

Erradicación del VIH

Dr. Santiago Perez Patrigeon MD, PhD

Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

El paciente Berlin

Timothy Roy Brown

- Hombre 40 años
- Dx HIV, más de 10 años
- HAART: TFV + FTC + EFV
- CD4: 415 y CV: <40
- Nignuna enfermedad oportunista
- 2006: Dx LMA...
- QT: 2 ciclos inducción + 1 ciclo consolidación
- Remisión temporal
- 2008: recurrencia
- TMO
 - (donador $\Delta 32/\Delta 32$)...

“I last took my HIV medications on the day of my stem cell transplant.”

El paciente Berlin

Timothy Roy Brown

- LMA en remisión
- No HAART desde entonces
- No rebote de carga viral
- No evidencia de VIH
 - En mucosa rectal
 - En LCR
 - En Bx ganglio
- Reemplazo de linfos por linfos del donador



<http://timothyrbrown.com>

Cura absoluta

lecciones aprendidas



Cura absoluta

lecciones aprendidas

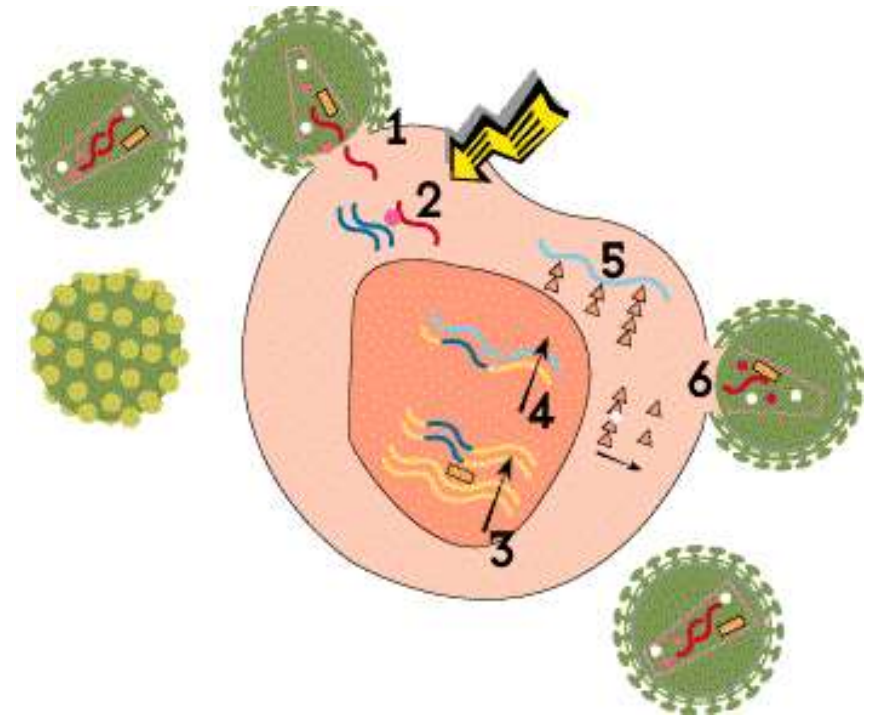
1. Si se puede...



Cura absoluta

lecciones aprendidas

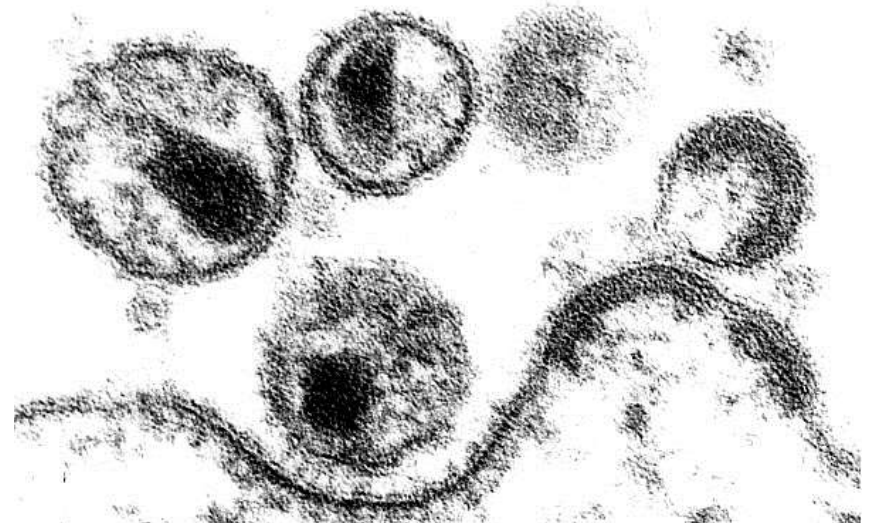
1. Si se puede...
2. Hay que eliminar el reservorio



Cura absoluta

lecciones aprendidas

1. Si se puede...
2. Hay que eliminar el reservorio
3. Hay que impedir la entrada del virus



Pero...

- Procedimiento muy riesgoso!
 - 25% de mortalidad
- Poco práctico y costoso
 - No extrapolable
- y si lo hacemos de nuevo?...
 - Cillo A, et al. Poster 154 CROI 2012



Two more men with HIV now virus-free. Is this a cure?

By Maggie Fox

NBC News

updated 7/26/2012 2:51:07 PM ET



By RYAN JASLOW / CBS NEWS / July 27, 2012, 3:09 PM

Bone marrow transplant eliminates HIV traces from two patients' DNA: Call it a cure?



Jul 26, 2012 3:06pm

Two More Patients
HIV-Free After
Marrow Transplant
By LIZA McCLELLAN, M.D.

THE INQUISITR

HIV Cured In Two Men Following Bone Marrow Transplant

By James Johnson



**XIX INTERNATIONAL AIDS
CONFERENCE JULY 22 - 27
WASHINGTON DC USA**

TURNING THE TIDE TOGETHER

THAA0101 - Oral Abstract

Long-term reduction in peripheral blood HIV-1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in two HIV-positive individuals

Presented by Timothy J. Henrich (United States).

T.J. Henrich^{1,2}, G. Sciaranghella³, J.Z. Li^{1,2}, S. Gallien⁴, V. Ho^{2,5}, A.S. LaCasce^{2,5}, D.R. Kuritzkes^{1,2}

¹Brigham and Women's Hospital, Boston, United States, ²Harvard Medical School, Boston, United States, ³Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Boston, United States, ⁴Hopital Saint-Louis, Paris, France, ⁵Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States

Patient	Sample Collection Time (months from allogeneic SCT)	Total HIV-1 DNA (copies/million PBMCs)	2-LTR HIV-1 DNA (copies/million PBMCs)	Plasma HIV-1 RNA (copies/ml)
A	-0.5 (pre-SCT)	144	ND	<3
A	2	87	ND	<3
A	8	ND	ND	<3
A	14	ND	ND	<3
B	-0.2 (pre-SCT)	96	ND	<3
B	3	281	ND	<3
B	9	ND	ND	<3
B	17	ND	ND	<3

ND = Target Not Detected

[Quantification of Peripheral Blood HIV Reservoirs]

towards an



cure

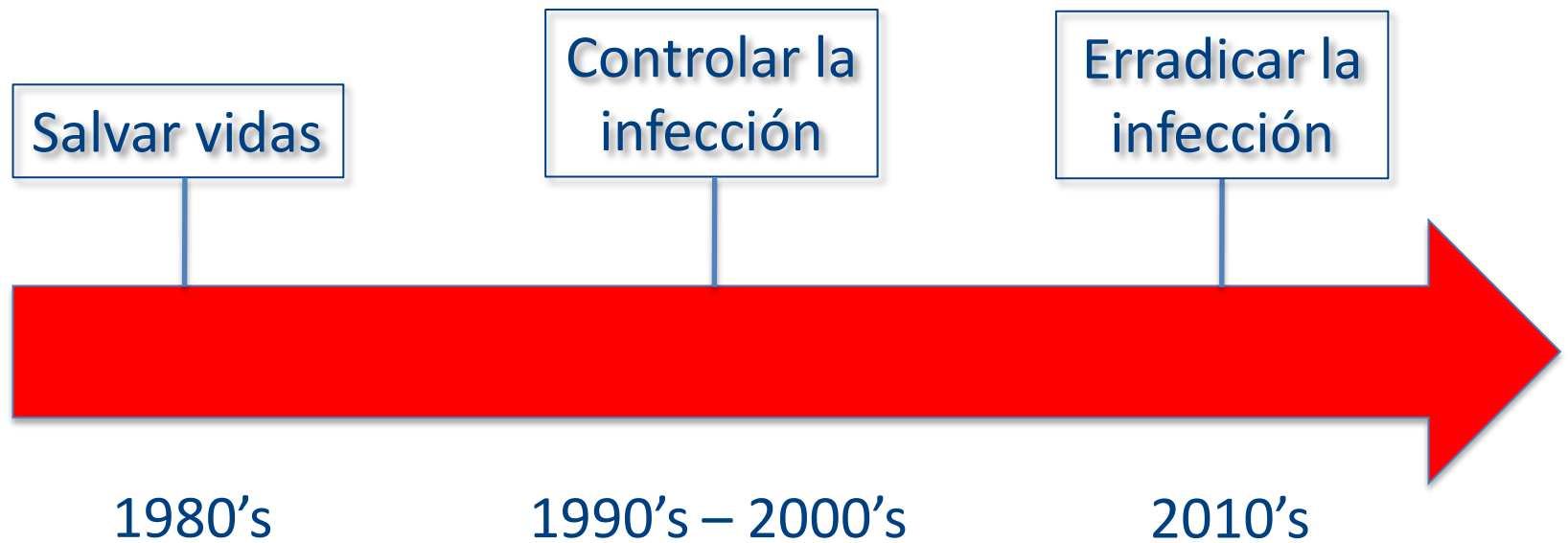
people focused
science driven

CONTRIBUTORS: The International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure

Brigitte Autran, Ben Berkhout, Françoise Barré-Sinoussi, Moncef Benkirane, Scott Cairns, Nicolas Chomont, Tae-Wook Chun, Melissa Churchill, Steven G. Deeks, Michele Di Mascio, Christine Katlama, Alain Lefeuvre, Alan Landay, Michael Lederman, Sharon Lewin, Frank Maldarelli, David Margolis, Martin Markowitz, Javier Martinez-Picado, John Mellors, Santiago Moreno, James Mullins, Una O'Doherty, Sarah Palmer, Marie-Capucine Penicaud, B. Matija Peterlin, Guido Poli, Anna Laura Ross, Jean-Pierre Routy, Christine Rouzioux, Guido Silvestri, Mario Stevenson, Amalio Telenti, Carine Van Lint, Eric Verdin, Ann Woolfrey, John Zaia.

Tratamiento de la enfermedad por VIH

Cambio de paradigma?

