

Geniş nötralizan antikorlar

-HIV enfeksiyonunda korunma ve tedavideki yeri-

M. Taner Yıldırım
SBÜ Okmeydanı SUAM, İstanbul

HIV/AIDS Kongresi, Antalya, 2018.11.17

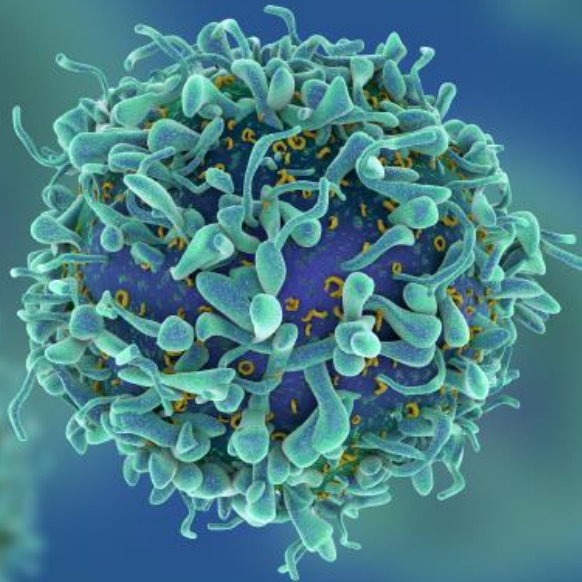
Geniş nötralizan antikorlar(GNA)

(broadly neutralizing antibodies, bnAbs, bNAbs, super antibodies)

- Tanım: farklı HIV varyantlarının çoğalmasını güçlü şekilde baskılayan/durduran geniş etkili antiviral antikorlardır
- Antikorların infeksiyonlara karşı bağışık yanıtta çok önemli rol oynamalarına rağmen tedavi amacıyla kullanımları kısıtlıdır
- Geçmişte plazma aracılı tedavilerin birçok patojene karşı kullanıldığı olmuştur. Bu alanda öncü **Emil Adolf von Behring** 1901 yılında difteriye karşı hayvan kaynaklı serum tedavi uygulamaları nedeniyle Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülü aldı
- 1970'lere gelindiğinde etkin **monoklonal antikorlar** tanımlandı
- HIV'in AIDS'e yol açtığı 1983 yılında anlaşıldı. O tarihten bu zamana yürütülen aşı geliştirme çalışmaları GNA'ları oluşturmanın zorluğunu ortaya koydu ve bir türlü istenen sonucu veremedi

FY 2018

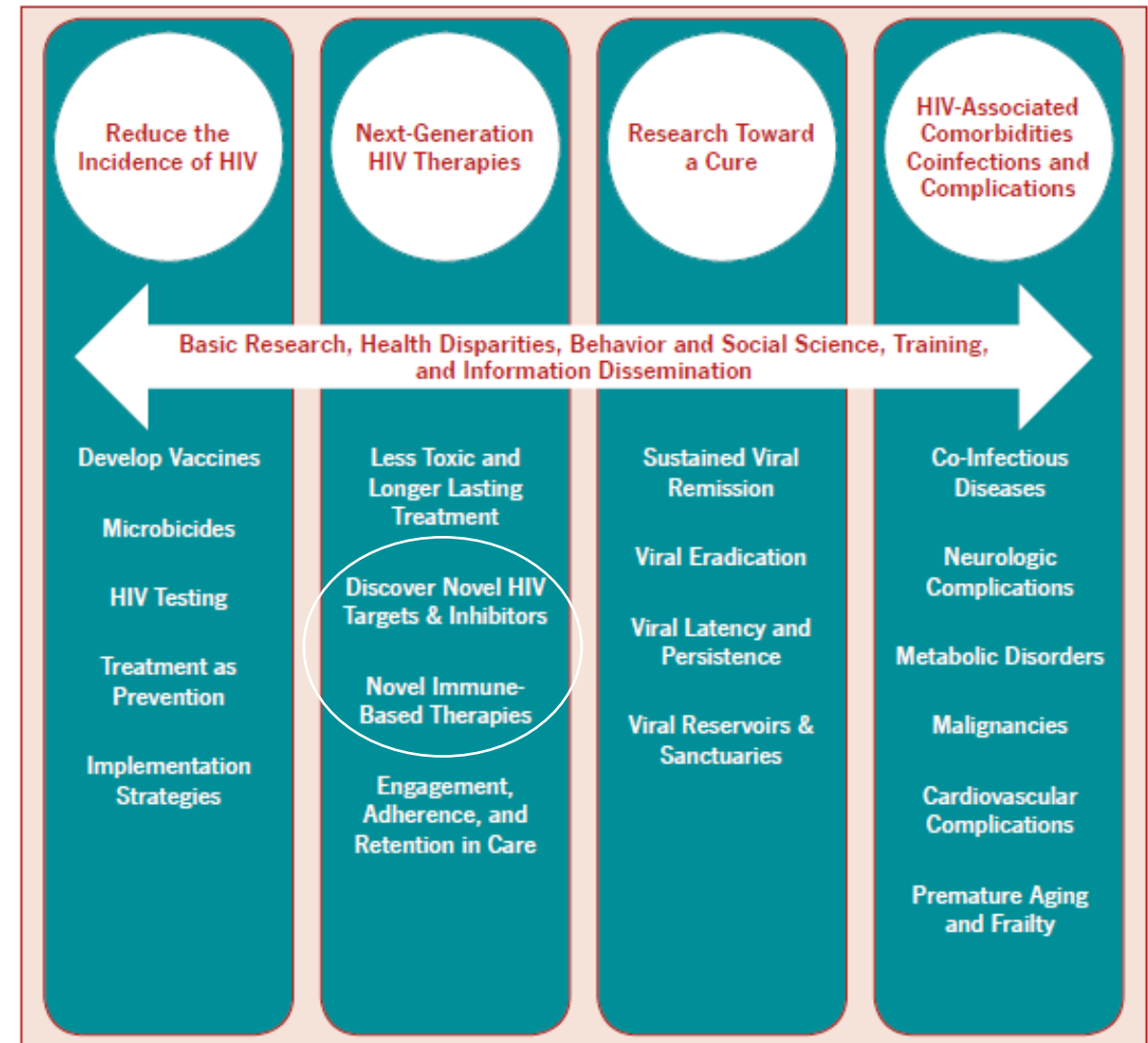
National Institutes of Health
**TRANS-NIH PLAN FOR
HIV-RELATED RESEARCH**



Prepared by the Office of AIDS Research
Maureen M. Goodenow, Ph.D.
NIH Associate Director for AIDS Research and
Director, Office of AIDS Research



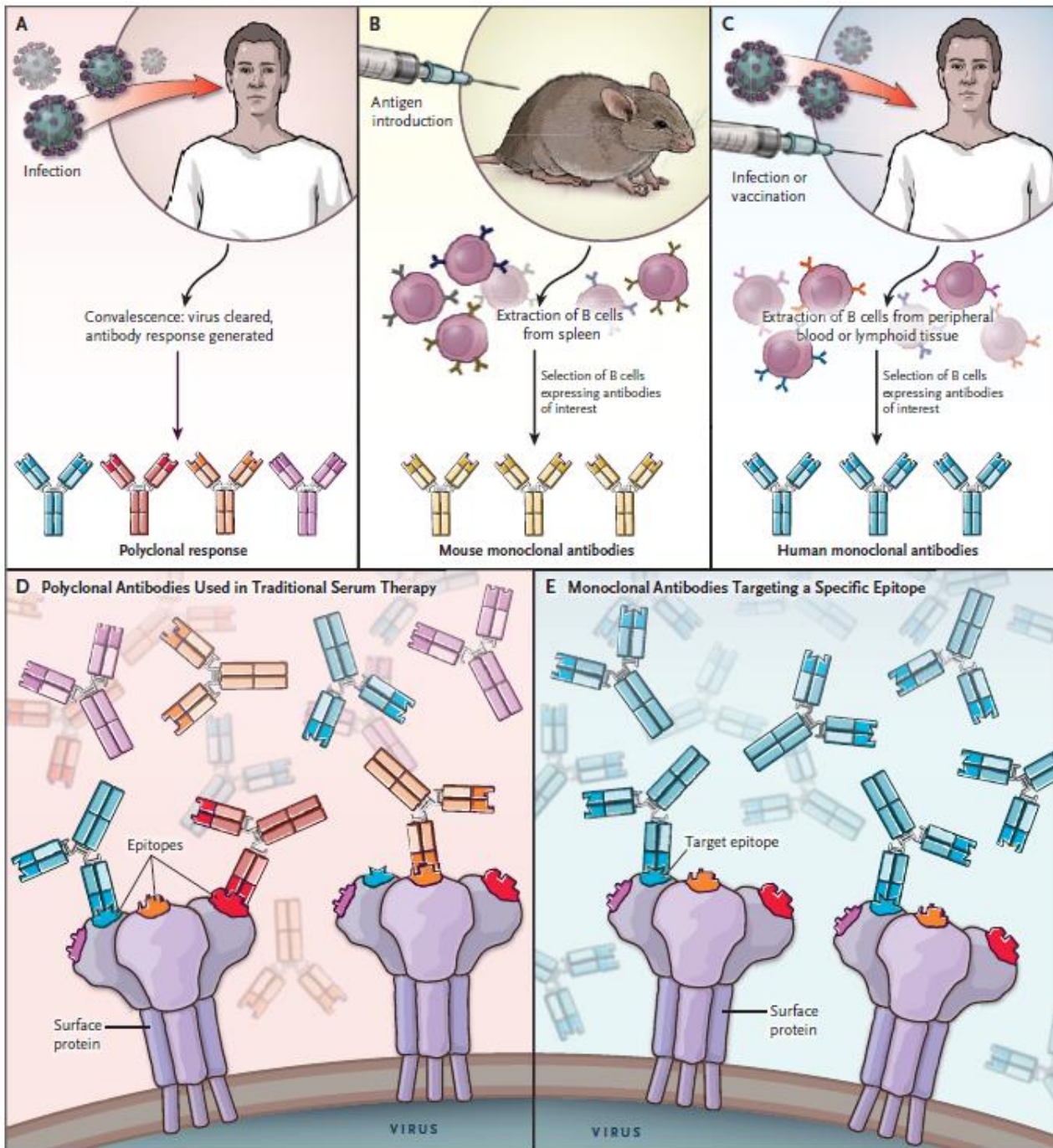
OVERARCHING HIV/AIDS RESEARCH PRIORITIES



GNA'lar immun aracılı tedavi adaylarından biridir

Yaklaşım	Tanım	Örnekler	Durum
1- GNA (bNAbs)	Çoğalan farklı HIV variantlarını güçlü şekilde baskılayan antikorlar	VRC01 3BNC117 10-1074 PGT121	İkili erken faz çalışmaları sürüyor, iki çalışmada «kick&kill» yaklaşımı romidepsin+GNA araştırıyor
2- Tedavi edici aşılar			
3- Adaptif bağışıklık			
4- Immun checkpoint inhibitörleri	Monoklonal Abs	(durvalu/nivalu /ipilimu/pembrolizumu)-mab	
5- TLR agonistleri		Vesatolimod, MGN1703	
6- Sitokinler		ALT-803, IL-2, α -IFN	
7- Anti-$\alpha_4\beta_7$ integrin antikorları	Monoklonal Abs	vedolizumab	
8- Kimerik antijen reseptör(CAR) T hücreleri			

Monoklonal antikorlar-MAB



Monoclonal Antibody Therapy.

