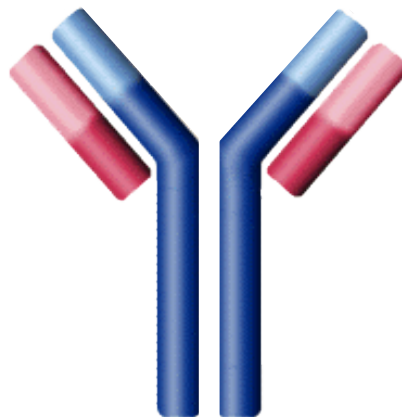
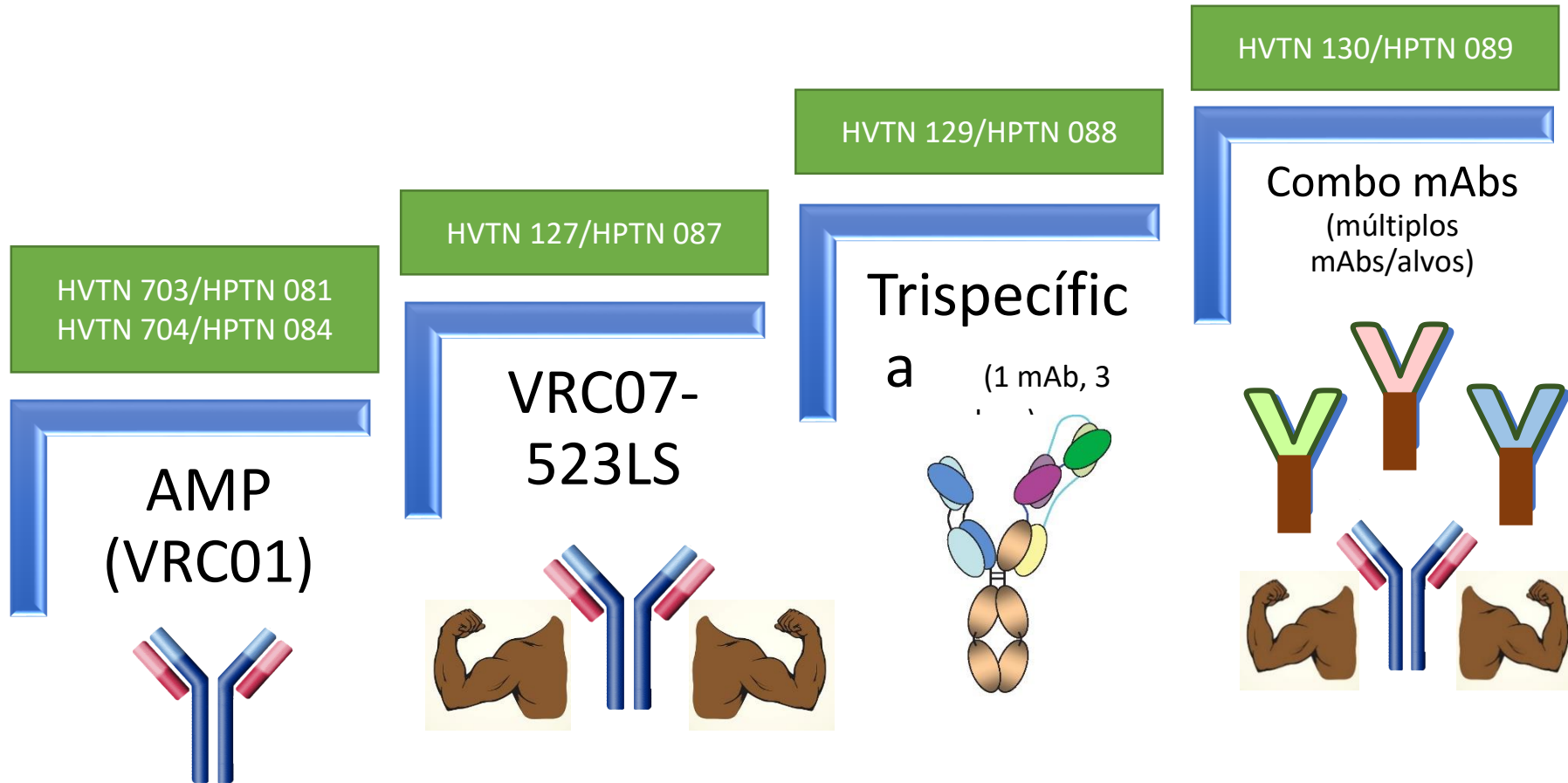


# Visão Geral do Portfólio de Inquérito Conjunto HVTN/HPTN



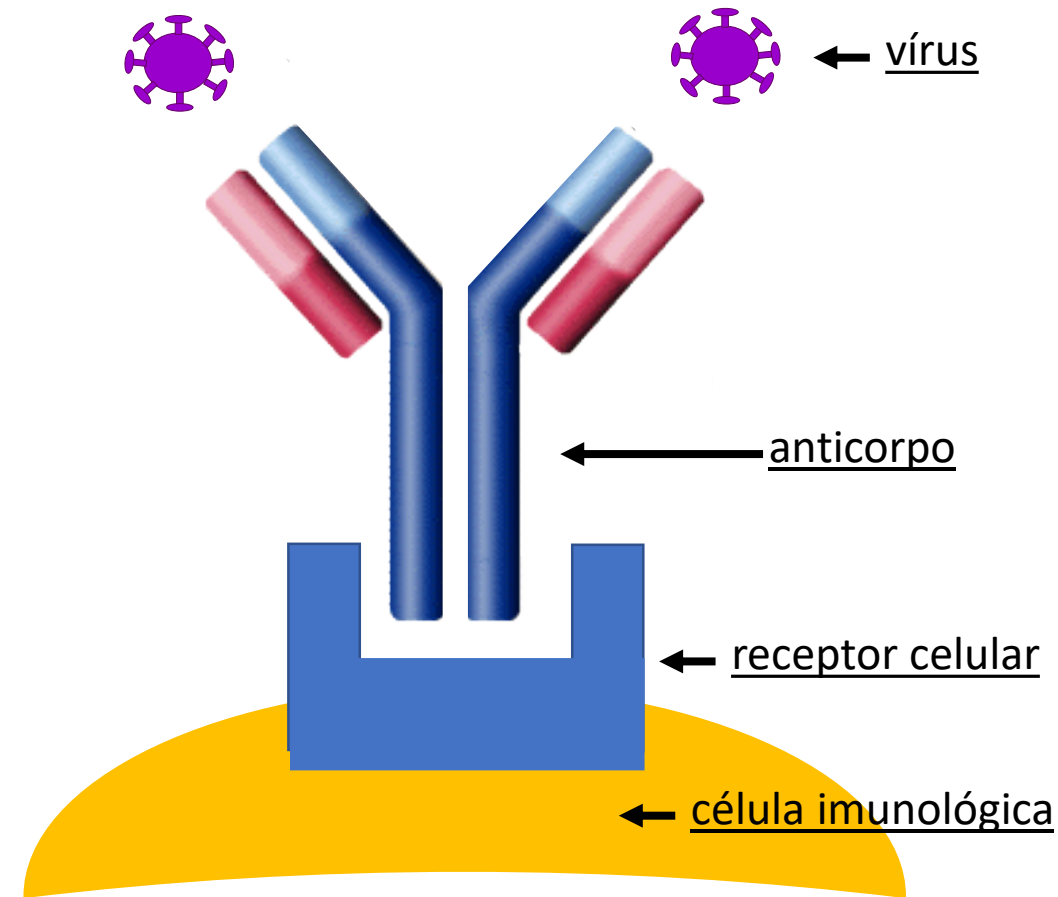
Theresa Gamble, PhD  
HPTN LOC  
15 de maio de 2018

# Portfólio Conjunto HVTN/HPTN mAb



# O que é um anticorpo?

- Uma molécula de proteína complexa feita pelo sistema imunológico
- Encontrada a flutuar livremente na corrente sanguínea e sistema linfático ou ligada a células B
- “Pegajoso” em ambas as extremidades - ligação a alvos estranhos (como vírus) numa extremidade e receptores celulares na outra



# O que os anticorpos fazem?

- Normalmente, os humanos criam seus próprios anticorpos para afastar a doença
- Também é possível dar anticorpos a alguém para prevenir ou tratar doenças

<u>VÍRUS</u>	<u>DESCRIÇÃO DO PRODUTO</u>	<u>INDICAÇÃO</u>
Sarampo	Globoglobulina humana concentrada	Prevenção
Pólio	Globoglobulina humana concentrada	Prevenção
CMV	Imunoglobulina de citomegalovírus	Prevenção
Hepatite A	Globulina do soro imune (ISG)	Prevenção (viagem)
Hepatite B	Imunoglobulina contra Hepatite B	Pós Exposição
Raiva	Imunoglobulina contra Raiva	Pós Exposição
RSV	mAb (palivizumab) para profilaxia de bebês de alto risco	Prevenção em bebês de alto risco
VZ	Imunoglobulina contra Varicela Zoster	Pós Exposição

# A Grande Raça da Misericórdia

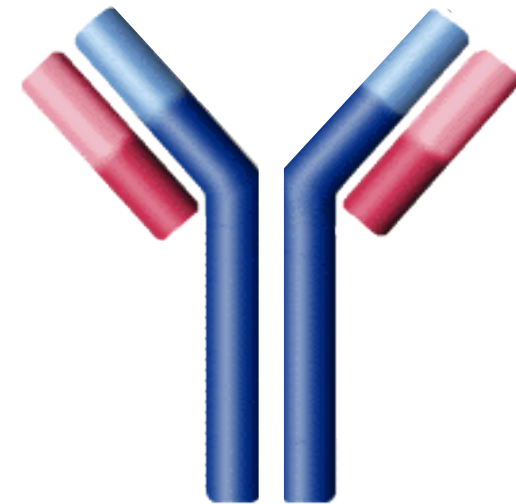
- Em 1925, 20 mushers e 150 cães de trenó correram 674 milhas em 5,5 dias para trazer anticorpos congelados para Nome, Alasca, salvando a cidade de uma epidemia de difteria.



