

Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Новые концепции и методы в микробиологии, вирусологии и иммунологии»

Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные подходы и трудности их реализации

Бобкова Марина Ридовна

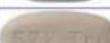
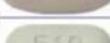
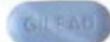
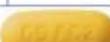
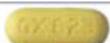
НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ, г.Москва

Минск, 30 октября 2019 года

Антиретровирусные препараты АРТ-2019

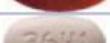
Antiretroviral drugs 2018/19

www.i-Base.info

Drug names		Recommended adult dose *	Total daily pills
Fixed dose combinations 0 5 10 15 20 mm <i>Approximate to actual size.</i>			
Atripla (efavirenz + emtricitabine + tenofovir DF)		One tablet, once-daily. Take at night and not with a high fat meal. See info on separate drugs.	1
Biktarvy (bictegravir + TAF + emtricitabine) §		One tablet, once-daily. Take with or without food. See info on separate drugs.	1
Eviplera (rilpivirine + emtricitabine + tenofovir DF)		One tablet, once-daily, with food (400 kcal). See separate drug info.	1
Odefsey (rilpivirine + emtricitabine + TAF)		One tablet, once-daily, take with food. See info on separate drugs.	1
Triumeq (dolutegravir + abacavir + lamivudine)		One tablet, once-daily. Take with or without food. See info on separate drugs.	1
Genvoya (elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + TAF)		One tablet, once-daily. Take with food. See info on separate drugs.	1
Stribild (elvitegravir + emtricitabine + tenofovir DF)		One tablet, once-daily, take with food. See info on separate drugs.	1
Symtuza (darunavir + cobicistat + emtricitabine + TAF)		One tablet, once-daily, take with food. See info on separate drugs.	1
Juluca (dolutegravir + rilpivirine) §		One tablet, once-daily, take with food. See info on separate drugs.	1
Dual nukes: nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)			
tenofovir DF 300 mg + emtricitabine 200 mg (Truvada [pictured] or generic) **		One tablet, once-daily.	1
TAF (10 mg white or 25 mg blue) + emtricitabine (200 mg), Descovy		One tablet, once-daily.	1
abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg (Kivexa or generic) **		One tablet, once-daily.	1
Single nukes (NRTIs)			
lamivudine (3TC) ** (EpiVir [pictured] or generic)		1 x 300 mg or 2 x 150 mg (300 mg shown), (taken as a once-daily or twice-daily dose).	1 if 300 mg 2 if 150 mg
abacavir ** (Ziagen [pictured] or generic)		2 x 300 mg tablets (taken as a once-daily or twice-daily dose).	2
emtricitabine (FTC) (Emtriva)		1 x 200 mg capsule, once-daily.	1
tenofovir DF * ** (Viread [pictured] or generic)		1 x 300 mg tablet, once-daily.	1

Phoneline 0808 800 6013

Monday–Wednesday 12 noon–4pm

NNRTIs: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (non-nukes)			
efavirenz 600 mg or 200 mg (Sustiva, [pictured] or generic) **		1 x 600 tablet (or 3 x 200 caps) once-daily; at night, not with high fat meal.	1 tablet (or 3 capsules)
nevirapine PR 400 mg (Viramune [pictured] or generic) **		1 x 400 mg once a day. Take with or without food.	1 x 400 mg
etravirine (100 mg or 200 mg) (Intelligence)		2 x 100 mg OR 1 x 200 mg, twice daily, take with food. Dispersible in water.	2 or 4
rilpivirine (Edurant)		1 x 25 mg tablet, once-daily, take with main meal (500 kcal).	1
INIs or INSTIs: integrase inhibitors			
raltegravir 400 mg (pink) & 600 mg (yellow) (Isentress)		1 x 400 mg, twice-daily OR 2 x 600 mg tablet, once-daily. Take with or without food.	2
dolutegravir (Tivicay) *		1 x 50 mg tablet, once-daily (or 1 x 50 mg twice-daily). With food if twice-daily but with or without otherwise.	1 or 2
elvitegravir and bictegravir are only in combination pills – see Stribild, Genvoya and Biktarvy.			
CCRS inhibitors (entry inhibitor)			
maraviroc * (Celsentri)		150 mg or 300 mg or 600 mg, as directed, depending on other ARVs in the combination.	1 or 2 or 4
b/PI: boosted protease inhibitors			
atazanavir * (Reyataz)		1 x 300 mg cap + booster, once-daily. Take with food. 150 mg and 200 mg capsules also available.	1 (+1 booster)
darunavir 600 mg (orange) & 800 mg (red), (Prezista) *		1 x 800 mg + booster once-daily (OR 1 x 600 mg + 100 mg booster twice-daily with resistance). Take with food.	1 or 2 (+1 or 2 boosters)
atazanavir/cobicistat (Evotaz)		1 tablet, once-daily. Take with food.	1
darunavir/cobicistat (Rezolsta)		1 tablet, once-daily. Take with food.	1
PK (pharmacokinetic) boosters			
cobicistat (c) (Tybost)		150 mg tablet, once daily. Used to boost atazanavir, darunavir and elvitegravir.	depends on boosted drug
ritonavir (r) * (Norvir)		100 mg tablets used at different doses to boost other PIs.	depends on PI

* Different doses or formulations might be used - always check doses with your pharmacist.

** Generic versions might be a different colour and shape. § EU approval pending.

Проблемы и возможности антиретровирусной терапии (АРТ)



