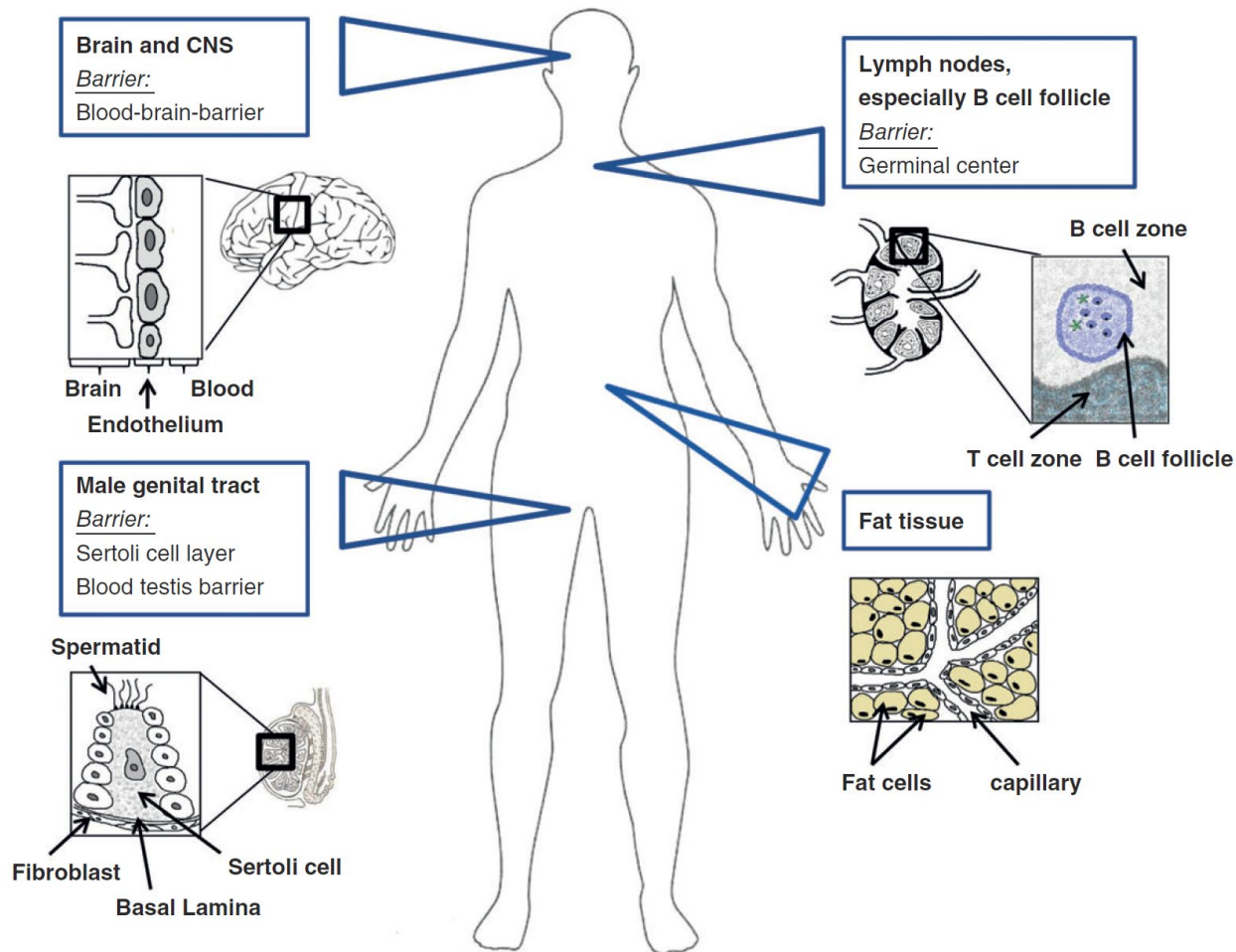
- Κύτταρα μνήμης που δεν παράγουν ιικά σωματίδια όσο βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας αλλά αρχίζουν να παράγουν ιό με δυνατότητα πολλαπλασιασμού μετά από κυτταρική ενεργοποίηση
 - Ο ιός που παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στην κυτταρική δεξαμενή δεν μπορεί να ανιχνευθεί από το ανοσοποιητικό σύστημα 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

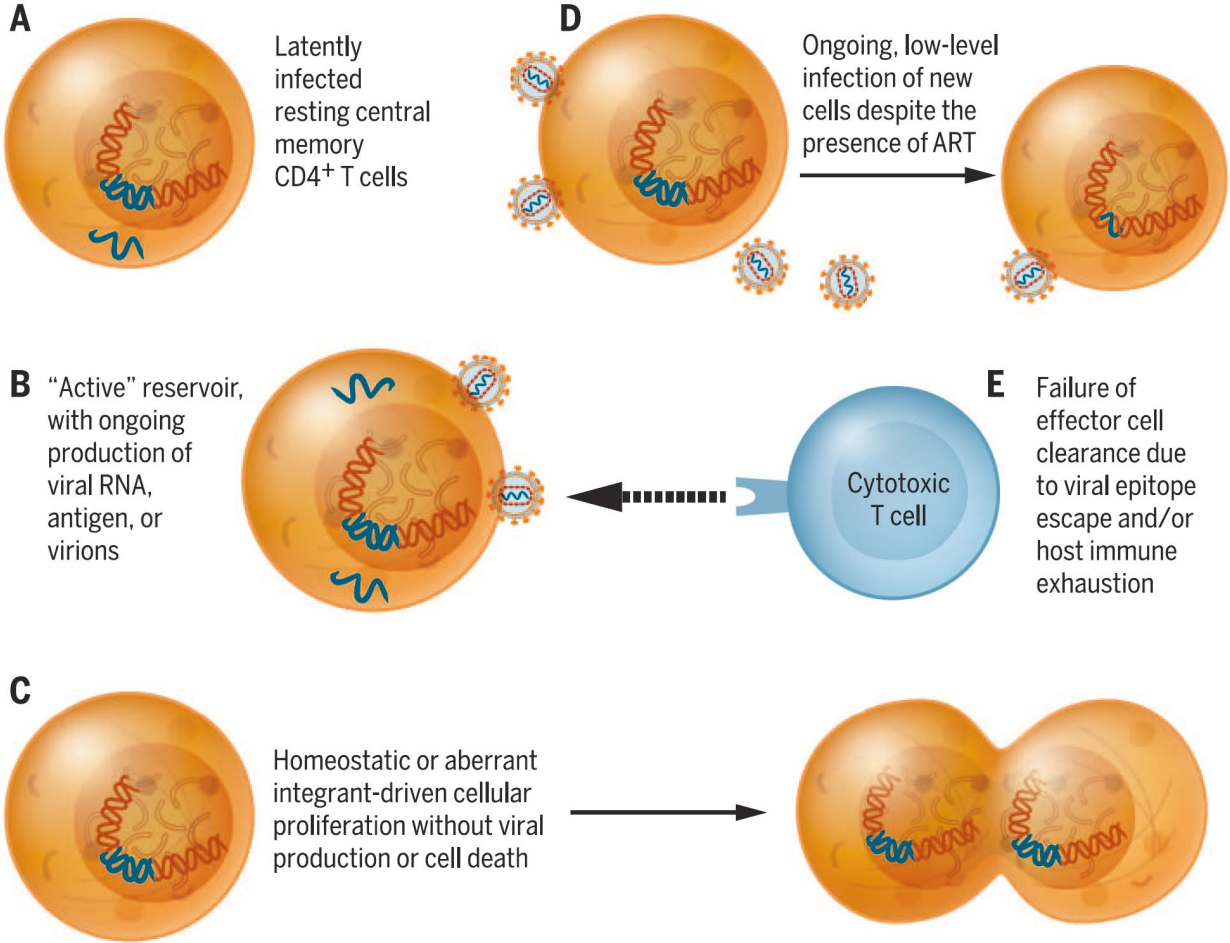


- Ποια κύτταρα περιλαμβάνει η λανθάνουσα δεξαμενή;
 - CD4+ T κύτταρα σε φάση ηρεμίας
 - Μακροφάγα και πιθανώς μονοκύτταρα
 - Άλλα κύτταρα: δενδριτικά, T-ρυθμιστικά κύτταρα, NK κύτταρα, μικρογλοιακά κλπ
- Που βρίσκονται αυτά τα κύτταρα;
 - Κυκλοφορία: συχνότητα $1:10^6$ σε ηρεμία CD4+ T κυττάρων
 - Λεμφικός 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



Potential obstacles to HIV eradication



Potential obstacles to HIV eradication.



- True virological and transcriptional latency, with little HIV RNA expression, and no detectable HIV antigen presentation.
- So-called “active latency” with ongoing production of HIV RNA and antigen.
- Proliferation of latently infected cells, driven by homeostatic forces, or by dysregulation of the host gene program by a viral integrant, without viral production.
- The possibility that de novo infection occurs despite effective ART.
- Failure of immune clearance owing to viral epitope escape or host immune exhaustion

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**



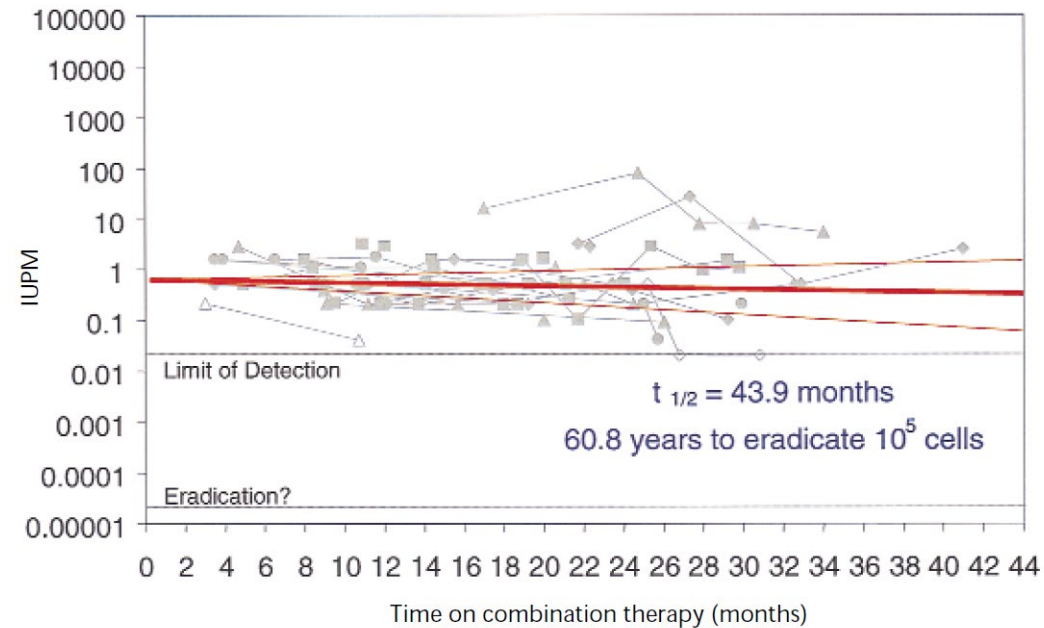
Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την εκκρίζωση του HIV-1