← Este é Togo, o cão de trenó principal, bom menino!

# Anticorpos e VIH

- Prevenção Mediada de Anticorpos
- Essa é a ideia de usar um **anticorpo** produzido no laboratório e distribuí-lo diretamente às pessoas, ou seja, para uso numa infusão intravenosa (IV), para **prevenir** infecções por VIH

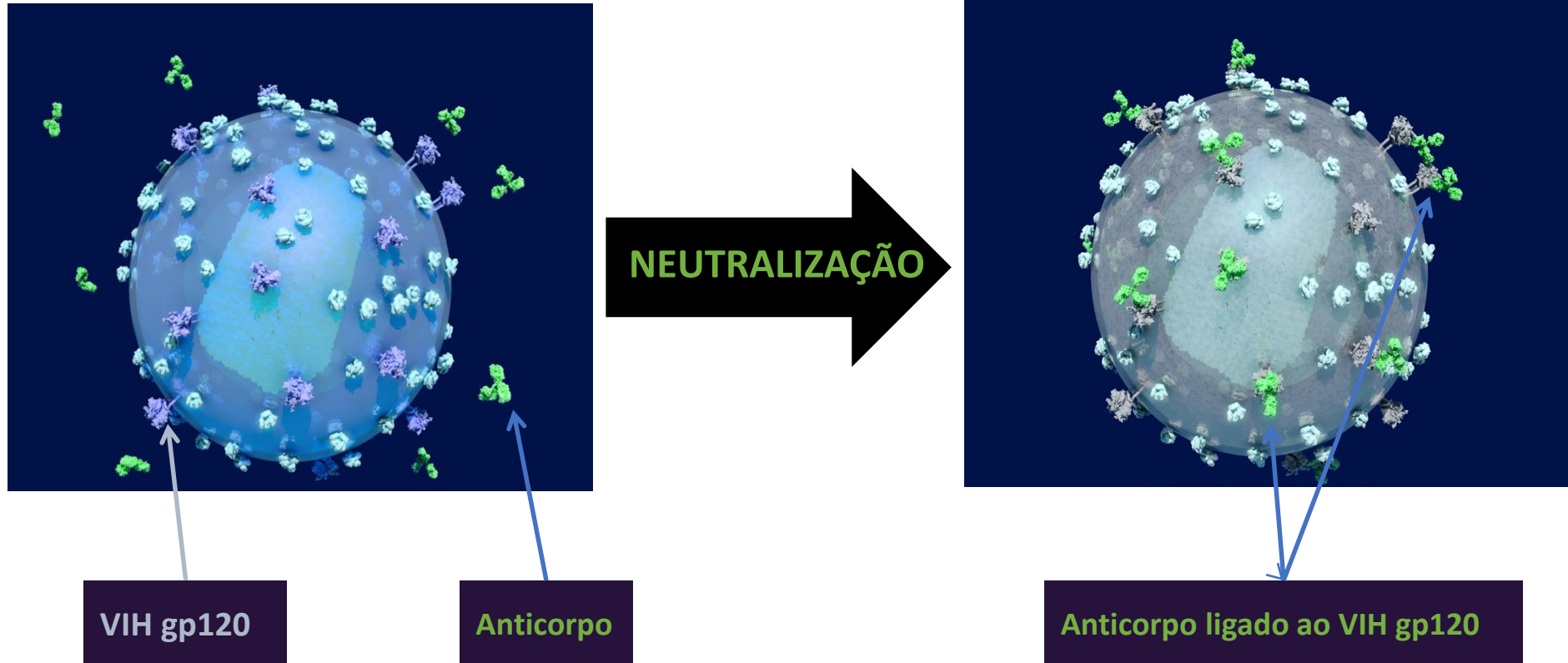




# Como os anticorpos poderiam funcionar contra o VIH?

## NEUTRALIZAÇÃO

Anticorpos se ligam ao VIH e bloqueiam sua ligação às células do hospedeiro



Graças a Lisa Donohue por essas imagens.

# Como os anticorpos poderiam funcionar contra o VIH?

## OPSONIZAÇÃO ("barrar manteiga na torrada")

Anticorpos ligam-se ao VIH, depois ligam-se aos macrófagos; os macrófagos, em seguida, comem o VIH