A- İnsanda doğal infeksiyonda poliklonal Ab cevabı olur
B- Farede özgün antijenle elde edilen monoklonal Ab lar
C- İnsandan istenen Ab ları yapan B hücrelerini seçerek monoklonal Ab elde edilmektedir

İnfeksiyon hastalıklarında kullanımlarının etkili olacağı üç alan vardır:

- 1- İnfekte kişilerin tedavisi
- 2-Yüksek riskli kişilere odaklanmış profilaksi
- 3-Orta riskli toplumda profilaksi ile bulaşın durdurulması

Monoclonal antibodies for emerging infectious diseases: Borrowing from history
N Engl J Med 378;16 nejm.org April 19, 2018

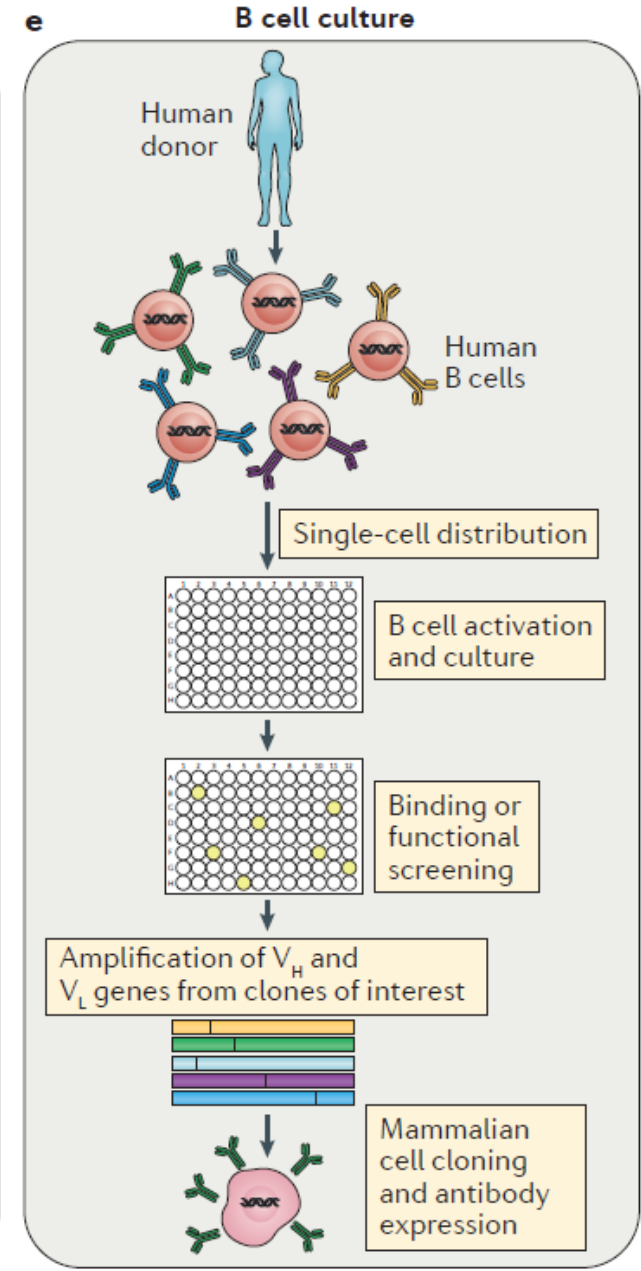
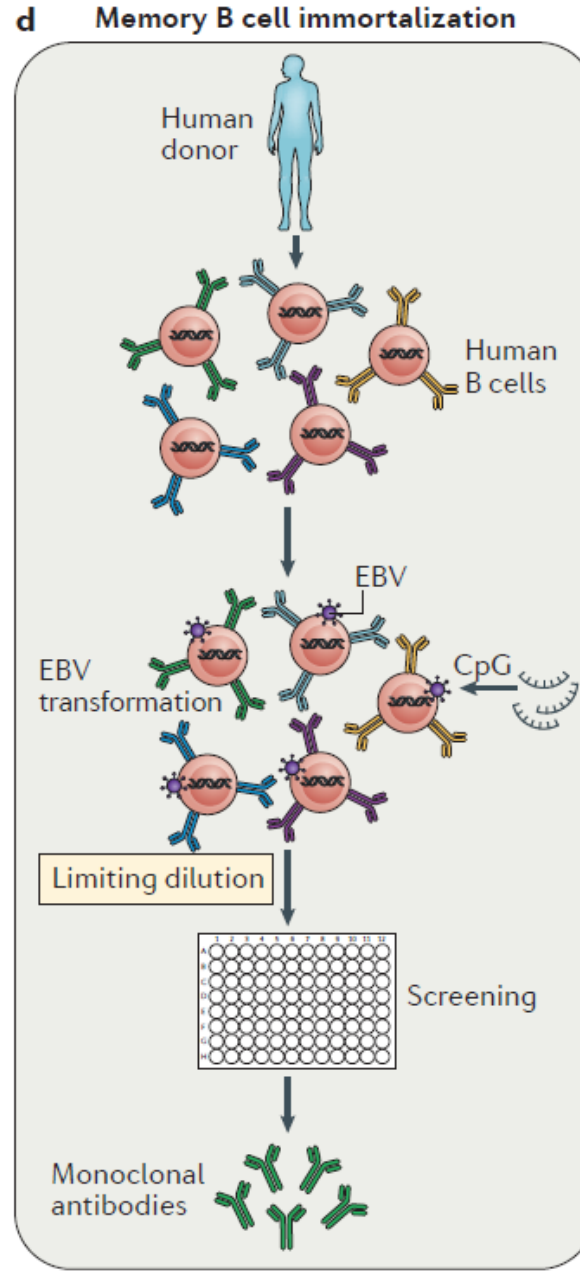
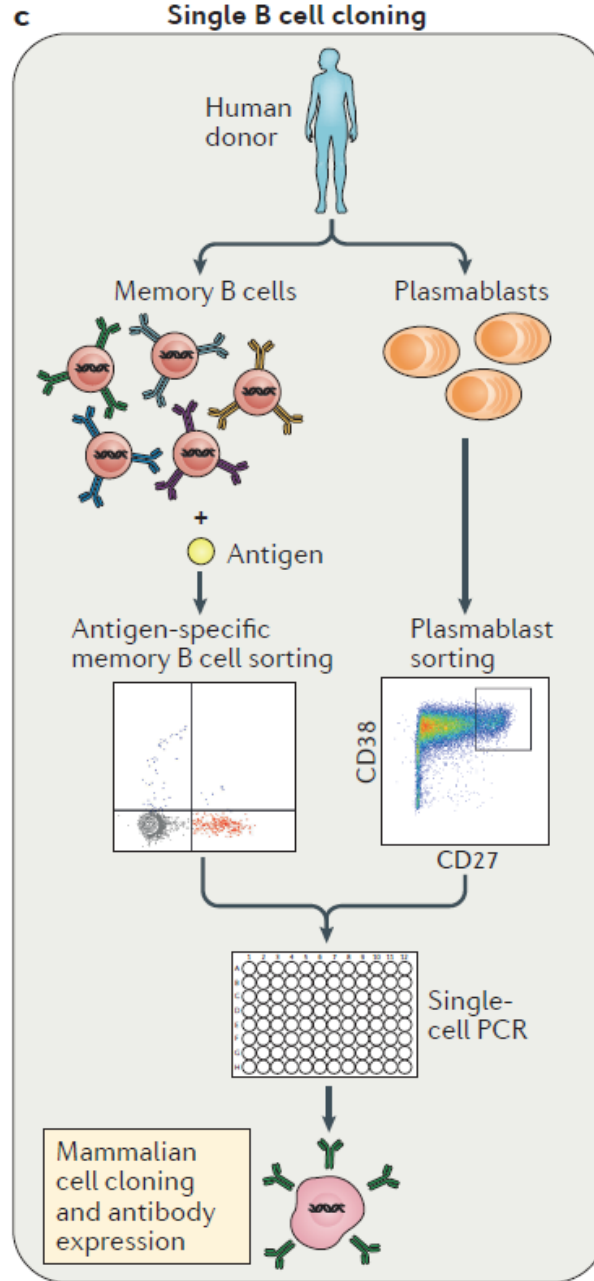
Monoklonal antikörlara-MA (mAbs) kısa bakış

- MA öncelikle kanser ve otoimmün hastalıklara karşı geliştirildi. Ancak çok azı infeksiyon hastalıkları için lisans alabildi. (ör. Çocuklarda RSV profilaksisi için Palivizumab)
- Yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar ve salgınları kontrol altına almak için etkin ve yüksek özgüllükte koruyucu ve tedavi edici amaçla bu antikörlar üzerinde çalışılmaktadır (Ebola virüs, Zika virüs...)
- Poliklonal antikörlar yerine hedef yönelik etkin MA kullanımı serum hastalığı ve anaflaksi gibi riskleri de azaltmaktadır.
- Yakın zamanda antikörlar yapımında identifikasyon, seleksiyon, optimizasyon ve üretim süreçleri hızlandığı, bu antikörların dizaynı eskiden yıllar alırken artık haftalar içinde yapılabilirdiği ifade ediliyor

İnsan donörlerden istenen
MA ları üretmek için farklı
yöntemler uygulanmaktadır

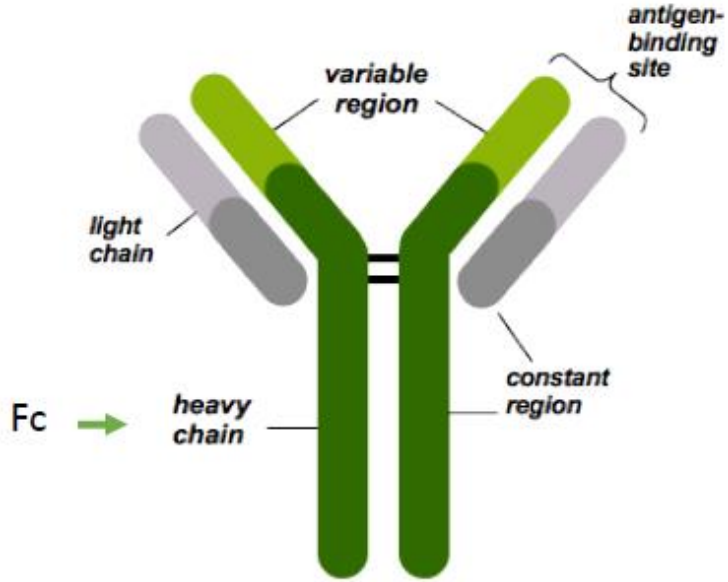
MA bir kez elde edildikten
sonra **Fc** kısmını değiştirip
yarı ömrü uzatılabilir

