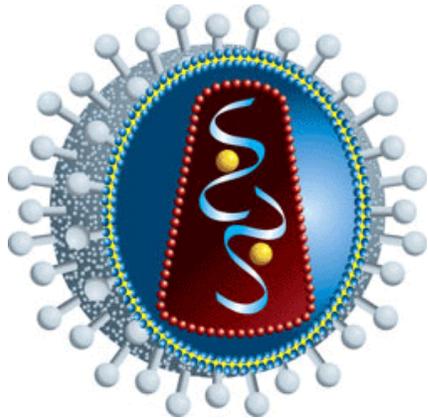


Infecção pelo HIV : estratégias e desafios rumo à cura



Daisy Maria Machado
Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo
2020

Agenda

Situando a história

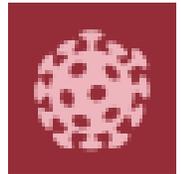
Desafios - Latência /reservatórios – estudos pediátricos

Estratégias –

- 1) reversão de latência;
- 2) silenciamento;
- 3) edição gênica;
- 4) imunoterapia

Estudo brasileiro

O HIV brinca de gato e rato com o sistema imune



viruses



Review

Cat and Mouse: HIV Transcription in Latency, Immune Evasion and Cure/Remission Strategies

Aurélie Delannoy , Mikael Poirier and Brendan Bell * 

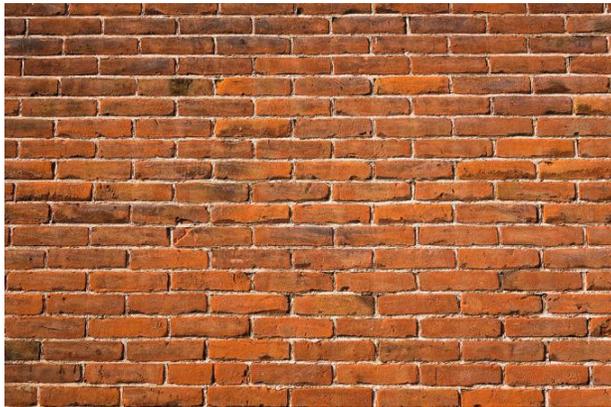
Département de Microbiologie et Infectiologie, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé and Centre de recherche du CHUS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC J1E 4K8, Canada;

Aurelie.Delannoy@USherbrooke.ca (A.D.); Mikael.Poirier@USherbrooke.ca (M.P.)

* Correspondence: Brendan.Bell@USherbrooke.ca; Tel.: +001-819-821-8000 (ext. 75327)

Possibilidade de cura?

BARREIRAS para a CURA

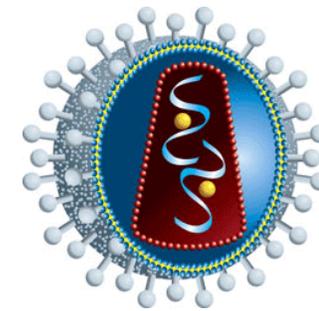


Replicação residual

Latência

Santuários

baço
cérebro
trato genital e timo



Persistência viral

Produção de proteínas virais
Microinflamação



A CURA É POSSÍVEL...

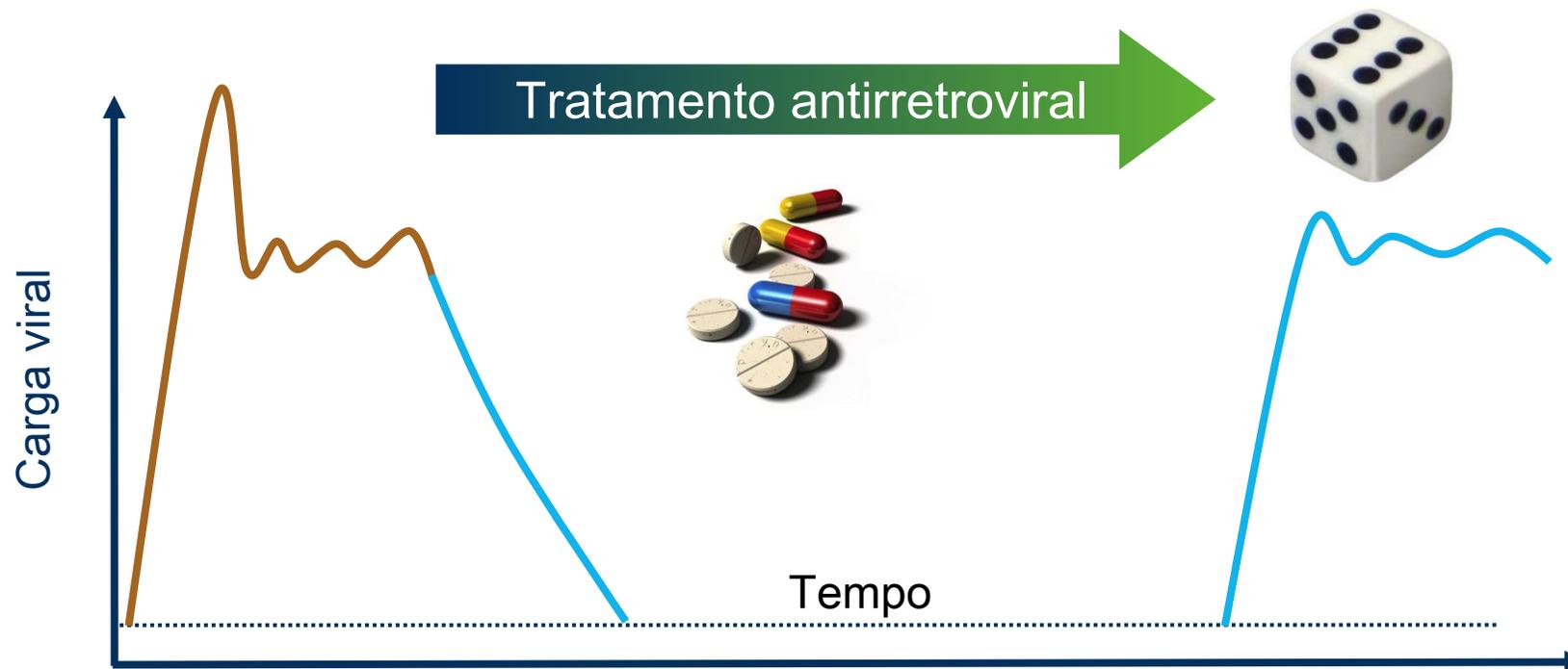
Replicação residual

Latência

Santuários

Reduzir!

Saída da latência proporciona a volta da viremia



Os desafios dos vírus latentes...

Nenhum esquema ARV até o momento previne o estabelecimento dos reservatórios

Qual o tamanho estimado do reservatório?

~10 unidades infecciosas por milhão de T CD4+ em repouso

Em crianças com infecção estabelecida

Declina para ~ 1 \log_{10} (1 unidade infecciosa por milhão)

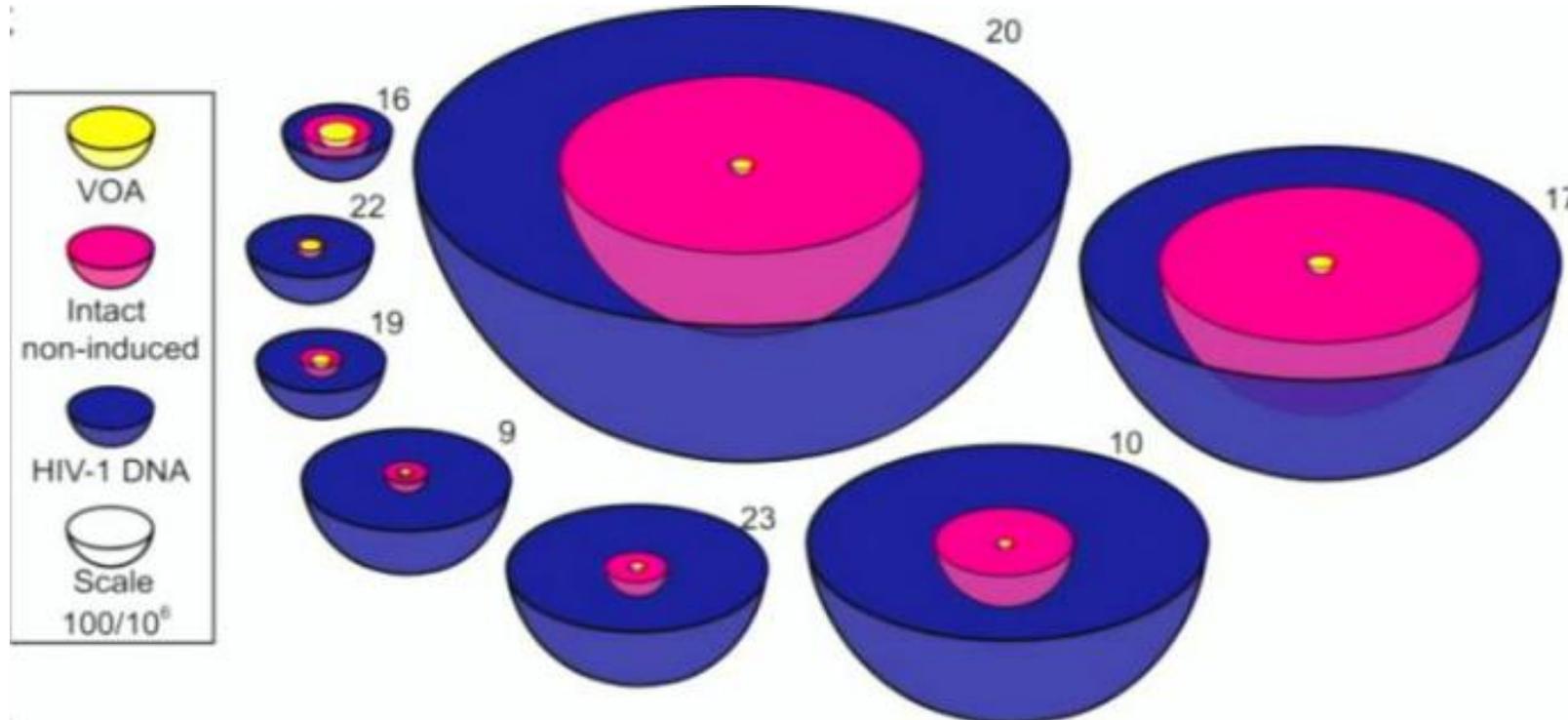
Após 1 a 3 meses de TARVc

Ensaio para medir reservatório não comparáveis

PCR- based assays – SUPERESTIMAM
Resultados inconsistentes

Ensaio VOA (virus outgrowth assays) –
SUBESTIMAM
VOA Demorados, trabalhosos e caros

Reservatório
latente



O reservatório viral pode decair ao longo do tempo! Mas...quanto tempo leva?



