

# BUGÜNDENDEN YARINA HIV

Dr. Bilgöl Mete  
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji A.D.

AŞI



KÜR



- Antiretroviral tedavide yenilikler

Yeni ilaçlar

Yeni yaklaşımlar

- Korunmada yenilikler

Temas öncesi profilakside yenilikler

# Antiretroviral Tedavi



# Yeni İlaçlar



Compound	Class/Type	Company	Status	Comments
<b>Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)</b>	NtRTI (tenofovir prodrug)	Gilead	Phase III	Three coformulations approved over the past year. Two phase III trials of FDC containing <b>darunavir/cobicistat/FTC/TAF (D/C/F/TAF)</b> under way. Also in phase III trials of FDC containing GS-9883/F/TAF.
<b>Doravirine (MK-1439)</b>	NNRTI	Merck	Phase III	Phase III studies include evaluation of an FDC with generic TDF and 3TC
<b>GS-9883</b>	INSTI	Gilead	Phase III	Two phase III trials of FDC containing GS-9883/F/TAF compared with dolutegravir-based regimens
<b>Fostemsavir (BMS-663068)</b>	Attachment inhibitor (gp120)	ViiV Healthcare/ BMS	Phase III	Phase III safety and efficacy evaluation in heavily treatment-experienced patients currently under way

<b>Raltegravir (once-daily formulation, 2 x 600 mg tablets)</b>	INSTI	Merck	Phase III	Phase III non-inferiority study comparing once- vs. twice-daily raltegravir; primary outcome results expected in 2016
<b>Dolutegravir plus rilpivirine (coformulation)</b>	INSTI plus NNRTI	ViiV Healthcare, Janssen	Phase III	In parallel with FDC development, standalone versions of both drugs are being combined for use as maintenance therapy in the phase III SWORD-1 and SWORD-2 trials
<b>Ibalizumab (TMB-355; formerly known as TNX-355)</b>	CD4-specific humanized IgG4 monoclonal antibody	TaiMed Biologics	Phase III	Open-label phase III program to support orphan drug indication for heavily treatment-experienced patients under way
<b>PRO 140</b>	CCR5-specific humanized monoclonal antibody	CytoDyn	Phase II/III	Phase II/III trial in treatment-experienced patients under way

<b>BMS-955176</b>	Maturation inhibitor	ViiV Healthcare	Phase IIb	Phase IIb trial in treatment-experienced patients under way. Phase III evaluations in treatment-naive and treatment-experienced patients planned
<b>Cabotegravir oral and long-acting (LA) formulations</b>	INSTI	ViiV Healthcare	Phase IIb	32-week results from phase II LATTE-2 trial evaluating IM injections of LA cabotegravir plus rilpivirine every four or eight weeks reported in February
<b>Rilpivirine-LA (long-acting formulation)</b>	NNRTI	Janssen	Phase II	32-week results from phase II LATTE-2 trial evaluating IM injections of LA cabotegravir plus rilpivirine every four or eight weeks reported in February
<b>MK-8591 (formerly EFdA)</b>	NRTI	Merck	Phase I	PK and antiviral activity data presented at CROI; potential for once-weekly oral dosing, prolonged injectable dosing
<b>BMS-986197</b>	Entry Inhibitor	ViiV Healthcare	Preclinical/ Phase I	Preclinical data presented at CROI

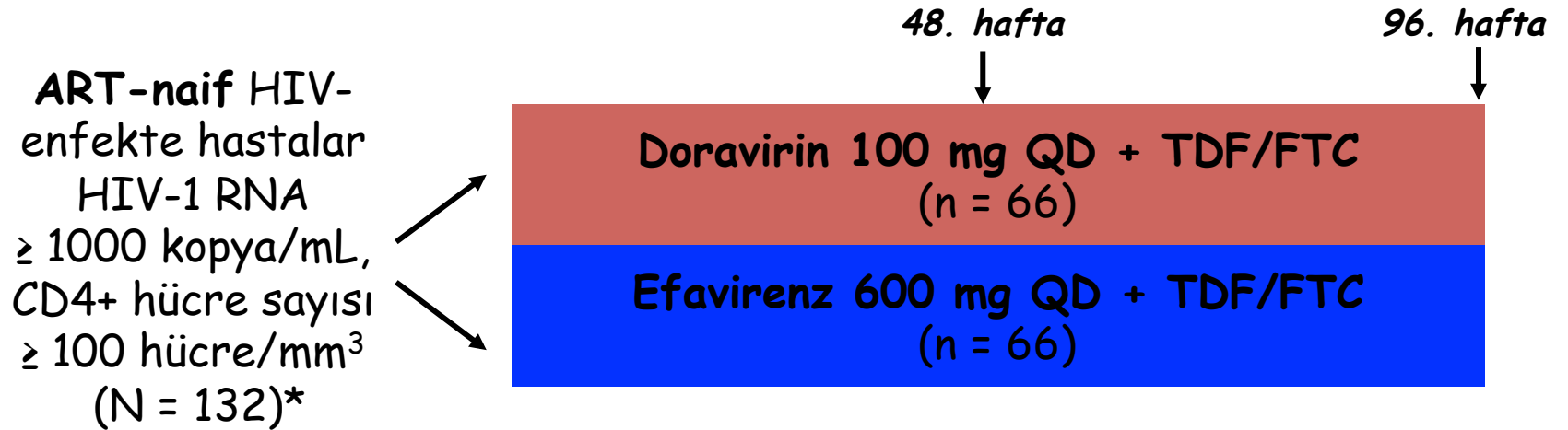


# Doravirin (MK-1439)

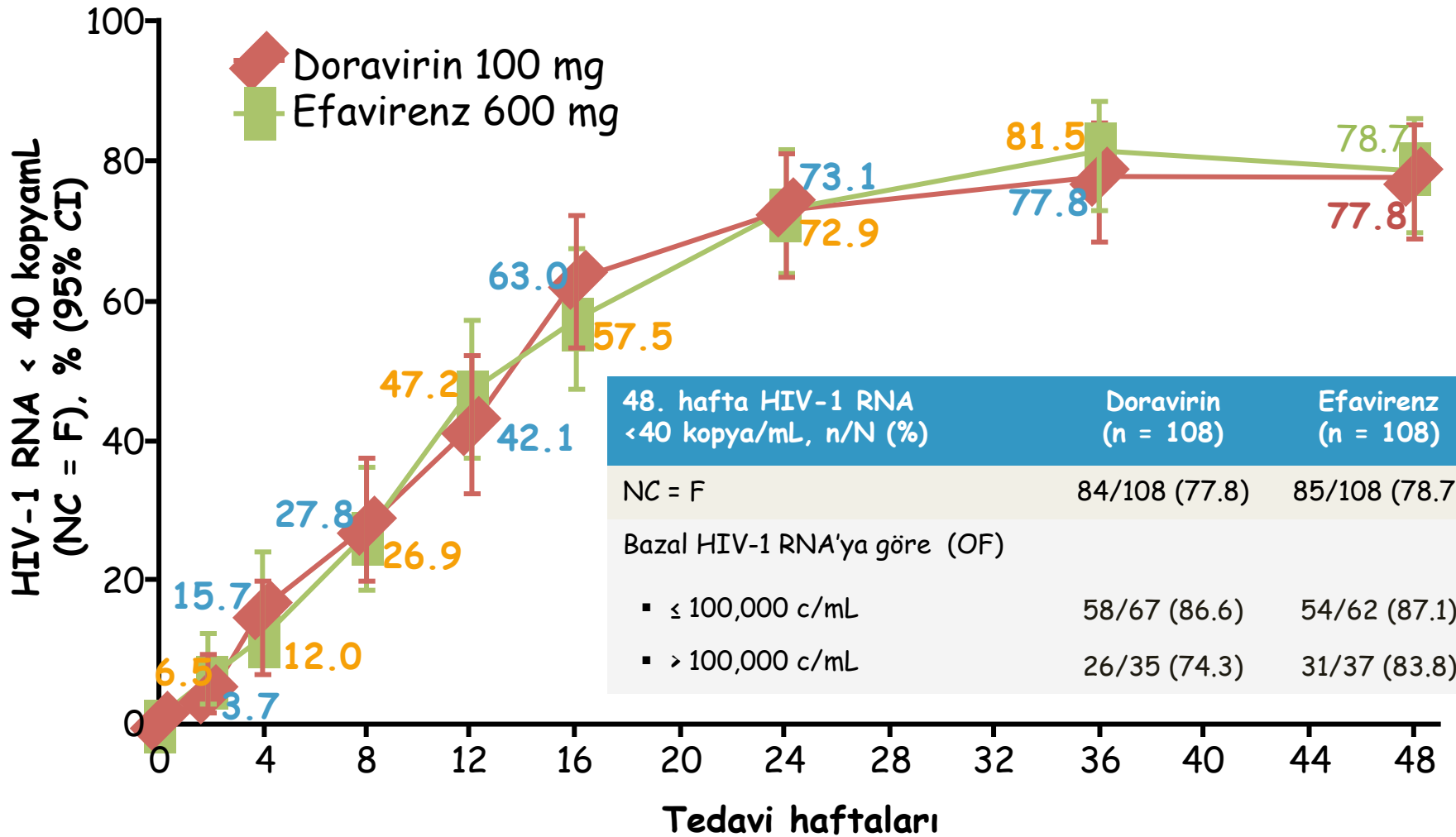
- **NNRTI**
- *CYP3A4* indükleyicisi ya da inhibitörü değil
- İlaç-ilaç etkileşim oranları düşük
- **NNRTI** direnç mutasyonlarına karşı **in vitro** etkili
- Efavirenze kıyasla merkezi sinir sistemi açısından daha güvenli

# MK-1439-007: Tedavi naif hastalarda Doravirin + TDF/FTC---EFV + TDF/FTC

- Randomize çift-kör faz IIb çalışma
- Primer sonlanım noktası: 48. haftada HIV-1 RNA < 40 kopya/mL



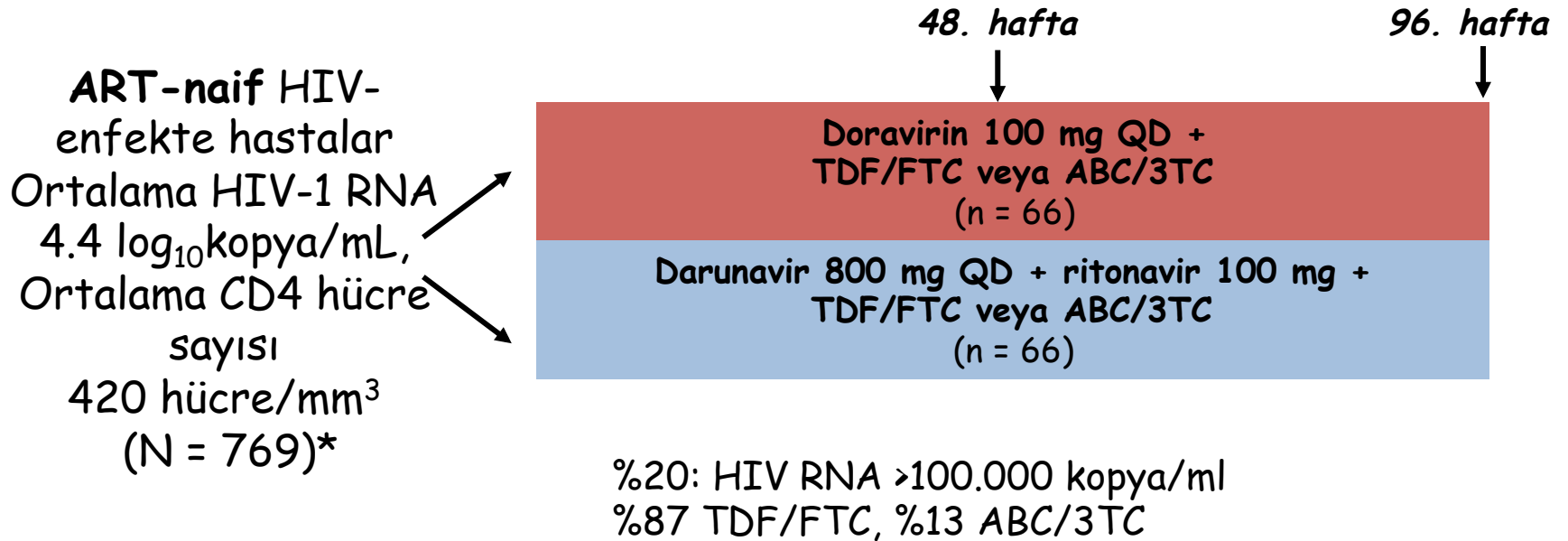
\*Çalışmanın 1. kısmında 42 hastada doravirin 100 mg QD + TDF/FTC, 43 hastada efavirenz 600 mg QD + TDF/FTC kullanıldı