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

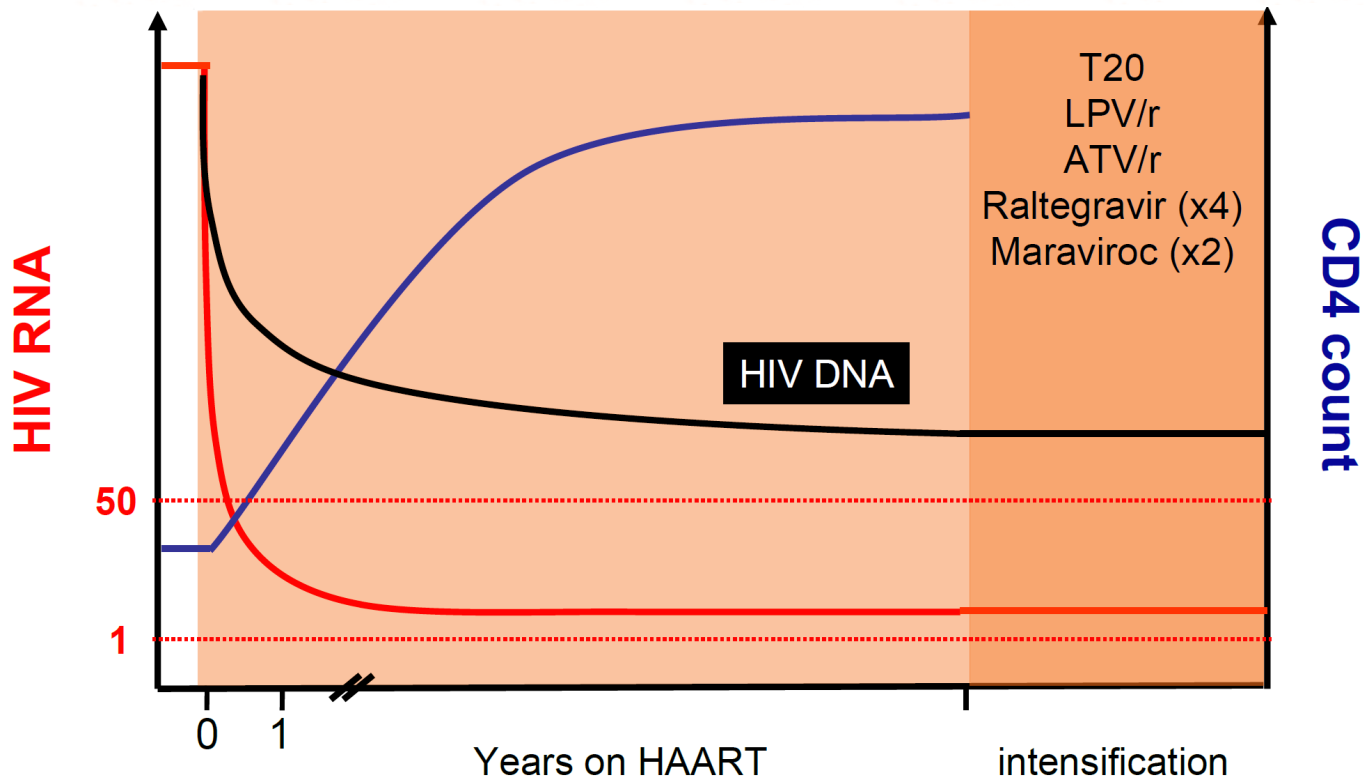
Latent infection of CD4⁺ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy



- 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⁺ 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 1×10^5 cells, eradication could take as long as 60 years.**
- Thus, latent infection of resting CD4⁺ 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



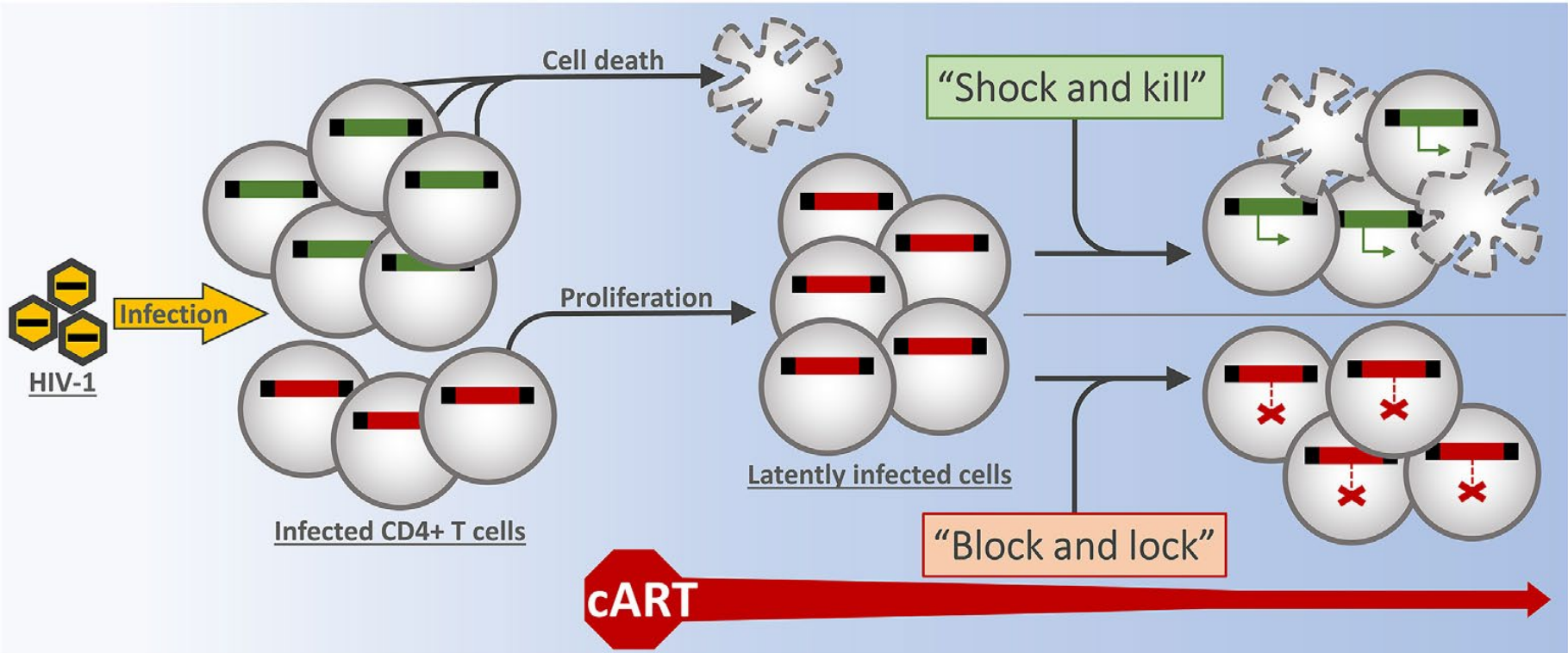
- «Ο ασθενής του Βερολίνου»: Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού από δότη CCR5-Δ32
 - Δεν είναι εφικτό να γενικευθεί. Δότες?
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών: δεν φαίνεται να επαρκεί για την καταστροφή της λανθάνουσας δεξαμενής
 - Δύο ασθενείς HIV(+) υποβλήθηκαν σε ΜΜΟ λόγω νόσου Hodgkin: έλεγχος της λοίμωξης 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



- 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)
- 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.
- Ενίσχυση των μηχανισμών κάθαρσης του υπολειμματικού ιού από τον ξενιστή.
 - Παθητική μεταφορά Gag-specific CD8+ T κυττάρων από elite controllers
 - Θεραπευτικά εμβόλια

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



Γιατί ανοσοτροποποίηση;

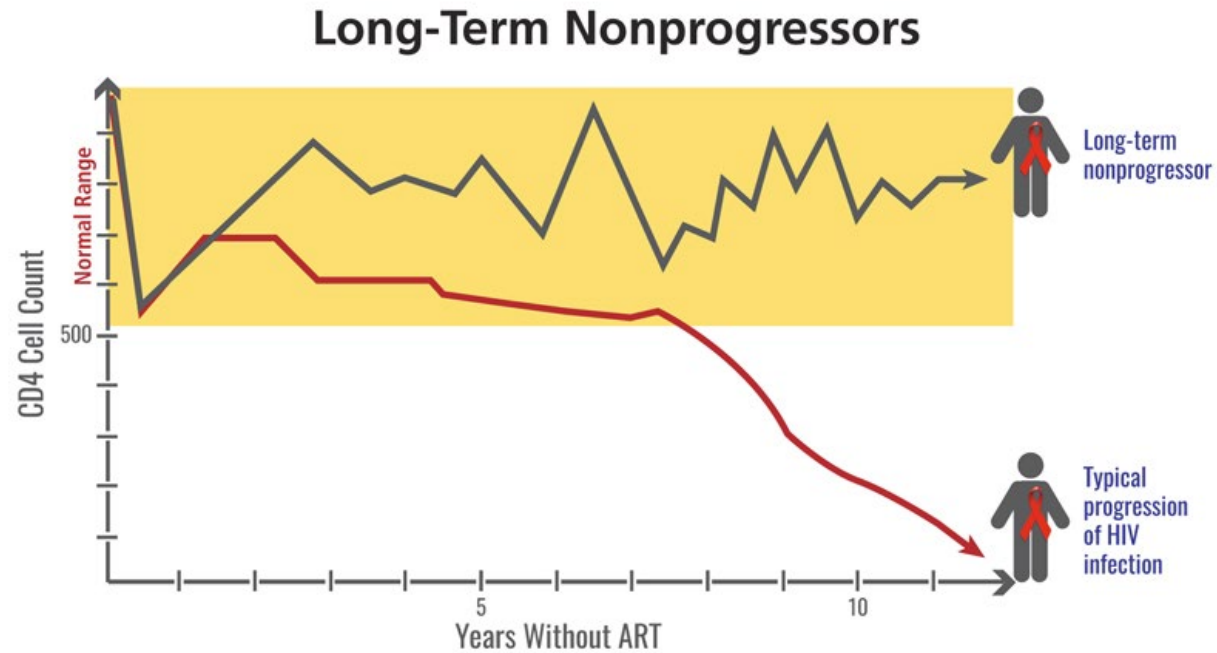


- Η αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης του HIV και η επαγωγή της έκφρασής του μπορεί να καταστήσει τα μολυσμένα κύτταρα αναγνωρίσιμα από το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Ωστόσο, η αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης με επαγωγή του ιικού πολλαπλασιασμού, δεν είναι από μόνη της επαρκής για την καταστροφή 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** (ασθενείς με μη ανιχνεύσιμη ιαιμία, χωρίς ART).

Long-term non-progressors & Elite controllers



- **HIV controllers:** Persons with HIV infection which maintain very low or undetectable levels of HIV RNA in the absence of antiretroviral therapy (ART), even when highly sensitive assays are used.
- **Long-term nonprogressors:** Some patients with long-standing HIV who are not on ART, do not develop clinical progression and have stable CD4 cell counts and low levels of detectable viremia;
- **Elite controllers:** A subset of these patients who have no detectable viremia, even on ultrasensitive diagnostic testing (<1 copy/mL).