Antibody engineering



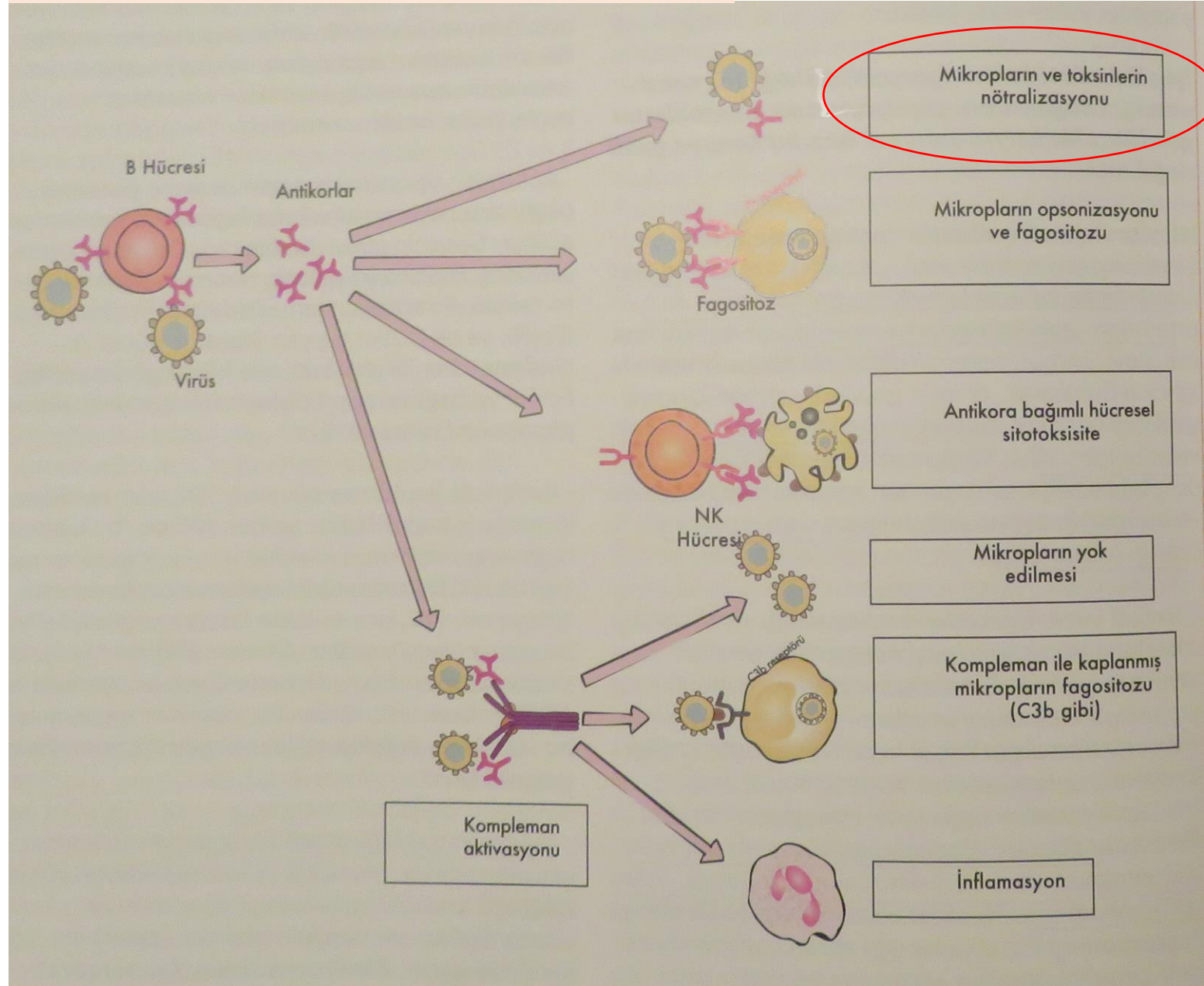
İmmunglobulin yapısı

Fab (variable region)
Antijen özgüllüğü
Patojen nötralizasyonu

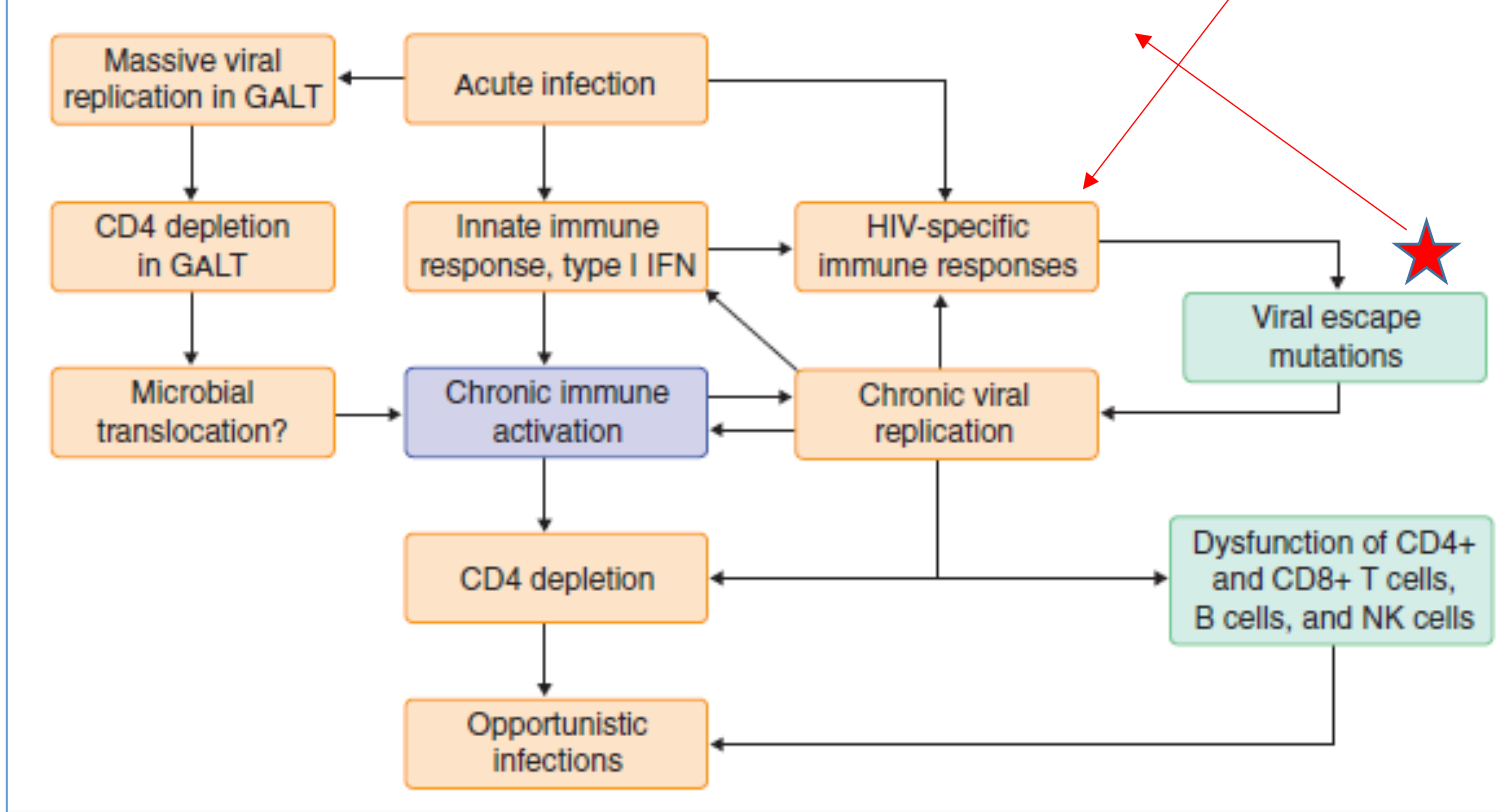


Fc (Constant region)
efektör işlevleri:
İmmun cevap
Reseptör bağlama
Kompleman
Fagositoz vd.

B hücrelerinin ürünü olan antikorların işlevleri



HIV infeksiyonu immunopatogenezinde GNA'ların yeri



HIV infeksiyonunda 10^9 /gün virüs partikülü oluşup temizleniyor. Retroviruslar her bir replikasyonda 1-10 hata/mutasyon oluşturuyor. İlk enfekte eden virusla yakın ilişkili farklı birçok virüs ortaya çıkıyor.

quasispecies < variantlar

Bu alt türler içinde nötralizan antikorlar ve sitotoksik T hücreleri etkisinden kurtulabilenler döngüyü devam ettiriyor....

Antikor cevapları bir tur geriden geliyor

“Swarm” = mixture of viral variants



GNA'ların HIV-1'in önlenmesi ve tedavisinde yeri

- İnsan monoklonal (nötralizan) antikorları HIV-1 zarfındaki farklı epitopları hedef alır. Virus zarfı ise aynı konakta veya farklı konaklarda oldukça değişkendir
- GNA'lar geniş spektrumludur (birçok HIV-varyantına etkili anlamındadır)
 - Başlangıçta doğal şekilleri infekte bireylerden elde edilmişlerdir
 - İnsan monoklonal antikorlarıdır
 - Özgüllük ve yarı ömürleri tasarlanabilmektedir
- GNA lar immun efektör fonksiyonları da artırmaktadır
 - Infekte hücrelerin komplemen aracılı lizisi
 - HIV'e özgül immün cevapların artışı
 - Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi ve fagositozu artırırılar

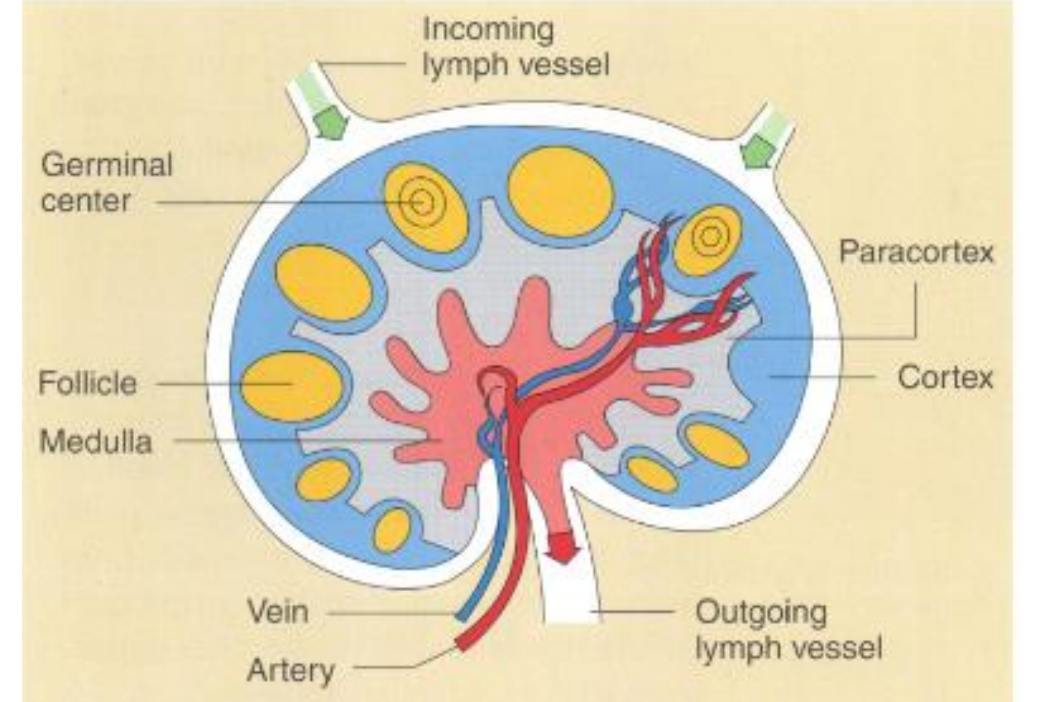
HIV'e karşı bazı öncü antikor çalışmaları

- Bu konuda bazı öncü araştırmalar GNA kavramının öne çıkmasına yol açtı
 - **2004**, Ferrantelli F, Rasmussen RA, Buckley KA et al. Complete protection of neonatal rhesus macaques against oral exposure to pathogenic SIV by anti-HIV human monoclonal antibodies. J Infect Dis 2004;189:2167-2173
 - Nötralizan antikor kokteylinin mukozal SIV enfeksiyonunu önleyebildiği gösterildi
 - **2005**, Trkola A, Kuster H, Kuster P et al. Delay of HIV rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. Nat Med 2005;11:615-22
 - Az sayıdaki akut ve kronik HIV enfekte bireylerde ART kesilmesine rağmen nötralizan antikorların geçici de olsa viral yük kontrolü sağladığının görülmesi tedavi için umut verdi
 - **2007**, Li Y, Migueles SA, Welcher B et al. Broad HIV-1 neutralization mediated by CD4-binding site antibodies. Nat Med 2007; 13:1032-4
 - Viral zarfın gp120 CD4 bağlanma bölgesine özgün nötralizan antikorlar tanımlandı

GNA ların doğal infeksiyon sürecinde oluşması geç ve güç, aşı ile oluşturulması girişimleri ise başarılı değil

- HIV infekte hastaların %10-30 unda serum nötralizasyon genişliği(breadth) ancak bir derece var, %10 undan azında nötralizasyon spektrumu daha yüksek. Bu gruba **Elit nötralize edenler** olarak tanımlanıyor
- HIV infeksiyonu viremik döneminde B hücrelerini de olumsuz etkileyerek olgunlaşmalarında ve antikor cevaplarında yetersizliğe yol açıyor

Bu antikorları yapımı için lenf bezlerinde Germinal merkez B hücreleri ve Folliküler T helper (Tfh) hücreleri kritik rol oynadığı saptanıyor