- **TDF/FTC ile tek tablet rejiminin etkinliğini değerlendiren faz II/III alışma devam ediyor.**
- **NNRTI'lere dirençli virüsle enfekte olan naif hastalarda faz II alıřma devam ediyor.**
- **Nano formülasyonları geliştirilme aşamasında (uzun süreli etki)**

# DRIVE-FORWARD: Tedavi naif hastalarda Doravirin --- DRV/r

- Randomize (1:1) çift-kör faz III çalışma
- Primer sonlanım noktası: 48. haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/mL



## 48. hafta sonuçları

	<u>Darunavir kolu</u>	<u>Doravirin kolu</u>
Viral yük < 50 kopya/ml	%80	%84
Yüksek viral yük ile tedaviye başlananlarda etkinlik benzer	%76	%81
Düşük viral yük ile tedaviye başlanan grupta etkinlik benzer	%89	%90

## 48. hafta sonuçları

	<u>Darunavir kolu</u>	<u>Doravirin kolu</u>
CD4 artışı	186	193

- **Tedaviye yanıt vermeyenlerde direnç saptanmadı.**
- **Tedaviyi bırakan (viral yük saptanabilir düzeyde) 40 hastanın 1'inde doravirine direnç saptandı.**

# Yan etkiler

- Ciddi yan etki oranları ve tedaviyi bırakma oranları benzer

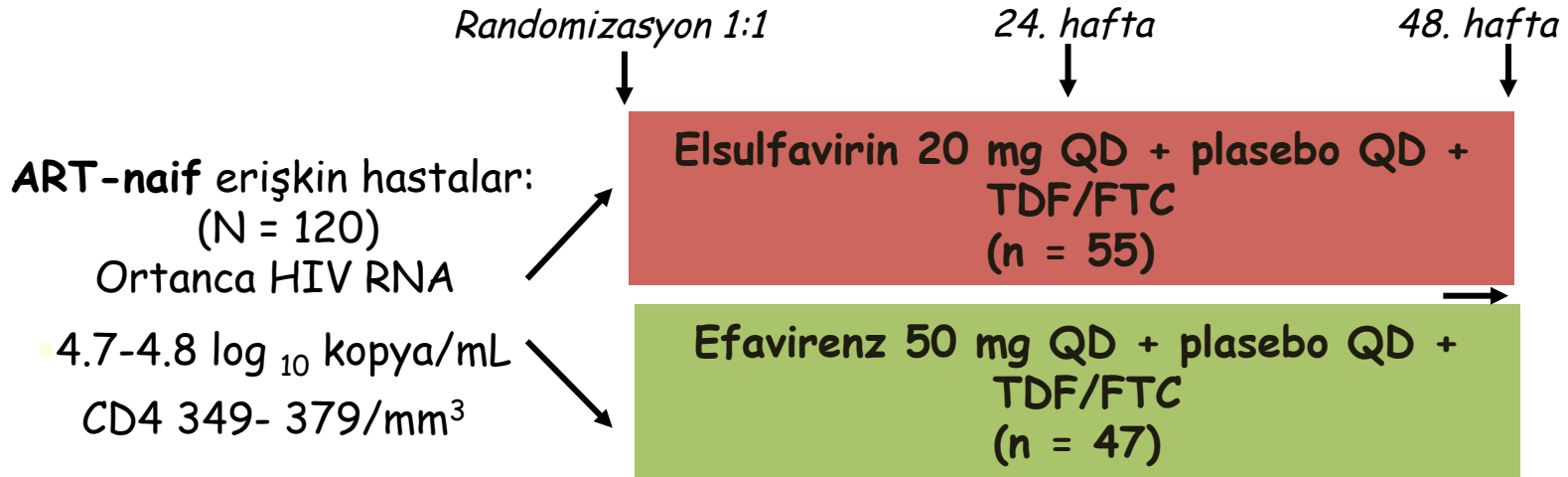
Doravirin, darunavirle kıyaslandığında viral yükten bağımsız non-inferior

- **profilinde iyileşme**

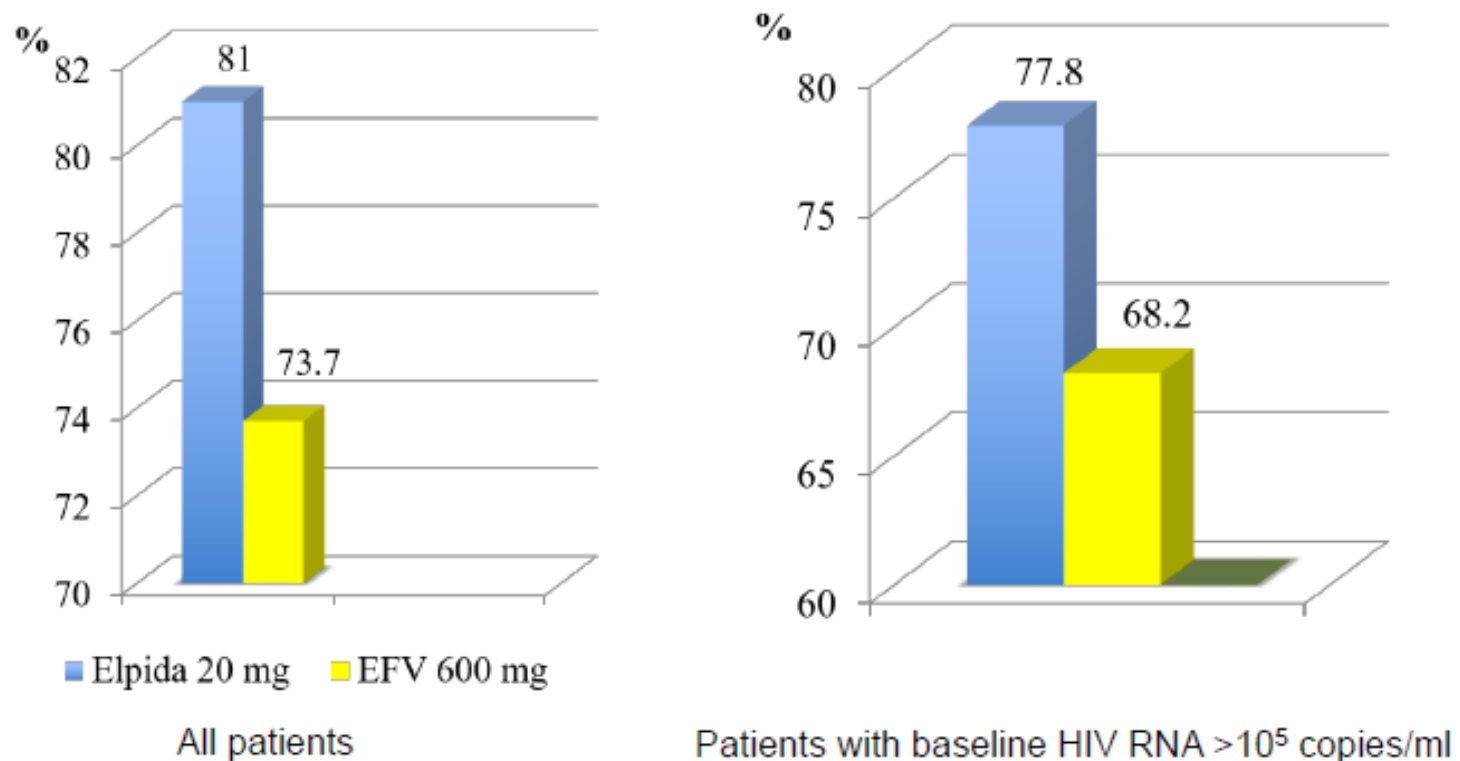


# Elsulfavirin

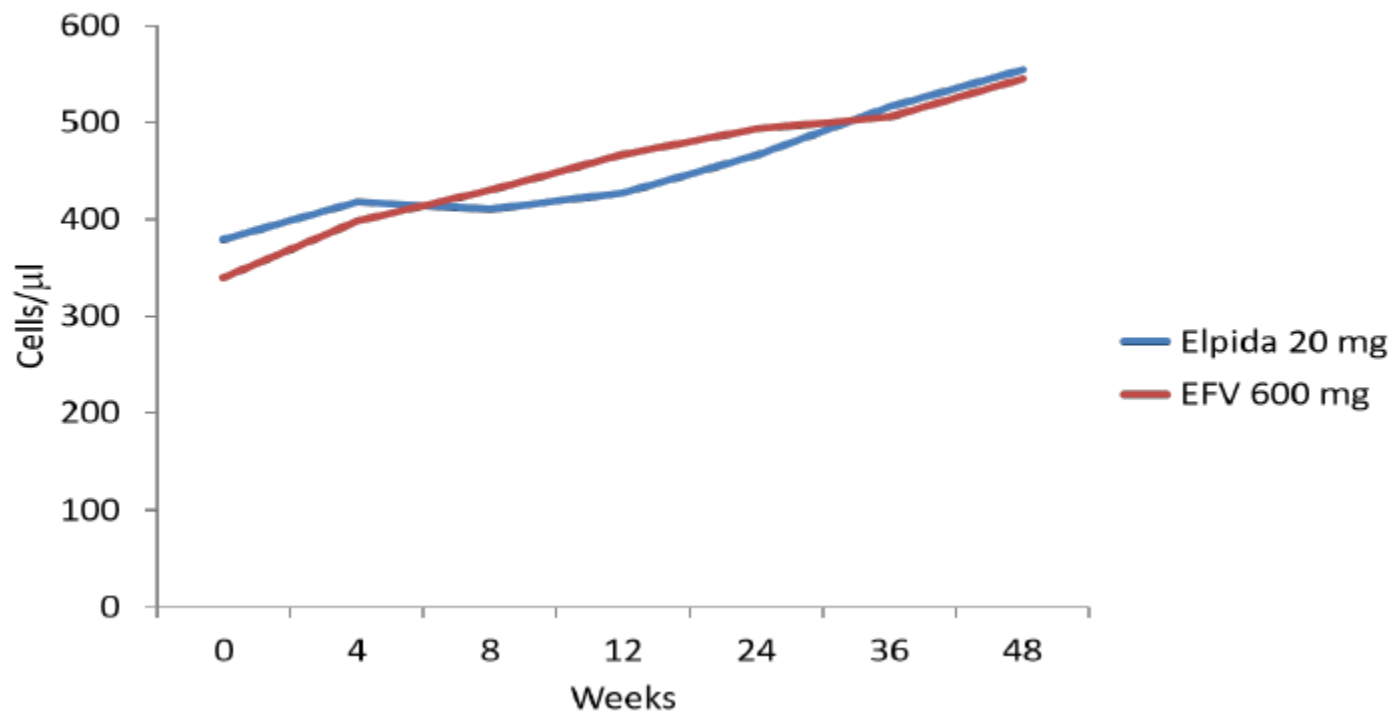
- **NNRTI**
- Randomize , çift-kör plasebo kontrollü **faz IIb** çalışma
- Primer sonlanım noktası: 48. hafta HIV-1 RNA < 50 kopya /mL



**Fig.2. Patients with HIV RNA < 50 copies/ml at week 48(MITT analysis)**



**Fig. 3. Median CD3/CD4+ cell count (PP-analysis)**



**Table 2. CNS adverse events (>5%) CNS AEs**

CNS AEs	Elpida 20 mg N=60 n (%)Y	EFV 600 mg N=58 n (%)Y
---------	--------------------------------	------------------------------

**Virolojik ve immünolojik etkinlik açısından efavirenz ile eş değer**  
**Efavirenzden anlamlı olarak daha güvenli**  
**Haftalık oral, enjeksiyon formülasyonları üzerinde çalışmalar sürüyor**