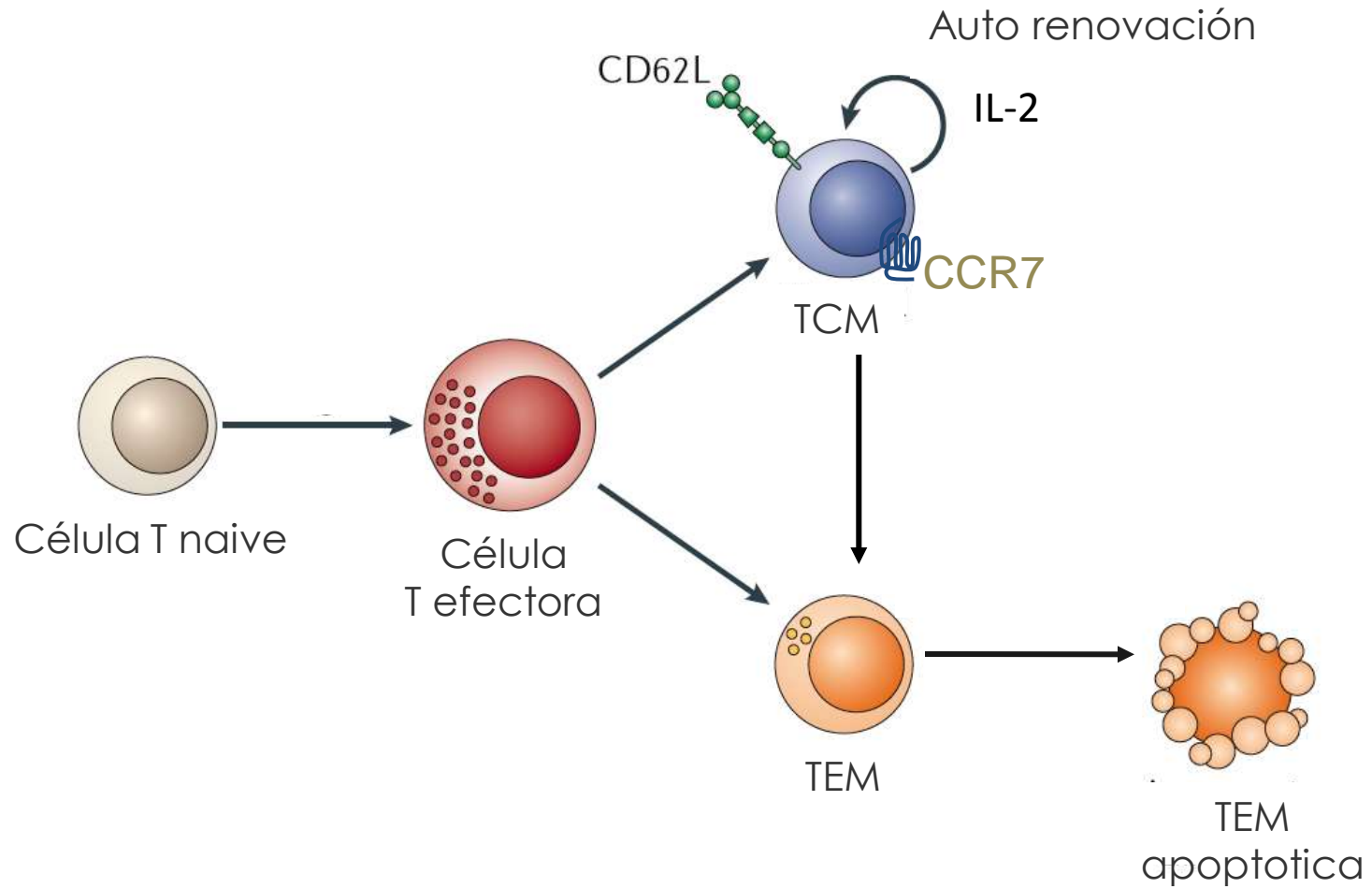


Erradicación del VIH

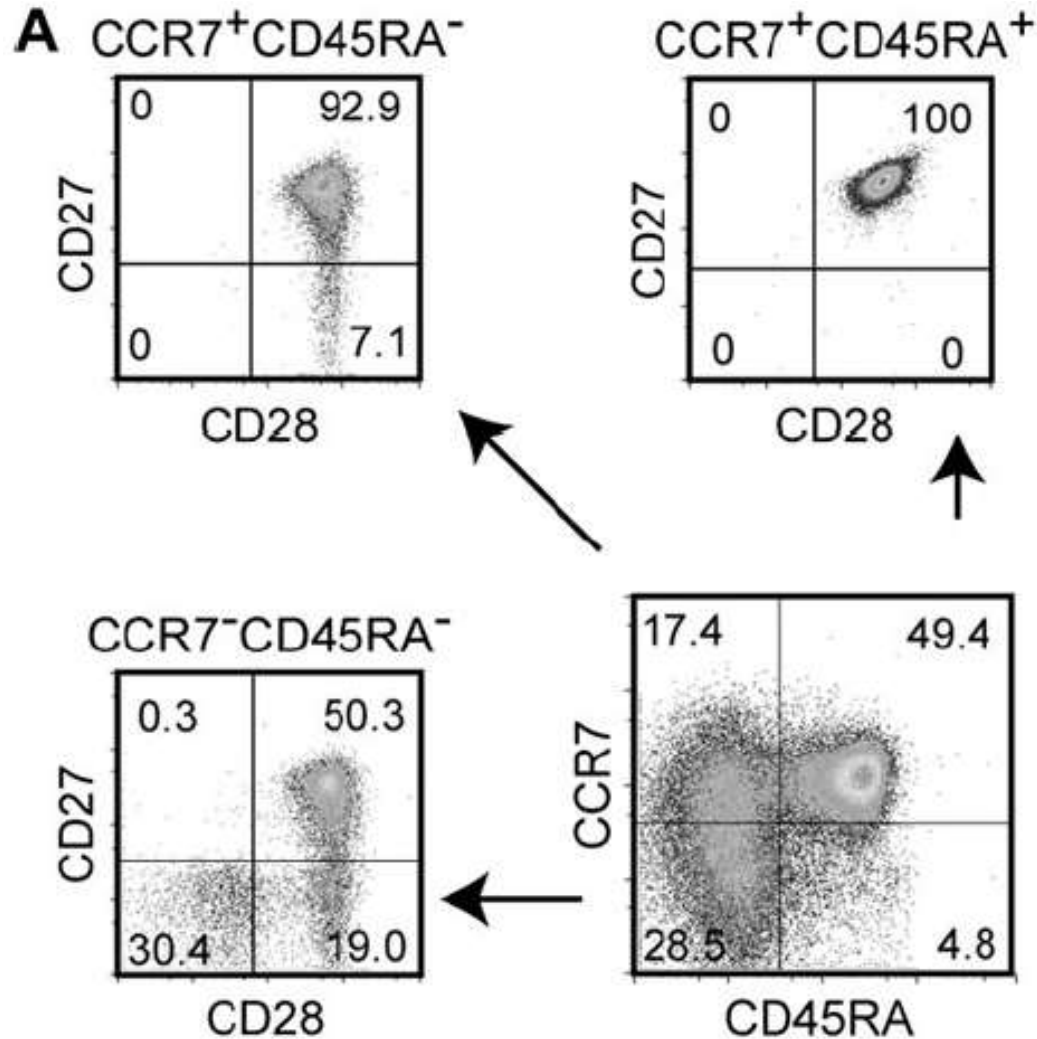
obstáculos

- Células con infección latente
- Replicación viral persistente
- Reservorios anatómicos