Токсичность

Сложность приема

Высокая стоимость

Лекарственная устойчивость

Цели АРТ

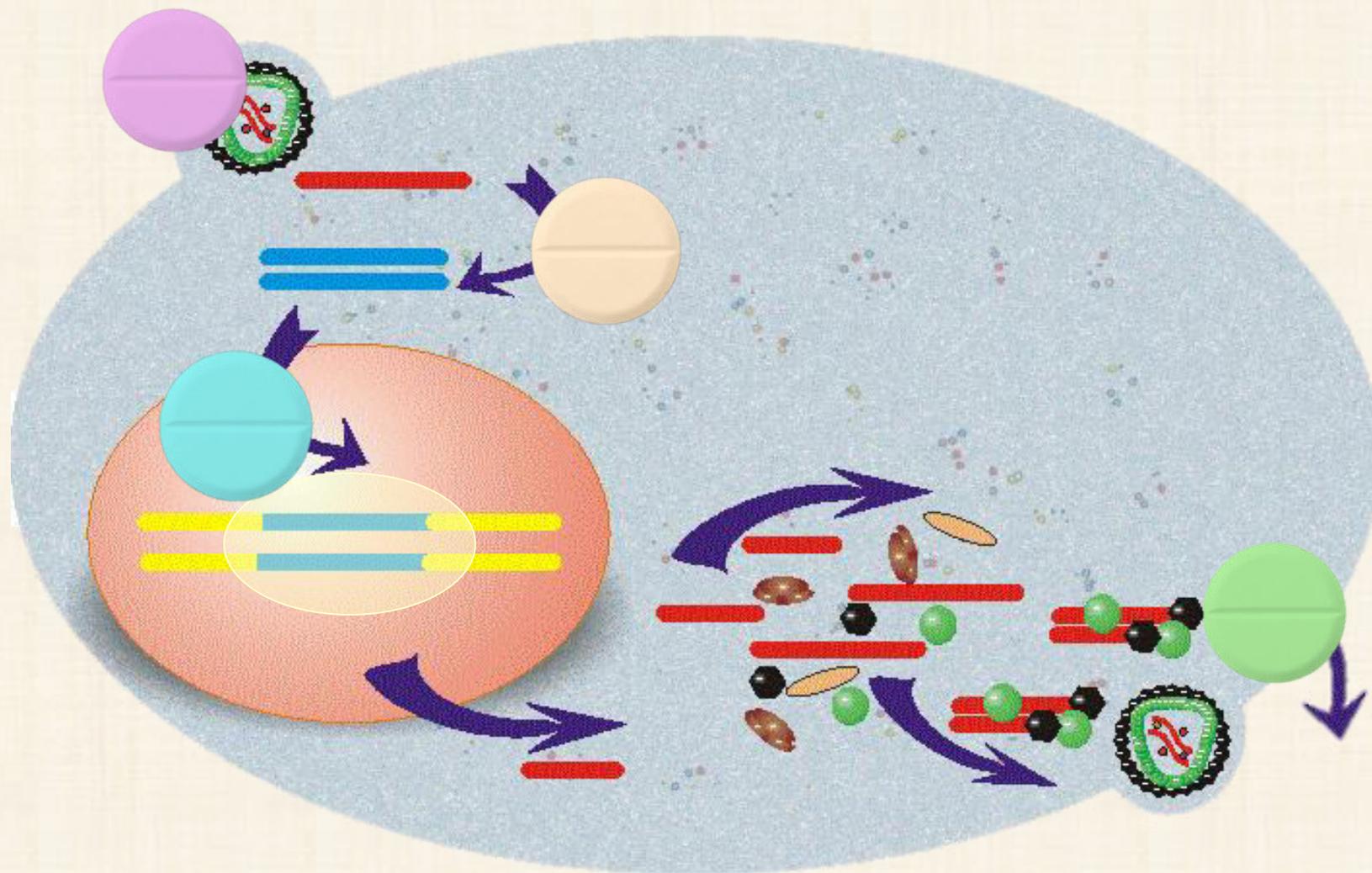
Ограничить размножение вируса

Поднять уровень CD4+ Т-клеток

Замедлить прогрессирование болезни

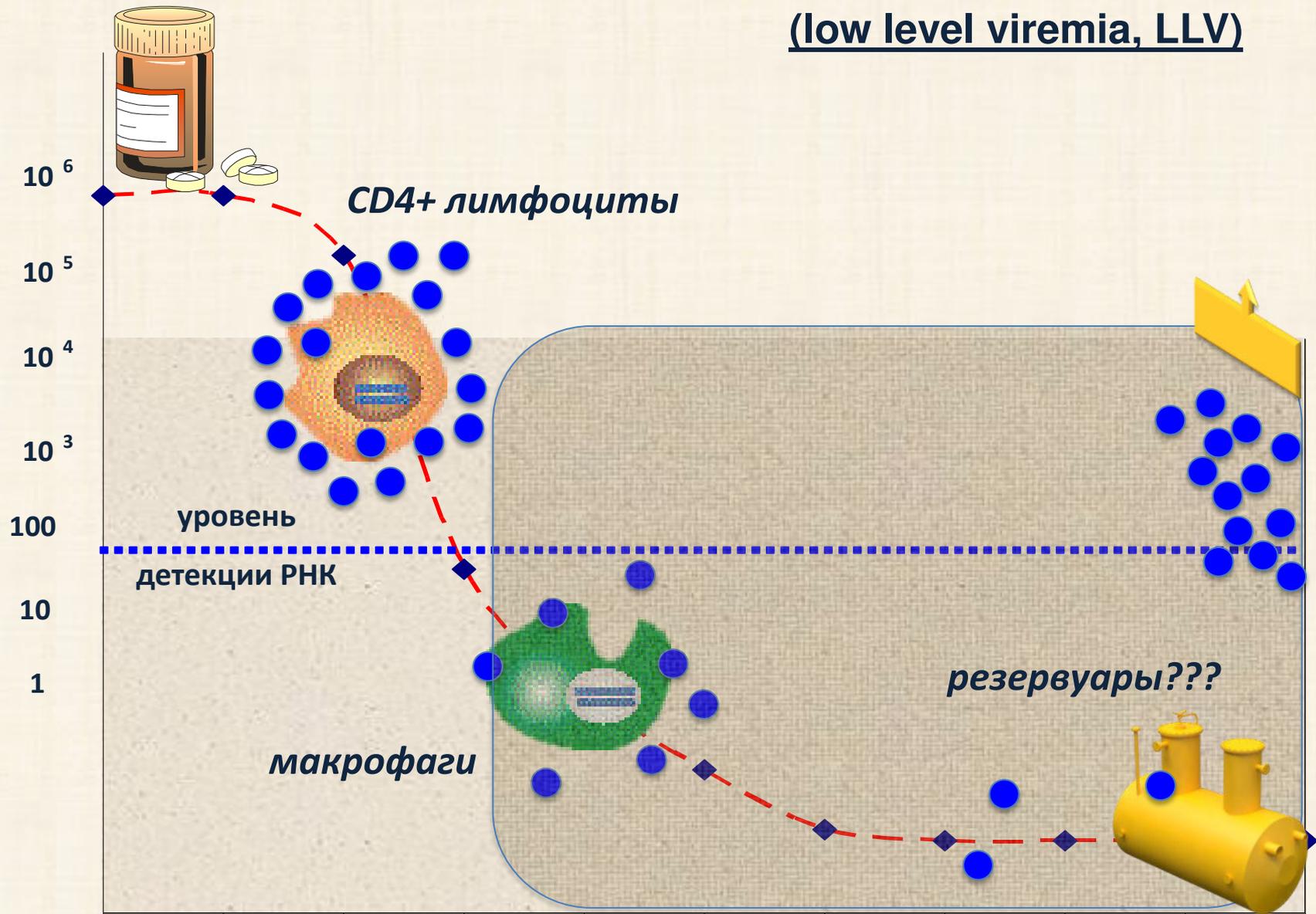
Предотвратить передачу инфекции

Мишени антиретровирусной терапии



**Лекарства
необходимо
принимать
регулярно и
пожизненно**

«Низкая вирусемия» (low level viremia, LLV)



Понятие резервуара ВИЧ

Резервуары ВИЧ
– это типы клеток
или
анатомические
зоны, в которых
персистируют
репликативно-
компетентные
вирусы

**Репликативно-
компетентные
вирусы**
способны в
будущем дать
жизнеспособное
вирусное
потомство

**Дополнительное
условие – срок**
(как правило, в
течение
нескольких лет
под действием
оптимальной
АРТ)

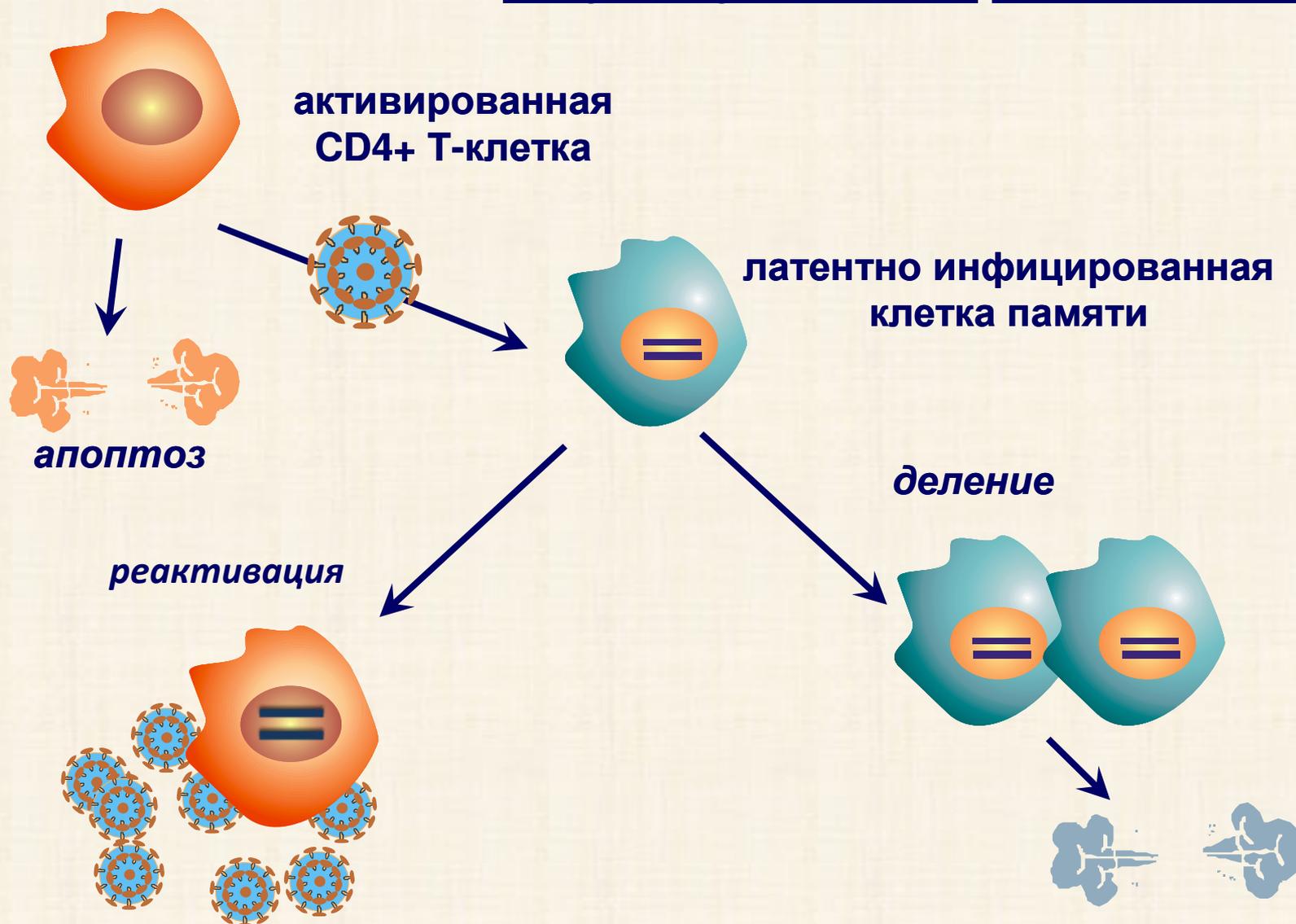
**Резервуары
бывают
анатомические и
клеточные**