\* - p=0.002

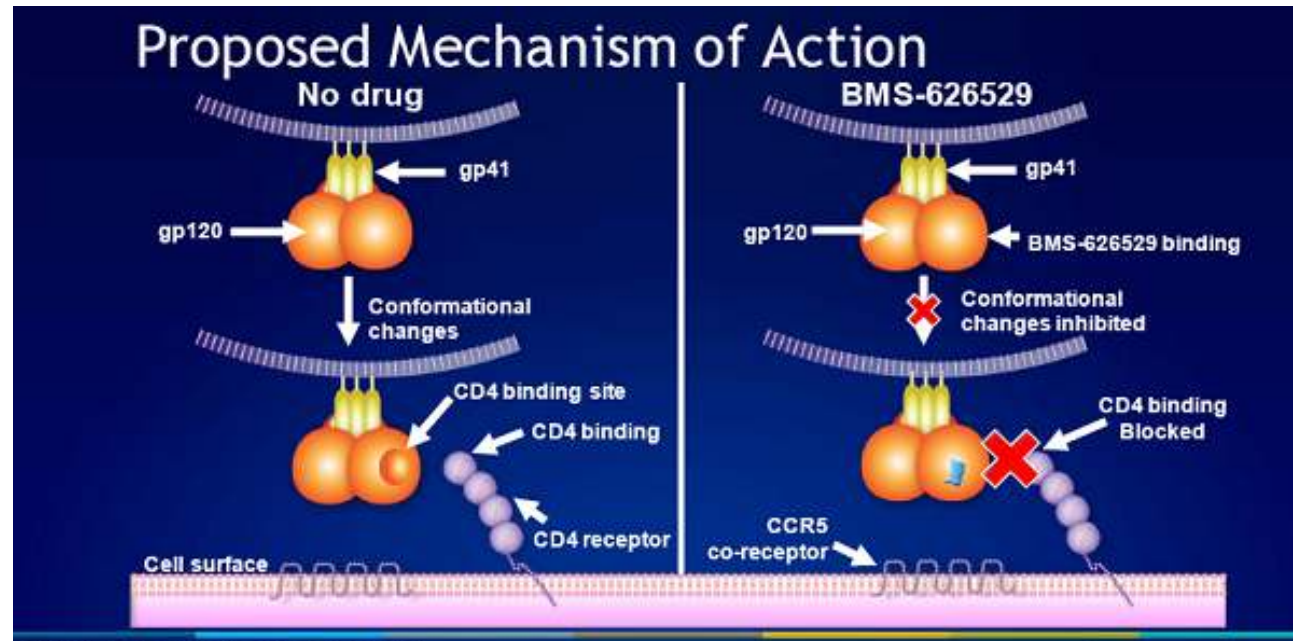
n - number of patients with at least one AE

% - fraction of patients with at least one AE Y

Y - total number of AEs

# Fostemsavir (BMS-663068)

- Tutunma inhibitörü (gp120'ye bağlanarak CD4'e bağlanmayı engeller)
- Temsavir (BMS-626529)'in ön ilacı



# AI438011: Fostemsavir Faz II çalışması

- Faz IIb, randomize, kontrollü, fostemsavir dozu açısından kör çalışma
- ART-deneyimli,  $\geq 18$  yaş, HIV RNA  $\geq 1,000$  kopya/mL, CD4 hücre sayısı  $> 50/\text{mm}^3$  olan hastalar
- RAL, TDF ve ATV'ye ve temsavire duyarlı



## 96. hafta sonuçları:

viral yük <50 kopya/mL olan hastaların oranı her iki kolda da %90

- CD4 hücre sayısında artış her 2 grupta da benzer

fostemsavir kolunda ortalama 219 hücre/mm<sup>3</sup>,  
ATV/r kolunda ise 250 hücre/mm<sup>3</sup>

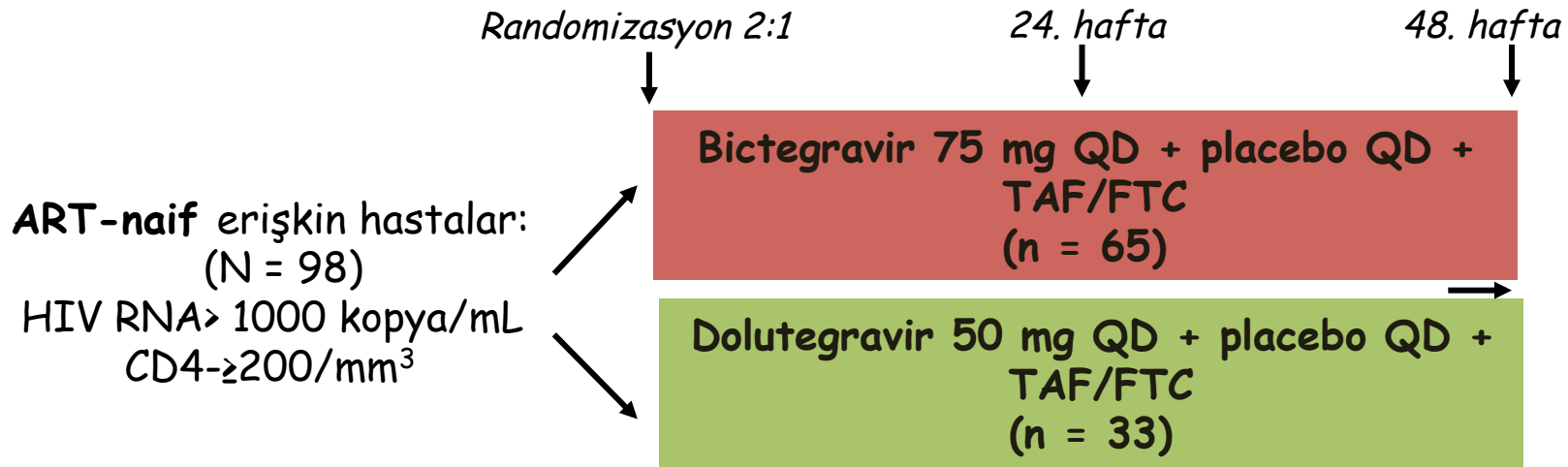
- Şubat 2016'da tedavi deneyimli hastalarda faz III çalışmaya başlandı.
- 410 hastanın çalışmaya alınması planlandı.
- Hasta alım kriterleri:
  - ❑ ART altında viral yük  $>400$  kopya/mL olan ve en az 3 sınıftan ilaca direnç, intolerans veya kontrendikasyon olan hastalar
  - ❑ Hastalar en az 1, ancak 2'den fazla aktif ilaç almamalı



# Bictegravir (GS-9883)

- Elvitegravirden farklı olarak kobisistata gereksinim duyulmayan bir **İNSTİ**
- CYP3A4 ve UGT1A1 yolakları aracılığıyla metabolize ediliyor.
- **İlaç etkileşim potansiyeli düşük**
- **Direnç bariyeri yüksek**
- **Günde tek doz**

- Randomize , çift-kör **faz II** çalışma
- Primer sonlanım noktası: 24. hafta HIV-1 RNA < 50 kopya /mL



	Bictegravir kolu	Dolutegravir kolu
24. hafta (ml)		
48. hafta (ml)		
Ortalama		
Yan etkiler Diyarizma Bulantı	100	1012

**Virolojik yanıt oranı yüksek**

İstatistiksel olarak anlamlı değil

- **TAF/FTC ile birlikte tek tablet formülasyonu ile faz III çalışması devam ediyor.**
- **TAF/FTC/bictegravir ve ABC/3TC/DTG karşılaştırılması**
- **Switch çalışmaları planlanıyor.**

# Biyolojik ajanlar

Gen ve hücresel temelli ürünler:

- şeker
- protein
- nükleik asitler

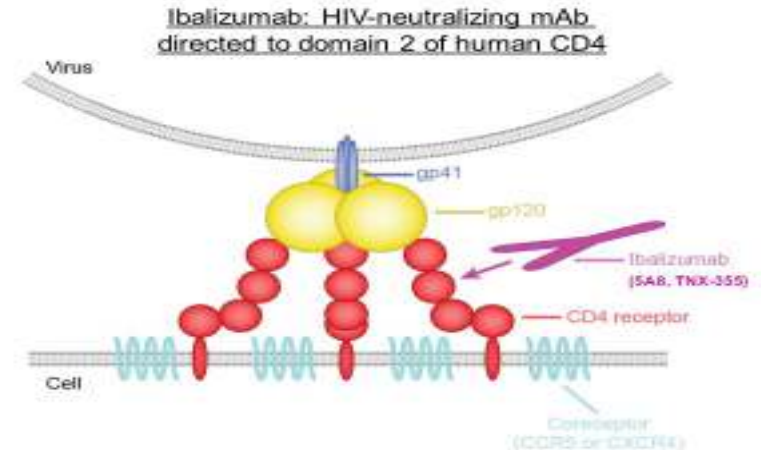
□ *İbalizumab (TMB-355)*

□ *PRO 140*

□ *BMS-986197*

# İbalizumab (TMB-355)

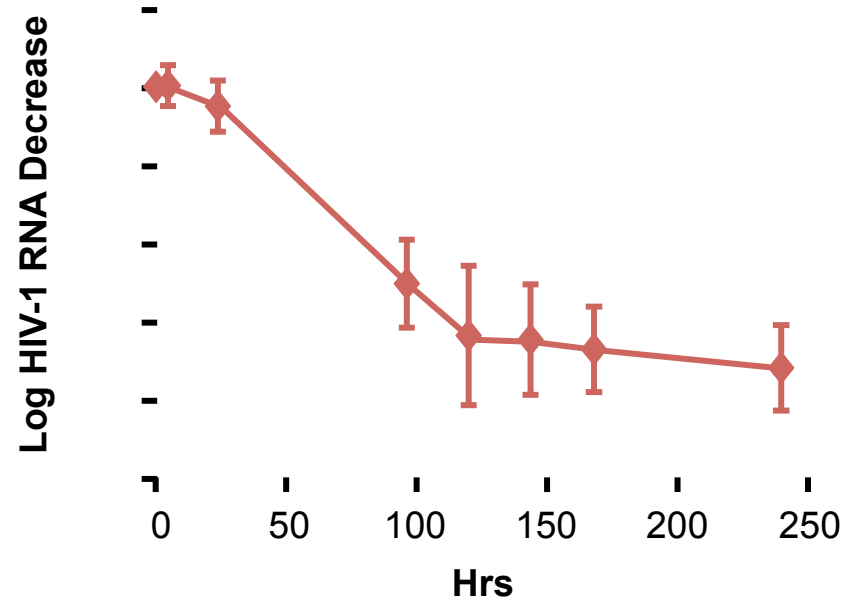
- HIV'e karşı geliştirilmiş ilk biyolojik ajan
- **Monoklonal antikor**
- **CD4 proteinine bağlanır ve tutunmadan sonra virüsün hücreye girmesini engeller (konformasyonel değişikliği engeller)**
- **Eski ARV ilaçlara dirençli olgularda etkili**
- **İ.V, 2-4 haftada bir kez**
- **Faz II çalışmalarında orta düzeyde etkinlik**
- **ART altında virolojik baskılanma sağlanamayan hastalarda faz III çalışma**



# MK-8591

- **NRTI**
- Uzun etkili,oral, parenteral
- 10 mg tek dozla (n=6) viral yükte hızlı ve anlamlı azalma
- Viral replikasyonda 10 gün süreli baskılanma
- **Faz II çalışmaları planlanıyor.**

Tek doz MK-8591 ile HIV RNA'da azalma



## GS-9131

- **NRTI**
- HIV-1 ve HIV-2'ye etkili
- K65R, M184V direnç mutasyonlarından etkilenmiyor
- **Yüksek direnç bariyeri**

## GS-PI1

- **PI**
- **Booster gereksinimi yok**
- **Yüksek direnç bariyeri**
- Yarılanma ömrü: 13-14 saat (sıçan ve köpekler)



# Kapsid inhibitörü-BS-CA1

- 10 yıl süren çalışmalar sonrasında
- İlk kapsid inhibitörü
- Tüm alt tiplerde etkili
- HIV replikasyon döngüsünde bir çok basamağı inhibe ediyor
- Aylık subkutan enjeksiyonlar şeklinde verilebilir
- Pre-klinik çalışmaları bekleniyor

YENİ YAKLAŞIMLAR

ART idamesinde uzun etkili  
enjeksiyon tedavileri

# LATTE-2: ART'nin uzun süreli idamesinde kabotegravir IM + rilpivirin IM

- Çok merkezli, randomize, açık etiketli **faz IIb** çalışma
  - Primer sonlanım noktaları: 32.haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/mL, protokol ile ilişkili virolojik başarısızlık ve güvenlik

*İndüksiyon fazı*

*İdame fazı*

16. hafta: RPV 25 mg  
PO QD eklendi

1.gün

32.  
hafta

48. hafta

96. hafta

20.  
hafta

>18 yaş, ART-naif  
HIV enfekte hastalar  
CD4+ hücre sayısı  
> 200 hücre/mm<sup>3</sup>  
(N = 309)

CAB 30 mg/gün +  
ABC/3TC 600/  
300 mg PO QD

(N = 286)

CAB 400 mg + RPV 600 mg IM Q4W  
(n = 115)

CAB 600 mg + RPV 900 mg IM Q8W  
(n = 115)