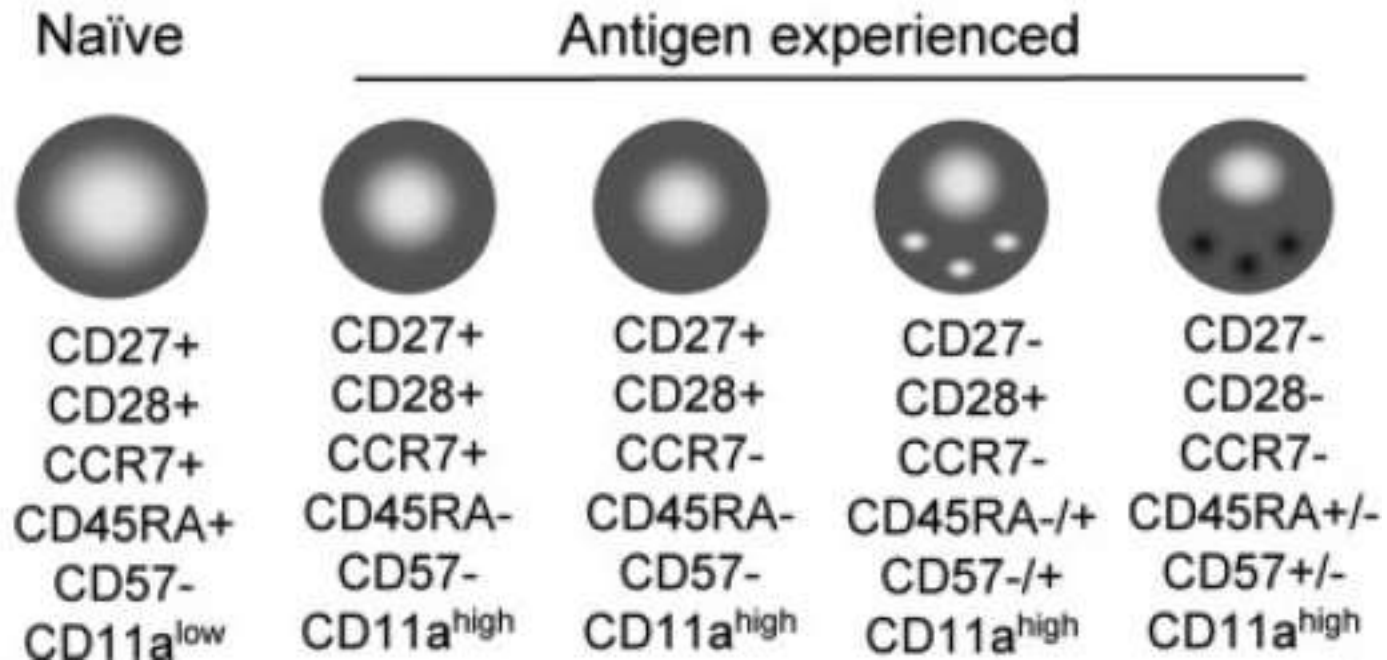
Modelo de diferenciación de T CD4+



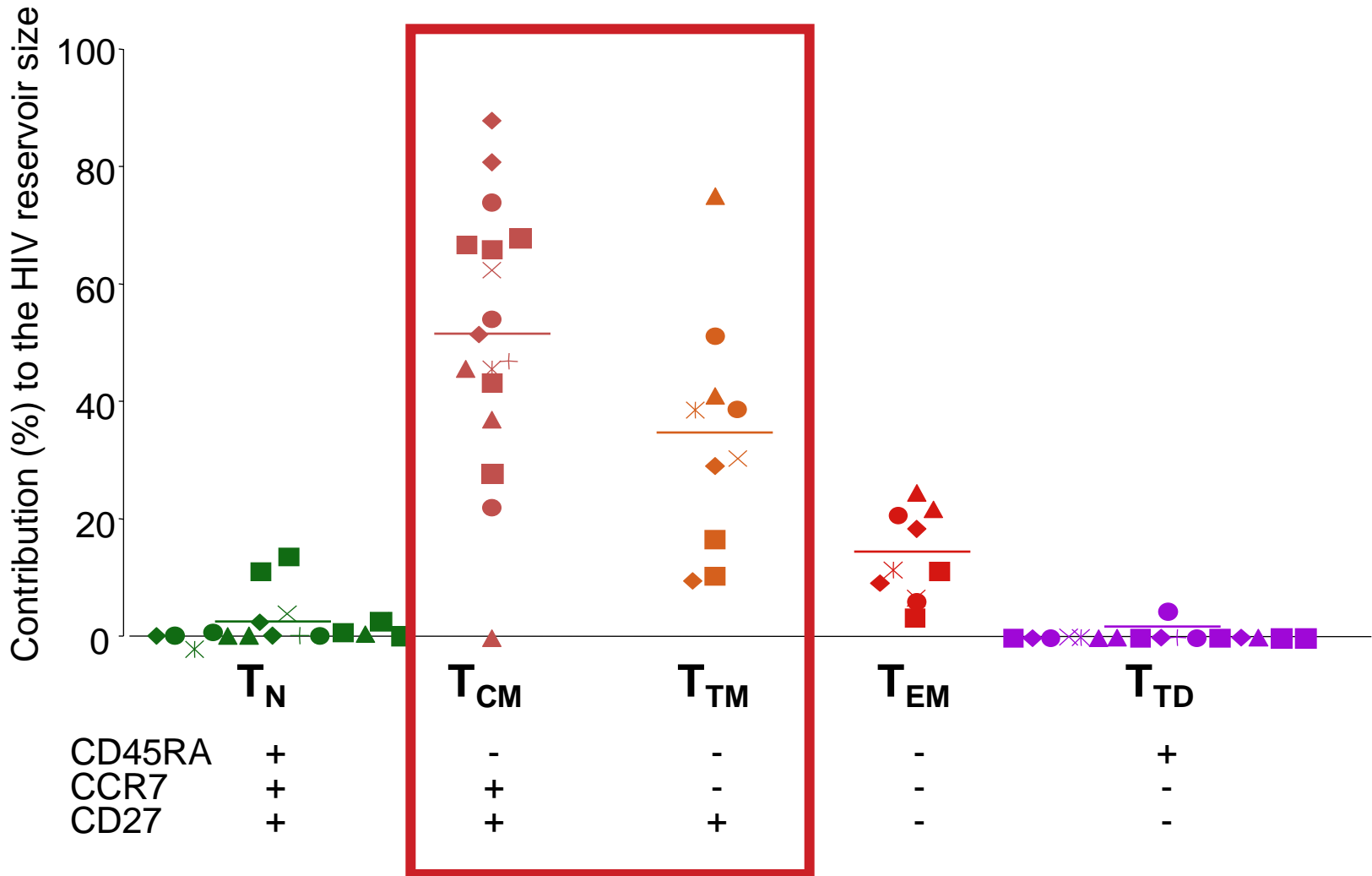
Subtipos de linfocitos T CD4+



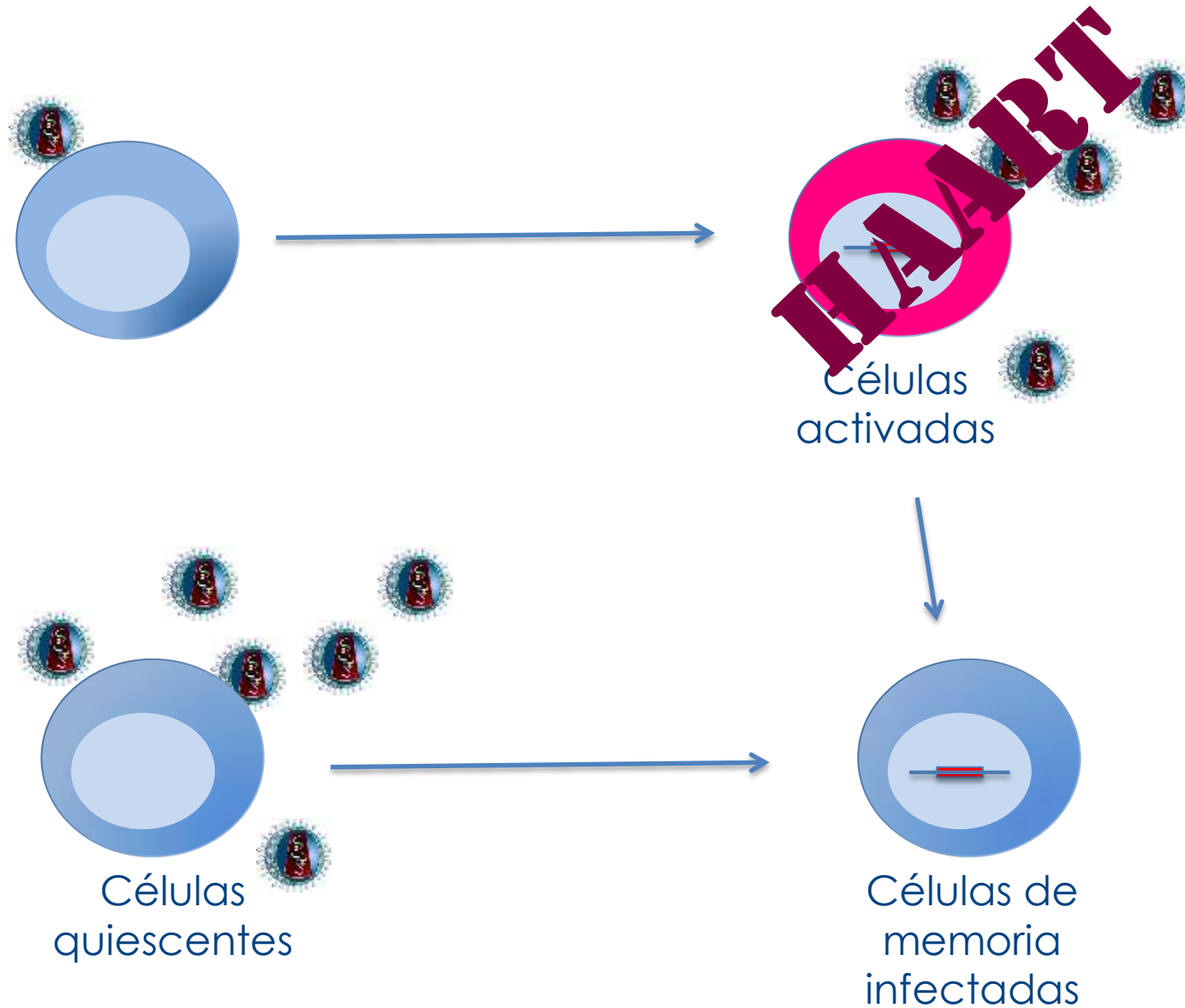
Subtipos de linfocitos T CD4+



El reservorio está en las células T_{CM} y T_{TM}



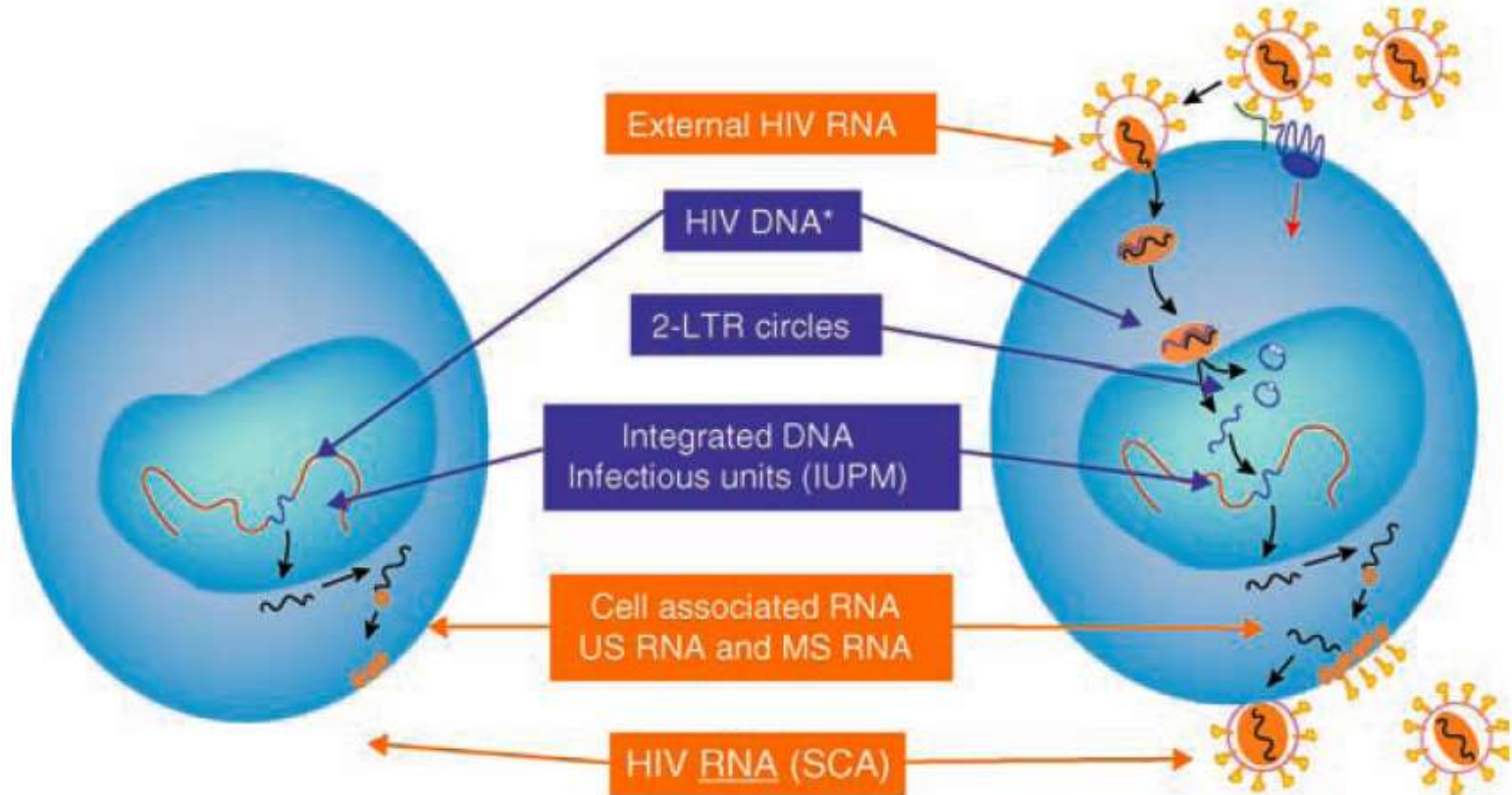
Como se establece la latencia?



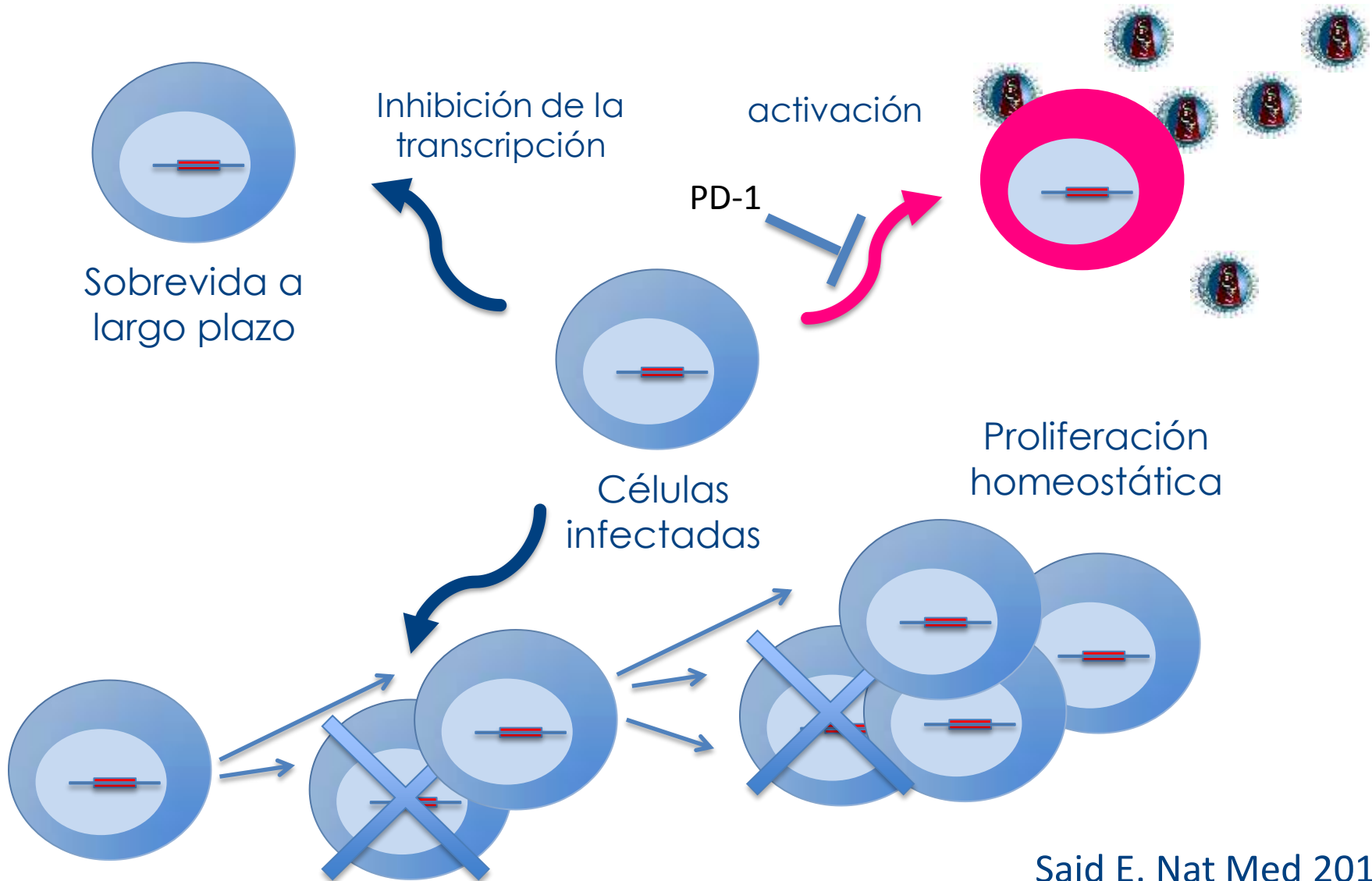
Como se mide el reservorio?