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)

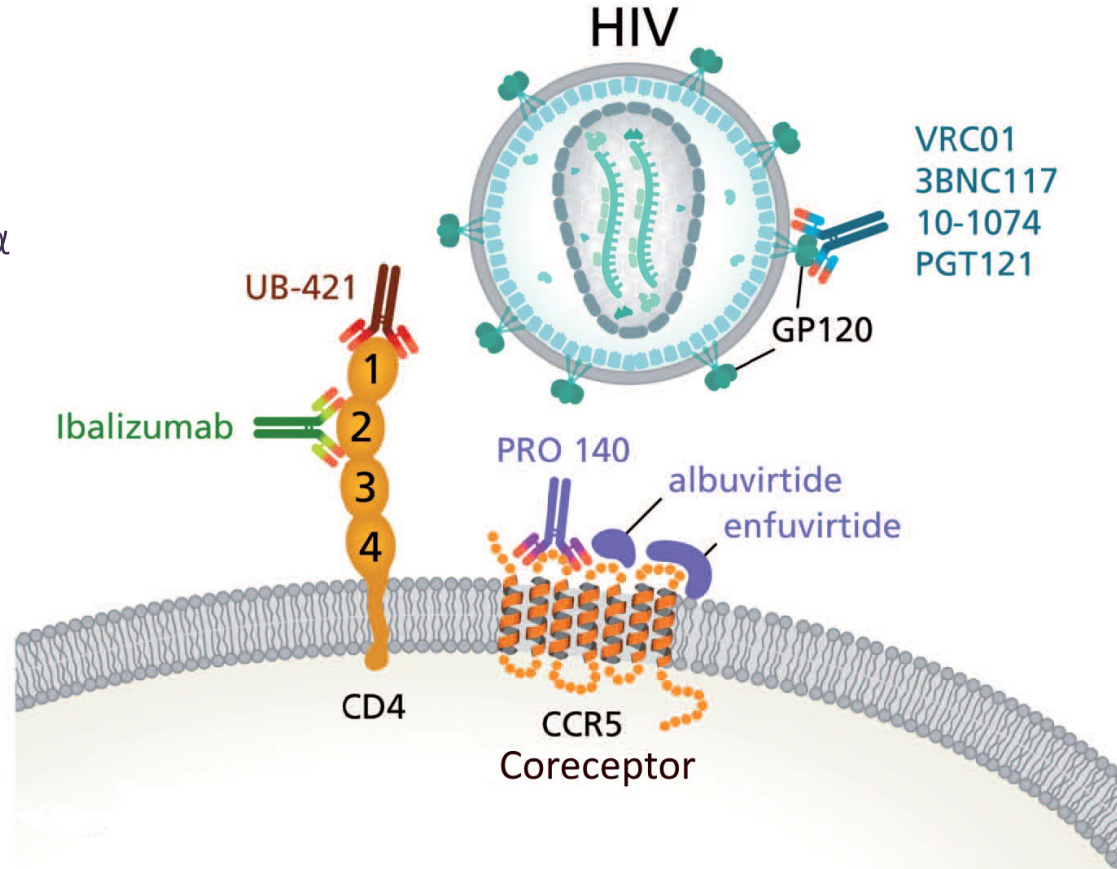


Εξουδετερωτικά (και άλλα) αντισώματα

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)



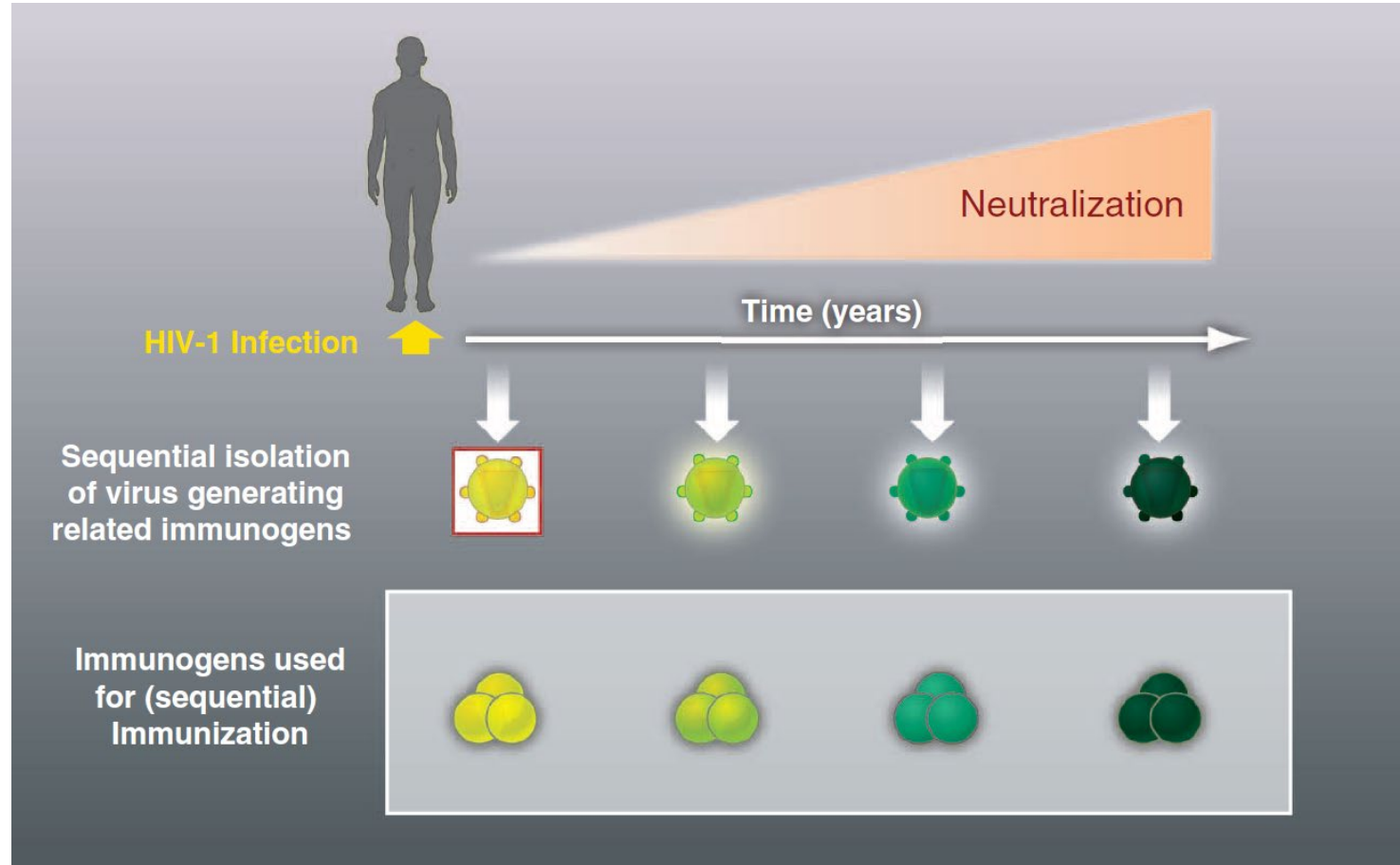


Τι είναι τα ευρέως φάσματος εξουδετερωτικά αντισώματα;



- 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
- 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

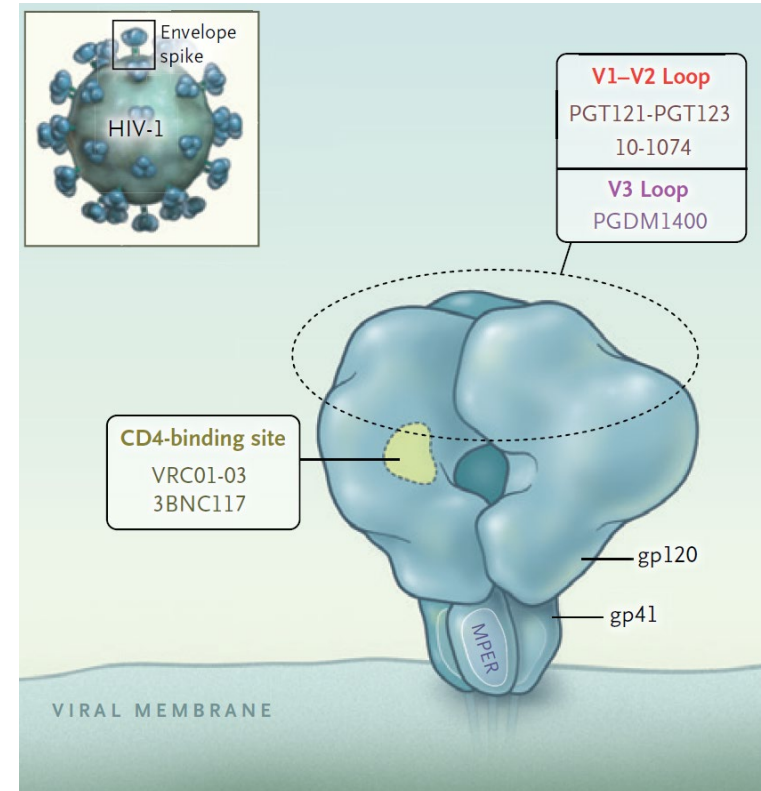
Implications for vaccine design by studying HIV-1 and antibody co-evolution in an individual with bNAbs.



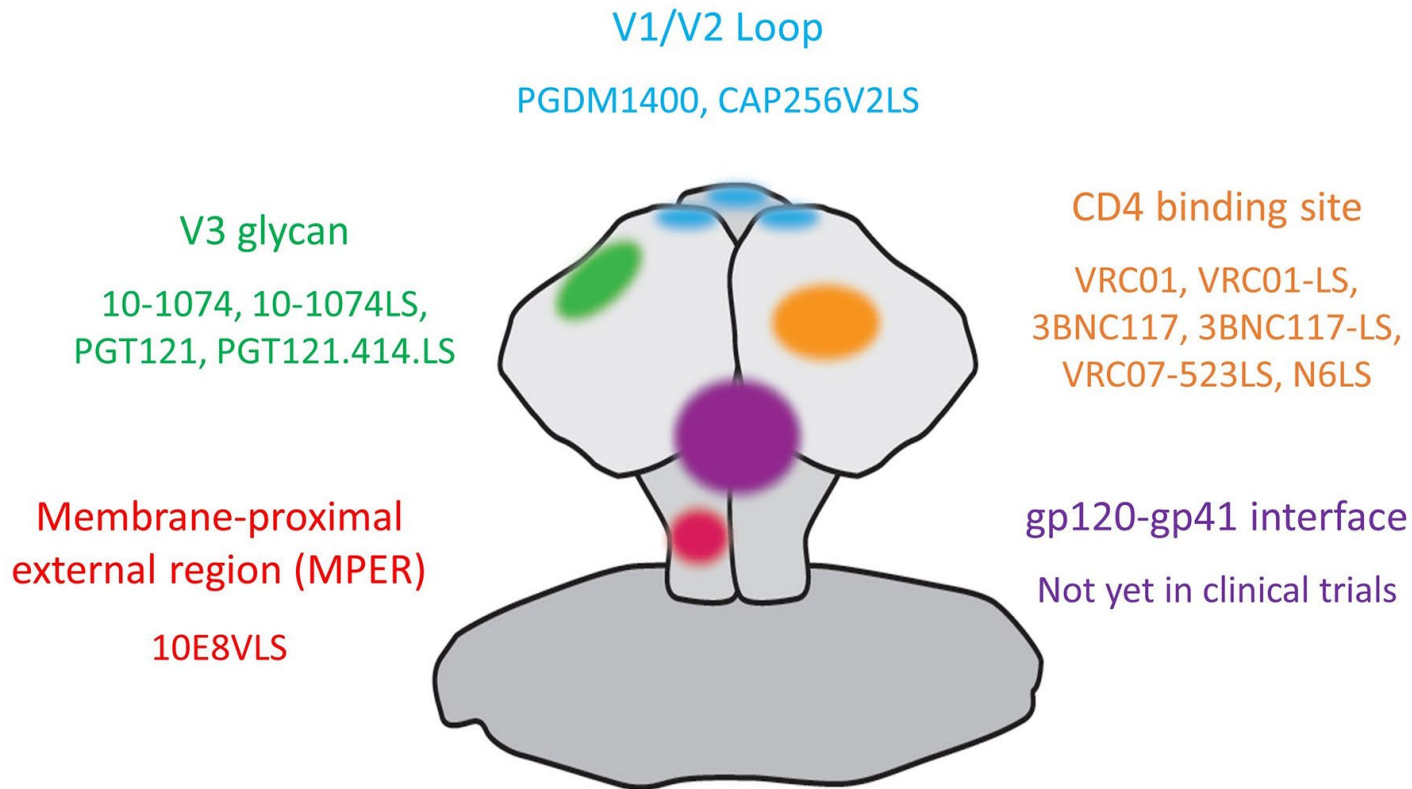
Ειδικά χαρακτηριστικά των bNAbs



- 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



Anti-HIV-1 broadly neutralizing antibodies in clinical trials and their targets on the HIV-1 envelope