Анатомические резервуары ВИЧ

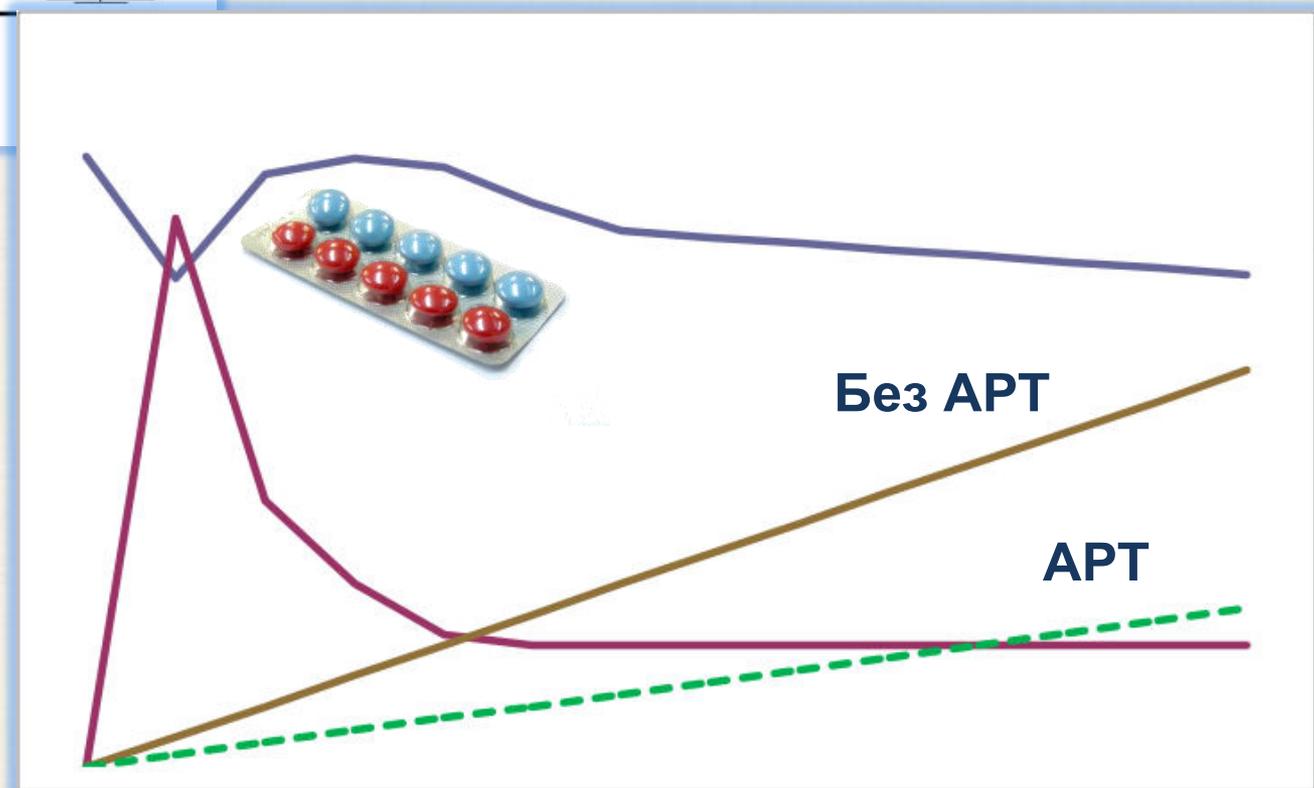
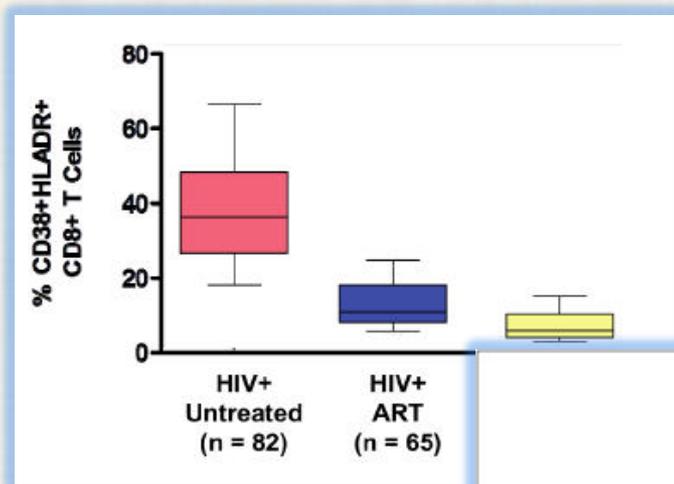


- Анатомические резервуары – это зоны человеческого организма, где вирус продолжает размножаться тогда, когда в плазме крови его уже нет благодаря применению эффективной терапии
- Причиной этого, как правило, является **анатомическая обособленность** такой зоны, препятствующая проникновению лекарственных препаратов и созданию их достаточной концентрации в клетках, продуцирующих вирус
- Такие ткани или органы получили название **санктуариев**

Механизм формирования латентно инфицированных CD4+ Т-клеток



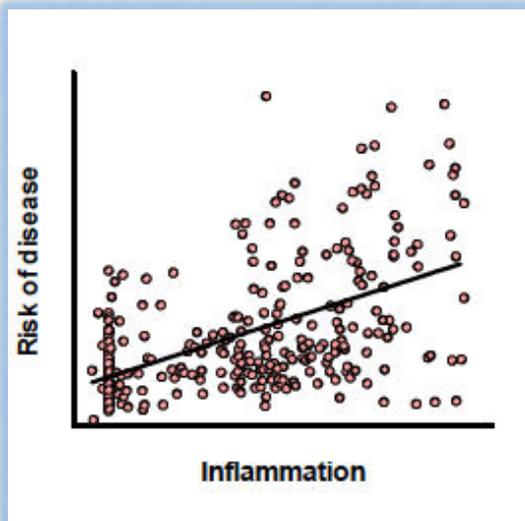
Гиперактивация иммунной системы в ходе АРТ



Клиническое значение резервуаров ВИЧ

Степень активации (воспаления) ассоциирована с:

- Уровнем содержания маркеров апоптоза и провоспалительных цитокинов;
- Степенью фиброза лимфоидных органов
- Степенью истощения пула CD4+ Т-клеток и сроком выживания
- CD38 и HLA-DR – лучшие предикторы прогрессирования ВИЧ-инфекции



Клинические риски:

- Повышенный риск смерти от СПИДа
- Повышенный кардиоваскулярный риск
 - Нейрокогнитивные расстройства
 - Остеопороз и др.

Стратегии излечения ВИЧ-инфекции

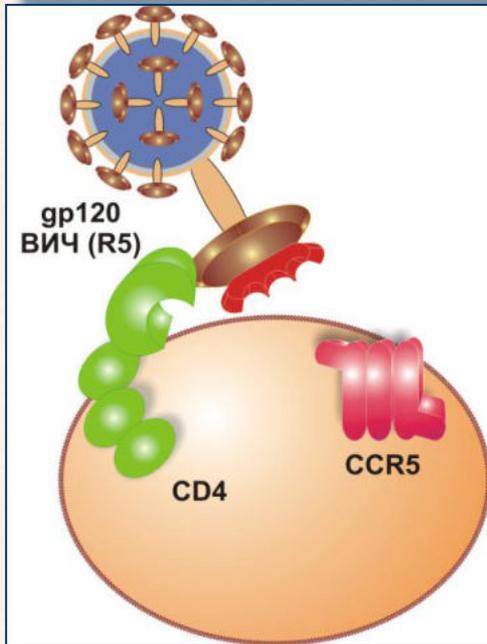
**Эрадикация
(стерилизующая
терапия, eradication)**

- Полное уничтожение резервуаров ВИЧ
- Отсутствие РНК (< 1 копии/мл)
- Отсутствие ДНК (инфицированных клеток)