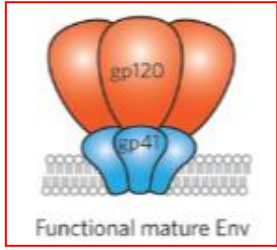


GNA ların elde edilmesinde hızlı ilerleme dönemi

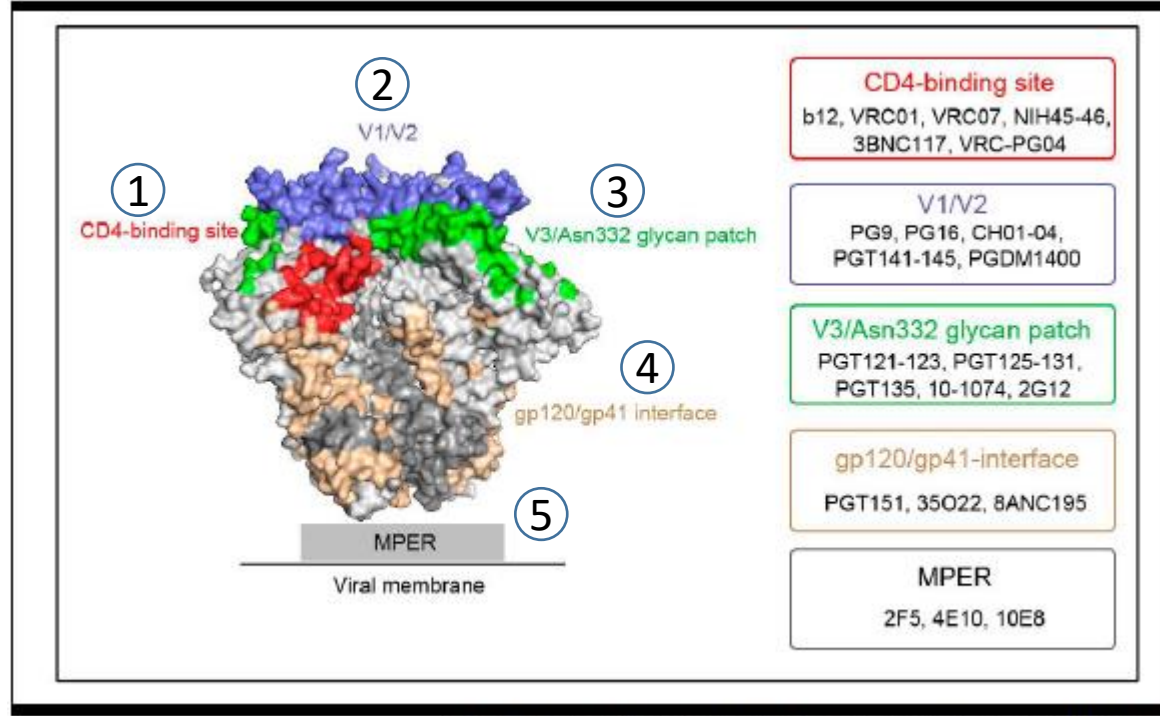
- 2009 yılından itibaren immünoloji alanında çok yararlı ve çığır açan teknolojik gelişmeler olmuş
 - Tek molekül floresan rezonans enerji transferi (smFRET)
 - Kriyoelektron mikroskopi (cryoEM)
 - X-Ray crystallography
 - Nükleer manyetik rezonans(NMR).. gibi
- Bu gelişmeler yanında HIV aşı çalışmaları iki konuyu öne çıkardı
 - Geniş nötralizan antikorlar ile virüs replikasyonu kontrol altına alınabilirdi
 - Bu amaçla son beş yılda 100 lerce insan kaynaklı GNA ayırt edildi
 - Bu antikorlar virüs zarfındaki gp120-gp41 trimerik yapısını hedef alıyordu
 - HIV zarfının yapısal özellikleri yanı sıra virusun hedef hücre ile tutunup kaynaşarak içeri girişi esnasında meydana gelen yapısal değişiklikleri ortaya kondu
 - Araştırmalar hangi **trimerik** bölgenin, hangi aşamada hangi GNA lara karşı zayıf hedef olduğu bilgisini ortaya çıkardı

Farklı monoklonal GNA'ların HIV-1 in zarfında gp120 proteini yapısı içindeki beş farklı bölgede tanımlanmış özel hedefleri vardır

Gp 120 trimeri



HIV-1 zarfında 72 tane var



Slide adapted from Dan Kuritzkes presentation at CROI 2018

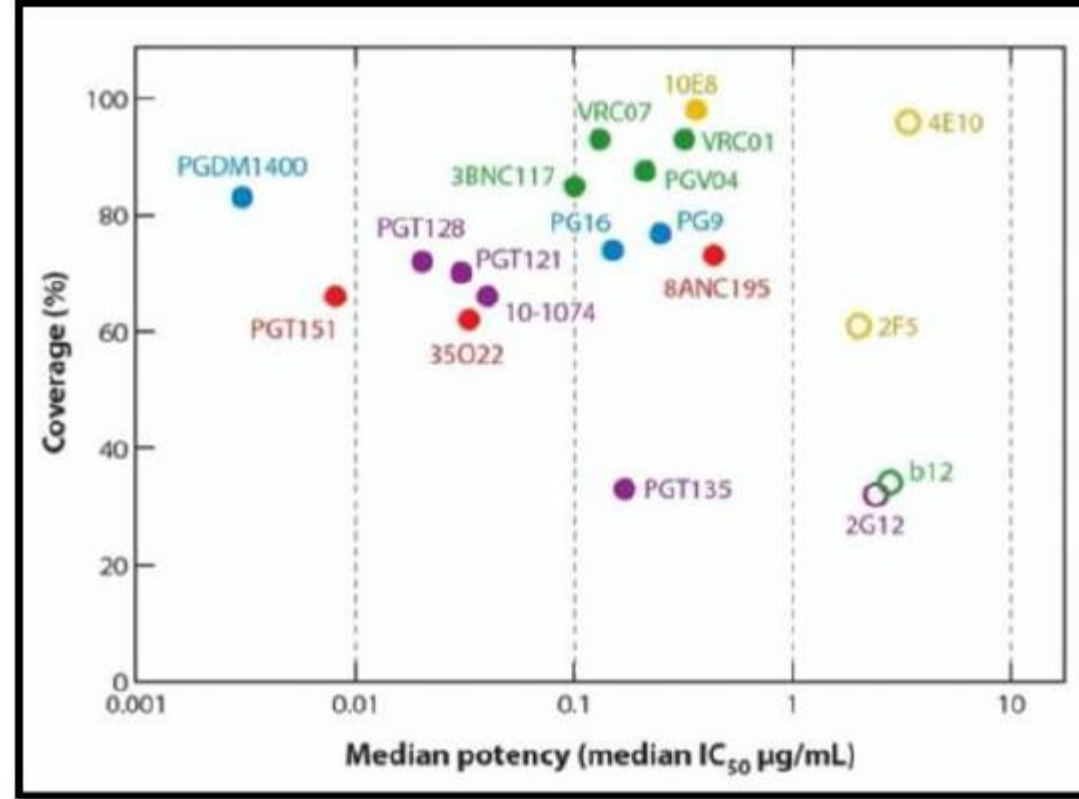
MPER: Membran Proximal External Region

Görsel Charles Boucher CROI 2018 sunumundan alınmıştır

GNA'ların **spektrum**(breadth, coverage) ve **güç** (potency) ölçeğinde dağılım grafiği

Spektrum:

en çok sayıda HIV-1 suşunu ve nötralizasyona dirençli suşları da nötralize edebilme derecesi



Slide adapted from Malcolm Martin presentation at CROI 2018

Güç:

HIV-1 in dirençli suşlarını nötralize edebilmek için gerekli en düşük konsantrasyon

*Görsel Charles Boucher CROI 2018 sunumundan alınmıştır

GNA lar artmış güç ve genişlemiş spektrumlarıyla etkiledikleri duyarlı ve korunmuş bölgelere göre alt gruplara da ayrıldı

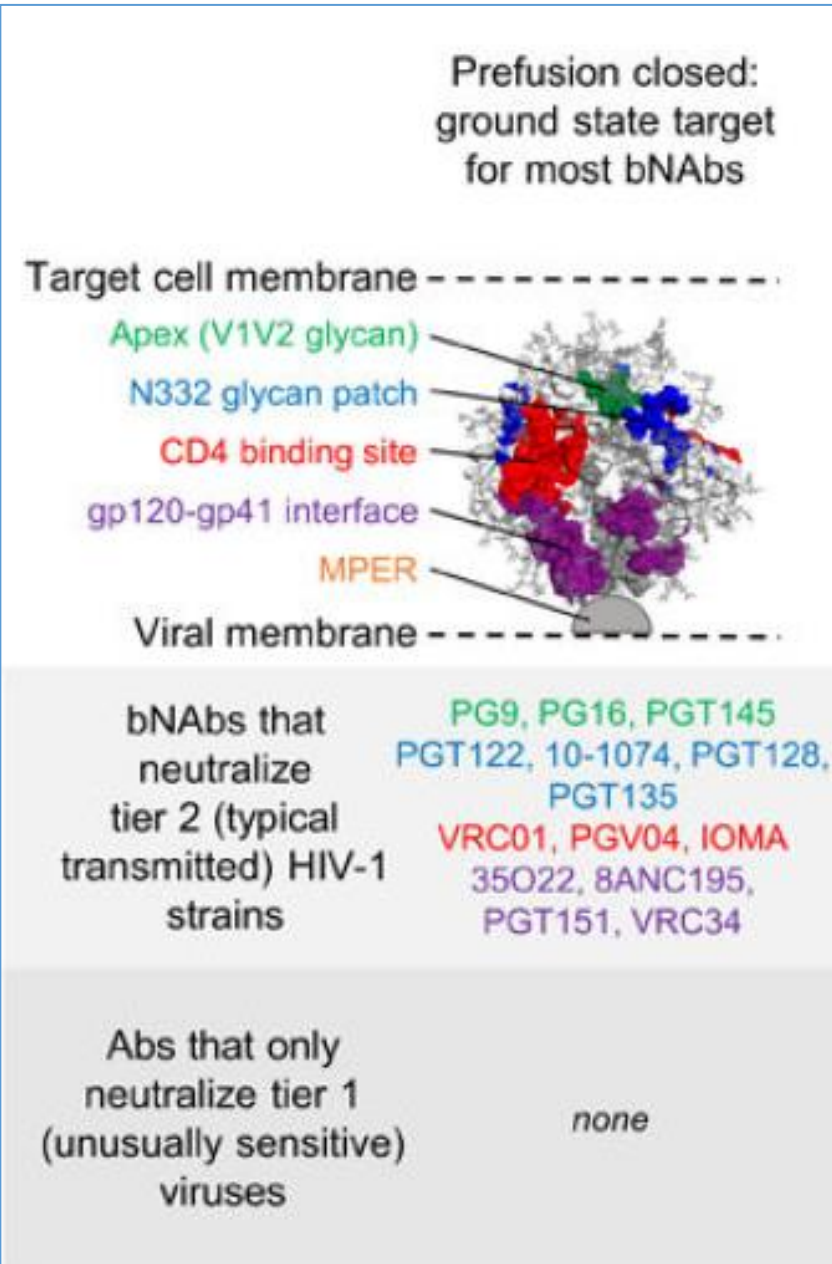
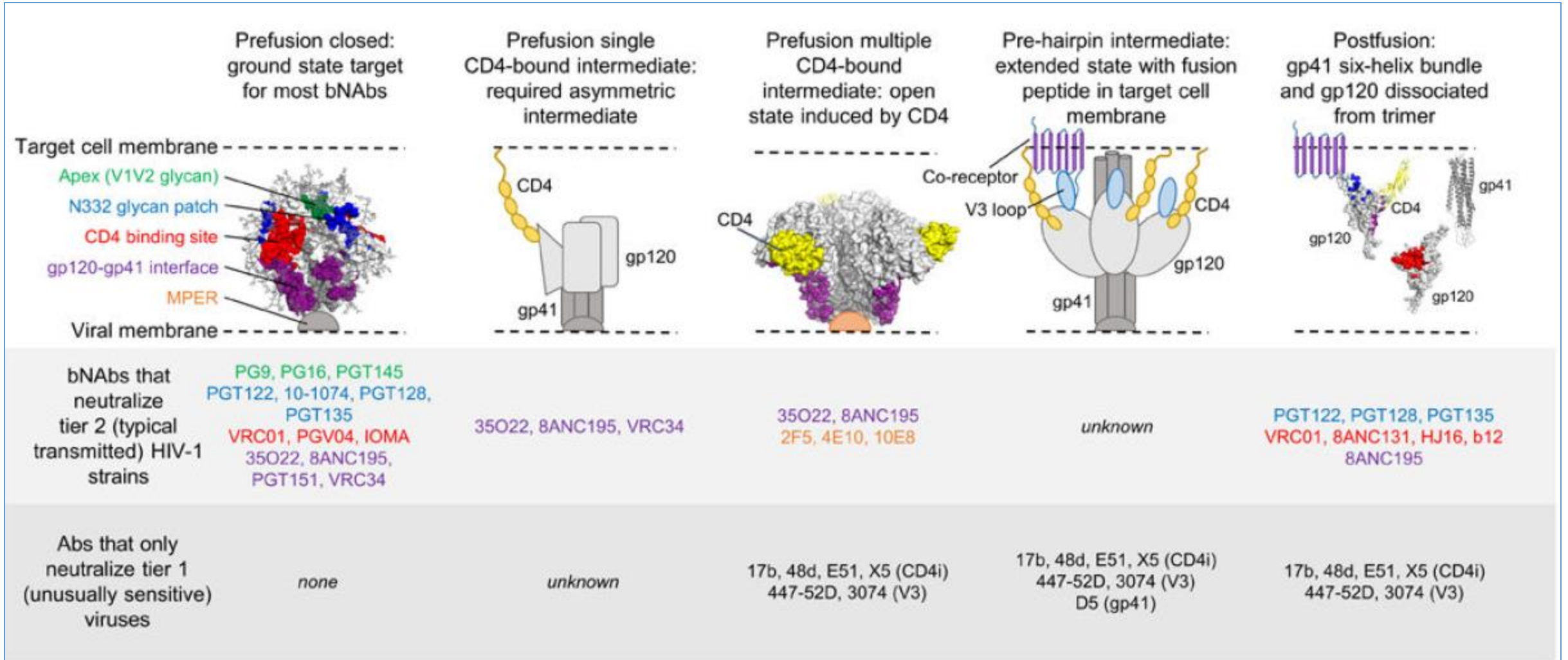