CAB 30 mg + ABC/3TC 600/300 mg PO QD  
(n = 56)

# LATTE-2: 48. hafta etkinlik ve güvenlik verileri

Q4hafta/Q8 hafta tedavinin etkinliđi  
oral tedavi ile benzer

Sonuç, % (n)	IM CAB + RPV Q4W (n = 115)	IM CAB + RPV Q8W (n = 115)	Oral CAB + ABC/3TC (n = 56)
Virolojik başarı (HIV-1 RNA < 50 kopya//mL)	91 (105)	92 (106)	89 (50)
Virolojik yanıtsızlık	< 1 (1)	<b>7 (8)</b>	2 (1)
Veri yok	8 (9)	< 1 (1)	9 (5)

# LATTE-2:

## 48. hafta hasta memnuniyeti

- Skor sistemi: (0 = hiç memnun değil, 6 = çok memnun)

48. hafta hasta memnuniyeti sonuçları, %	IM CAB + RPV Q4W (n = 103)	IM CAB + RPV Q8W (n = 109)	PO CAB + ABC/ 3TC (n = 49)
Mevcut tedaviden ne kadar hoşnutsunuz?			
▪ 6	79	83	67
≈%85 memnuniyet			
Mevcut tedavinize devam etmekten ne kadar mutlu olurdunuz?			
▪ 6	85	88	55
▪ 5	13	11	33
▪ < 5	2	1	12

# İkili tedaviler



# PADDLE: ART naif hastalarda dolutegravir + lamivudin tedavisi

Açık etiketli, tek kollu faz IV çalışma

ART naif hastalarda INSTI/lamivudin temelli ilk dual tedavi sonuçları

ART naif hastalar  
HIV-1 RNA  
5000-100,000 k/mL\*  
CD4+ hücre sayısı  
≥ 200 hücre /mm<sup>3</sup>  
(N = 20)



DTG 50 mg QD + 3TC 300 mg QD  
(N = 20\*\*)

48. hafta †  
↓

\*4 hastada bazal HIV RNA > 10.0000 k/ml

\*\*10 hasta çalışmaya başlangıçta dahil edilirken ; diğer 10 hasta 8. haftada virolojik başarı sağlandığı görüldükten sonra çalışmaya dahil edildi.

†Primer sonlanım noktası



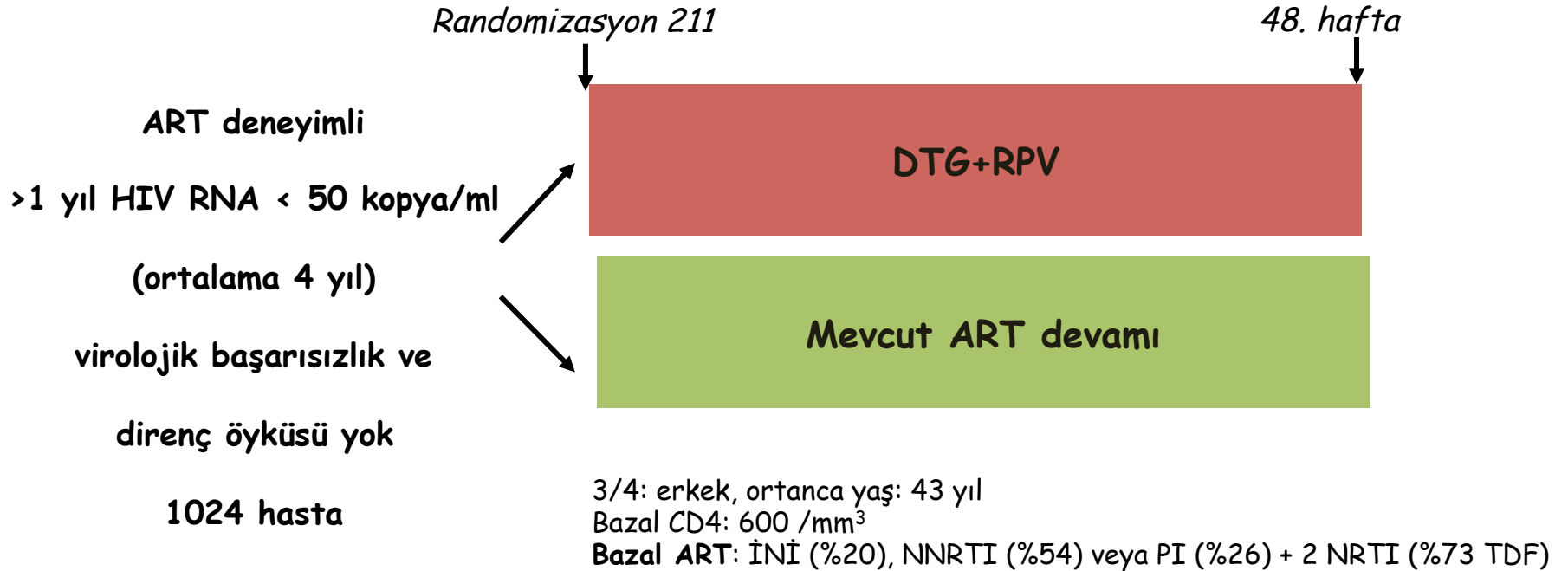
- **48. haftada 18/20 hastada HIV-1 RNA < 50 k/mL**
- 1 hasta intihar etti (çalışma ilaçlarına bağlanmadı).
- 1 hastada 36. haftada protokol ile ilişkili virolojik başarısızlık gelişti (bazal HIV-1 RNA > 100,000 k/mL); ART değişimine gerek kalmadan 60. haftada HIV-1 RNA baskılandı.
  - Bazal HIV-1 RNA > 100,000 k/mL olan 3 diğer hastada HIV-1 RNA 48. haftada baskılandı.

Study	Details	Results	Comment
<b>Single-arm, open-label, 96-week study in treatment-naive patients with VL &lt;100,000 copies/mL<sup>73</sup></b>	N = 20; baseline VL was >100,000 copies/mL in four patients	Interim results: 20/20 <400 copies/mL by week 3 and 20/20 <50 copies/mL by week 8, sustained to week 24	Study ongoing for longer follow-up to 96 weeks
<b>Retrospective data from case notes of treatment-experienced patients switched to DTG + another drug<sup>66</sup></b>	N = 31; median follow-up, 45 weeks (IQR 25 to 70)	30/31 maintained VL <50 copies/mL	One case of viral rebound in person using DTG + maraviroc
<b>48-week switch study in virologically suppressed patients with intolerance to NRTIs (DOLBI)<sup>74</sup></b>	N = 100	Currently enrolling	Results expected after December 2016
<b>Open-label, single-arm 48-week ACTG study in treatment-naive patients<sup>75</sup></b>	N = 120	Currently enrolling	Results expected after November 2016
<b>56-week ANRS switch study in virologically suppressed patients (LAMIDOL)<sup>76</sup></b>	N = 110; includes semen substudy	Fully enrolled	Results expected after April 2017
<b>Randomized, controlled, 48-week switch to open-label dual therapy vs. current ART (ASPIRE)<sup>77</sup></b>	N = 90	Currently enrolling in U.S. sites	Sponsored by ViiV

# ART deneyimli hastalarda idame tedavide DTG + RPV'nin etkinliđi

## SWORD 1 ve 2 alışmaları:

- Uluslararası, ok merkezli, randomize (1:1) aık etiketli alışmalar
- **Primer sonlanım noktası:** 48. hafta HIV-1 RNA < 50 kopya/ml



- 48 hafta sonuçları: her iki kolda da

- Üçlü tedavi ile kıyaslandığında DTG+RPV virolojik etkinlik açısından non-inferior
- 

%2).

Monoterapiler

# Dolutegravir monoterapisi

Study	Details	Results	Comment
<b>Retrospective analysis of treatment-experienced patients who switched to DTG monotherapy<sup>63</sup></b>	N = 33; median age, 56 years; median HIV duration, 19 years (IQR: 17–23); median HIV suppression, 8 years (IQR: 4–13); 40% with history of AIDS	32/33 <37 copies/mL at 24 weeks; no change in viral dynamics at levels <37 copies/mL	One case of viral rebound in complex patient with integrase inhibitor (INSTI)-experience and poor adherence; included INSTI mutation 118R at week 24
<b>Single-arm observational pilot switch in treatment-experienced patients<sup>64</sup></b>	N = 28; median age, 48 years; median HIV duration, 20 years; median HIV suppression, 6 years (IQR: 3–8)	25/28 <50 copies/mL at 24 weeks; 24/25 <20 copies/mL	Three cases of viral rebound in patients with prior INSTI experience, but with good adherence. All <50 copies/mL with triple therapy
<b>Retrospective data from case notes in treatment-experienced patients switched to DTG monotherapy<sup>65</sup></b>	N = 52 (N = 21 monotherapy); median follow-up, 27 weeks (IQR: 24–40)	21/21 remained <50 copies/mL	No cases of viral rebound
<b>Single-arm observational pilot study<sup>66</sup></b>	N = 5	4/5 remained undetectable	Viral rebound included possible drug interaction with multivitamins. A larger randomized study has started based on these results

<b>Single-arm, open label, retrospective case notes</b> <sup>67</sup>	N = 9 (7 men, 2 women); treatment naive; baseline viral load (VL), 16,000–90,000 copies/mL; median age, 45 years; median duration of infection, 8 years	All VL <50 by week 4 and <20 copies/mL by week 24	Patient group who refused ART and only started because of the simplicity of DTG monotherapy
<b>Randomized, controlled, 48-week switch study in treatment-experienced patients (DOMONO)</b> <sup>68</sup>	N = 104; randomized to immediate switch to DTG monotherapy or deferred switch after 24 weeks	Currently enrolling in the Netherlands	Final results after January 2017
<b>Randomized, controlled study in treatment experienced patients with VL &lt;50 copies/mL on current ART (DOLAM)</b> <sup>69</sup>	N = 450; randomized 1:1:1 to DTG, DTG + 3TC, or current treatment (control)	Currently enrolling in Spain. Phase 1 was judged safe in March 2016 based on three-month results, allowing rollout to 450 patients	Largest randomized study to date; results expected after October 2017
<b>Randomized, controlled switch study in patients treated for primary HIV infection with VL &lt;50 copies/mL for at least 48 weeks</b> <sup>70</sup>	N = 138; randomize 2:1 to DTG mono vs. current treatment (control).	Currently enrolling in Switzerland.	
<b>Single-arm, open-label switch study in patients with VL &lt;50 copies/mL</b> <sup>71</sup>	N = 10	Enrolling expected to start in June 2016 (in Switzerland)	Results expected 2017
<b>Randomized, controlled switch study in patients with suppressed VL on DTG/abacavir/3TC</b> <sup>72</sup>	N = 160	Enrolling in France	Final results expected after April 2018



24. haftada 2/85 hastada virolojik başarısızlık  
Seçilmiş hastalarda dolutegravir monoterapisi  
umut verici bir seçenek

- ART altında > 6 ay virolojik baskılanma sağlanmış  $CD4 > 200$  h/ $\mu$ l
- Viral başarısızlık öyküsü olmayan 104 hasta



# Molalı tedavi



# Haftada 4 gün ART: ANRS-162-4D

- **Fransa, pilot çalışma**
- ART altında viral yükü ortalama 4 yıldır baskılanmış hastalar
- **100 hasta:**
  - PI (29%) ya da NNRTİ (71%) içeren üçlü tedavi
  - %90 hasta TDF
- **Tedavi başarısızlığı:**
  - 2-4 hafta arayla ardışık 2 kez viral yük>50 kopya/ml
  - 1 ay çalışmaya ara vermek

## Bulgular:

- **48. hafta sonunda %96 hastada virolojik baskılanma**  
---3 hastada virolojik rebound (4,12,40 hafta); tedavi devamı ile resupresse
- ART verilmeyen 3. günün sonunda efavirenz (n=40) rilpivirin (n=26), darunavir (n=15), atazanavir (n=15) ve lopinavirin (n=1) ortalama düzeyleri sub-terapötik düzeydeydi.

