



A Possible Sterilizing Cure of HIV-1 Infection Without Stem Cell Transplantation

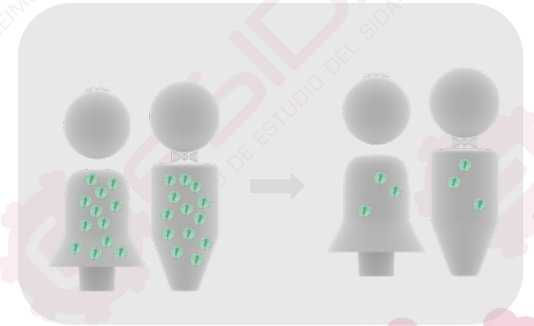
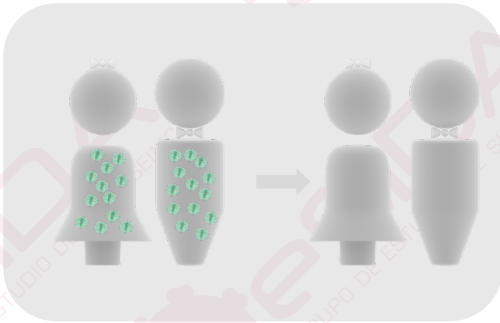
Ann Intern Med. 2021 Nov 16. doi: 10.7326/L21-0297

Beatriz Mothe Pujadas

- *IrsiCaixa, Servicio Enfermedades Infecciosas,
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona*

Introducción

- Erradicación/Cura esterilizante:
 - Paciente Berlin/Londres
(Tx médula ósea alogénico CCR5 Δ 32)
- Remisión/Cura Funcional:
 - Controladores de élite (<1%)
 - Post-treatment controllers
(10-14% tratados precozmente)



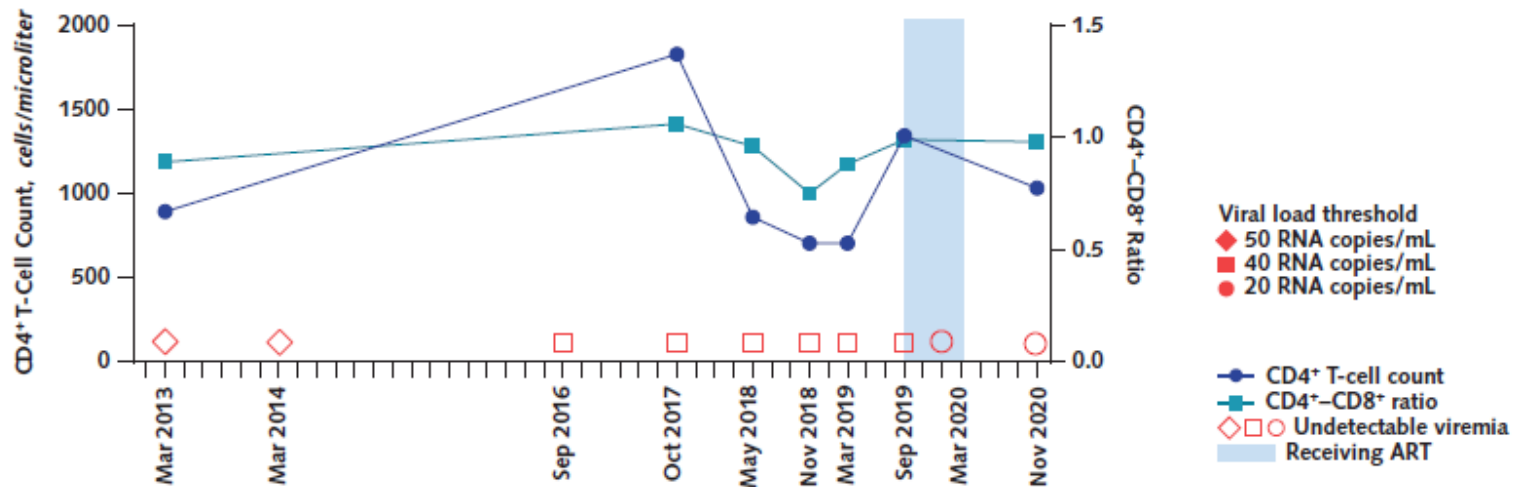
Objetivo

- Análisis detallado inmunológico y virológico de una controladora de élite (8 años)

