

Geniş nötralizan antikorlar

-HIV enfeksiyonu yönetiminde yenilikler-

Dr. Taner Yıldırım
Okmeydanı EAH, İstanbul

XX Klimik Kongresi, Antalya, 2019.03.15

Geniş Nötralizan Antikorlar(GNA)

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

- **Tanım** farklı HIV varyantlarının çoğalmasını güçlü şekilde baskılayan/durduran geniş etkili antiviral antikorlardır
- İnfeksiyonlara karşı bağışık yanıtta antikorlar çok önemli rol oynamalarına rağmen tedavi amacıyla kullanımları kısıtlıdır
- Geçmişte plazma aracılı tedavilerin birçok patojene karşı kullanıldı. 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

Konakta GNA ve ART 'nin HIV'e temel etki sahaları

Geniş Nötralizan Antikorlar

- Kan ve lenfatik sistemdeki serbest viruslara bağlanarak hedef hücrelere tutunma ve girişlerini önler

Antiretroviral İlaçlar

- Hedef hücre içine girmiş ve replike olan virusların çoğalmasını ve hücre dışına salınmasını engeller

Review

Broadly Neutralizing Antibodies against HIV:
Back to Blood

Potential uses for HIV-1 bNAbs



HIV-1
vaccine
design



Postexposure
prophylaxis



Mother to
child
prevention



HIV-1
vaccine
alternative



HIV-1
cART
alternative

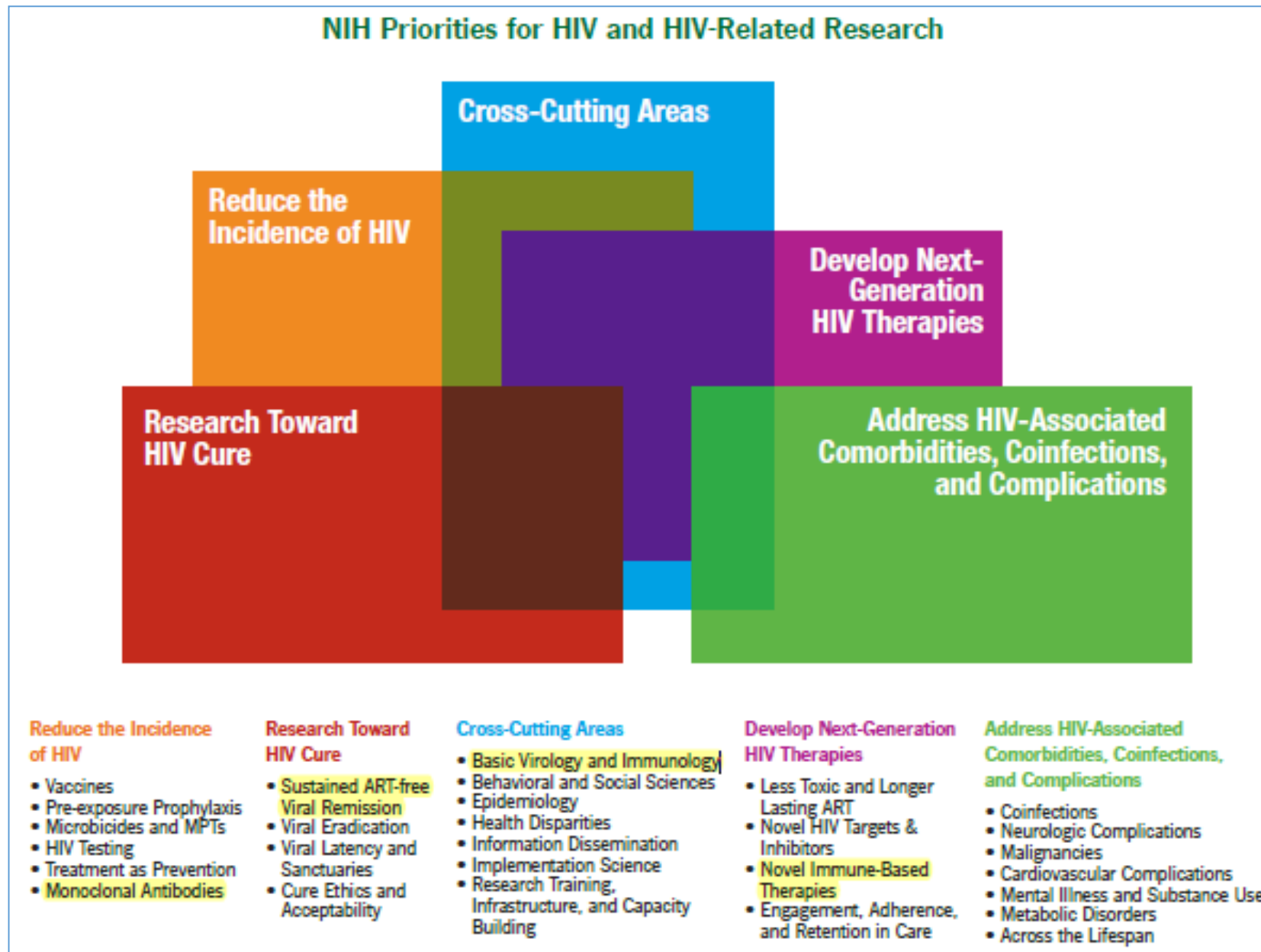


HIV-1
functional cure

Trends in Molecular Medicine

Reverse vaccinology

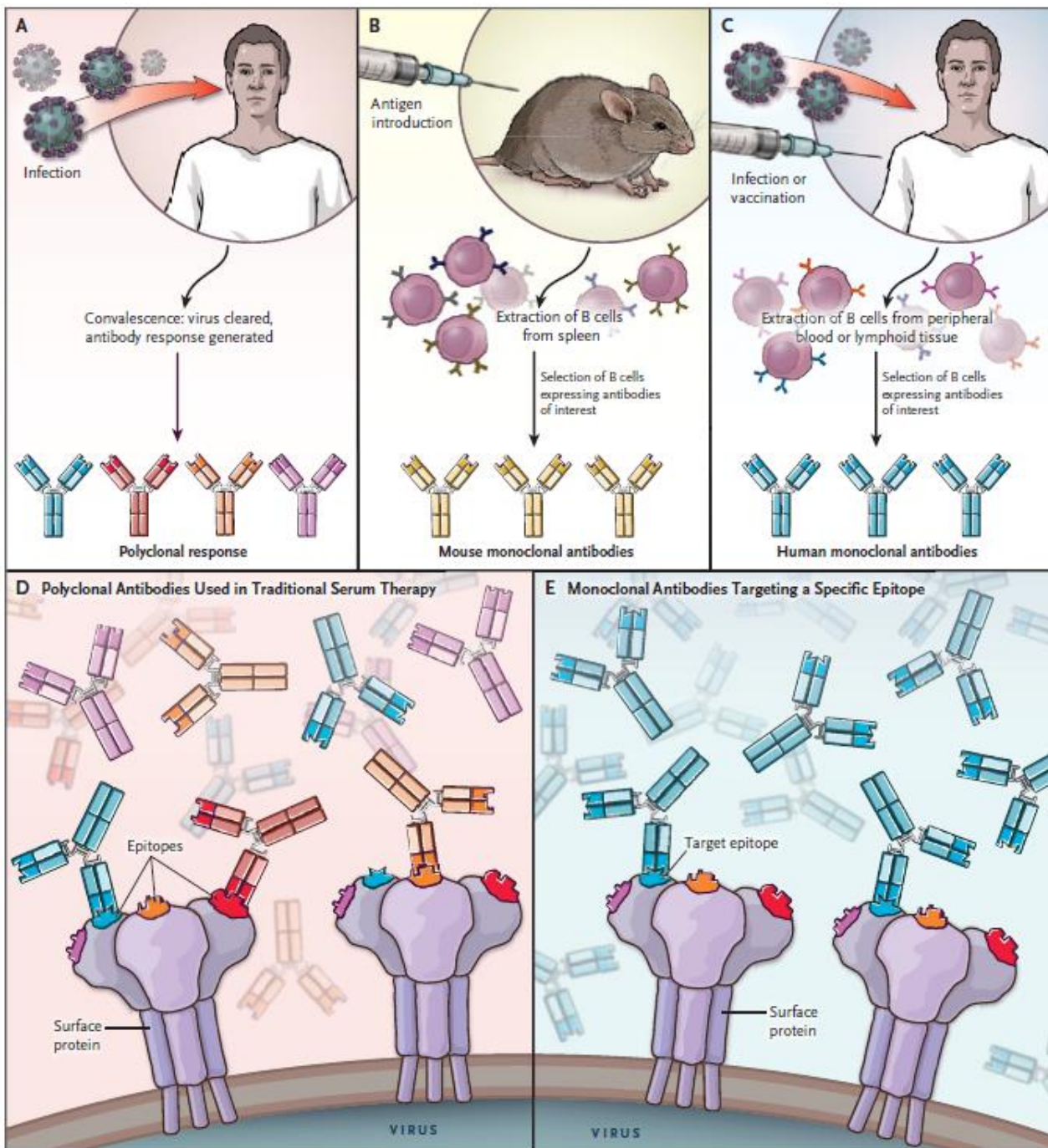
NIH OAR (Office of AIDS Research) 2019-2020 stratejik planı