Tempo para eliminar a infecção crônica na
dependência da quantidade de células latentes:

Modelos
matemáticos calculam

10^5 células: 54.8 anos

10^6 células : 65.7 anos

10^7 células : 76.7 anos

...que se
conseguíssemos tirar
todos os vírus HIV do
organismo do estado de
latência, com tratamento
plenamente supressor...

O que já sabemos?

**“Cura funcional”
Remissão sustentada**

**Cura “esterilizante”
Erradicação**

REMOVER!

TARVc e adesão

Transmissão

Estigma

Remissão X erradicação



Cura esterilizante: todas as células infectadas e todos os vírus capazes de replicação são eliminados

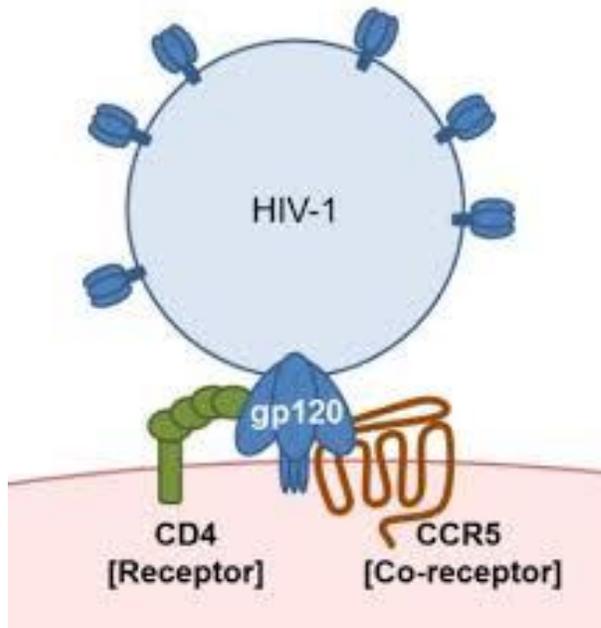
Ex: paciente de Berlim



Cura funcional: controle da supressão viral mantida sem TARVc

Ex: Bebê do Mississippi

Almejada: Cura esterilizante



Vírus do tipo R5 : usa CCR5

Vírus do tipo X4 : usa CXCR4

Transplante de células tronco hematopoiéticas

Timothy Ray Brown Paciente de Berlim

Leucemia Mieloide aguda 2006

Homozigoto CCR5 Δ 32 (10/10 match)

- Irradiação corporal total FLAMSA
- Depleção de céls. T com ATG (globulina antitimócito)
- GVH leve
- 100% quimerismo

2007 e 2008
TMO
Parou TARV
no dia do
transplante

Paciente de Londres

Linfoma de Hodgkin

CCR5 Δ 32 (9/10 match)

Sem irradiação corporal LACE

- Depleção de céls. T com anti-CD52
- GVH leve
- 100% quimerismo

2016
Parou TARV
após 16
meses do
transplante

Cura funcional

Remissão sustentada do HIV
sem tratamento antirretroviral

Ausência de CV após a
suspensão dos antirretrovirais,
não significou eliminação viral,
houve manutenção de infecção
latente.

O período de indetecção do vírus **sem
uso de TARV**

- Bebê do Mississippi

N Engl J Med. 2013 November 7; 369(19): 1828–1835. doi:10.1056/NEJMoa1302976.

- Pacientes da coorte francesa
VISCONTI

PLoS Pathog. 2013;9:e1003211.

- Outros

Controle após interrupção do tratamento



NIH Public Access

Author Manuscript

N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2014 May 07.

Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2013 November 7; 369(19): 1828–1835. doi:10.1056/NEJMoa1302976.

Absence of Detectable HIV-1 Viremia after Treatment Cessation in an Infant

Deborah Persaud, M.D., Hannah Gay, M.D., Carrie Ziemniak, M.S., Ya Hui Chen, B.A., Michael Piatak Jr., Ph.D., Tae-Wook Chun, Ph.D., Matthew Strain, M.D., Ph.D., Douglas Richman, M.D., and Katherine Luzuriaga, M.D.

1º caso descrito

BEBÊ DO MISSISSIPPI

Criança tratada com 30 horas de vida até 18 meses

Suspensão da TARV

Indetectável por 12 meses

Sem resposta imune específica para o HIV

Na época do relato de caso:
Reservatório poderia levar a rebote da viremia??



Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2015 February 19; 372(8): 786–788. doi:10.1056/NEJMc1413931.

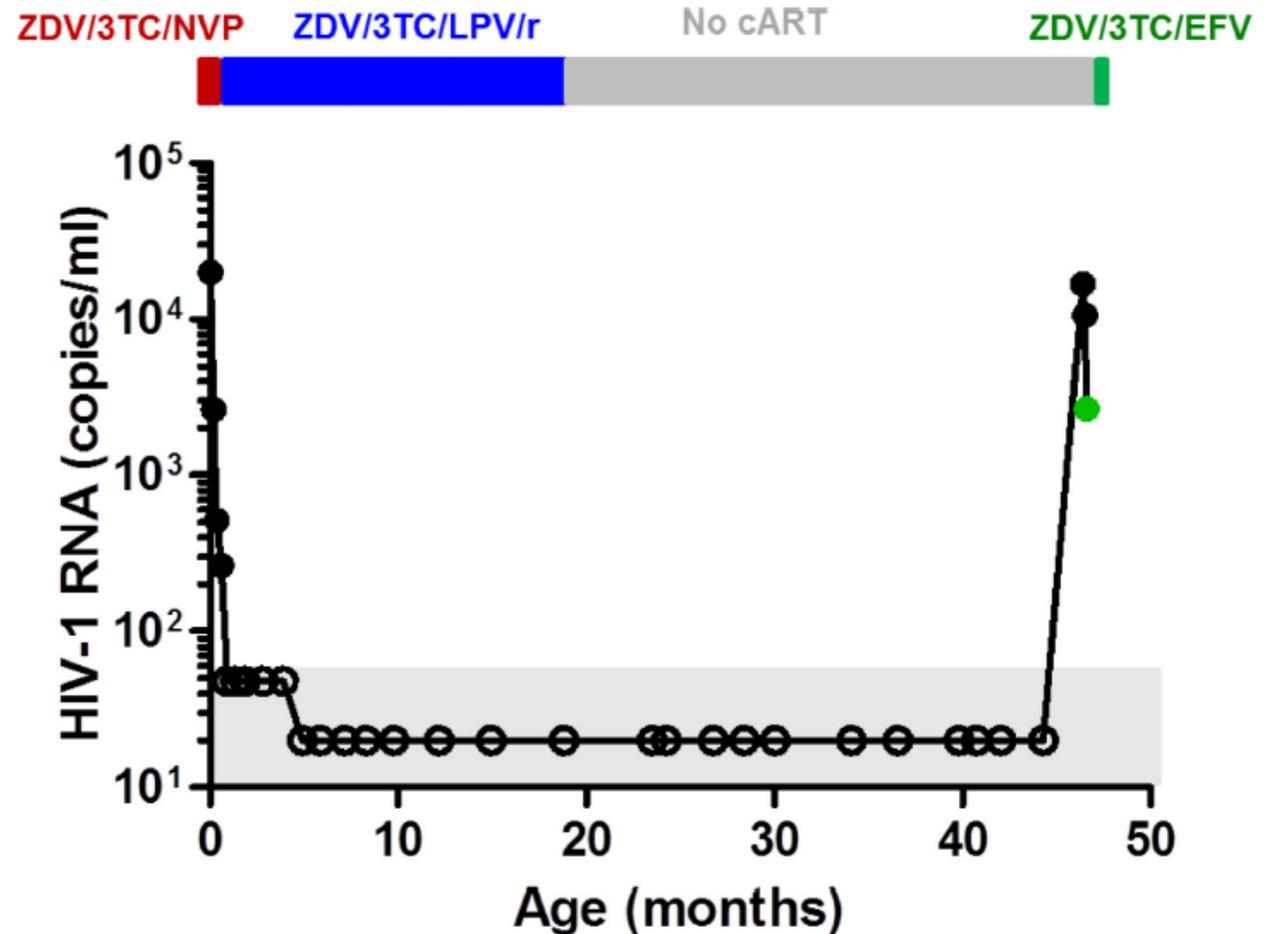
Viremic Relapse Following Prolonged Antiretroviral-Free HIV-1 Remission in a Perinatally Infected Child

Katherine Luzuriaga¹, Hannah Gay², Carrie Ziemniak³, Keri Sanborn¹, Mohan Somasundaran¹, Kaitlin Rainwater-Lovett³, John Mellors⁴, Daniel I.S. Rosenbloom⁵, and Deborah Persaud³



Rebote virológico após remissão de 27 meses

Limite de detecção <48 cópias nas primeiras 9 medidas e <20 cópias nas restantes



A partir de 2014...vários estudos publicados sobre o tratamento precoce

Meses de indetecção após interrupção da TARV:

Persaud et al: 27 meses (N Engl J med 2013)

Giacomet et al: 36 meses (Lancet 2014)

Samson et al: 39 meses O067 23rd Annual Canadian Conference (2014)

Butler et al: 49 meses (J Infect Dis 2015)

HIV Type 1 (HIV-1) Proviral Reservoirs Decay Continuously Under Sustained Virologic Control in HIV-1-Infected Children Who Received Early Treatment