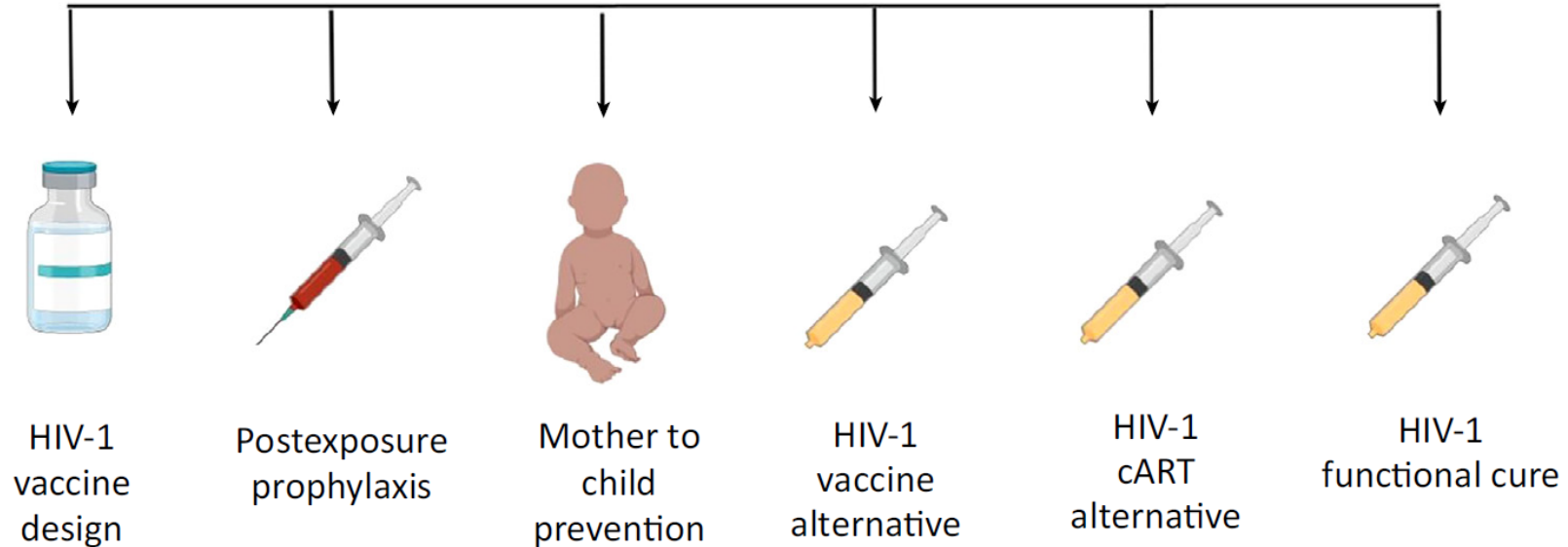


Πως δρουν τα bNAbs



- 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 από κύτταρα NK 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

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 αντισώματος



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 (control animals μετάδοση μετά 2-6 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 της ART.
- 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



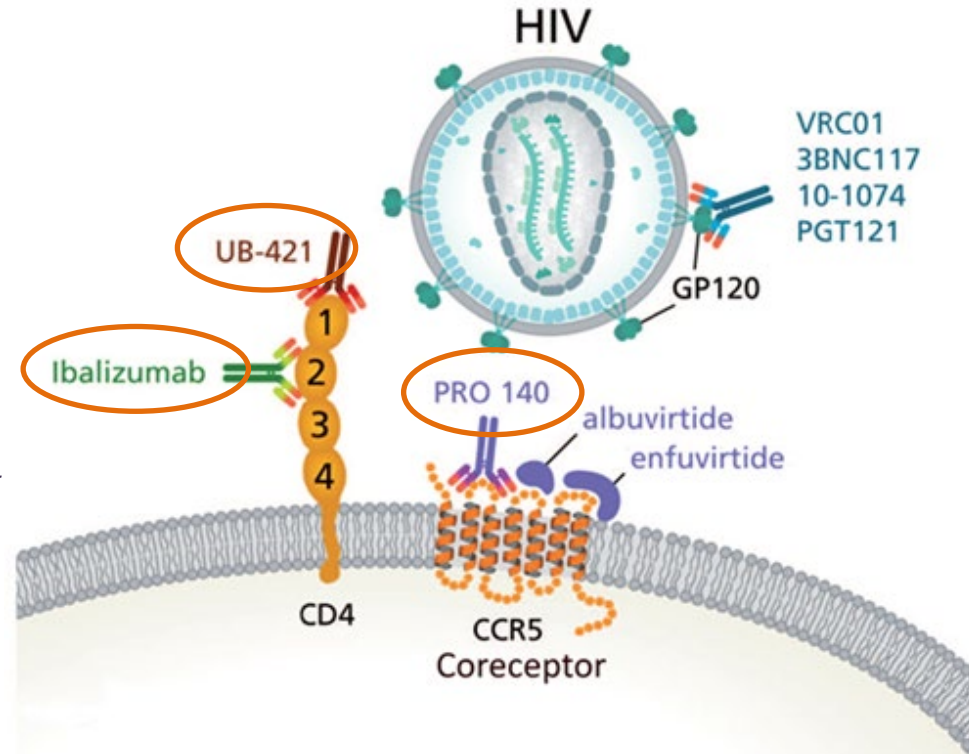
BnAb	Target site	Additional intervention(s)	Study population	Study Endpoints	Clinicaltrials.gov identifier
Studies on antiviral effects of bnAbs					
VRC01-LS or VRC07-523LS	CD4bs		Adults with HIV-1 and plasma viremia	Safety, PK and effects on plasma viremia	NCT02840474
3BNC117 + 10-1074	CD4bs, V3 glycans		Adults with HIV-1 and plasma viremia	Safety and effects on plasma viremia	NCT03571204
3BNC117-LS + 10-1074-LS	CD4bs, V3 glycans		Adults with HIV-1 and plasma viremia	Safety, PK and effects on plasma viremia	NCT04250636
VRC07-523LS + PGT121 + PGDM1400	CD4bs, V3 glycans, V1/V2 loop		Adults with HIV-1 and plasma viremia	Safety, PK and effects on plasma viremia	NCT03205917
10E8.4/Mab	MPER, CD4		Adults with HIV-1 and plasma viremia	Safety, PK and effects on plasma viremia	NCT03875209
SAR441236	Trispecific Ab targeting CD4bs, V2 loop, MPER		Adults with HIV-1 and plasma viremia	Safety, PK and effects on plasma viremia	NCT03705169
VRC01	CD4bs		Adults at the diagnosis of acute HIV-1 infection, in addition to ART	Safety and effects on plasma viremia	NCT02591420
VRC01	CD4bs		Infants with HIV-1, in addition to ART	Safety, PK and effects on plasma viremia	NCT03208231
3BNC117	CD4bs	Albuvirtide (Fusion inhibitor)	Adults with multi-drug resistant HIV-1	Effects on plasma viremia	NCT04560569
Studies on efficacy in maintaining viral suppression during ATI					
3BNC117 + 10-1074	CD4bs, V3 glycans		Adults with HIV-1, on ART	Effects on the latent reservoir, impact on viral rebound and safety	NCT03526848
3BNC117 + 10-1074	CD4bs, V3 glycans		Adults with HIV-1, on ART, initiated during primary HIV-1 infection	Safety and impact on viral rebound	NCT03571204
VRC01-LS + 10-1074	CD4bs, V3 glycans		Children with antepartum or peripartum HIV-1 infection, on ART, initiated early after diagnosis	Safety, impact on viral rebound and PK	NCT03707977
VRC01 + 10-1074	CD4bs, V3 glycans		Adults with HIV-1, on ART	Safety and impact on viral rebound	NCT03831945
3BNC117-LS + 10-1074-LS	CD4bs, V3 glycans		Adults with HIV-1, on ART, initiated during primary HIV-1 infection	Safety and impact on viral rebound	NCT04319367
VRC07-523LS + PGT121 + PGDM1400	CD4bs, V3 glycans, V1/V2 loop		Adults with HIV-1, on ART	Safety, PK and impact on viral rebound	NCT03721510
3BNC117	CD4bs	Albuvirtide (Fusion inhibitor)	Adults with HIV-1, on ART	Impact on viral rebound	NCT03719664
3BNC117-LS + 10-1074-LS	CD4bs, V3 glycans	Lenacapavir (capsid inhibitor)	Adults with HIV-1, on ART	Safety, impact on viral rebound and PK	NCT04811040
VRC07-523LS	CD4bs	Long-acting cabotegravir	Adults with HIV-1, on ART	Safety and impact on viral rebound and PK	NCT03739996
Studies on bnAbs in combination with additional interventions to target and eliminate the viral reservoir					
3BNC117	CD4bs	Romidepsin (LRA)	Adults at the diagnosis of HIV-1 infection, in addition to ART	Safety, effects on plasma viremia and the latent reservoir	NCT03041012
3BNC117	CD4bs	Romidepsin	Adults with HIV-1, on ART	Safety, impacts on viral rebound and the latent reservoir	NCT02850016
VRC07-523LS	CD4bs	Vorinostat (LRA)	Adults with HIV-1, on ART	Safety, effects on viral reservoir	NCT03803605
3BNC117 + 10-1074	CD4bs, V3 glycans	Leflitolimod (TLR9 agonist)	Adults with HIV-1, on ART	Safety and impact on viral rebound	NCT03837756
VRC07-523LS + 10-1074	CD4bs, V3 glycans	N-803 (IL-15 superagonist)	Adults with HIV-1, on ART	Safety, impacts on viral rebound and the latent reservoir, PK	NCT04340596
3BNC117 + 10-1074	CD4bs, V3 glycans	Pegylated Interferon alpha 2b	Adults with HIV-1, on ART	Safety, NK cell activity and impact on viral rebound	NCT03588715
VRC07-523LS + 10-1074	CD4bs, V3 glycans	HIV DNA vaccine, HIV MVA vaccine, lefitolimod	Adults with HIV-1, on ART	Safety, proportion with post treatment control, immunogenicity	NCT04357821
10-1074	V3 glycans	HIV RNA vaccine, romidepsin	Adults with HIV-1, on ART	Safety, impacts on viral rebound and the latent viral reservoir, immunogenicity	NCT03619278

Ongoing clinical trials of bnAb as part of HIV-1 therapeutic or remission strategy.