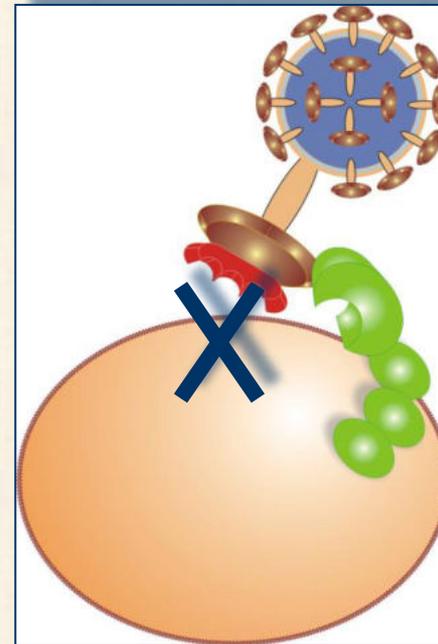
**Функциональное
излечение
(functional cure)**

- Сохранение иммунной функции в отсутствие специфической терапии
- РНК ВИЧ < 20-50 копий/мл

CCR5 Δ32 стволые клетки



«дикий тип»



делеция Δ32 CCR5

Три случая эрадикации ВИЧ (2007-2019)

«Берлинский пациент»

- Гетерозигота $\Delta 32$
- Острый миелогенный лейкоз
- Полное облучение
- Полная иммуносупрессия
- Ремиссия 12 лет



«Лондонский пациент»

- «Дикий тип»
- Ходжкинская лимфома
- Без облучения
- Частичная иммуносупрессия
- Ремиссия 2 года



«Дюссельдорфский пациент»

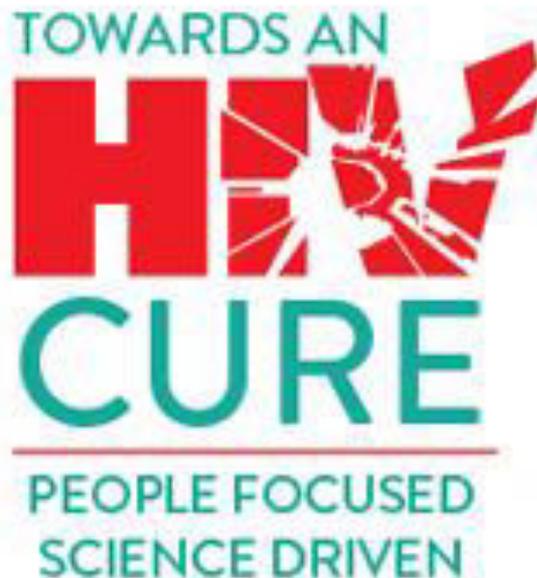
- Ходжкинская лимфома
- Без облучения
- Частичная иммуносупрессия
- Ремиссия 9 месяцев





International Collaboration to guide and investigate the potential for HIV cure by Stem Cell Transplantation

**IciStem включает около 38 000 доноров
39 пациентов после трансплантации**



NATURE MEDICINE | PERSPECTIVE



International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016

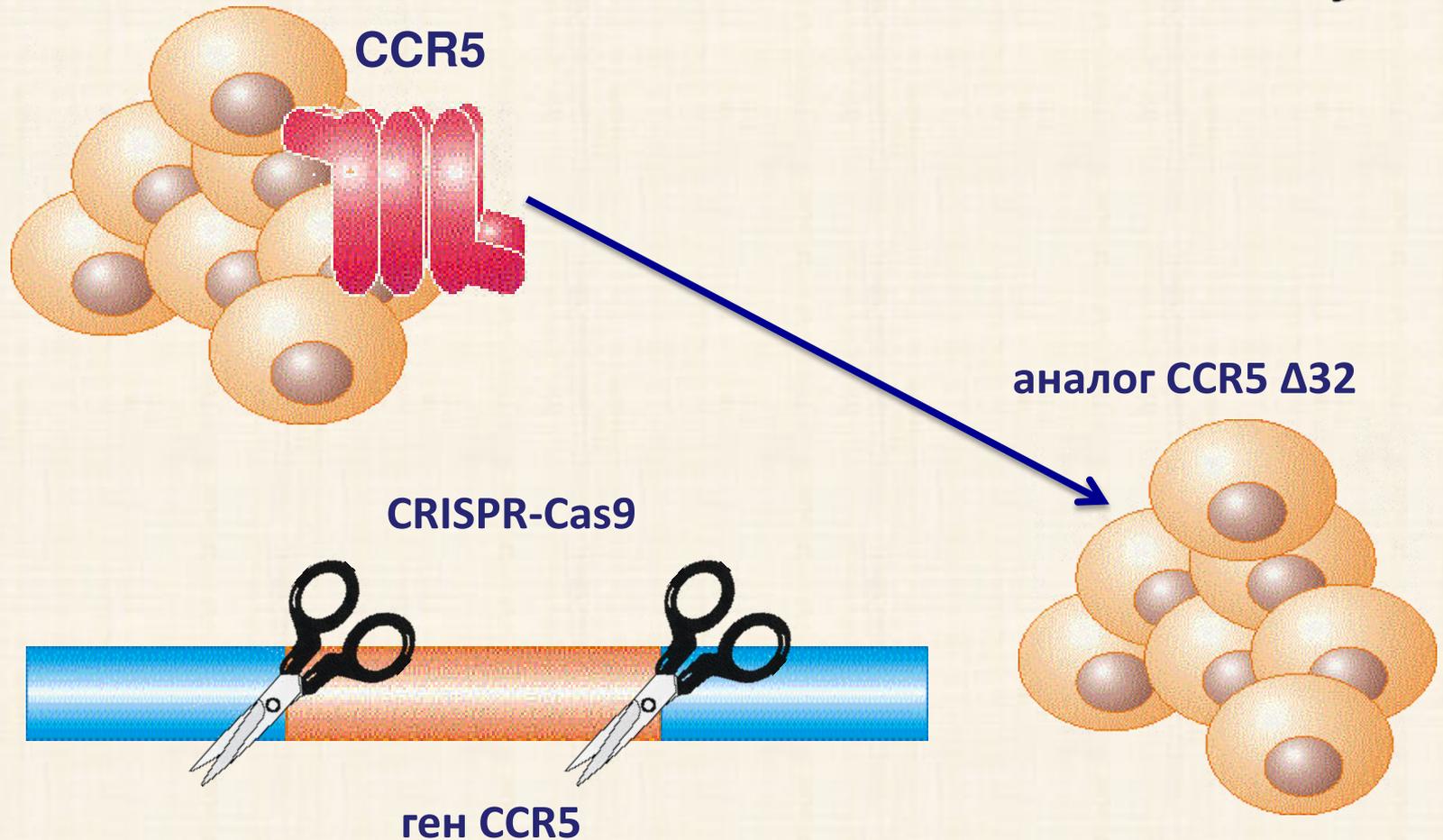
Steven G Deeks, Sharon R Lewin, Anna Laura Ross, Jintanat Ananworanich, Monsef Benkirane, Paula Cannon, Nicolas Chomont, Daniel Douek, Jeffrey D Lifson, Ying-Ru Lo, Daniel Kuritzkes, David Margolis, John Mellors, Deborah Persaud, Joseph D Tucker, Françoise Barre-Sinoussi, International AIDS Society Towards a Cure Working Group, Galit Alter, Judith Auerbach, Brigitte Autran, Dan H Barouch, Georg Behrens, Marina Cavazzana, Zhiwei Chen, Éric A Cohen *et al.*

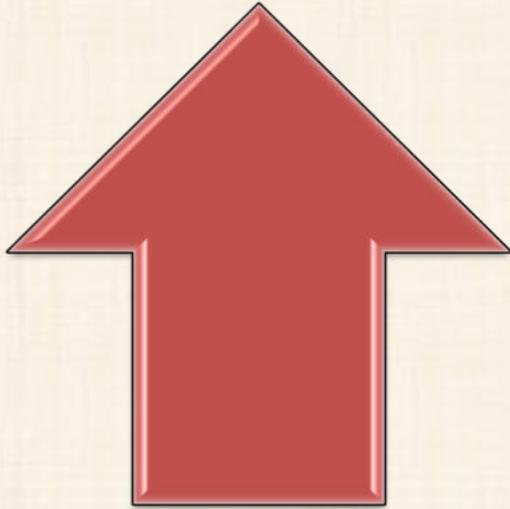
Affiliations | Corresponding author

Nature Medicine **22**, 839–850 (2016) | doi:10.1038/nm.4108

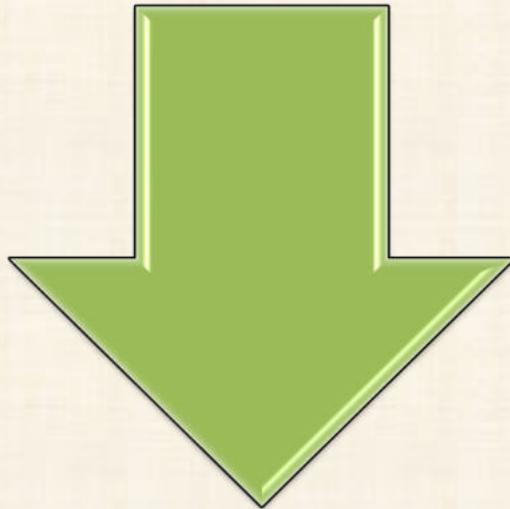
Received 25 February 2016 | Accepted 12 April 2016 | Published online 11 July 2016