macrófago



anticorpo ligado ao VIH

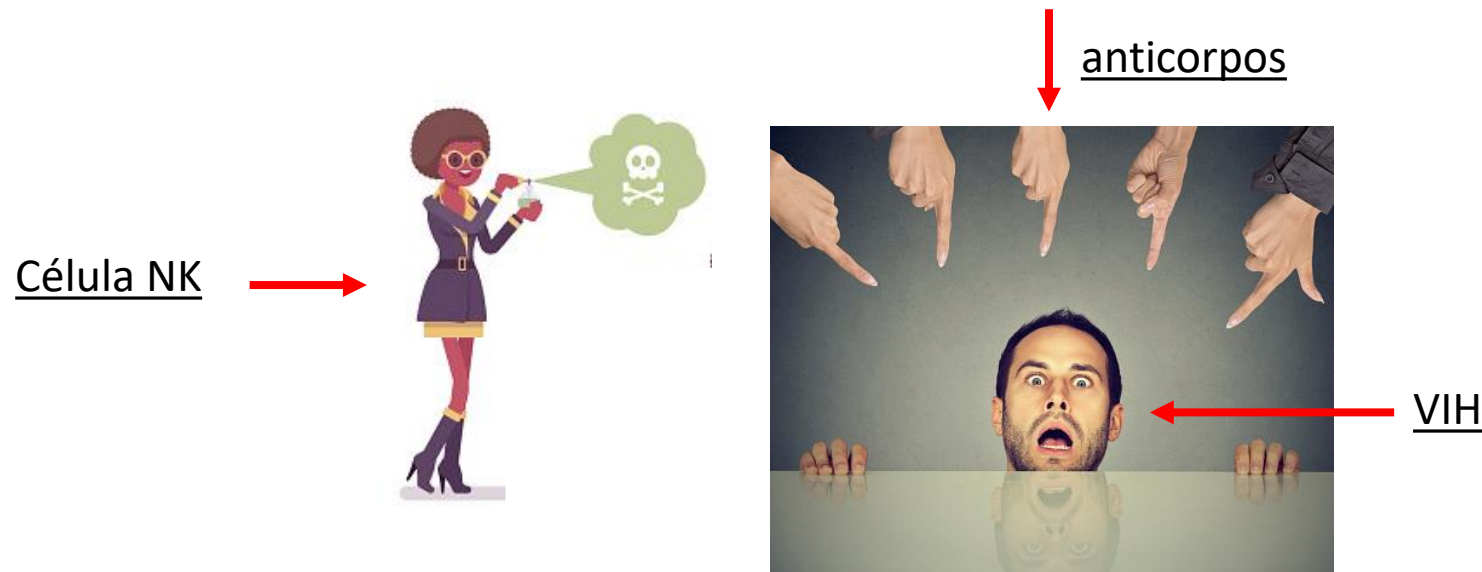


# Como os anticorpos poderiam funcionar contra o VIH?

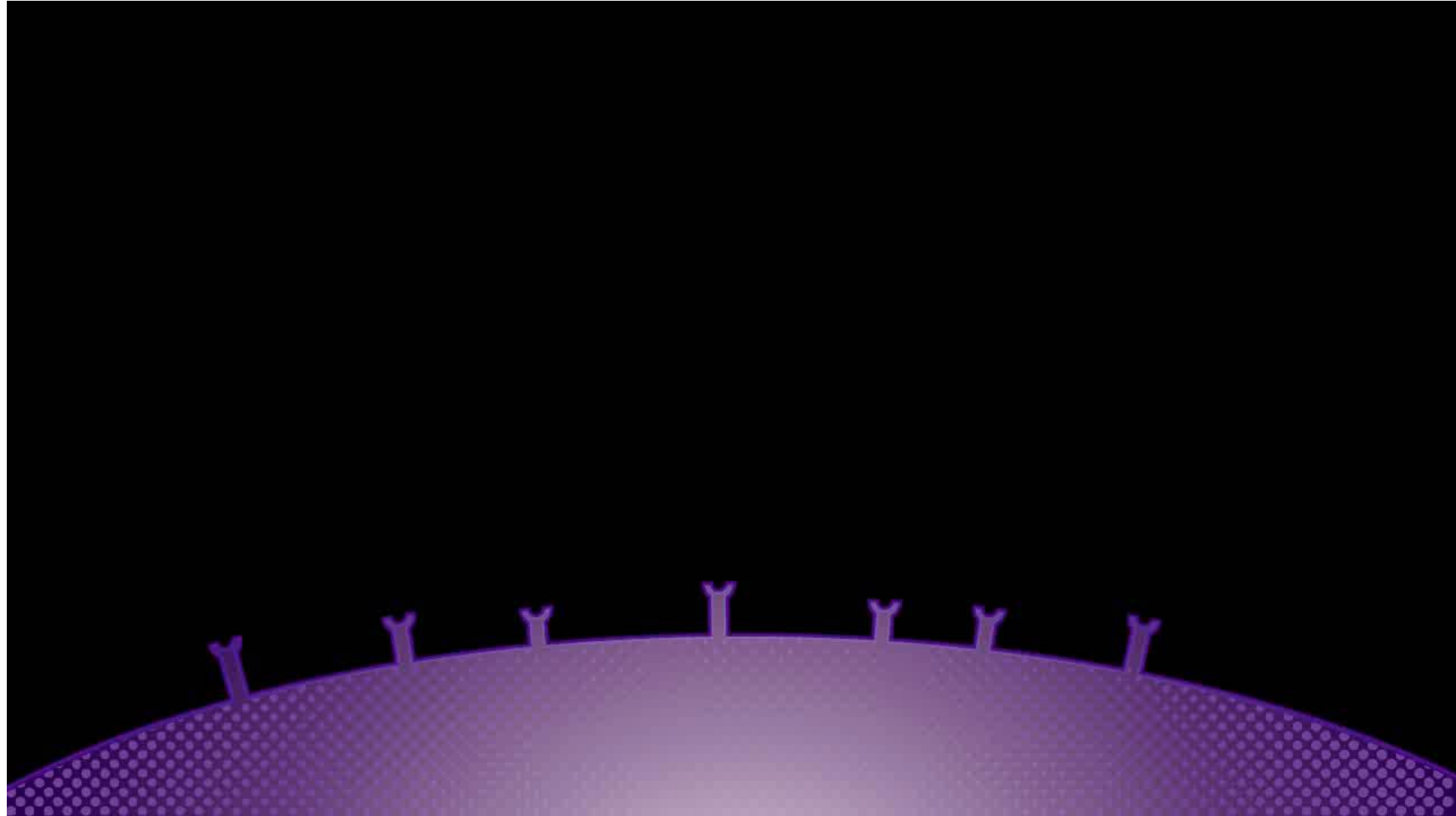
## SENSIBILIZAÇÃO

("a procura do assassino")

Anticorpos ligam-se ao VIH, então ligam-se a células matador natural (NK); as células NK então derramam seu "veneno" para matar o VIH



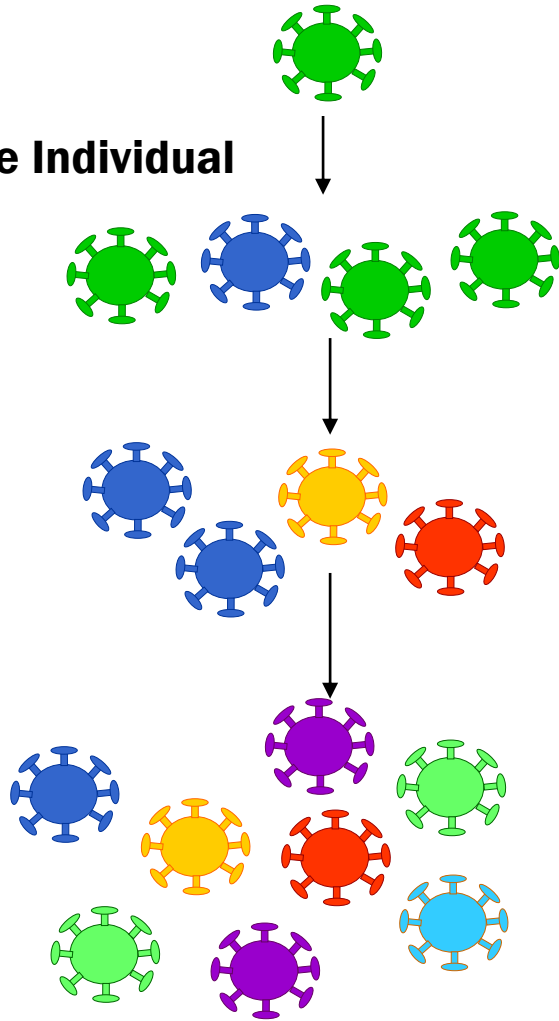
# Neutralização de anticorpos contra o VIH



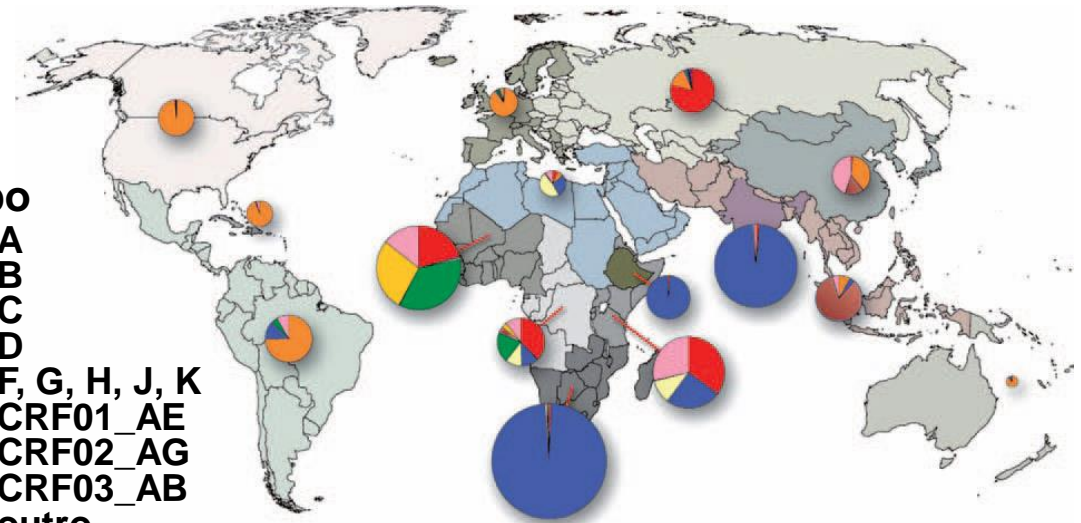
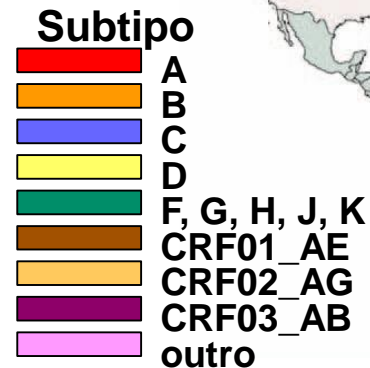
# O que é um anticorpo **amplo** de neutralização (bnAb)?

Um anticorpo que neutraliza muitos tipos diferentes de VIH.

Diversidade Individual

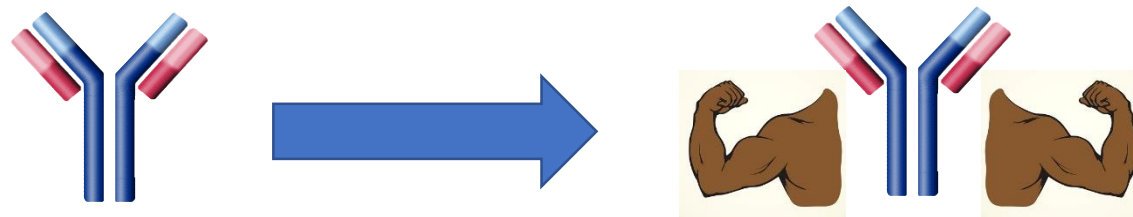


Diversidade Global



# De onde vêm os bnAbs?

- Algumas pessoas acabam por fazer o bnAbs contra o VIH, mas é tarde demais para prevenir a infecção.
- Estes bnAbs gerados por humanos podem ser usados como são ou podem ser modificados para melhorar sua amplitude e potência (melhor ligação a um número maior de variantes virais)



# O que é um anticorpo **monoclonal** (mAb)?

- Um único tipo (“clone”) de anticorpos frequentemente encontrado no sangue de não-progressores de longo prazo, então feito em um laboratório
- Ligado a diferentes partes da proteína do envelope gp120 do VIH