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



UB-421

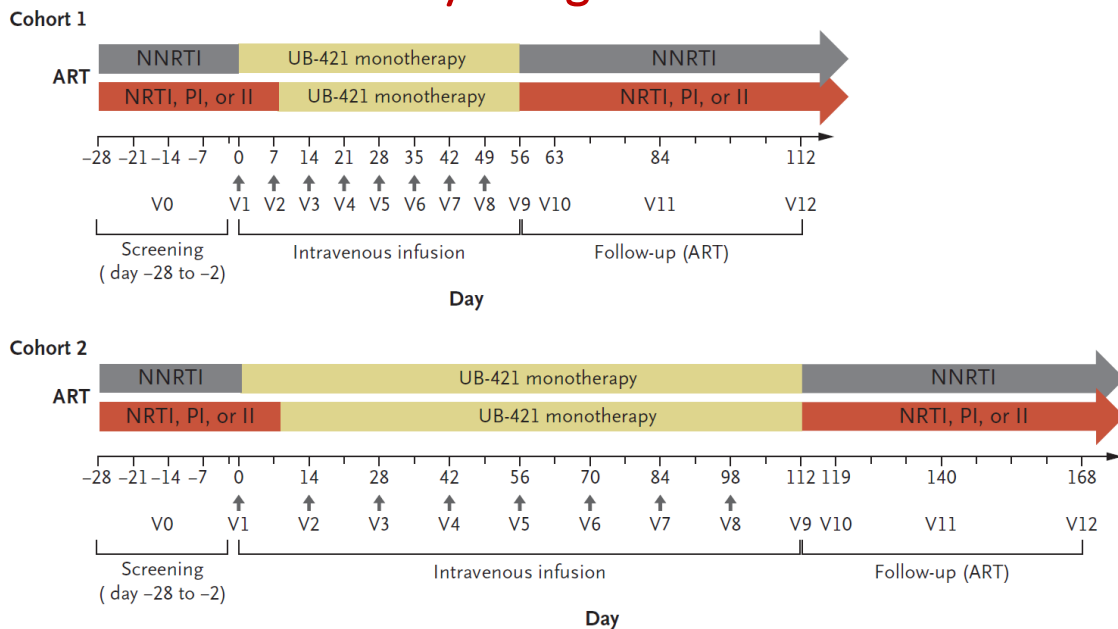


- Fc-aglycosylated, non-T-cell-depleting CD4-specific humanized IgG1
- Προέρχεται από το αντίσωμα B4 (ποντίκια)
- Συνδέεται με **ασυνεχείς επιτόπους διαμόρφωσης** στο σύμπλεγμα του υποδοχέα του HIV-1, συμπεριλαμβανομένου και της περιοχής 1 (domain 1) του CD4
- Αναστέλλει ανταγωνιστικά την είσοδο του 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

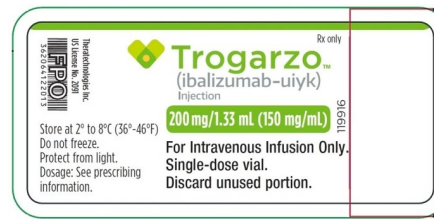
- Ασθενείς σε ική καταστολή κατά την ένταξη (<20 copies/ml)
- Αριθμός CD4: δεν άλλαξε κατά τη χορήγηση του UB-421 ούτε στο τέλος της μελέτης
- Αριθμός CD8: αυξήθηκε στη διάρκεια της χορήγησης και στο τέλος της μελέτης
- Το ιικό φορτίο παρέμεινε κατασταλαμένο σε όλη τη διάρκεια της μελέτης

Study Design

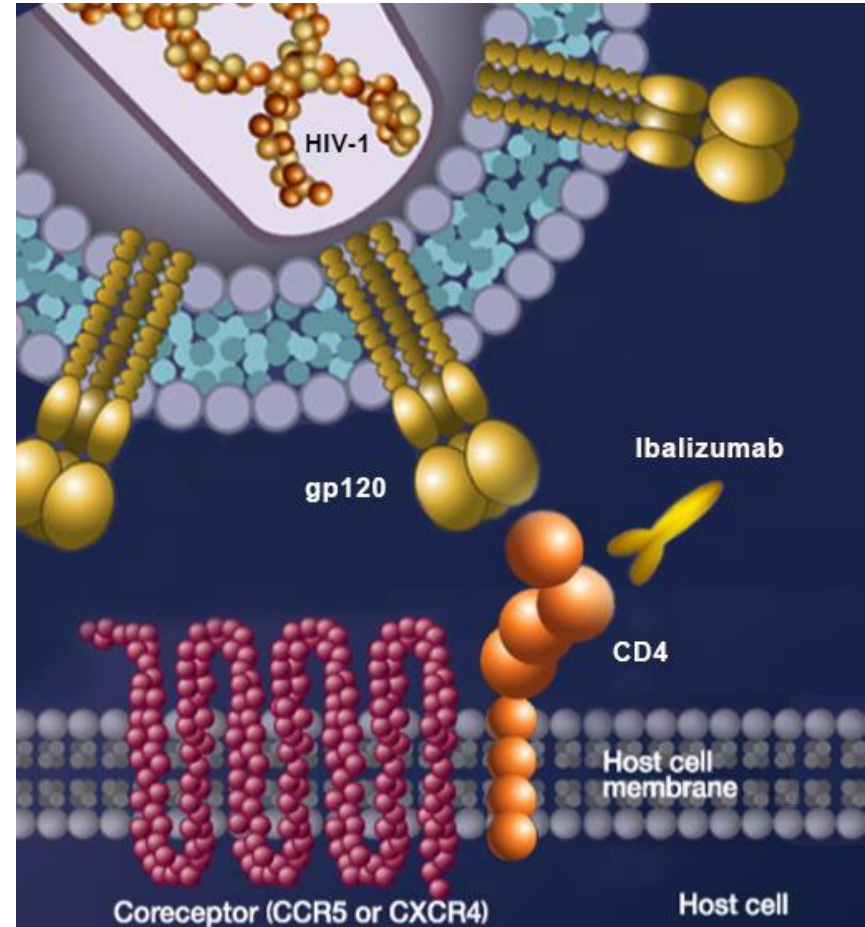


Το αντίσωμα UB-421 συντήρησε την ική καταστολή για 8-12 βδομάδες κατά τη διάρκεια διακοπής της ART

Ibalizumab TROGARZO®



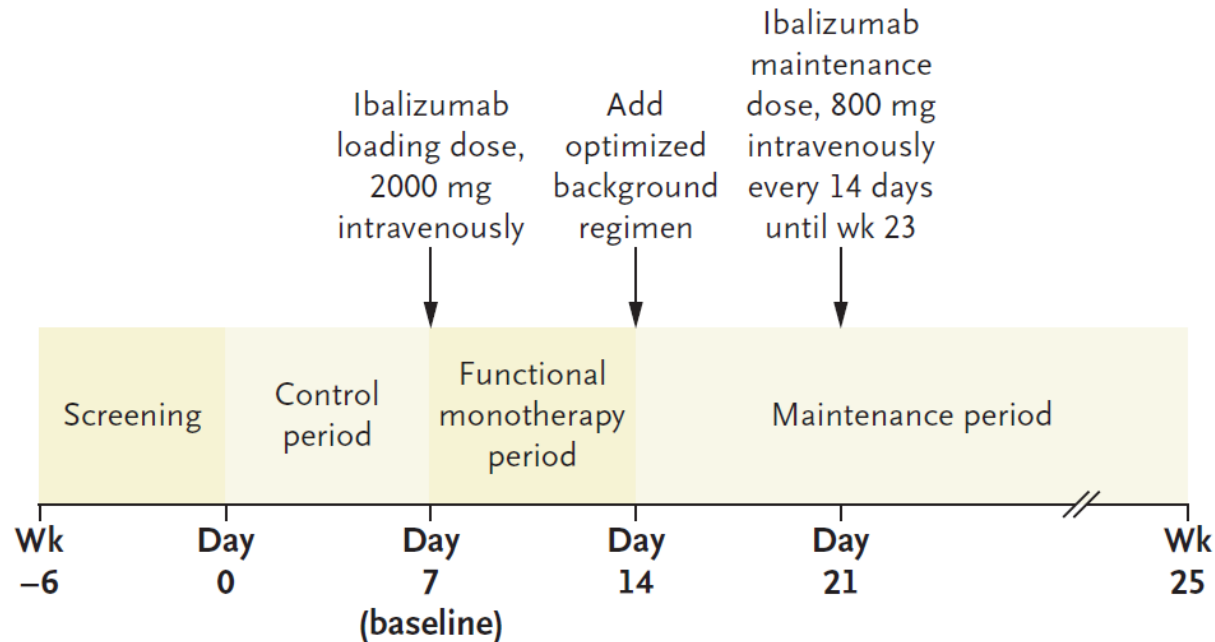
- Humanized IgG4 monoclonal antibody
- Συνδέεται με την περιοχή 2 (D2) του CD4 και εμποδίζει τις αλλαγές στην τριτοταγή διαμόρφωση του συμπλέγματος CD4-gp120 που οδηγούν στην είσοδο του ιού στο κύτταρο
- Μη ανταγωνιστικός αναστολέας
- Έγκριση από FDA για την θεραπεία λοίμωξης MDR HIV
 - Streamlined trial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



Σχεδιασμός της μελέτης

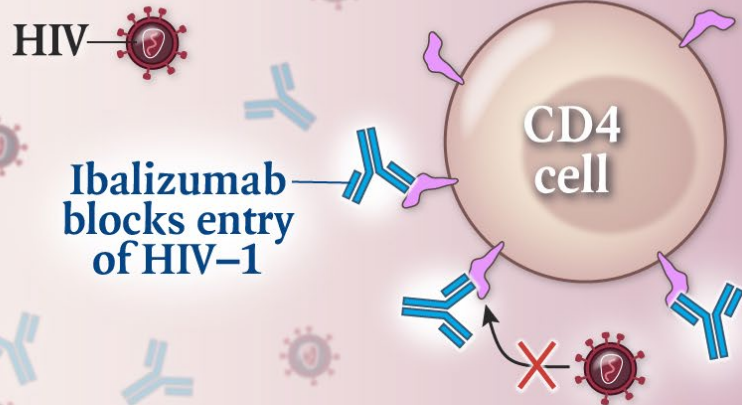


- Μία ομάδα, ανοικτή μελέτη φάσεως 3
- 40 ασθενείς με MDR HIV-1 λοίμωξη & ιικό φορτίο >1000 copies/ml
 - Μέσο ιικό φορτίο: $4.5 \log_{10}$ copies/ml, & μέσος αριθμός CD4: 150/ml
- Κύριο καταληκτικό σημείο: το ποσοστό των ασθενών με μείωση ιικού φορτίου $>0.5 \log_{10}$ copies/ml μεταξύ της ημέρας 7 (baseline)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



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

Antibodies – future directions

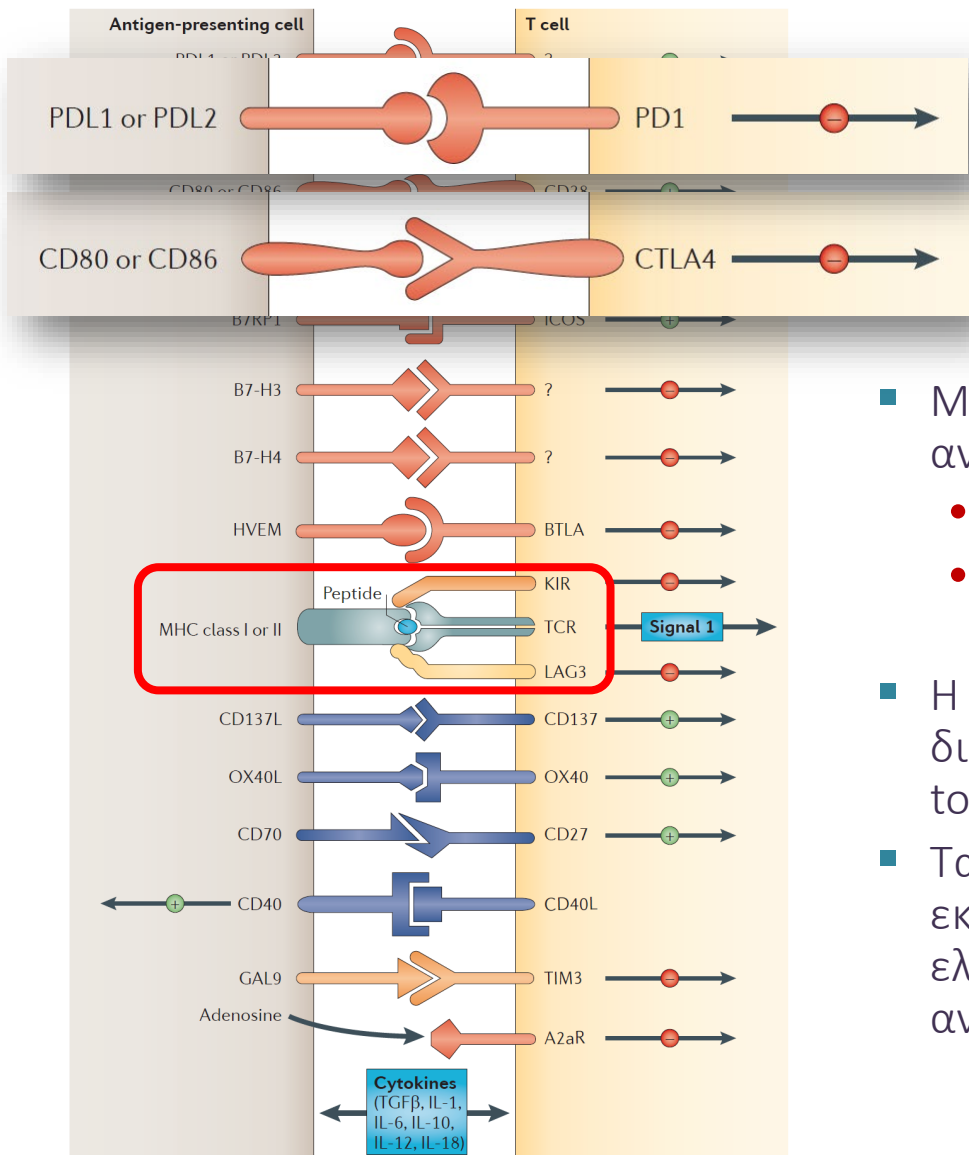


- Clinical studies are planned to evaluate the effects of bNAb combinations on the latent HIV-1 reservoir when administered alone or in combination with latency reversing agents, therapeutic vaccines, or other immunomodulatory strategies.
- In parallel, modified antibodies with enhanced Fc functions and bi-functional antibodies, which bind to HIV-1 envelope while also engaging other cellular receptors such as CD3 are also being developed as potential tools in cure strategies.