Table 1. Broadly neutralizing antibodies targeting HIV-1

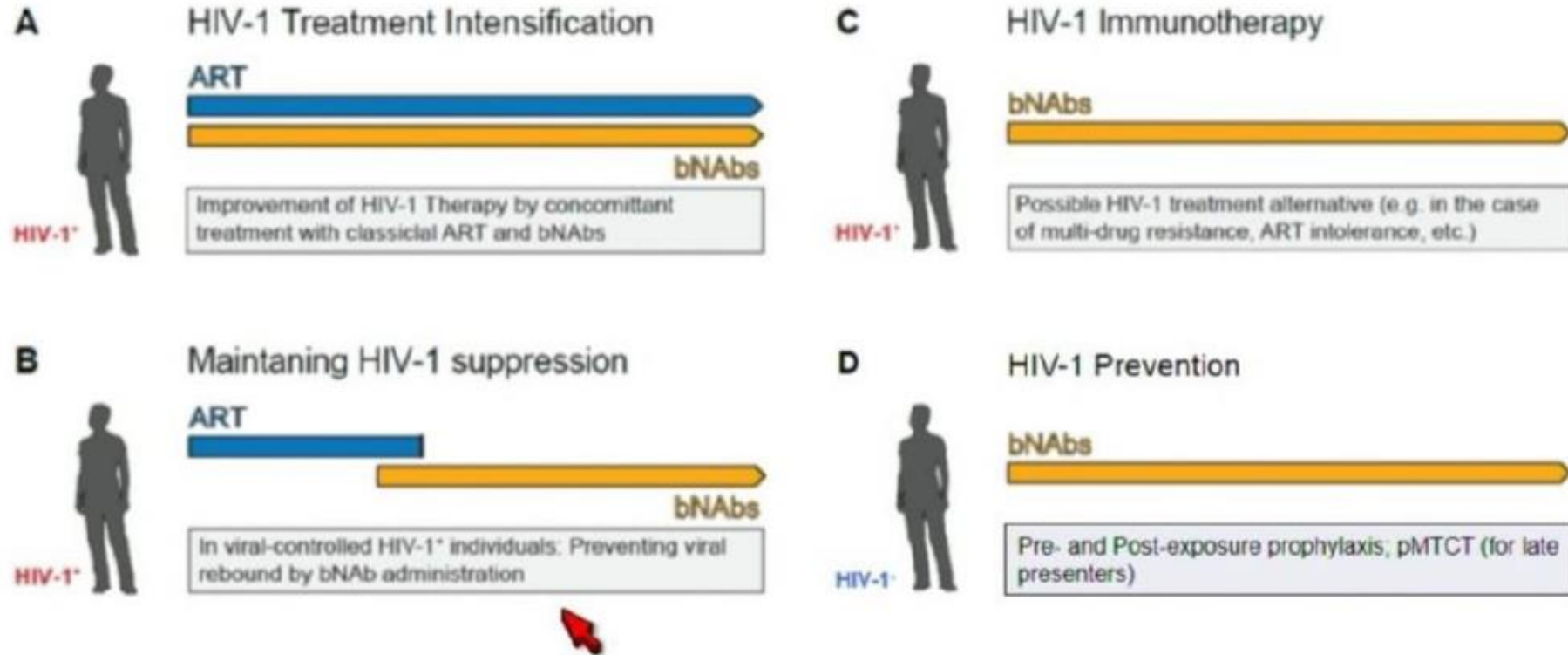
HIV-1 bNAb class	Representative antibodies	Recognition properties	Epitope features	Isolation year	References
Apex (V1V2 glycan)					
PG9 class	PG9, PG16	Long, protruding CDR H3 with sulfated tyrosine	N156/N160 glycans, V1V2 strand C	2009	[39,41,42]
PG9 class	CH01-04	Long, protruding CDR H3	N156/N160 glycans, V1V2 strand C	2011	[41,43,44**]
PGT145 class	PGT141-145/PDGM1400-1412	Long, protruding CDR H3 with sulfated tyrosine, quaternary specific	N160 glycan, hole at trimer apex	2011	[40,41,45,46**]
PG9 class	CAP256-VRC26.01-33	Long, protruding CDR H3 with sulfated tyrosine	N156/N160 glycans, V1V2 strand C	2014	[17,47]
N90-VRC38 class	N90-VRC38.01-11	Nonprotruding, typical CDR H3, side chain interactions	N156/N160 glycans, V1V2 strands A, B and C	2016	[48]
N332 glycan patch					
2G12 class	2G12	Domain exchanged structure	Glycan only	1994	[49]
PGT121 class	PGT121-123, PGT124/10-1074	25-residue CDR H3 with nonpolar tip	GDIR motif, V1V2 and/or V3 glycans	2011	[40,50-52]
PGT128 class	PGT125-131	Extended CDR H2 and CDR H3	GDIR motif, V3 glycans	2011	[40,53]
PGT135 class	PGT135-137	Extended CDR H1 and CDR H3	V3 and V4 glycans	2011	[40,54]
PCDN class	PCDN-27A, PCDN-27B, PCDN-33A, PCDN-38A, PCDN-38B	Extended CDR H3, low SHM and no indels	V3 glycans	2016	[18*]
PGDM class	PGDM11-14, PGDM21	Allosteric inhibition of CD4 binding	GDIR motif, N156 and V3 glycans	2016	[55*]
DH270 class	DH270.1-6	CDR H3 dependent	GDIR motif, V3 glycans	2017	[56*]
CD4-binding site					
b12 class	b12	CDR H3 loop-dominated	CD4bs	1991	[30,57]
HJ16, CH103, VRC13, VRC16 classes	HJ16, CH103, VRC13, VRC16	CDR H3 loop-dominated	N276 requirement for HJ16	2010	[58,59]
VRC01 class	VRC01, N6, VRC23, VRC-PG04, 3BNC117	VH1-2 derived, 5-residue CDR L3, very high SHM	CD4bs	2010	[38,59-61,62**]
8ANC131 class	8ANC131, 8ANC134, 1B2530	VH1-46 gene derived, normal length CDR L3, very high SHM	CD4bs	2011	[59]
IOMA class	IOMA	VH1-2 derived, normal length CDR L3, low SHM	CD4bs	2016	[14**]
gp120-gp41 interface					
PGT151 class	PGT151-158	Trimer and cleavage specific, asymmetric 2:1 (Ab:trimer) binding, YYYYY motif in CDR H3	Fusion peptide and complex glycans at N611 and N637 on gp41	2014	[11**,63,64]
35O22 class	35O22	Binds cleaved and uncleaved Env	Glycan at N88 requirement	2014	[65,66]
8ANC195 class	8ANC195	Recognizes closed and open forms of Env trimer and gp120 monomer	Glycans at N234, N276, N637	2014	[12**,67,68]
3BC315/3BC176 class	3BC315/3BC176	Destabilizes trimer	gp41-gp41 interface	2015	[69]
N123-VRC34 class	VRC34.01-07	Trimer and cleavage specific	N-term of gp41 fusion peptide and glycan at N88	2016	[70**]
ACS202 class	ACS201-205	Trimer and cleavage specific, YYYYY motif in CDR H3	gp41 fusion peptide and glycan at N88	2016	[71*]
CAP248-2B class	CAP248-2B	Cleavage dependent	Includes gp120 C-terminus	2017	[72*]
MPER					
2F5 class	2F5	Extended CDR H3 with hydrophobic tip	N-terminal ELDKWS core sequence	1994	[32,73,74]
4E10 class	4E10	Hydrophobic combining site from CDR H2 and CDR H3	C-terminal helical region of MPER and membrane lipid	1994	[33,75,76**]
z13 class	z13e1	CDR H2 dominant	MPER elbow region	2001	[33,77,78]
10E8 class	10E8	CDR L3 and CDR H3 mediated	C-terminal helical region	2012	[11**,79]
DH511 class	DH511.1-6	Heavy chain-mediated	C-terminal helical region	2017	[80**]

CD4bs, CD4-binding site; CDR H3, heavy-chain third complementary determining region; Env, envelope; MPER, membrane-proximal external region.

HIV'in hücreye girişi sırasında zarfının yapısal değişim evrelerine göre farklı antikorların bağlanma yetenekleri



GNA'ların potansiyel klinik kullanım alanları: beklentiler



Adapted from Klein F et al Science 2014

Slide adapted from Dan Kuritzkes presentation at CROI 2018

Klinik araştırma aşamasında öne çıkan bazı GNA'lar

- VRC01 (Phase 2)
- 3BNC117 (Phase 2)
- 10-1074 (Phase 1)
- PGT121 (Phase 1)
- VRC07-523LS (Phase 1)
- ★ VRC01/PGDM1400-10E8V4 (tri-specific)
- And many more!