Infección latente

Infección activa



Como se mantiene la latencia?

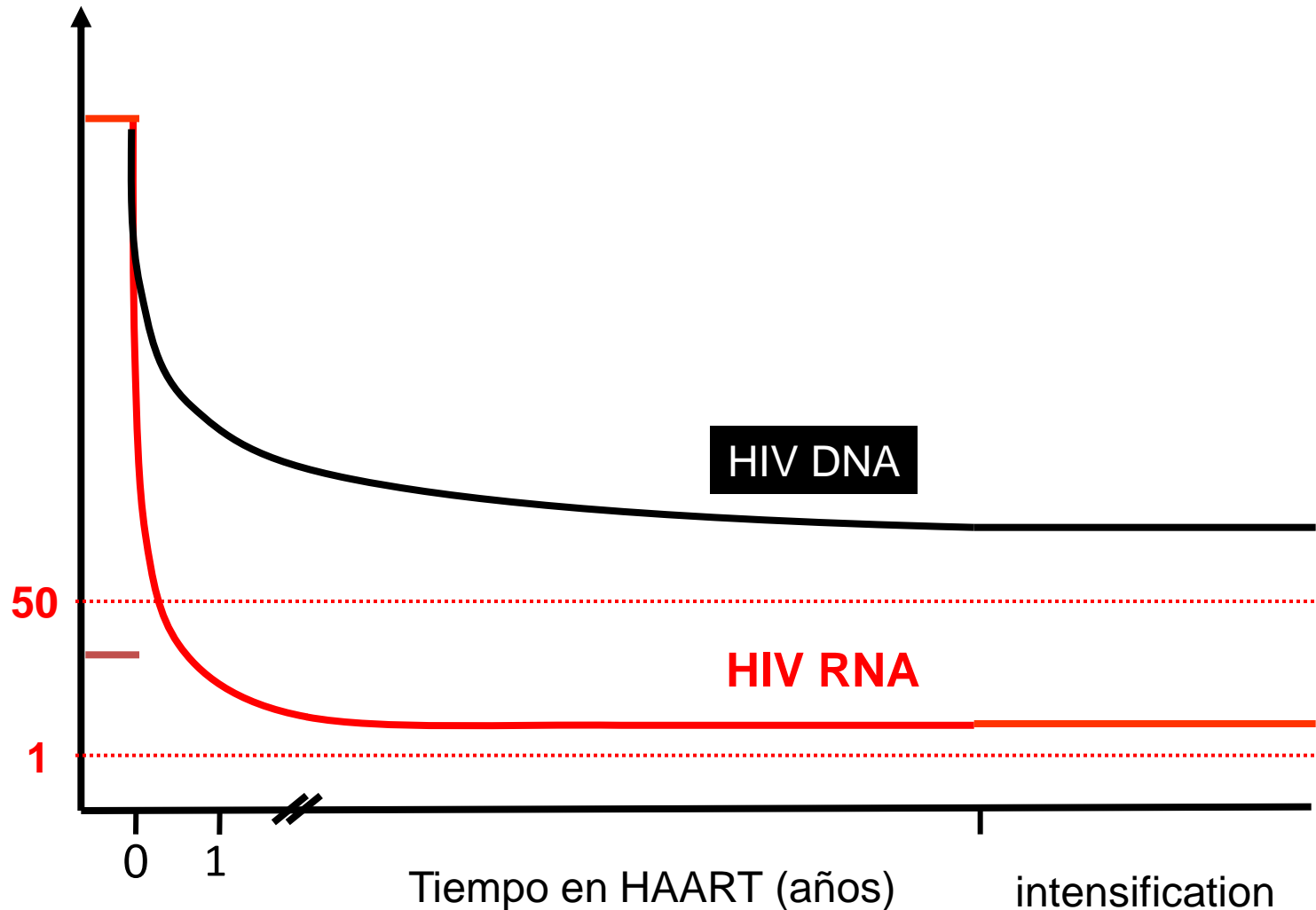


Estrategias de erradicación (...y cura?)

- Eliminar la replicación residual
 - Optimización de HAART
 - Tratamiento *ultra*-temprano
- Eliminar a las células con infección latente
 - Romper la latencia
 - Quimioterapia mieloablativa (TMO,...)
- Volver las células resistentes a la infección
 - Suprimir la expresión de CCR5

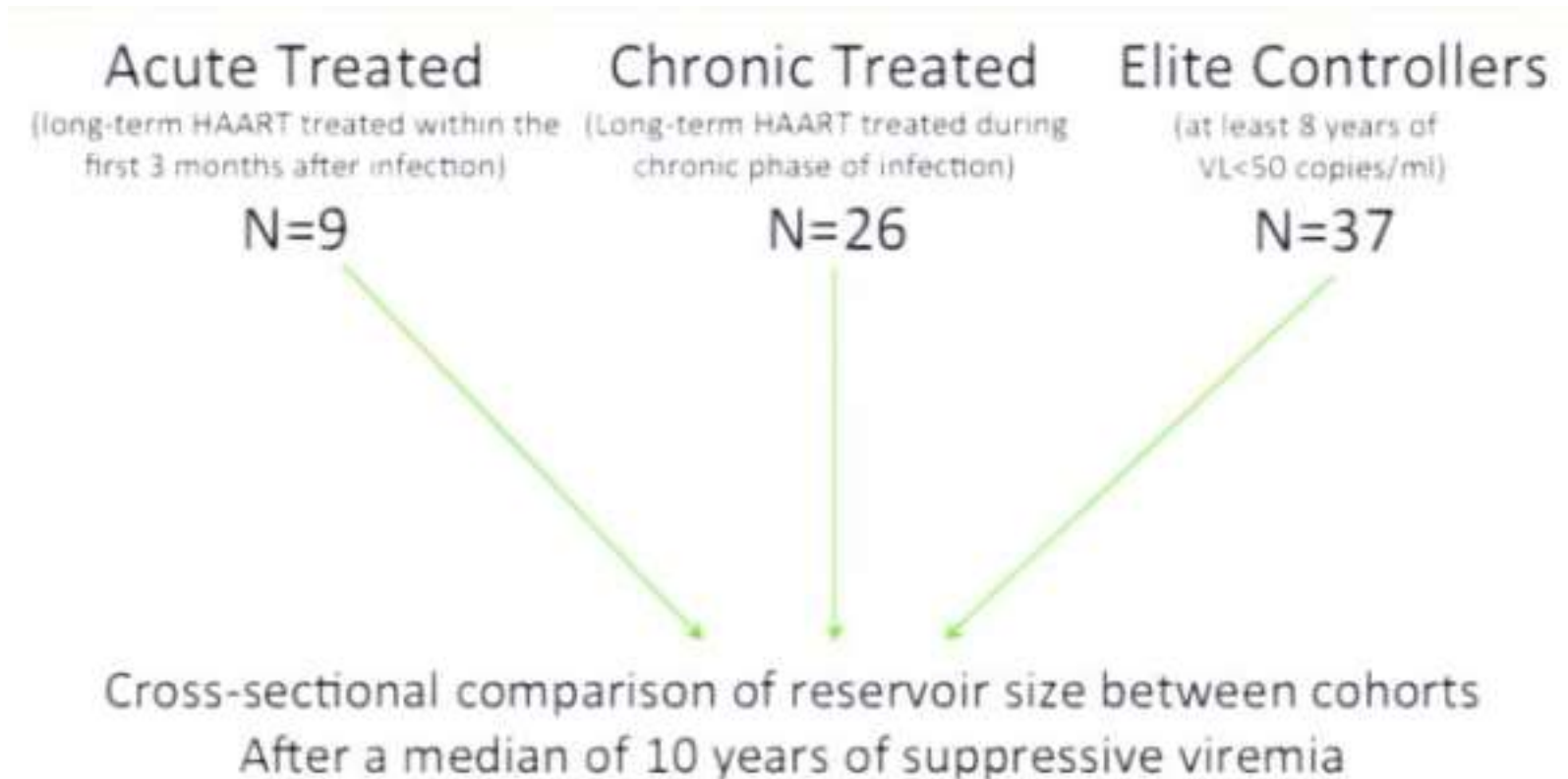
La intensificación del Tx no modifica el ARN ni el ADN viral

HAART + T20 o LPV/r o RLV



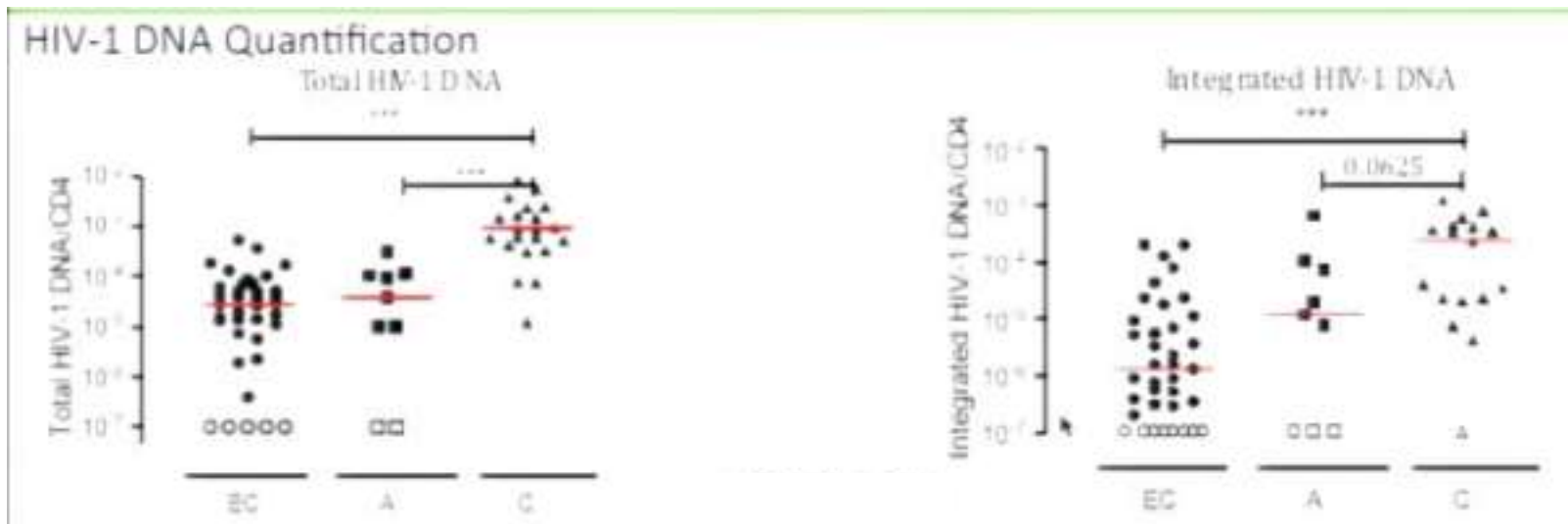
Tratamiento en agudo

impacto en el reservorio

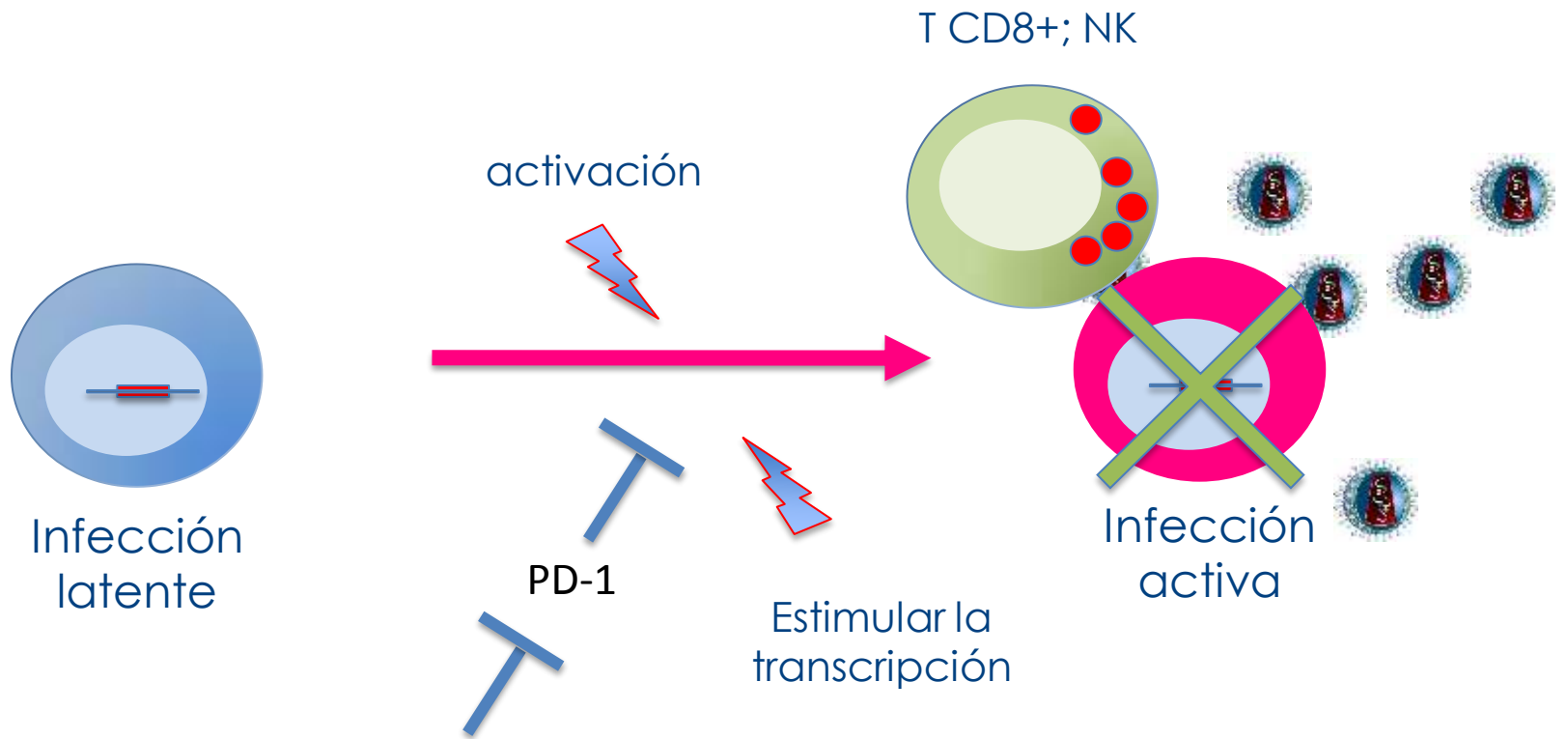


Tratamiento en agudo

disminución en el ADN integrado

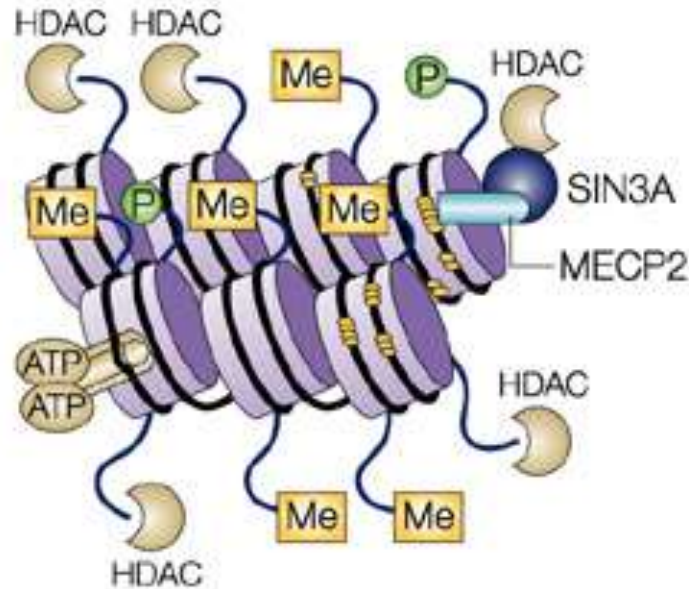


Como romper la latencia?

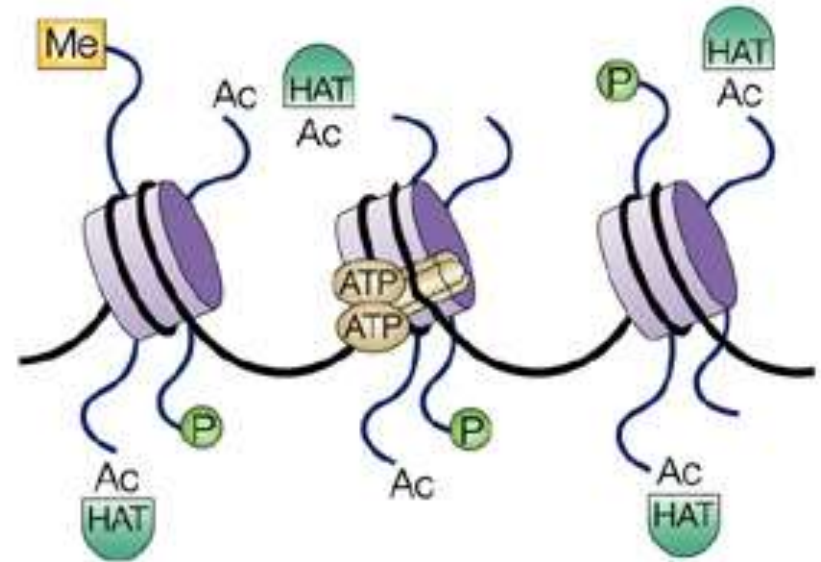


+HAART

La transcripción también esta regulada por la conformación de la cromatina



Desacetilación =
cromatina cerrada =
inibición de la transcripción =
LATENCIA



Acetilación =
cromatina abierta =
Transcripción =
REPLICACIÓN

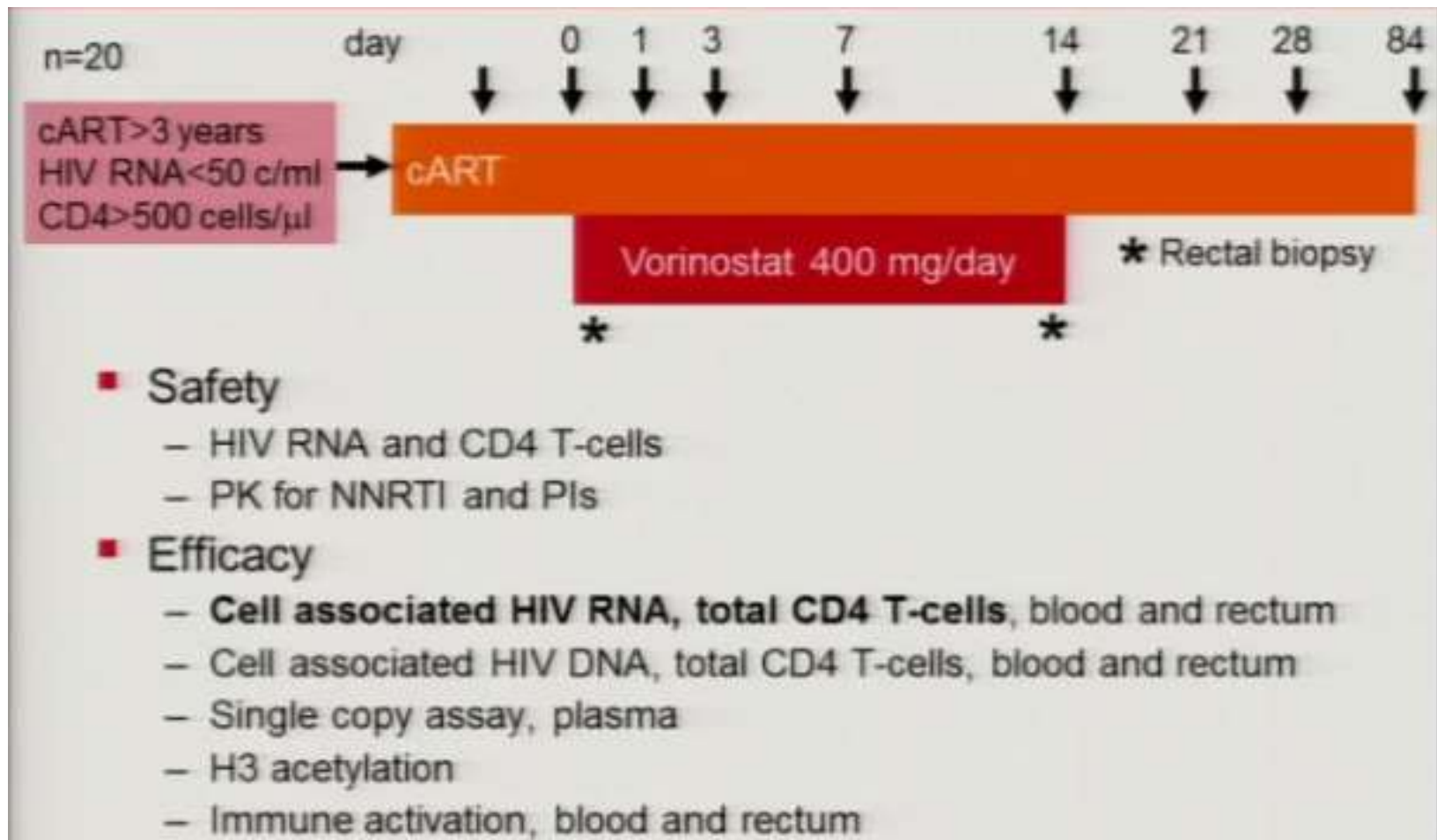
Fármacos que rompen la latencia

- Inibidores de Desacetilasa de histonas
 - Selectivos para clase I: Vorinostat (SAHA)
 - No selectivos: Tricostatin A (TSA), ácido valpróico
- Activadores de NFκB
 - Prostratina
 - PMA
 - TNF
- Moduladores de Akt/HEXIM-1
 - Hexametil bisacetamida (HMBA)
- Inibidores de metiltransferasa
- Estimuladores de Jak/Stat
 - IL-7

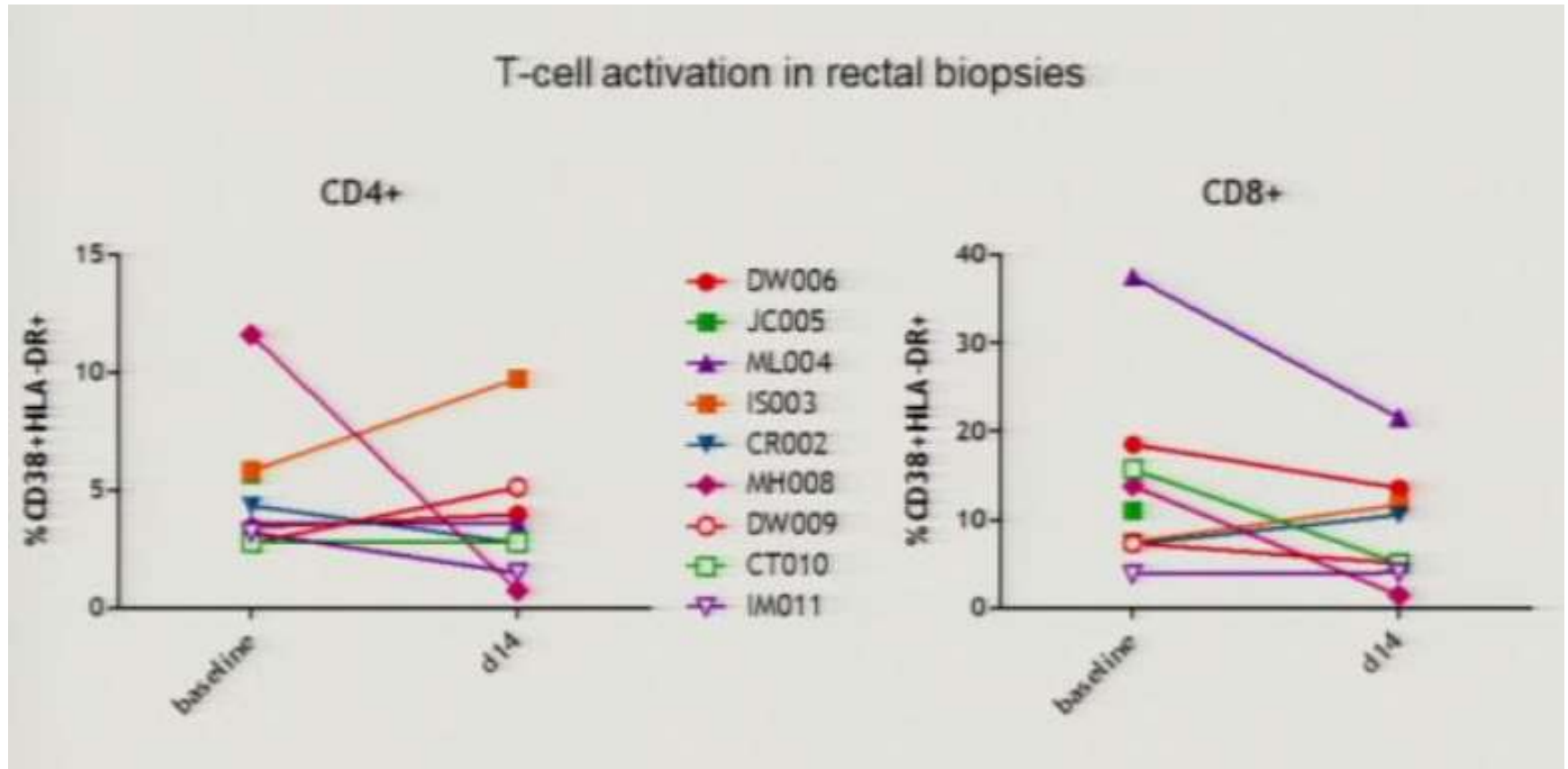
Ensayos clínicos de drogas anti-latencia

	Mechanism of action	Drug	Current clinical trial phases	Licensed	Number of trials registered ^a (non-HIV indications)	Number of trials registered ^b (for HIV latency)	Effect on latent HIV (evaluated in vitro)	References	
Latent HIV activators	Histone deacetylase inhibitors	Vorinostat	I, II, III	Yes – CTCL	176	2 ^c	+	[54, 56]	
		Romidepsin	I, II, III	Yes – CTCL	32		N/A		
		Panabinstat	I, II, III		94		+	[68]	
		Entinostat	I, II, III		20		+	[68]	
		Belinostat	I, II		28		+	[99]	
		Givinostat	I, II		7		+	[55]	
		Other HDACi	I, II		> 26		–	[55, 69–72]	
		Methylation inhibitor	5'-azacytidine	I, II, III			52	+	[74, 75]
Immune modulators	Cytokine	Interleukin-7	I, II, III		20	1 ^d	+	[82, 84]	
	Anti-alcoholic	Disulfiram	I, II, III	Yes	95		1 ^e	+	[86•]
	Antibiotic	Minocycline	I, II, III	Yes	3			+	[90]
	Antirheumatic	Auranofin	I, II, III	Yes				+	(SIV) [100]
	Anti-PD-1	MDX-1106	I, II		9			+	[61]
	PKC modulator	Bryostatín	I, II		22			+	[79, 80•]

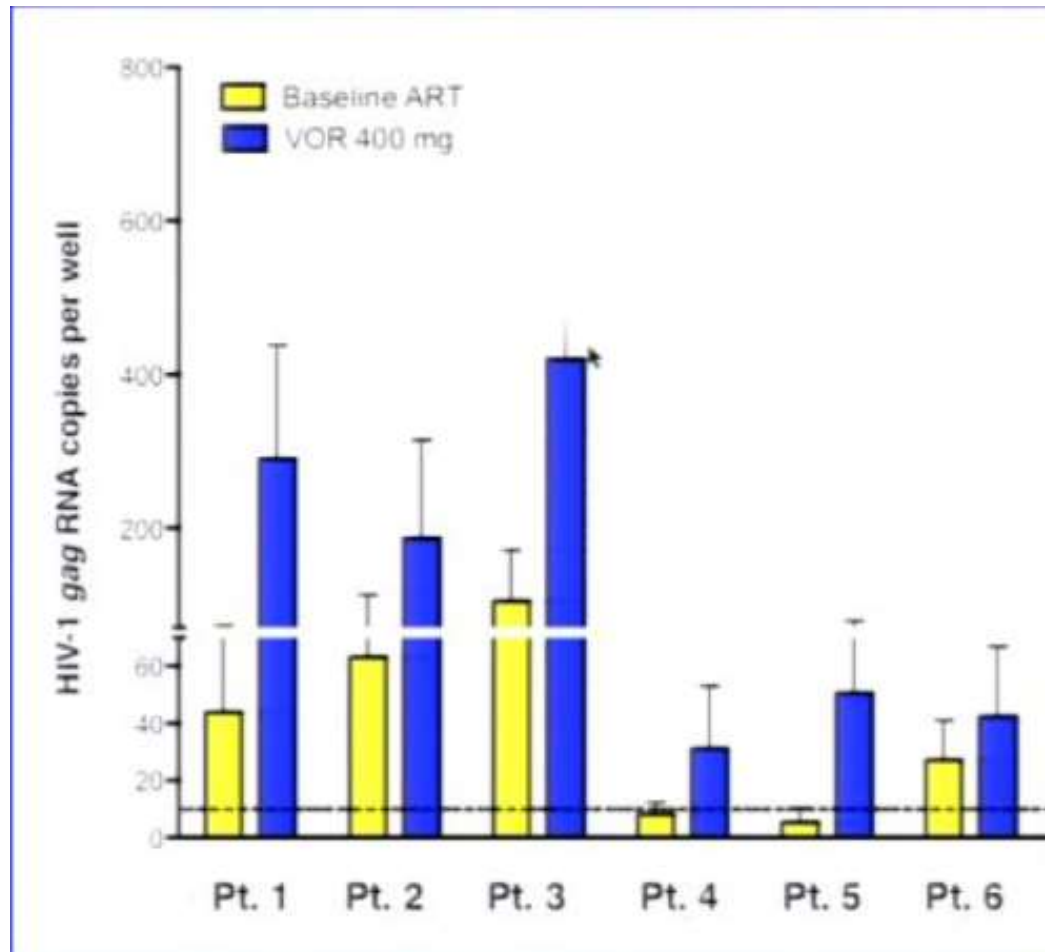
Seguridad y eficacia de Vorinostat (Australia)



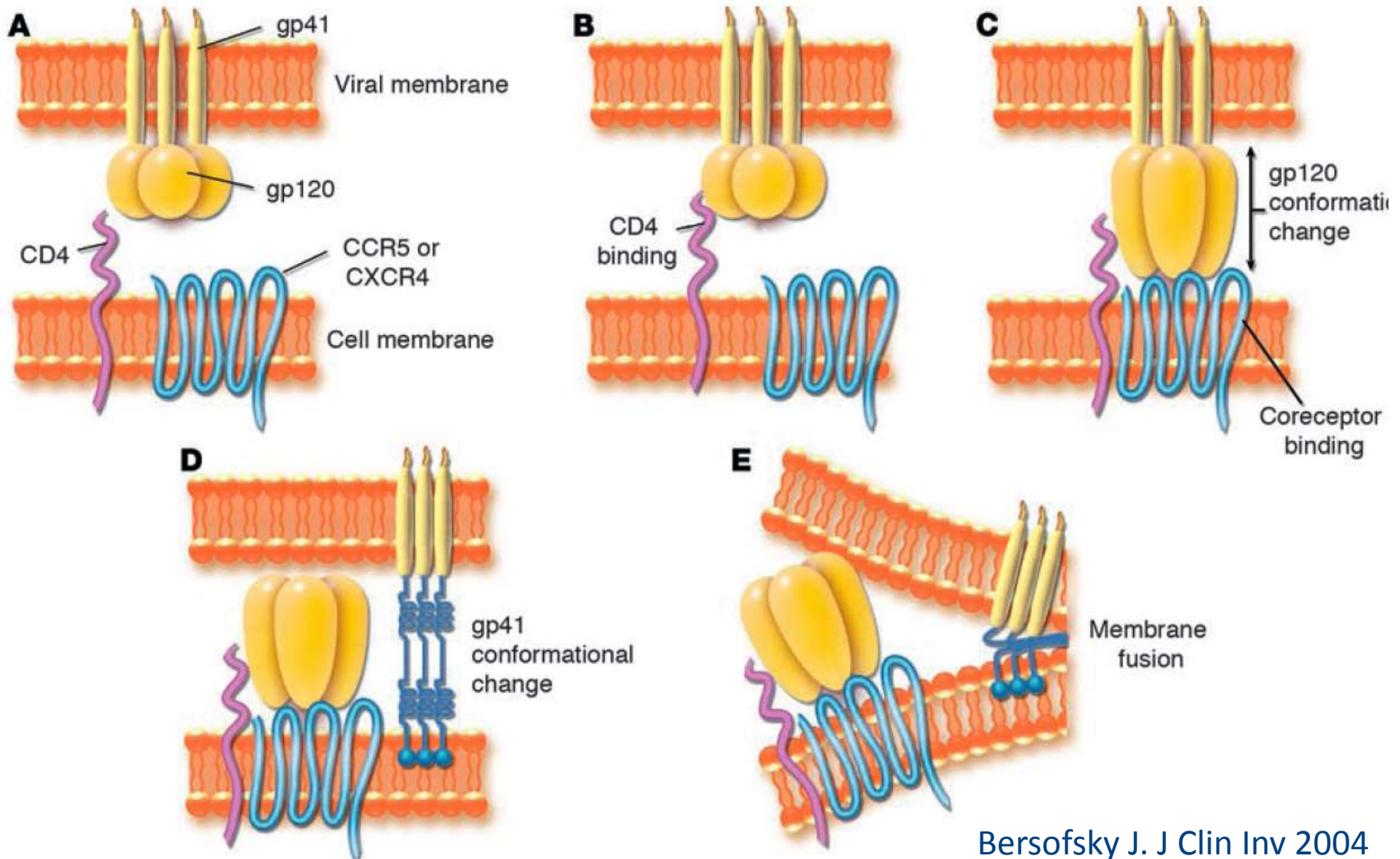
Seguridad y eficacia de Vorinostat (Australia)