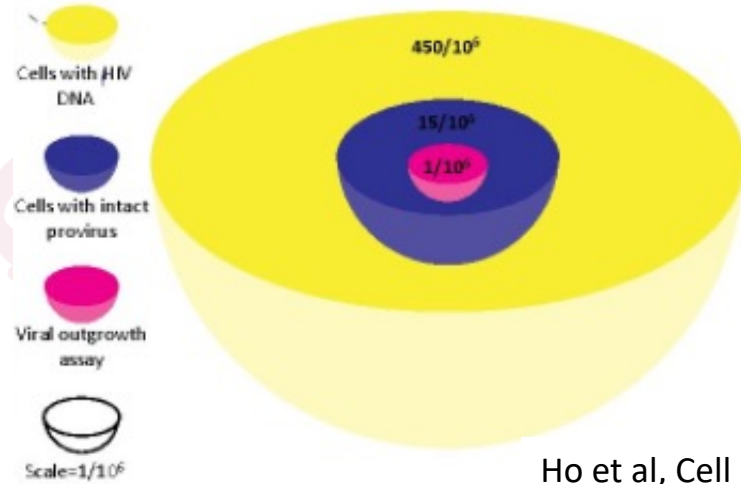
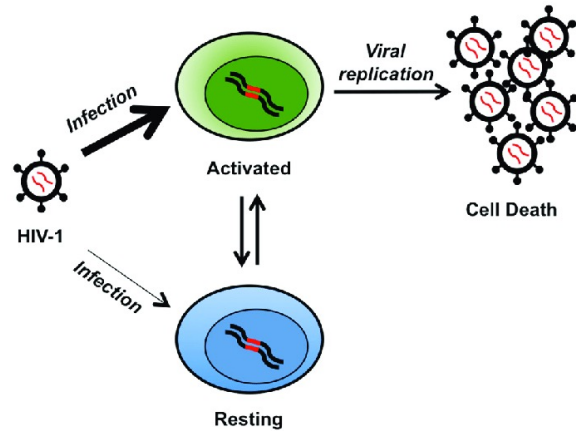
Diseño

- Mujer 30 años natural de Esperanza (Argentina)
- Dx serológico VIH en 2013 (VIH neg en 2011). Pareja VIH+ con última determinación CV de 183K en feb 2013
- Siempre indetectable (<50, <40, <20)
- TAR durante 2º-3er trimestre embarazo (2019)
- Extracciones de grandes volúmenes de sangre (leucoaféresis) + análisis de placenta.

A



Análisis virológico del reservorio viral

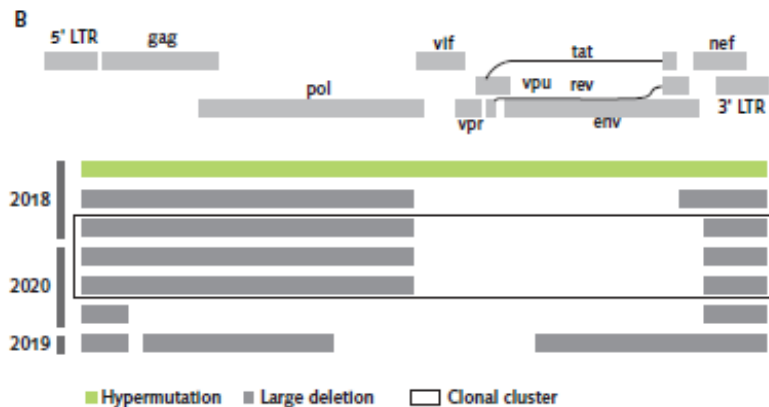


Ho et al, Cell 2013

Análisis virológico del reservorio viral

Table. HIV-1 Reservoir Profiling Assays Performed on Cells From the Esperanza Patient

Assay	Cells, <i>n</i>	Cell Type	Intact Proviruses, <i>n</i>	Defective Proviruses, <i>n</i>	Replication-Competent Proviruses, <i>n</i>
Near-full-length individual proviral sequencing assay	1.188 billion	Peripheral blood mononuclear cells	0	7	-
Near-full-length individual proviral sequencing assay	503 million	Isolated mononuclear cells from placenta	0	0	-
Viral outgrowth assay	150 million	Resting CD4 ⁺ T cells	-	-	0



Análisis inmunológico

- Detección respuesta T CD4 y CD8 memoria específica a p24 en el contexto del HLA del paciente.
- WB incompleto de forma permanente con detección bandas gp160/120 y p24 (seroconversión incompleta?)
- CD4 expresan CCR5 y CXCR4 y son infectables con aislados virales R5 y X4 in-vitro.
- No se detectaron mutaciones de resistencias a ART ni polimorfismos HLA (que sugieran escape virológico a presión inmune)
- Detección negativa de ART

Conclusiones

- Tras analizar tantas células, el tamaño máximo de reservorio estimado de la paciente sería <1 célula infectada por billón de células, lo que hace extremadamente improbable que pudiera activarse y producirse un rebote viral.
- La no detección de genomas intactos ni de virus replicativo competente en billones de células analizadas de una controladora de élite sugiere que podría haber conseguido no sólo el control del virus si no, su erradicación (cura esterilizante del VIH) de forma natural.