Table 1 | Antiviral super-antibodies

Virus	Prototypic super-antibody	Similar antibodies*	Antigenic region	Antibody isolation technology
HIV	PG9 and PGT145	PG16, PGT141-144, CH01-04, PGDM1400-1412 and CAP256-VRC26.01-12	V2 apex	Human B cell isolation
	VRC01	VRC02, VRC03, 8ANC131, 8ANC37, 8ANC134, NIH45-46, 3BNC60, BNC62, 3BNC117, 12A12, 12A21, 12A30, VRC-PG04, VRC-CH31, VRC27, VRC07-523 and N6	CD4 binding site	Human B cell isolation
	PGT121, PGT128 and PGT135	PGT122, PGT123, PGT125-PGT127, PGT130, PGT131, PGT136, PGT137, 10-1074 and BG18	V3 glycan	Human B cell isolation
	PGT151, 35O22 and 8ANC195	PGT152-158, ACS202 and N123-VRC34.01	gp120-gp41 interface	Human B cell isolation
	10E8	None identified	MPER	Human B cell isolation
Influenza virus	C05	F045-092 and 641 I-9	HA head	Human B cell isolation, phage display
	FI6	MEDI8852, CR9114, 39.29, 81.39, CT149, 56.a.09, 31.b.09, 16.a.26 and 31.a.83	HA stem	Human B cell isolation
RSV and HMPV	MPE8	ADI-14448 and 25P13	Site III	Human B cell isolation
RSV	D25	AM22, 5C4 and ADI-15618	Site σ	Human B cell isolation
HCMV	9I6 and 8I21	1F11, 2F4 and 6G4	Pentameric complex	Human B cell isolation
Rabies virus	RVC58	None identified	Site III	Human B cell isolation
	RVC20	None identified	Site I	Human B cell isolation
Dengue virus and Zika virus	A11 and C8	C10, B2, B7 and C4	E-dimer interface	Human B cell isolation
	Z004	Z028, Z001, Z006, Z010, Z031, Z035, Z038, Z014, ZKA-190, ADI-24192, ADI-24232, ADI-24227 and ADI-24238	DIII lateral ridge	Human B cell isolation
Ebola virus	ADI-15878	6D6, ADI-15742, CA45 and FVM09	Fusion loop	Human or macaque B cell isolation
MERS-CoV	LCA60, REGN3051 and REGN3048	None identified	Receptor-binding domain	Human B cell isolation, humanized mice
Lassa virus	8.9F	None identified	Quaternary GPC-C epitope	Human B cell isolation
	37.2D	25.6A	Quaternary GPC-B epitope	Human B cell isolation
	25.10C and 12.1F	None identified	Quaternary GPC-A epitope	Human B cell isolation

GNA(süper antikorlar)

Nature Reviews/Immunology, 2018

Laura M. Walker, Dennis R. Burton. **Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray**

Table 2 | Antiviral monoclonal antibodies in clinical development

Antibody	Virus	Antibody isolation technology	Target	Stage of development	Manufacturer	Indication
Porgaviximab	Ebola virus	Immunization and chimerization	Viral Env glycoprotein	Phase I and II	Mapp Bio-pharmaceutical; LeafBio	Treatment of Ebola virus infection after exposure
MBL HCV1	HCV	Humanized mice	HCV E2 glycoprotein	Phase II	MassBiologics	Prevention of HCV recurrence in patients receiving a liver transplant
PRO 140	HIV	Immunization and humanization	CCR5	Phase III	Progenics Pharmaceuticals	Treatment of HIV-1 infection
Ibalizumab	HIV	Immunization and humanization	CD4	Phase III	TaiMed Biologics	Treatment of HIV-1 infection
UB 421	HIV	Immunization and humanization	CD4	Phase II	United Biomedical	Treatment of HIV-1 infection
VRC01-LS	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Prevention of HIV-1 infection
VRC01	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Treatment of HIV-1 infection
3BNC117-LS	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	Rockefeller University	Treatment of HIV-1 infection
10-1074 and 3BNC117	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	Rockefeller University	Treatment of HIV-1 infection
PGT121	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	International AIDS Vaccine Initiative	Treatment and prevention of HIV-1 infection
PGDM1400 and PGT121	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	International AIDS Vaccine Initiative	Treatment and prevention of HIV-1 infection
MB 66	HIV and HSV	Human B cell isolation	HIV gp120 and HSV glycoprotein D	Phase I	Mapp Biopharmaceutical	Prevention of HIV-1 and HSV sexual transmission

FDA onaylı

ClinicalTrials.gov

100 Studies found for: **NIAID | Recruiting Studies | HIV**



10E8VLS (VRC 610 clinical trial)

CAP256V2LS (NIAID VRC & CAPRISA)

N6LS (VRC 609 clinical trial)

Sanofi trispecific antibody

(HVTN 129/HPTN 088 clinical trial)

VRC01

(AMP Studies, HVTN 116 & IMPAACT P1112 clinical trials)

VRC01LS (HVTN 116 & IMPAACT P1112 clinical trials)

VRC07-523LS

(VRC 610 & HVTN 127/HPTN 087 clinical trials)

100 Studies found for: NIAID | Recruiting Studies | HIV

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
10	☐	Recruiting	Combination Therapy With 3BNC117 and 10-1074 in HIV-Infected Individuals	• HIV	• Biological: 3BNC117 • Biological: 10-1074 • Other: Normal saline placebo	• National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
11	☐	Recruiting	Safety and Pharmacokinetics of a Human Monoclonal Antibody, VRC-HIVMAB091-00-AB (N6LS), Administered Intravenously or Subcutaneously to Healthy Adults	• HIV Antibodies	• Biological: VRC-HIVMAB091-00-AB	• National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
14	☐	Recruiting	A Phase 1, Single Dose Study of the Safety and Virologic Effect of an HIV-1 Specific Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibody, VRC-HIVMAB080-00-AB (VRC01LS) or VRC-HIVMAB075-00-AB (VRC07-523LS), Administered Intravenously to HIV-Infected Adults	• HIV-1	• Biological: VRC-HIVMAB080-00-AB (VRC01LS) • Biological: VRCHIVMAB075 00 AB (VRC07 523LS)	• National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States • AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Silver Spring, Maryland, United States
26	☐	Recruiting	Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of VRC01 and VRC01LS, Potent Anti-HIV Neutralizing Monoclonal Antibodies, in HIV-1-Exposed Infants	• HIV Infections	• Biological: VRC01 • Biological: VRC01LS	• University of California, UC San Diego CRS- Mother-Child-Adolescent HIV Program La Jolla, California, United States

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
32	☐	Recruiting	Evaluating the Safety and Antiviral Activity of Monoclonal Antibody VRC01 in HIV-Infected Infants Receiving Combination Antiretroviral Therapy	• HIV Infections	• Biological: VRC01 • Drug: Combination Antiretroviral Therapy (cART)	• USC La Jolla Crs Los Angeles, California, United States • David Geffen School of Medicine
38	☐	Recruiting	Safety and Virologic Effect of a Human Monoclonal Antibody (VRC01) Administered Intravenously to Adults During Early Acute HIV Infection	• HIV Infections	• Biological: VRC01 • Biological: Placebo for VRC01 • Drug: Antiretroviral therapy (ART) (regimen will vary within countries and by patient)	• Kenya Med. Research Inst./Walter Reed Project, Clinical Research Centre, Off Hospital Road. Kericho Kericho, Kenya
82	☐	Recruiting	3BNC117 and 10-1074 in ART-treated Individuals	• Human Immunodeficiency Virus	• Drug: 3BNC117 • Drug: 10-1074 • Other: Analytical treatment interruption	• The Rockefeller University New York, New York, United States

Güncel klinik çalışmalarda kilit noktalar

- Bazı yeni GNA ların güvenlik, farmakokinetik ve antiviral aktiviteleri klinik çalışmalarla gösterilmiş
- İyi tolere ediliyorlar, yarı ömürleri 2-3 hafta, viremiyi yaklaşık 1.5 $\log_{10}$ kopya/ml düşürüyorlar
- Tek GNA tedavisi önceden antikor duyarlık testi yapıldıysa katılımcılarda ATI(analytical treatment interruption) viral yük artışını anlamlı geciktiriyor
- Ama mevcut GNA lar tek başlarına in-vitro deneylerde öngöröldüğü kadar güçlü ve kapsayıcı değil ve tek GNA tedavisinde dirençli türler ortaya çıkıyor. Farklı epitoplara etkili GNA lara karşı çapraz direnç görölmüyor
- ART den farklı olarak GNA lar konak bağışık sistemini çalıştırıyor. Fc efektör etkileriyle infekte latent hücrelerin temizlenmesine yol açabilirler.

HIV infekte olmayan bireylerde etkileri

- Antikorların intravenöz/sc verilmeleri iyi tolere edilmiş, serumda beklenen nötralizasyon etkiyi sağlamış
- CD4 bağlanma bölgesini hedefleyen **3BNC117** ve **VRC01**
 - Yarı ömürleri sırasıyla 17 ve 15 gün
- HIV-1 zarf proteini V3 loop bölgesini hedef alan **10-1074**
 - Yarı ömrü daha uzun 24 gün
- GNA ların yarı ömürleri sağlıklı bireylere göre HIV infekte olanlarda hafifçe daha düşük, çünkü antijen varlığında daha hızlı elimine oluyorlar

HIV infekte olanlarda GNA ların etkileri

- **VRC01** infüzyon tedavileri 30-40mg/kg dozda viremide anlamlı düşme sağlamış, ancak dirençli suşlar seçilmiş. (Öncesinde viral antikor duyarlığı bakılmamış). Viral yük artışını 4 hafta geciktirmiş
- **3BNC117** verilen hastalarda ART kesildiğinde (ATI) viral supresyonun ne kadar sürdüğü araştırılmış. (Öncesinde bu GNA a duyarlı virüs taşıdıkları saptanan hastalar çalışmaya alınmış!) Tedavi 2-4 infüzyon sonrası viral yük artışını 8.4 hafta geciktirmiş. Viral yük artışında görülen az miktarda dirençli suşların rezervuar kaynaklı olduğu düşünülmüş. Bu antikorun VRC01 den daha güçlü olduğu anlaşılmış

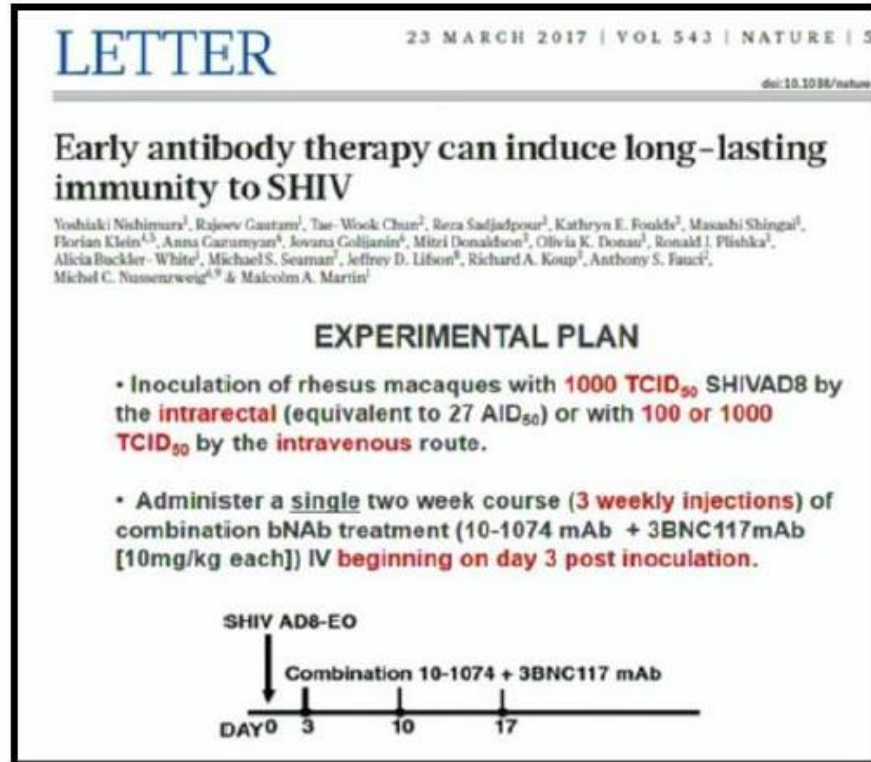
Kombine GNA tedavilerin antikor dirençli suşların seçilmesini engellediği saptanarak ikili tedavilere ağırlık veriliyor

Bazı ikili GNA tedavileri

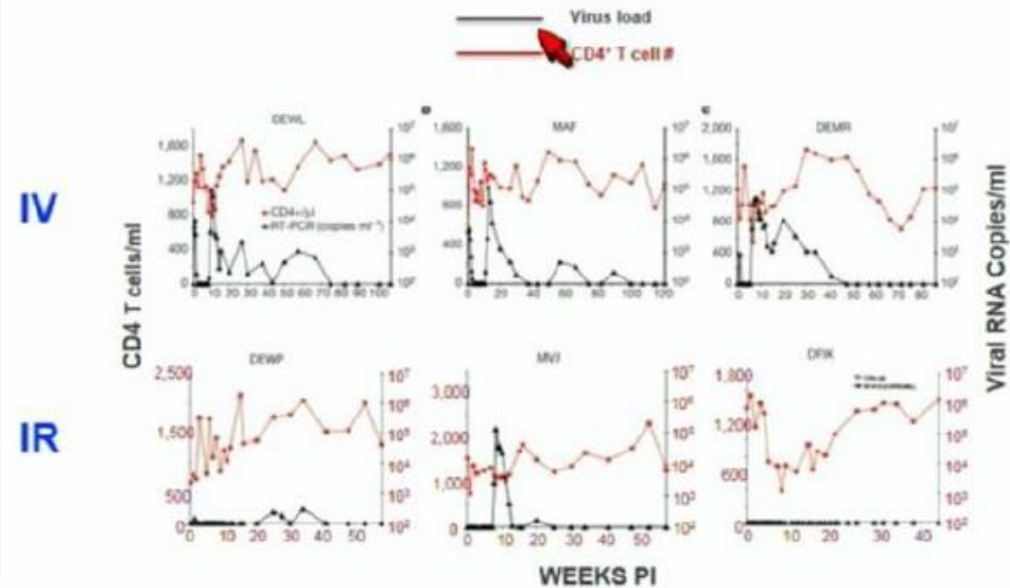
- **3BNC117** ile birlikte **10-1074** (CD4 bağlanma bölgesine hedeflenmişler)
- **PGT121** ile birlikte **PDGM-1400** (V3 ile V1/V2 loop kısmına hedeflenmişler)
- VRC01 klinik etkinlik deneylerine başlanılan ilk GNA
 - Sahra altı Afrika'da heteroseksüel kadınlarda HIV-1'den korunma çalışması
 - Amerika ve İsviçre'de erkek ve cinsiyet değişimi yapmış ESE lerde korunma çalışması
- Modifiye antikorlar:
 - **VRC01-LS** serum yarı ömrü uzatılmış 71 ± 18 gün. VRC01 den dört kat uzun
Diğer modifiye GNA lar la birlikte faz-1 çalışmaları devam ediyor