GNA'lar bağışıklık sistemi üzerinden yürütülen tedavilerin önde gelen 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 çalışma «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 antikorları yapan B hücrelerini seçerek elde edilen monoklonal Ab

MAB ların infeksiyon hastalıklarında etkili kullanılacağı 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 antikorlara-MA (mAbs) kısa bakış

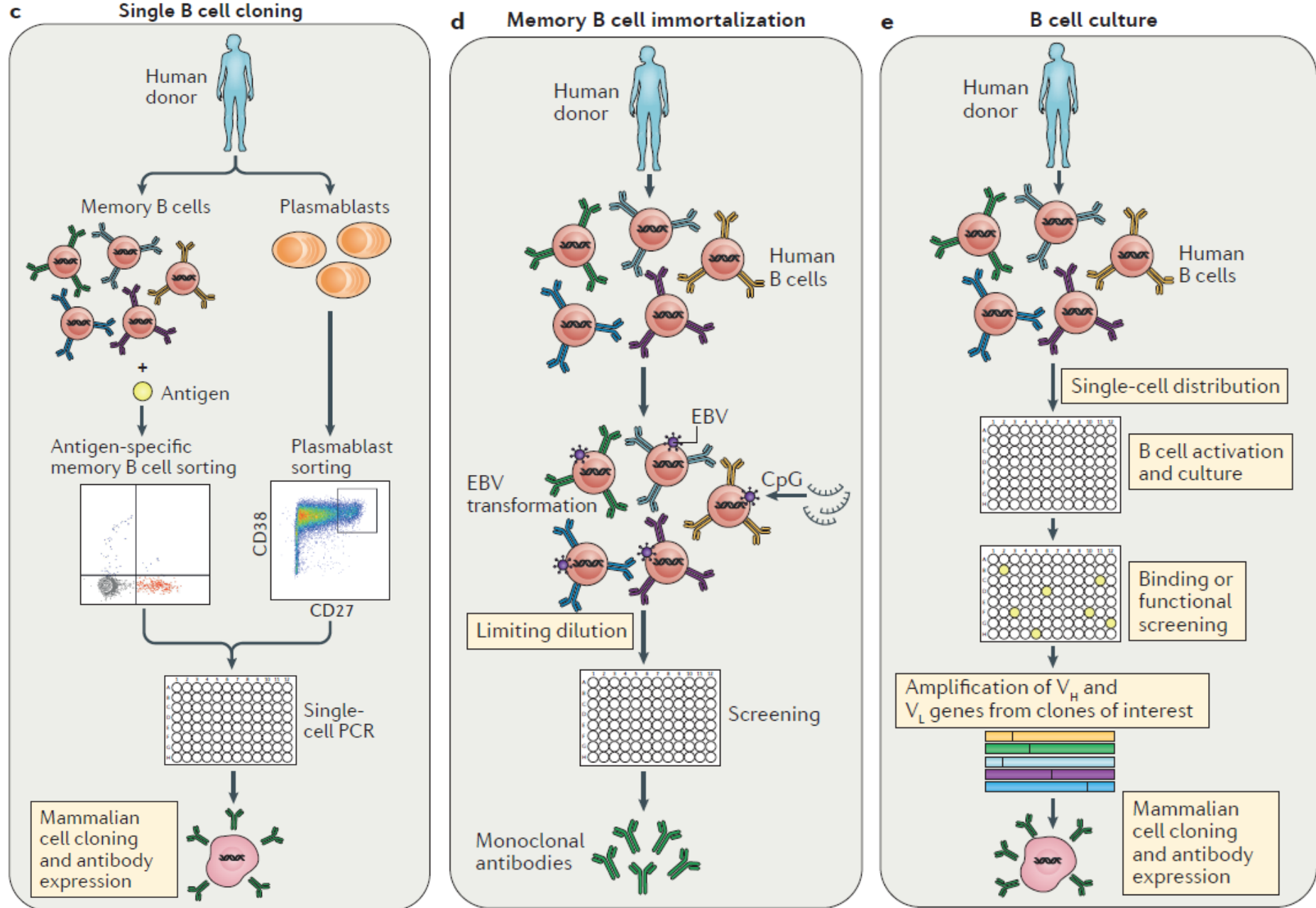
- MA öncelikle kanser ve otoimmün hastalıklara karşı geliştirildi. Ancak çok azı infeksiyon hastalıkları için lisans alabildi.
 - (ör. Çocuklarda RSV proflaksisi için Palivizumab)
- Yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar ve salgınları kontrol altına almak için etkin ve yüksek özgüllükte koruyucu ve tedavi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

Antibody engineering

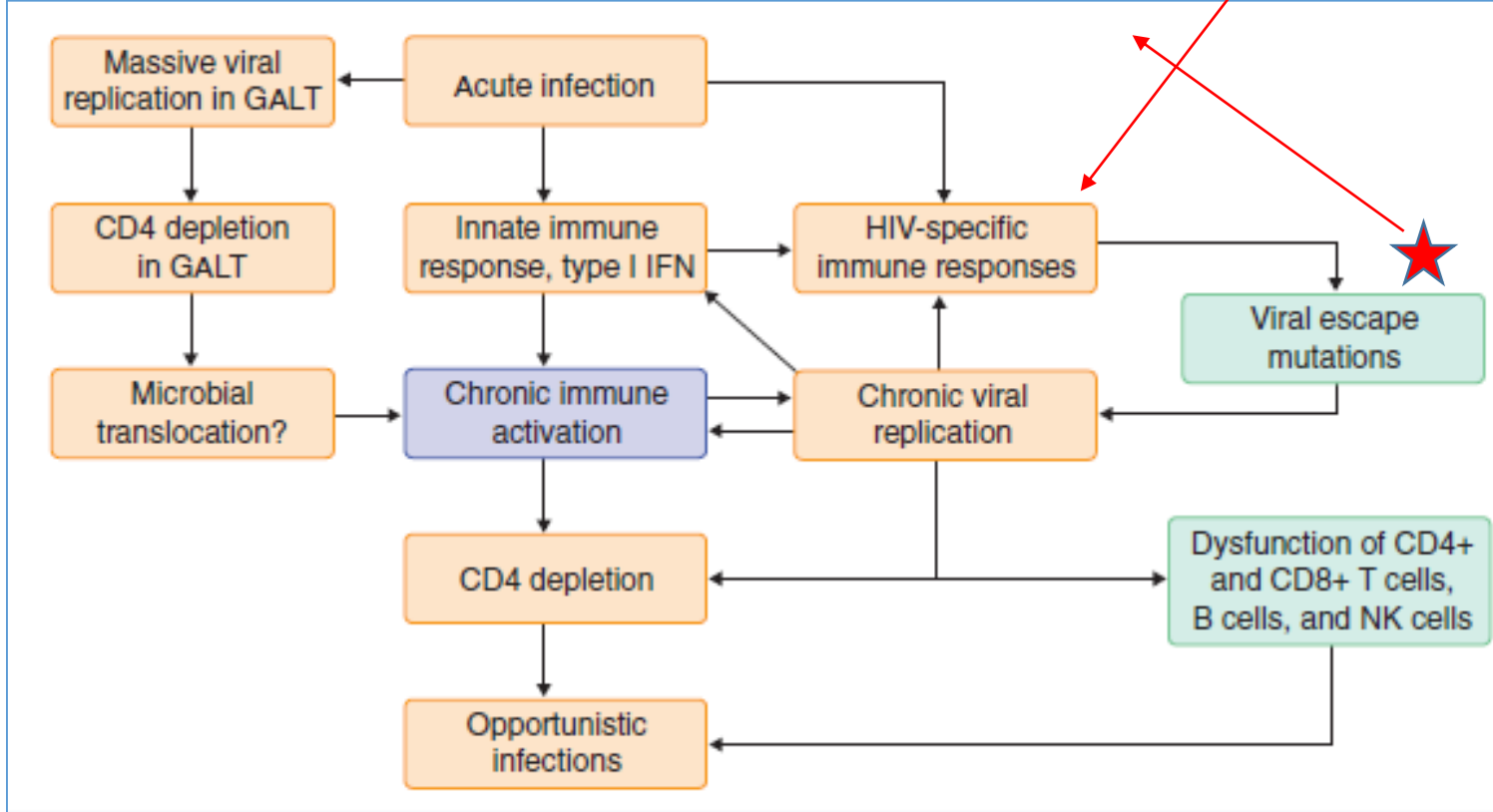
İnsan donörlerden istenen MA ları üretmek için farklı yöntemler uygulanmaktadır