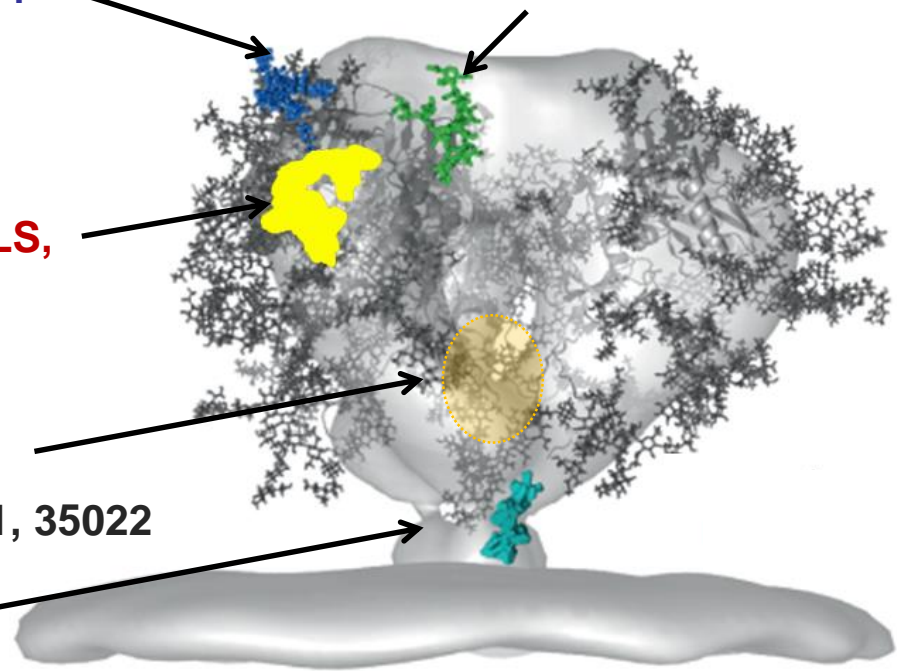
Supersítio Glicano N332:  
PGT121, PGT128, 10-1074

Glicano V1V2:  
PG6, PG16, CH01-04, PGT141-45, PGDM1400, CAP256-VRC26

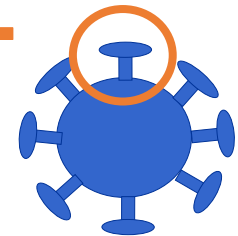
Sítio de ligação CD4:  
VRC01, PG04, CH31, VRC07-523LS,  
3BNC117, 12A12, CH103

Trimer (gp120/41)  
8ANC195, PGT151, 35022

gp41 MPER:  
2F5, 4E10, 10e8



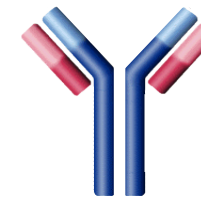
Proteína do envelope gp160 do VIH



Obrigado aos grupos Subramaniam, Kwong e Wilson.

# Os estudos de AMP: VRC01

No laboratório, o VRC01 foi capaz de bloquear o VIH em cerca de 90% dos diferentes tipos, a ligar-se ao local de ligação de CD4.

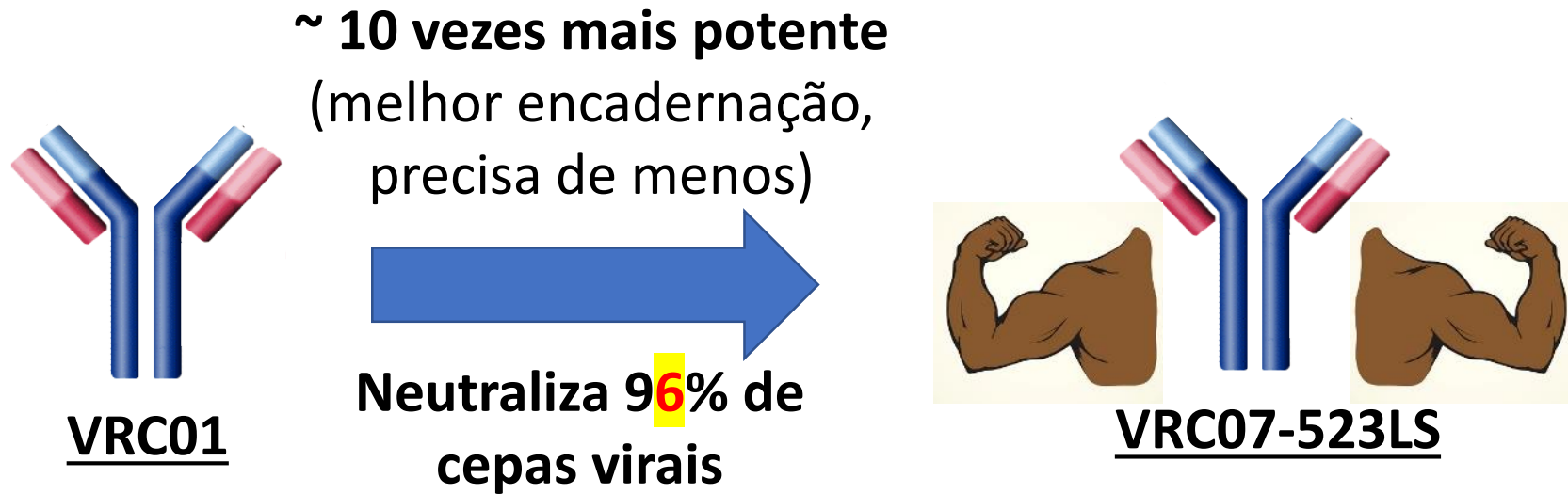


Elementos-chave	Informação chave
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Segurança e tolerabilidade</li><li>• Eficácia</li></ul>
O que é especial	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Primeiro estudo de eficácia usando mAbs para prevenção do VIH</b></li></ul>
Design do estudo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Randomizado, controlado, duplo-cego, 10 doses (1 a cada 8 semanas) via IV (10-30 mg/kg)</li></ul>
Participantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1900 mulheres ou 2700 HSH ou transgêneros (com risco de contrair VIH)</li></ul>
Locais	<ul style="list-style-type: none"><li>• 46 globalmente</li></ul>

**Duração do Estudo: 60 meses (inclui inscrição e acompanhamento)**

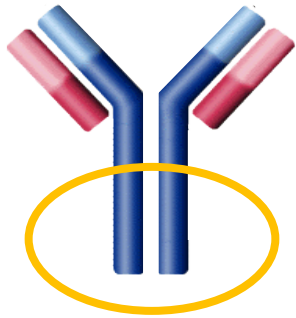


# HVTN 127/HPTN 087 VRC07-523LS



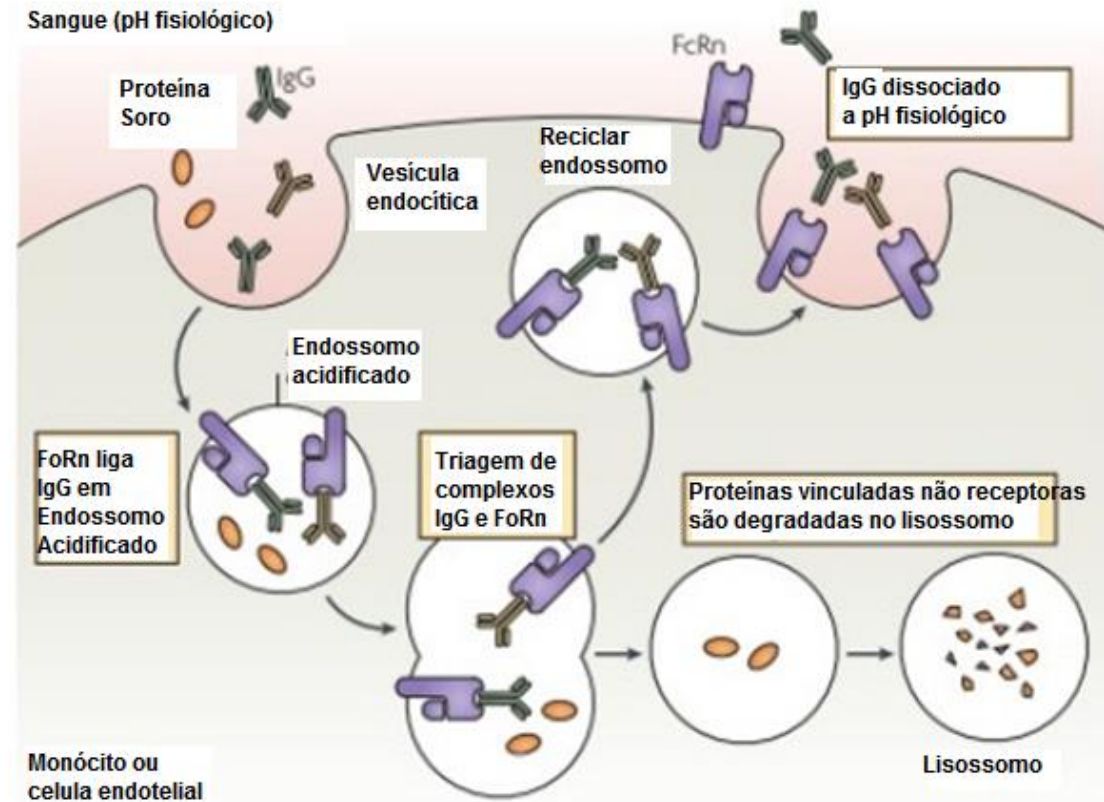
Meia-vida prolongada (mutação LS) - por isso, dura mais tempo na corrente sanguínea

# HVTN 127/HPTN 087 VRC07-523LS

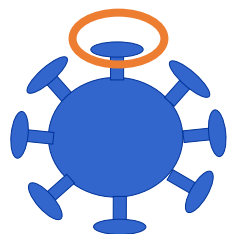
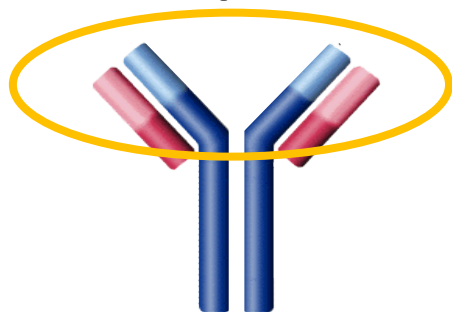


A mutação LS ocorre aqui

Agora o mAb pode se ligar ao receptor FC neonatal (FcRn), que recicla o mAb de volta à corrente sanguínea.