Katherine Luzuriaga,^{1,2,4} Barbara Tabak,^{1,3} Manuel Garber,^{1,3} Ya Hui Chen,⁵ Carrie Ziemniak,⁵ Margaret M. McManus,^{1,2} Danielle Murray,⁶ Matthew C. Strain,^{7,8} Douglas D. Richman,^{7,8} Tae-Wook Chun,⁶ Coleen K. Cunningham,⁹ and Deborah Persaud⁵

- Há redução contínua dos reservatórios de HIV proviral em crianças tratadas precocemente

The Journal of Infectious Diseases 2014;210:1529–38

Establishment and Replenishment of the Viral Reservoir in Perinatally HIV-1-infected Children Initiating Very Early Antiretroviral Therapy

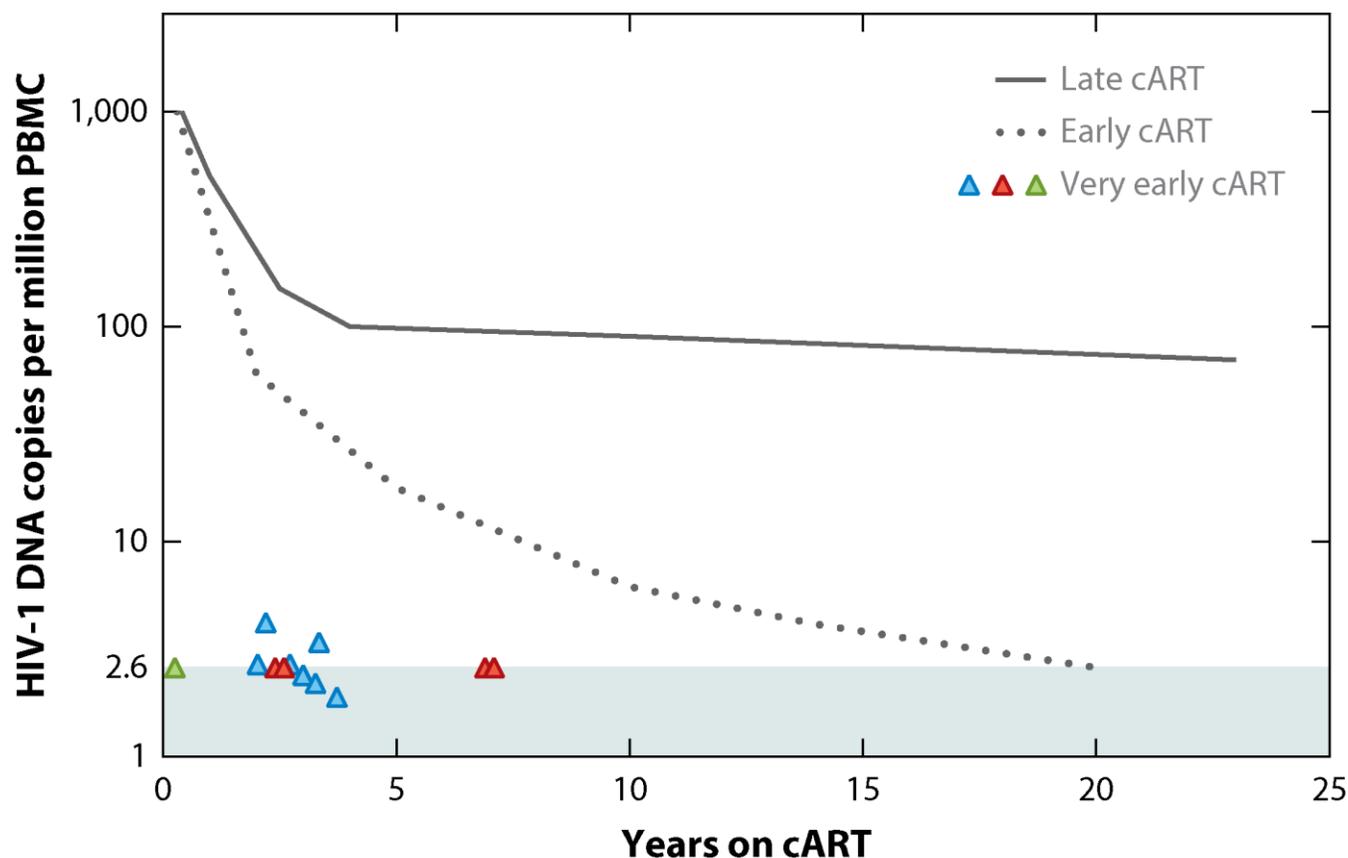
Marta Martínez-Bonet,^{1,2,3,4} Maria Carmen Puertas,⁵ Claudia Fortuny,⁶ Dan Ouchi,⁵ Maria José Mellado,⁷ Pablo Rojo,⁸ Antoni Noguera-Julian,⁶ M^a Angeles Muñoz-Fernández,^{1,2,3,4,a} and Javier Martínez-Picado^{5,9,10,a}

Menor reservatório associado a:

- **Início da terapia até 6 semanas**
- Supressão viral antes dos 12 meses
- Manutenção de sorologia HIV não reagente

Clinical Infectious Diseases 2015;61(7):1169–78

Queda do DNA proviral em crianças com TARVc



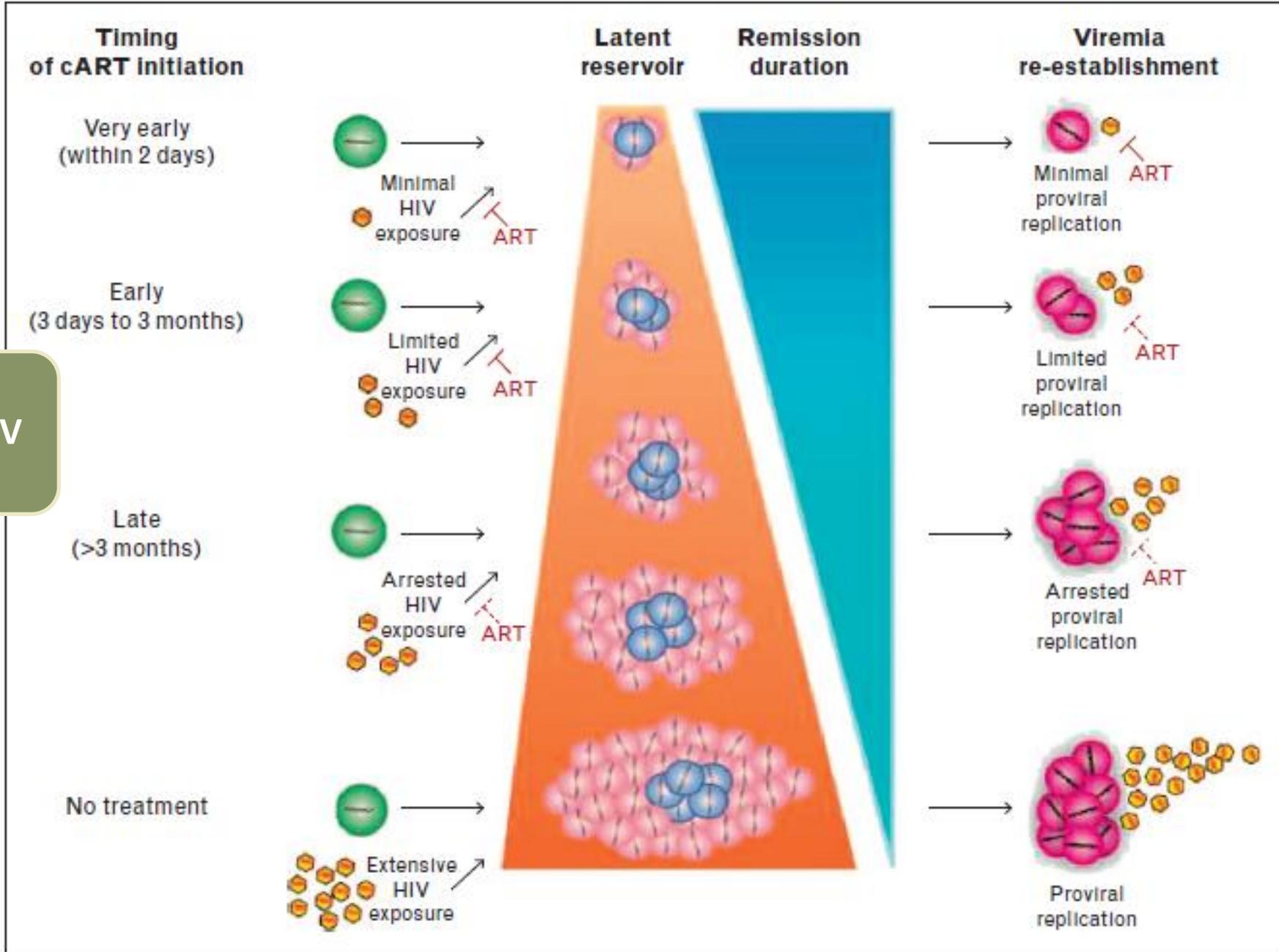
1) Crianças tratadas com infecção estabelecida: Queda de 1 log no primeiro ano; seguida de uma relativa estabilidade (linha sólida)

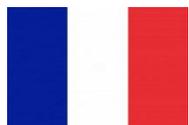
2) TARVc antes dos 3 meses: queda abrupta inicial numa fase inicial; segunda fase com queda mais lenta e redução contínua até adolescência (linha tracejada)

3) Tratamento bem precoce (<48h) reduz MUITO os níveis de DNA proviral, DNA circulando é eliminado em dias a semanas e se mantém indetectável (triângulos, relatos de casos)