Seguridad y eficacia de 1 dosis de Vorinostat (US)



CCR5 y la entrada viral



CCR5 y la entrada viral

<i>Tested factor</i>	<i>Impact on susceptibility to HIV infection</i>	<i>OR</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>
HCV infection	↑	12.90	4.69–35.48	0.00002
Homosexual exposure	↑	7.69	1.88–31.48	0.007017
CCR5-Δ32 allele in case of heterosexual exposure	↓	3.37	1.055–10.76	0.044913

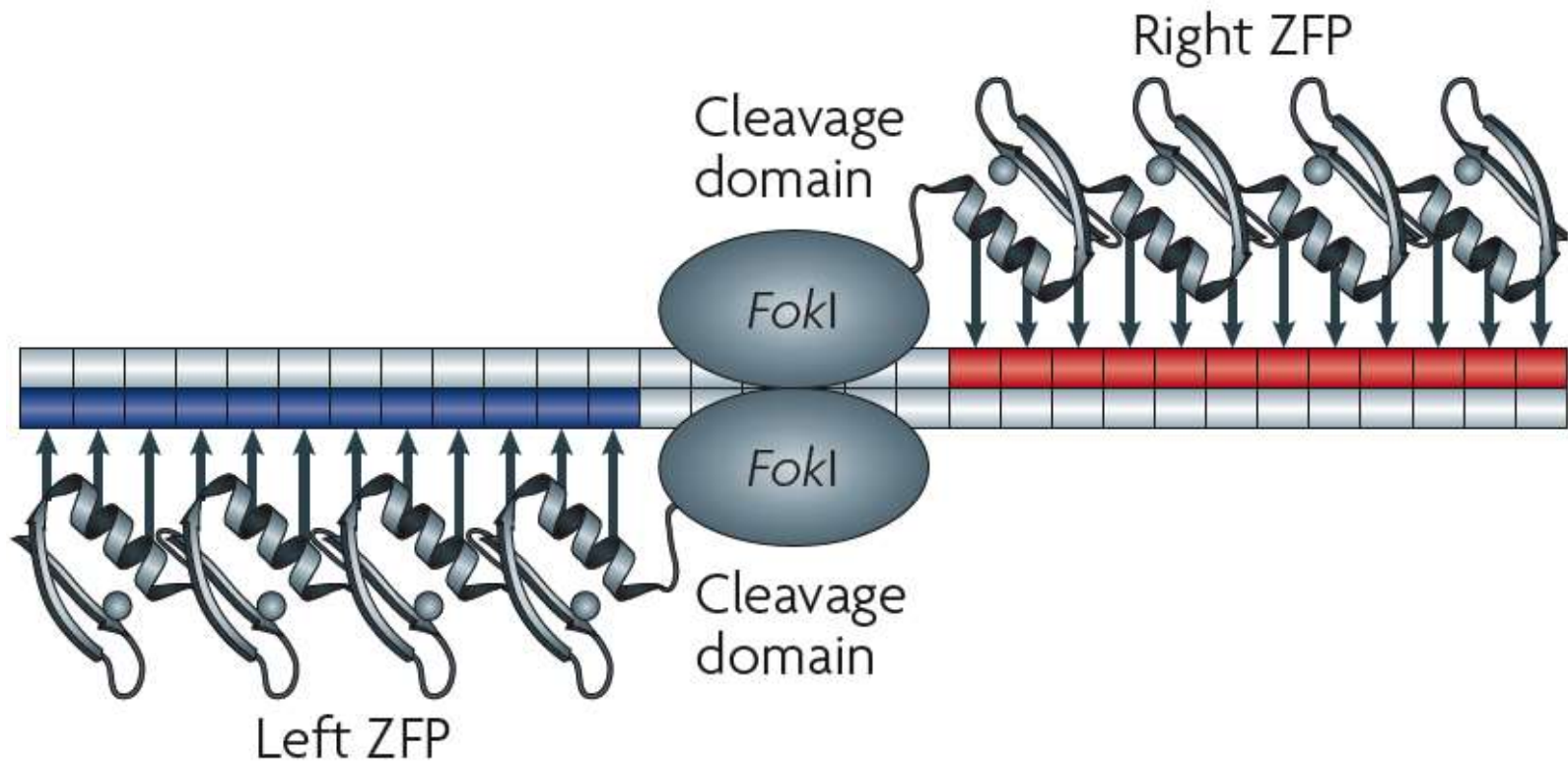
↑, infection risk increased; ↓, infection risk reduced; OR, odds ratio; CI, confidence intervals.

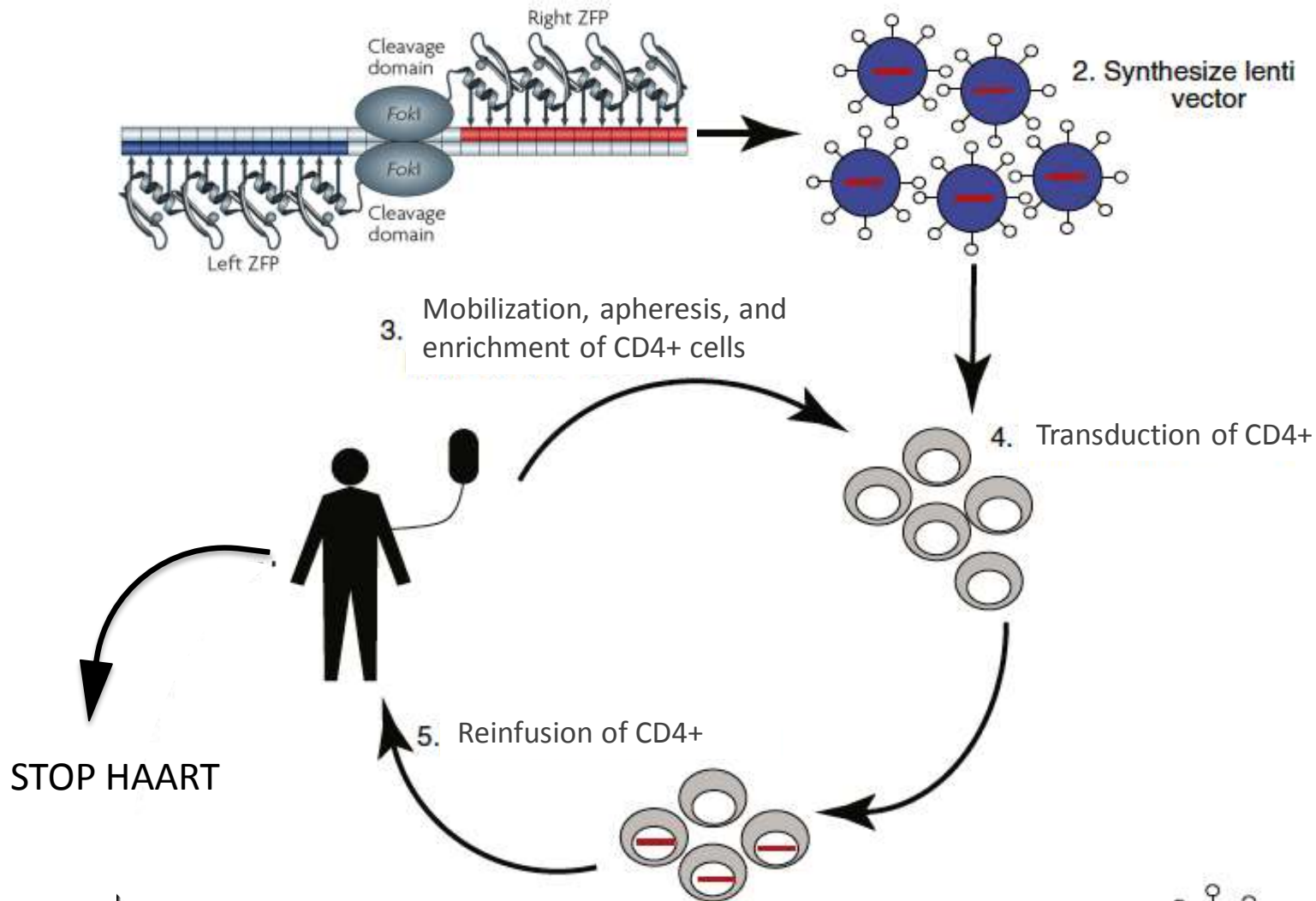
¿Como quitar CCR5? ¿Editando el genoma? *nucleasas con dedos de Zinc (ZFN)*



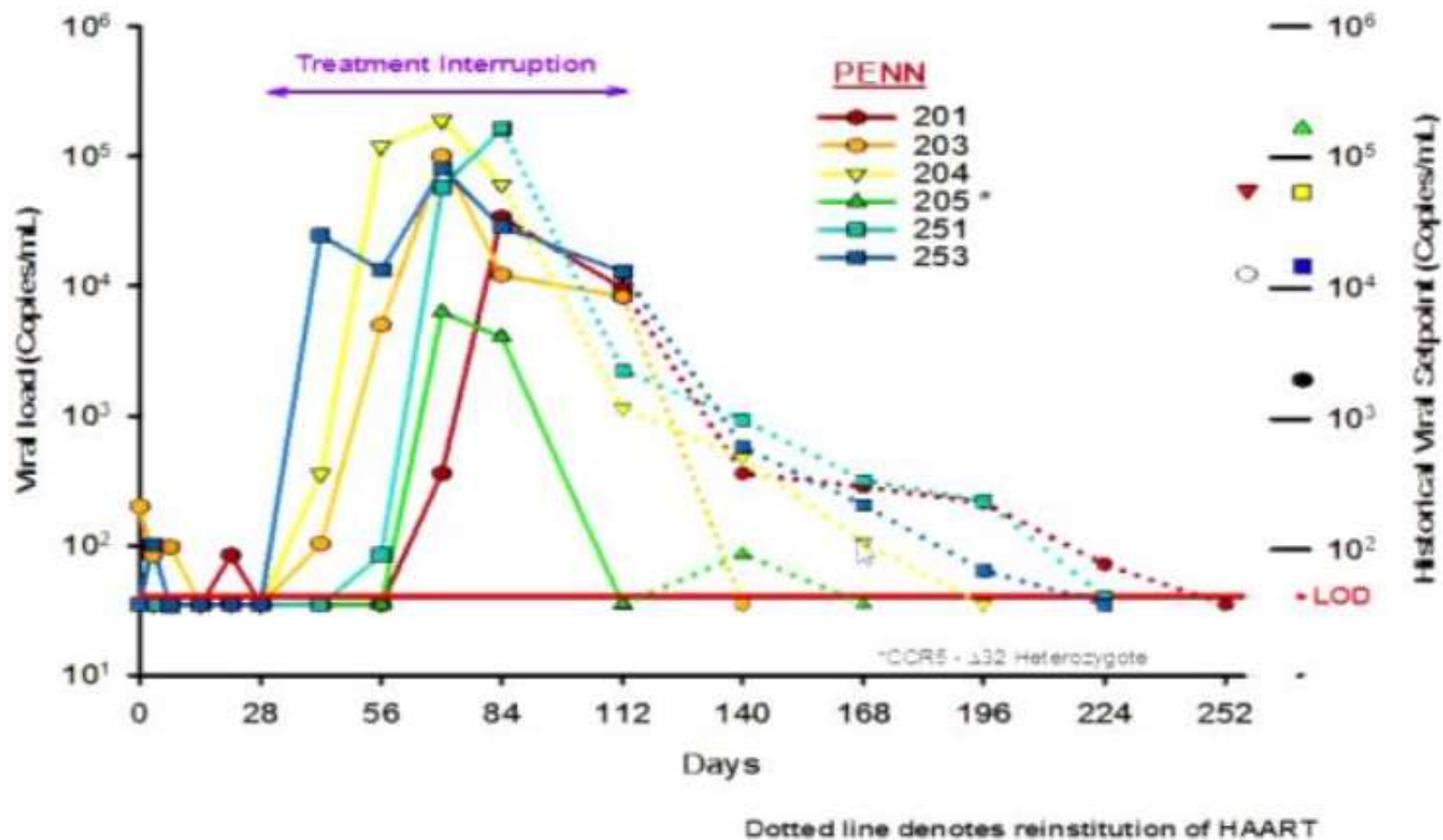
Editando el genoma

nucleasas con dedos de Zinc (ZFN)