# KORUNMA



# ZERO: PARTNER alışması sonuçları

- Eylül 2010- Mayıs 2014  
14 Avrupa ülkesi, 75 merkez
- Prospektif olarak 888 serodiskordan çift deęerlendirildi:  
548 heteroseksüel, 340 MSM
- Çalışmaya giriş kriteri:  
ART altında viral yükü saptanamayan düzeyde partnerle birliktelik ve düzenli olamayan kondom kullanımı
- Primer sonlanım noktası: Partnerler arası bulaş

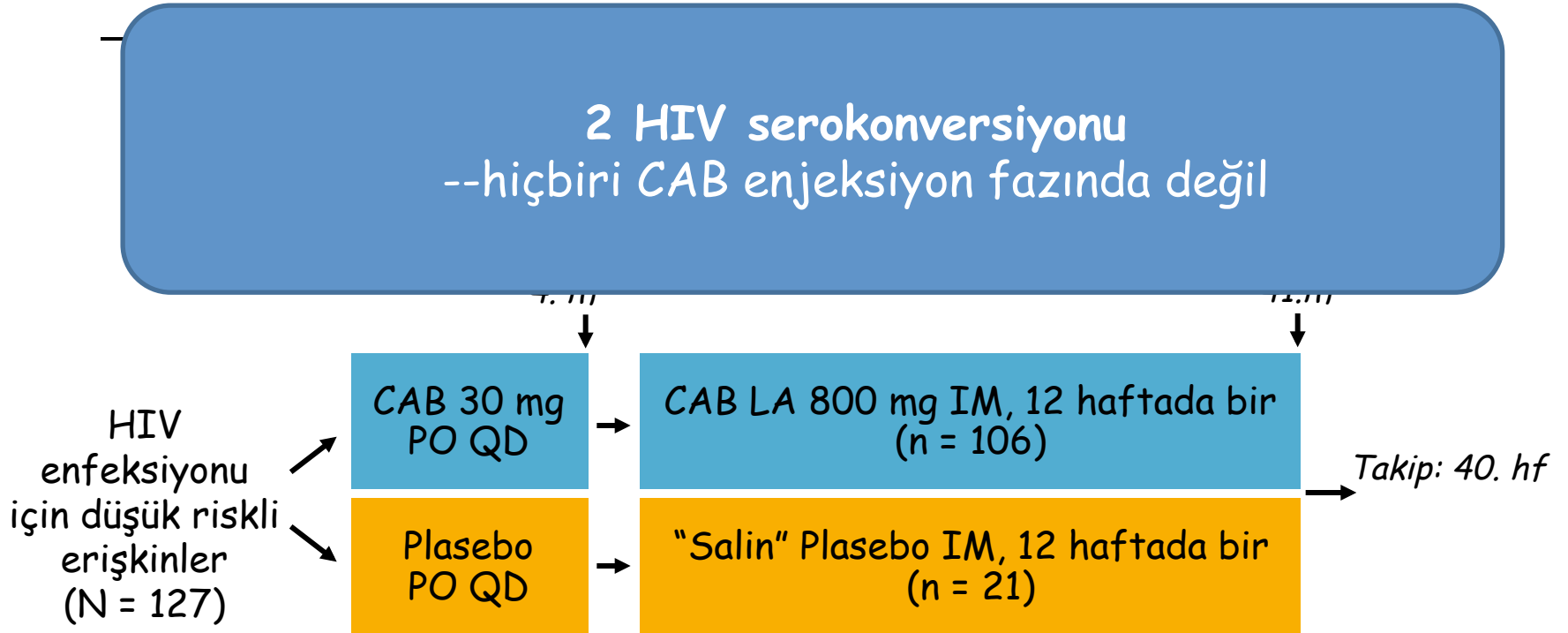
- 58.000 kondomsuz ilişki sonrası 11 kişi (10 MSM, 1 HT) enfekte oldu.

- A  
Ç  
ART altında viral yükü baskılanmış partnerle kondomsuz ilişki???
- partnerden bulaş olduğu gösterildi.

Temas öncesi profilakside  
yenilikler

# ÉCLAIR: Temas öncesi profilakside uzun etkili cabotegravir enjeksiyonu

- Cabotegravir: Potent bir integraz inhibitörü; oral tablet ve uzun etkili IM enjeksiyonu
- Randomize, çift kör, faz IIa çalışma





# ÉCLAIR: Enjeksiyon güvenilirliği

Enjeksiyon bölgesinde yan etki oranı:

- **IM CAB: %93 vs plasebo: %57**
- 4 hasta enjeksiyonu tolere edemediğinden çalışmadan ayrıldı.
- CAB kolundaki %21 hasta ilaçlara bağlı yan etkiler nedeniyle etkilendiğini belirtti.

	CAB (n = 94)		Plasebo (n = 21)	
	%	Ortalama süre (gün)	%	Ortalama süre (gün)
Ağrı	92	5.4	27	2.0
▪ Gr 1	45		26	
▪ Gr 2	37		2	
▪ Gr 3	10		0	
Kaşıntı	10	2.5	6	1.8
Şişlik	8	3.8	0	
Nodül	8	9.7	0	
Isı artışı	7	3.2	0	
Morarma	6	3.3	2	2.0
Endürasyon	6	4.3	0	

AŞI



# HVTN100: HIV negatif Güney Afrikalı erişkinler için HIV-1 aşısı

- Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, faz I/II çalışma

Güney Afrikalı erişkinler (n=252)

aşısı (n = 210)

plasebo (n = 42)

- Aşısı: clade C ALVAC-HIV (vCP2438) ve bivalan subtip C gp120/MF59
- Aşılama şeması: ALVAC-HIV 0 ve 1. aylar; ALVAC-HIV + gp120/MF59 3, 6, ve 12. aylar (booster)

Tüm kriterler karşılandı  
Aşılananların tümünde kilit aşı antijenlerine karşı  
nötralizan antikor gelişimi  
T hücre yanıtı RV144'ten daha iyi

3. DV144 ile karşılaştırıldığında TL-2, TFN, gamma veya

AŞI ÇALIŞMALARI FAZ IIB/III AŞAMASINA  
GEÇTİ

KÜR



# KÜR

**Steril**  
- Tüm HIV DNA'nın  
eliminasyonu

**Fonksiyonel**  
- Latent HIV (+)  
- ART'siz viremi (-) ya da  
düşük düzeyde viremi

**Hibrid**

A



- Eş zamanlı malignitesi olan 15 HIV enfekte hastaya kemik iliği nakli yapılmış.
- Çoğu hastada işlemler Berlin hastasına benzer
- Etik nedenlerle tüm hastalarda antiretroviral tedaviye devam edilmiş.



- 6 hastada ultrasensitif HIV DNA ölçümleri sonucunda HIV rezervuarlarında viral DNA çok düşük düzeylerde
- 2 hastada ise kanda virüs (-), dokuda ise sadece eser düzeyde HIV DNA (+) (vericinin *CCR5* durumundan bağımsız)

# HIV enfeksiyonu persistansı

- **En önemli neden: Latent rezervuar**  
replike olma özelliğini koruyan virüs CD4 yardımcı T hücrelerinde (özellikle hafıza) latent olarak kalması
- Hedef hücrelerin de novo enfeksiyonu (devam eden replikasyon)
- İmmün sistemin enfekte hücreleri eradike edememesi

## Latent hücre



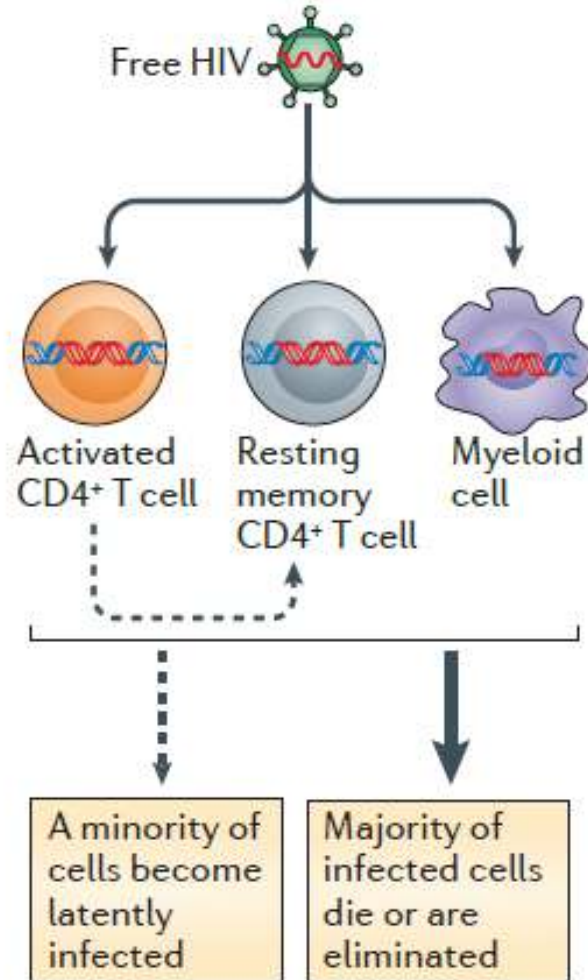
Replikasyon yeteneđi olan  
stabil provirüs taşıır  
Transkripsiyon aşamasında  
**sesiz** (viral transkript ya da  
viriyon üretimi yok)