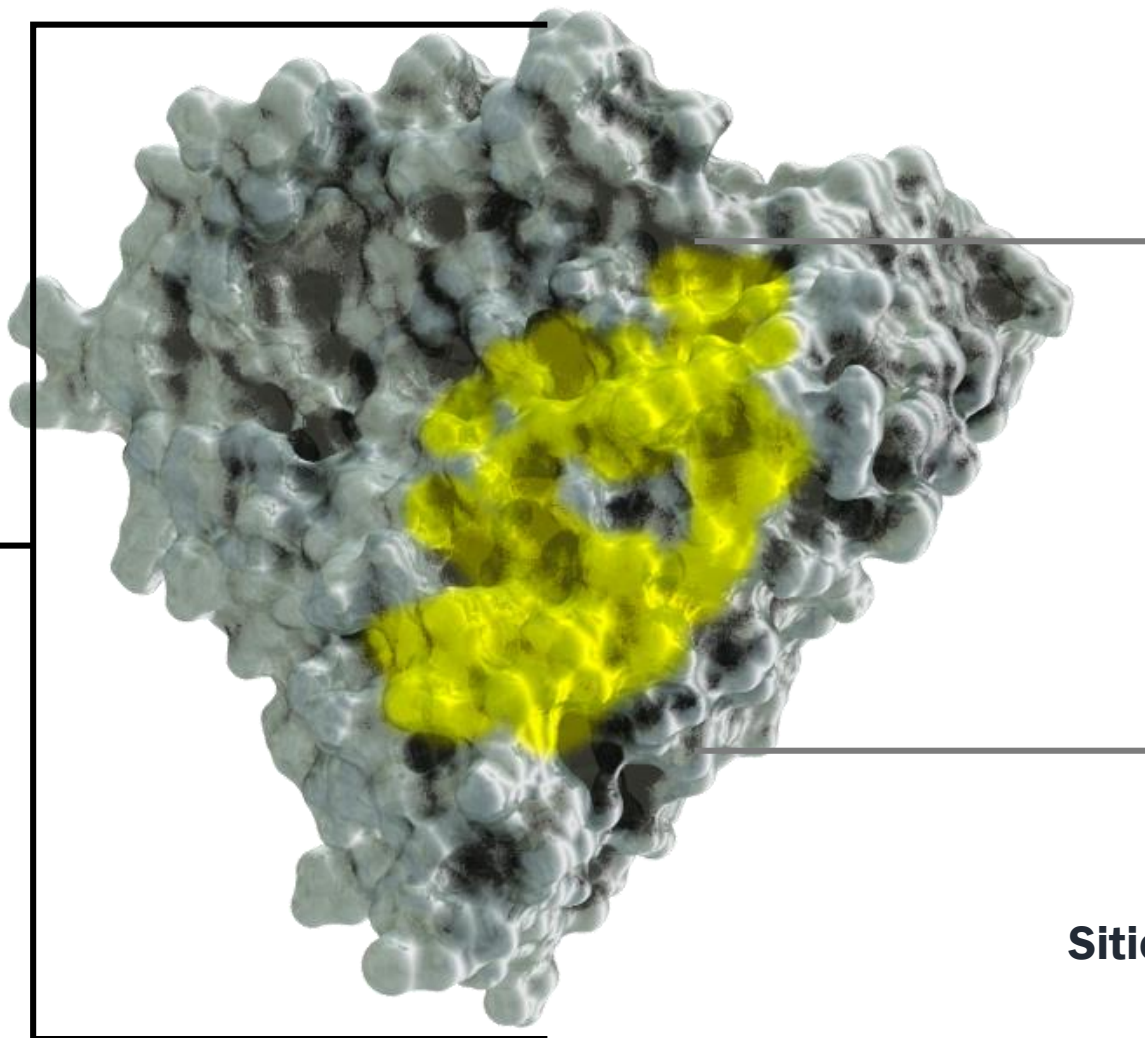


Mutações de ligação ocorrem aqui



gp120

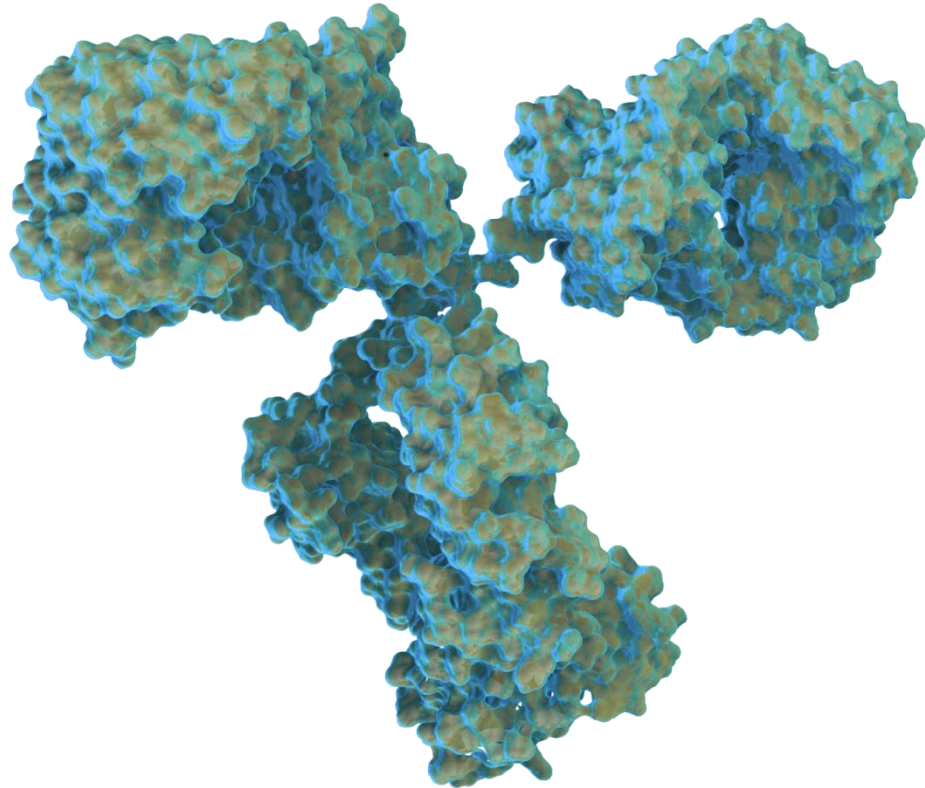
## Sítio de ligação CD4 gp120



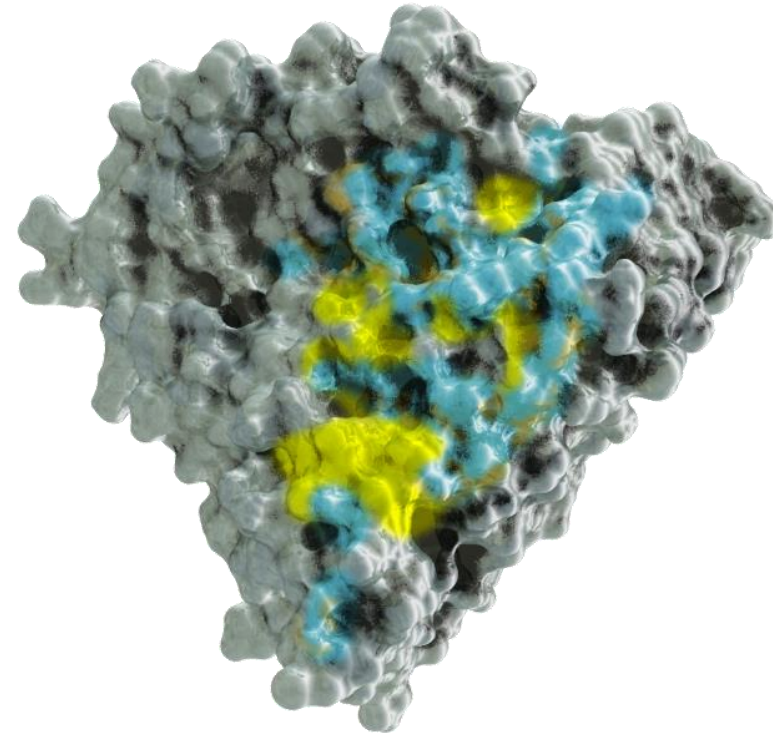
Sítio de ligação CD4

# Pegada VRC01

VRC01 mAb



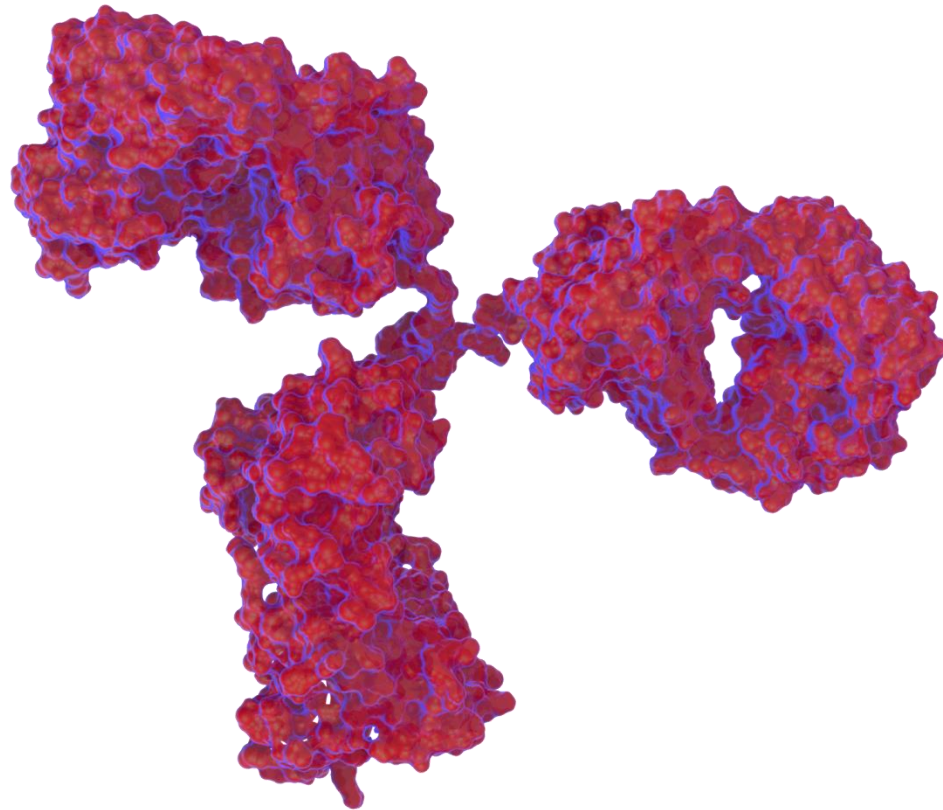
gp120



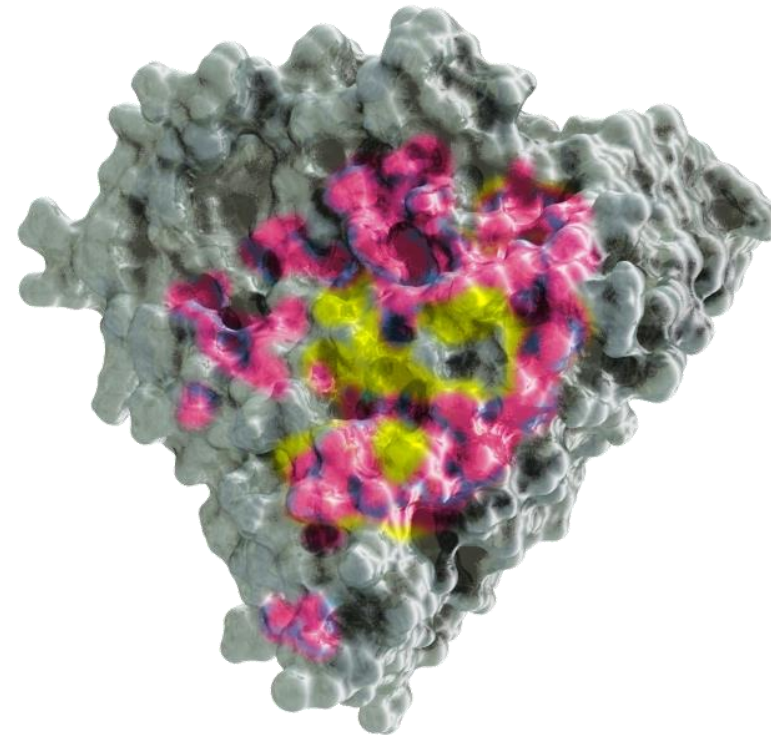


# Pegada VRC07-523LS

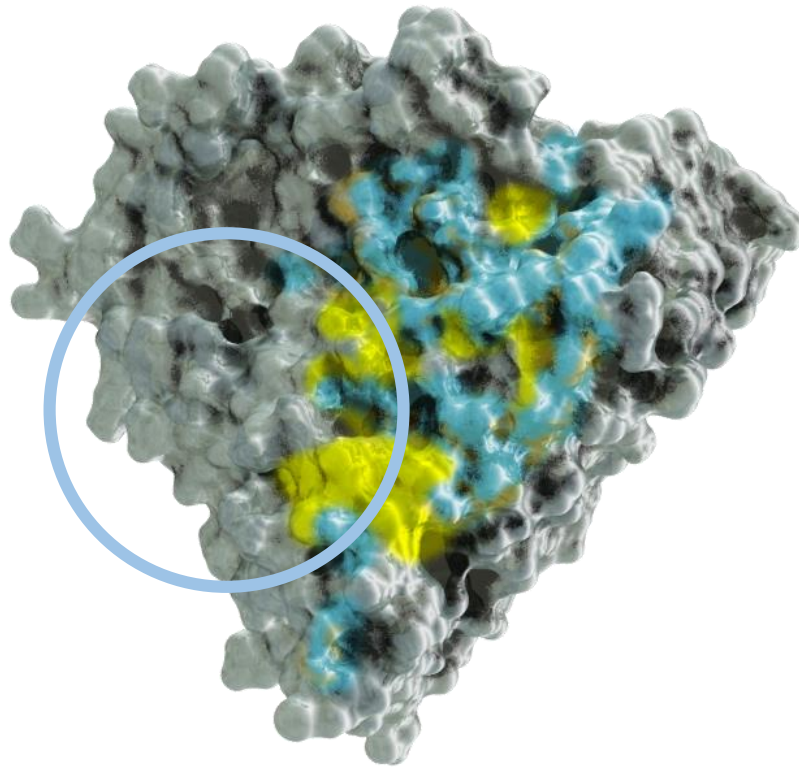
VRC07-523LS  
mAb



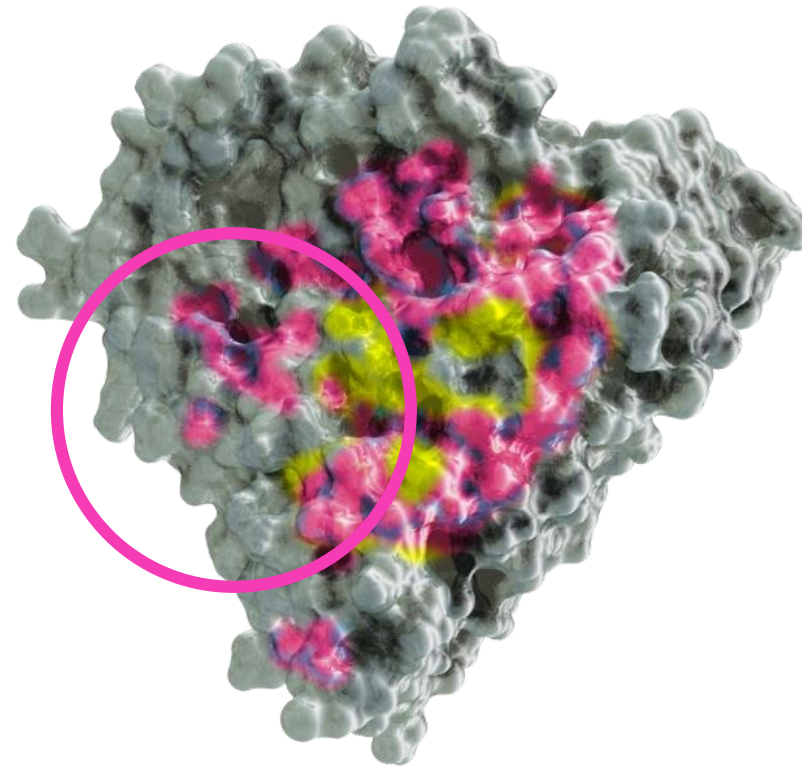
gp120



# Cobertura VRC01 vs VRC07-523LS



**VRC01 mAb**



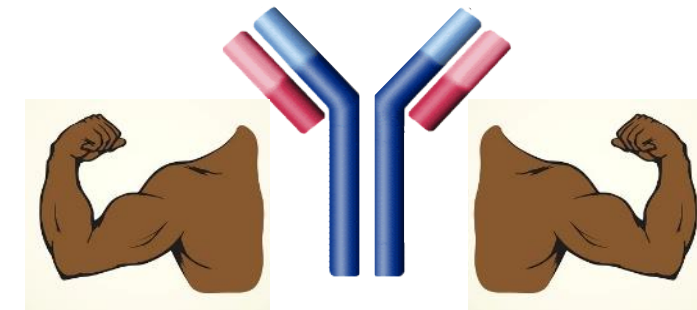
**VRC07-523LS mAb**



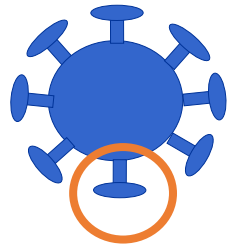
# HVTN 127/HPTN 087 VRC07-523LS

Elementos-chave	Informação chave
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Segurança e tolerabilidade</li><li>• Concentrações séricas (pK, ligação, atividade de neutralização) e desenvolvimento de anticorpos antidroga (ADA)</li></ul>
O que é especial	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Mais amplo (neutraliza mais VIH-1 isolados), mais potente e maior meia-vida que VRC01</b></li></ul>
Design do estudo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Multi-dose randomizada (5 doses com 16 semanas de intervalo), dose variando via IV (2,5 - 20 mg/kg), SC (2,5 - 5,0 mg/kg) e IM (2,5 mg/kg)</li></ul>
Participantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• 124 adultos saudáveis com baixo risco para o VIH</li></ul>
Locais	<ul style="list-style-type: none"><li>• 7 locais (Suíça, Atlanta, Birmingham, Boston (2), Chapel Hill e Nova Iorque)</li></ul>