Tamanho do reservatório e duração da remissão

Início da TARV



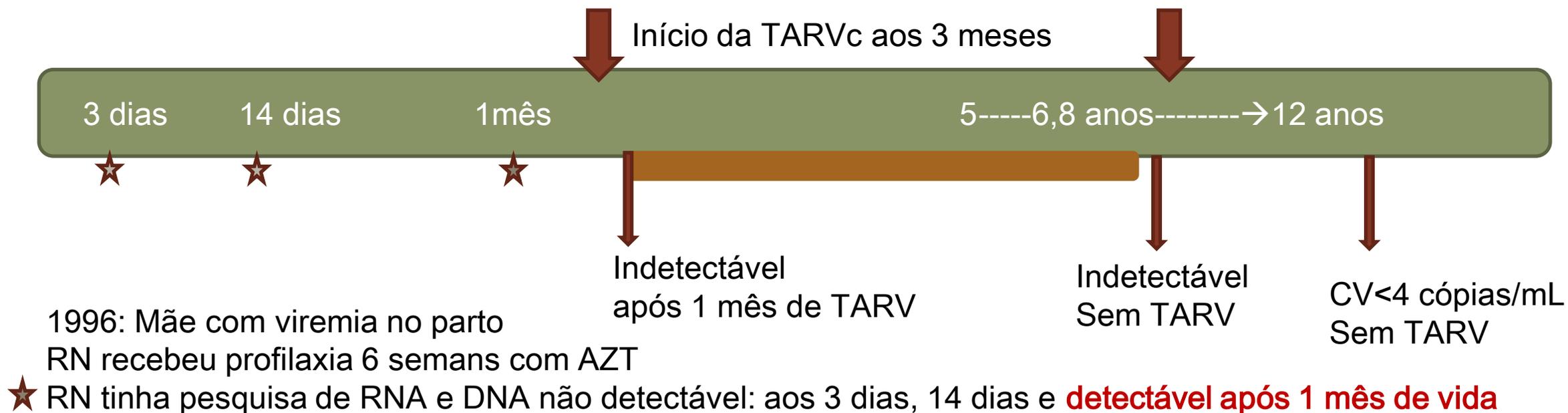


CRIANÇA FRANCESA

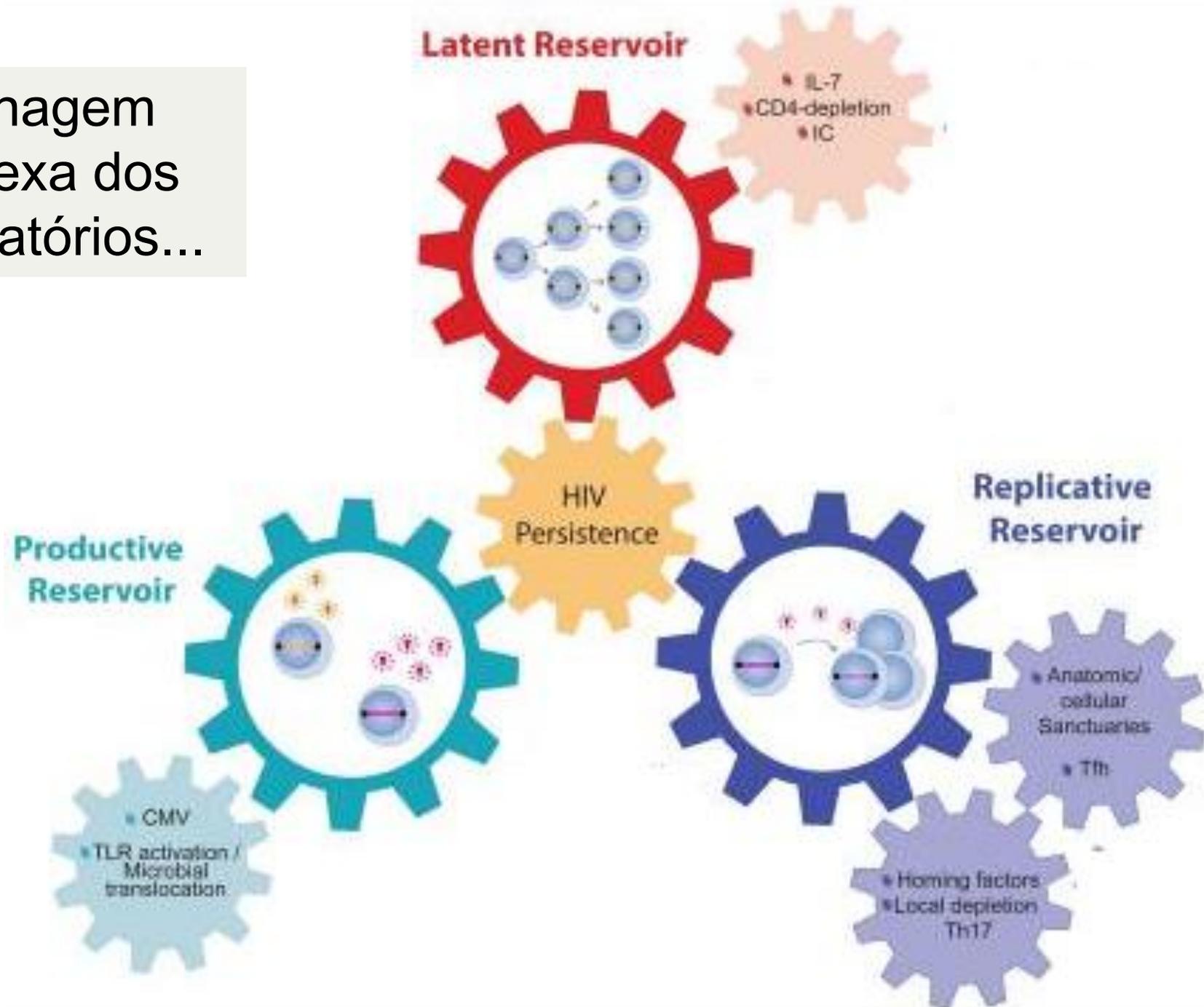
HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report

Pierre Frange, Albert Faye, Véronique Avettand-Fenoël, Erianna Bellaton, Diane Descamps, Mathieu Angin, Annie David, Sophie Caillat-Zucman, Gilles Peytavin, Catherine Dollfus, Jerome Le Chenadec, Josiane Warszawski, Christine Rouzioux, Asier Sáez-Cirión, on behalf of the ANRS EPF-CO10 Pediatric Cohort and the ANRS EP47 VISCONTI study group

ANRS EPF-CO10 coorte pediátrica



Engrenagem complexa dos reservatórios...



ESTRATÉGIAS foram sendo visualizadas...

1. Início precoce do tratamento do HIV para diminuir a formação dos santuários (menor células em latência)
2. Intensificar o tratamento para reduzir a replicação viral residual
3. Estimulação da interrupção do estado de latência viral (moléculas inibidoras da enzima que leva as células para latência)



ESTRATÉGIAS EM DIREÇÃO À CURA

1. Início precoce do tratamento do HIV para diminuir a formação dos santuários (menor células em latência)
2. Intensificar o tratamento para reduzir a replicação viral residual
3. Estimulação da interrupção do estado de latência viral (moléculas inibidoras da enzima que leva as células para latência)



Intensificação da TARV para reduzir replicação residual

Para indivíduos cronicamente infectados em uso de TARV

MARAVIROC

Além do efeito antiviral...

Efeito antinflamatório



Reduz a ativação celular
(e as células ativadas são mais permissivas ao HIV)

Inflamação estimula expressão de PD-1...
molécula associada à latência do HIV



Redução do reservatório latente

Inflamação está associada com RESERVATÓRIO LATENTE

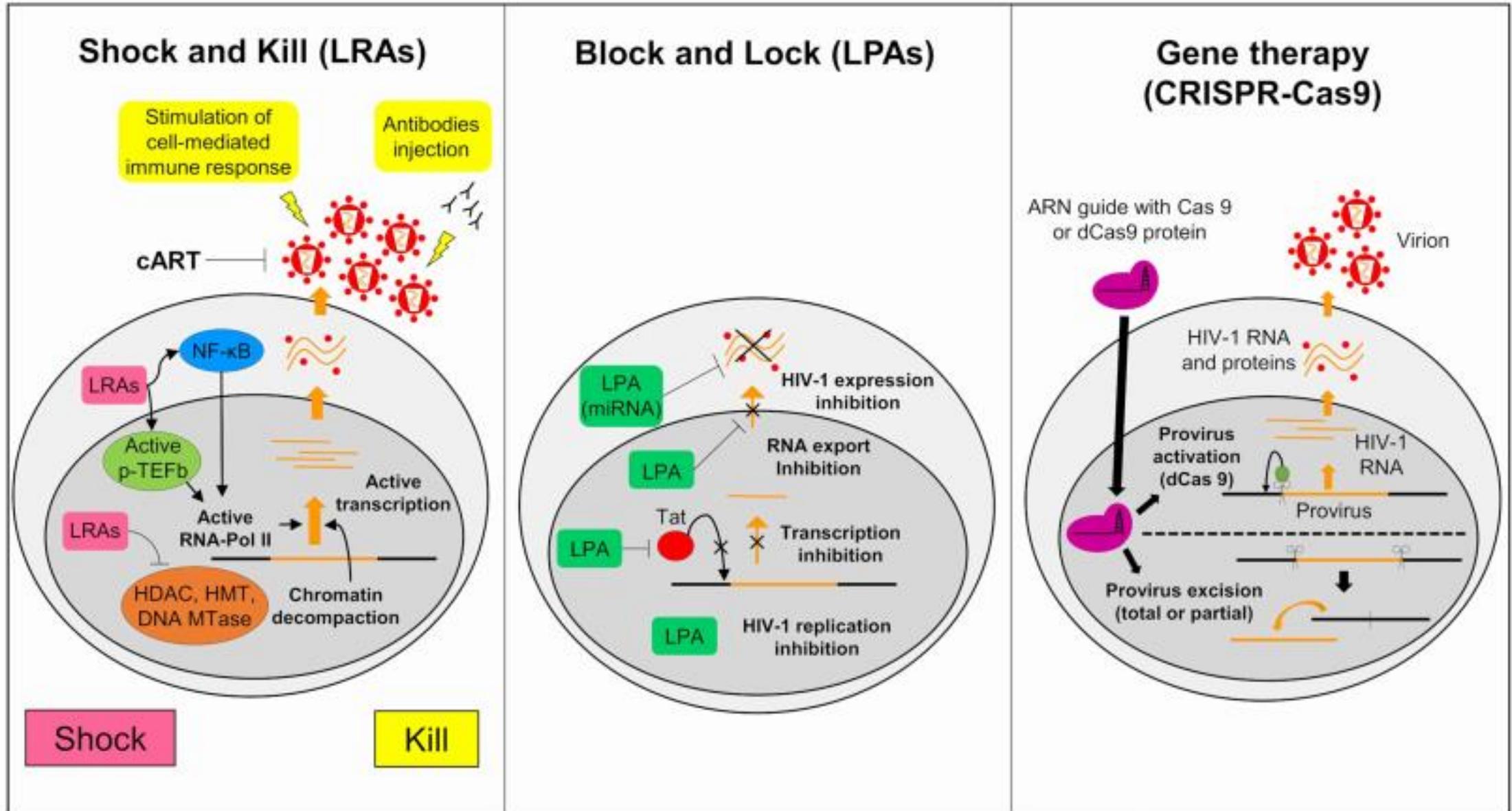
Trials em andamento com terapêuticas antinflamatórias
LOSARTAM

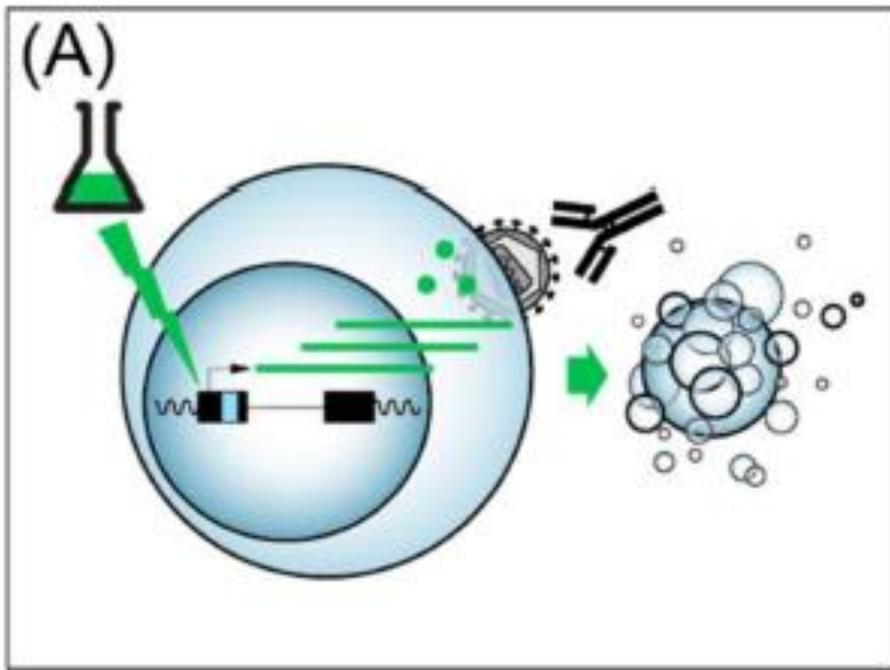
ESTRATÉGIAS EM DIREÇÃO À CURA

1. Início precoce do tratamento do HIV para diminuir a formação dos santuários (menor células em latência)
2. Intensificar o tratamento para reduzir a replicação viral residual
3. Combate à latência e redução dos reservatórios

Estratégias em desenvolvimento para atacar a latência

Três estratégias em estudo no combate à latência

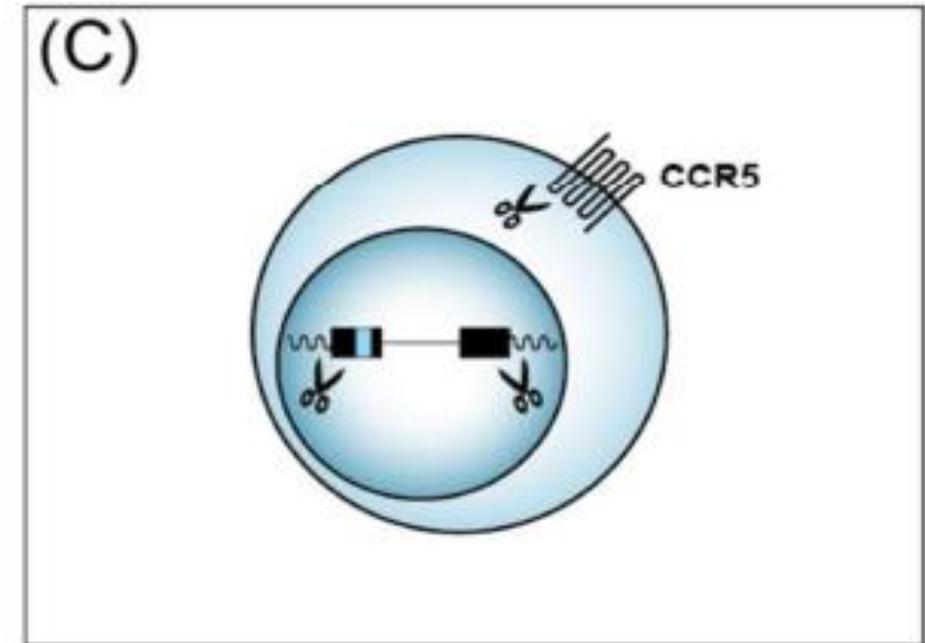
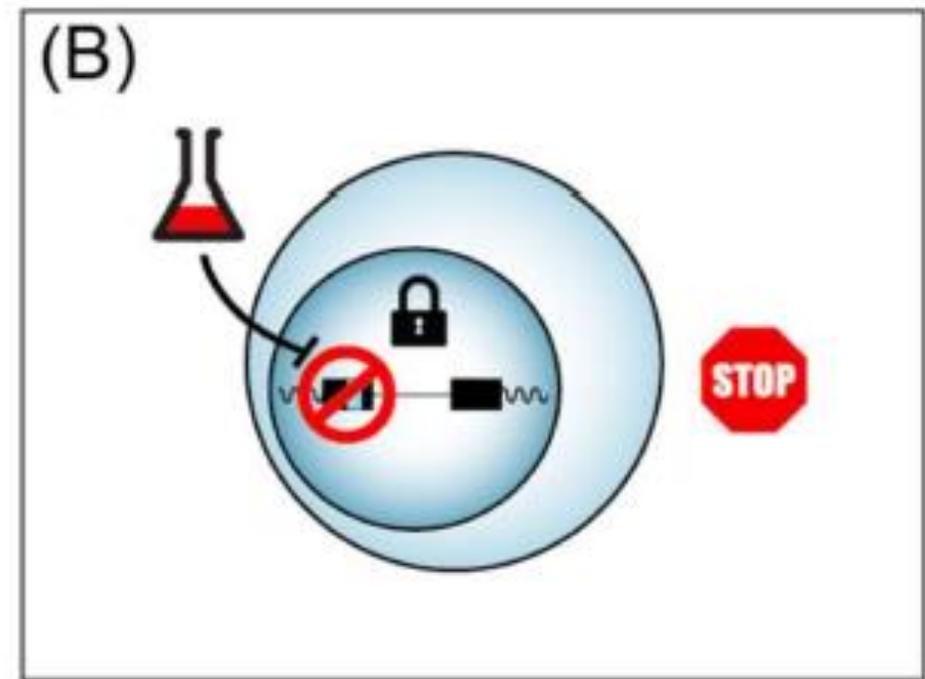




A. Shock and Kill: Estimulação da interrupção do estado de latência viral (moléculas inibidoras da enzima que leva as células para latência)

B. Block and Lock: para silenciamento do provirus

C. Edição genômica pelo sistema CRISPR –cas9 para excisão do HIV provirus ou edição de fatores essenciais do hospedeiro (p.ex. CCR5)



• Ativar a replicação das células latentes :

agentes reversores de latência (HDAC)

Expulsar os vírus latentes dos

reservatórios e e em seguida eliminá-los

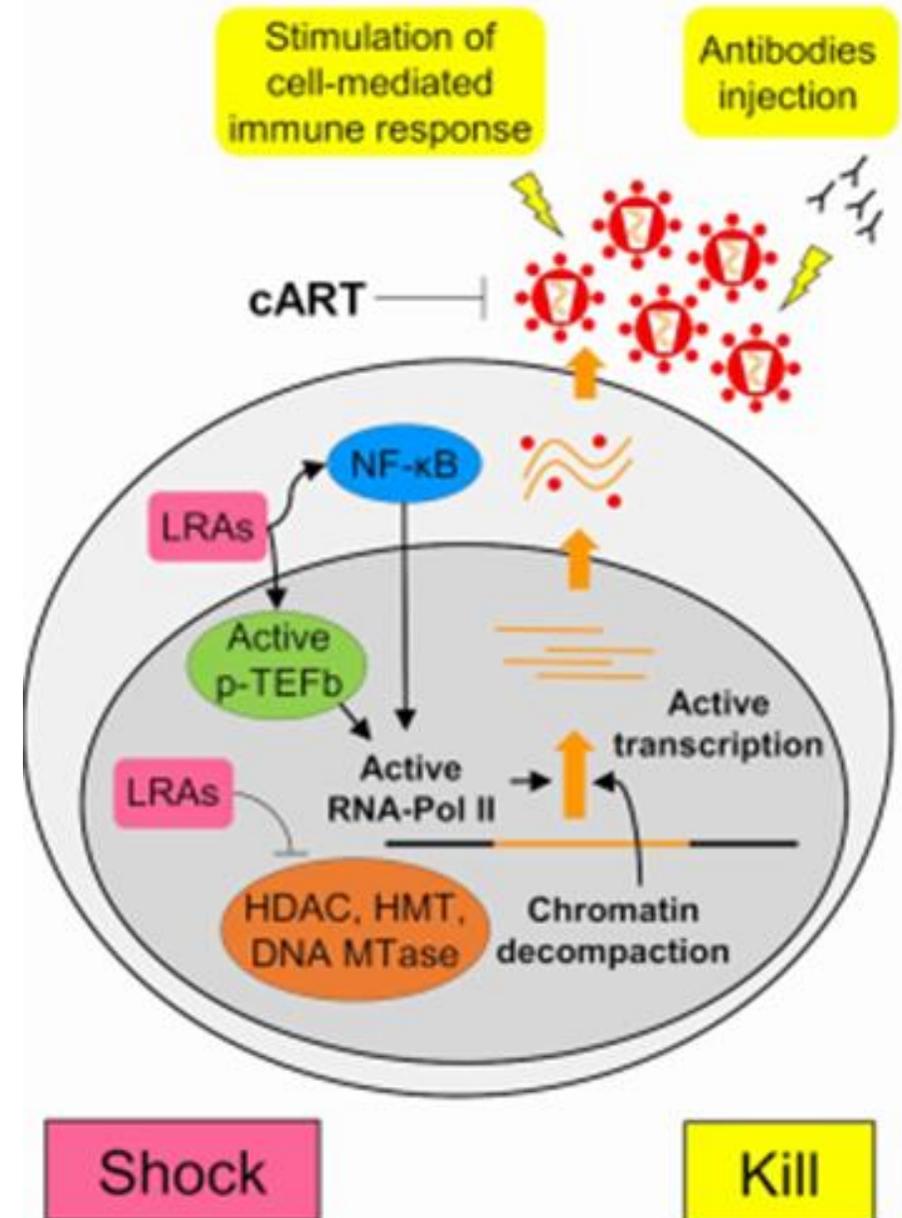
“Choque e morte” dos vírus latentes

(“Shock and Kill”)

HDAC = histona deacetilase

PANABINOSTAT

Shock and Kill (LRAs)



Silenciamento permanente: inativação permanente do vírus latente

“Deep silencing”

“Block and Lock” : Bloqueia e tranca

2 questões importantes:

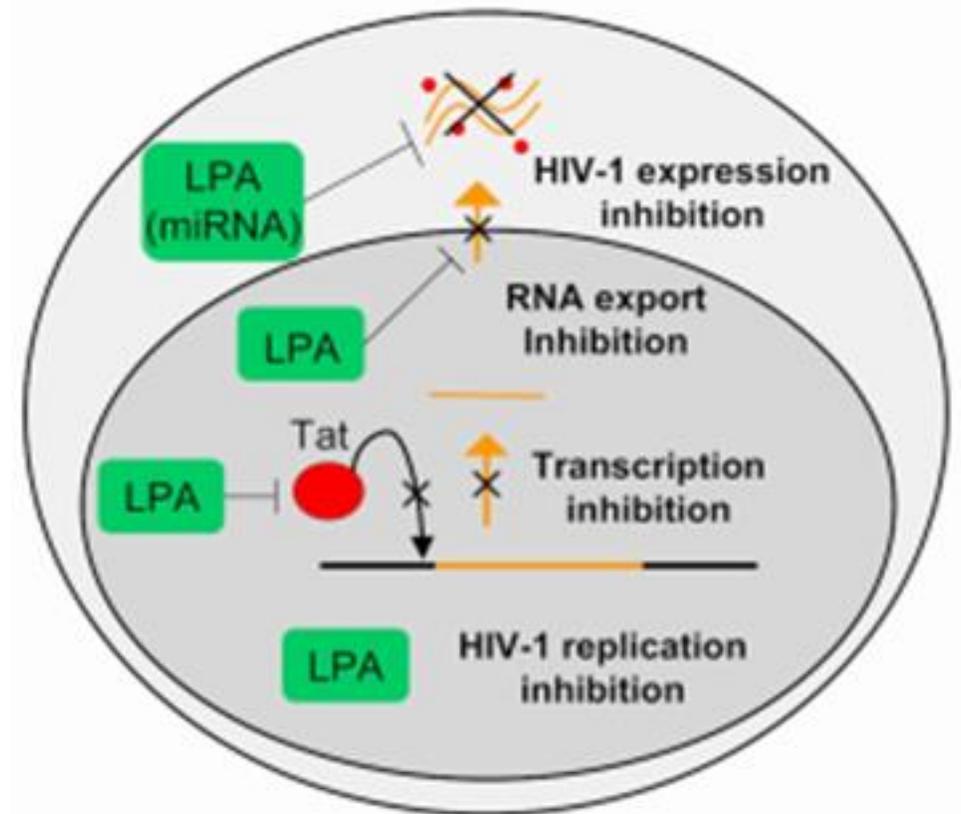
Como conseguir o silenciamento efetivo? (Block)

Como manter o completo estado de silenciamento dos reservatórios? (Lock)

Dificuldade de testar drogas com os modelos de latência que se dispõem

Block and Lock (LPAs)

Ex: inibidor de Tat
anti- INF gama
nucleoside 3'-fluoro3'-deoxythymidine





Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.ebiomedicine.com

EBioMedicine
Published by THE LANCET

Review

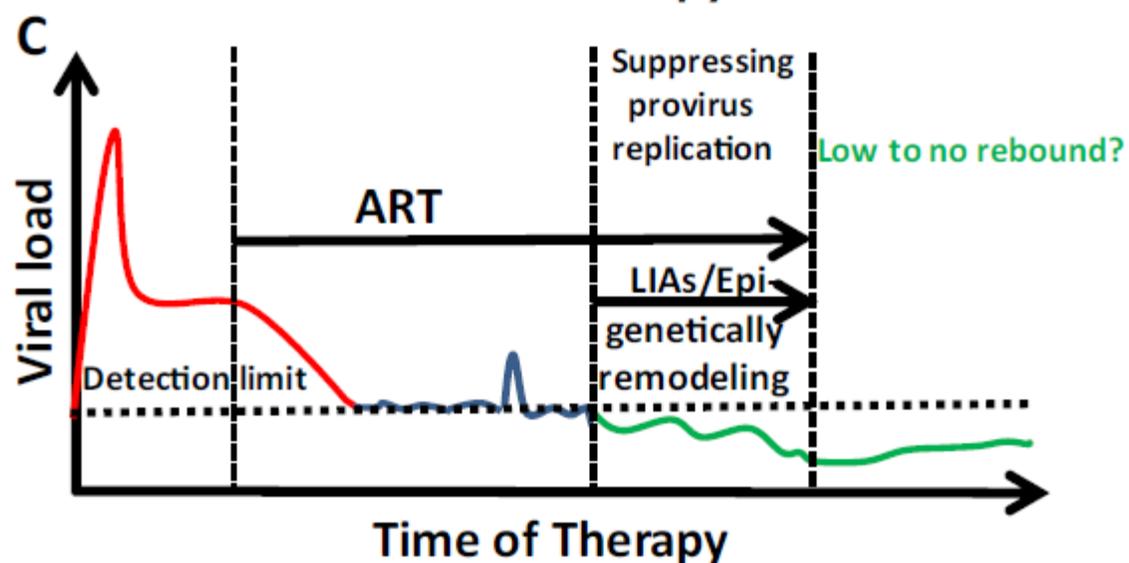
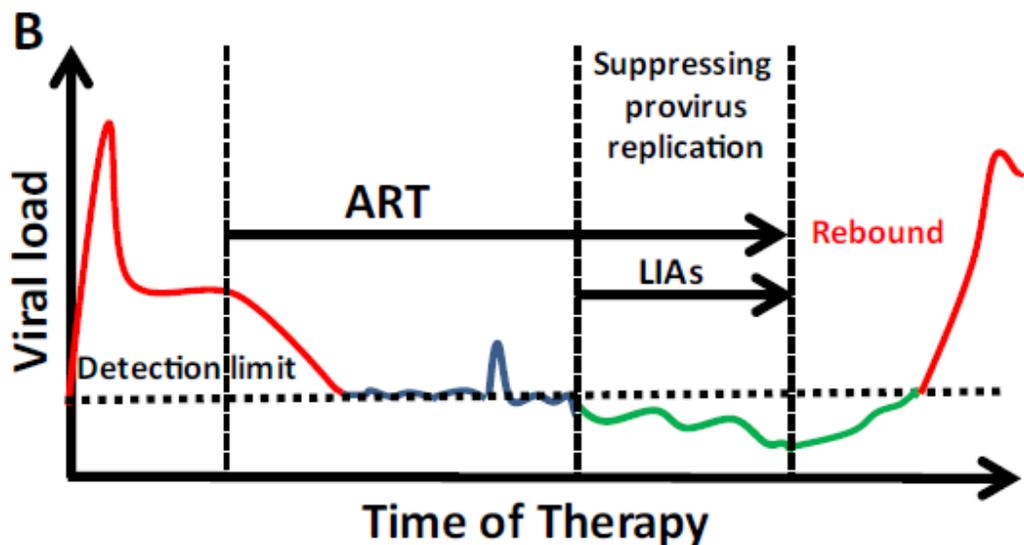
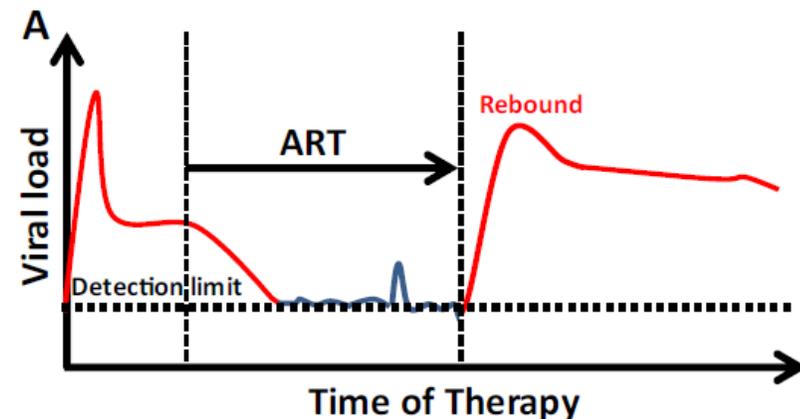
Deep latency: A new insight into a functional HIV cure

Maher M. Elsheikh^a, Yuyang Tang^b, Dajiang Li^b, Guochun Jiang^{b,c,*}

^a Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA 94550, USA

^b UNC HIV Cure Center, Institute of Global Health & Infectious Diseases, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA

^c Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA



Terapia gênica

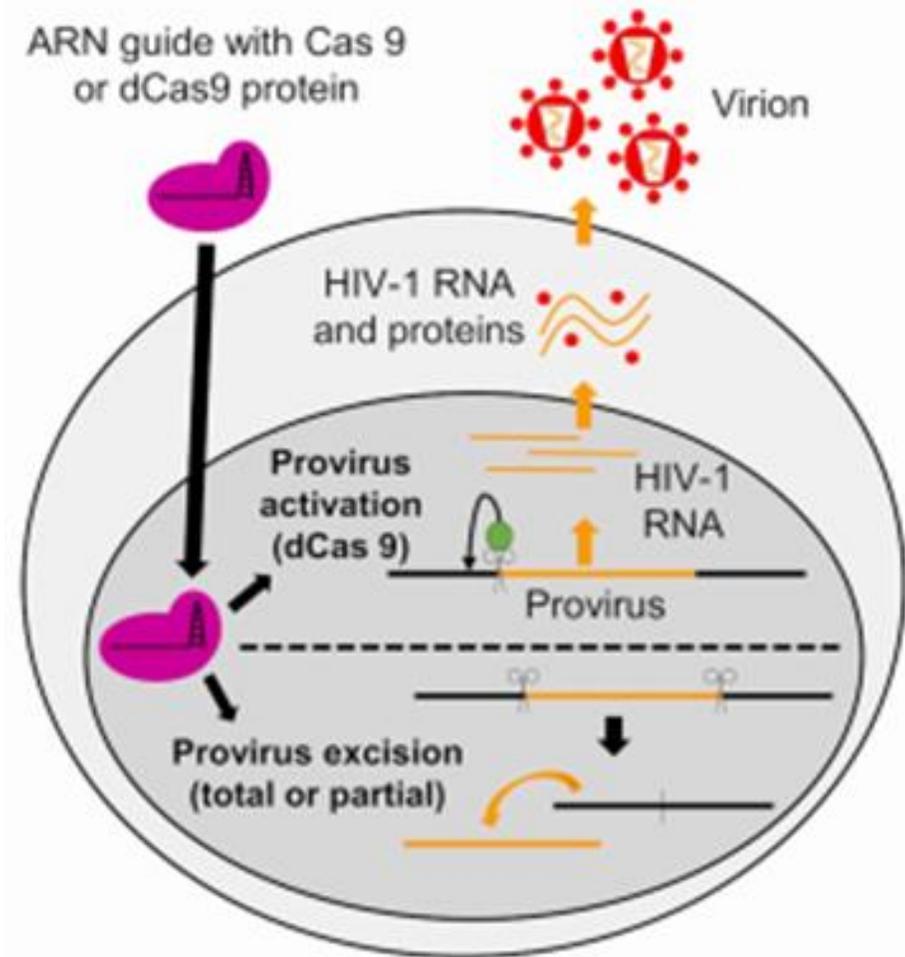
Excisão total ou parcial do provirus

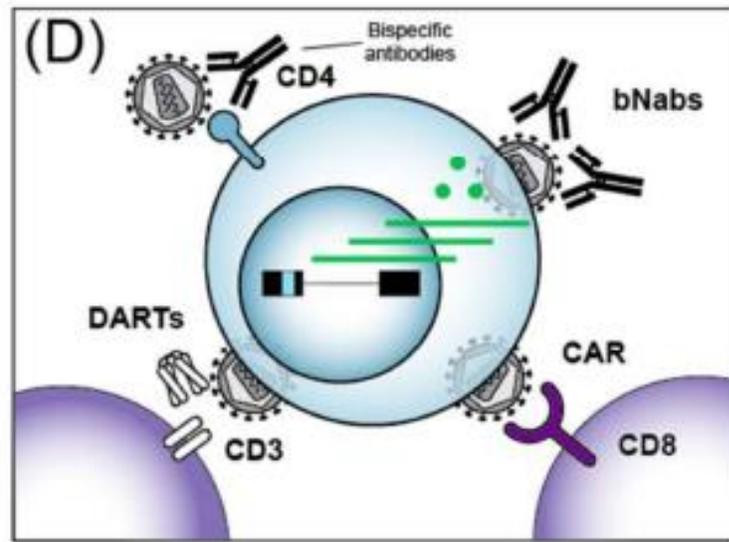
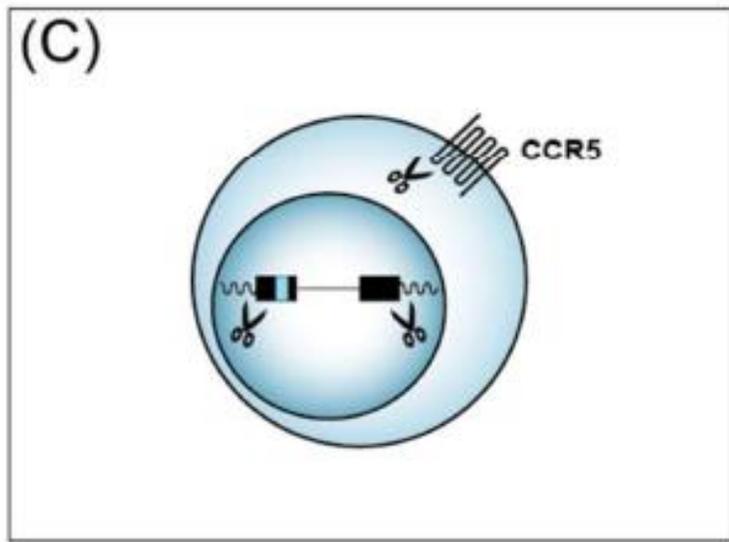
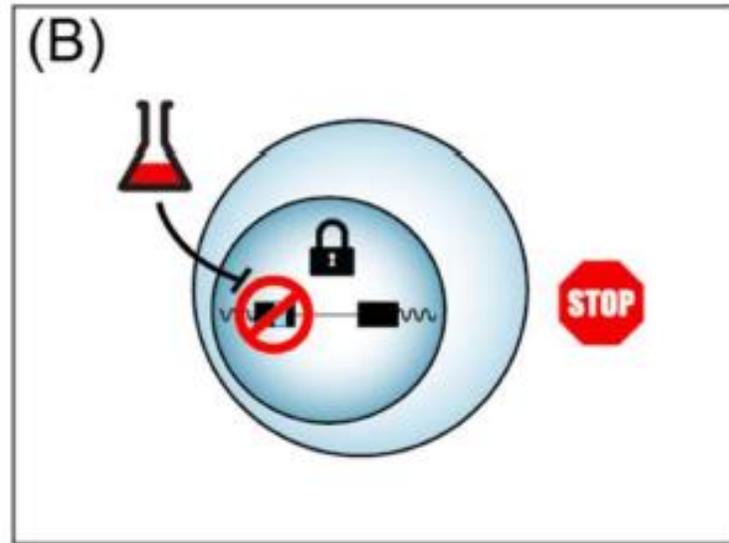
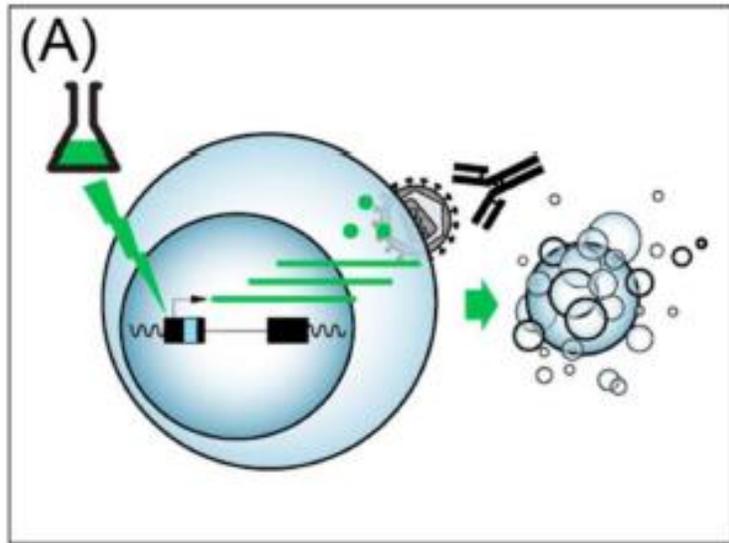
CRISPR (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas) do termo em inglês Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.

Ainda em estudo inicial.

Técnica de edição de genes para retirar o reservatório .

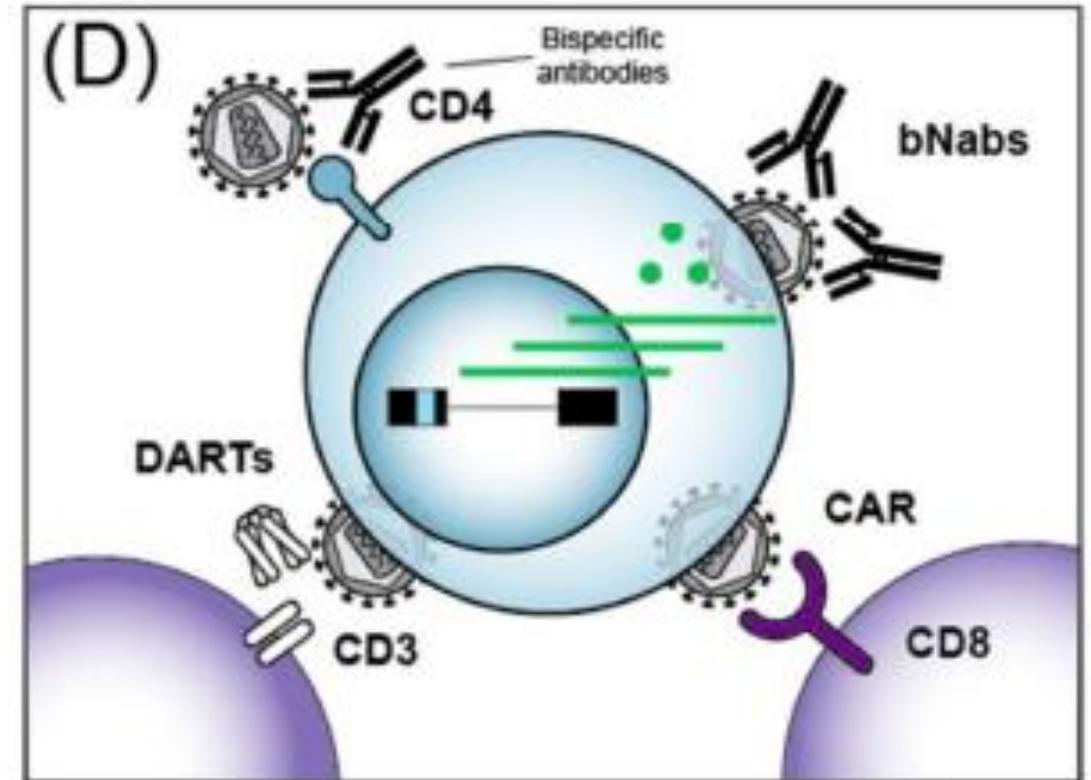
Gene therapy (CRISPR-Cas9)





Outra estratégia – Fortalecimento das células do sistema imune: vacinas terapêuticas

- Fortalecer e “treinar” as células do sistema imune para que elas mesmas possam reconhecer e matar as células cronicamente infectadas pelo HIV
- Estas vacinas seriam capazes de estimular a produção de células CD8 capazes de matar células cronicamente infectadas



Imunoterapia para aumentar a resposta imune contra o HIV. CD4 em azul e CD8 em lilás.

Essas estratégias... Possibilidade para pacientes pediátricos?

PENTA-ID · REVIEW

Journal of Virus Eradication 2015; 1: 148–152

Immunological and pharmacological strategies to reactivate HIV-1 from latently infected cells: a possibility for HIV-1 paediatric patients?

M Martínez-Bonet¹, MI Clemente^{1,2}, MJ Serramía¹, S Moreno³, E Muñoz⁴, MA Muñoz-Fernández^{1*}

¹Servicio de Inmunología, Laboratorio InmunoBiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain;
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain;

Spanish HIV HGM Biobank and Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Madrid, Spain

Maraviroc: pode não ser a melhor alternativa

LRAs: estudos com PANABINOSTAT e ROMIDEPSIN em andamento para outras doenças (Linfoma de Hodgkin e Leucemia)

O caminho mais lógico para a cura
parece ser a soma de várias estratégias

Cura do HIV: Estudo paulista com resultados promissores

Medscape

Notícias e Perspectivas

HIV: a um passo da cura?

Laís Volp; Dra. Carla Vorsatz

NOTIFICAÇÃO | 13 de agosto de 2018



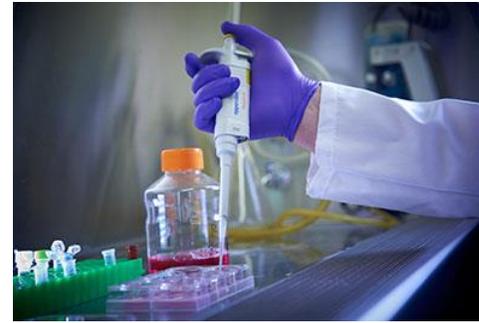
Estudos com múltiplas intervenções explorando a replicação residual do HIV-1: uma passo em direção à erradicação e cura esterilizante (Investigador principal: R.S.Diaz)

Novo! 1a vez que intensificação é feita com 2 ARVs

Maraviroc e/ou Dolutegravir

Intensificação do tratamento

Reduzindo a replicação do HIV-1



Novo! 1a vez que vacina de células dendríticas é usada com (e não ao invés de) ARV. Metodologia única e patente sendo preparada

Vacina de células dendríticas

Alvo nos reservatórios dos santuários

Novo! 1a vez que nicotinamida é usada com HDACi

Nicotinamid e

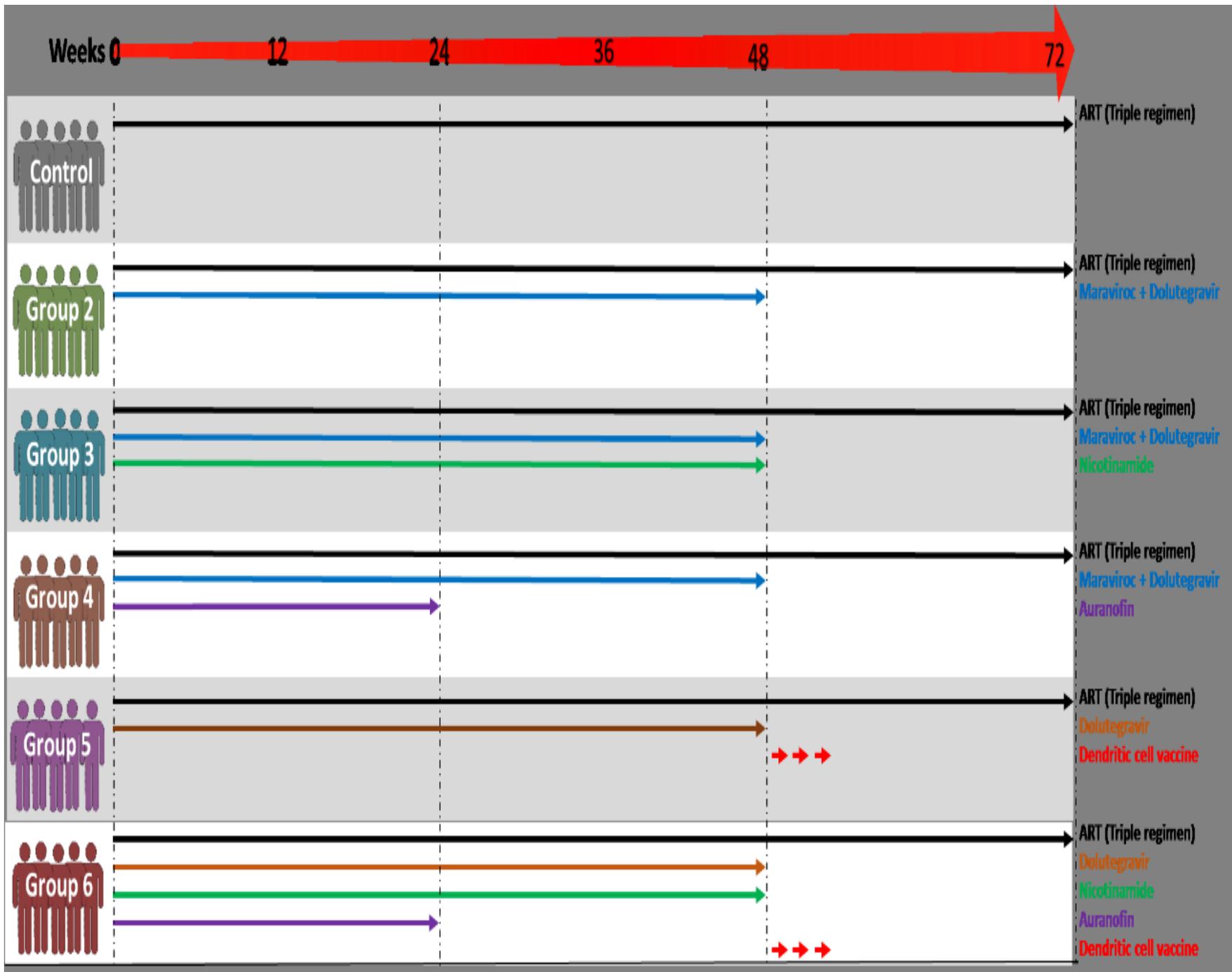
Estimulando a replicação do HIV usando inibidor da HDAC

Eliminando a latência

Mudando as células T CD4+ de memória central de vida longa em células de memória transicionais

Novo! 1a vez que auranofina é usada em humanas em estudo de cura do HIV

Gold Salt auranofin



Terapia tripla

Terapia tripla
Maraviroc + Dolutegravir

Terapia tripla
Maraviroc + Dolutegravir
Nicotinamida

Terapia tripla
Maraviroc + Dolutegravir
Sais de ouro

Terapia tripla
Dolutegravir
Vacina de células dendríticas

Terapia tripla + D 
Dolutegravir
Sais de ouro
Vacina de células dendríticas

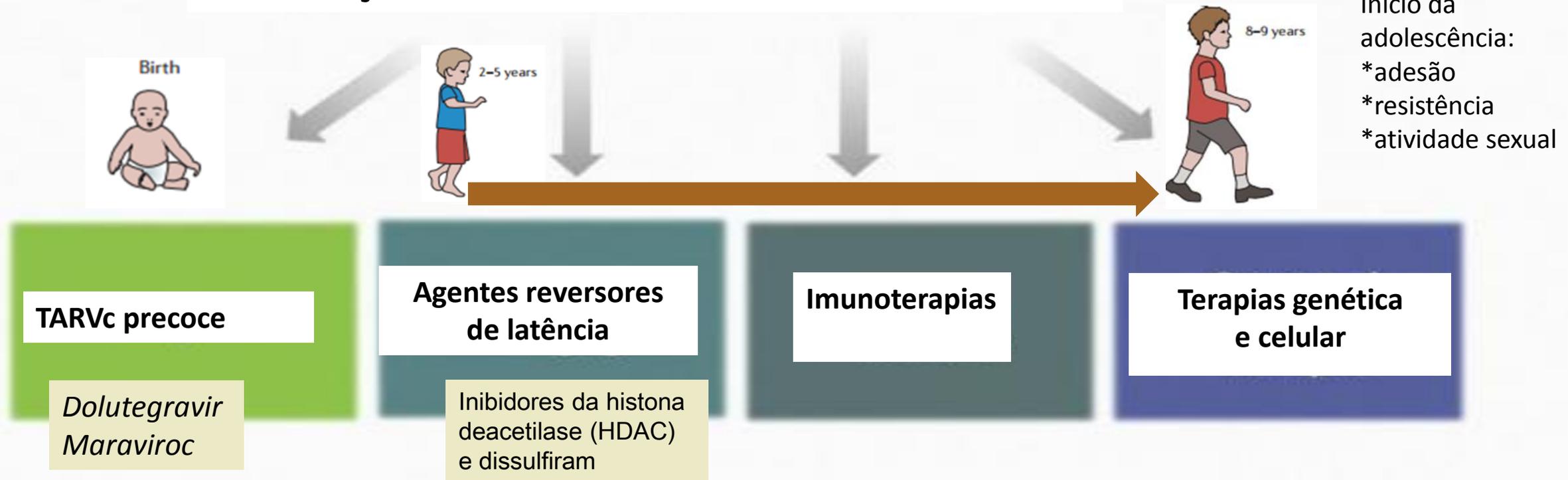
Intervenções únicas não funcionaram...
(e provavelmente nunca irão)

Soma de estratégias

Estratégias rumo à erradicação

Terapias combinadas

Redução e controle dos reservatórios de HIV



PloS One 2011; 6: e27864

Necessitam implementação



DESAFIOS