Генная терапия: искусственная делеция гена CCR5



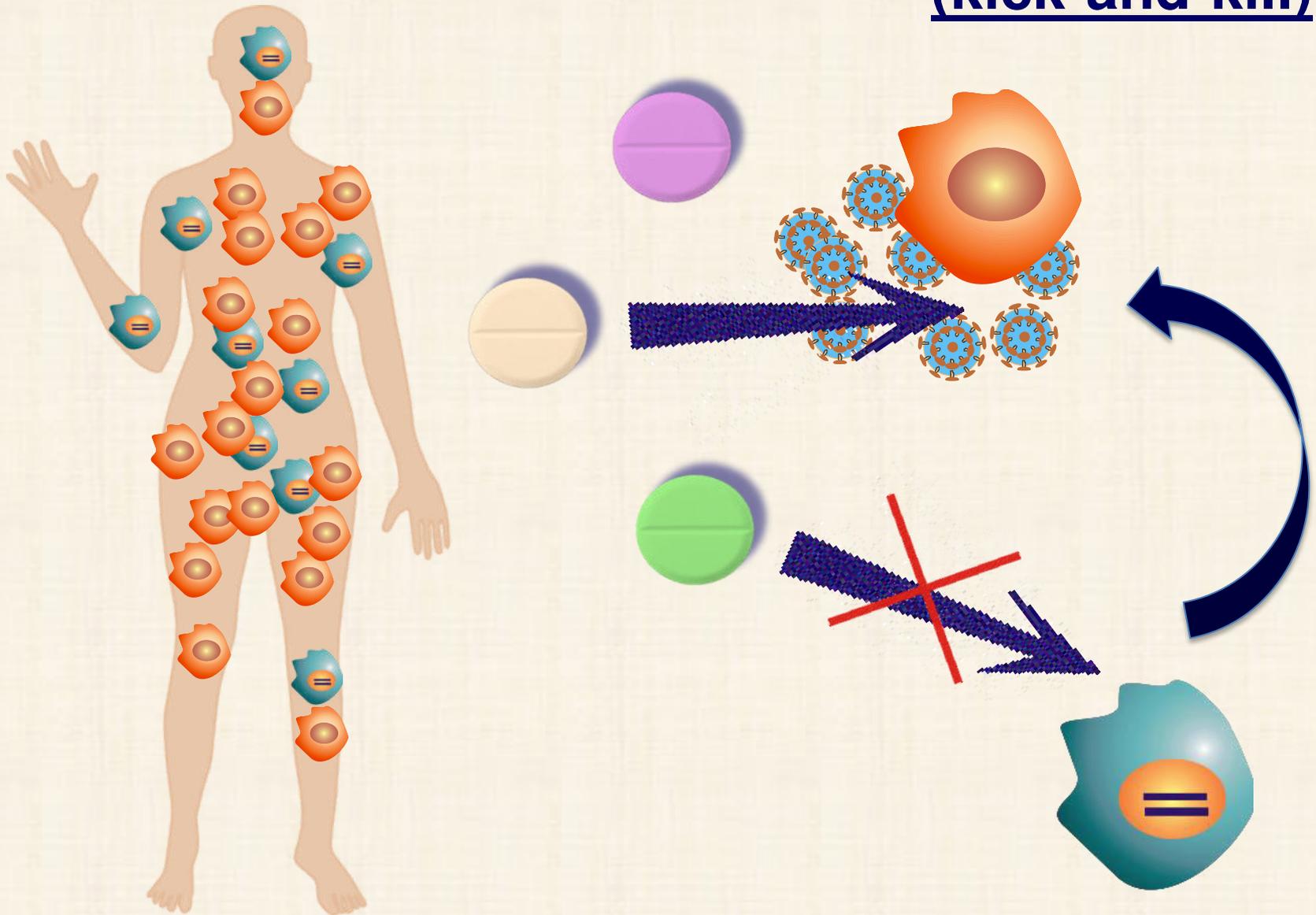


**Kick-
and-kill**



**Block-
and-lock**

Стратегии реактивации латентных клеток (kick-and-kill)



Активаторы латентного провируса ВИЧ



Активаторы клеточных киназ



Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC)



Цитокины



Стимулирующие антитела



Наночастицы



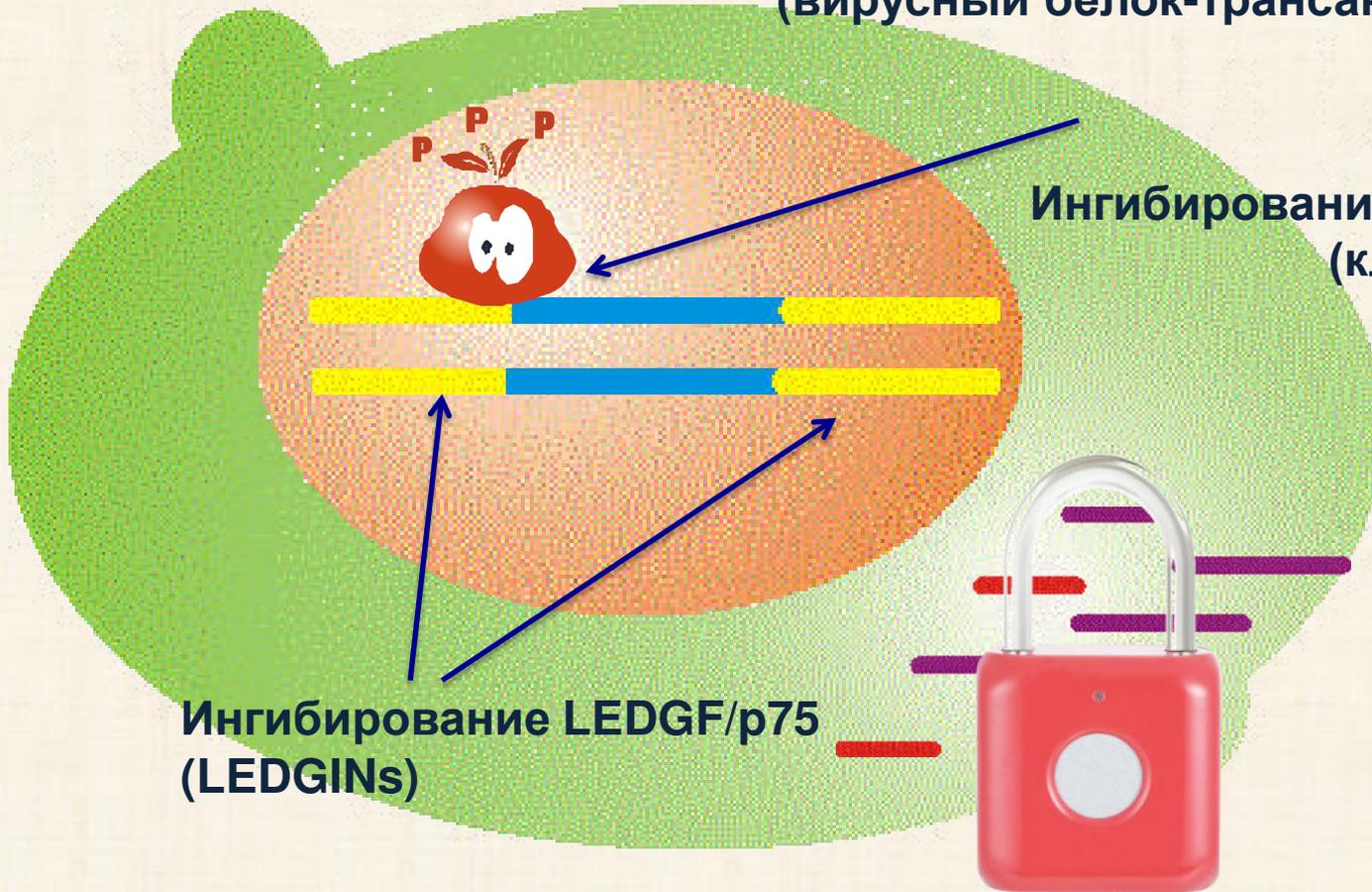
Новые препараты

Стратегии ингибирования транскрипции в латентных клетках (block-and-lock)

Ингибирование белка Tat
(вирусный белок-трансактиватор)

Ингибирование HSP90 → NF-κB
(клеточный белок)