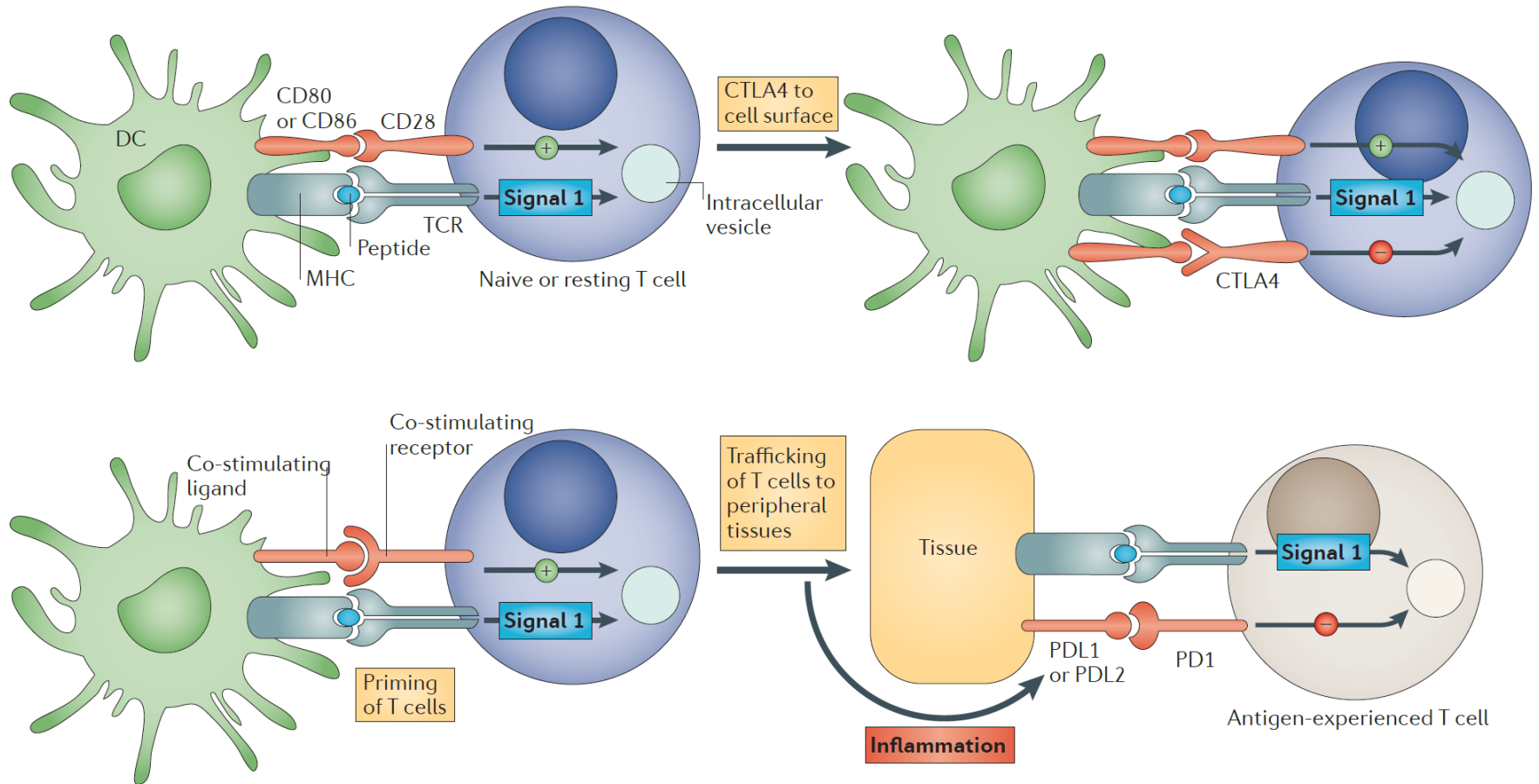
Immune Checkpoint Inhibitors

Σημεία ελέγχου της ανοσολογικής απόκρισης (Immune checkpoints)

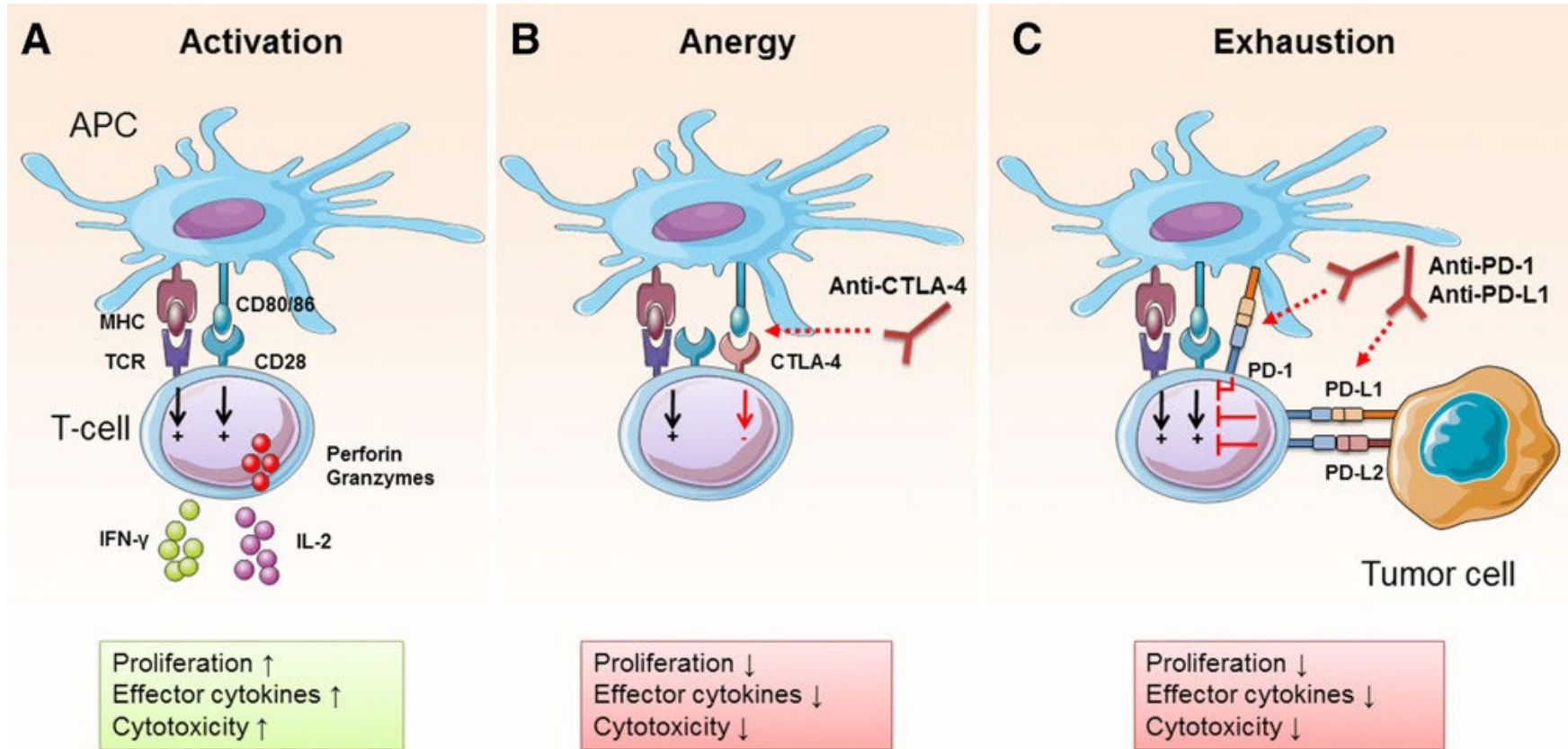


- Μόρια τα οποία ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση
 - Διεγερτικά: CD27, CD38, CD40, CD122
 - Ανασταλτικά: B7-H3, B7-H4, CTLA4, KIR, PD1
- Η λειτουργία τους είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της αυτό-ανοχής (self-tolerance).
- Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να εκμεταλλευθούν τα ανασταλτικά σημεία ελέγχου, 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 (PD1) ή ανεργία (CTLA4)
- 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
- **Τα κύτταρα που εκφράζουν μόρια ανοσολογικού ελέγχου (PD1/CTLA4) 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;

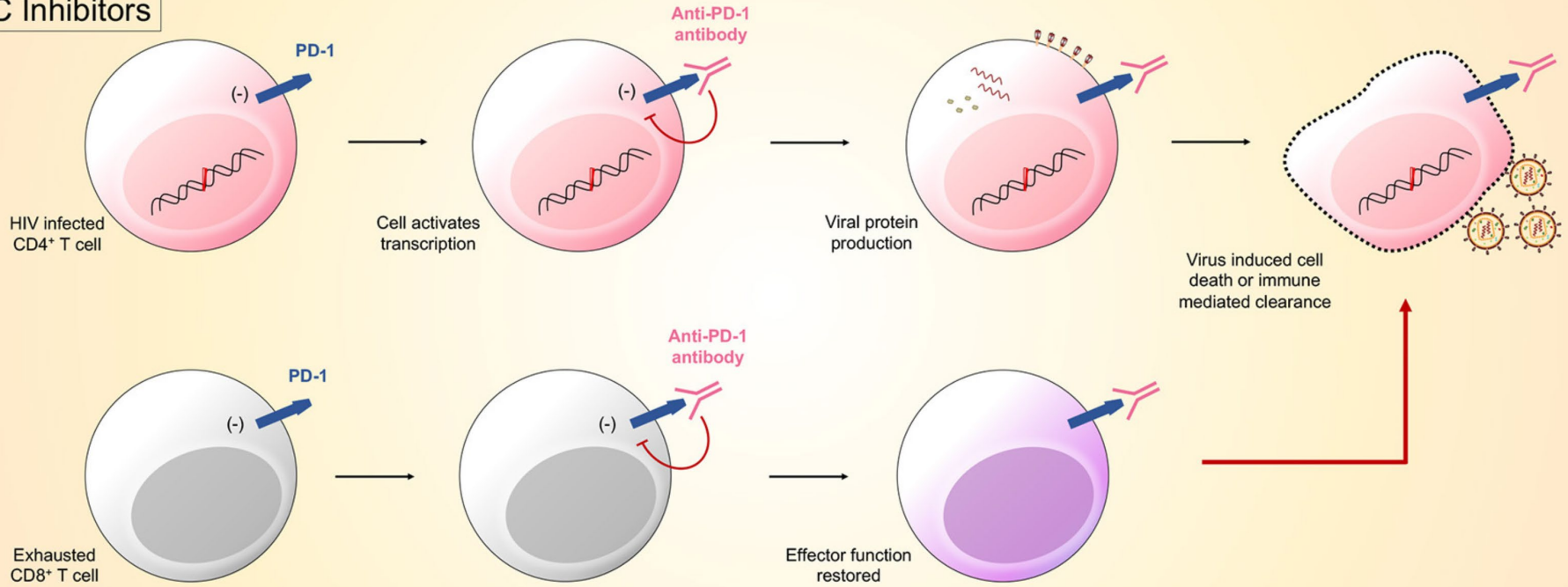


- Ενίσχυση των δραστικών (εκτελεστικών) λειτουργιών των ειδικών για τον HIV CD8+ T λεμφοκυττάρων
 - In vitro δεδομένα: αποκατάσταση των δραστικών λειτουργιών των CD8+ T λεμφοκυττάρων μετά από αποκλεισμό του PD1
 - In vitro δεδομένα: Αποκλεισμός CTLA4 οδηγεί σε αύξηση της αιμίας και της ενεργοποίησης των T κυττάρων
- Αναστροφή της λανθάνουσας κατάστασης του ιού
 - Αποκλεισμός των IC → περιορισμός των ανασταλτικών σημάτων → αύξηση της έκφρασης γονιδίων → παραγωγή ικών 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 18-70 years on suppressive antiretroviral therapy with CD4+ counts >350 cells/ μ 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- γ 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