Hücreşel uyarı

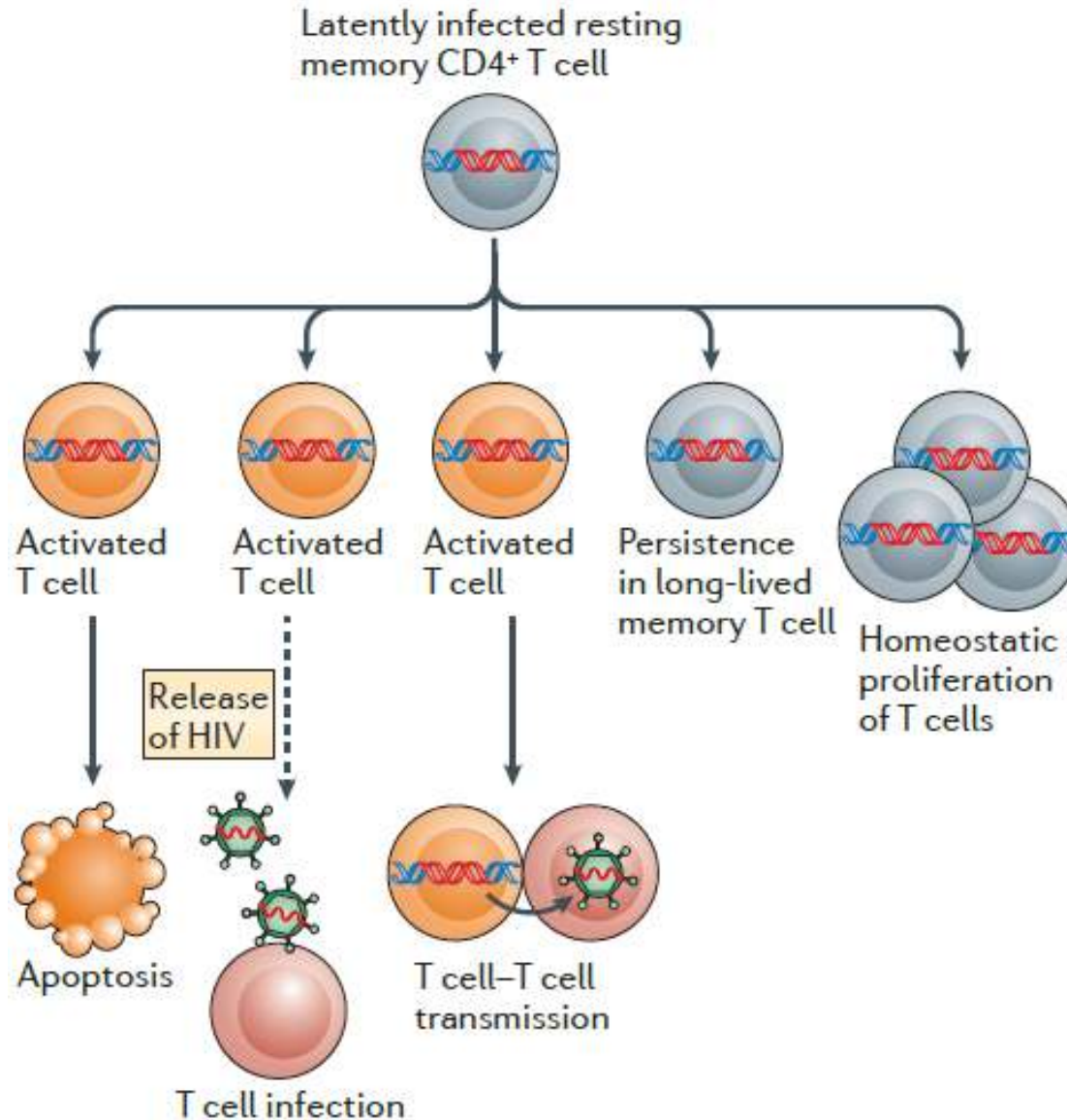


viriyon üretimi

## Establishment of latency



## Fate of latently infected cells



# Kür için en büyük engel latent rezervuar

CD4+ T hücreleri  
monosit/makrofaj  
mikroglia

GIS- ilişkili lenfoid doku makrofajları  
dendritik hücreler



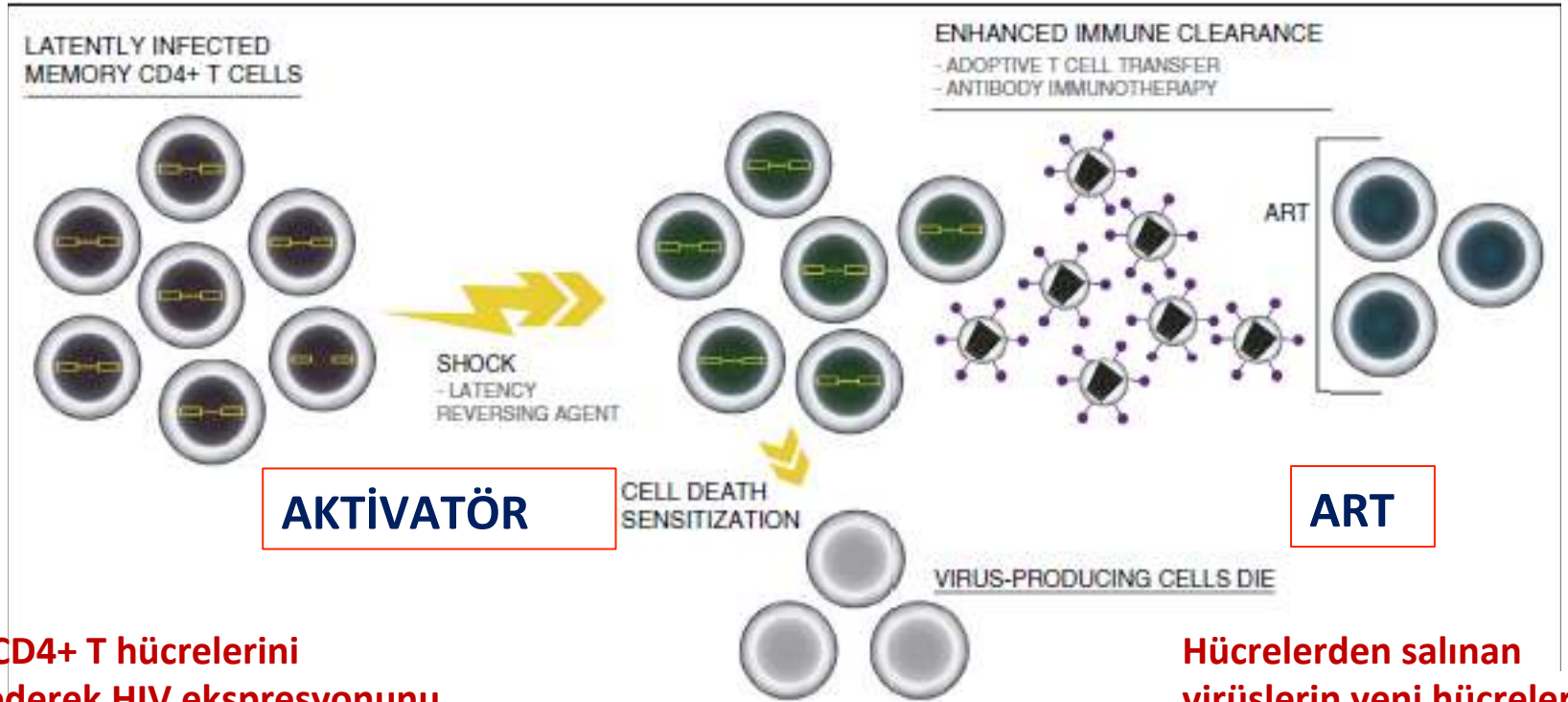
# Kürde hedeflenen temel prensipler

- **Viral rezervuarın eradikasyonu**  
aktivasyon  
eradikasyon
- **İmmünoterapi**  
konağın bağışıklık sistemini HIV'e karşı güçlendirmek
- **Gen terapileri**  
CD4 + T hücrelerini virüse dirençli hale getirebilmek

# Viral Rezervuarın Eradikasyonu

# Viral rezervuarın eradikasyonu

## --şok et ve öldür--



**Latent CD4+ T hücrelerini aktive ederek HIV ekspresyonunu sağlamak**

**Virüs tetikli sitopatik etki ve/veya konak bağışıklık sistemi etkisiyle hücrelerin ölümü**

**Hücrelerden salınan virüslerin yeni hücreleri enfekte etmesinin engellenmesi**



# Latent CD4 hücreleri aktivatörleri

- **Histon deasetilaz inhibitörleri**
- **DNA metiltransferaz inhibitörleri**
- **Protein kinaz C agonistleri**
- **Bromodomain ekstraterminal motif inhibitörleri**
  - Apoptoz indükleyicileri
  - BCL-2 inhibitörleri
  - Retinoik asit-indükleyici gen 1 inhibitörleri
- **Apoptoz protein inhibitörlerinin inhibitörleri**
- **İmmün checkpoint inhibitörleri**
- **Toll-like reseptör agonistleri**

**Table 1.** Cancer therapies investigated in HIV

Drug class	Promising compounds in HIV research	Clinical development phase in oncology	Proposed effect in HIV infection	Clinical studies in HIV
<b>(i) Latency reversing agents</b>				
HDAC inhibitors	Vorinostat, romidepsin, panobinostat	Licensed (CTCL, MM)	Reversing HIV latency by chromatin remodelling	Yes, refs [9–13]
BET inhibitors	OTX015, JQ1	Phase 1/2	Reversing HIV latency by promoting recruitment of P-TEFb to the HIV LTR	No
Histone methyltransferase inhibitors	Low doses only of chaetocin, BIX-01294 or DNZep	Not safe at doses tested/preclinical	Prevents histone 3 methylation that represses HIV transcription, thereby reactivating latent HIV	No
DNA methyltransferase inhibitors	Azacitidine, decitabine	Licensed (MDS)	Prevents CpG methylation at the HIV promoter that represses HIV transcription	No
PKC agonists	Bryostatatin-1, prostratin	Phase 1/2	Reversing HIV latency by activating NF- $\kappa$ B signalling pathways	Yes, ref. [17*]

**(ii) Apoptosis promoting compounds**

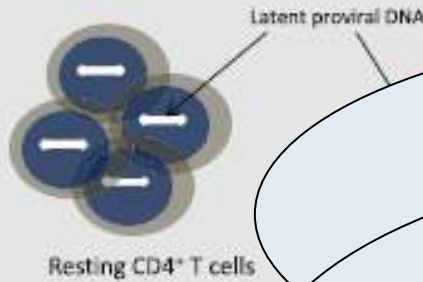
BCL-2 antagonists	Venetoclax	Licensed (CLL), phases 1-3	Inhibits antiapoptotic BCL-2, sensitizing cells to apoptosis. When combined with LRA reactivation, leads to preferential apoptosis of HIV-infected cells	No
RIG-I inducers	Acitretin	Licensed (psoriasis only)	Reactivates HIV transcription and activates RIG-I induced apoptosis, leading to selective apoptosis of HIV-infected cells	No
PI3k/Akt inhibitors	Perifosine, arctigenin	Phase 1/2	Blocks PI3K/Akt pathway signalling, sensitizing HIV-infected cells for apoptosis	No
SMAC mimetics	Birinapant, SBI-0637142, LCL161	Phase 1/2	Inhibits inhibitor of apoptosis proteins (IAPs), sensitizing HIV-infected cells for apoptosis, induces viral replication	No
Tyrosine kinase inhibitors	Ibrutinib	Licensed	Impairs Bruton's tyrosine kinase on the surface of HIV-infected cells, inducing selective depletion of HIV-infected cells	No

**(iii) Immune modulation**

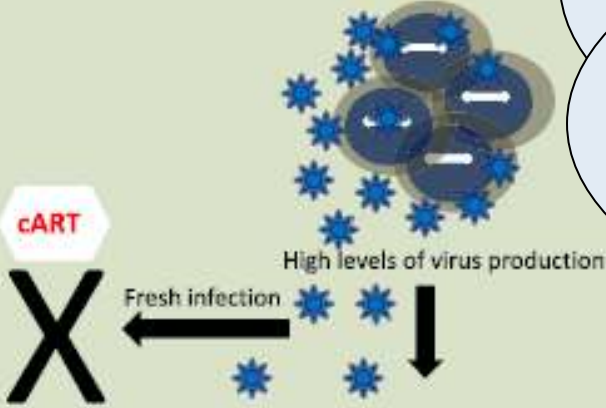
Immune checkpoint inhibitors	Ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab	Licensed (melanoma, NSCLC)	Enhancing HIV-specific T cell responses; reversing HIV latency	Yes, ref [60]
TLR agonists	GS-9620, MGN1703	Phase 1, 2	Activating DCs and NK cells; reversing HIV latency	Yes, refs [76,78]

# «Şok et ve öldür»-eradikasyon

**Post-integration Latency**  
An interplay of HDACs, HMTs, DNMTs, microRNAs and cell specific transcription factor such as CTIP2



**Latency reversing agents (LRAs)**  
"kick and kill" strategy  
LRAs:  
HDACis, HMTis, DNMTis,  
other LRAs (JQ1, PKC agonists,  
Disulfiram, I-Bet, I-Bet151 and  
MS417)



Activated target cell destruction : viral cytopathic effect or immune clearance

Yüksek düzeyde bazı

Viral proteinlerden açığa çıkan

Hücre yüzeyinde HIV-1 Env

MHC sınıf I moleküllerin Nef tarafından baskılanması sonucu enfekte hücrelerin NK hücreleri tarafından lizizi

ART altındaki hastalarda hafıza T hücrelerinde HIV transkripsiyonunun aktivasyonu

- Reaktif olan hücreler tarafından salınan HIV- 1 antijen düzeyleri yetersiz

- Destek hücreleri tarafından salınan antijen düzeyleri yetersiz

İmmün yanıt rezervuarı eradike etmede yeterli değil

- HDAC inhibitörleri CTL'in HIV enfekte hücreleri öldürme yeteneğini baskılayabilir.



NIH Public Access

Author Manuscript

*Immunity*. Author manuscript; available in PMC 2012 November 20.

Published in final edited form as:

*Immunity*. 2012 March 22; 36(3): 491-501. doi:10.1016/j.immuni.2012.01.014

Rea

Latent rezervuarın reaktivasyonu öncesi sitotoksik hücrelerin terapötik aşılama ile güçlendirilmesi eradikasyon için gerekli olabilir

ez

CD8+

mez

CD8

ri,

IL-2) pre-stimulasyonu latent rezervuarı elimine eder

stimulating HIV-1-specific CTLs prior to reactivating latent HIV-1 may be essential for successful eradication efforts and should be considered in future clinical trials.