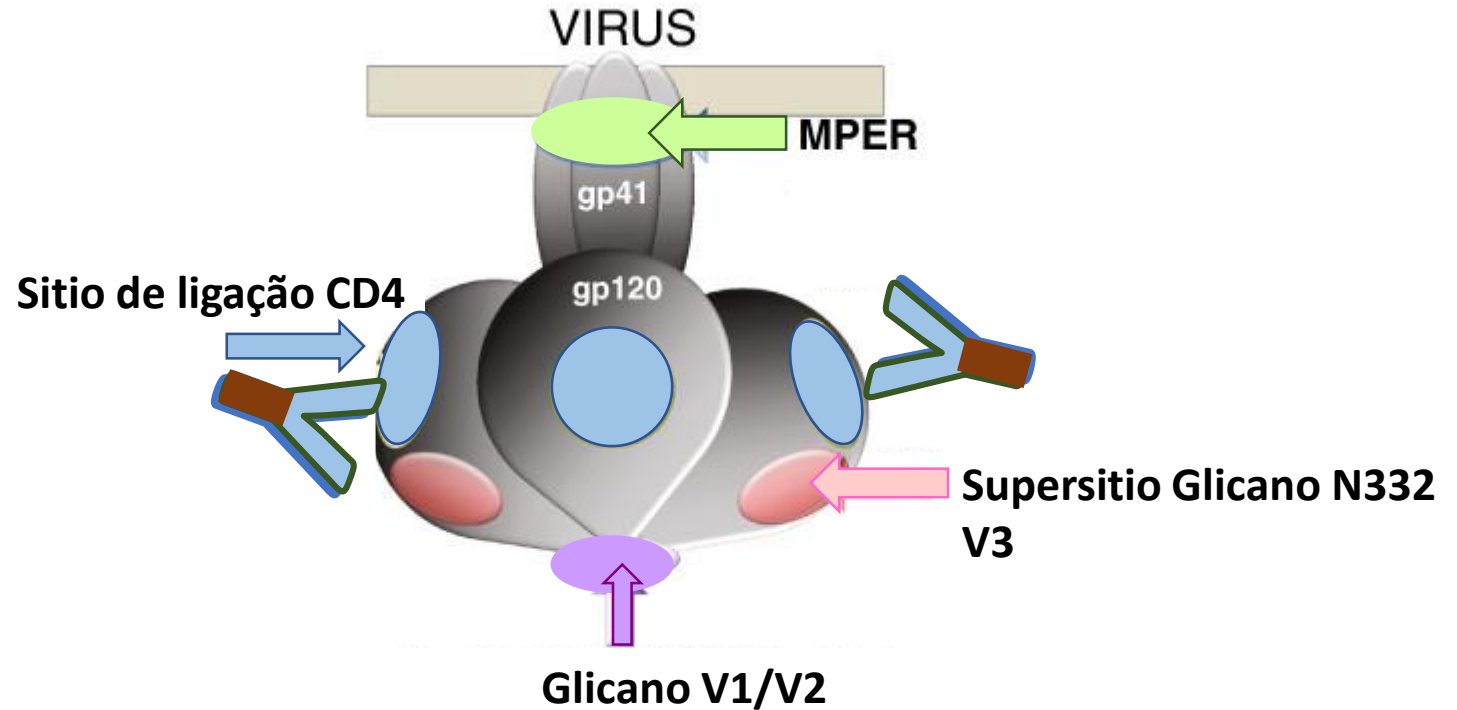
**Duração do Estudo: 32 meses (inclui inscrição e acompanhamento)**



# VRC01 e VRC07-523LS ligam-se ao local de ligação de CD4

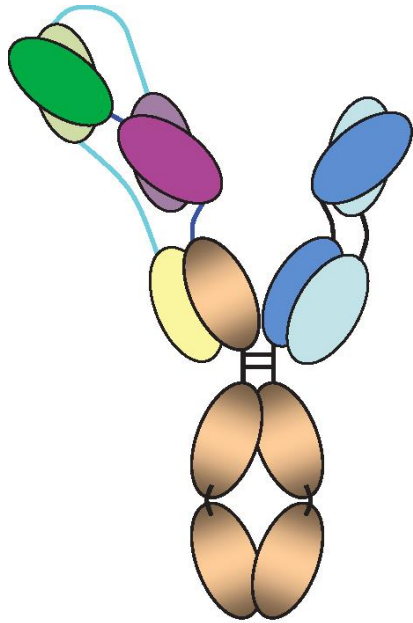


Proteína do envelope  
gp160 do VIH



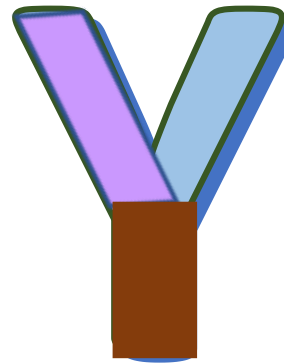
# SAR441236 (mAb trispecífica)

- Composta de peças de três mAbs diferentes
- Vincula-se ao VIH em três locais únicos