Τρέχουσες κλινικές μελέτες ICPIS στη λοίμωξη HIV



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾

About Studies ▾

Submit Studies ▾

Resources ▾

About Site ▾

9 Studies found for: **Hiv | Immune checkpoint inhibitor**

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	ANRS CO24 OncoVIHAC (Onco VIH Anti Checkpoint)	<ul style="list-style-type: none"> • HIV Infected Patients With Cancer Treated by ICPI 	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: Blood sample
2	<input type="checkbox"/>	Not yet recruiting	Low Dose Nivolumab in Adults Living With HIV on Antiretroviral Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • HIV I Infection 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Nivolumab 10 MG/ML [Opdivo] • Drug: Saline
3	<input type="checkbox"/>	Completed	A Dose-Escalation Study of MDX-010 Administered Monthly as Immunotherapy in Subjects Infected With Human Immunodeficiency Virus (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> • Human Immunodeficiency Virus (HIV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: MDX-010
4	<input type="checkbox"/>	Unknown †	Immunotherapy by Nivolumab for HIV+ Patients	<ul style="list-style-type: none"> • Non Small Cell Lung Cancer Metastatic • Non Small Cell Lung Cancer Stage IIIB • HIV/AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Nivolumab Injection
5	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV	<ul style="list-style-type: none"> • Advanced Differentiated Thyroid Gland Carcinoma • Advanced Head and Neck Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Cabozantinib S-malate • Biological: Nivolumab

Immune checkpoint inhibitors

Σύνοψη



- Τα μόρια ανοσολογικού ελέγχου έχουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της λοίμωξης HIV
 - Συμμετέχουν στη διαδικασία της ανοσολογικής εξάντλησης και ανεργίας των T λεμφοκυττάρων
 - Πιθανά εμπλέκονται στη δημιουργία και τη συντήρηση της λανθάνουσας δεξαμενής του ιού
- Η αναστολή των μορίων ελέγχου μπορεί πιθανά 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.



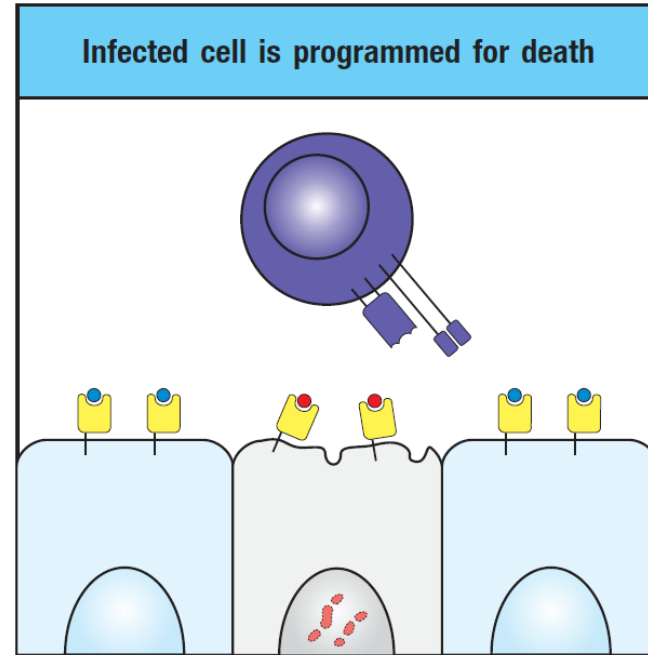
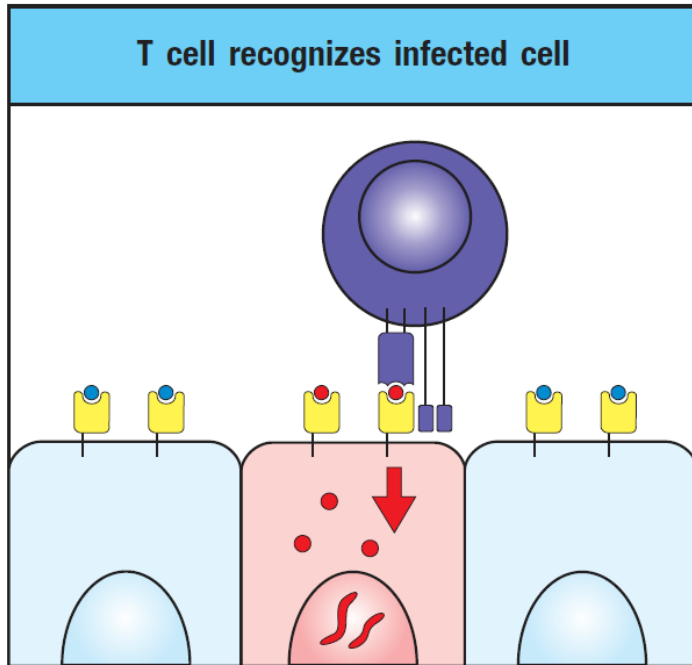
Chimeric antigen receptor T cells

- Οι στρατηγικές αναστροφής της λανθάνουσας δεξαμενής δεν επαρκούν για την εξάλειψή της
- Είναι απαραίτητη η ισχυρή αντι-ικκή 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.
- Νέα δυνατότητα: CAR-T cells

Κυτταροτοξική δράση φυσιολογικών T λεμφοκυττάρων



- Τα φυσιολογικά T κύτταρα αναγνωρίζουν μικρά πεπτιδικά αντιγόνα (μέχρι ~15 πεπτίδια) τα οποία παρουσιάζονται από τα μόρια MHC τάξεως I και II - **MHC restriction**