Ингибирование LEDGF/p75
(LEDGINS)



Клинические испытания способов функционального излечения ВИЧ-инфекции

Включают этап «аналитического» прерывания терапии



Параметры оценки:

- Вирусная нагрузка
 - CD4+ Т-клетки
- Маркеры активации
- Время до возвращения вирусной нагрузки
- Объем резервуаров

Время

воздействие

Сбор образцов крови и анализ вируса

Молекулярные методы

Количественный ДНК ПЦР (провирус)

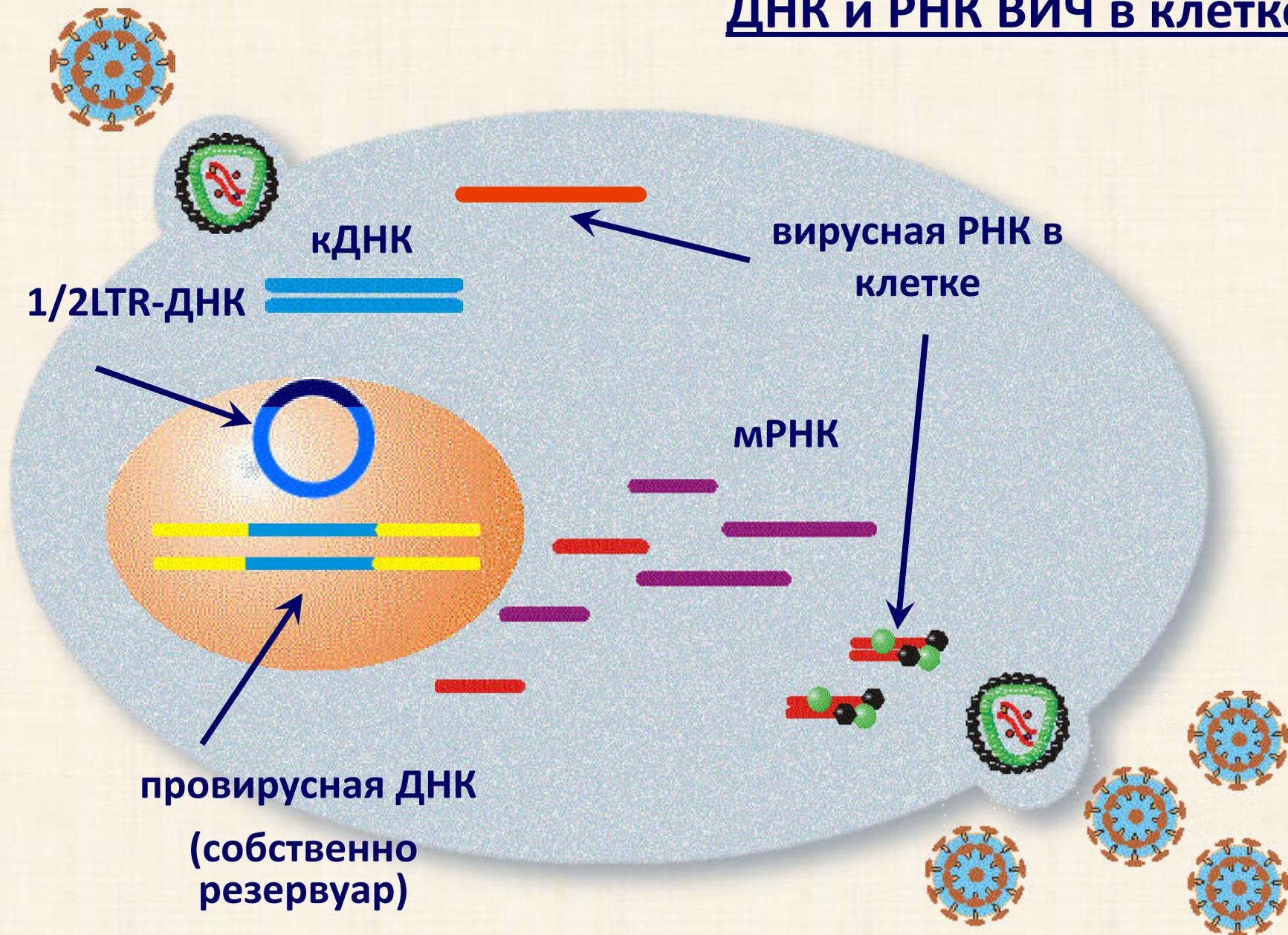
Включает количественный стандарт (плазмидная ДНК)

Нормализованная кривая (по отношению к числу клеток)

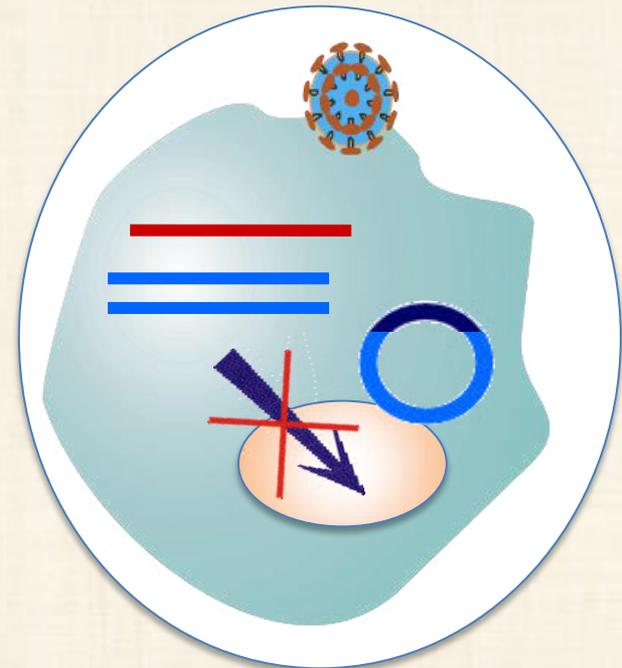
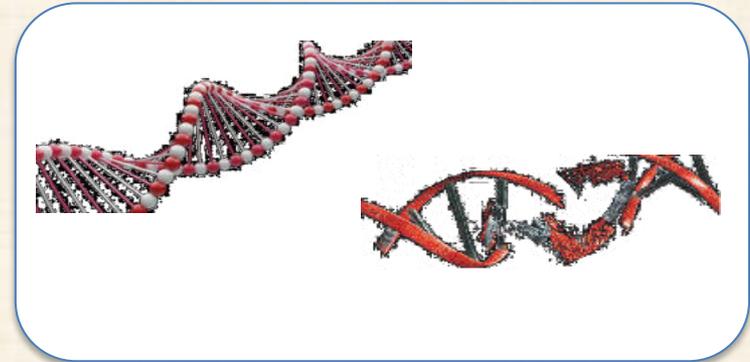
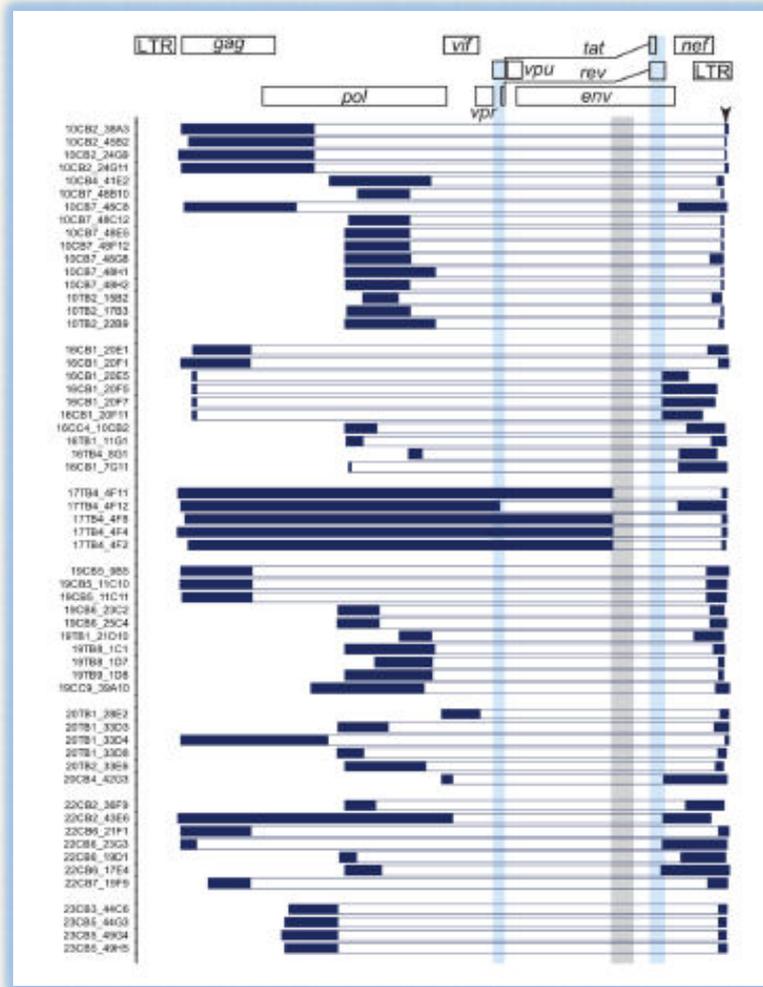
Высокая чувствительность