Klinik geliştirme aşamasındaki GNA lar dört başlıkta ele alınabilir

1. Doğal olanlar: 3BNC117, VRC01, 10-1074, PGT121, PDGM1400
2. Uzun etkili olanlar: VRC01^{LS}, VRC07-523^{LS}, 3BNC117-^{LS}, 10-1074-^{LS}, 10E8v4^{LS}, N6-^{LS}, CAP256-^{LS}
3. Çoklu özellikli olanlar: Faz-1 çalışma planlanıyor
 1. iMab/10E8v2.0 (CD4 ve MPER hedefli),
 2. SAR441236 (CD4 bağlanma alanı, V1/V2 loop ve MPER hedefli)
4. Viral vektörle gen aktarımı
 1. AAV1-PG9 (V1/V2 loop), ART alan 21 hastada devam ediyor,
 2. AAV8-VRC07 (CD4 bağlanma alanı), ART alan 25 hastada devam ediyor



- 6 of 13 animals controlled virus to background level for both I.V. and intra-rectal virus inoculations
- These animals became **elite controllers**

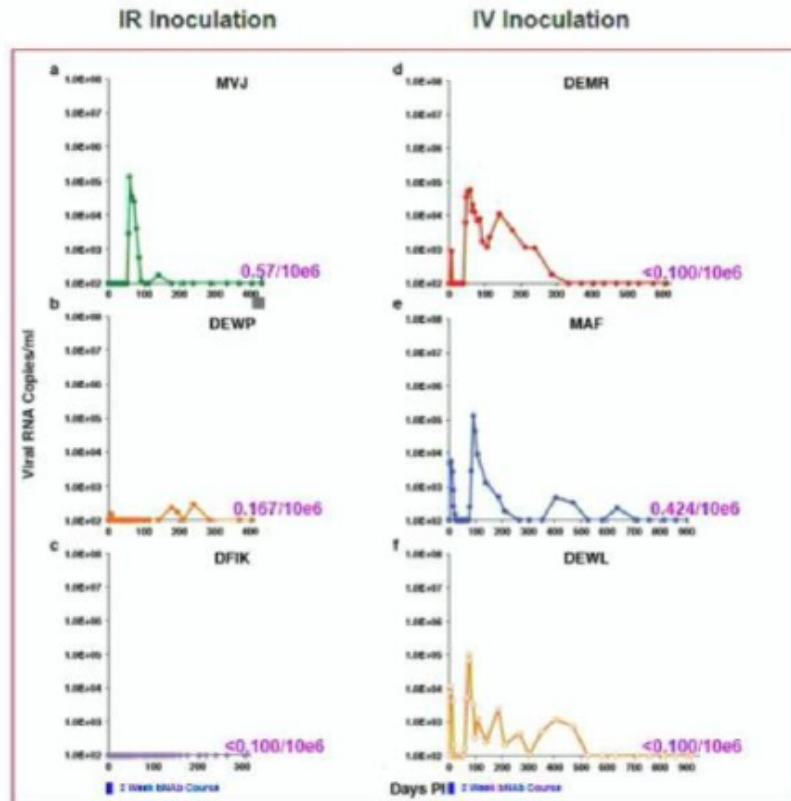


Slide adapted from Malcolm Martin presentation at CROI 2018

6/13 maymunda erken kombine antikor tedavisinin viremiyi engelleyebildiği saptanmış

Martin et al. Abstract # 48. *continued...immediate treatment* in SHIV model affects the size of the viral reservoir

- Low level of infected CD4⁺ T cells in elite controllers (1 cell in 10⁶ cells)



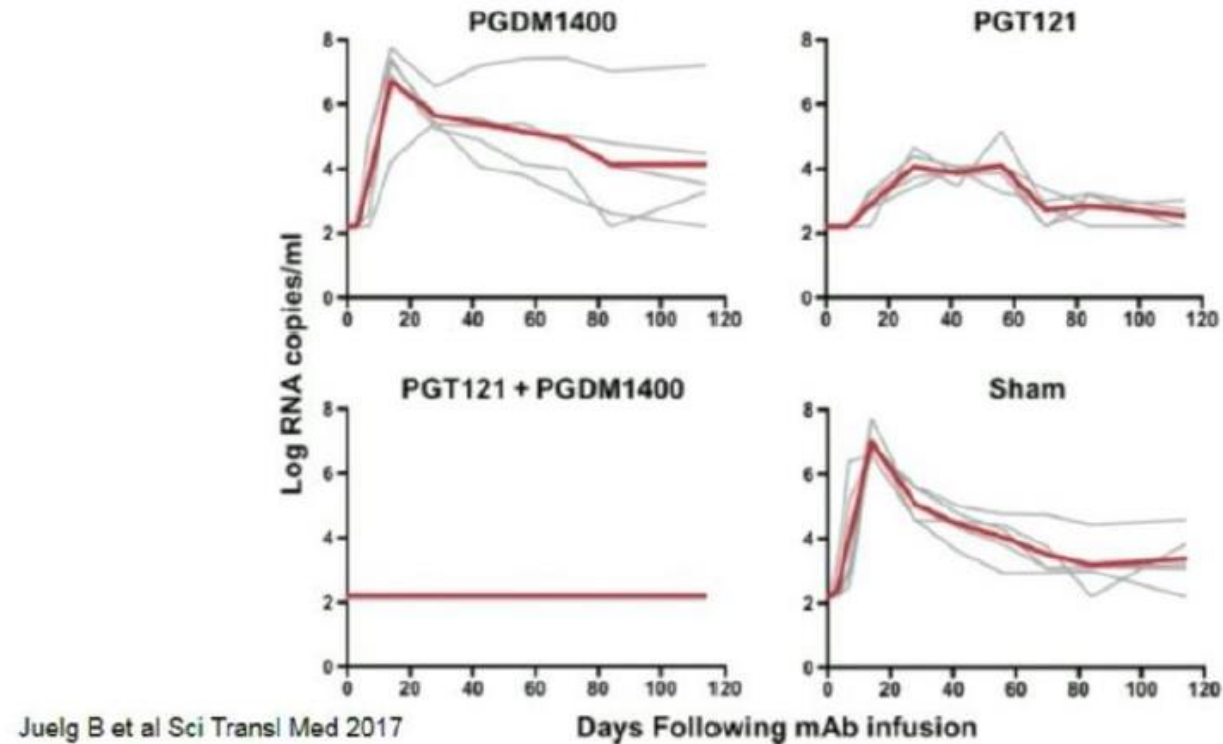
Summary:

- Early treatment with combo-bNAbs resulted in sustained control of viremia (elite controllers 6/13 animals)
- Infected CD4⁺ T cell levels were very low, suggesting a role in controlling the viral reservoir
- CD8⁺ T cell depletion led to virus rebound, suggesting a role for these cells in bNAb-mediated virus control (data not shown)

Erken antikor tedavisi viral rezervuar düzeyini de azaltıyor

İnsansı maymunlarda

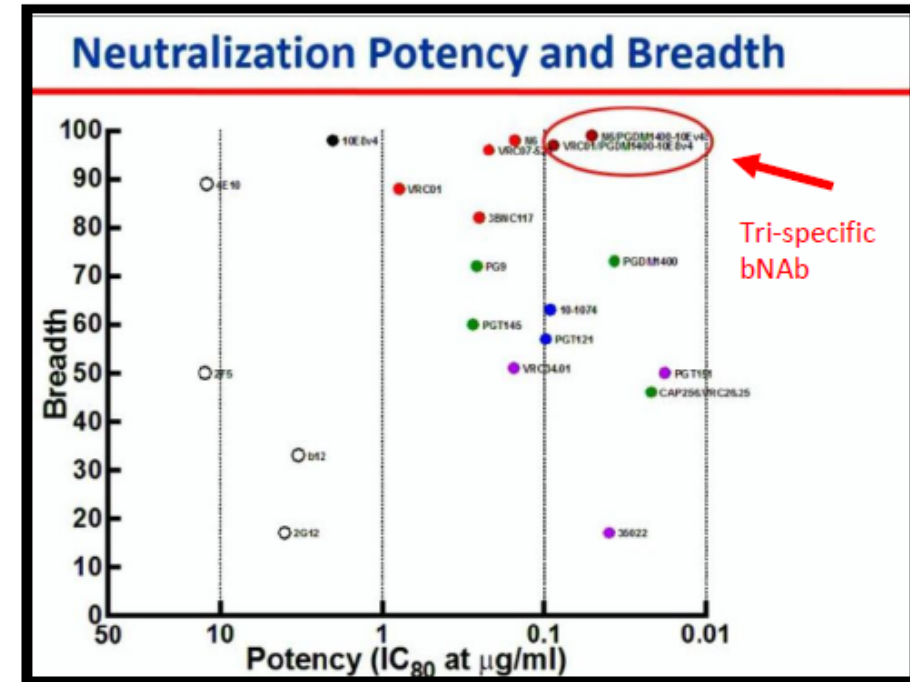
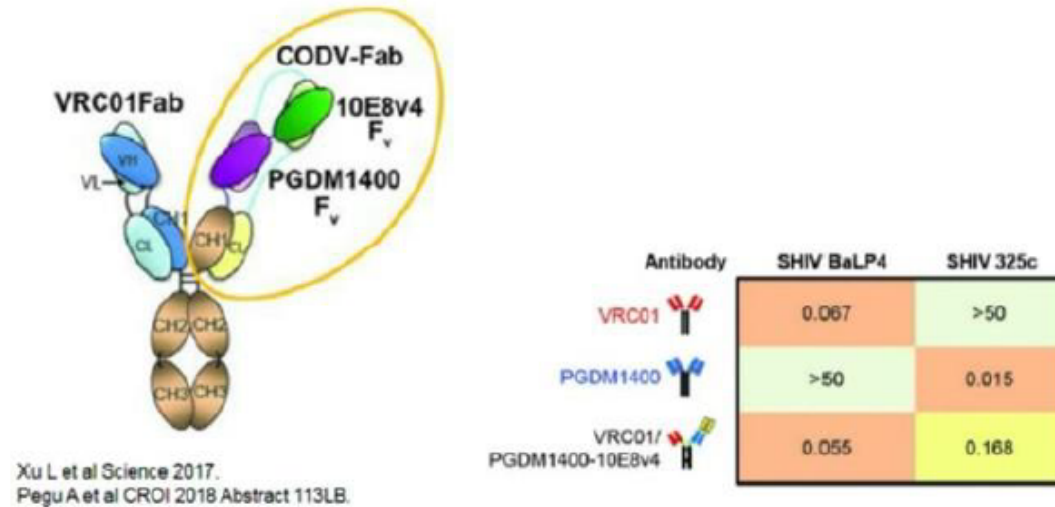
Tek hedefli GNA lar ile yeterli etki sağlanamıyor: (direnç/spektrum açığı)



- bNAb combination protects against mixed SHIV challenge in macaques
- Combination of 3 bNAbs was more protective than 2 bNAbs (Wag *et al.* plos path 2016)
- Combination of 4 bNAbs was not more advantageous than 3 bNAbs (data not shown)

Pegu *et al.* CROI 2018 abstract 113LB

TRISPECIFIC ANTIBODIES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF HIV-1 INFECTION

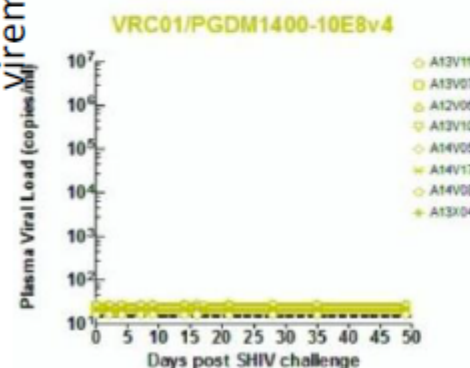
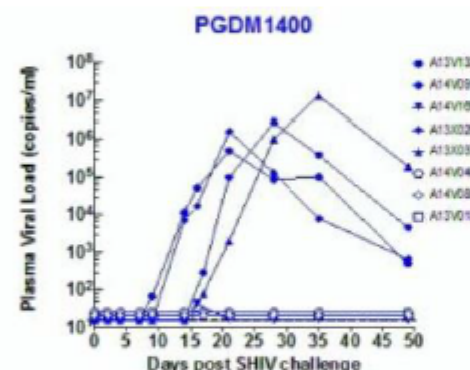
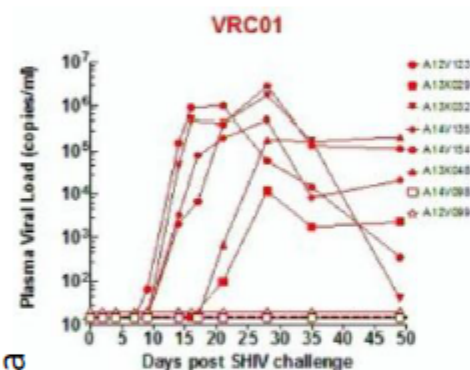


- Synthetically engineered bNAb with three specificities:
 - VRC01 CD4 bağlanma bölgesi
 - 10E8V4 MPER bölgesi
 - PGDM1400 V1-V2 glikan bölgesi
- Combination gave good coverage and protection was very thorough

Pegu *et al.* CROI 2018 abstract 113LB. Continued

TRISPECIFIC ANTIBODIES IN ANIMALS WITH ACUTE INFECTION

Plasma
Viremia



Antibody	No. of animals	No. of animals infected
VRC01	8	6
PGDM1400	8	5
VRC01/PGDM1400-10E8v4	8	0

*Fisher exact test, $p = 0.0058$

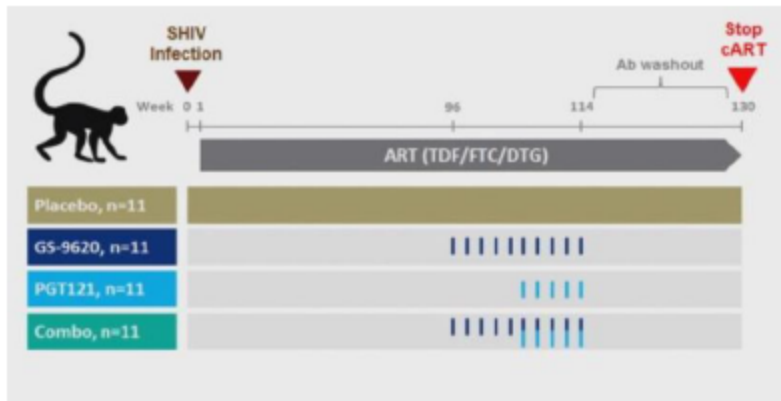
- Developed novel trispecific Ab that targets three different epitopes on HIV-1 envelope
- These trispecific Abs display close to 100% breadth and very high potency ($IC_{80} < 0.1 \mu g/ml$)
- Trispecific Abs have *in vivo* PK profile similar to parental bnAbs
- Trispecific Abs provide complete protection to animals from mixture of SHIVs compared to partial protection provided by single bnAbs

- Developed in collaboration with Sanofi
- Advancing to phase 1b for safety evaluation

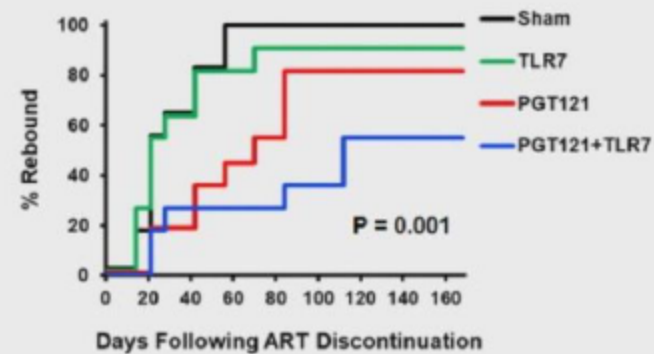
Late breaker presentation: Barouch et al. Abstract 73LB

bnAb with TLR-7 agonist in acute infection in monkeys

- Study combined bnAb (PGT121) with TLR-7 agonist (GS-9620) to monitor effect on:
- Viral rebound after ARV discontinuation
- Viral reservoir



PGT121 + GS-9620 Delays Time to Viral Rebound Following ART Discontinuation



Togarzo[®] (Theratechnologies): ibalizumab

2018
Biktarvy (FDC)
Cimduo (FDC)
Delstrigo (FDC)
Doravirine (NNRTI)
Ibalizumab (PAI)
Symfi (FDC)
Symfi Lo (FDC)
Symtuza (FDC)

- FDA breakthrough tedavi onaylı ilk HIV-1 inhibitörü uzun etkili **humanize monoklonal antikor**
- GNA değil, etki mekanizması CD4⁺ T hücrelerde CD4 reseptörü alanı-2 ye bağlanarak HIV-1 in yapışma sonrası evrede hücreye girişini engelliyor
- Faz III çalışmada çoğul ART dirençli hastalarda ilk dozda 7 günde anlamlı viral yük azalması yanında, CD4⁺ T hücrelerde artış saptanmış

PAI: Post-Attachment Inhibitor

Weinheimer et al. Abstract # 561: IBALIZUMAB SUSCEPTIBILITY IN PATIENT HIV ISOLATES RESISTANT TO ANTIRETROVIRALS
CROI 2018

Özet: GNA kullanımı

Proflaktik kullanımı

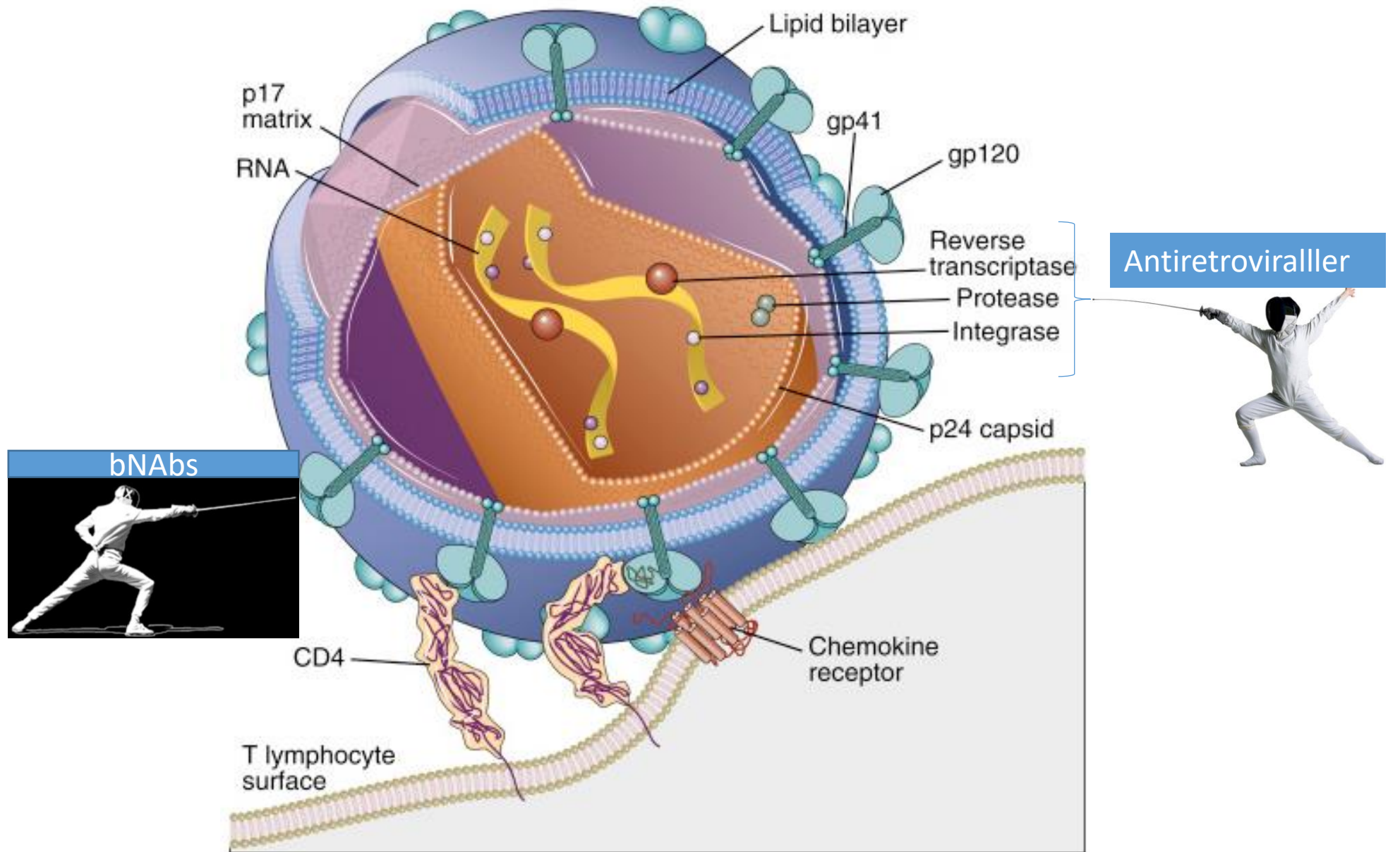
- IgG mAbs ların kombinasyonu
 - Bir iki/üçlü özgül antikolar
- Kombinasyon HIV-1 suşlarını >%98 kapsamalı
- Hedef gruplar
 - Yüksek infeksiyon riski olanlar
 - MTCT (doğumda + emzirmede)
- Veriliş yolu
 - Subkutan
 - 3-6 ayda bir, infanta doğumda bir kez
- Yan etkiler düşük olmalı
- Maliyet <50 dolar/kişi/yıl olmalı

Tedavide kullanımı

- Kolay, kullanışlı dozda (uzun etkili)
 - En az ayda bir, ideali 6 ayda bir
 - Birlikte verilecek antikoların PK profilleri benzer olmalı
 - Hasta kendi yapabilmeli veya klinikte
 - Tek iğne olmalı
- Güçlü ve dayanıklı
 - >%98 virüs türlerini kapsamalı
 - Duyarlılık testi gerekmeyecek ve direnç gelişmeyecek
 - En az bir yıl baskılanma sağlamalı

Özet: gelecekte karşılaşılabacak zorluklar

- Klinik deney tasarlanması
 - En iyi kombinasyonun seçilmesi zor
 - Doz titrasyonu yapılması
- Yan etkiler
 - ADA (anti-drug antibodies), etki azalması
 - İmmun aracılı yan etkiler, alerjik tip reaksiyonlar
 - Antikor bağımlı enhancement
- GNA direnci ortaya çıkması
 - Duyarlılık testine gerek olacak mı?
- Veriliş yolu
 - Subkutan intravenöze tercih edilir
 - İnfüzyon/injeksiyonun ulaşılabilir olması
 - Doz aralığı önemli, geniş olmalı
- Viral rezervuarlara etkisi bilinmiyor
- Maliyetler
 - İleri antikor optimizasyon ve üretim teknikleri ile ürün artışı
- Küresel erişim
 - Antikor stabilitesi ve soğuk zincir teknolojileri gelişimi



İlginize teşekkürler