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

Antikorların direkt viral nötralizasyon etkileri dışında immun efektör işlevleri var



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 < varyantlar

Bu alt türler içinde nötralizan antikorlar ve sitotoksik T hücreleri etkisinden kurtulabilenler-**escape mutants**-latent konumda rezervuar hücrelerde de yedeklenerek yıkıcı döngüyü devam ettiriyor....

Sonuçta;

Doğal antikor cevapları yeterli olamıyor, virüsün nokta mutasyonla değişen zarfını tanımlamada bir kaç tur geriden geliyor

Arıların oğul vermesi = “**Swarm**” = mixture of viral variants

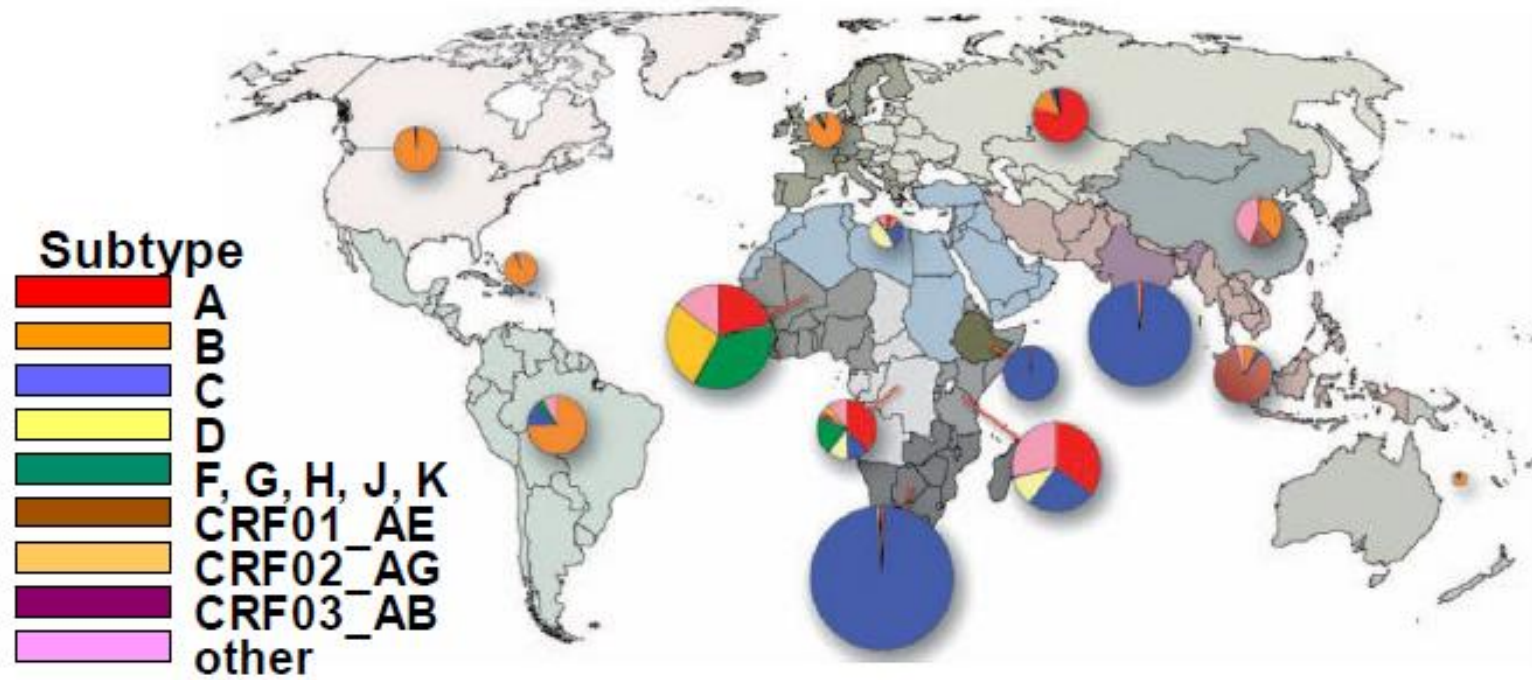


GNA'ların HIV-1'in önlenmesi ve tedavisinde yeri

- İnsan monoklonal (nötralizan) antikorları HIV-1 zarfındaki farklı epitopları hedef alır. Epitoplar strüktürel ve fonksiyonel ayrılıyor
 - HIV'in 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–ADCC ve fagositozu artırırılar

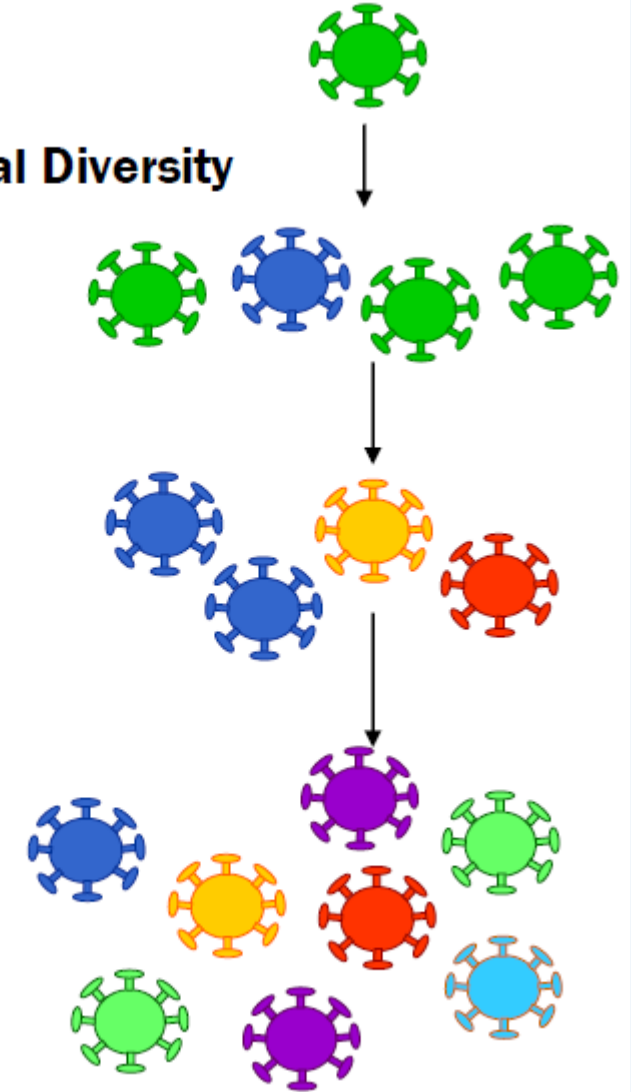
Dünyada subtip dağılım farklılığı

Global Diversity



Konakta viral farklılaşma

Individual Diversity



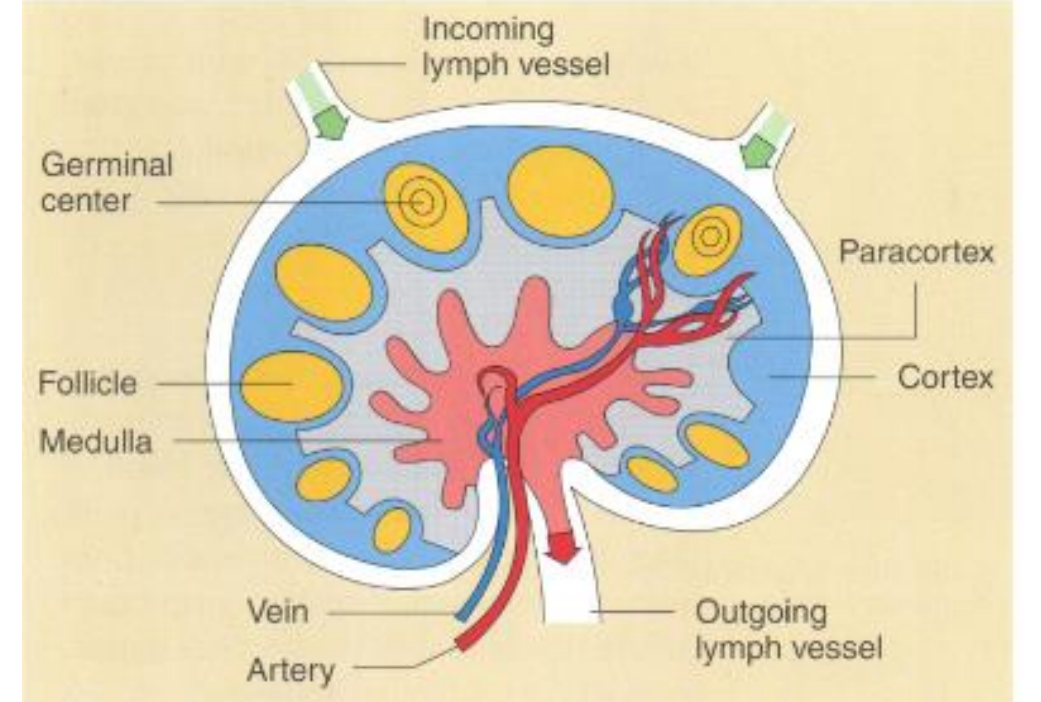
HIV'e karşı bazı öncü antikor çalışmaları

- 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 makaklarda 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 verilen 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
 - CD4 bağlanma bölgesine özgü HIV-1 geniş nötralizan antikorlar tanımlandı

Doğal infeksiyon sürecinde GNA ların oluşması geç ve güç, aşı ile oluşturulması girişimleri henüz 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** hücrelerinin kritik rol oynadığı saptanıyor

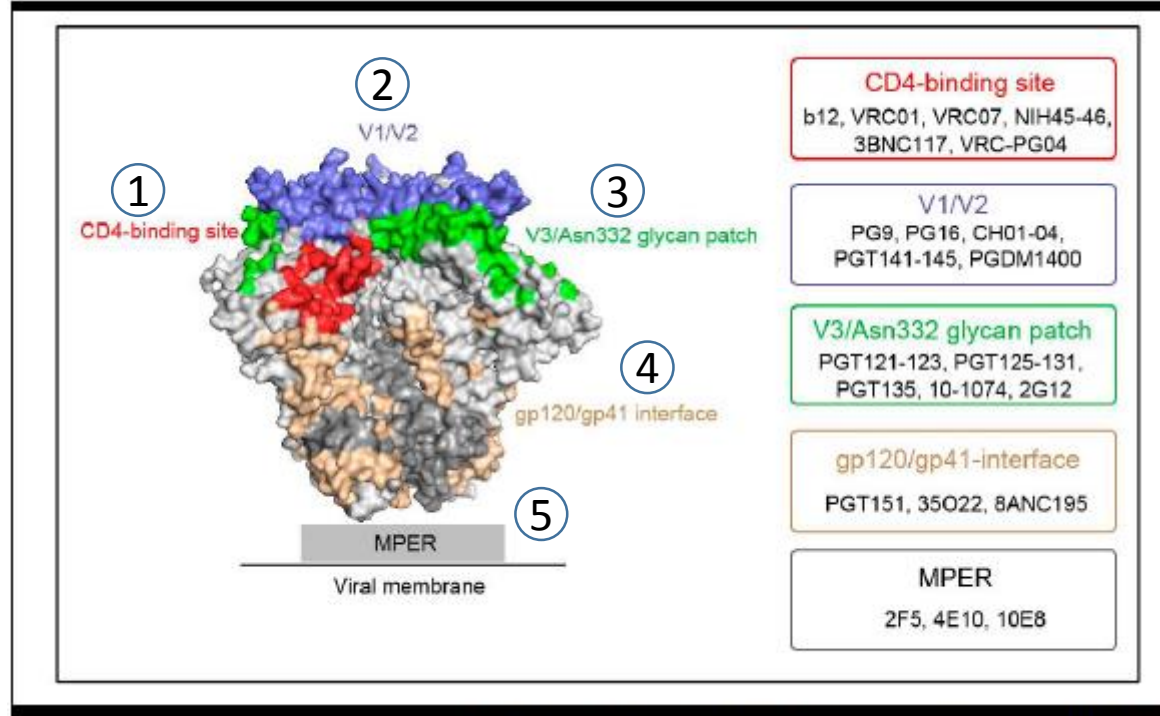
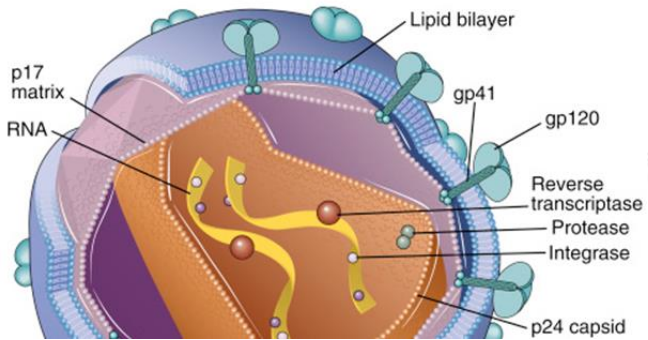
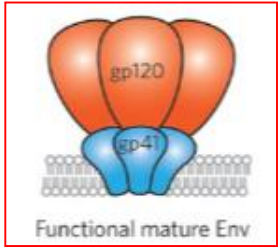


GNA ların elde edilmesinde hızlı ilerleme dönemi

- **2009** yılından itibaren immünoloji alanında çok yararlı ve çığır açan teknolojik gelişmeler sağlanıyor
 - 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 alınabiliyor
 - Bu amaçla son beş yılda 100 lerce insan kaynaklı doğal GNA ayırt edildi
 - Bu antikorlar virüs zarfındaki gp120-gp41 trimerik yapısını hedefliyor
 - HIV zarfının yapısal özellikleri yanı sıra virusun hedef hücre ile tutunup kaynaşarak içeri girişi esnasında meydana gelen viral yapısal değişiklikler de 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 trimeri** içinde beş farklı bölgede tanımlanmış özel hedefleri vardır

Gp 120 trimeri



Slide adapted from Dan Kuritzkes presentation at CROI 2018

CD4 bağlanma yeri

V1/V2 bölgesi, Apex

V3/Asn332 glikan yaması

Gp120/gp41 ara yüzü

MPER: Membran Proximal External Region

HIV-1 zarfında 72 tane trimer var

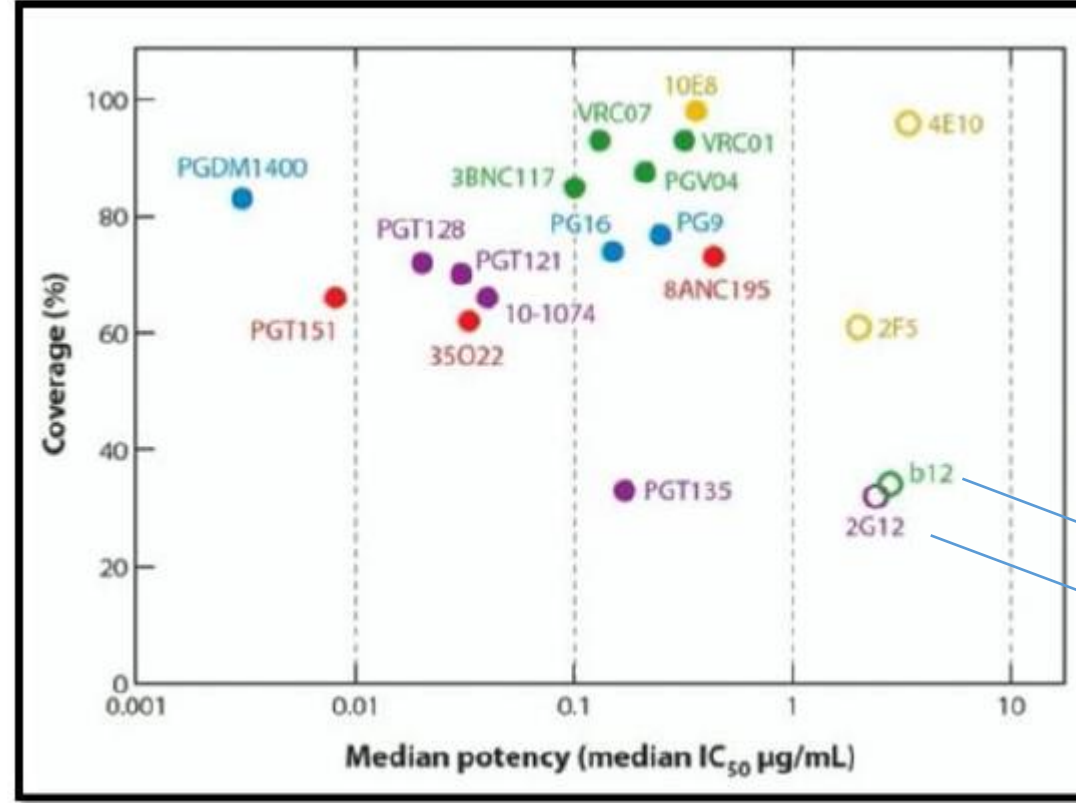
Table 1. Broadly neutralizing antibodies targeting HIV-1

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 ELDKWAS 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.

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



Antikor	Hedef epitop bölgesi
VRC01	CD4 bağlanma yeri
PGDM1 400	V1/V2 Apex
10E8V4	MPER

1991 de saptanmış
1994 de saptanmış

Slide adapted from Malcolm Martin presentation at CROI 2018

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

HIV Trimeri Üzerinde GNA'ların Hedef Aldığı Epitoplar

EPİTOPLAR

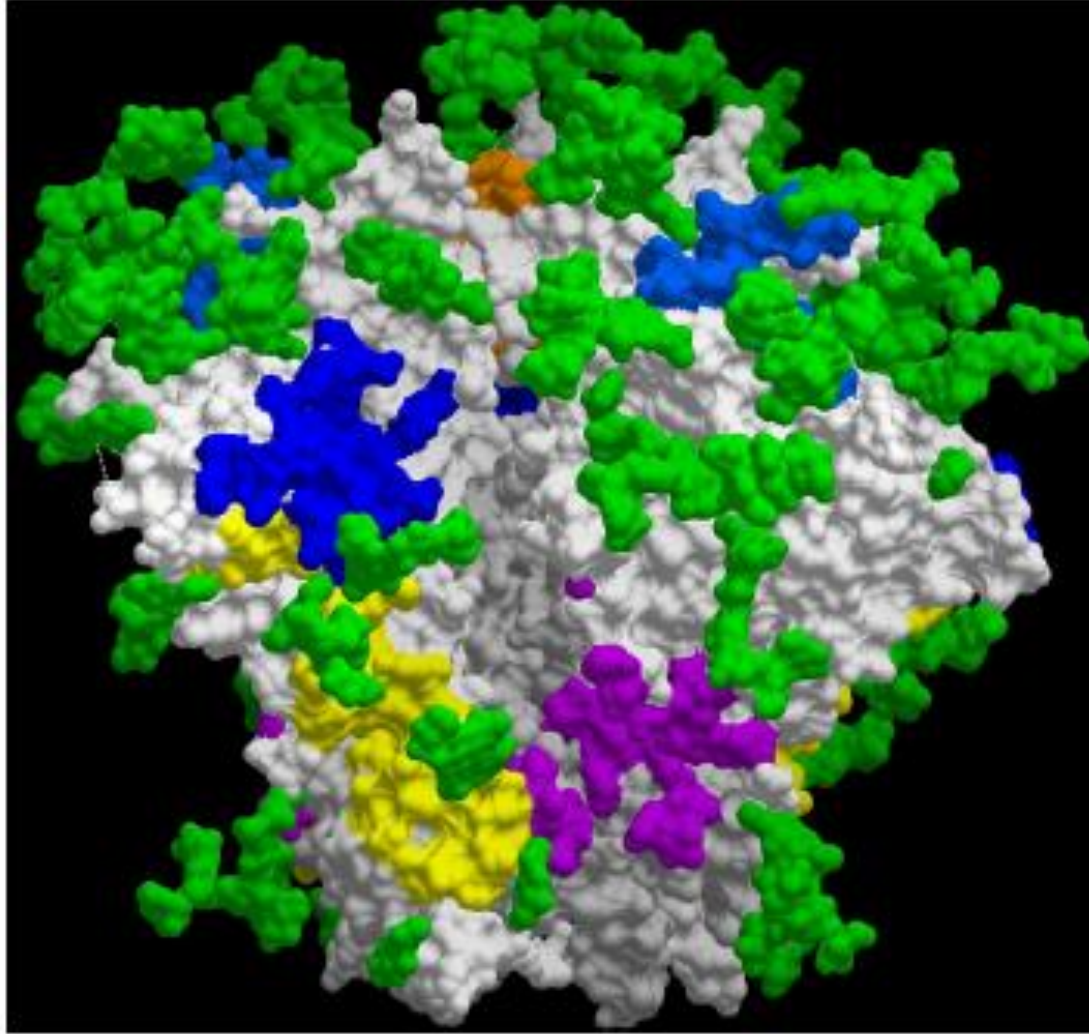
Turuncu V3-glikan
CCR5 bağlantısı..
Hassas süper bölge

Açık mavi V2-glikan

Koyu mavi CD4bs

Sarı alt birim ara yüzü

Mor füzyon peptidi

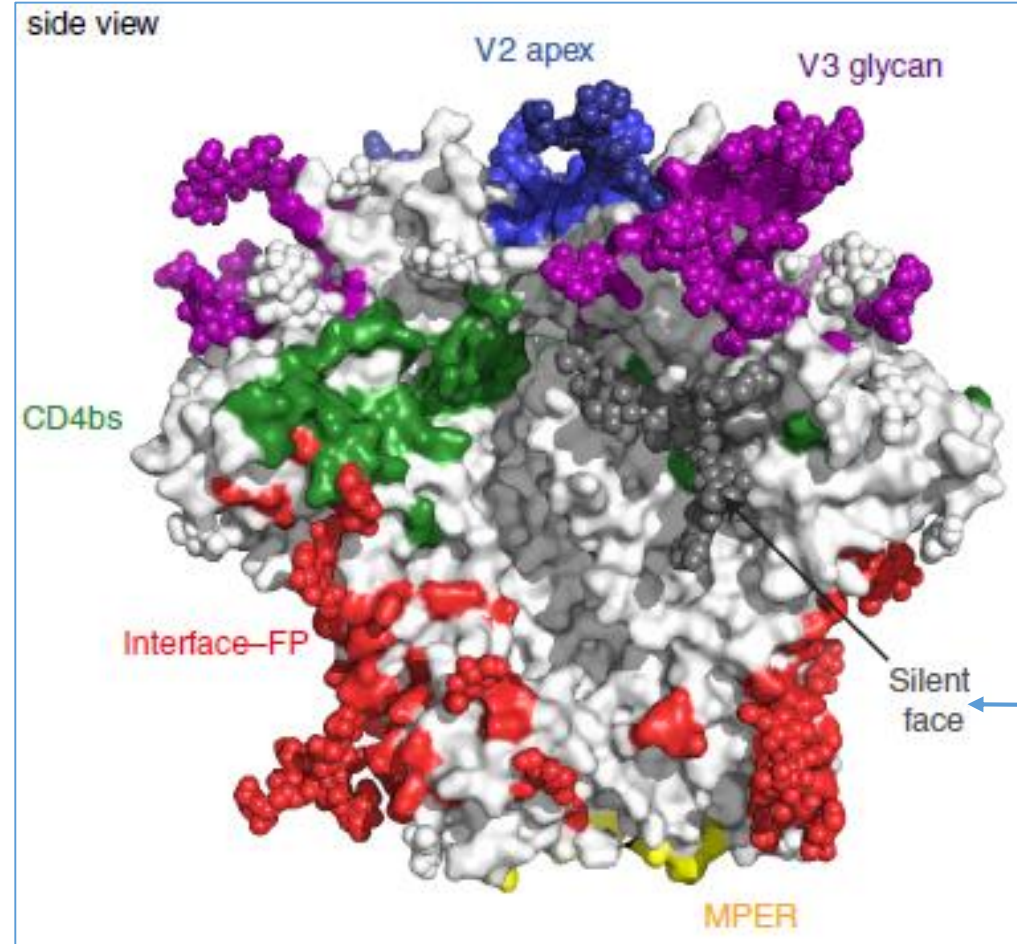


Yeşil Trimerin glikolizasyon bakiyeleri
Glikan koruyucu tabaka görevi yapar

Açık Gri HIV-1 gp 120

Gri HIV-1 gp41

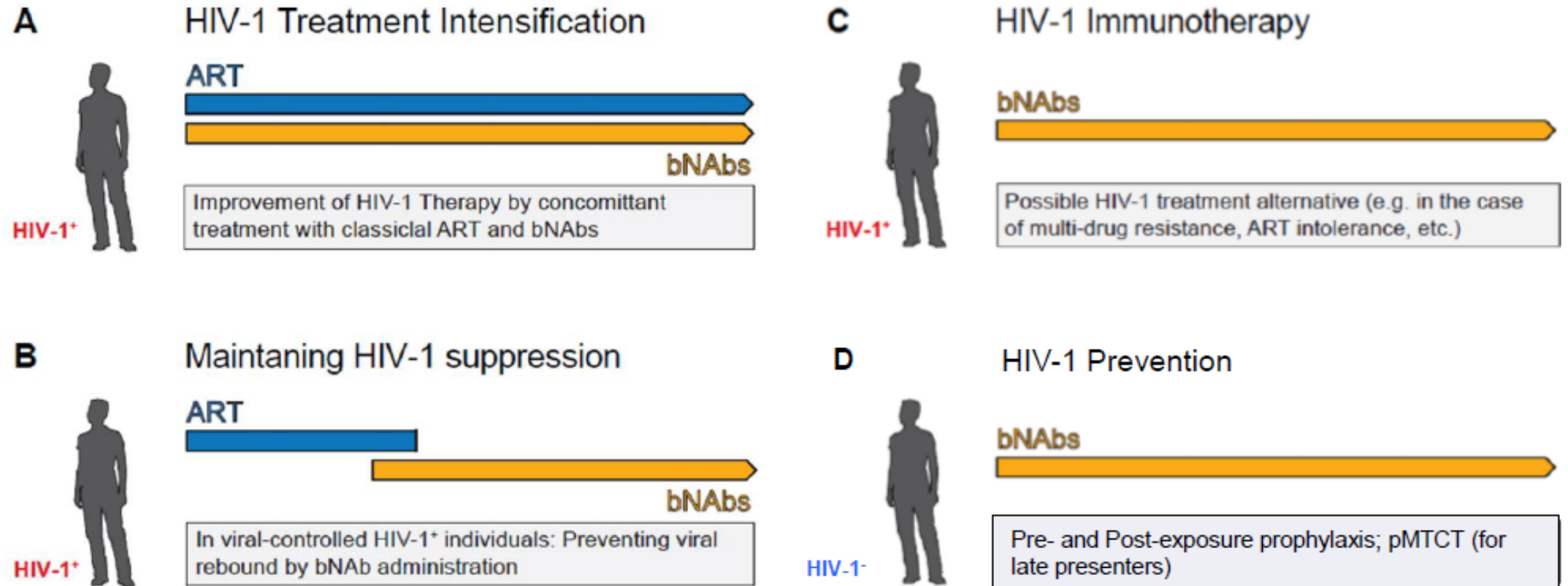
Trimer yapısı içinde yeni tanımlanan 6. bölge epitopu



6. bölge immünolojik olarak gizli kalmış alan

Antikoru **VRC-PG05**

GNA'ların potansiyel klinik kullanım alanları: beklentiler



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)

Tek monoklonal antikorda
üç farklı epitopa etkili antikor bulunur

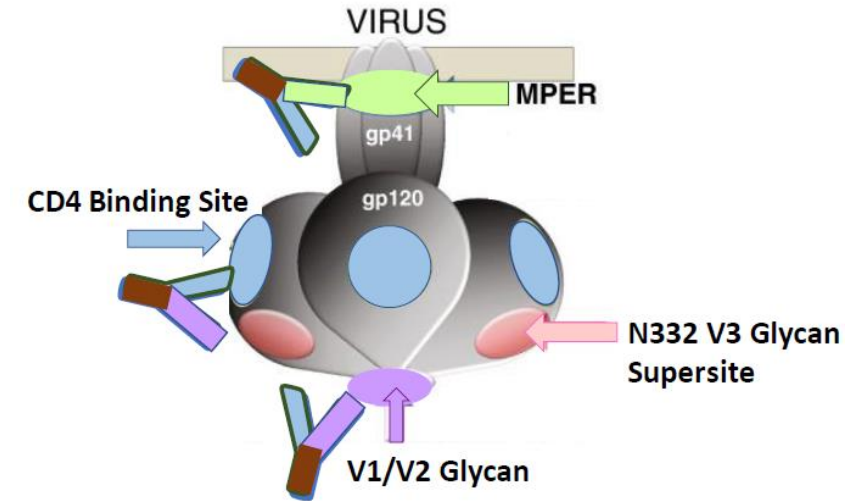


Table 1 | Antiviral super-antibodies

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 α	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

HIV-1 GNA (süper antikorları)

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



Trogarzo[®] (Theratechnologies): ibalizumab

- 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



2000 mg yükleme dozu 30/dk iv,
800 mg idame iki haftada bir iv
iki flakon içeren kutusu 1150 dolar

Faz-III çalışmalarda yer alan yeni monoklonal antikorlar

Table 3. Major new ARVs in phase III studies

Drug class	Drug	Formulation	Dose	Rationale for use and ongoing main studies
NNRTI	RILPIVIRINE-LA	IM injection long-acting solution (combined with cabotegravir)	600 mg	Long-acting ARV (monthly administration). LATTE 2 study
INSTI	CABOTEGRAVIR	Tablet (single) and IM injection long-acting solution (combined with rilpivirine-LA)	30 mg 400 mg	Long-acting ARV (oral induction + monthly administration) LATTE 2 study
ENTRY BLOCKER	ALBUVIRITDE	IV injection solution	160–320 mg	Long-acting fusion inhibitor. Subcutaneous formulation under development TALENT study
ENTRY BLOCKER	FOSTEMSAVIR	Tablet	600–1200 mg	Oral attachment inhibitor, which blocks CD4 receptor (once daily). BRIGHT study
ENTRY BLOCKER	UB-421	<u>IV injection long-acting solution</u>	25mg/kg	Humanized monodonal immunoglobulin that <u>blocks CD4 receptor (every 2 weeks)</u> . UBPA304 study
ENTRY BLOCKER	PRO-140	<u>SC injection long-acting solution</u>	350–700 mg	Humanized monodonal immunoglobulin that <u>blocks CD4 receptor (every week)</u> . CD03 study

GNA klinik çalışmalarında 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 ART kesilmesi -ATI(analytical treatment interruption) takiben viral yük artışını anlamlı geciktiriyor
- Ama mevcut GNA lar tek başlarına in-vitro deneylerde öngörüldüğü kadar güçlü ve kapsayıcı değil
 - Tek GNA tedavisinde dirençli türler ortaya çıkıyor.
 - Farklı epitoplara etkili GNA lara karşı çapraz direnç görülüyor
- ART den farklı olarak GNA lar konak bağışık sistemini çalıştırıyor
 - Fc efektör etkileriyle infekte latent hücrelerin temizlenmesine yol açabilirler

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 GNA yapıcı 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

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 bölgesini tutar)
- **PGT121** ile birlikte **PDGM-1400** (V3 ile V1/V2 loop kısmını tutar)
- 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 antikolar:
 - **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

VRC01 ile 10-1074 ikili kombine Mab GNA tedavisi ile ART kesme çalışması Faz-1, 75 hastada randomize çift kör bir araştırma

Combination Therapy With VRC-HIVMAB060-00-AB (VRC01) and 10-1074 in HIV-Infected Individuals Undergoing Sequential Treatment Interruptions

CD4 binding site and V3 glycan

 The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03831945

[Recruitment Status](#) ⓘ : Recruiting
[First Posted](#) ⓘ : February 6, 2019
[Last Update Posted](#) ⓘ : March 7, 2019
See [Contacts and Locations](#)

Sponsor:

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

Information provided by (Responsible Party):

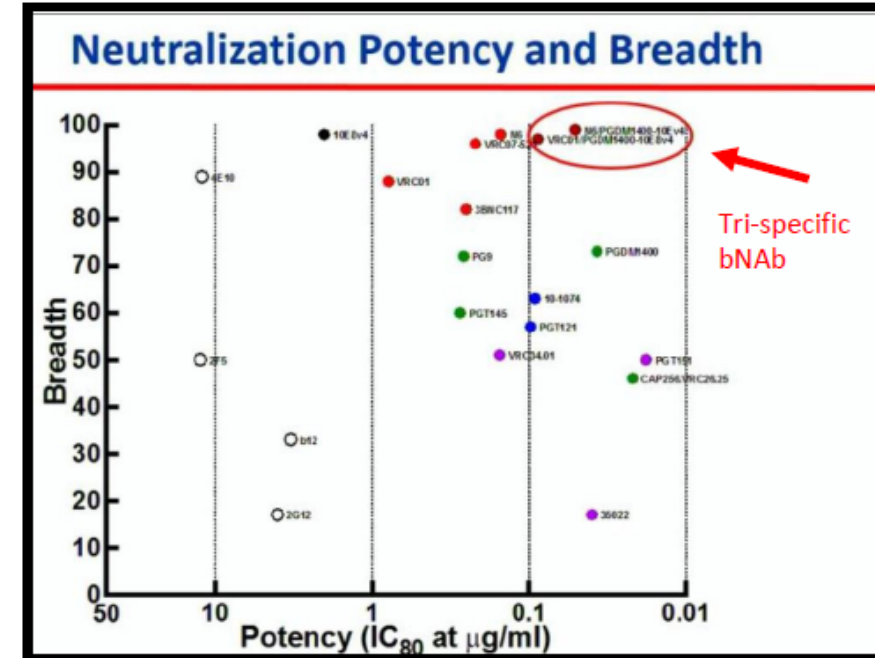
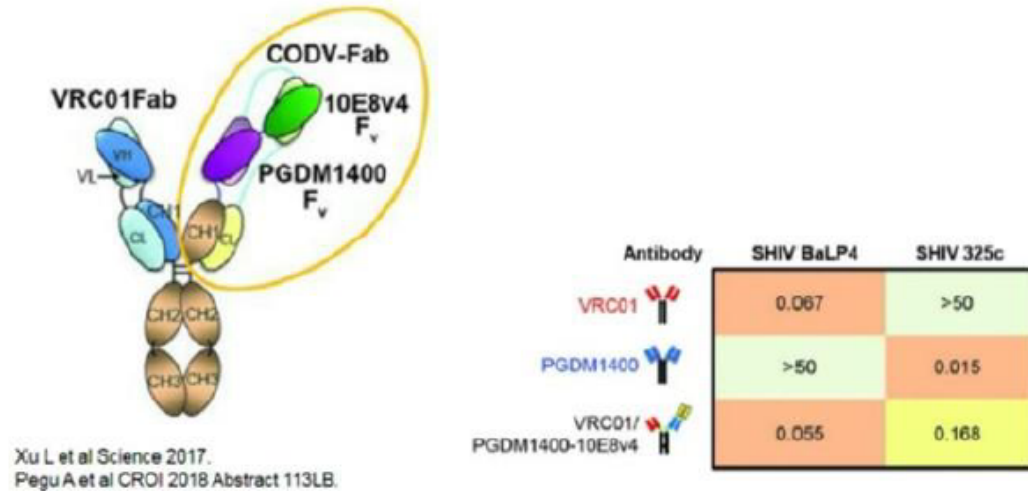
National Institutes of Health Clinical Center (CC) (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID))

[Estimated Study Start Date](#) ⓘ : March 12, 2019
[Estimated Primary Completion Date](#) ⓘ : March 31, 2023
[Estimated Study Completion Date](#) ⓘ : March 31, 2024

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03831945?term=NIAID&recrs=a&cond=HIV&rank=3>

Pegu *et al.* CROI 2018 abstract 113LB

TRISPECIFIC ANTIBODIES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF HIV-1 INFECTION

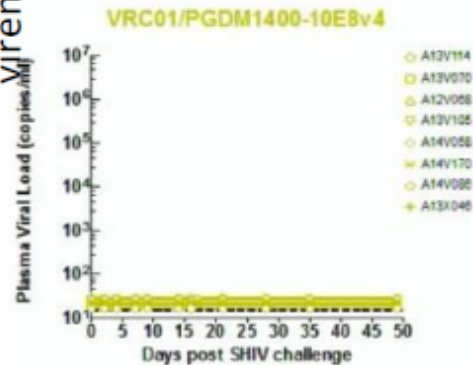
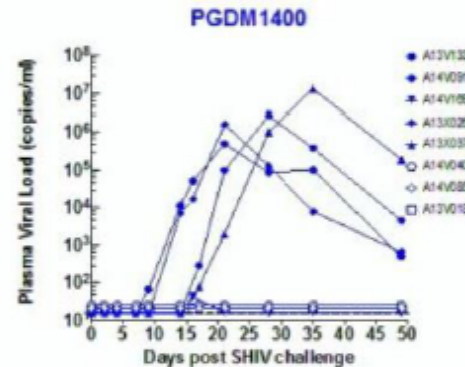
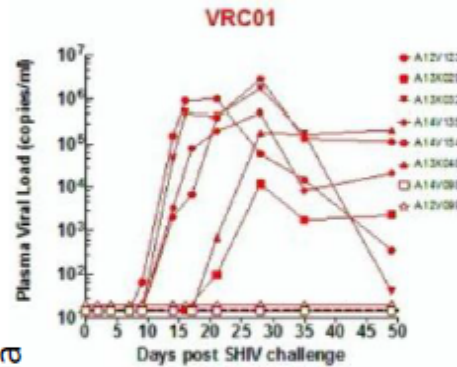


- Synthetically engineered bNAb with three specificities:
 - VRC01 CD4 bağlanma bölgesi
 - 10E8V4 MPER bölgesi
 - PGDM1400 V1-V2 glikan bölgesi
- Combination gave good coverage and protection was very thorough

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

ClinicalTrials.gov

SAR 441236

Alternative Names: SAR441236; Trispecific broadly neutralising antibody

16 Oct 2018 National Institute of Allergy and Infectious Diseases plans a first-in-man, phase I trial for HIV infections (Combination therapy) in USA (IV) in October 2018 (NCT03705169)

Originator	National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Sanofi; The Scripps Research Institute
Developer	Harvard Medical School; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Sanofi; The Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard; The Scripps Research Institute
Class	Antiretrovirals; Antivirals; Monoclonal antibodies; Proteins; Trispecific antibodies
Mechanism of Action	Immunomodulators

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705169>

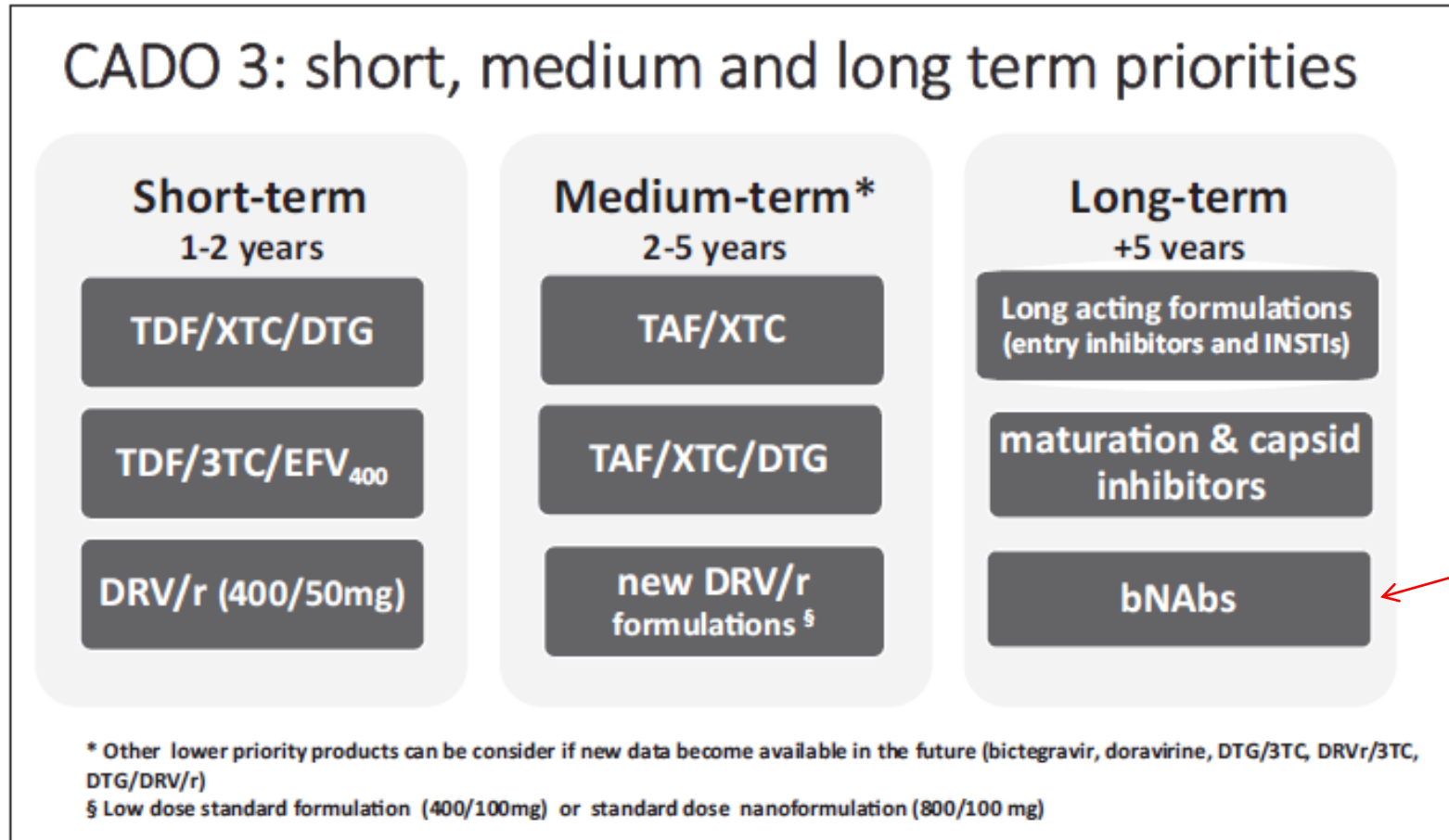
Intervention/treatment ⓘ	Phase ⓘ
Biological: SAR441236 Biological: Placebo Drug: Antiretroviral treatment	Phase 1

Study Design

Study Type ⓘ	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment ⓘ	60 participants ←
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Masking:	Double (Participant, Investigator)
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	A Phase I, First-in-Human, Ascending Dose Study of SAR441236, a Tri-specific Broadly Neutralizing Antibody, in Participants With HIV
Estimated Study Start Date ⓘ	April 15, 2019
Estimated Primary Completion Date ⓘ	January 29, 2021
Estimated Study Completion Date ⓘ	November 30, 2021

Optimal HIV ilaçları geliştirilmesinde zamana dayalı öncelikler arasında GNA'ların konumu

A third international conference on drug optimization, 2017



XTC= 3TC veya FTC

Curr Opin HIV AIDS 2019, 14:143–149

Özet: GNA kullanımı

Proflaktik kullanımı

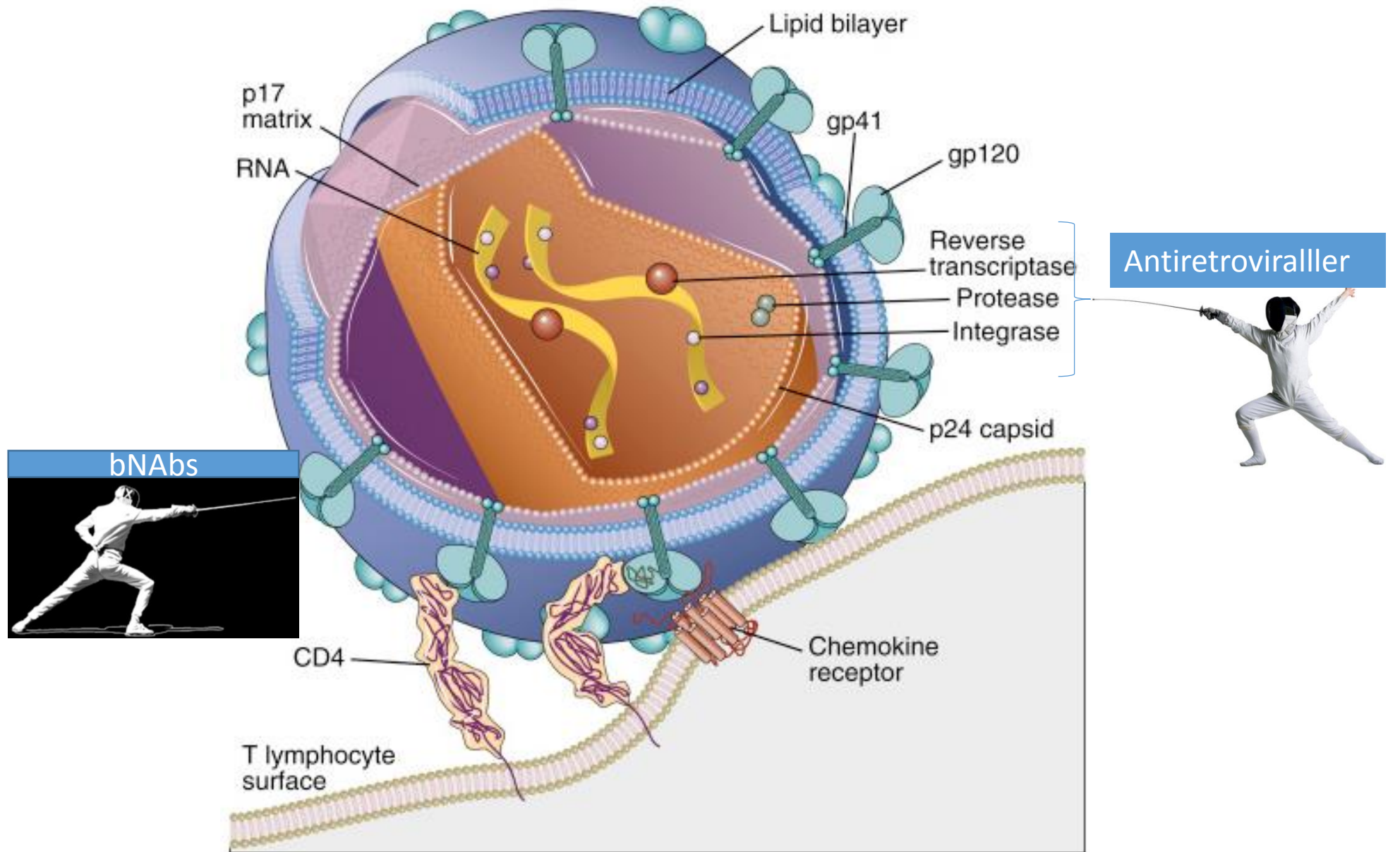
- IgG mAbs ların kombinasyonu
 - Bir, iki/üçlü özgül antikolar
- Kombinasyon HIV-1 suşlarını >%98 kapsamalı
- Hedef gruplar
 - Yüksek infeksiyon riski olanlar
 - MTCT (doğumda + emzirmede)
- Veriliş yolu
 - Subkutan
 - 3-6 ayda bir, infanta doğumda bir kez
- Yan etkiler düşük olmalı
- Maliyet <50 dolar/kişi/yıl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

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
 - Antikor 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