# Immünoterapi

# İmmünoterapi

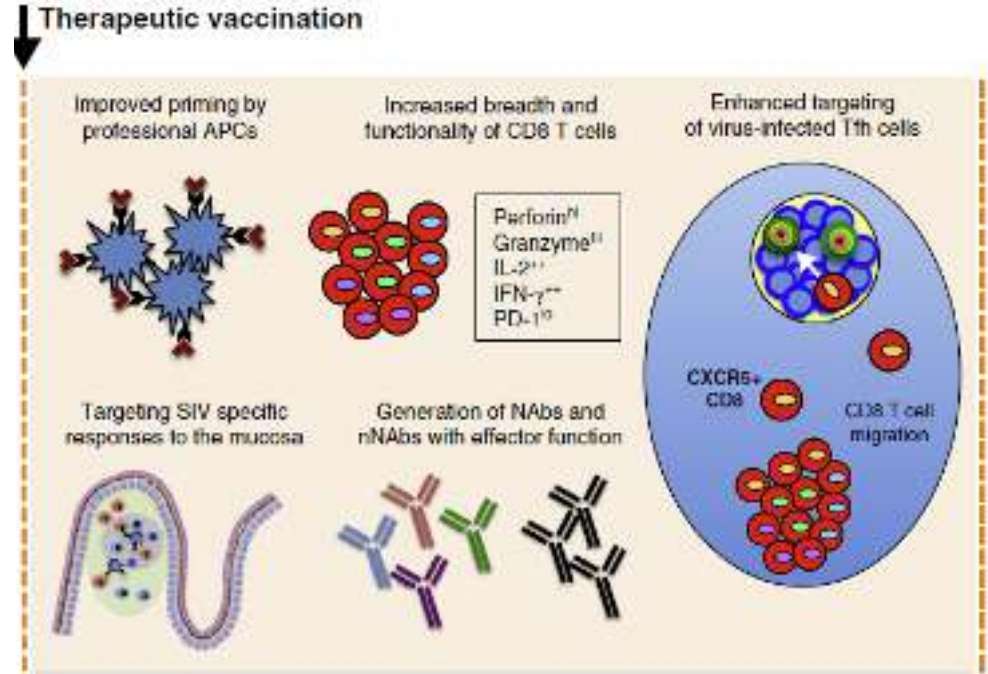
- **Latent rezervuarı eradike edecek ya da baskılayacak terapötik aşular**  
Anti-HIV immünitesinin işlev ve yaygınlığını arttıracak aşular
- **Pasif bağışıklama**



# Terapötik aşular

## Terapötik aşı hedefleri:

- Anti-viral CD8+ T hücreleri (CTL)
- CD4+ T hücreleri
- Nötralizan antikorlar
- multi-fonksiyonel T hücre (uzun süreli progresse olmayanlarla ilişkili) üretimi
- CD8 T hücre (B hücre foliküllerindeki foliküler T hücreleri hedef alacak) üretimi



# VIRAL CONTROL INDUCED BY HIVCONSV VACCINES & ROMIDEPSIN IN EARLY TREATED INDIVIDUALS

## Author(s):

Beatriz Mothe<sup>1</sup>, José Moltó<sup>2</sup>, Christian Manzardo<sup>3</sup>, Josep Coll<sup>1</sup>, Maria C Puertas<sup>1</sup>, Javier Martinez-Picado<sup>1</sup>, Tomas Hanke<sup>4</sup>, Bonaventura Clotet<sup>1</sup>, Christian Brander<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IrsiCaixa AIDS Rsr Inst, Badalona, Spain, <sup>2</sup>Fundació Lluita Contra la Sida, Badalona, Spain, <sup>3</sup>Univ of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>4</sup>The Jenner Inst, Oxford, UK

## Abstract Body:

The combined use of therapeutic vaccination and specific drugs that can reactivate latent reservoir virus (Kick and kill strategies) hold the promise to achieve a functional cure for HIV infection. The recently completed BCN01 vaccine trial (NCT01712425) consisted in a ChAd.HIVconsv and MVA.HIVconsv prime/boost vaccination in early treated individuals

BCN02-Romi (NCT02616874) is an ongoing single-arm proof-of-concept study enrolling 15 individuals rolled-over from BCN01 trial. After 3 years under viral suppression, all participants were immunized with MVA.HIVconsv (2x10E8 pfu), followed by three weekly-doses of romidepsin (RMD, 5 mg/m<sup>2</sup> BSA), and by a second MVA.HIVconsv vaccination. Participants underwent a monitored antiretroviral pause (MAP) and treatment was resumed if plasma viral load (pVL) increased >2,000 copies/ml.

- 15 hasta (14 kadın, 1 erkek)
- Ortalama yaş: 40 yıl
- Hastaların tümüne erken ART başlandı (ortalama 3 ay, maksimum: 5,5 ay).
- >3 - <4 yıl ART (INSTI içeren)
- Ortalama CD4: 728 hücre/mm<sup>3</sup> (minimum 416).

MVA.HIVconsv (2x10E8 pfu)  
aşı



3 romidepsin/hafta  
(RMD, 5 mg/m<sup>2</sup> BSA)



MVA.HIVconsv (2x10E8 pfu)  
aşı



17. haftada ART kesildi

- 13 hastanın tedavisi kesildi.
- 8 hastada ilk 4 haftada viral yük eski düzeylere yükseldi.
- **5 hastada (%38) viral yük düşük düzeylerde kaldı (< 200 kopya/ml)**  
Proviral DNA düzeyleri daha düşük  
Yüksek düzeyde korunmuş bölgelere karşı artmış immünite

---

**1. hasta**

**6 hafta ART'siz**

**2. hasta**

**12 hafta ART'siz**

**3. hasta**

**19 hafta ART'siz**

**4. hasta**

**20 hafta ART'siz**

**5. hasta**

**28 hafta ART'siz**

---

# Pasif bağışıklama

- **Monoklonal HIV'e özgül nötralizan antikorların pasif infüzyonu**
  - Hücreler arası HIV yayılımını engellemek
  - Antikor bağımlı hücre aracılıklı sitotoksiste ve/veya viral inhibisyon ile enfekte hücreleri eradike etmek

# NEWS RELEASES

Wednesday, February 15, 2017

## NIH research helps explain how antibody treatment led to sustained remission of HIV-like virus



Scientists at the National Institutes of Health have found that the presence of the protein alpha-4 beta-7 integrin on the surface of HIV and its monkey equivalent — simian immunodeficiency virus, or SIV — may help explain why an antibody protected monkeys from SIV in previous experiments.

*“...our team found that anti-alpha-4 beta-7 antibody binds not only to cells but also to HIV and SIV.”*

### Institute/Center

[National Institute of Allergy and Infectious Diseases \(NIAID\)](#)

### Contact

[Laura S. Leifman](#)

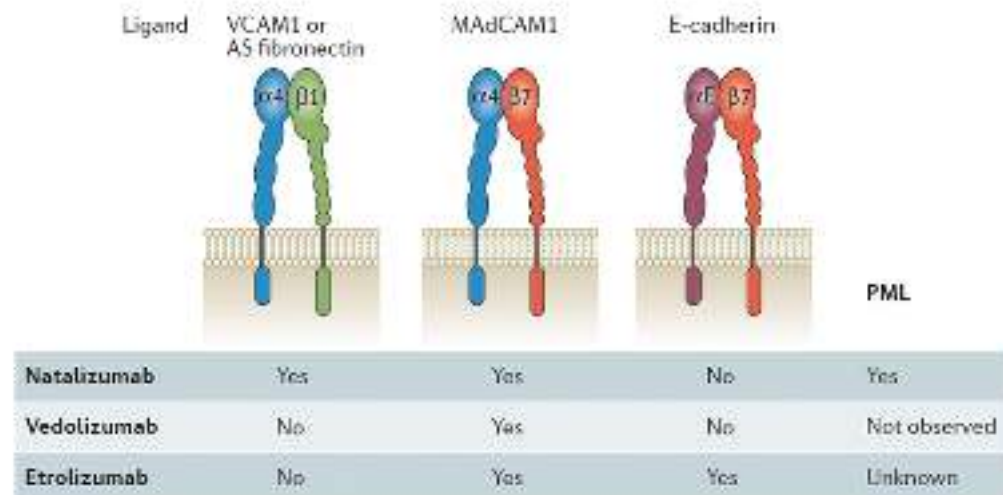
301-402-1663

### Connect with Us

- [Subscribe to news releases](#)
- [RSS Feed](#)



- **alpha-4 beta-7 integrin** immün sistem hücreleri üzerinde yoğun olarak bulunan bir reseptör
- HIV ve SIV bu reseptörleri taşıyan hücreleri enfekte ediyor.



## HIV ve SIV yüzeyinde de alpha-4 beta-7 integrin mevcut mu??

- HIV ve SIV konak hücrelerden tomurcuklanarak salınırken alpha-4 beta-7 integrinin yoğun olduğu bölgeden ayrıldığı için bu reseptörleri de zarf yüzeyine almış oluyor.
- HIV ve SIV yüzeyinde yer alan protein alpha-4 beta-7 integrin eşdeğer

Fauci ve ark.'nın 2014-2016 yılları arasında laboratuvarlarında yürüttükleri çalışma sonuçları:

alpha-4 beta-7 integrine karşı laboratuvar ortamında oluşturulan antikolar



SIV'in enfekte olmayan maymunlara bulaşı azaltıyor

enfekte maymunlarda SIV remisyonuna yol açıyor

18 rhesus makak maymunun SIV ile enfeksiyonu



5 hafta sonra

ART (plan: 90 gün)

9 hafta  
sonra

9 hafta  
sonra

11 maymuna 23 hafta boyunca  
3 haftada 1 kez alpha-4 beta-7  
integrin antikor infüzyonu

7 maymuna 23 hafta boyunca  
3 haftada bir kez plasebo antikor  
infüzyonu



32 haftanın sonunda tüm tedaviler  
kesildi.



3 maymunda antikor gelişimi  
8 maymunda ART kesildikten sonra  
23 ay boyunca SIV kan ve GIS'te  
saptanamaz düzeyde

ART kesildikten 2 ay sonra viral  
rebound

# ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Try our beta test site](#)

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) | [About Clinical Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About This Site](#)

Home > Find Studies > Study Record Detail

Text Size ▾

## Vedolizumab (Anti-alpha4beta7) in Subjects With HIV Infection Undergoing Analytical Treatment Interruption

**This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))**

*Verified December 1, 2016 by National Institutes of Health Clinical Center (CC)*

**Sponsor:**

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

**Information provided by (Responsible Party):**

National Institutes of Health Clinical Center (CC) ( National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) )

**ClinicalTrials.gov Identifier:**

NCT02788175

First received: May 28, 2016

Last updated: January 24, 2017

Last verified: December 1, 2016

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

### ▶ Purpose

Background:

In most people infected with human immunodeficiency virus (HIV), their immune system cannot control HIV infection. They need drugs called combination antiretroviral therapy (cART) to control the HIV. When people stop cART treatment, their immune system cannot control the infection again. They can also become resistant to cART and have lasting side effects. Researchers want to test if the drug vedolizumab is effective at

# Gen terapileri

# Gen terapileri

- **Enfeksiyon ilişkili özgül genleri modifiye ederek hücreleri HIV'e dirençli hale getirmek**  
Kemik iliği nakli ile CCR5-defektif hematopoetik hücrelerle repopülasyon sağlamak
- **Entegre olan provirüsün eksizyonu**

# Gen terapileri

## Genetik materyalde

- modifikasyon
- parçalanma
- eklemeler..

## Nükleazlar, rekombinazlar, RNAiler....

Transcription activator-like effector nucleases (TALENs)

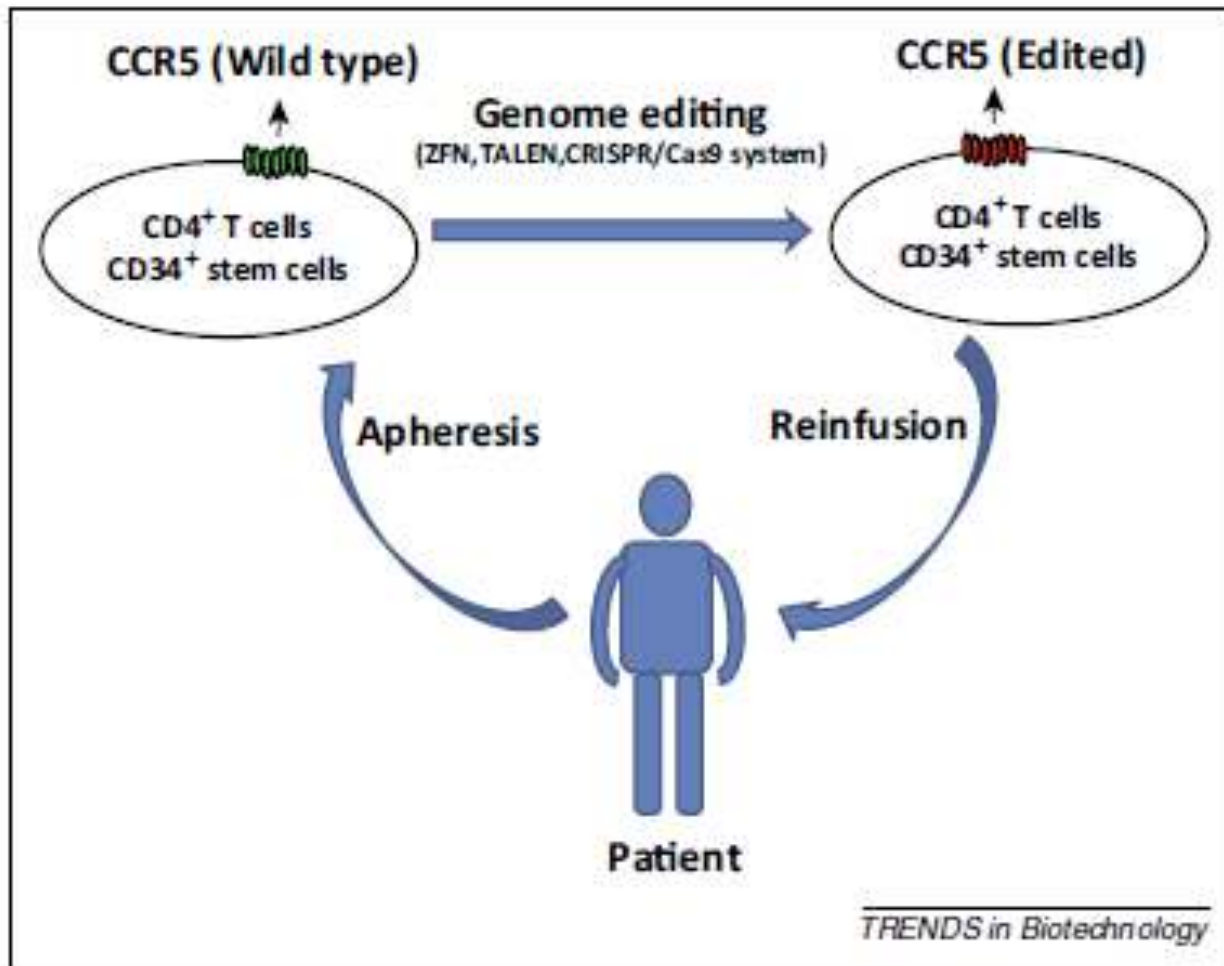
Zinc-finger nucleases (ZFNs)