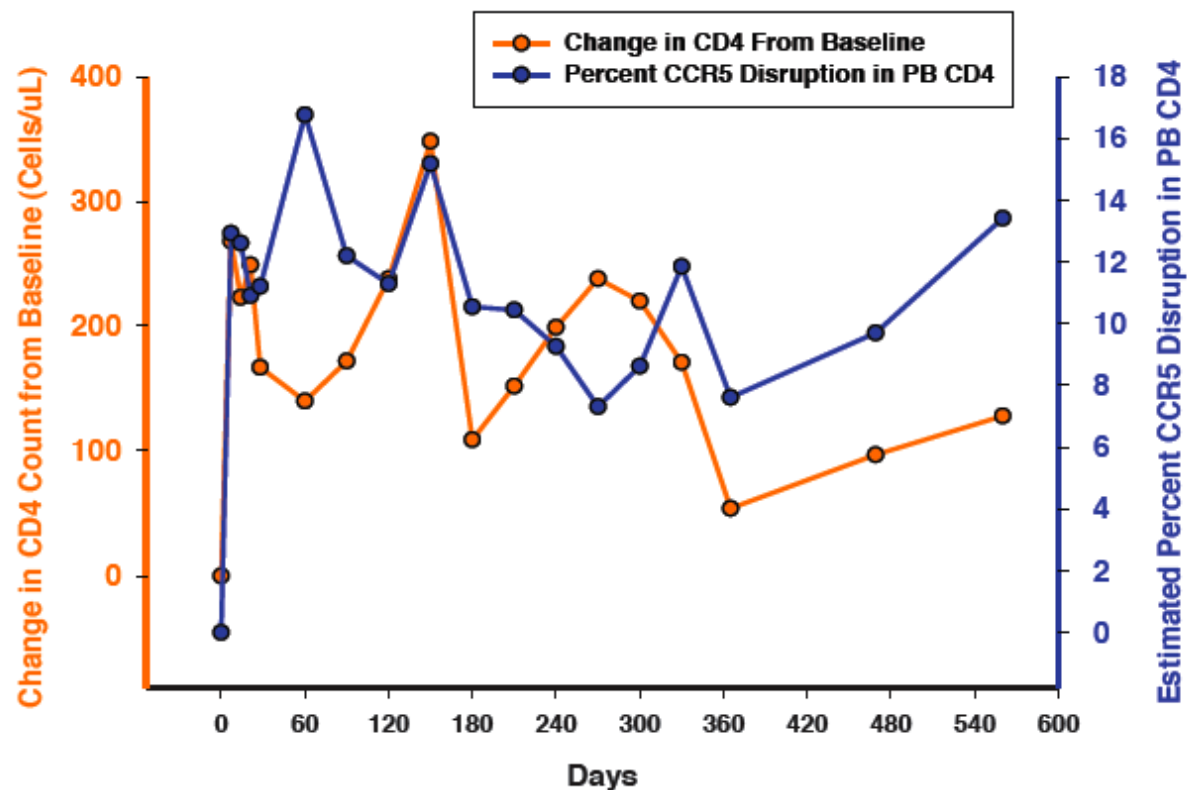


Disminución del set point post interrupción de TX



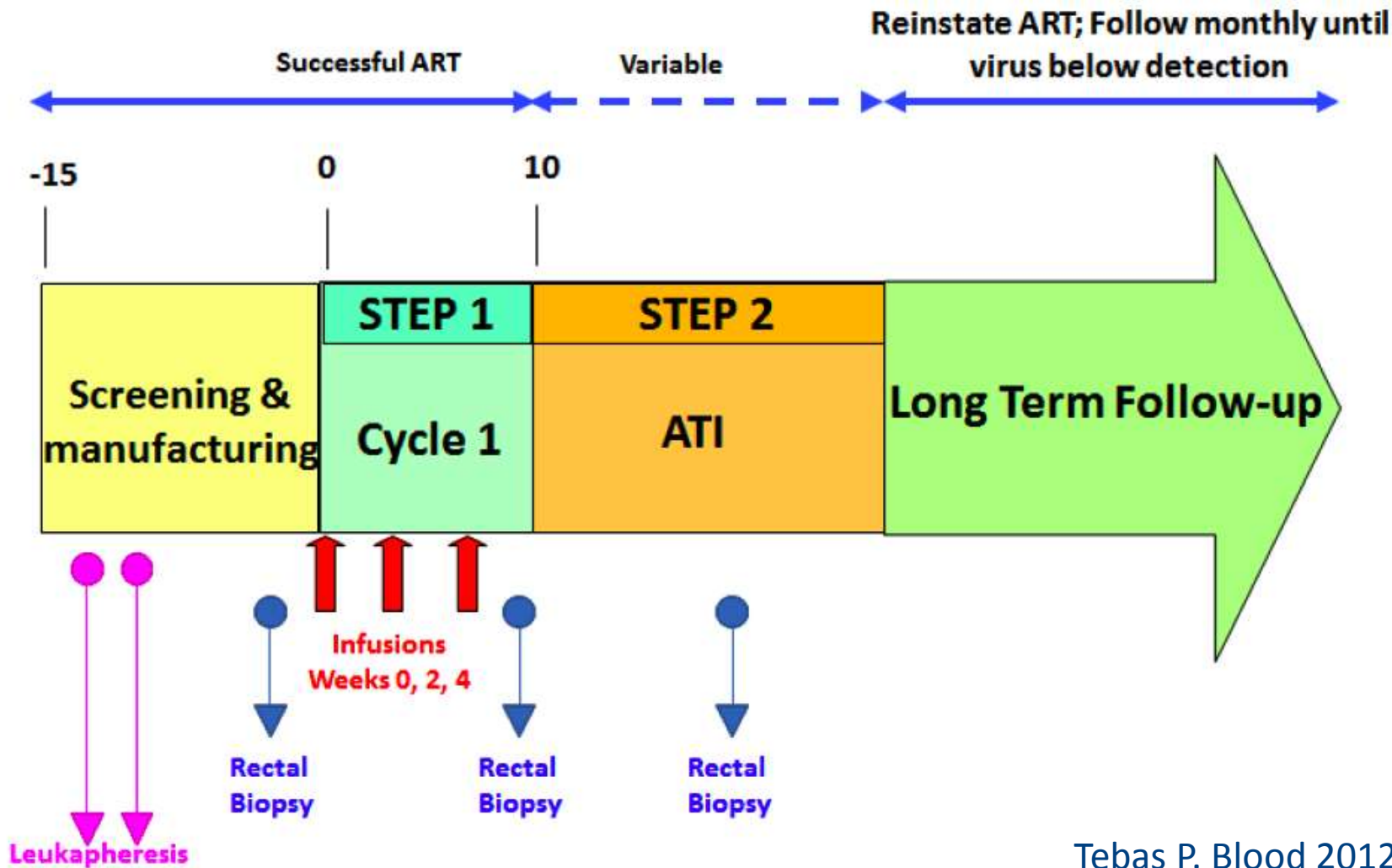
7. A Single Infusion of 1×10^{10} SB-728-T Results in Sustained Engraftment with Increased CD4 Count in Periphery

Change in CD4 from Baseline and %CCR5 Gene Modified Cells Post Infusion

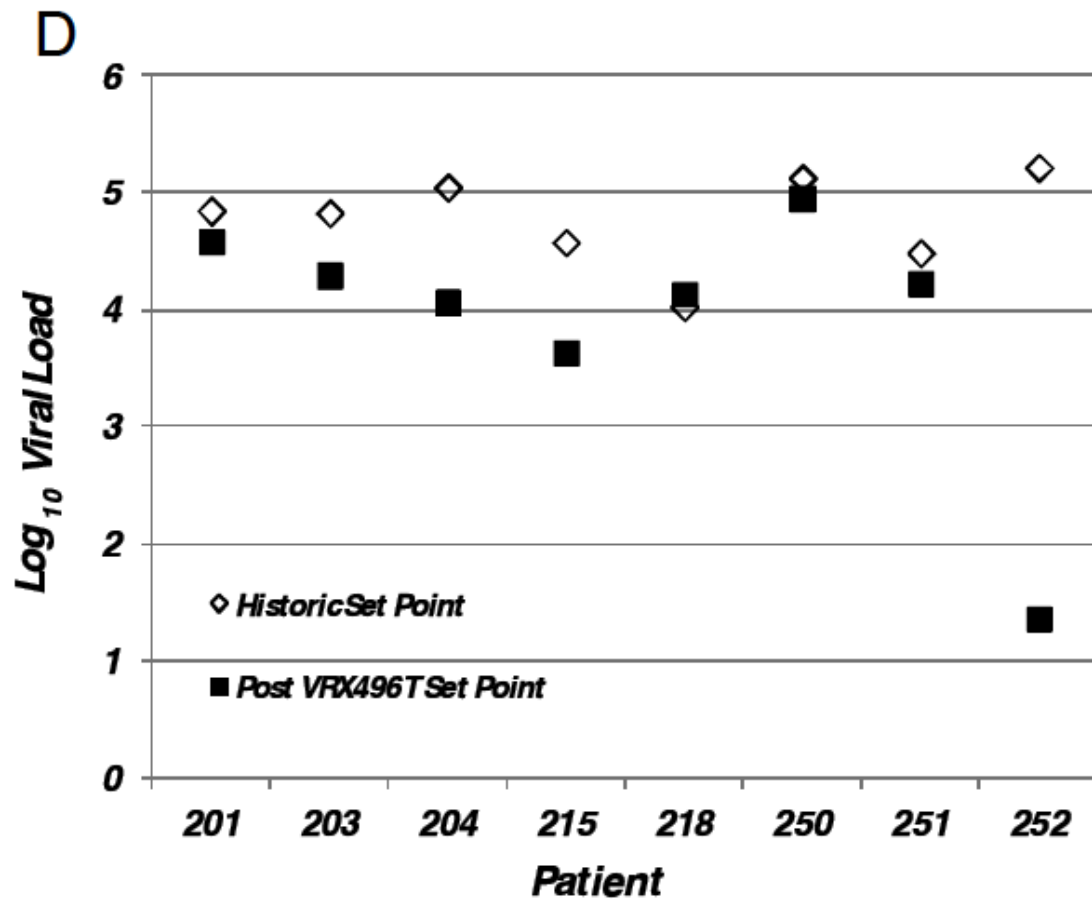


- High level of engraftment of SB-728-T observed for the duration of follow up
- Significant improvement of CD4 count above baseline observed

Antiviral effects of autologous CD4 T cells genetically modified with a conditionally replicating lentiviral vector expressing long anti-sense to HIV



Menor “set-point” viral en pacientes con T CD4+ genéticamente modificados



Conclusiones

- La erradicación del VIH ha sido posible en 1 individuo
 - Procedimiento heróico, caro, peligroso
 - Desarrollo de estrategias para repetir el experimento
 - 2 pacientes más?...
- La latencia viral es ahora un nuevo “*target*” terapéutico
 - Seguridad, eficacia
- Nuevo impulso de terapias génicas
 - Suprimir la expresión de CCR5



“I am the man who once had HIV.”

Tim Roy Brown