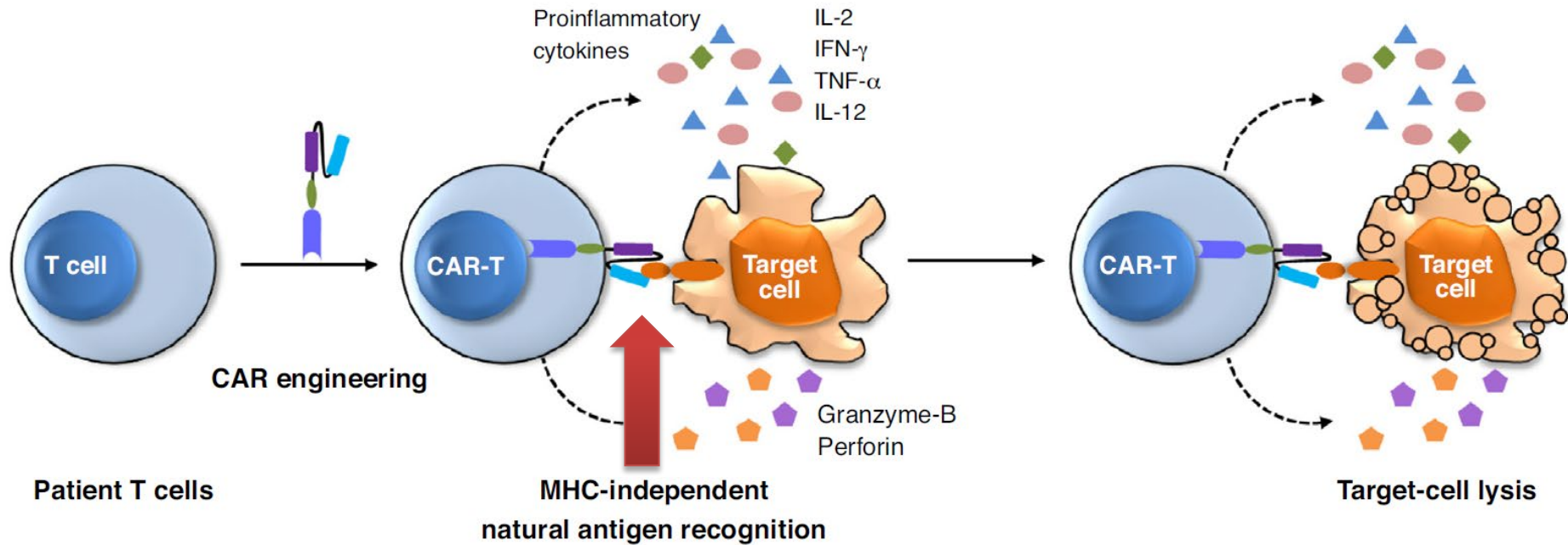


Τι είναι τα CAR-T κύτταρα

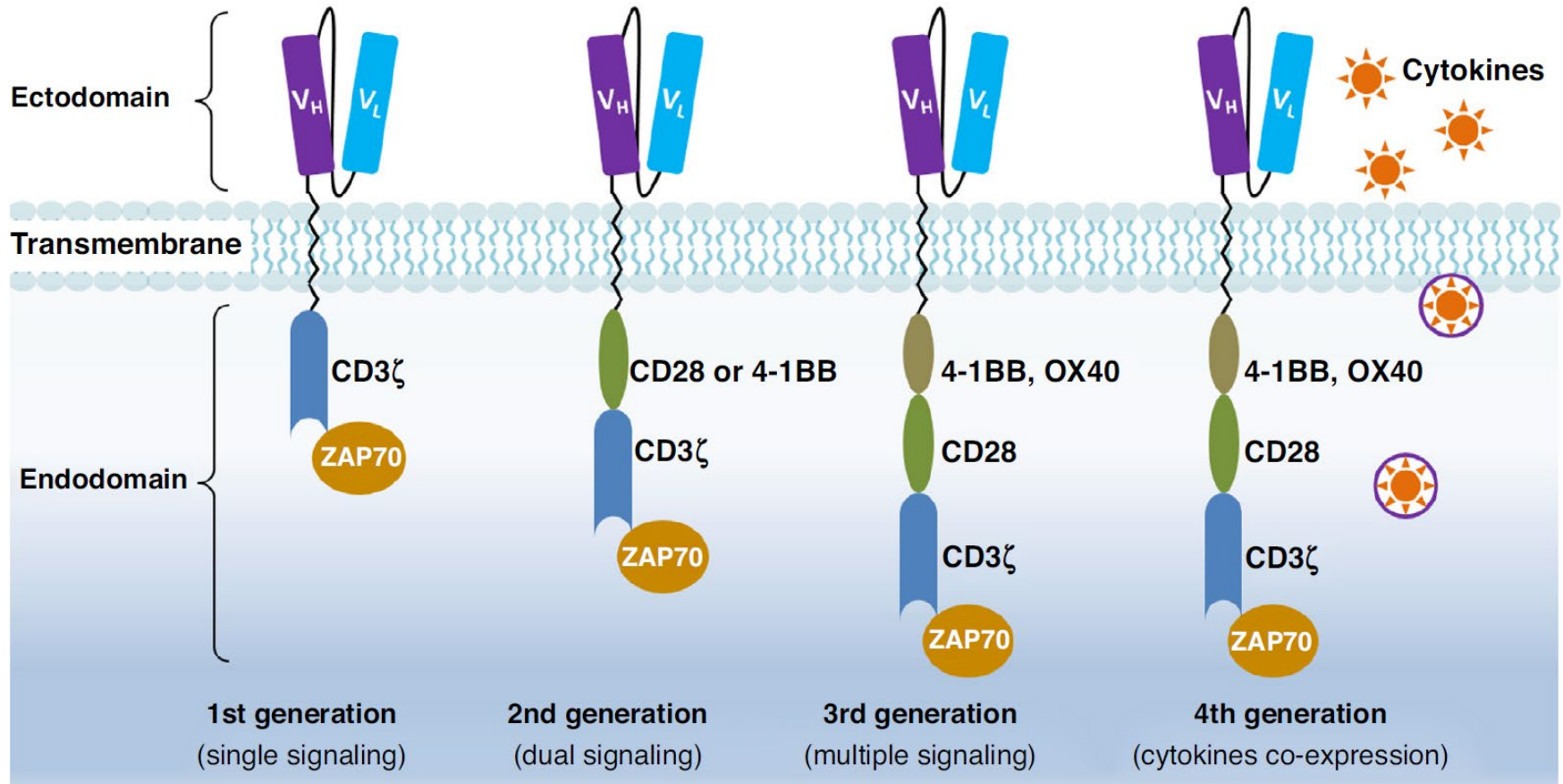


- CAR-T κύτταρα: Γενετικά τροποποιημένα T λεμφοκύτταρα στα οποία ο κανονικός υποδοχέας (T-cell receptor – TCR) έχει αντικατασταθεί από ένα τεχνητό υποδοχέα που αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα που αναγνωρίζει αντιγόνο σε συνδυασμό με ένα ενδοκυττάριο τμήμα μεταγωγής ενεργοποιητικού σήματος.
- Τα CAR-T κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας στη φυσική τους μορφή, **χωρίς περιορισμό MHC**

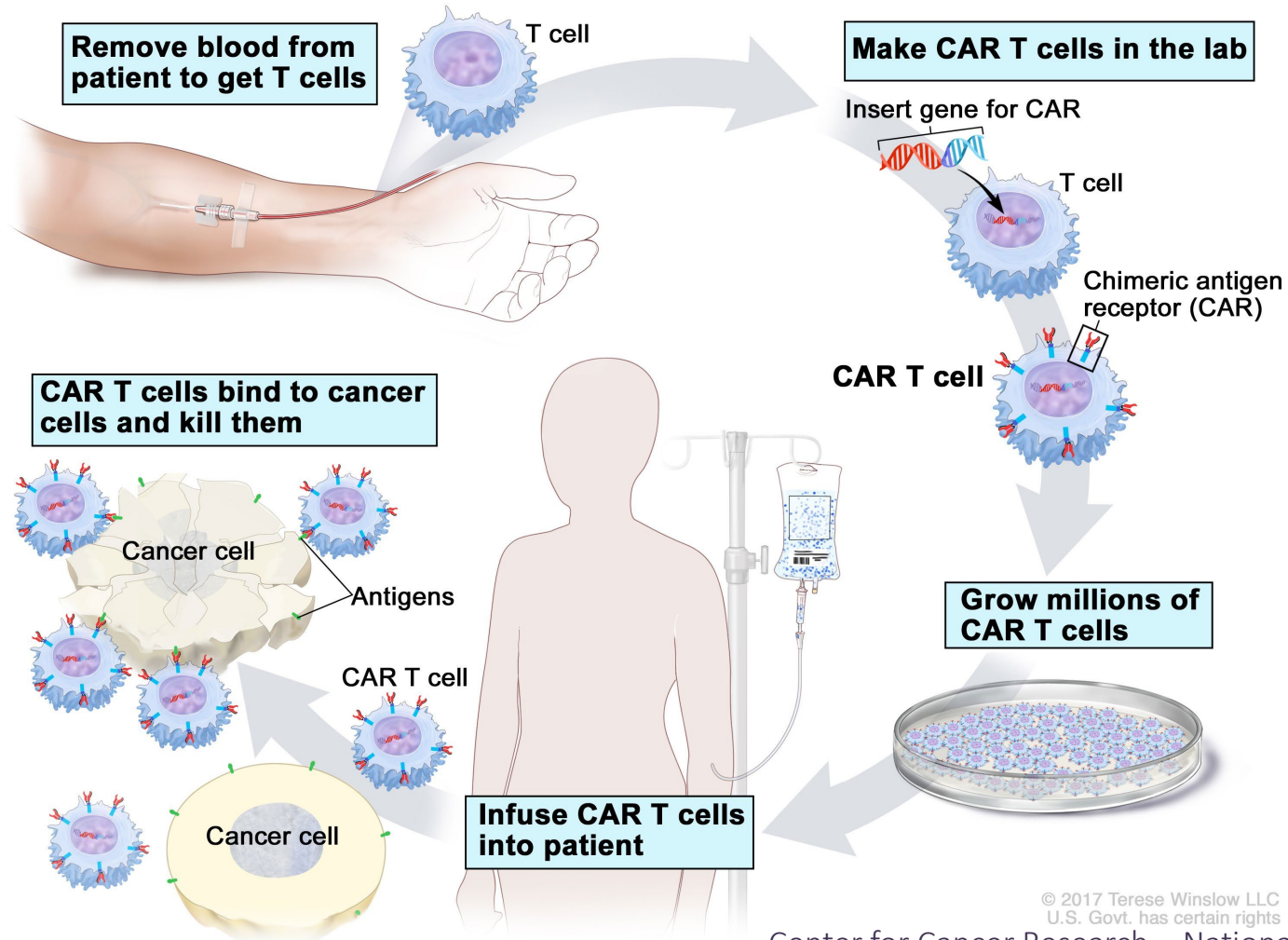
Τα CAR-T κύτταρα αναγνωρίζουν το στόχο τους ανεξάρτητα από το MHC



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 χημικικός 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^{ης} ή 3^{ης} 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 λεμφοζίδια και να φονεύσουν λανθάνοντα μολυσμένα βοηθητικά T κύτταρα

Τρέχουσες κλινικές μελέτες CAR-T cells στη λοίμωξη HIV



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾

About Studies ▾

Submit Studies ▾

Resources ▾

About Site ▾

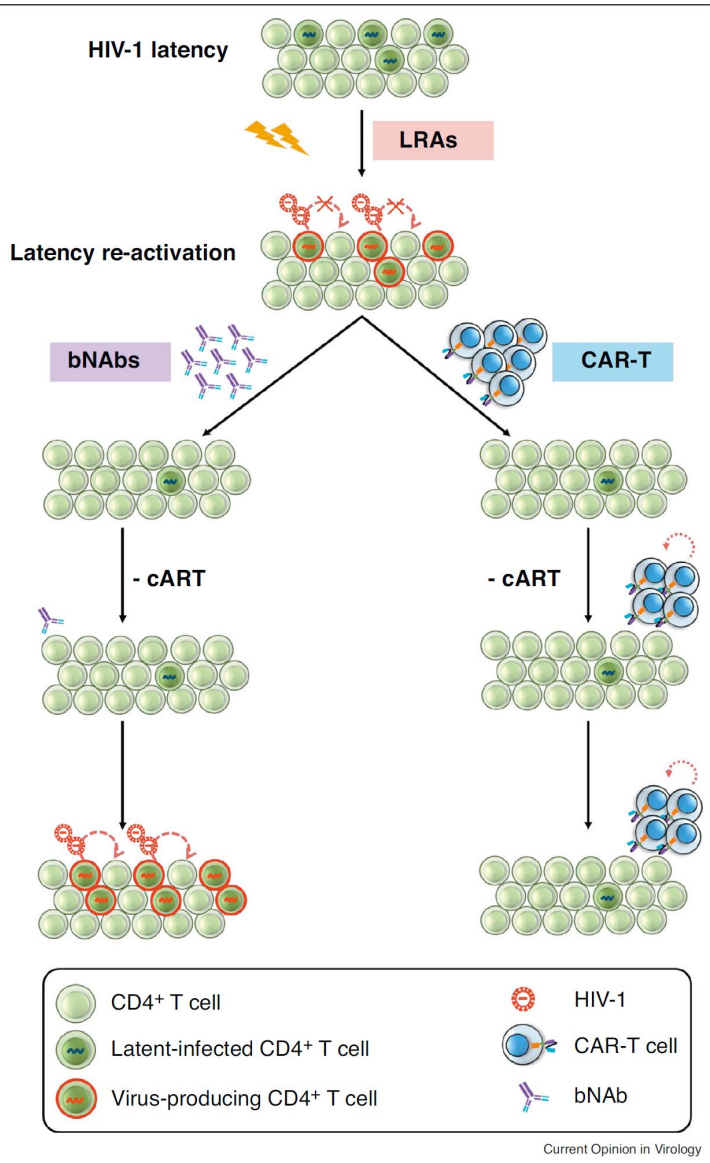
Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions
1	<input checked="" type="checkbox"/>	Not yet recruiting	Third-Generation CAR-T-cell Therapy in Individuals With HIV-1 Infection	<ul style="list-style-type: none"> HIV-1 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: CAR-T cells
2	<input checked="" type="checkbox"/>	Recruiting	CAR-T Cells for HIV Infection	<ul style="list-style-type: none"> HIV Infections 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Cyclophosphamide Biological: LVgp120duoCAR-T cells, low dose Biological: LVgp120duoCAR-T cells, high dose Other: Analytic Treatment Interruption
3	<input checked="" type="checkbox"/>	Active, not recruiting	CD4 CAR+ ZFN-modified T Cells in HIV Therapy	<ul style="list-style-type: none"> Hiv 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: CD4 CAR+CCR5 ZFN T-cells
4	<input checked="" type="checkbox"/>	Recruiting	The Effect of Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy on the Reconstitution of HIV-specific Immune Function	<ul style="list-style-type: none"> HIV/AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> Biological: CAR-T cells

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 bNAbs 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

- Τ 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

ΕΠΙΛΟΓΟΣ



- Οι ανοσοτροποποιητικές παρεμβάσεις στη λοίμωξη HIV περιλαμβάνουν αντισώματα, αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου και CAR-T κύτταρα.
- Κάθε μια από τις παραπάνω παρεμβάσεις έχει συγκεκριμένα αποτελέσματα.
- Πιθανά θα πρέπει να εφαρμοστούν σε συνδυασμό με άλλες στρατηγικές, κυρίως αναστροφή της λανθάνουσας δεξαμενής, ώστε να επιτύχουν μακροχρόνιο έλεγχο ή και ίαση της λοίμωξης HIV.
- Με την εξαίρεση του Ibalizumab (anti-CD4 antibody) καμιά από τις παραπάνω παρεμβάσεις δεν εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πράξη, ωστόσο υπάρχουν αρκετά κλινικά δεδομένα που δείχνουν ότι μπορεί στο μέλλον οι στρατηγικές αυτές να εφαρμοστούν ευρέως.



千里之行，始於足下

«Ένα ταξίδι χιλίων μιλίων
αρχίζει με ένα μόνο βήμα»