Clustered regularly interspaced palindromic repeats (CRISPR)/

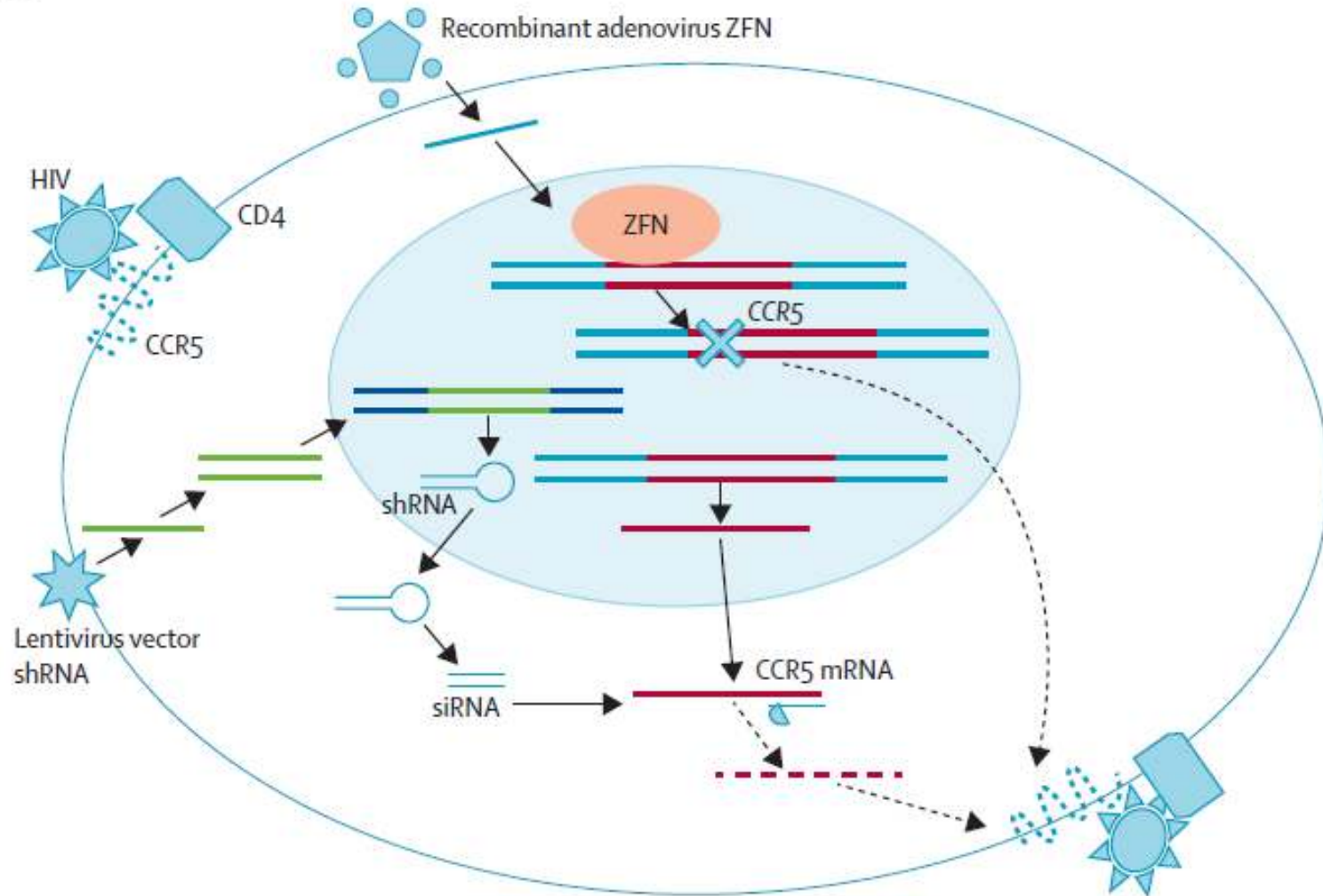
CRISPR-associated protein 9 (Cas9)

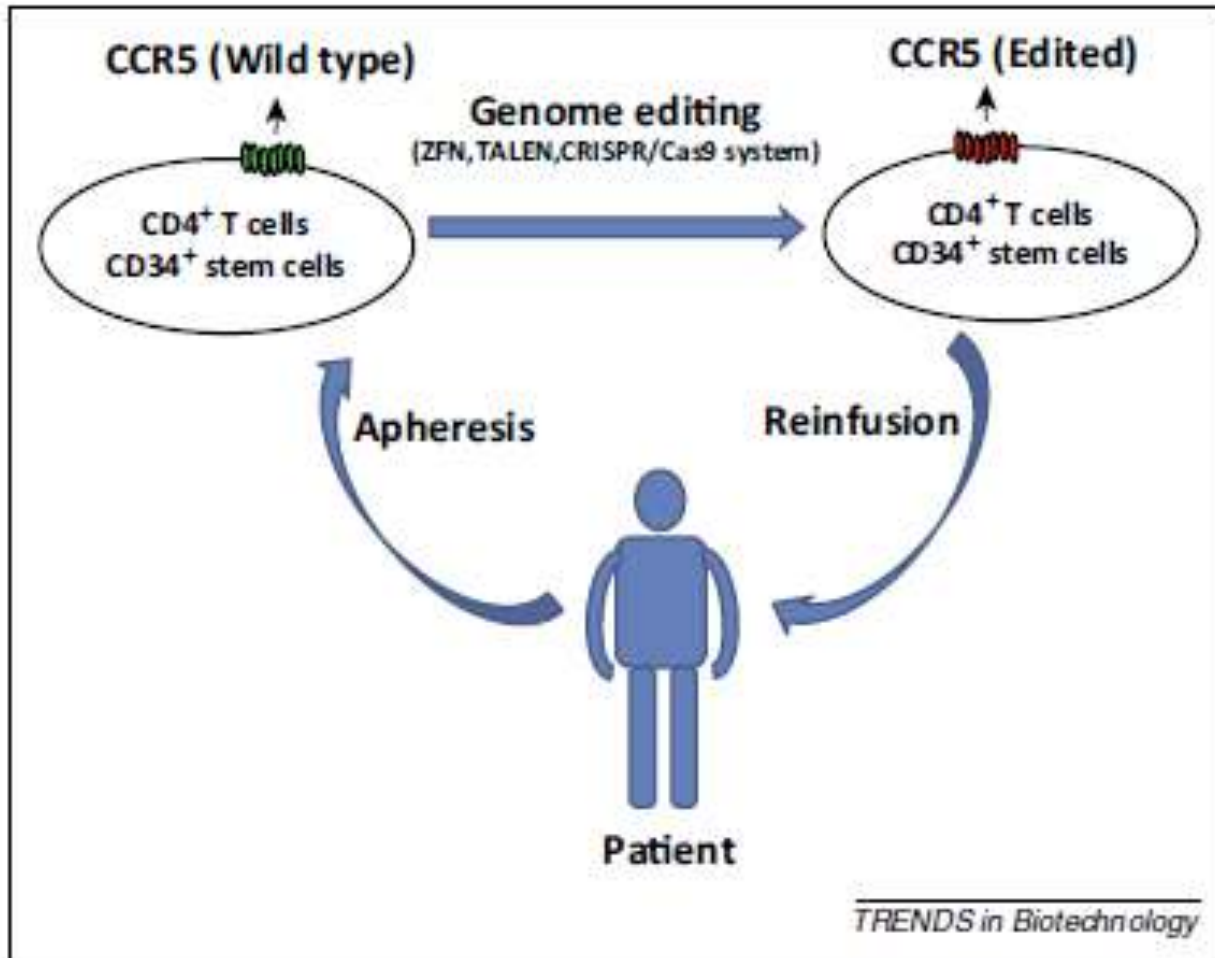


# HIV enfeksiyonuna ya da replikasyona dirençli hücre üretimi



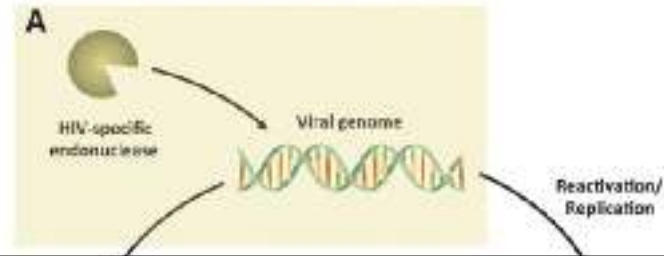
A



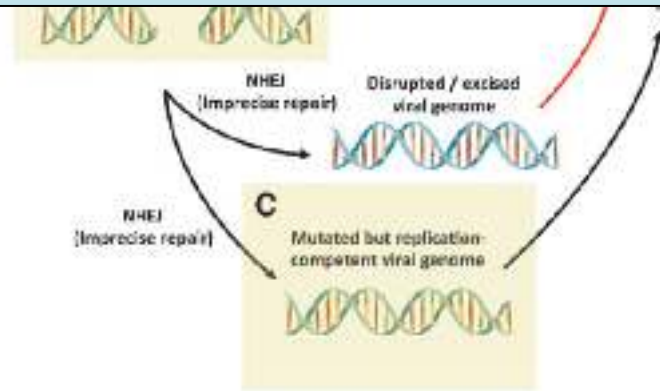


Original HIV'e duyarlı hücrelerin eradikasyonu için kemoterapi gerekli

# Proviral DNA eliminasyonu



Latent hücrelerdeki proviral DNA'ya ulaşım sorunu  
(1/milyon CD4 + T hücre)



NATURE | NEWS



## Hidden HIV reservoirs exposed by telltale protein

The discovery helps to identify dormant infected cells and could one day lead to a cure.

[Amy Maxmen](#)

15 March 2017

 [Rights & Permissions](#)





Virologists lack even basic knowledge of the reservoir, because latently infected cells are exceedingly hard to find in the body. It was Benkirane's quest to solve that problem that led him and his team to the CD32a protein marker. The researchers exposed resting T cells to fluorescently tagged HIV in the lab, and searched for differences in gene expression between cells infected by the marked virus, and those that weren't. A subset of the quiescent infected cells turned on a gene, which coded for CD32a, that was almost undetectable in uninfected cells. The researchers also determined that the protein is not expressed at significant levels in cells actively producing HIV.

Using an antibody that sticks to CD32a, the researchers then pulled cells expressing the protein out of human blood samples from HIV-infected people. As expected, these were quiescent T cells harbouring HIV. "You absolutely could not have done that before now," Benkirane says.

### **Exposure**

Deeks hopes that the new protein target, or biomarker, accelerates research on a cure, in the same way that tests to measure the amount of virus in a sample helped to develop antiretroviral therapy in the late 1990s.

The next steps will be to replicate the findings by screening blood from patients of different genders, ethnicities, ages and stages of the disease, says Tony Fauci, director of the US National Institute of Allergies and Infectious Disease in Bethesda, Maryland. Scientists will also test tissues

# Gelecek...

- Terapötik aşı+/-HDAİ
- İmmunomodülatuvar moleküller:  
TLR agonistleri, anti-PD-1/PD-L1 antikorları
- Kronik enflamasyonu baskılayıcı tedaviler

# Gelecek...

- Heterodimerik interlökin-15 ile tedavi CD8+ T ve NK hücrelerin sayısının artmasına yol açarak aktive olmuş enfekte hücreler yok edilebilir
- Regulator T hücre (Tregs) depleksyonu + dendritik hücre temelli aşı

.....





ART

+

Korunma



Koruyucu aşı

+

Kür



HIV/AIDS pandemisinin sonu

**TEŞEKKÜR EDERİM**