Простота и высокая скорость выполнения анализа

ДНК и РНК ВИЧ в клетке



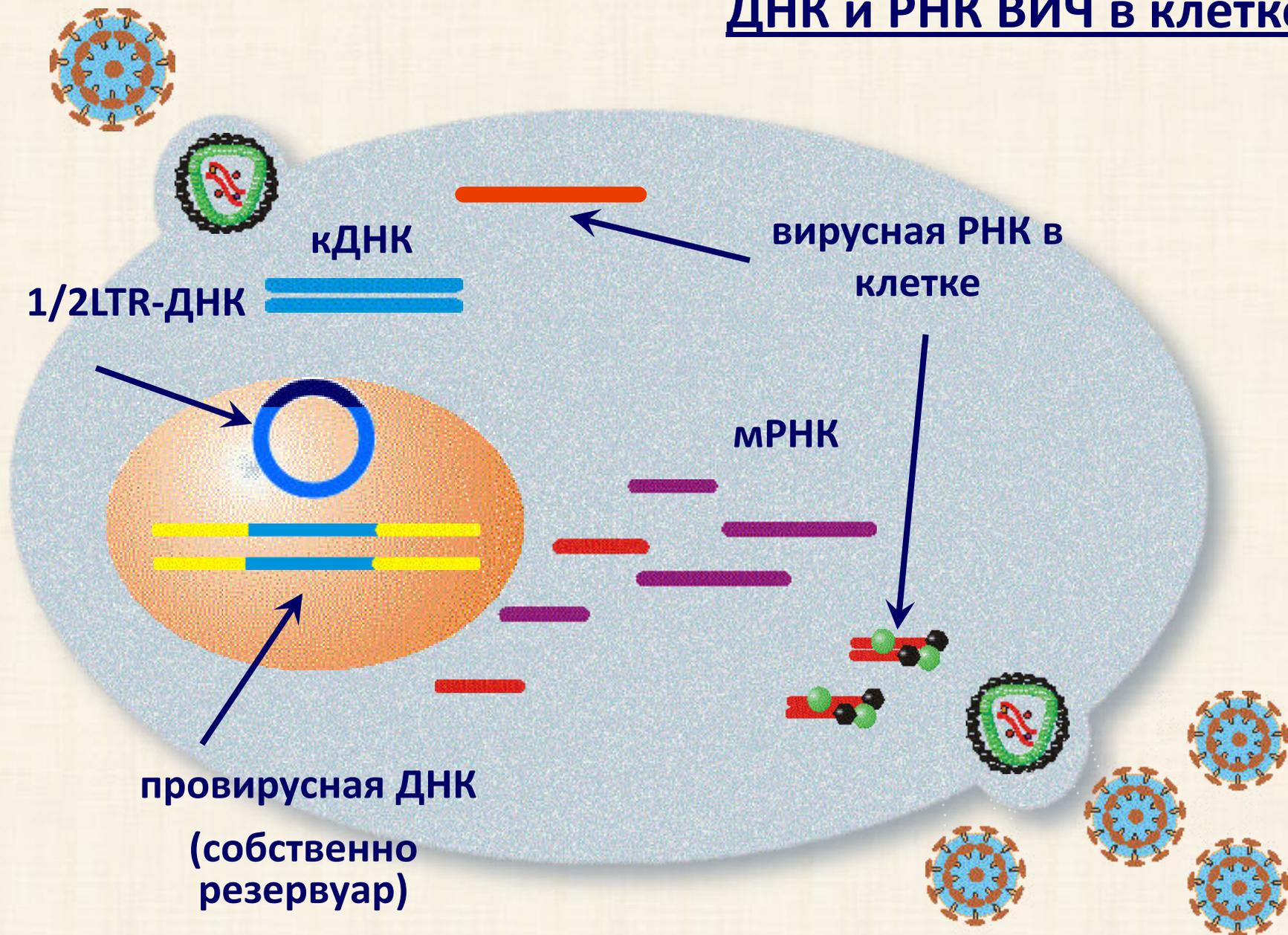
«Дефектные» геномы ВИЧ



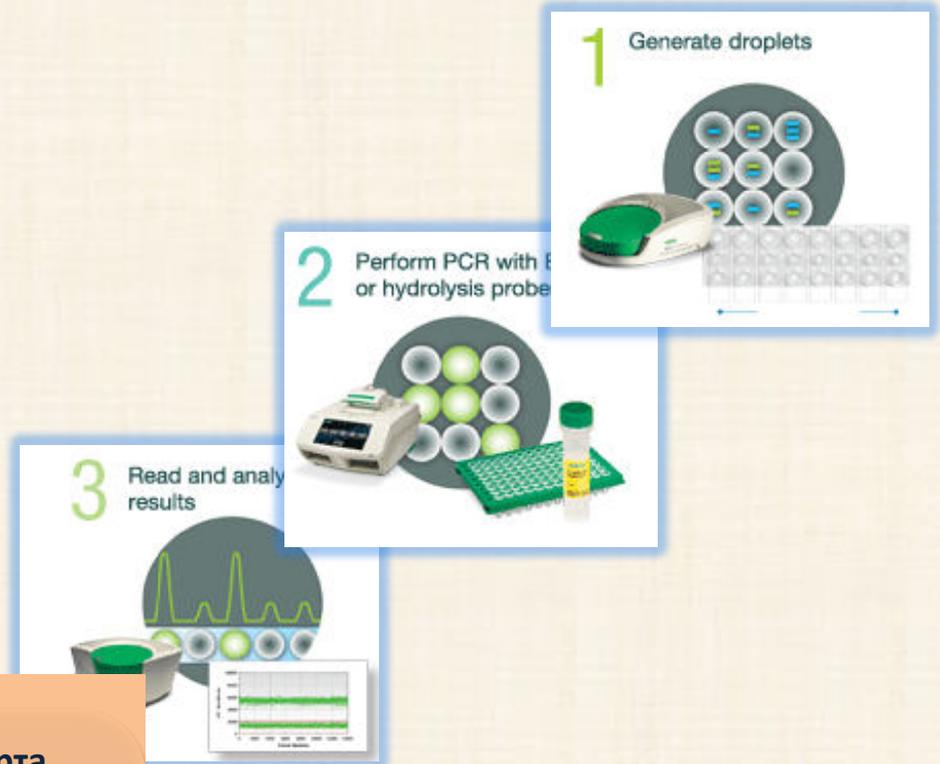
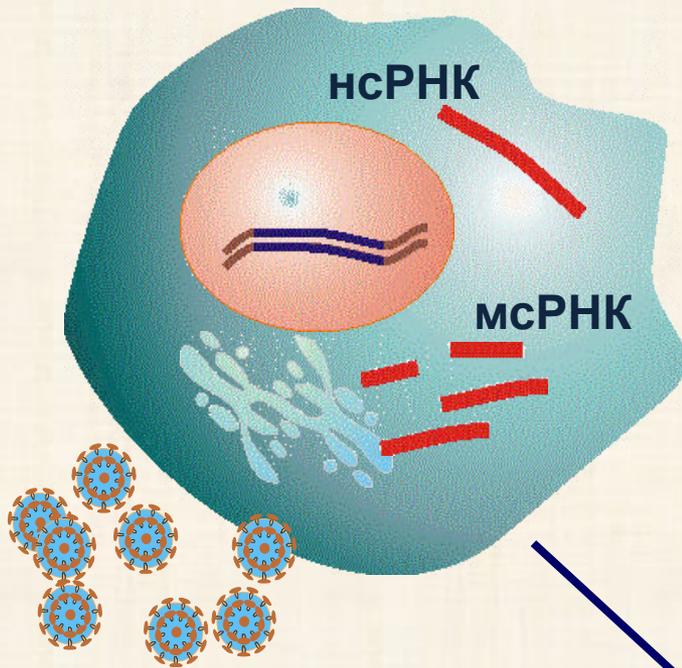
Ho et al. 2013

Абортивная инфекция

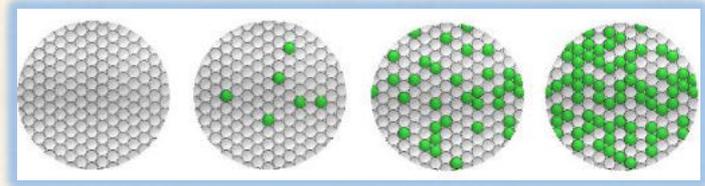
ДНК и РНК ВИЧ в клетке



Droplet digital PCR (ddPCR) для оценки клеточно-ассоциированной РНК ВИЧ (caRNA)



- Метод не требует количественного стандарта
- Метод позволяет оценить популяцию репликативно-компетентного провируса без продолжительного культивирования, однако проблемы нсРНК и «дефектных» геномов не решает
- Феномен "leaky latency" и активные резервуары
- Пост-транскрипционная латентность?



Культуральные методы

Оценивают количество вируса, способного к репликации

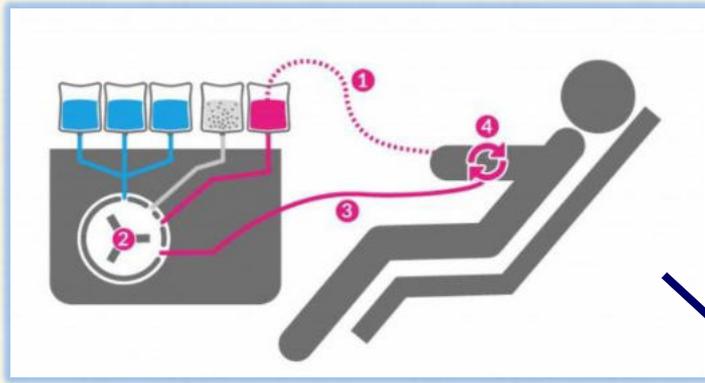
Высокая специфичность – выявляют только репликативно компетентные провирусы ВИЧ

«Золотой стандарт»

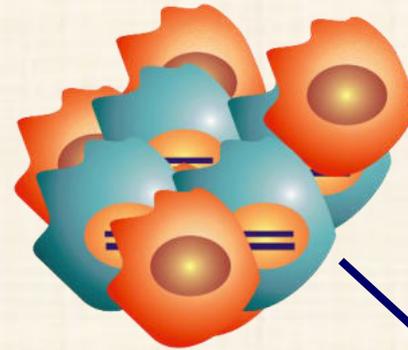
Метод требует значительного объема крови для исследования

Большие трудозатраты, длительный анализ

Культуральный метод
(quantitative viral outgrowth
assay, QVOA)



плазмаферез

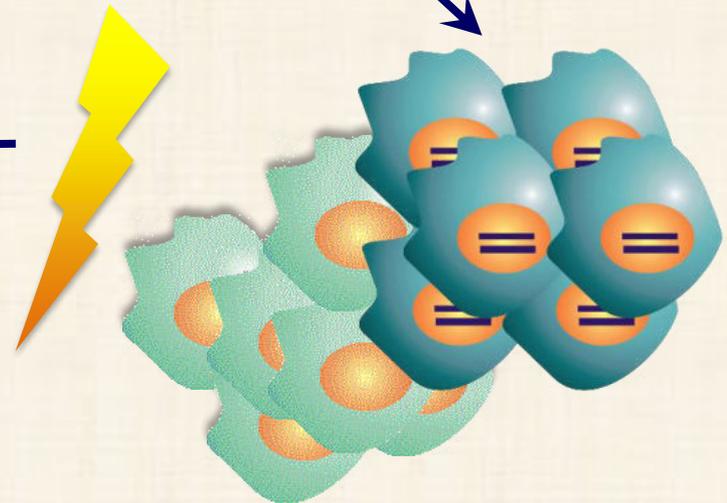
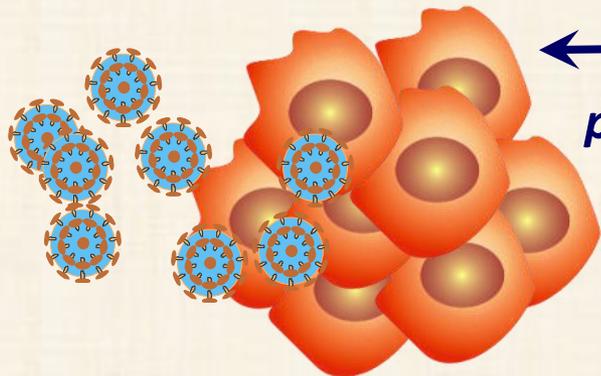


CD4+(HLA)-DR-
(негативная
селекция)

измерение
количества вируса
(p24/PCR)

PHA

реактивация



Молекулярные методы

Тотальная ДНК

Интегрированная ДНК

Индукцибельная клеточная РНК

Дефектные геномы



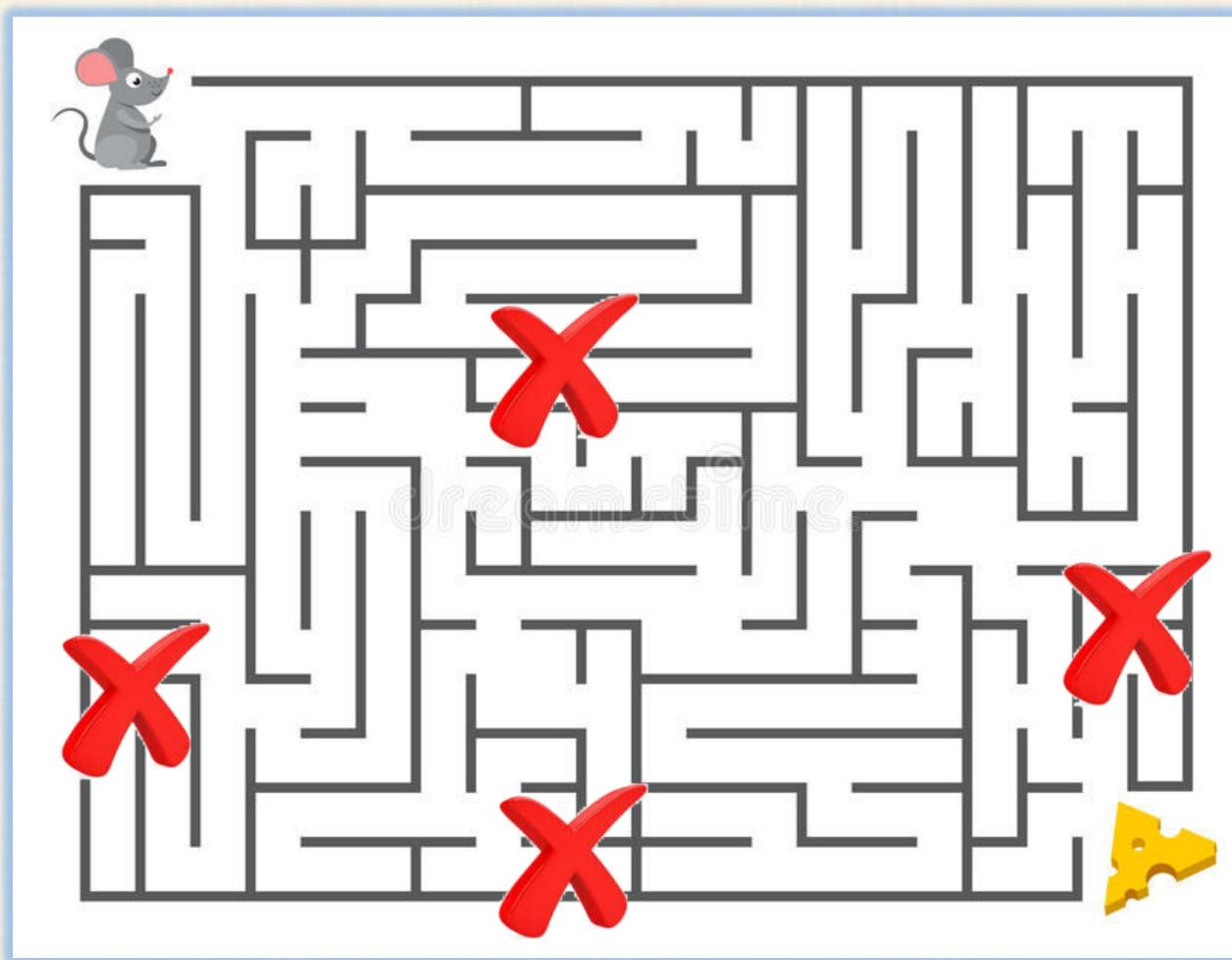
100-1000 раз

Не все клетки, содержащие провирус,
можно индуцировать

Не все клетки содержат репликативно
компетентный провирус

Условия индукции не соответствуют
природным

Культуральные методы



Спасибо за внимание!