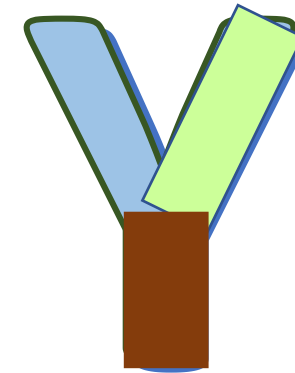
Glicano  
V1/V2

CD4



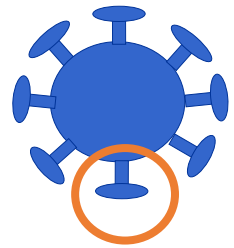
Frente

MPER

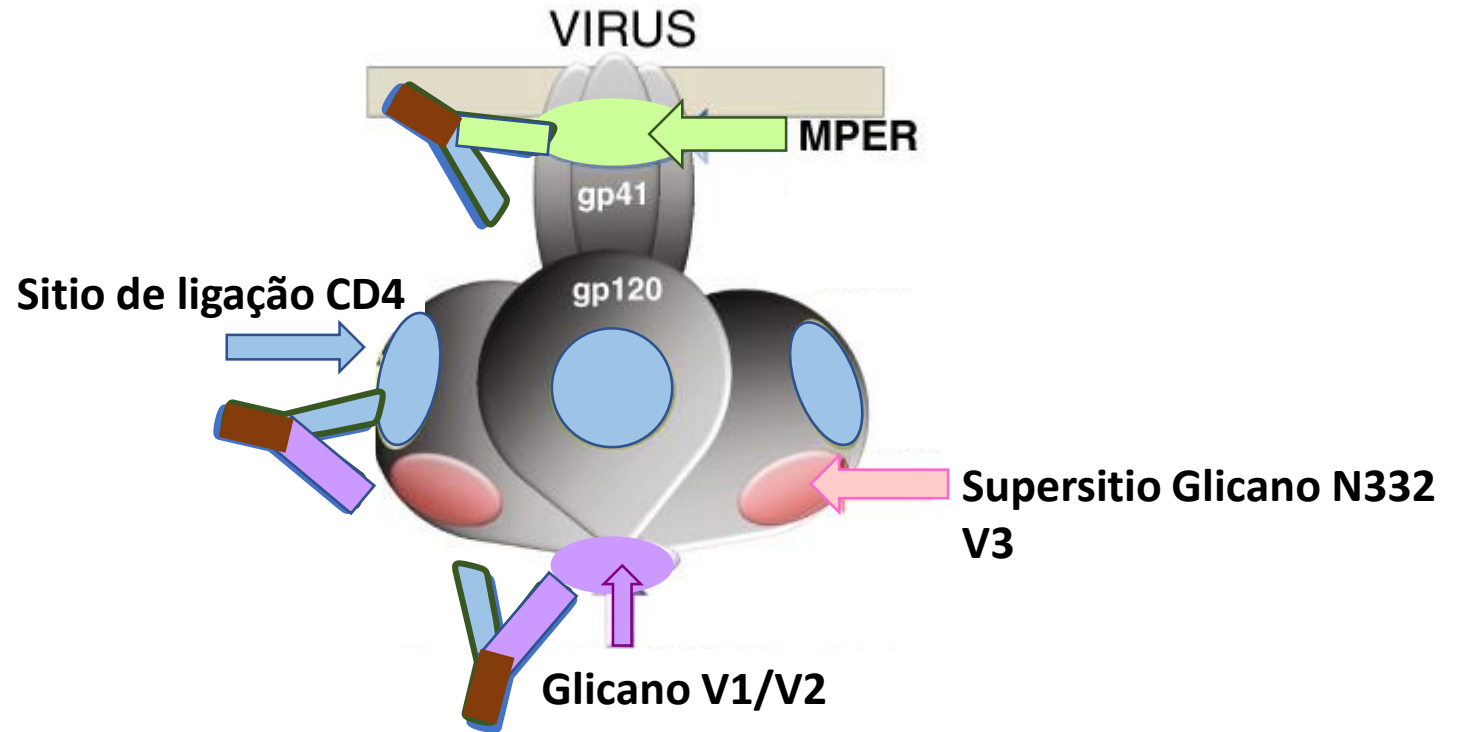


Trás

# SAR441236 (mAb trispecífica) liga-se em 3 locais únicos

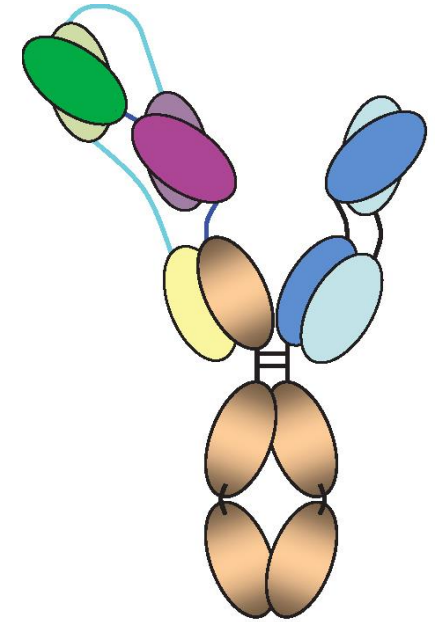


Proteína do envelope gp160 do VIH

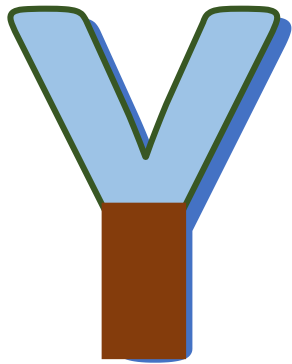


# HVTN 129/HPTN 088: mAb trispecífica

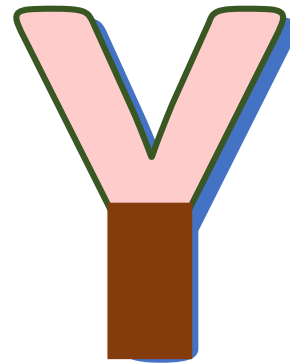
Elementos-chave	Informação chave
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Segurança e tolerabilidade (primeiro em humanos)</li><li>• Concentrações séricas (pK, ligação) e desenvolvimento de anticorpos antidroga (ADA)</li></ul>
O que é especial	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Single mAb engineered to bind HIV in three locations (CD4 binding site, MPER epitope and V1/V2 epitope)</b></li></ul>
Design do estudo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Parte A: Ensaio de dose única, randomizado (1-30 mg/kg IV e 3 mg/kg SC), sem placebo (30 participantes)</li><li>• Parte B: Randomizado, três doses (12 semanas de intervalo) de 3 e 30 mg/kg (IV), inclui placebo (48 participantes)</li></ul>
Participantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• 78 adultos saudáveis com baixo risco para o VIH</li></ul>
Locais	<ul style="list-style-type: none"><li>• 6 locais dos EUA (Los Angeles, Atlanta, Newark, Filadélfia, São Francisco e Rochester)</li></ul>
<b>Duração do Estudo: Parte A: 12 M de acompanhamento, parte B: 18 M de acompanhamento</b>	



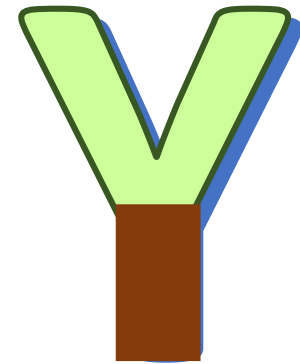
# Outra maneira de ligar mais locais de VIH é usar mais mAbs



**CD4**



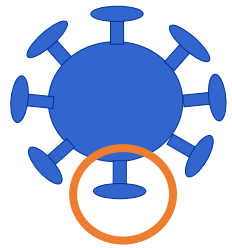
**Supersitio  
Glicano N332  
(V3)**



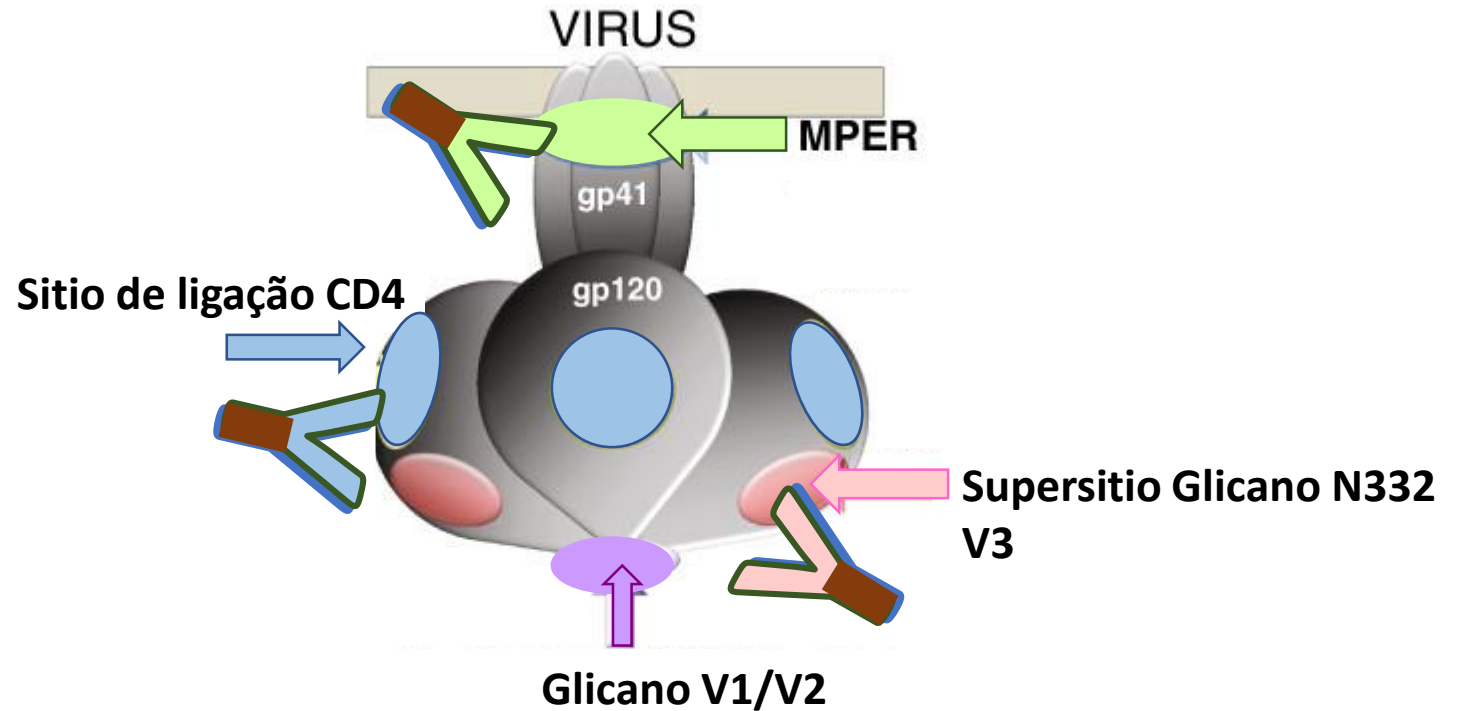
**MPER**



# Múltiplos mAbs vinculados em vários locais



Proteína do envelope  
gp160 do VIH



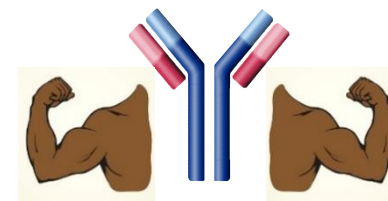
# Potenciais vantagens da abordagem trispecífica e combinada de mAb

- Os fragmentos mAbs ou mAb podem ser escolhidos de modo que as cepas de VIH resistentes a um sejam sensíveis aos outros
- Aumentar a amplitude - teoricamente, estes poderiam ser eficazes contra 99% das cepas do VIH
- Pode prevenir a fuga viral (o vírus sofre mutação e os mAbs não funcionam mais)

# HVTN 130/HPTN 089: Combo triplo

Elementos-chave	Informação chave
Objetivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Segurança e tolerabilidade do duplo (VRC07 -523LS com PGT121, PGDM1400 ou 10-1074) ou triplo (primeiro no humano para todas as combinações)</li><li>• Concentrações séricas (pK, ligação e atividade neutralizante) de combinações duplas e triplas via IV e SC</li></ul>
O que é especial	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Muitas cepas de VIH que são resistentes a um são sensíveis ao(s) outro(s)</b></li><li>• <b>Teoricamente, poderia ser eficaz contra 99% das cepas do VIH-1</b></li></ul>
Design do estudo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Parte A: Duplo-cego, randomizado, dose única de combinações duplas (20 + 20 mg/kg), somente IV (18 participantes)</li><li>• Parte B: Rótulo aberto, combinações triplas, duas doses (intervalo de 4 meses) (10+10+10 [IV], 20+20+20 [IV] ou 5+3+3 [SC]) (36 participantes)</li></ul>
Participantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• 54 adultos saudáveis com baixo risco para o VIH</li></ul>
Locais	<ul style="list-style-type: none"><li>• 4 locais nos EUA (Nova York (x2), Nashville e Boston)</li></ul>

**Duração do Estudo: Parte A: 12 M de acompanhamento, parte B: 16 M de acompanhamento**



# Perguntas e Discussão