

XXVII CURSO DE AVANCES EN ANTIBIOTERAPIA

3 al 7 de Marzo de 2014

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA
(Dra. LAURA CARDEÑOSO)

¿Es la Infección por VIH una enfermedad curable?

Dr Jesús Sanz

Servicio de Medicina Interna-Infeciosas

Hospital Universitario de la Princesa

Madrid 7 de marzo de 2014

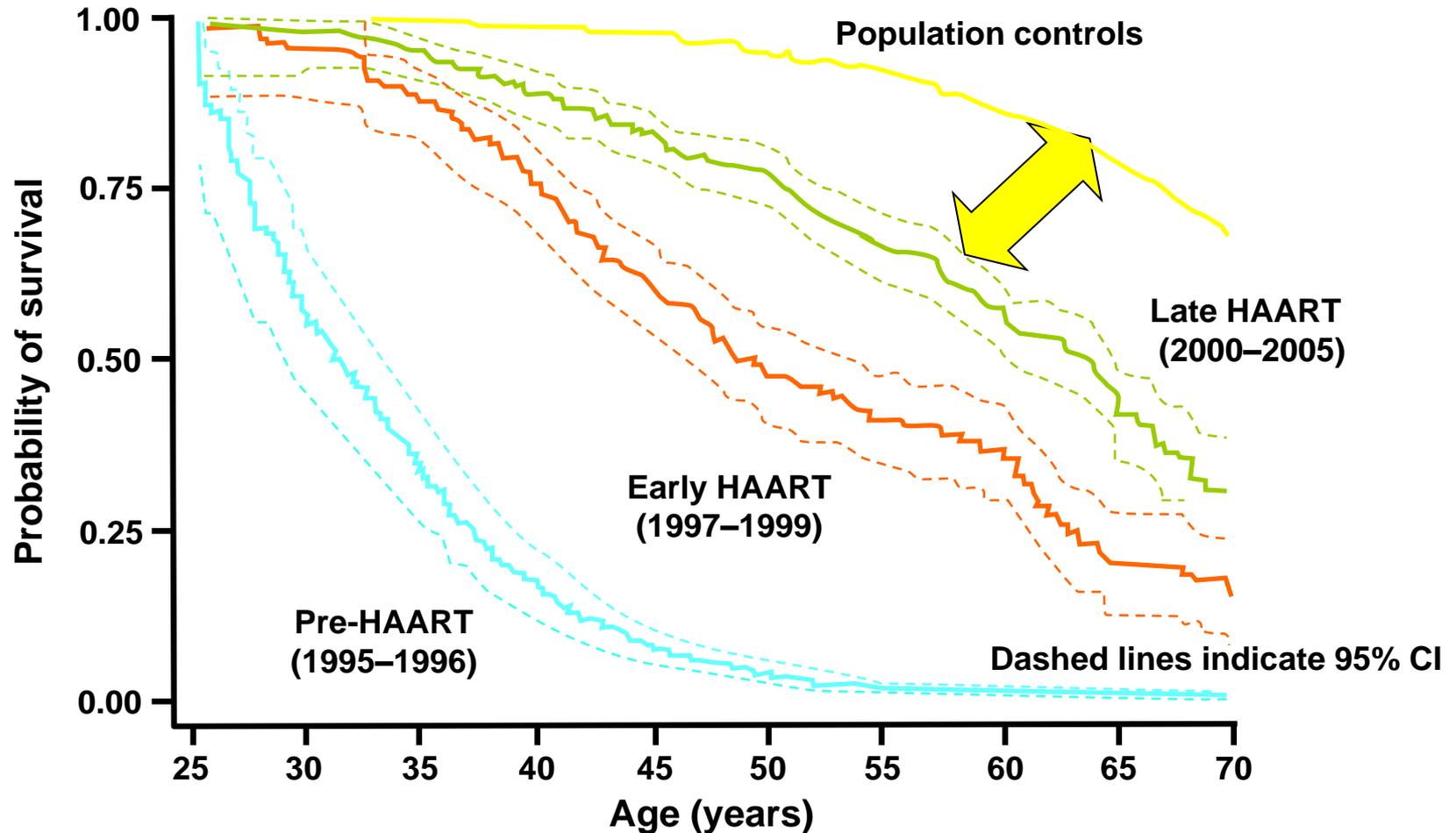
¿Es la Infección por VIH una enfermedad curable?

- En la actualidad no es una enfermedad curable
- Sin embargo, es posible que lo sea en un futuro.

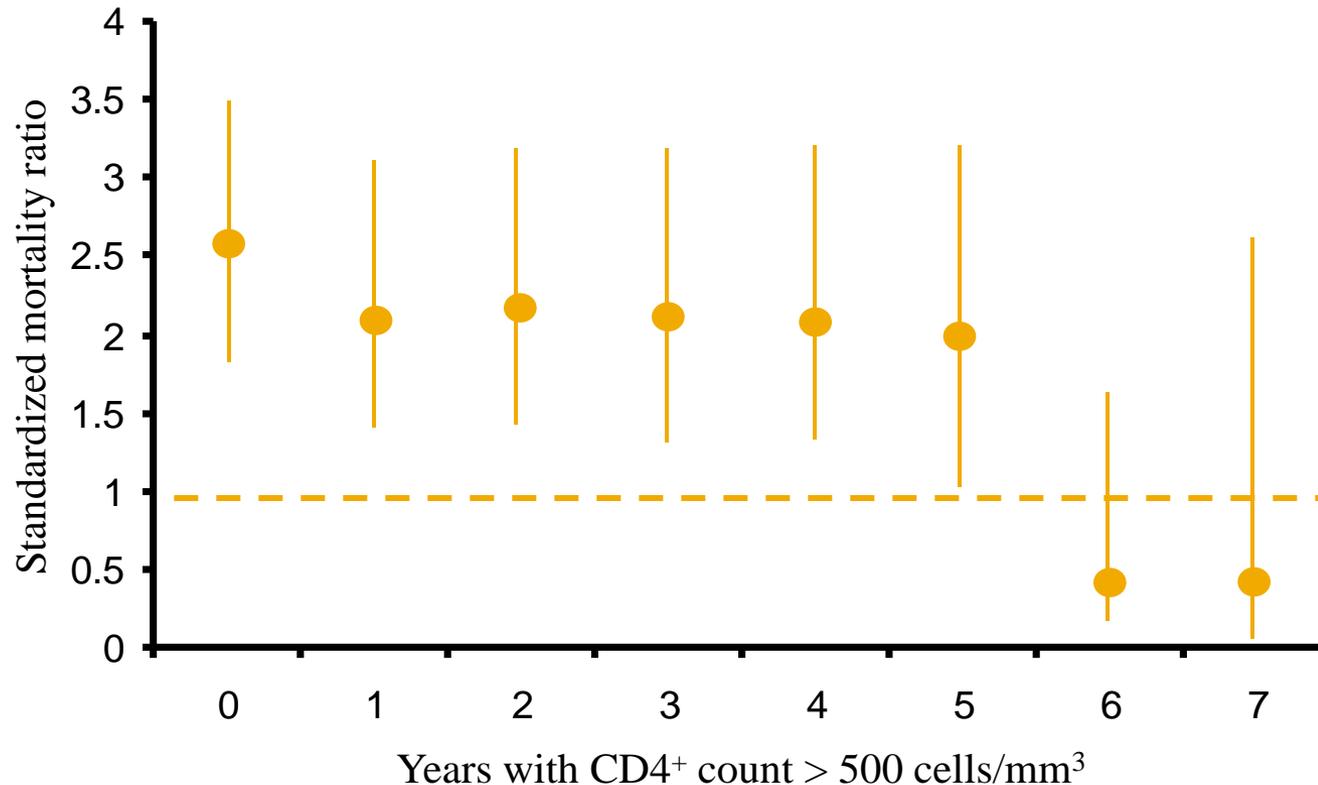
¿Es la Infección por VIH una enfermedad curable?

- Estado actual de la Infección por VIH
- Dificultades para la curación de la infección por VIH
- Evidencias clínicas de curación de la infección por VIH en la actualidad
- Avances hacia la cura del VIH :
Estrategias en investigación para curar la Infección por VIH

El Tratamiento antirretroviral (TAR) actual no cura la infección por VIH, pero disminuye la morbilidad y aumenta la supervivencia de los pacientes de forma muy importante. La infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica controlable a largo plazo. Aunque la esperanza de vida sigue siendo inferior a la de la población general



La mortalidad de los pacientes con TAR y $CD4 \geq 500$ Células/ mm^3 durante > 5 años es similar a la de la Población General



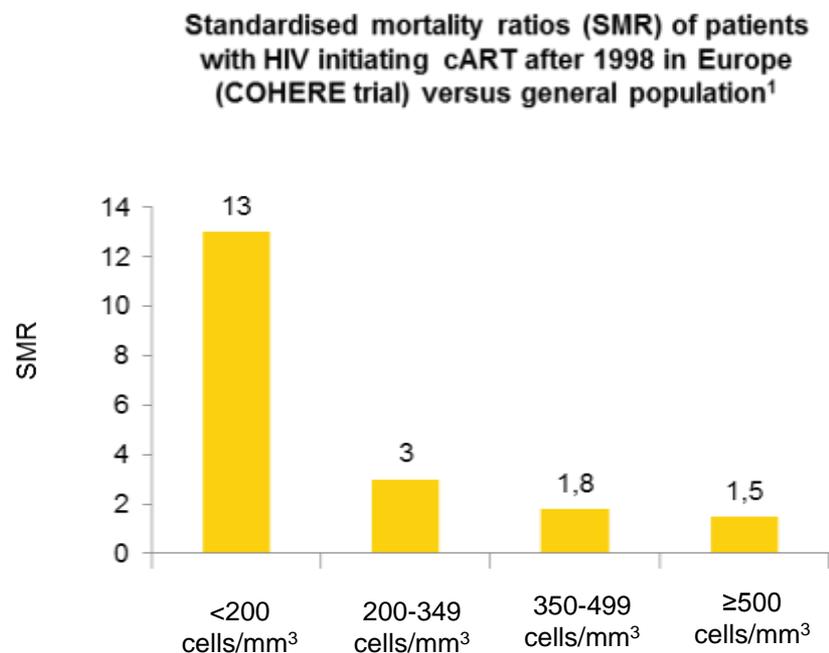
APROCO and AQUITAINE cohorts

Standardized mortality ratio = mortality in HIV-infected patients / mortality in general population

Lewden C, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:72-77.

El TAR precoz aumenta la supervivencia de los pacientes con Infección por VIH

- La infección por VIH es en la actualidad una enfermedad crónica controlable a largo plazo y en pacientes que inician el tratamiento de forma precoz la esperanza de vida es casi normal¹



1. Lewden C et al. J. Epidemiol 2012;41:433-445

Situación actual de la epidemia

Personas vivas con infección por el VIH 2012: 35,3 millones

Nuevas infecciones por VIH 2012: 2,3 millones

Personas fallecidas por SIDA 2012: 1,6 millones



La epidemia de VIH necesita ser controlada

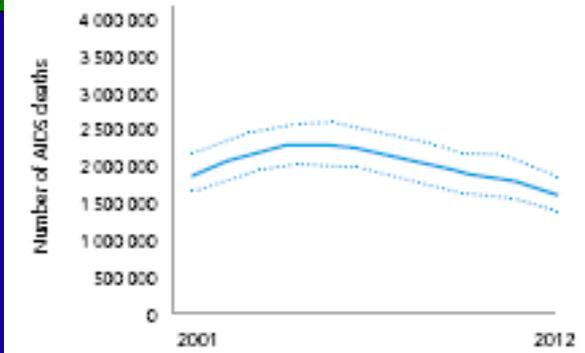
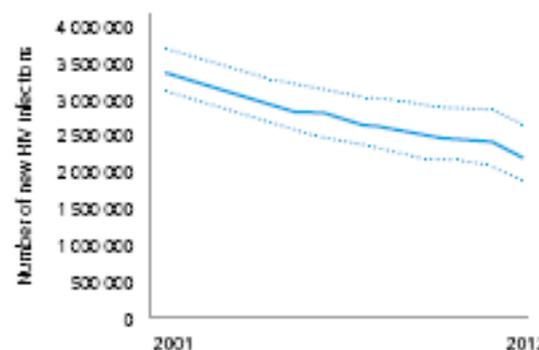
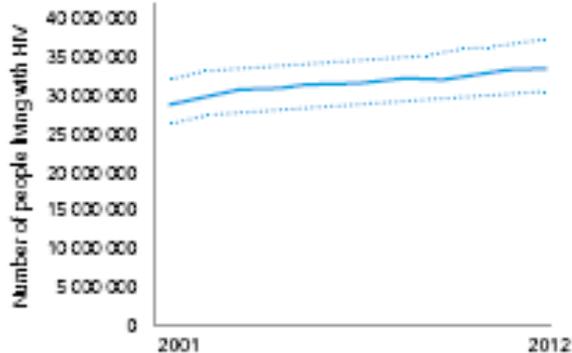
- >35 millones viven con el VIH
- Larga supervivencia con TAR sin curación
- El VIH necesita ser controlado



PREVALENCIA VIH

INCIDENCIA VIH

MORTALIDAD SIDA



Estado actual de la infección por el VIH: Beneficios del TAR



El TAR ha convertido a la Infección por VIH en una **enfermedad crónica controlable a largo plazo**:

- Con marcada disminución de la morbimortalidad y una larga supervivencia (en general todavía inferior a la de la población general y en algunos casos similar a la de la población general)
- Pero... con TAR de por vida → que tiene limitaciones e inconvenientes

Estado actual de la Infección por VIH: Limitaciones e inconvenientes del TAR

- Suprime la replicación viral, pero no erradica el VIH: Tratamiento crónico indefinido
- Efectos secundarios:
Alteraciones neuropsicológicas, gastrointestinales, metabólicas, renales, óseas,...
- Cumplimiento terapéutico
- Interacciones
- Fracaso terapéutico y desarrollo de resistencias
- Persistencia de la inflamación crónica y de la activación inmune: aumento del riesgo de enfermedades asociadas al envejecimiento (ECV, neoplasias, ERC, osteoporosis,.....)
- Coste elevado
- Persistencia del estigma y la discriminación
- Nada indica que el TAR por si solo sea capaz de resolver la epidemia

¿Cuál es la cura, y por qué se quiere?

El tratamiento antirretroviral actual suprime de forma eficaz la replicación del VIH y ha convertido la infección por VIH en una enfermedad crónica controlable a largo plazo ^{1,2}, pero...

- No erradica el VIH y si se interrumpe reaparece la replicación viral¹
- El tratamiento es para toda la vida y tiene limitaciones e inconvenientes^{1,2}

El tratamiento curativo sería el que suprime de forma eficaz y mantenida la replicación viral y no requiere ser mantenido durante toda la vida, evitando las limitaciones e inconvenientes del TAR¹

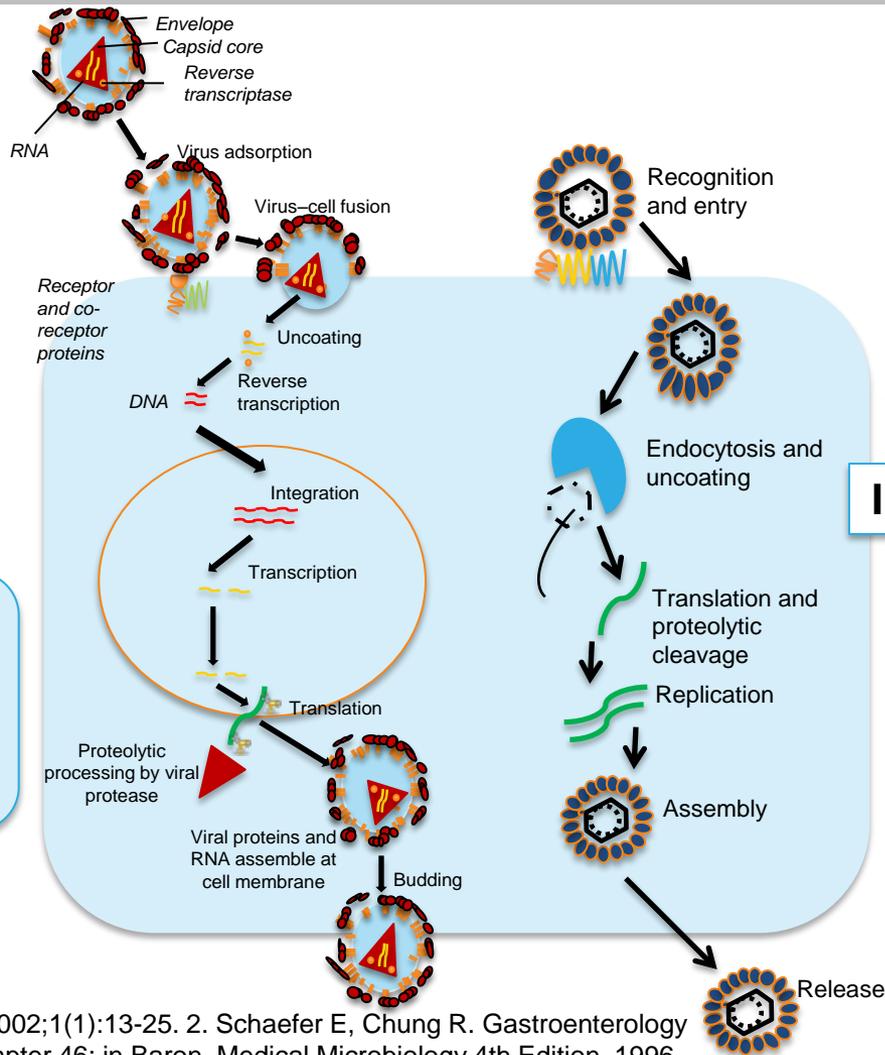
Infecciones virales crónicas: Dos vías para la persistencia viral

Genoma viral se integra y persiste en la célula infectada



VIH

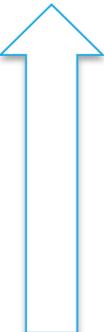
EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EFICIENTE SUPRIME LA REPLICACIÓN VIRAL = NO CURACIÓN



Replicación continua



Efecto citopático



Infección de nuevas dianas

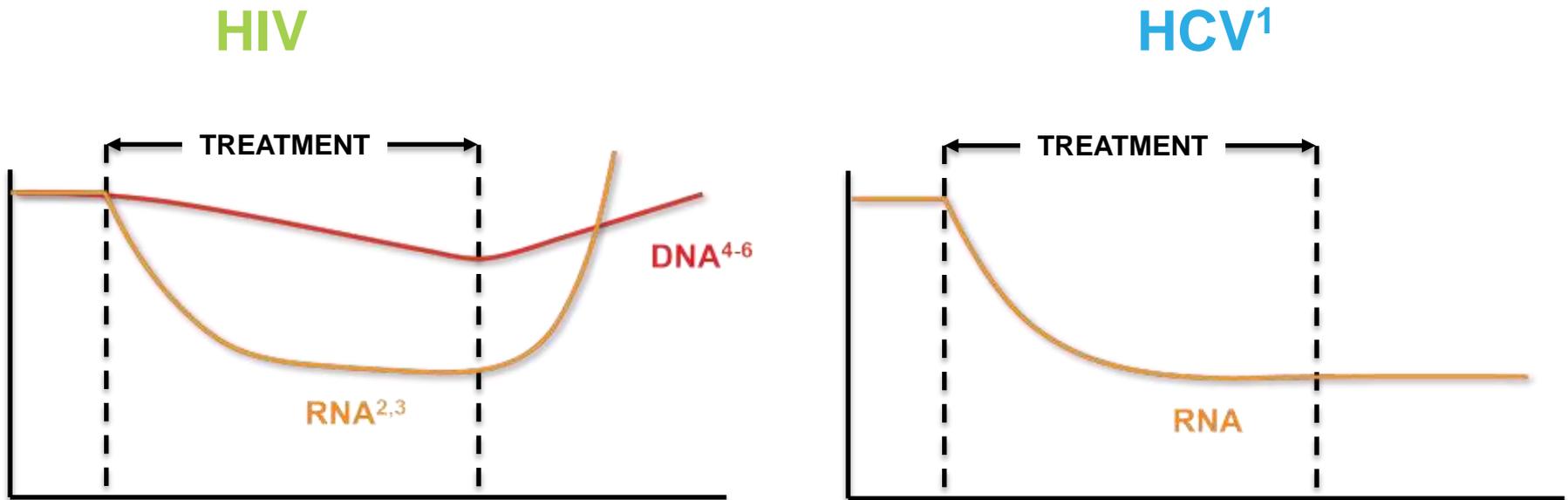


VHC

EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EFICIENTE SUPRIME LA REPLICACIÓN VIRAL = CURACIÓN

1. De Clercq E. Nat Rev Drug Discov 2002;1(1):13-25. 2. Schaefer E, Chung R. Gastroenterology 2012;142(6):1340-50. 3. Boldogh I. Chapter 46: in Baron. Medical Microbiology 4th Edition, 1996.

La terapia antiviral elimina solo el ARN del plasma, no el reservorio viral en compartimentos de ADN de células con infección latente



- El tratamiento antiviral cura el VHC pero no el VIH
- El ADN del VIH persiste en células con infección latente y el resultado de interrumpir el tratamiento es el rebrote viral²⁻⁶

Adapted from 1. Conteduca et al. J Infect. 2013 ;pii:S0163-4453(13)00251-X. 2. Durand et al. Trends Immunol. 2012;33:554-62. 3. Garcia et al. AIDS 1999;13:F79-86. 4. Ibañez A et al. AIDS 1999;13:1045-1049. 5. Watanabe D et al. BMC Inf Dis 2011;11:146. 6. Van Lint C, Retrovirology. 2013;26;10:67.

Desafios para la cura del VIH

Virus integrado en el genoma de la célula huésped^{1,2}

Persistencia viral a pesar de inhibir la replicación con TAR¹⁻³

Reservorios del VIH en lugares inaccesibles al tratamiento¹

Disfunción del sistema inmune

Barreras para la cura del VIH: La infección latente de las células T CD4+ de memoria forman el reservorio primario del VIH

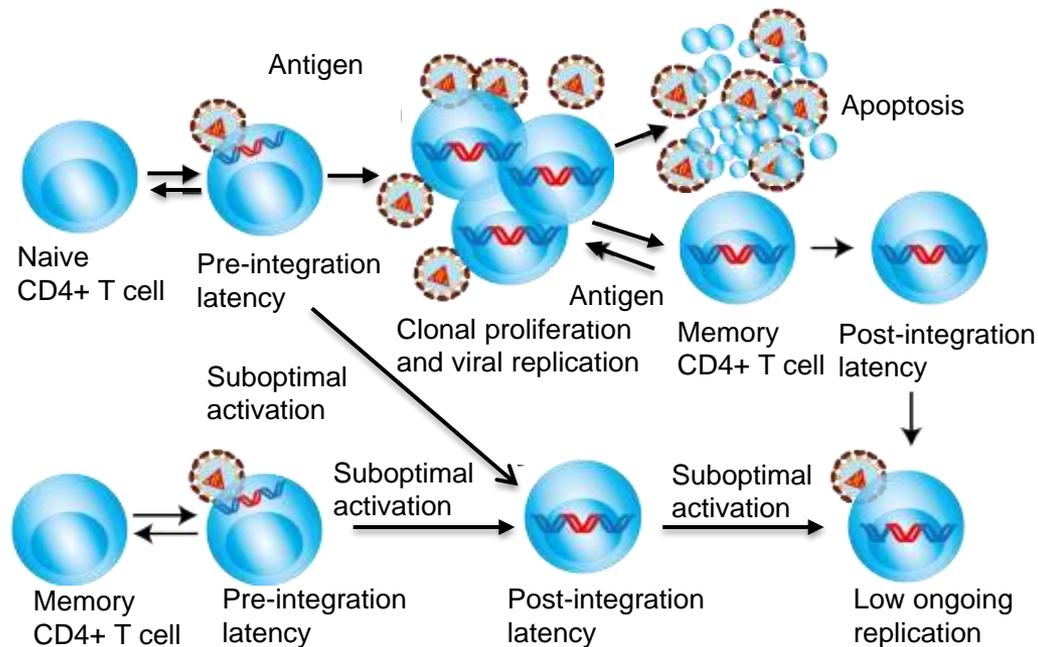
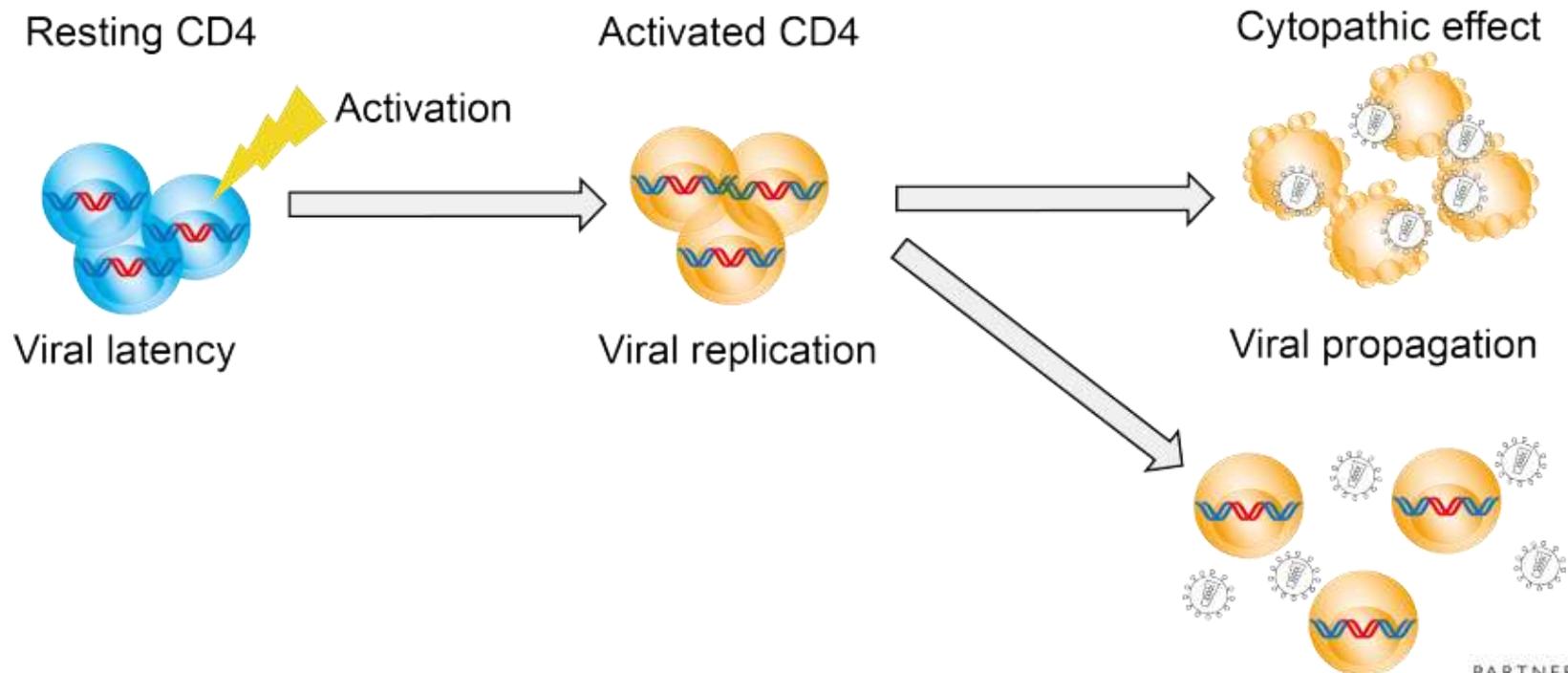


Figure adapted from Coiras M, et al. Nat Med 2009;7:798–812.

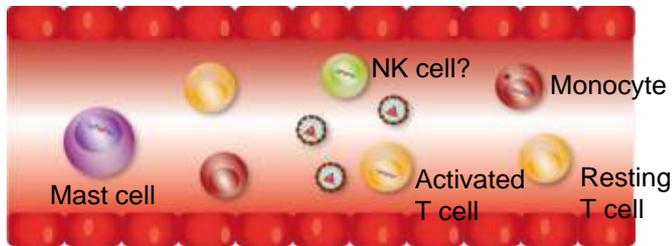
Barreras para la cura del VIH: Latencia, reactivación y persistencia

1. El VIH se adapta a dos entornos celulares diferentes para persistir y propagarse
 - En los linfocitos en reposo el VIH permanece en estado latente → Los reservorios se establecen
 - En los linfocitos activados el VIH se replica → propagación viral y destrucción de CD4



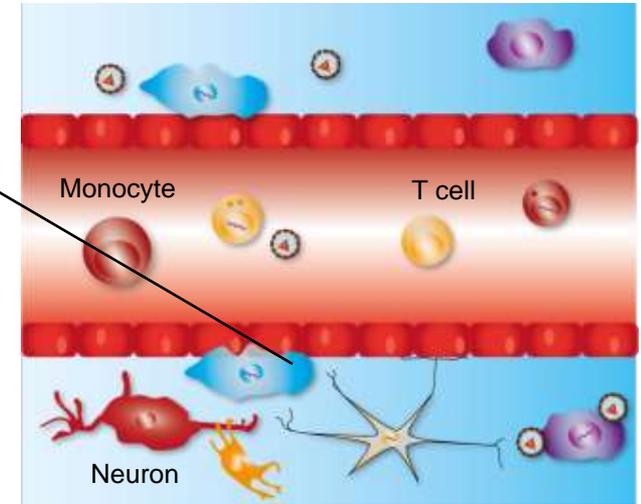
Principales reservorios del VIH actualmente reconocidos

Sangre¹

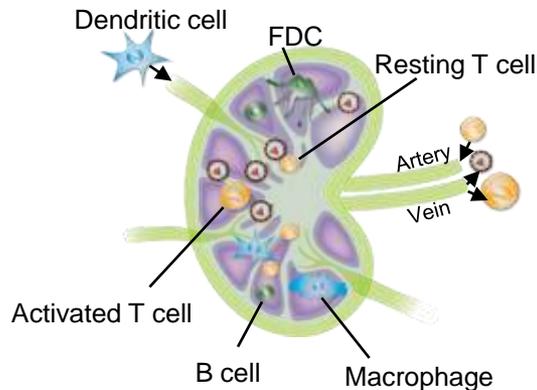


Sistema Nervioso Central¹

Perivascular macrophage



Gánglios linfáticos y tejido linfoide asociado al intestino (GALT)^{1,2}



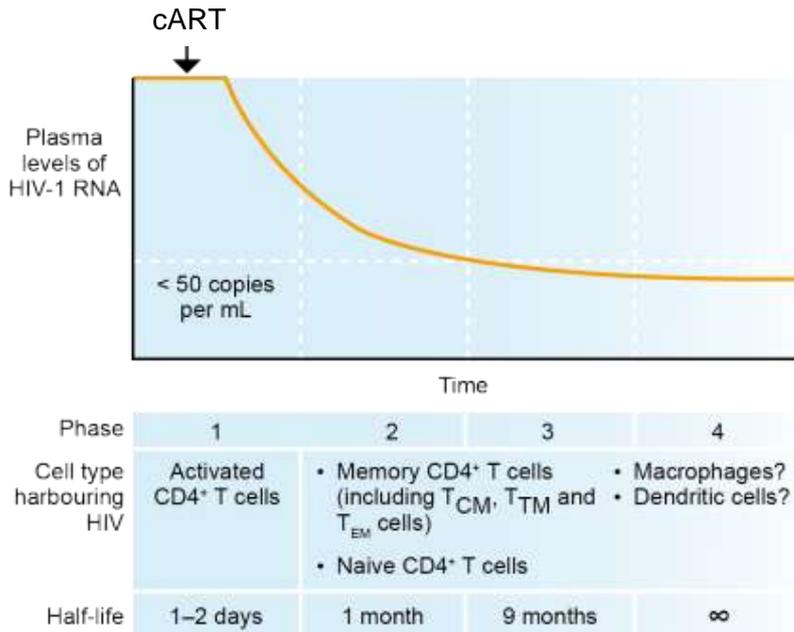
Linfocitos T de memoria en estado latente en ganglios linfáticos y sangre³

Macrófagos y células dendríticas en varios tejidos (especialmente en ganglios linfáticos, intestino y SNC)³

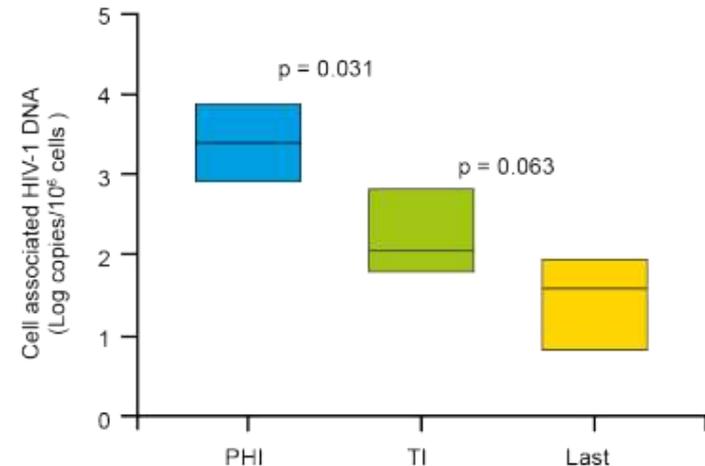
1. Alexaki A, et al. Curr HIV Res 2008;6(5):388–400. 2. Yukl SA, et al. J Infect Dis 2010;202(10):1553–61.
3. Deeks SG, et al. Nat Rev Immunol 2012;12(8):607–14.

El TAR elimina solo el ARN del VIH en plasma pero no el reservorio viral

- La viremia persistente refleja la liberación del VIH-1 a partir de los reservorios celulares, no la eficacia del TAR sobre el ARN plasmático del VIH-1¹



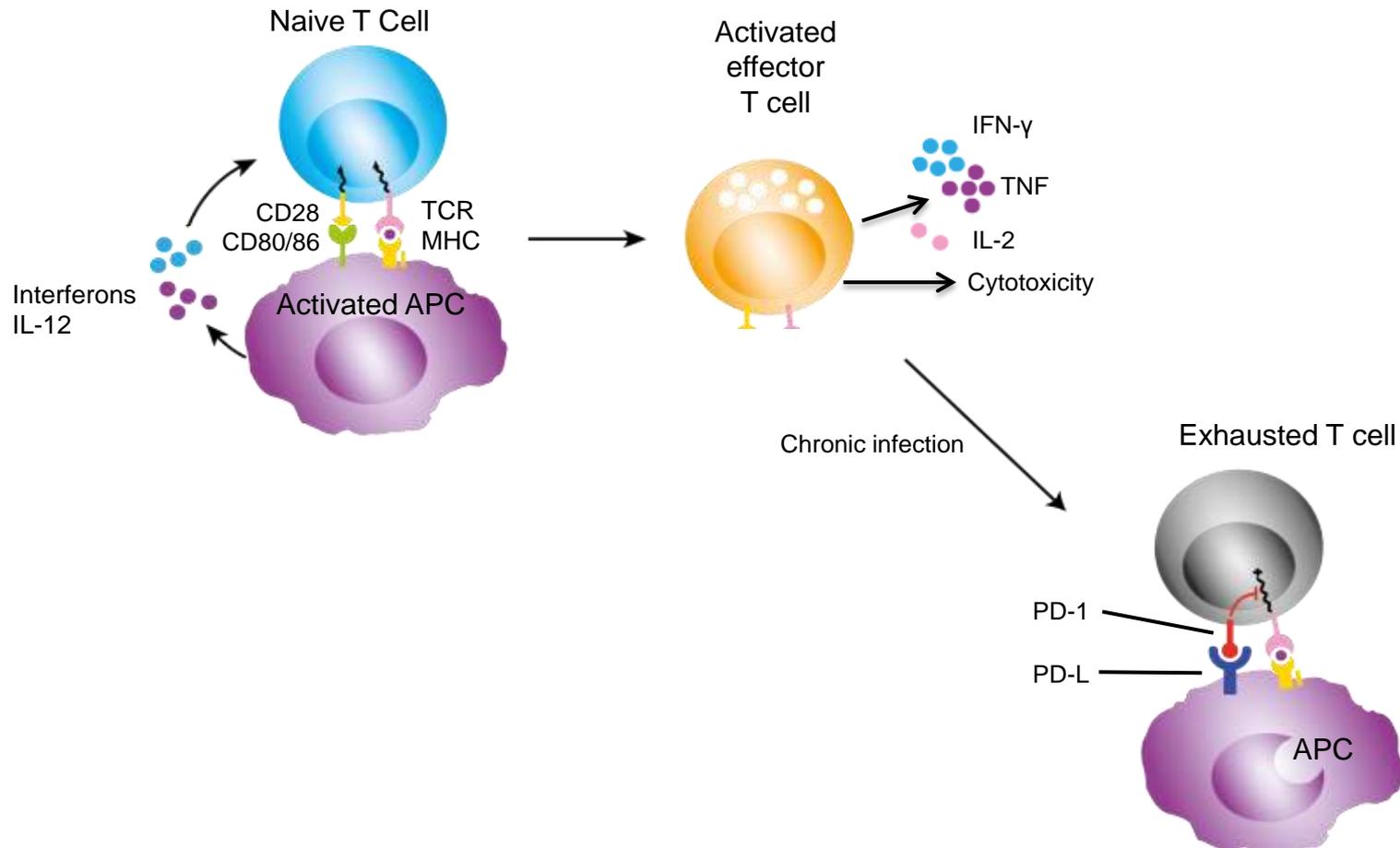
- El TAR no elimina los reservorios... pero hay algunas pruebas de que un TAR muy precoz puede ayudar a reducir su formación²



Levels of cell-associated HIV-1 DNA (median and IQR) in 6 post-treatment controllers at primary HIV-1 infection (PHI), just before or at treatment interruption (TI), and the last available value (Last; median 6 years post cART discontinuation)

Barreras para curar el VIH:

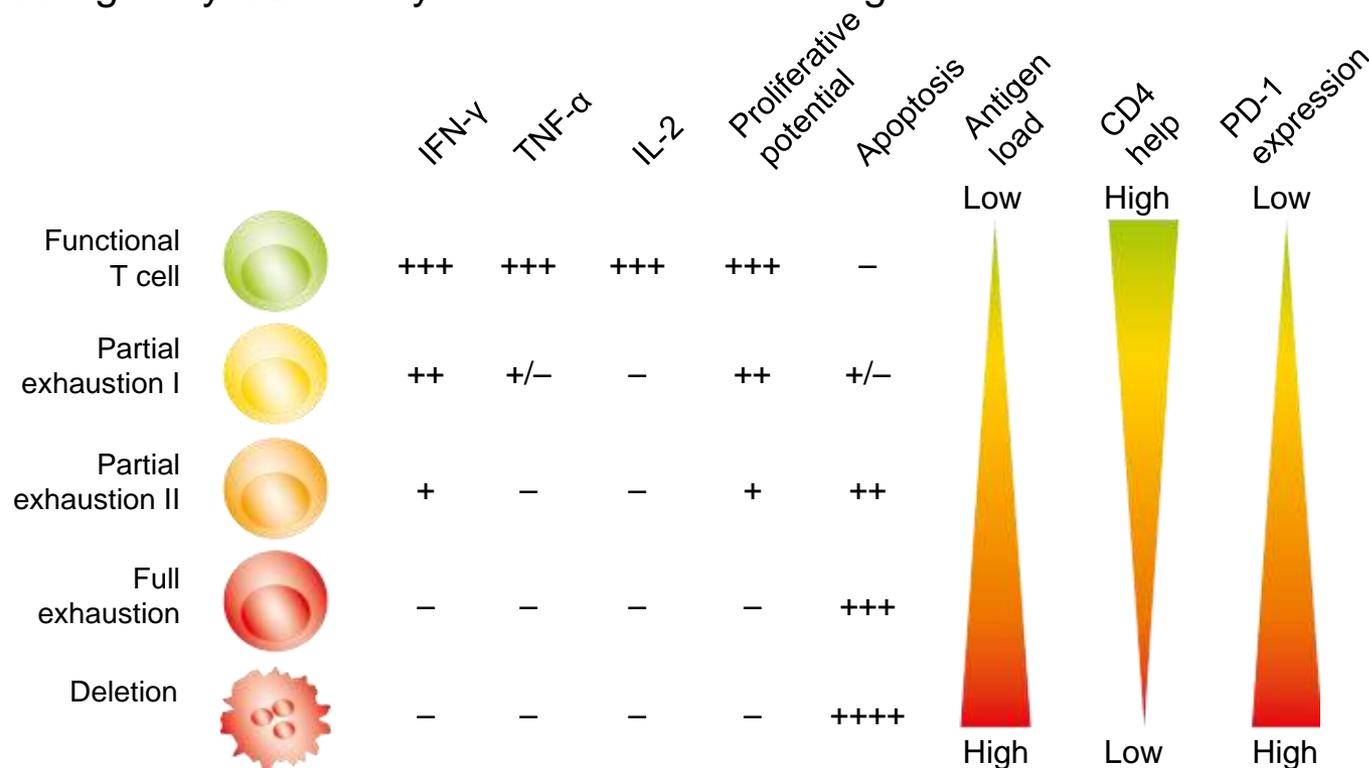
El agotamiento de las células T conduce a una disfunción del sistema inmunológico con disminución de la respuesta inmune específica frente al VIH



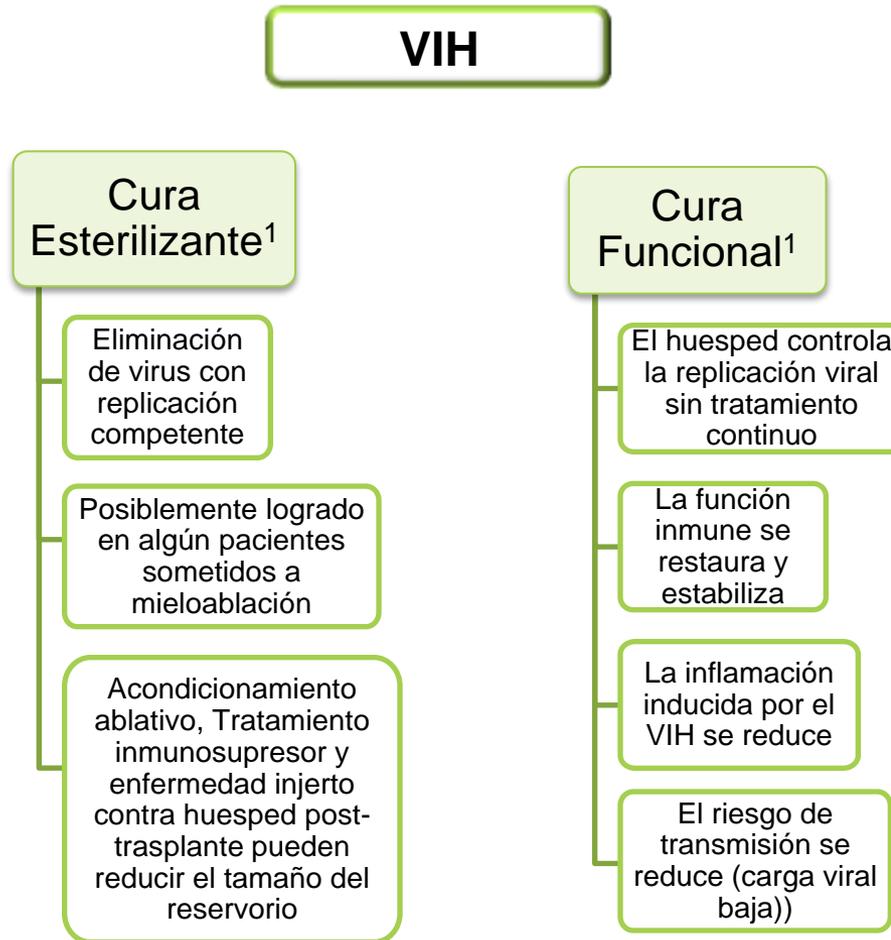
APC, antigen-presenting cell; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor.
Adapted from Freeman GJ, et al. J Exp Med 2006;203(10):2223-7.

Estimulación Inmune: El agotamiento de las células T en la infección viral crónica conduce a una disfunción del sistema inmune

- Las células T CD8 específicas frente al VIH tienen múltiples funciones que pueden llegar a agotarse durante la infección crónica
- El agotamiento se produce de forma progresiva
- Antígeno y CD4 influyen fuertemente en el agotamiento

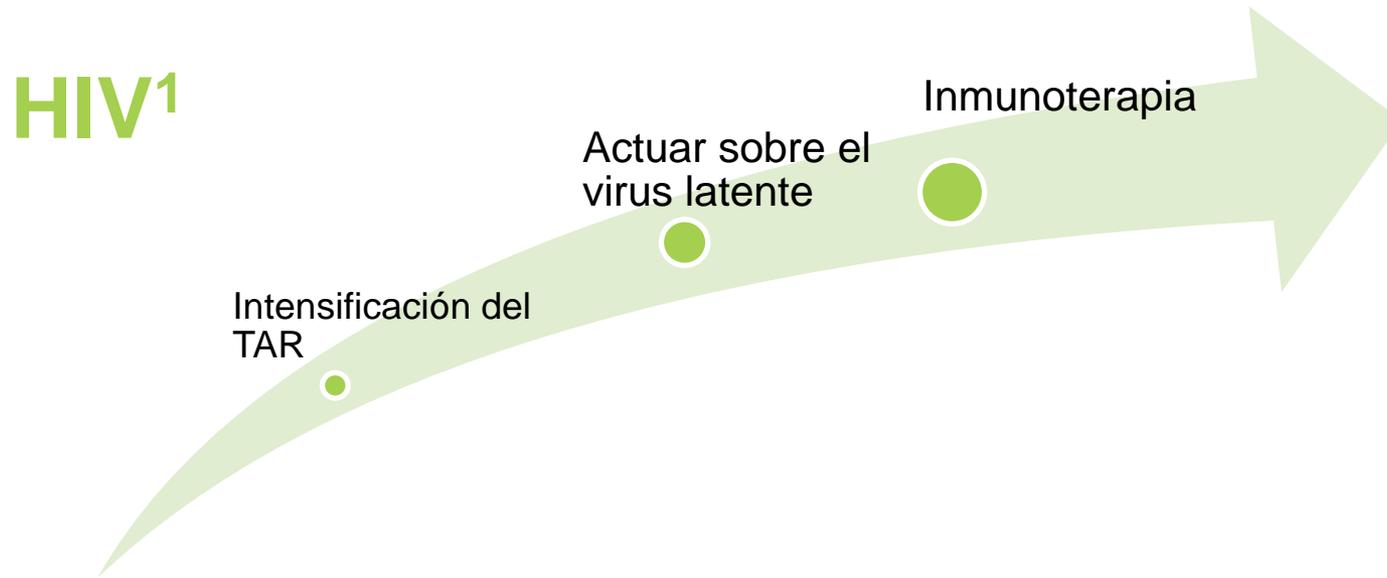


Definición de curación del VIH



1. Katlama C, et al. Lancet 2013;381(9883):2109-17

El camino hacia la curación

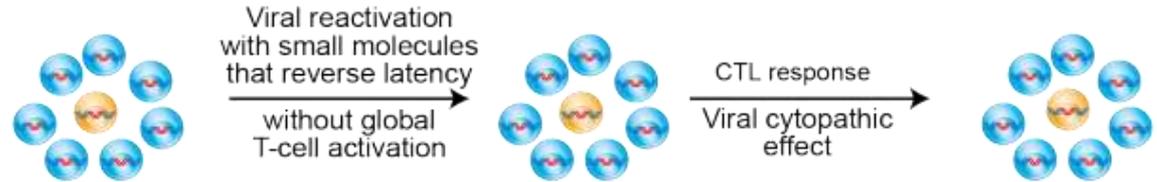


El camino hacia la curación

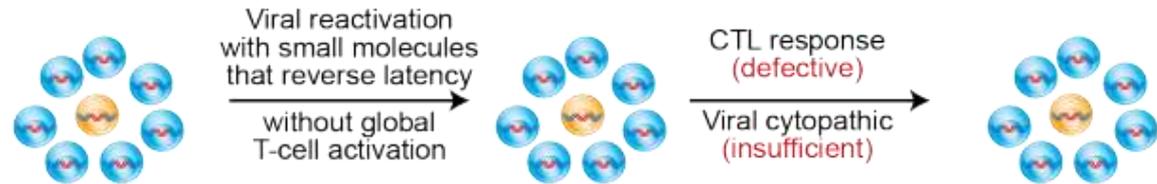
Las estrategias de “Shock and kill” están encaminadas a la reactivación de virus latentes en presencia de TAR para disminuir el tamaño del reservorio viral

-  Resting CD4⁺ Tcells
-  Latently infected resting CD4⁺ Tcells
-  CD8⁺ Tcells

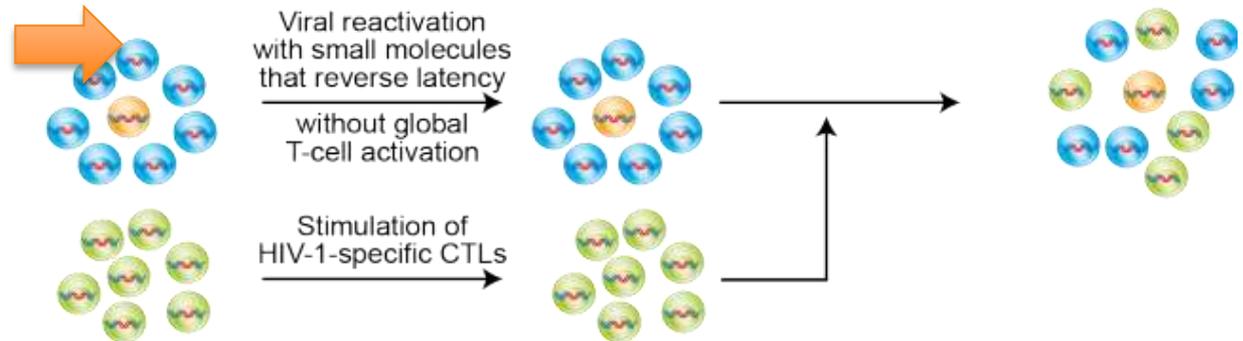
Previous hypothesis



Our findings



Our solution



Para la curación probablemente necesitamos también un sistema inmune totalmente competente

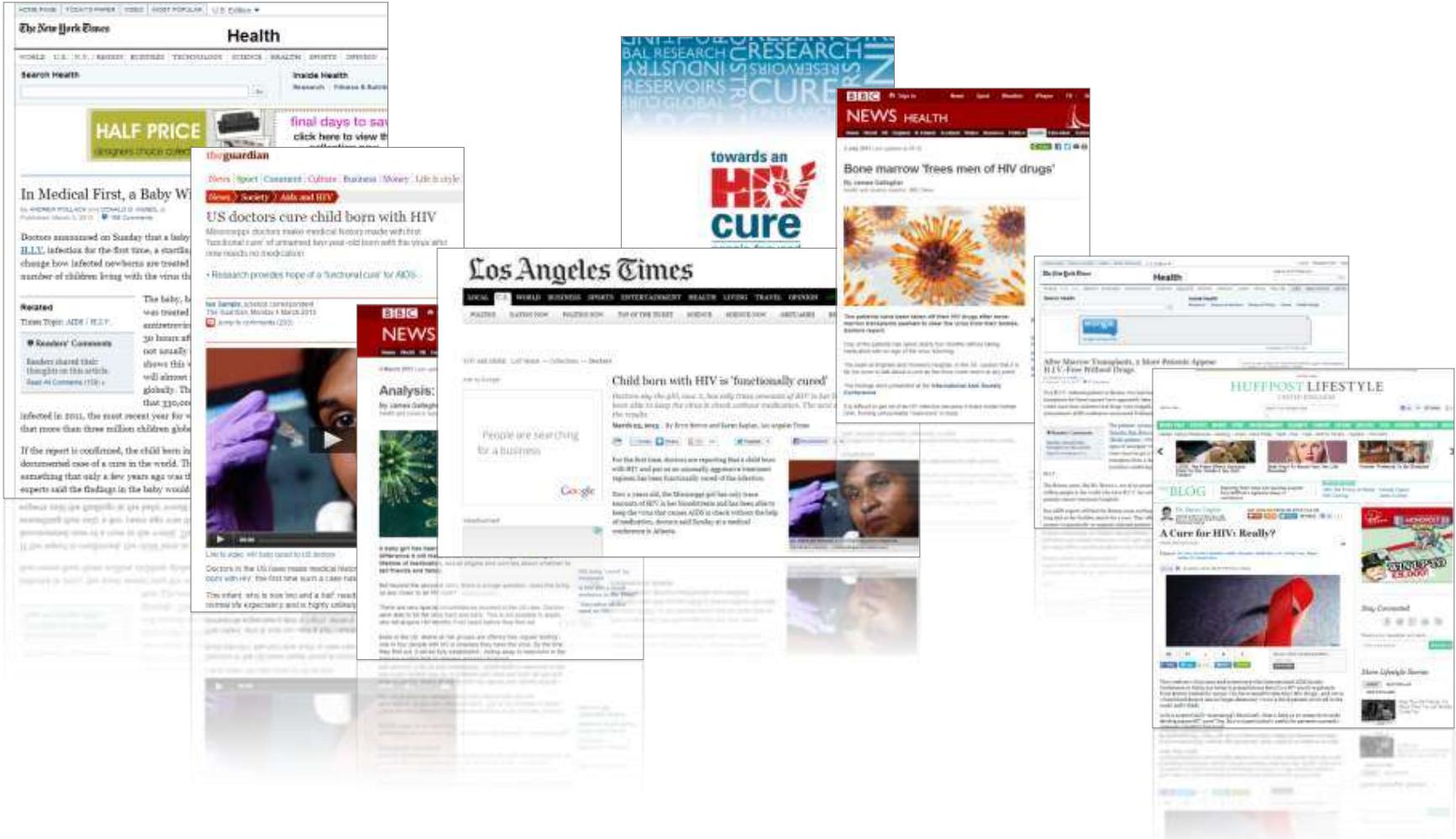
Barreras para la curación: Conclusiones

- Los obstáculos más importantes para el desarrollo de tratamientos curativos en el VIH son la persistencia de los reservorios virales y la disfunción inmunológica
- La superación de la persistencia del ADN y la restauración inmune son críticos para el desarrollo de las terapias curativas¹
- Se están llevando a cabo una gran variedad de líneas de investigación que podrían conducir a la curación del VIH²

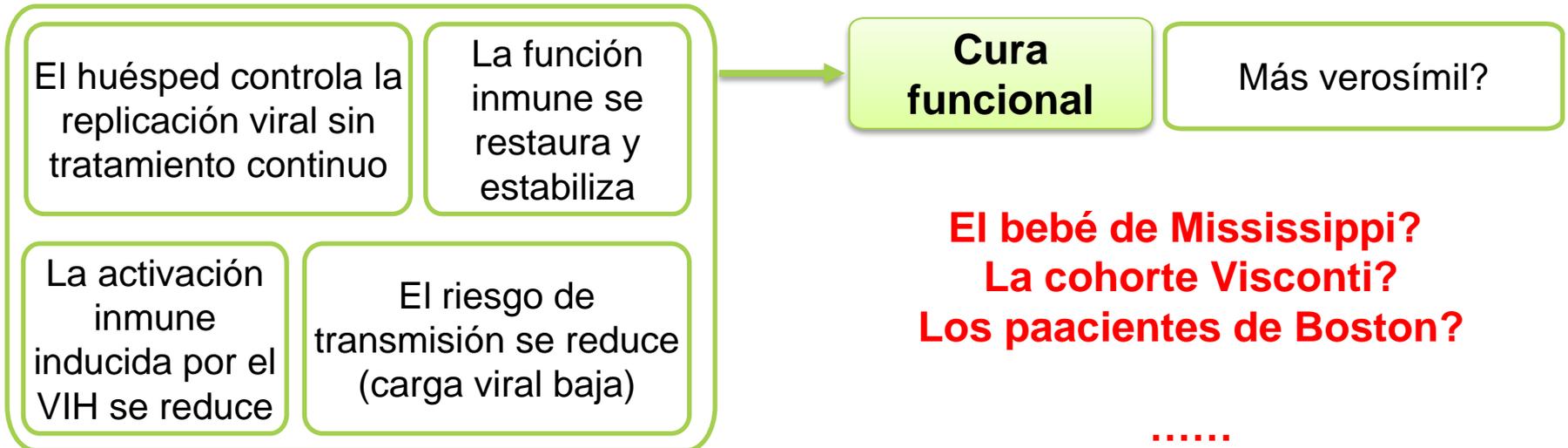
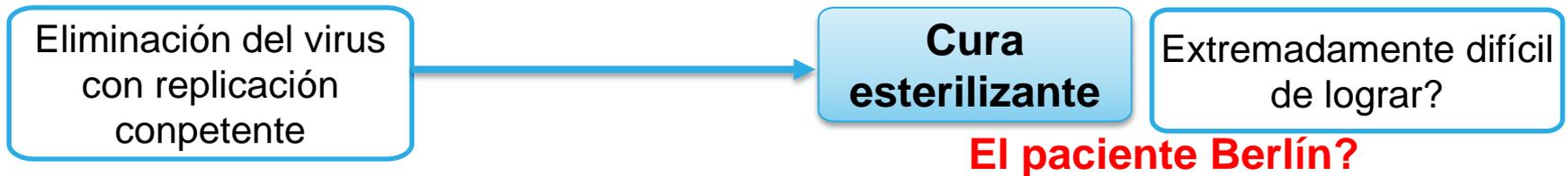
1. Deeks SG, et al. Nat Rev Immunol 2012;12(8):607–14.

2. Katlama C, et al. Lancet 2013;381(9883):2109-17.

Titulares recientes de curación...

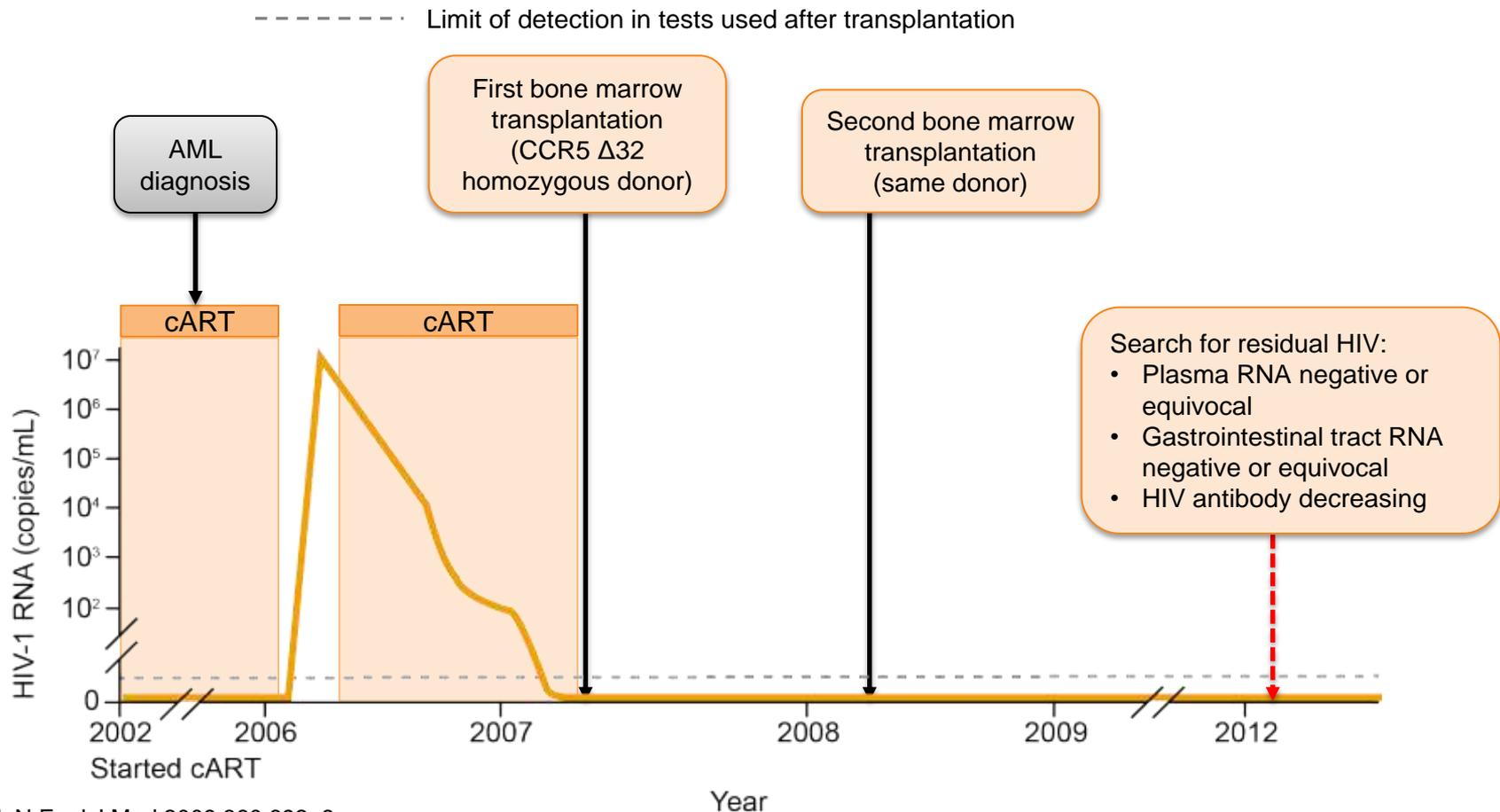


...de todos modos, cuál ha sido la posible curación del VIH en estos casos?



¿El trasplante alogénico de médula ósea puede producir la cura esterilizante del VIH?

Timeline for the Berlin patient



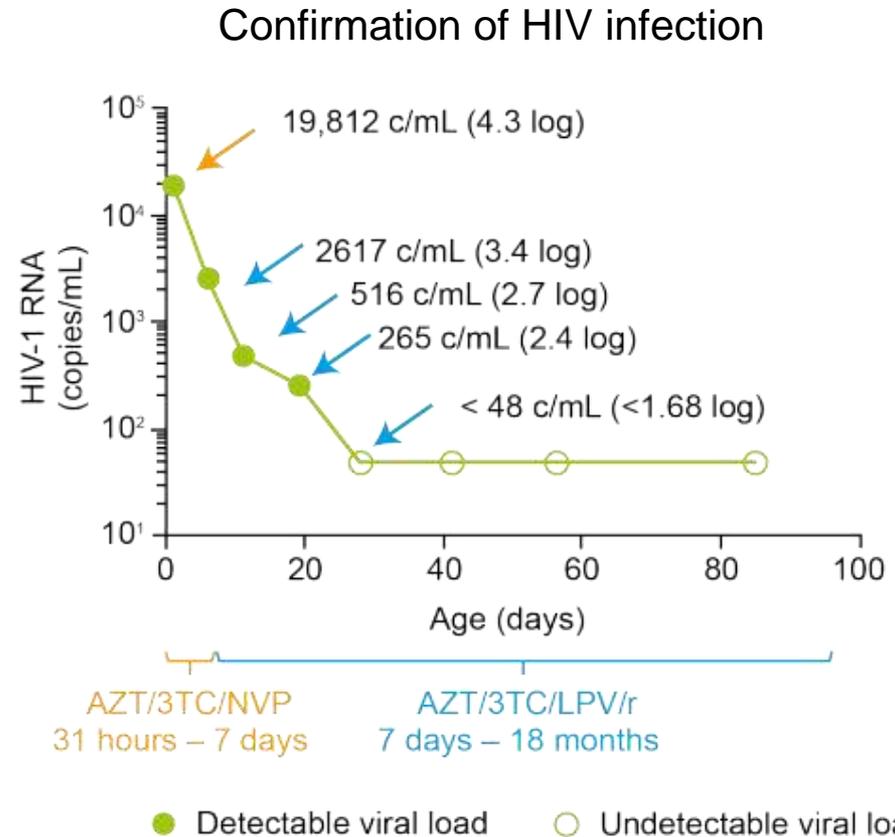
Hütter G, et al. N Engl J Med 2009;360:692–8.

Kent SJ, et al. Lancet Infect Dis. 2013;pii:S1473-3099(13)70043–4.

Yukl SA, et al. PLoS Pathog. 2013;9:e1003347.

¿El TAR muy precoz puede producir la cura funcional en un recién nacido (bebé de Mississippi)?

- Niño de 28 meses
- Nació a las 35 semanas de gestación (2,5 Kg) por parto vaginal
- Prueba rápida del VIH en la madre durante el parto positiva
- No TAR durante el parto
- El bebé se trasladó a la University of Mississippi Medical Center
- Infección por VIH documentada en el bebé por ADN y carga viral del VIH
 - Inició TAR a las 31 h del nacimiento



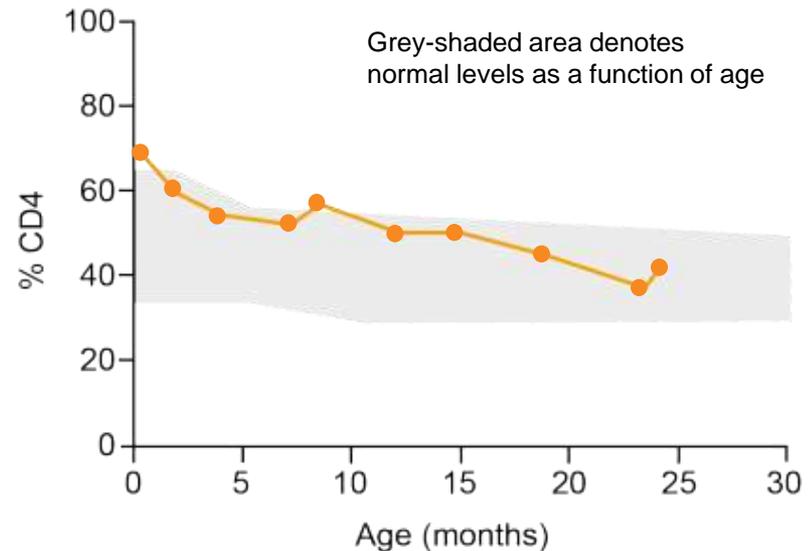
¿El TAR muy precoz puede producir la cura funcional en un recién nacido?

18 meses: pérdida de seguimiento y suspensión del TAR

23 meses: regresa y la carga viral es indetectable

- No hay respuesta de células T específicas frente al VIH
- Marcadores de activación inmune normales
- Niveles de CD4 normales durante y después de la interrupción del TAR

El seguimiento continúa sin TAR



¿El TAR muy precoz puede producir la cura funcional en un recién nacido? Estudios virológicos para detectar VIH residual

CCR5 delta 32: wild type (both mother and infant)

Sample Type	Quantity	Number Cells Tested per well/
-------------	----------	-------------------------------

- Curación funcional de la infección por VIH-1?
- La infección por VIH-1 nunca se estableció en los reservorios?
- Se comporta como un Controlador de Élite(1/300)?

El TAR triple muy temprano en los bebés recién nacidos de madres con infección por VIH-1 podría prevenir la creación de un reservorio latente y lograr la curación de los niños.

Base potencial para transformar las prácticas actuales de tratamiento (Estudio IMPAACT en camino).

26-months

<2- copies/ml

NA

Infectious Virus Recovery

Resting CD4+ T cells

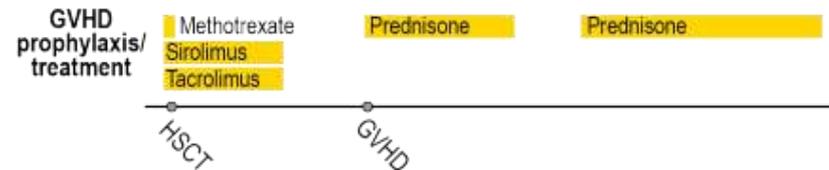
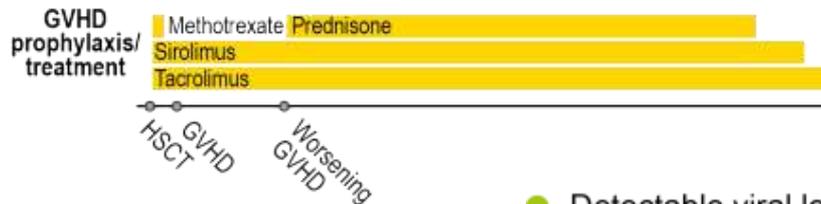
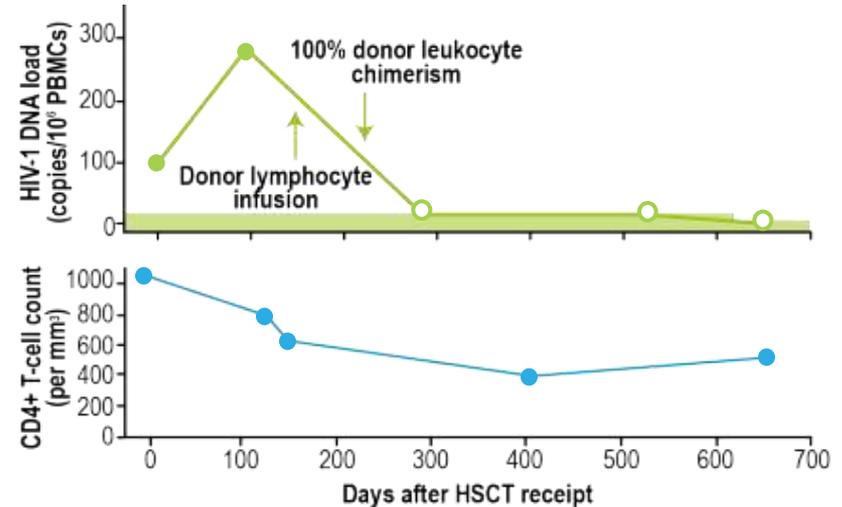
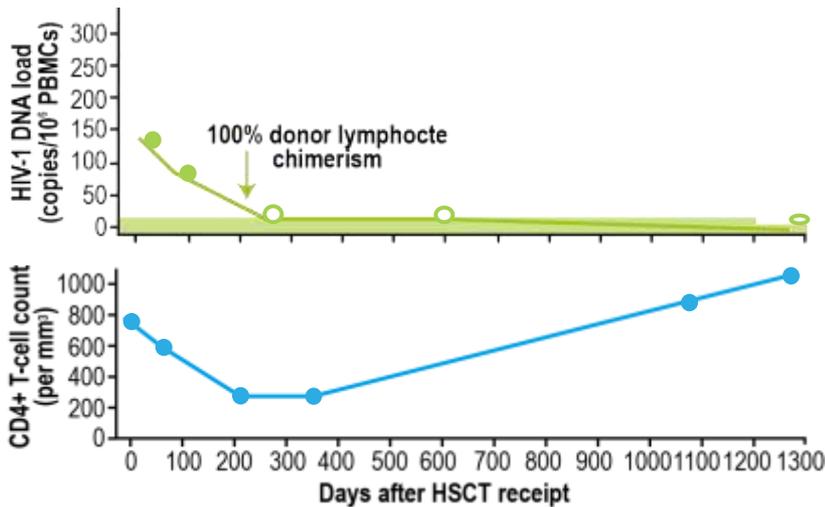
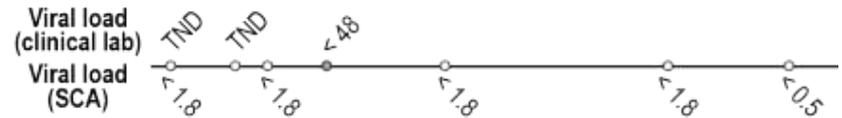
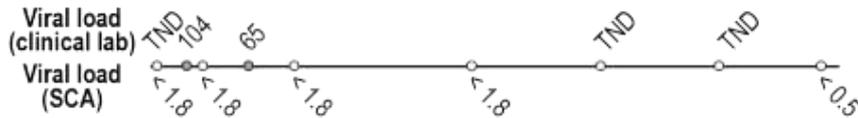
24-months

<1/ 22x10⁶ IUMP
(No HIV recovered)

NA

¿El trasplante alogénico de médula ósea puede conducir a la cura funcional del VIH?

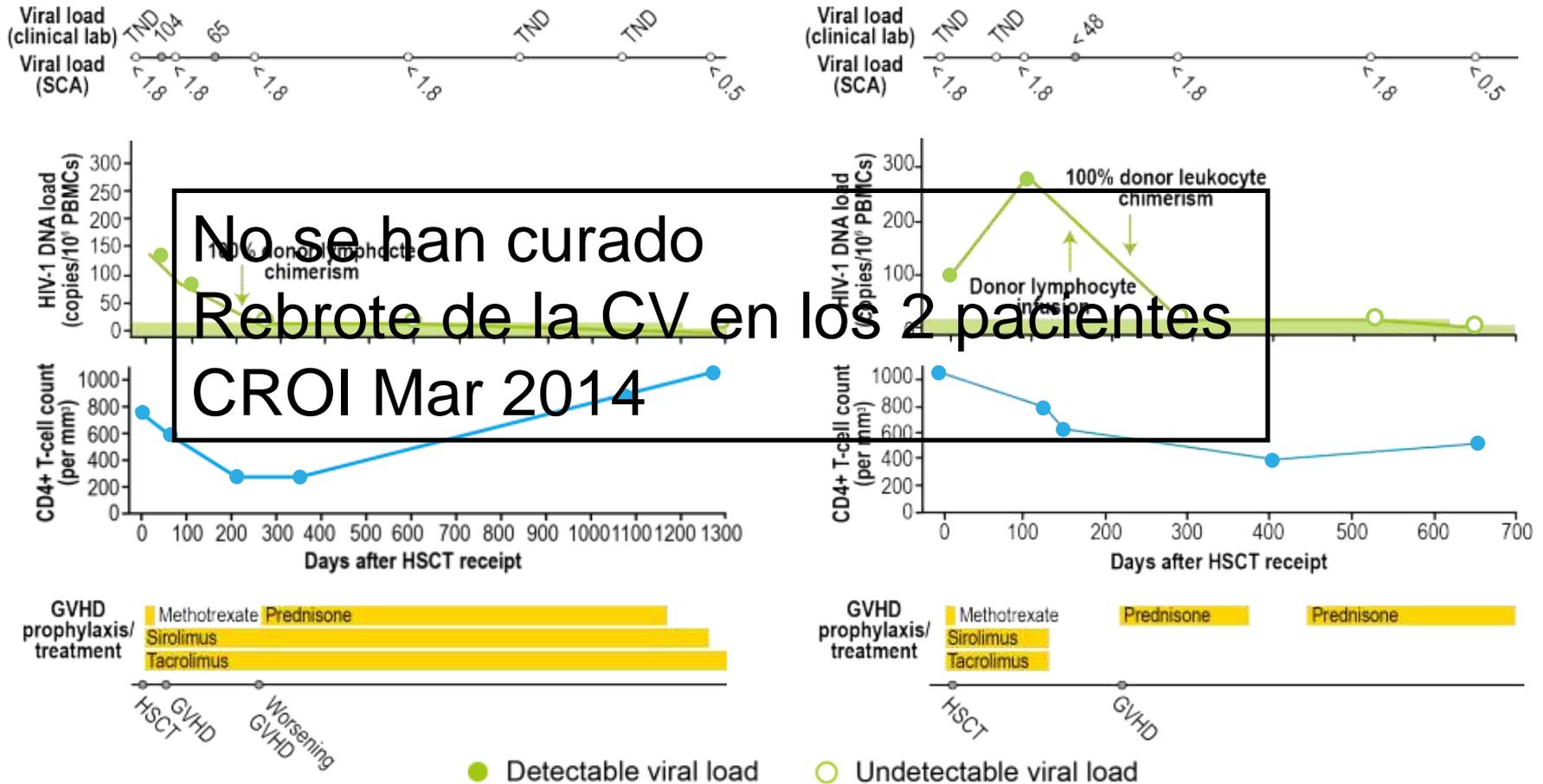
Timelines for the Boston patients



● Detectable viral load ○ Undetectable viral load

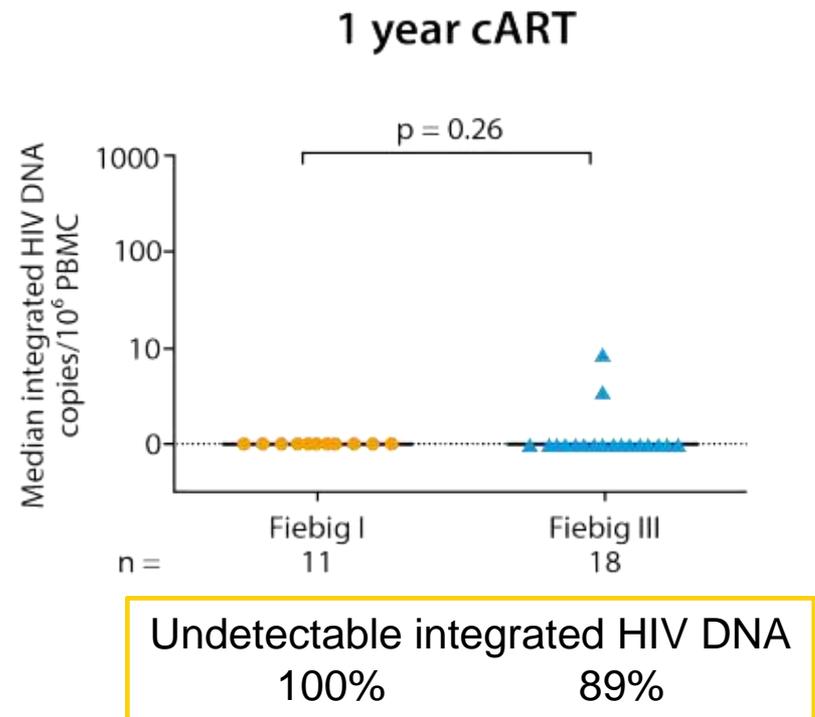
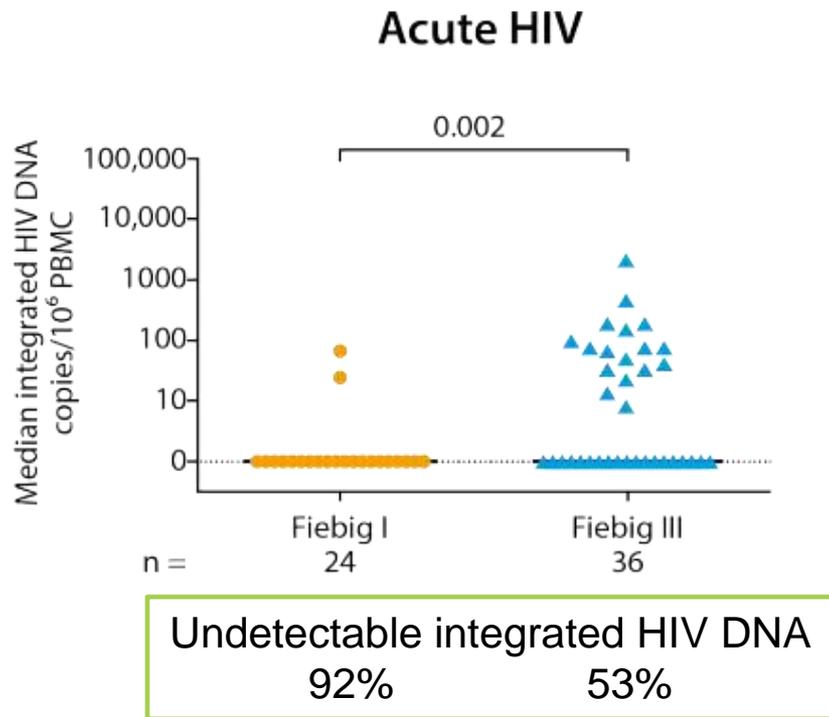
¿El trasplante alogénico de médula ósea puede conducir a la cura funcional del VIH?

Timelines for the Boston patients

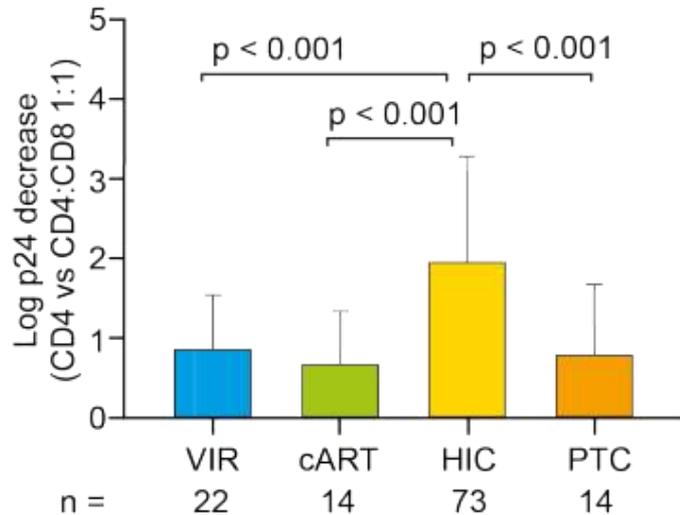


Henrich TJ, et al. IAS 2013; Abstract WELBA05. Available at <http://pag.ias2013.org/session.aspx?s=75>
 Henrich TJ, et al. J Infect Dis 2013;207(11):1694–702.

¿El tratamiento muy precoz en adultos: puede reducir la formación de reservorios?

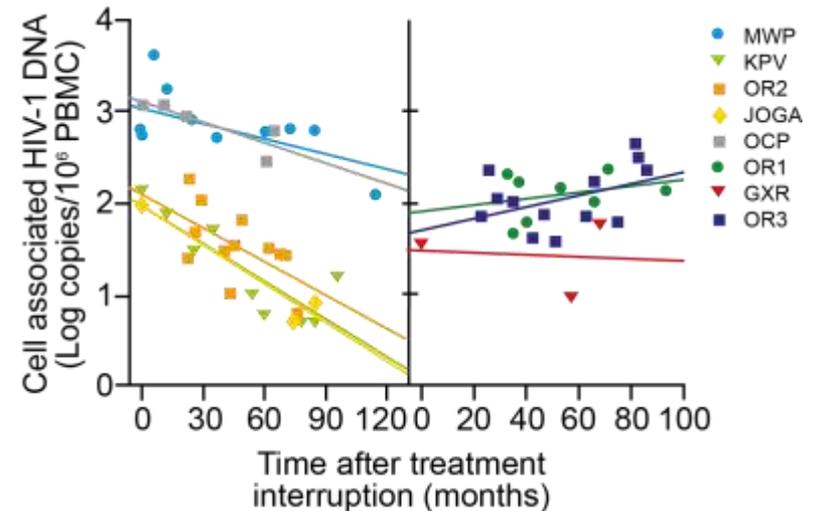


Cohorte Visconti: ¿la posibilidad de control post-tratamiento?



Capacity of CD8+ T cells to suppress HIV infection of CD4+ T cells

Determined by log-fold decrease in the level of secreted p24 (CD4 vs CD4:CD8 1:1 cell cultures).



Evolution of cell-associated HIV DNA after treatment interruption in PBMCs from 8 PTCs.

Left: five PTCs experienced a decline in their cell-associated HIV DNA levels

Right: two PTCs maintained stable levels and a positive slope was calculated for OR3

VIRs, viraemic patients; ARTs, treated patients; HICs, HIV controllers; PTCs, post-treatment controllers

Saez-Ciri3n A, et al. PLoS Pathog 2013;9:e1003211.

Controladores de Élite vs Controladores post-tratamiento:

< 0,3% de los pacientes con infección por VIH

Frecuencia estimada

5–15% de los pacientes con infección por VIH que interrumpen el TAR iniciado durante la infección primaria > 12 meses *

Asintomática: cargas virales bajas y recuentos de CD4 altos

Infección Primaria

Sintomática: cargas virales altas y recuentos de CD4 bajos

Menor activación de las células T que los pacientes con TAR (pero mayor que los no infectados)

Activación de Células T

Niveles bajos de activación de células T CD8+

Las respuestas de células T específicas para el VIH en general son fuertes con fuerte capacidad de eliminar células infectadas

Respuestas de Células T

Las respuestas de células T específicas para el VIH en general son muy débiles con escasa capacidad para eliminar células infectadas

85% son portadores de alelos HLA de clase I protectores

Alelos HLA

57% son portadores de alelos HLA de clase I asociados con una carga viral alta

* In the Visconti cohort

Saez-Cirión A, et al. PLoS Pathog 2013;9:e1003211. Migueles S, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97(6):2709–14.

Curación en la actualidad: Conclusiones

- Los casos descritos son extremadamente raros, pero sugieren que la cura funcional del VIH es posible (o incluso la cura esterilizante en el paciente de Berlín)
- El éxito más claro se ha producido con el trasplante de células madre de un donante CCR5 Delta 32 homocigoto, pero el trasplante no es un procedimiento seguro para la población general VIH
- El reto es desarrollar herramientas para imitar estas respuestas:
Reducir al mínimo la formación de reservorios (TAR muy temprano, fármacos anti-latencia)
Restaurar la respuesta inmune comprometida (vacunas terapéuticas, anti PD-L1)

Del TAR actual a la curación



cART, combination antiretroviral therapy

Posibles estrategias para la curación del VIH

Inhibir la replicación residual del VIH

Mejorar el TARc: Nuevas clases de fármacos
Evitar la reinfección de nuevas dianas

Reactivación del virus latente: 'Shock and kill'

Inducir la reactivación del VIH + TARc intensivo;
a. valproico Inhibición de histona desacetilasa (HDAC);
disulfiram; inhibidores de la metilación; citoquinas;
inmunotoxinas

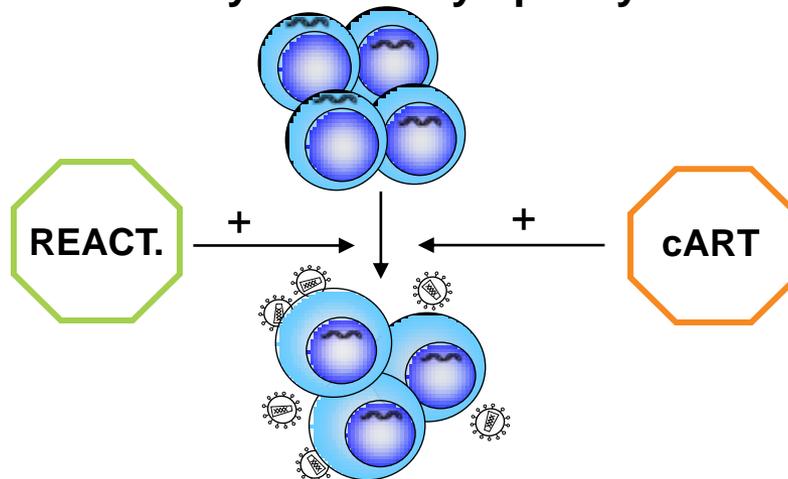
Estimulación Inmune frente al VIH

Citoquinas: IL-2, IL-7, IL-21
Vacunas Terapéuticas
Anti-PD-1/PD-L-1

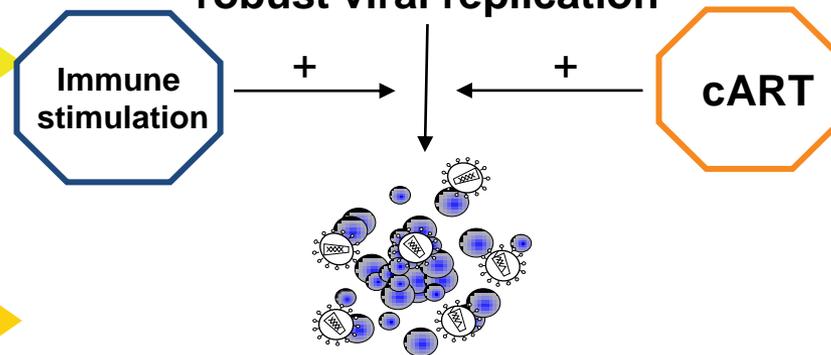
Terapia Génica

Células resistentes al VIH
Silenciar el VIH

Latently infected lymphocytes



Activated lymphocytes: robust viral replication

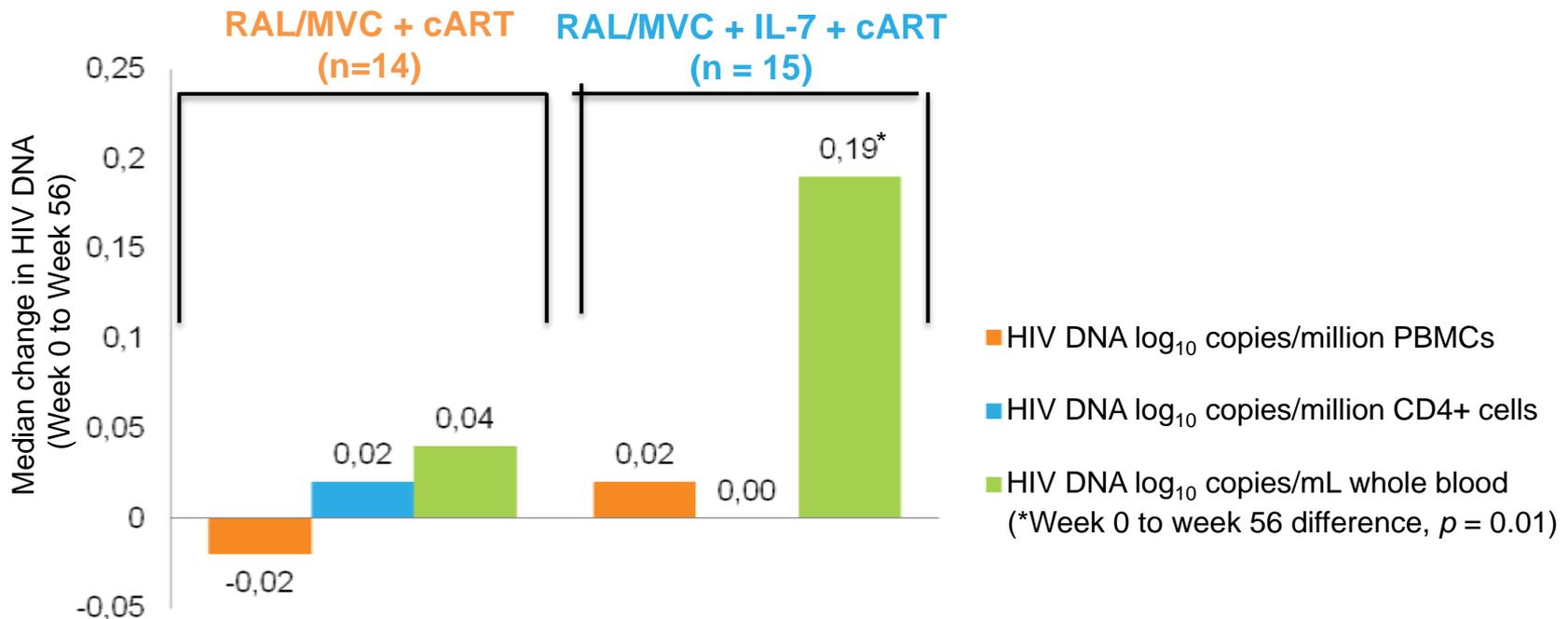


Apoptosis

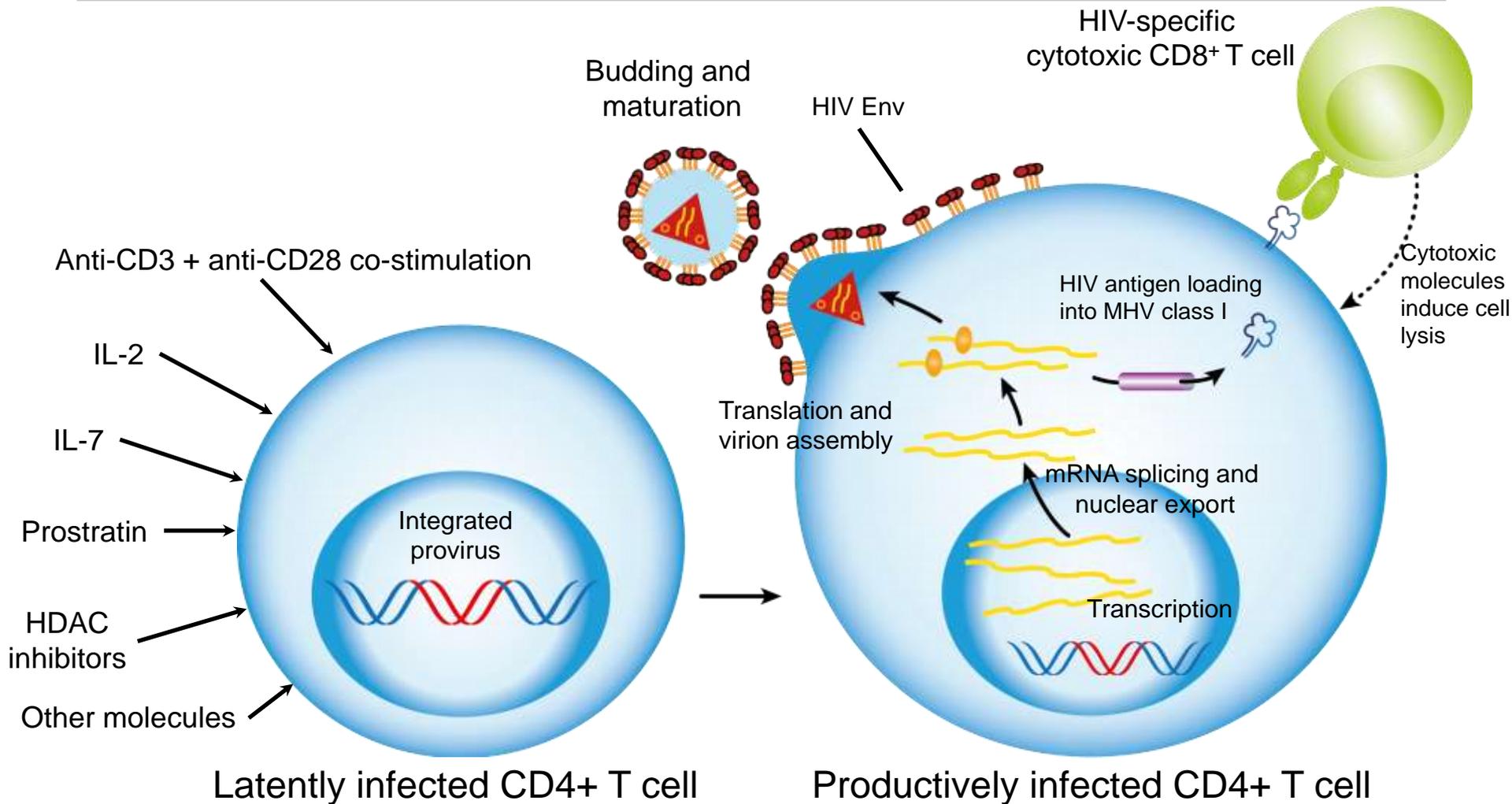
Inhibir la replicación residual: la curación es poco probable con la intensificación del TAR actual

EraMUNE-01

- La intensificación del TAR añadiendo raltegravir (RAL)/maraviroc (MVC), con o sin IL-7, no pudo reducir significativamente el reservorio total de ADN del VIH en monocitos de sangre periférica (PBMCs) después de 56 semanas de tratamiento



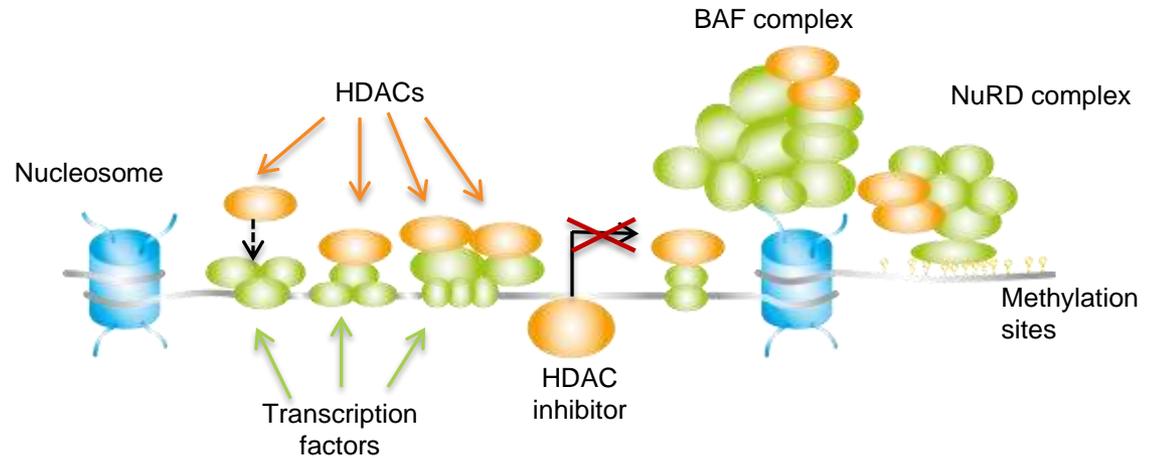
La activación del virus latente es un paso necesario en muchas estrategias de curación del VIH



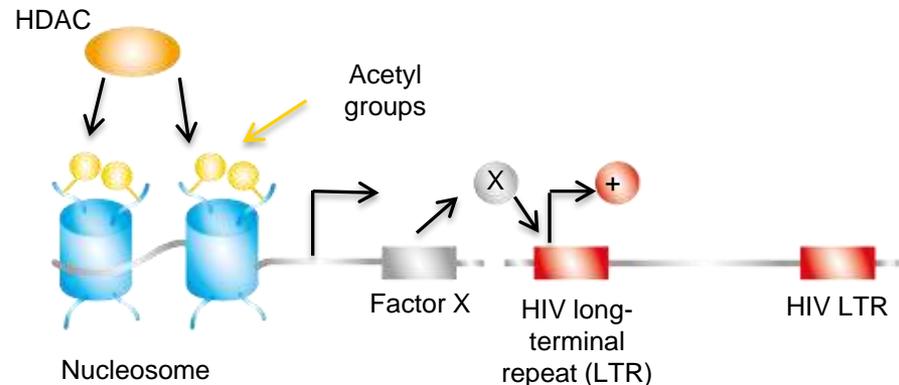
Adapted from Marsden MD & Zack JA. Future Virol 2010;5(1):97-109.

‘Shock and kill’: Interrupción de la latencia del VIH por inhibidores HDAC

- Los inhibidores de HDAC bloquean la acción de HDACs reclutadas a la región LTR del VIH por factores de transcripción
 - Inducen la reactivación de la replicación del VIH

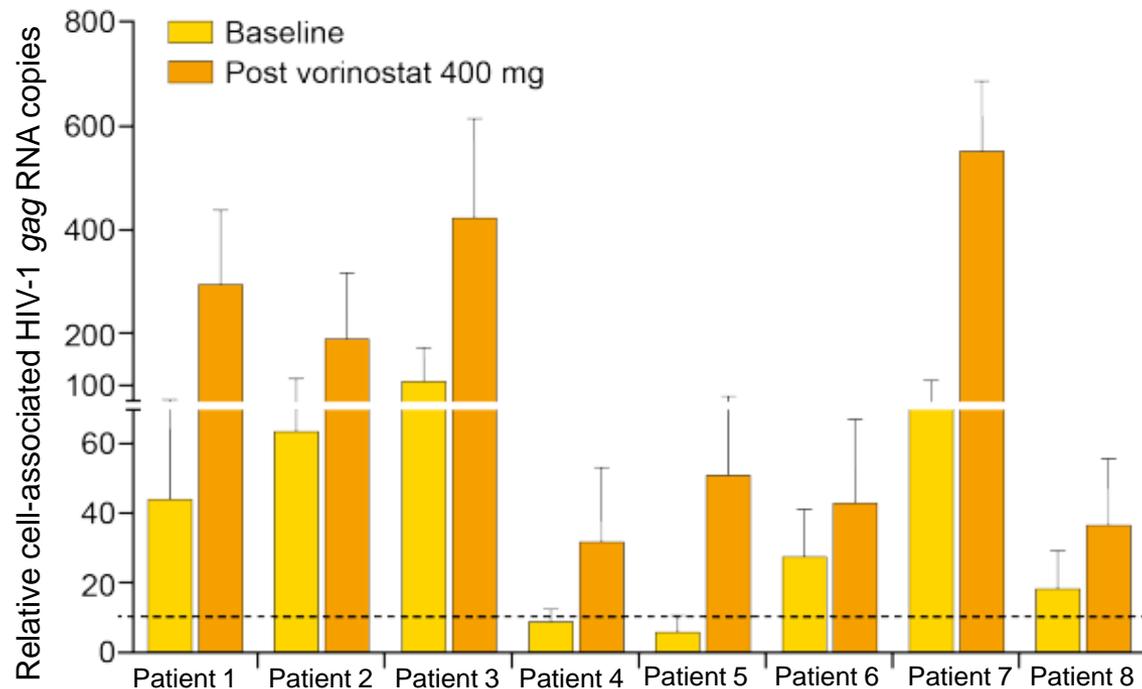


- Los inhibidores de HDAC también pueden activar la expresión de genes que inducen la transcripción del VIH



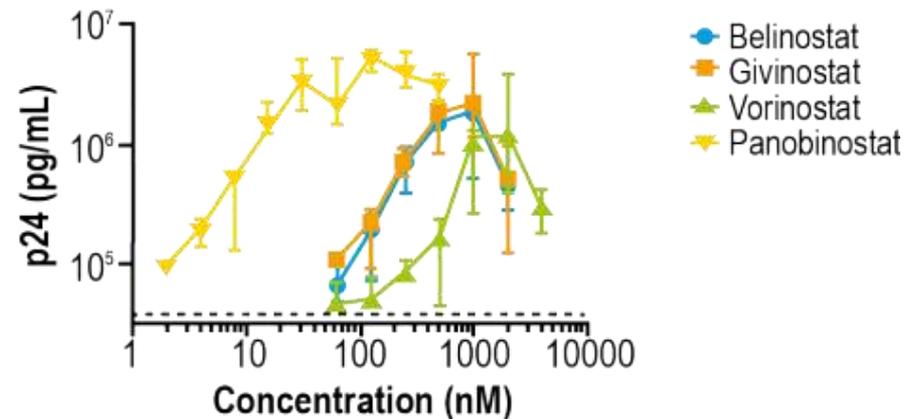
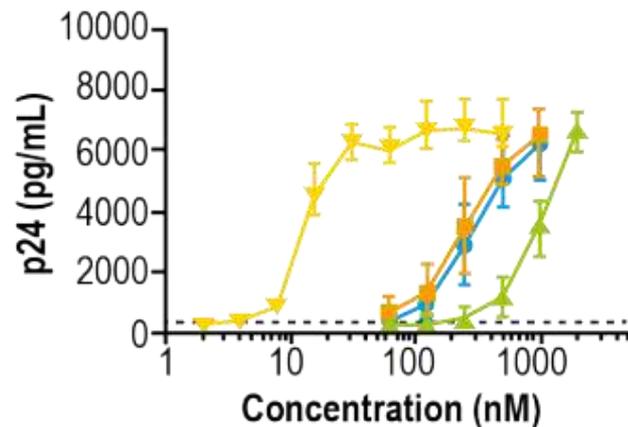
‘Shock and kill’: Vorinostat favorece la expresión de ARN del VIH en células T CD4+ en reposo

- Se aislaron células T CD4+ en reposo circulantes en pacientes con viremia totalmente suprimida con TAR
- Después de la administración de 400 mg orales de vorinostat se produjo un aumento significativo del número de copias de ARN del VIH-1 en todos los pacientes ($p < 0.01$)



‘Shock and kill’: efectos de la inhibición de HDAC in vitro

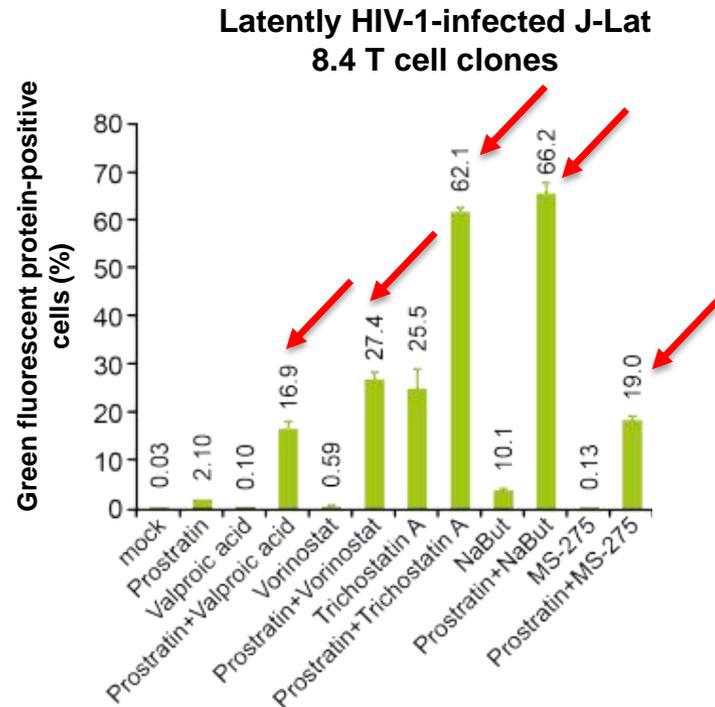
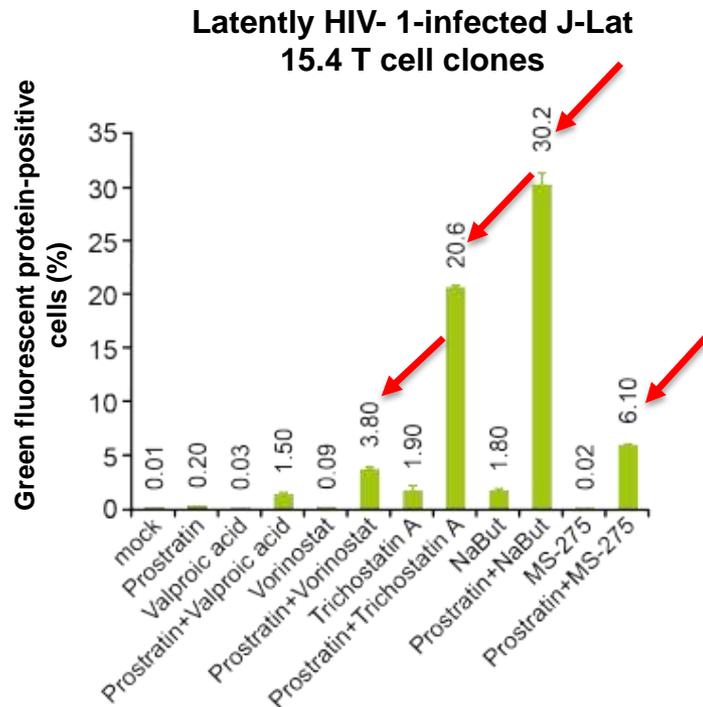
- Existen diferencias significativas en la potencia de distintos inhibidores de HDCA para estimular la expresión del VIH en células CD4 con infección latente^{1,2}



- Wightman F, et al. IAS 2013. Abstract MOLBPE03. <http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=3126> Accessed August 2013.
- Figures adapted from Rasmussen TA, et al. Human Vaccines Immunother 2013;9(5):993–1001.

La eliminación de las células con infección latente por el VIH probablemente necesitará más de una diana terapéutica

- Se ha demostrado que los efectos más potentes sobre la transcripción del VIH en las células con infección latente se consigue cuando se utilizan combinaciones de fármacos anti-latencia
 - Inhibidor HDAC + inductor NF- κ B or inhibidor de la metilación



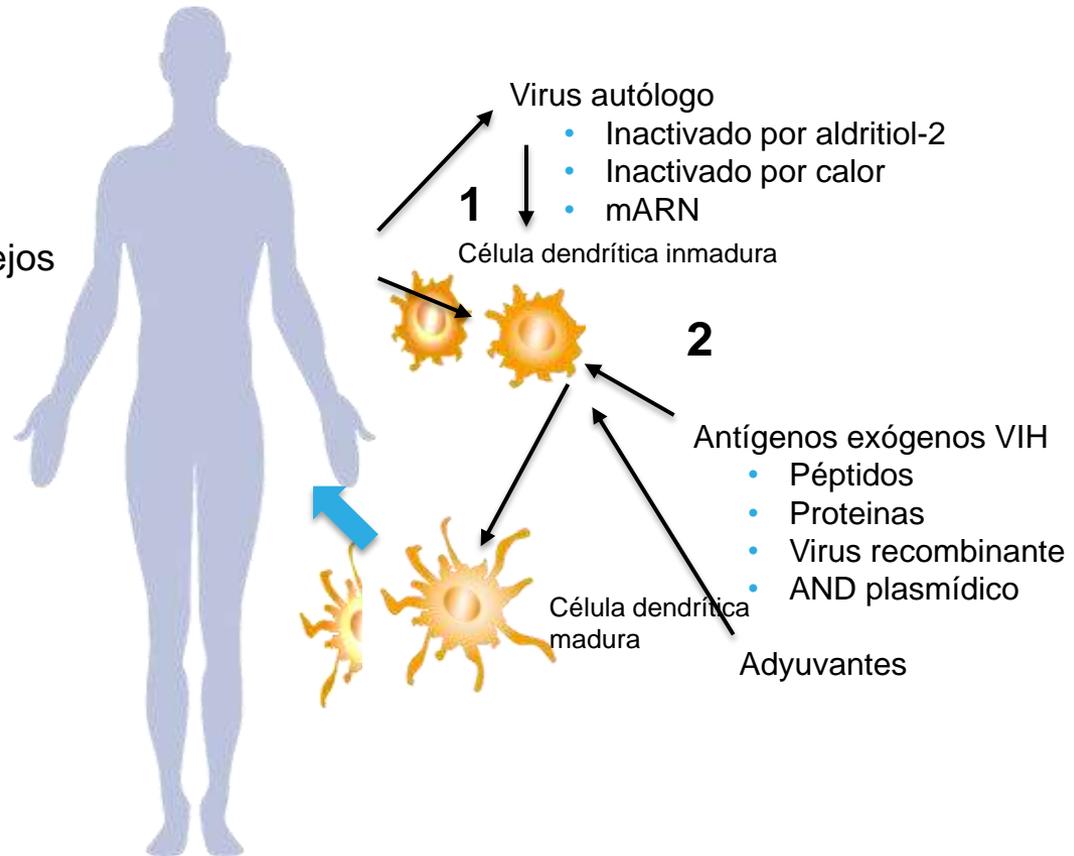
Estimulación Inmune: Restaurar la función inmune con vacunas terapéuticas en la infección por VIH

In vivo

- Péptidos
- Vectores virales/virus vivos
- Vacunas de ADN
- Antígenos proteicos complejos

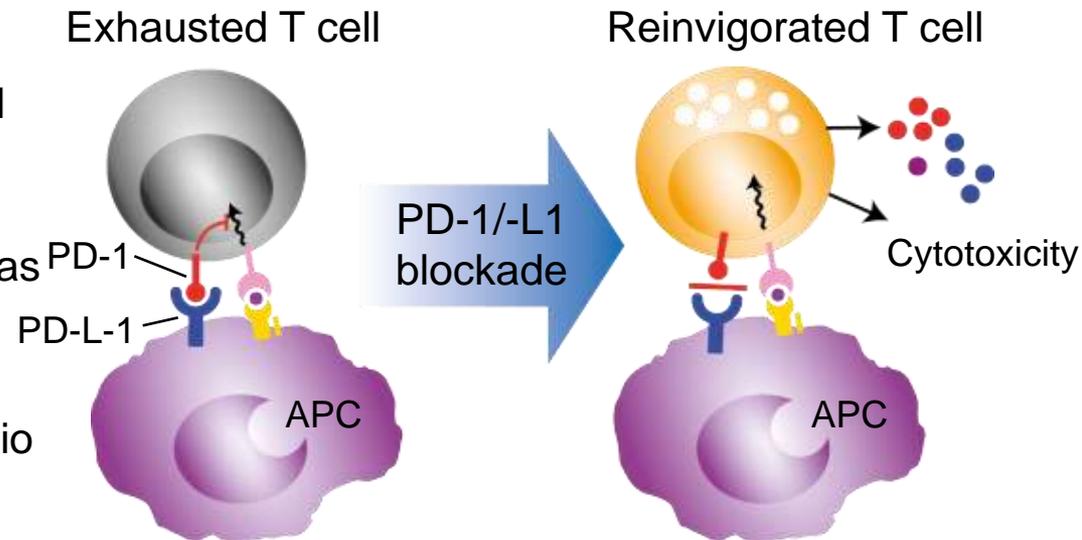
.....

Ex vivo



Estimulación Inmune: el bloqueo de PD- L1 ayuda a refrescar las células T exhaustas

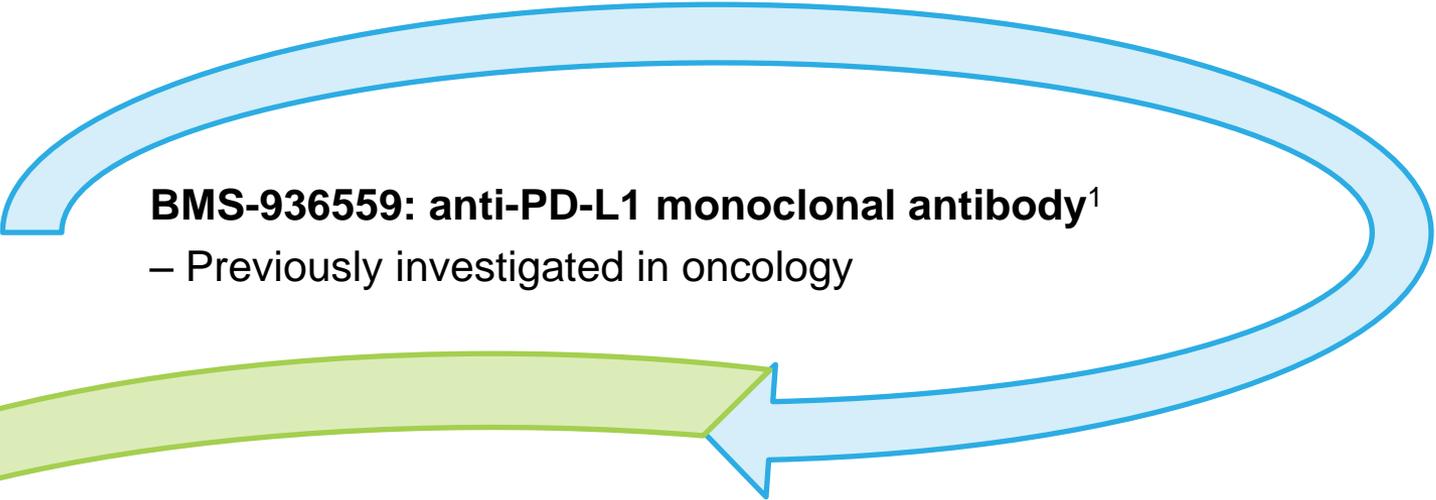
- La antigenemia persistente conduce al agotamiento de las células T y a la disminución de la respuesta inmune frente al VIH
- La expresión de PD-1 es clave en el agotamiento de la respuesta de las células T
 - Aumenta en células T específicas frente al VIH
 - Células CD4+ y CD8+
- La inhibición de PD-1/PD-L1 (estudio murino)
 - Restaura la función inmune específica contra el VIH
 - Reduce la viremia y aumenta la supervivencia



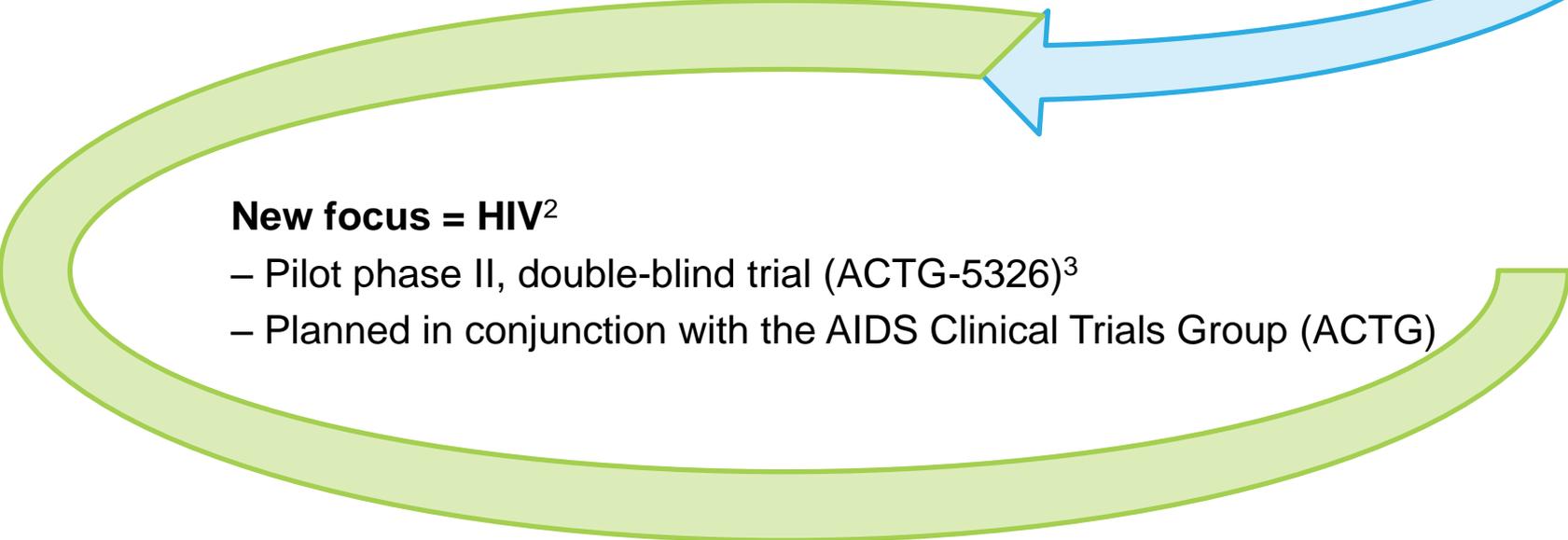
APC, antigen-presenting cell.

Adapted from Freeman G, et.al. J Exp Med 2006;203(10):2223–7. Palmer B et al. J Immunol 2013 ;190(1):2119.

Estimulación Inmune: exploración de anti PD-L1 en VIH en el ensayo ACTG-5326



BMS-936559: anti-PD-L1 monoclonal antibody¹
– Previously investigated in oncology



New focus = HIV²

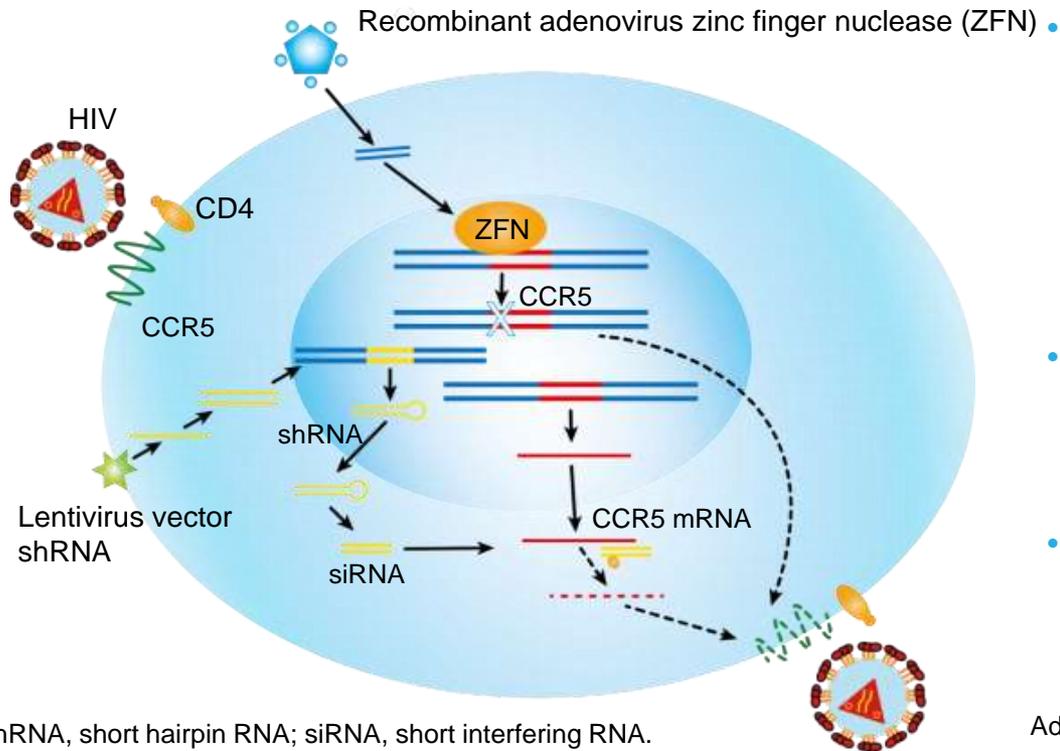
- Pilot phase II, double-blind trial (ACTG-5326)³
- Planned in conjunction with the AIDS Clinical Trials Group (ACTG)

1. NCT00729664. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00729664>. Accessed August 2013.

2. BMS: In the Pipeline [updated Feb 15 2013]; available from: <http://www.bms.com/research/pipeline/Pages/default.aspx>. Accessed August 2013.

3. AIDS Clinical Trial Group. Community Scientific Subcommittee (CSS) Representative Assignment of Protocols April 4, 2013. Available from: <https://actgnetwork.org/sites/default/files/Community%20Rep%20Assignment%20for%20Protocols-April2013.pdf>. Accessed August 2013.

Terapia Génica: células resistentes al VIH se pueden crear con terapia génica



Nucleasas de dedos de zinc son transfectadas a células madre CD34+ o células T CD4+ y se vuelven a reífundir de nuevo en el paciente

- Los dedos de Zinc modifican de forma permanente el *CCR5* dentro de estas células
- O, la traducción de CCR5 puede detenerse utilizando un vector de lentivirus que contiene un siRNA que se incorpora en las células madre CD34+ o células T CD4+
- Ambas estrategias conducen a la creación de células resistentes permanentemente al VIH-1

Adapted from Kent et al. Lancet Infect Dis 2013;13(7):614–21.

- La infusión de linfocitos T CD4 autólogos con CCR5 modificado por nucleasas de dedos de zinc es segura en 12 pacientes con TAR y carga viral suprimida

Tebas P, et al N Engl J Med 2014;370:901-10 March 6, 2014

La investigación para curar el VIH: Riesgos y Beneficios

Riesgos

Beneficios

¿Eventos adversos
y toxicidad a largo
plazo?¹

¿Éticos?²

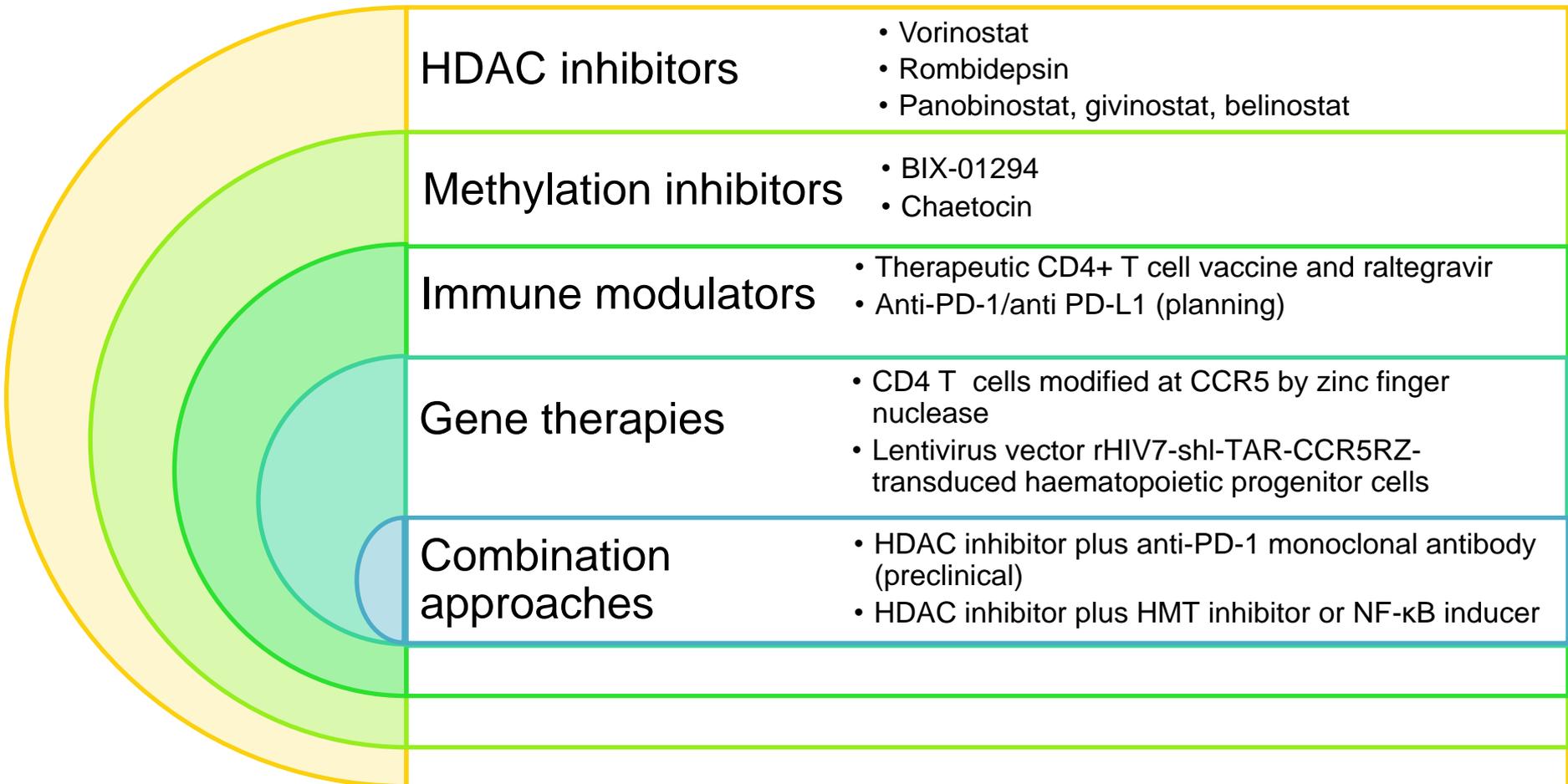
Reducir el estigma¹

Suspender el TAR¹

Curación
funcional/esterilizante²

Reconstitución
inmune y disminución
de la inflamación
crónica²

Curación del VIH: ¿Dónde estamos?



Conclusiones

- La curación del VIH sigue siendo un desafío muy importante y difícil de conseguir¹
- Sin embargo, hay una serie de vías prometedoras en investigación¹⁻³
- El camino hacia la curación será largo y difícil, pero si se consigue valdrá la pena

1. Katlama C, et al. Lancet 2013;381(9883):2109–17. 2. Vanham G & Van Gulck E. Retrovirology 2012;9:72.
3. Kent at al. Lancet Infect Dis 2013;13(7):614–21.