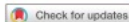


¿Por qué he elegido este artículo?

nature
medicine

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01590-5>



Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021

Steven G. Deeks¹✉, Nancie Archin², Paula Cannon³, Simon Collins⁴, R. Brad Jones⁵, Marein A. W. P. de Jong⁶, Olivier Lambotte⁷, Rosanne Lamplough⁸, Thumbi Ndung'u^{9,10,11}, Jeremy Sugarman¹², Caroline T. Tiemessen¹³, Linos Vandekerckhove¹⁴, Sharon R. Lewin^{15,16,17}✉ and The International AIDS Society (IAS) Global Scientific Strategy working group*

<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01590-5.pdf>

Box 2 | Key research goals to be addressed in the next 5 years

Understanding HIV reservoirs

- Define and characterize the sources of the replication- and rebound-competent viruses during ART
- Define the phenotype of cells harboring intact HIV genomes
- Define the clinical significance of defective yet inducible proviruses
- Define the mechanisms of clonal proliferation
- Determine if infected cells that persist on ART are resistant to cell death
- Define the impact of sex and other factors on the reservoir and virus-specific therapies

HIV reservoir measurement

- Develop and validate a high-throughput assay to quantify the rebound-competent reservoir
- Develop assays that quantify integration sites
- Develop assays that account for key qualitative differences in viral transcripts
- Develop methods to quantify HIV protein expression in cells and tissues
- Develop imaging modalities that quantify the size, distribution, and activity of the reservoir in tissues
- Define the link between the cellular reservoirs, residual plasma viremia, and the rebounding virus
- Develop assays for point-of-care and eventually at-home viral-load monitoring

Mechanisms of virus control

- Identify the mechanisms that contribute to SIV/HIV control
- Define the role of HIV-specific antibodies, B cells, and the innate immune response in virus elimination or control
- Define the viral dynamics and biomarkers associated with post-treatment control
- Optimize human organoid models, as well as mouse and nonhuman primate models, for cure- and remission-related studies

Targeting the provirus

- Develop improved strategies to reverse latency
- Develop strategies to permanently silence the provirus

- Determine the impact of targeting the provirus at the time of initiation of ART
- Define the role of viral subtype on the effectiveness of interventions that target the provirus

Targeting the immune system

- Develop 'reduce and control' approaches
- Develop immune modulators
- Conduct clinical trials to determine whether combination immunotherapies will result in safe and durable HIV remission

Cell and gene therapy

- Define the level of antigen expression needed to enable recognition of infected cells by immunotherapies
- Develop gene-editing strategies that target the provirus
- Develop strategies for sustained production in vivo of antiviral antibodies
- Leverage advances in other biomedical fields to develop safer and more scalable approaches

Pediatric remission and cure

- Characterize the establishment, persistence, and potential for preventing or reversing HIV latency in infants and children on ART
- Develop assays to monitor and identify biomarkers to predict the efficacy of HIV-1 cure therapeutics
- Test HIV immunotherapies and other strategies in infants and children

Social, behavioral, and ethical aspects of cure

- Expand community/stakeholder engagement and capacity building
- Develop HIV cure research with equity, representation, and scalability considerations
- Establish standards for the safe conduct of clinical research
- Integrate social, behavioral, and ethics research as part of HIV cure trials
- Build capacity for basic discovery research and clinical trials in high-burden, resource-limited settings

¿Implicaciones prácticas?

- Artículos con mucho impacto mediático pero poca relevancia clínica, conllevan muchas preguntas a las personas que viven con VIH que debemos responder.
- <1% de las personas VIH+ son controladoras de élite. Algunos controladores progresan / pierden el control por lo que deben monitorizarse clínicamente y pueden requerir iniciar TAR.
- Invitarles a participar en investigación (cohortes de controladores), ayudar a entender los mecanismos inmunológicos que les ayudan a controlar el virus para poderlo reproducir mediante una intervención terapéutica (i.e. vacunas, inmunoterapias, etc)

¿Qué aporta de nuevo este artículo con respecto a lo ya publicado sobre este tema?

- Los controladores de élite representan un modelo de cura funcional; este nuevo caso, potencialmente también de cura esterilizante.

¿Existe alguna limitación que en mi opinión comprometa la validez interna o externa del estudio?

- Descripción de un caso, sin aclarar posible mecanismo.
- Pre-exposición al virus de la pareja podría haber ayudado a generar una respuesta inmune que permitiera eliminar las células infectadas rápidamente durante la primoinfección evitando que se generara un reservorio?
- → testar células de la paciente en modelo ratón humanizado y ver si ante un challenge de virus pueden reproducir el control?



A Possible Sterilizing Cure of HIV-1 Infection Without Stem Cell Transplantation

Ann Intern Med. 2021 Nov 16. doi: 10.7326/L21-0297

Beatriz Mothe Pujadas

- *IrsiCaixa, Servicio Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona*