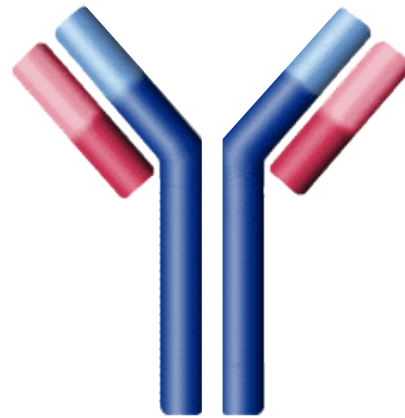
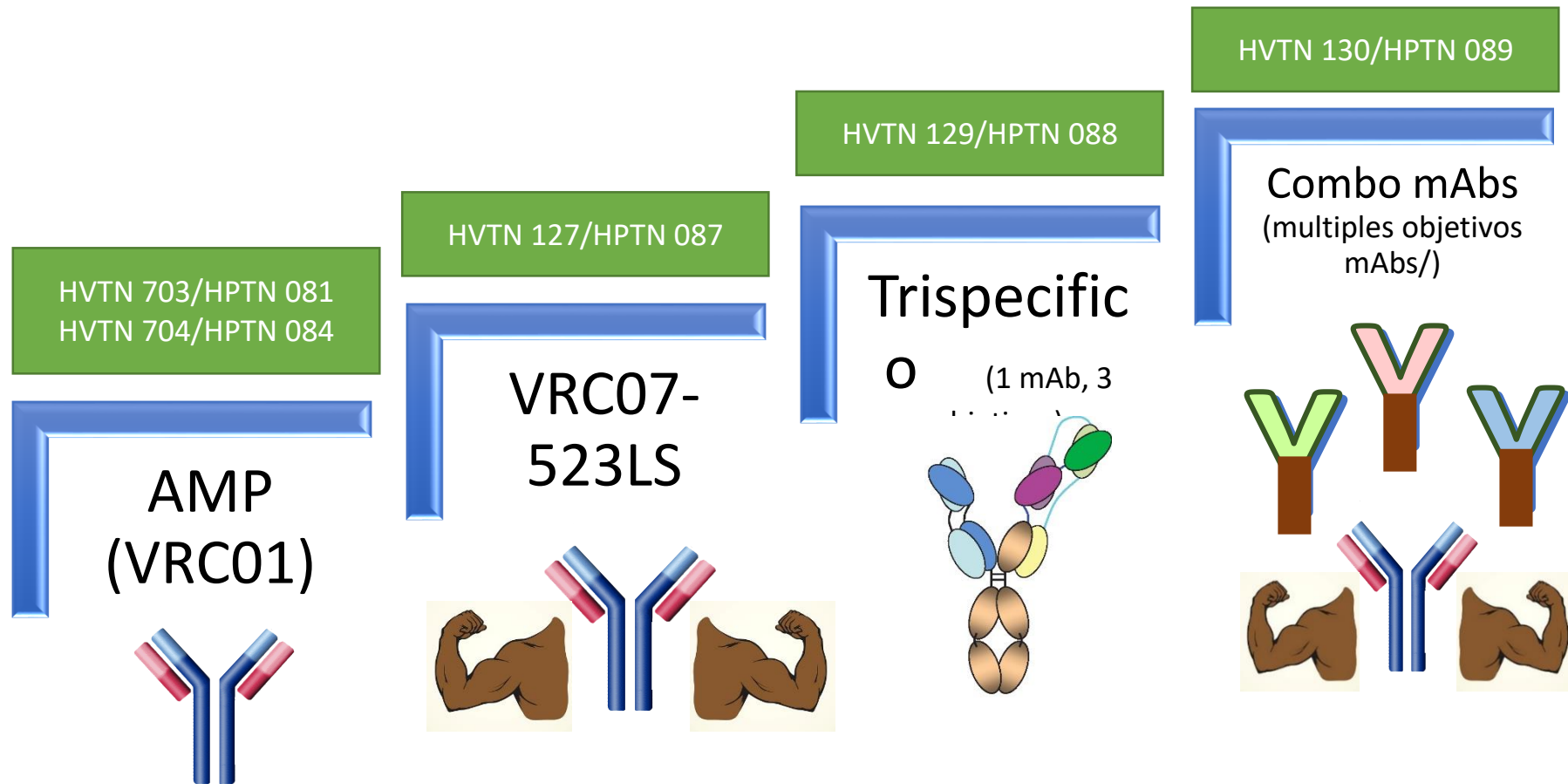


Descripción general de la articulación/HVTN HPTN Portafolio de investigaciones



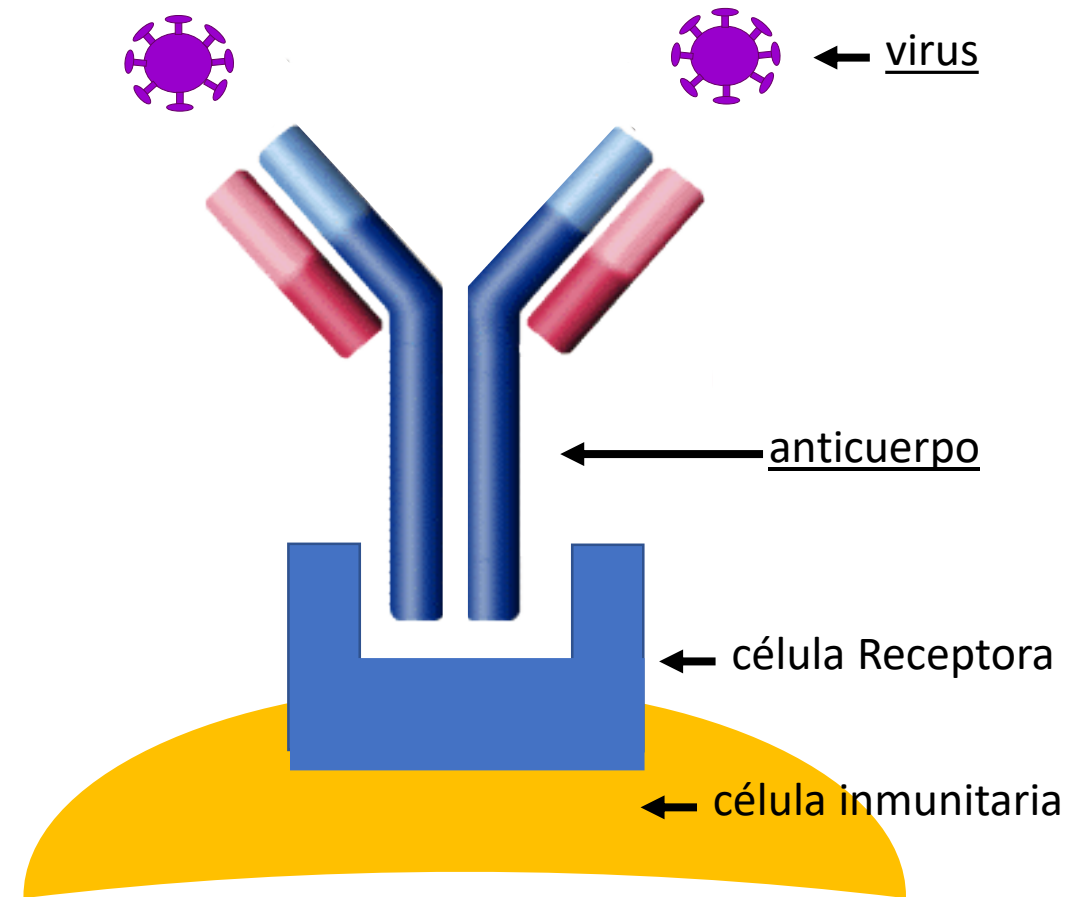
Dra. Theresa Gamble
HPTN LOC
Martes, 15 de mayo de 2018

HVTN conjunta/HPTN Portafolio mAb



¿Qué es un anticuerpo?

- Es una proteína compleja molécula hecha por el sistema inmunitario
- Encontrada flotando libre en la sangre y el sistema linfático o enlazado a las células B
- Pegadizo en ambos extremos - enlace objetivos foráneos (como los virus) en un extremo y receptores celulares en el otro virus



¿Qué hacen los anticuerpos?

- Los seres humanos hacen normalmente sus propios anticuerpos para conjurar la enfermedad
- Y es también posible que dar anticuerpos para prevenir o tratar la enfermedad

<u>VIRUS</u>	<u>DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO</u>	<u>INDICACIÓN</u>
Sarampión	Gamaglobulina humana concentrada	Prevención
Polio	Gamaglobulina humana concentrada	Prevención
CMV	Globulina inmune por citomegalovirus	Prevención
Hepatitis A	Globulina sérica inmune (ISG)	Prevención (viaje)
Hepatitis B	Hepatitis B globulina inmune	Exposición Posterior
Rabia	Rabia globulina inmune	Exposición posterior
RSV	mAb (palivizumab) para profilaxis a lactantes de alto riesgo	Prevención en niños de alto riesgo
VZ	Inmuno globulina Varicela Zoster	Exposición posterior

La Gran Carrera de la Misericordia

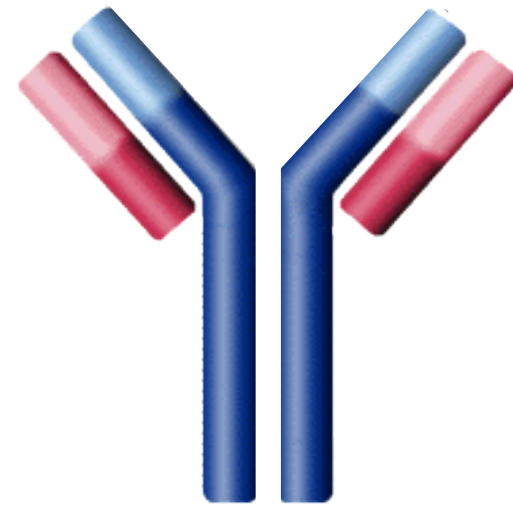
- En 1925, 20 mushers y 150 perros de trineo corrieron 674 millas en 5,5 días para traer anticuerpos congelados a Nome, Alaska, salvar a la población de una epidemia de difteria.



← Este es Togo, el líder de plomo de los perros de trineo, ¡buen muchacho!

Los anticuerpos y el VIH

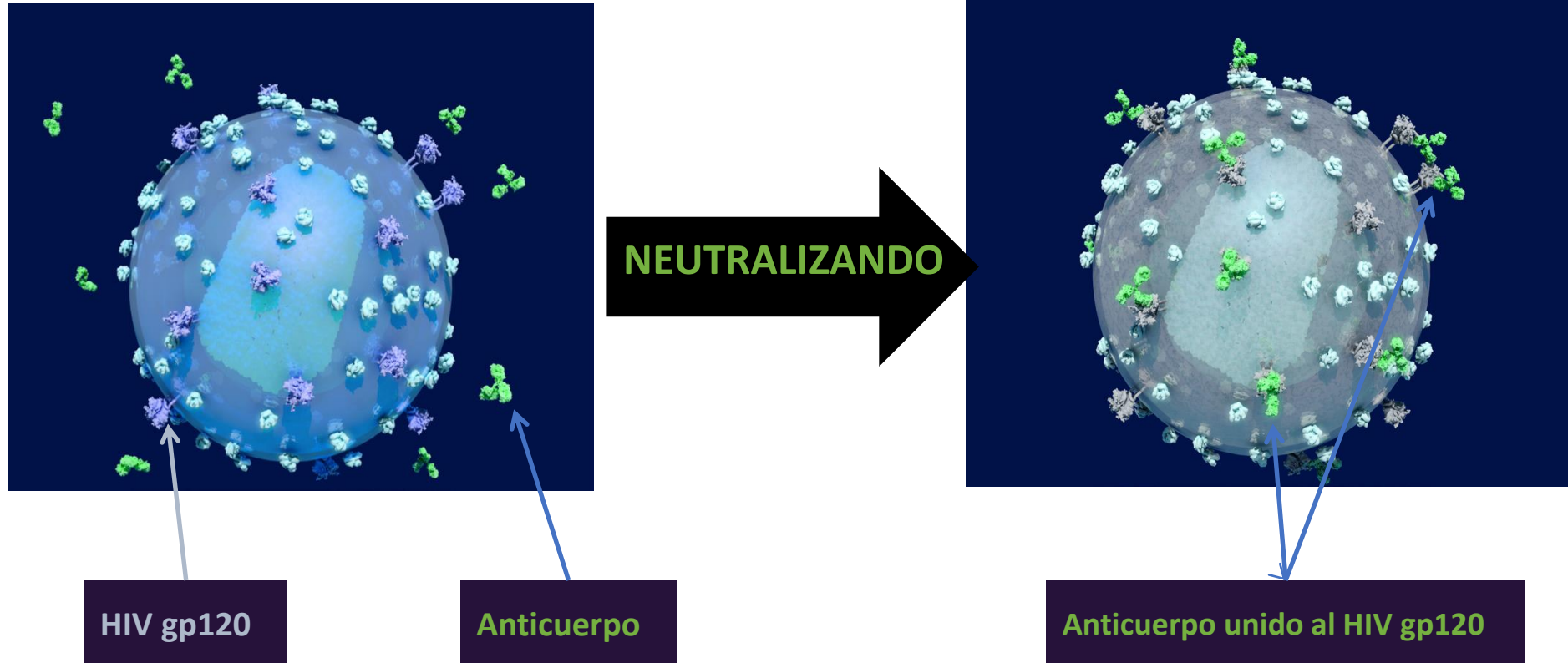
- **Prevención mediada de anticuerpos**
- **Esta es la idea de utilizar un anticuerpo producido en un laboratorio y darlo a la gente directamente, es decir, mediante una infusión intravenosa (IV), para prevenir las infecciones de VIH**



¿Cómo podrían los anticuerpos trabajar contra el VIH?

NEUTRALIZACIÓN

Los anticuerpos se unen a VIH y bloquea su apego a las células huésped



Gracias a Lisa Donohue por estas imágenes.

¿Cómo podrían los anticuerpos trabajar contra el VIH?

Opsonización ("dorando la tostada")

Los anticuerpos se unen al VIH, luego se une a los macrófagos, luego los macrófagos se comen el VIH

macrófago



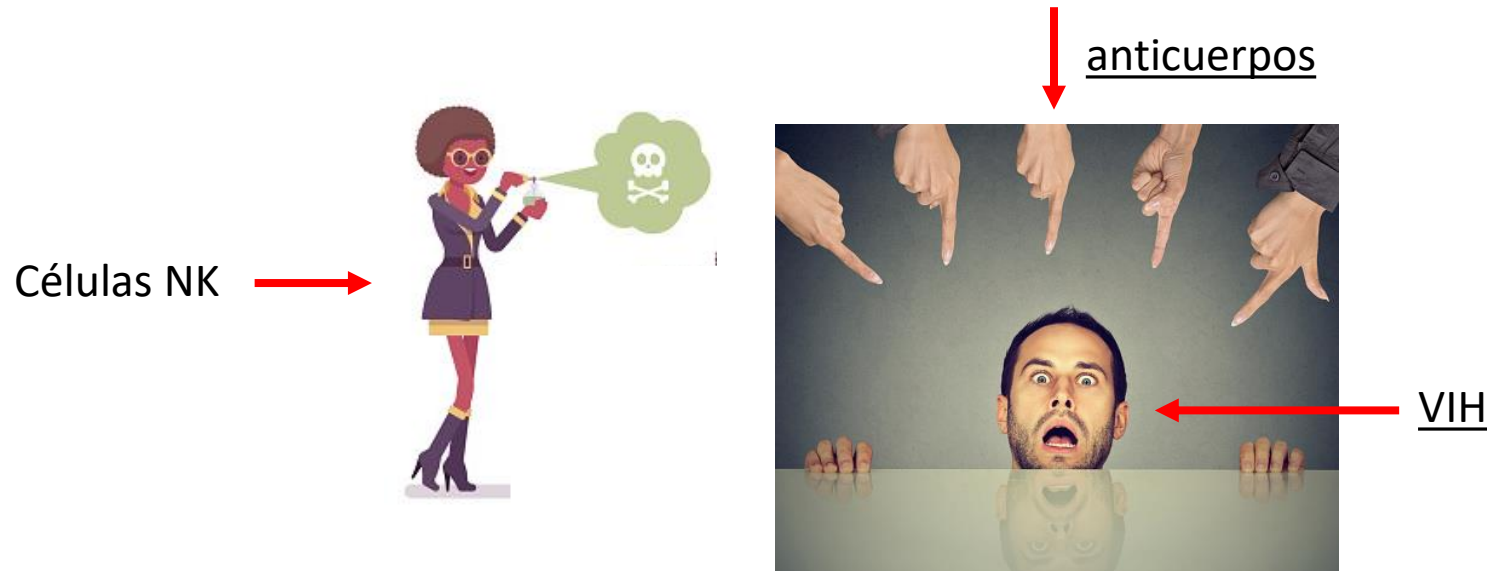
anticuerpo unido al VIH

¿Cómo podrían los anticuerpos trabajar contra el VIH?

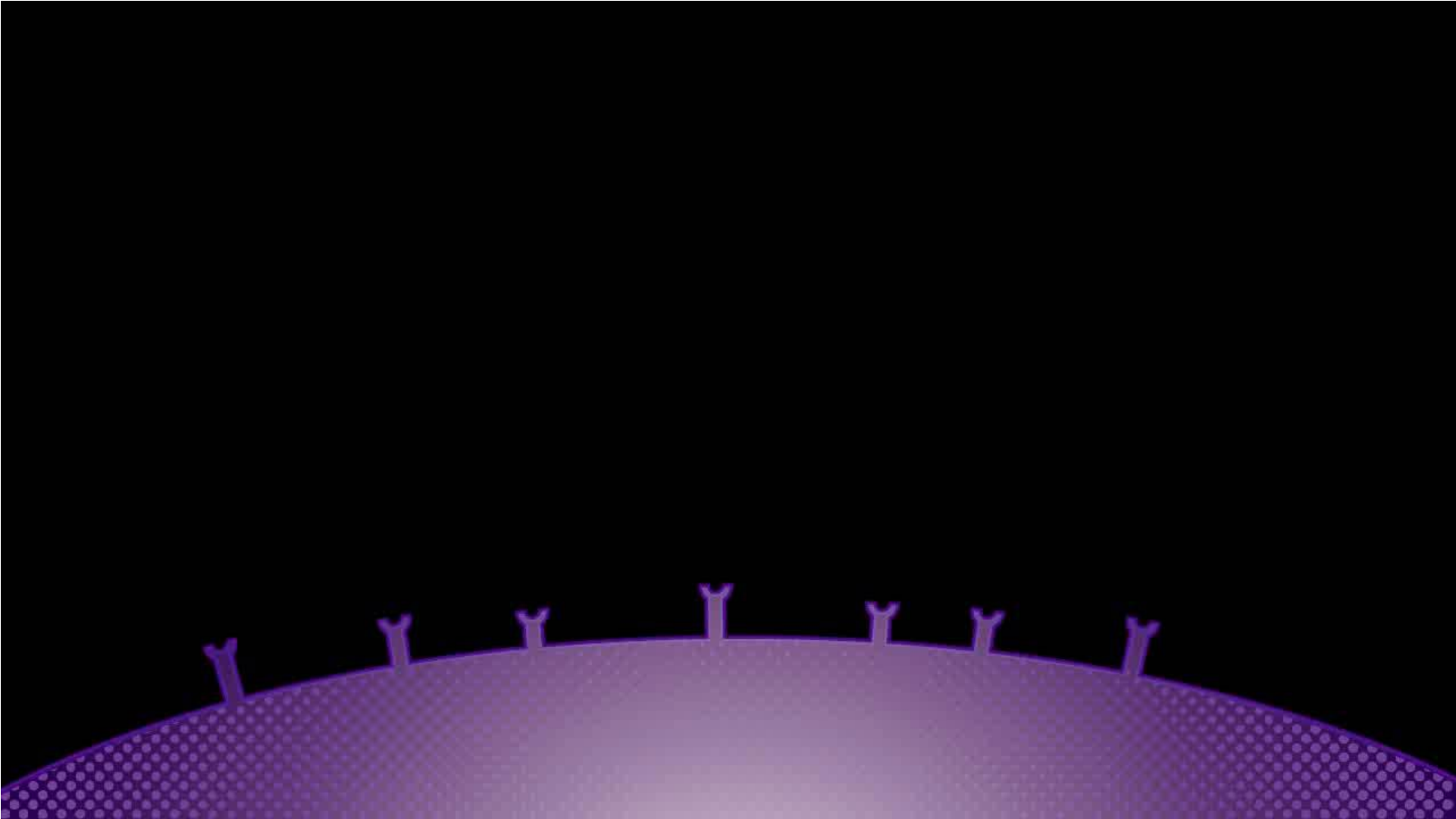
SENSIBILIZACIÓN

("La búsqueda del asesino")

Los anticuerpos se unen a el VIH y, a continuación, enlazan las células asesinas naturales (NK); las células NK luego derraman su "veneno" para matar al VIH



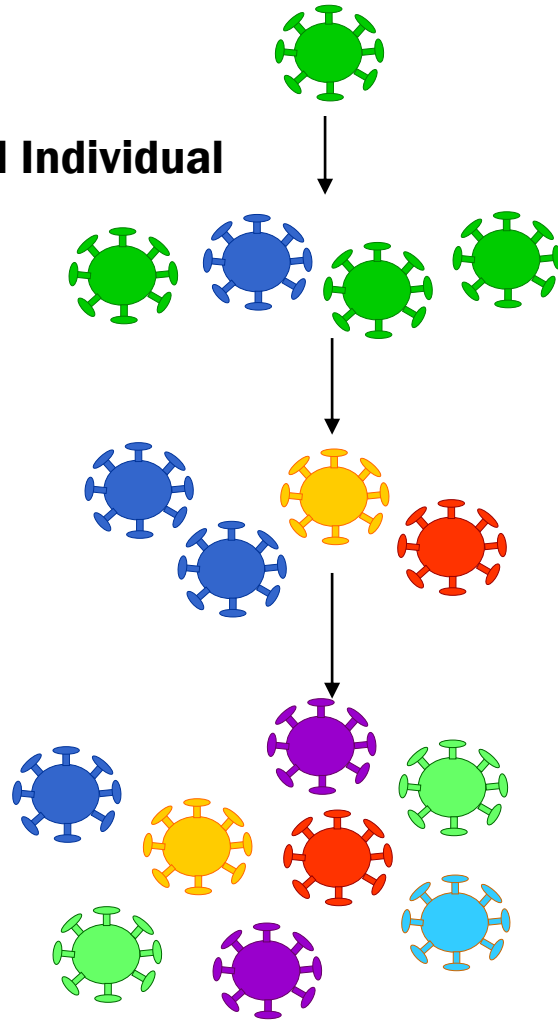
Neutralización de anticuerpos contra el VIH



¿Qué es ampliamente un anticuerpo neutralizante (bnAb)?

Es un anticuerpo que neutraliza a un montón de diferentes tipos o cepas del VIH.

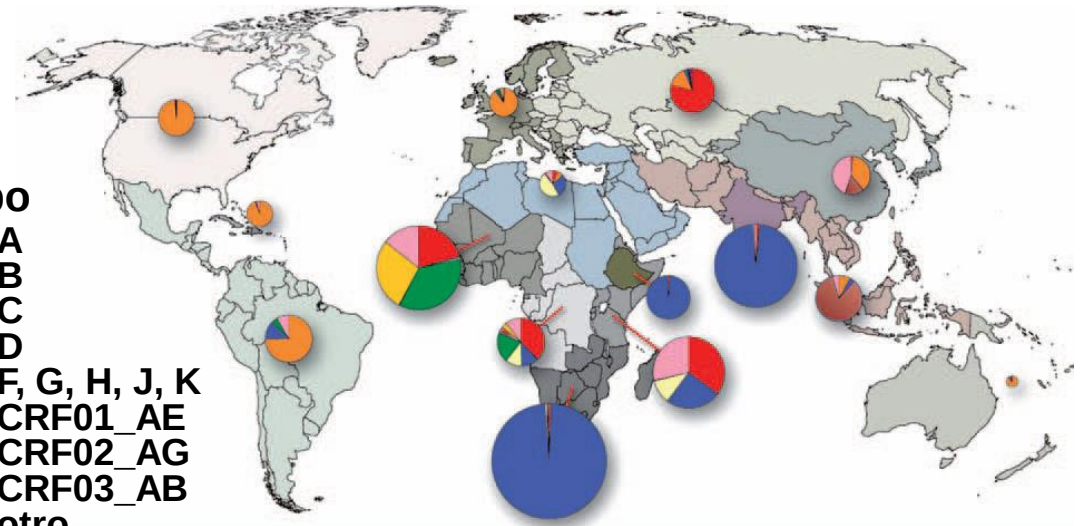
Diversidad Individual



Diversidad Global

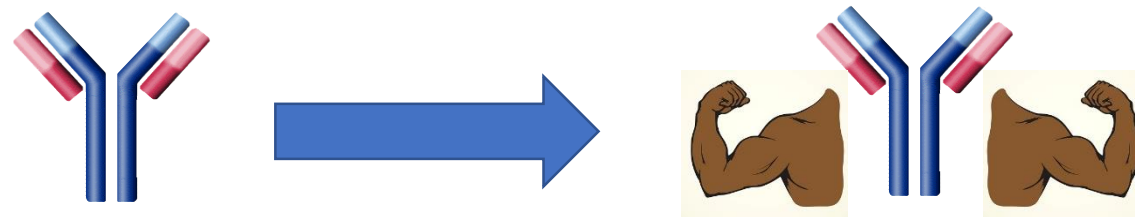
Subtipo

- A
- B
- C
- D
- F, G, H, J, K
- CRF01_AE
- CRF02_AG
- CRF03_AB
- otro



¿De dónde provienen los bnAbs?

- Algunas personas eventualmente hacen bnAbs contra el VIH, pero es demasiado tarde para prevenir la infección.
- Estos bnAbs generados por humanos pueden utilizarse como son o pueden ser modificadas para mejorar su amplitud y potencia (mejor enlace a un mayor número de variantes virales)



¿Qué es un anticuerpo monoclonal (Mab)?

- Un tipo único ("clon") de anticuerpos encontrados en la sangre a menudo sin progresión a largo plazo, realizados en un laboratorio
- Enlazar a diferentes partes de la proteína envolvente gp120 del VIH

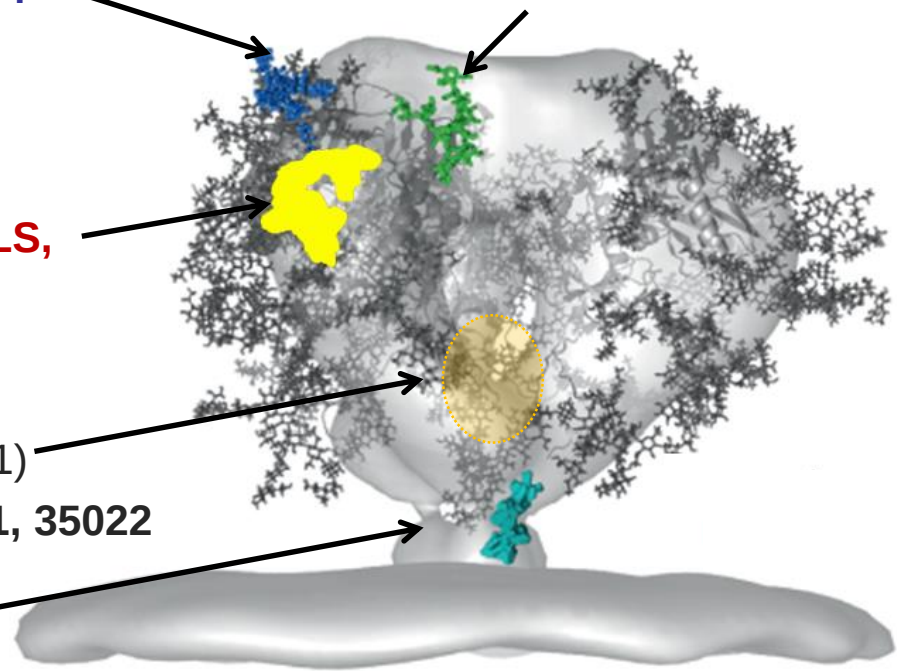
N332 Supersitio de Glicanos:
PGT121, PGT128, 10-1074

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

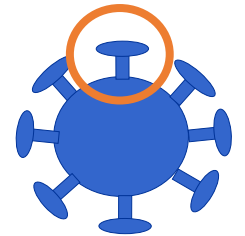
Sitio de unión CD4:
VRC01, PG04, CH31, VRC07-523LS,
3BNC117, 12A12, CH103

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

gp41 MPER:
2F5, 4E10, 10e8



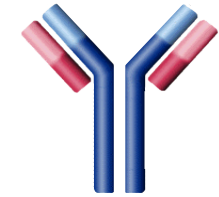
HIV gp160
proteína
envolvente



Gracias a los grupos Subramaniam, Kwong, y Wilson.

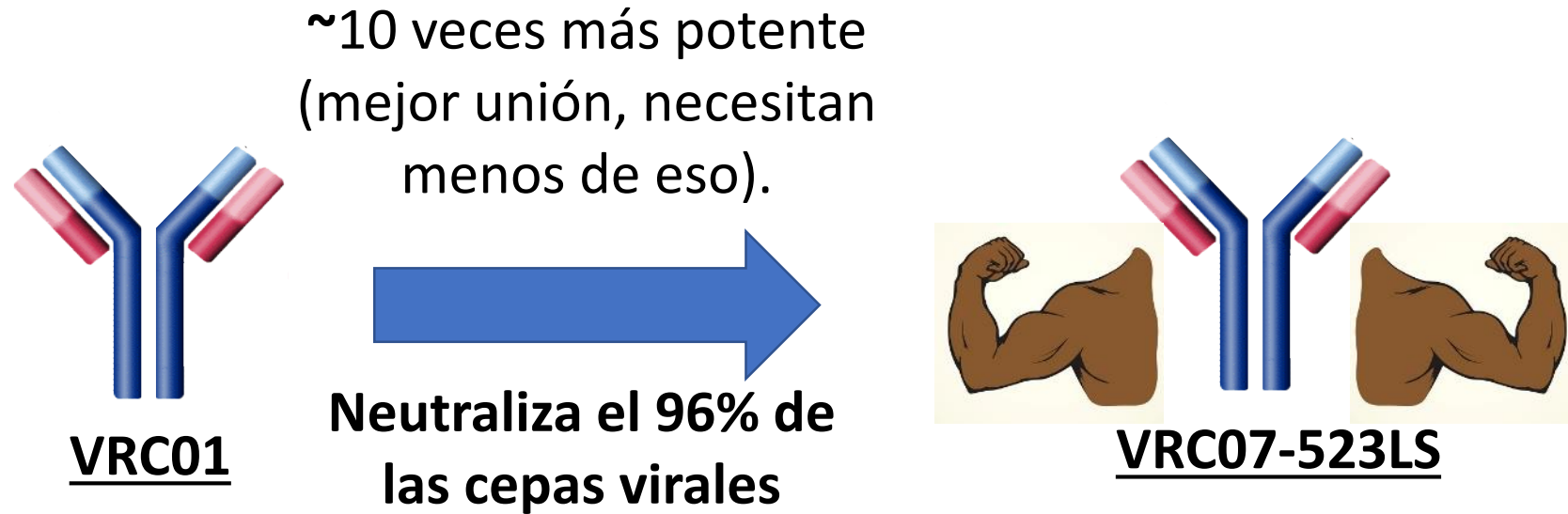
Estudios de AMP: VRC01

En el laboratorio, el VRC01 ha sido capaz de bloquear el VIH en aproximadamente el 90% de los diferentes tipos de enlace al sitio de unión CD4.



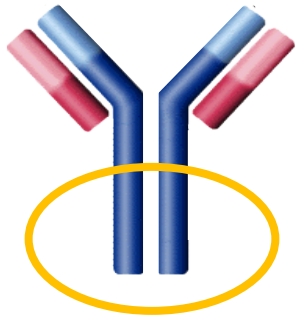
Elementos Claves	Información Clave
Propósito	• Seguridad y tolerancia • Eficacia
¿Que hay de especial?	• Primer estudio de eficacia usando mAbs para la prevención del VIH
ESQUEMA DEL ESTUDIO	• aleatorizado, controlado, doble ciego, 10 dosis (1 cada 8 semanas) via IV (10-30 mg/kg)
Participantes	• 1900 o 2700 mujeres MSM o transgénero (a riesgo de contraer el VIH)
Sitios	• 46 globalmente
Duración del estudio: 60 meses (incluye la inscripción y seguimiento)	

Estudio del HVTN 127/HPTN 087 VRC07-523LS



Con una vida media extendida por (mutación LS) por lo tanto, dura más tiempo en el torrente sanguíneo

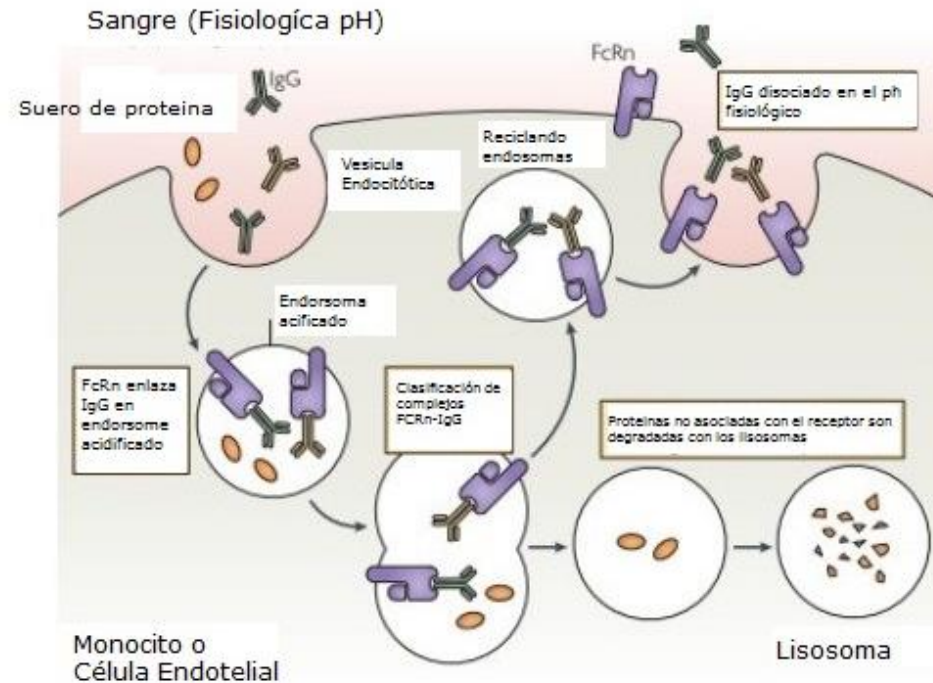
Estudio del HVTN 127/HPTN 087 VRC07-523LS



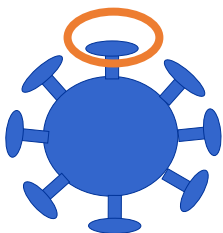
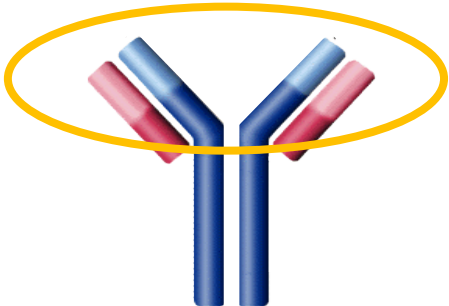
La mutación LS tiene lugar aquí

Ahora, el mAb puede unirse a los receptores Fc neonatal (FcRn), que recicla el mAb de vuelta al torrente sanguíneo.

Fcrn en Adultos

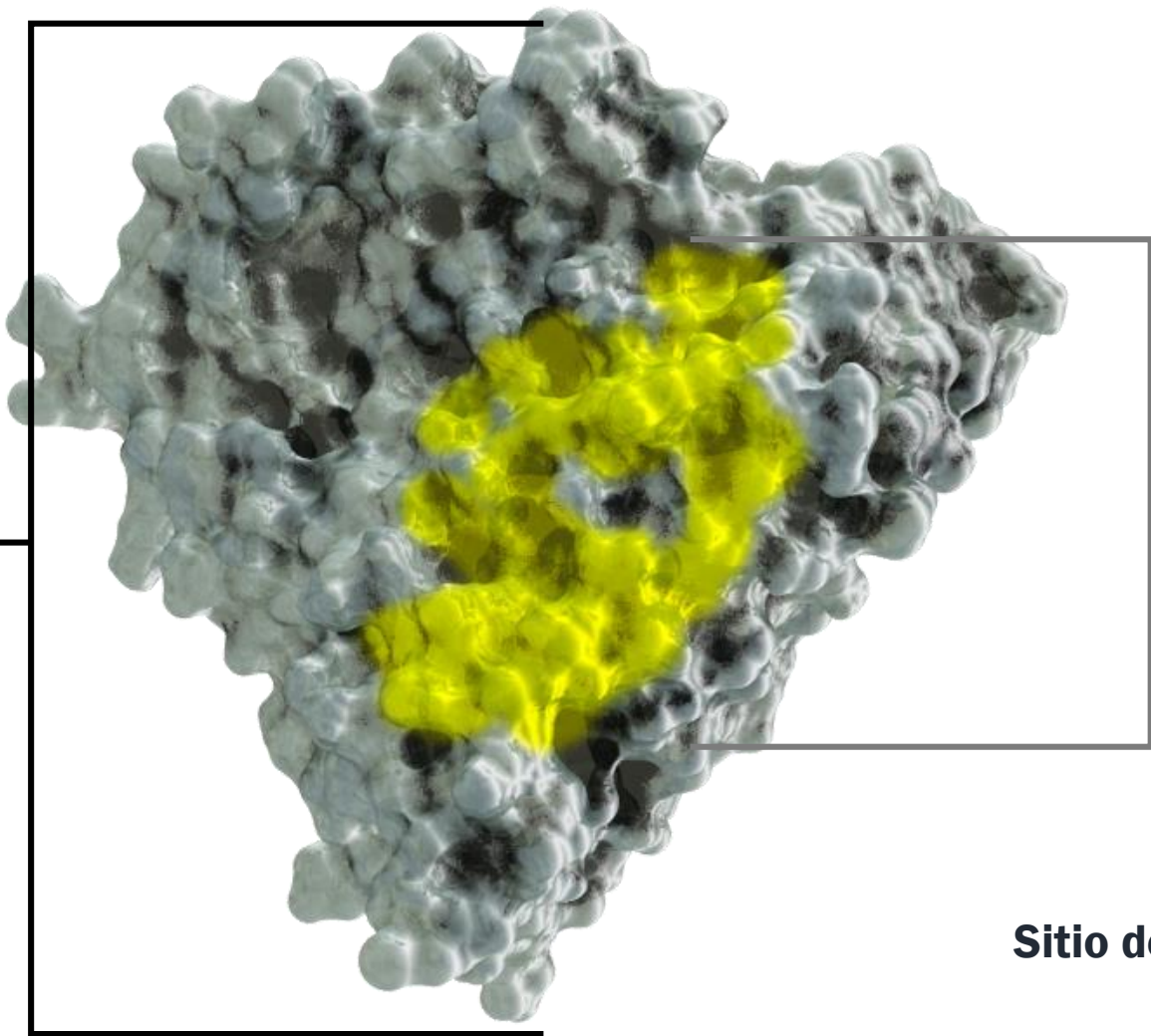


Las mutaciones de unión tiene
lugar aquí



gp120

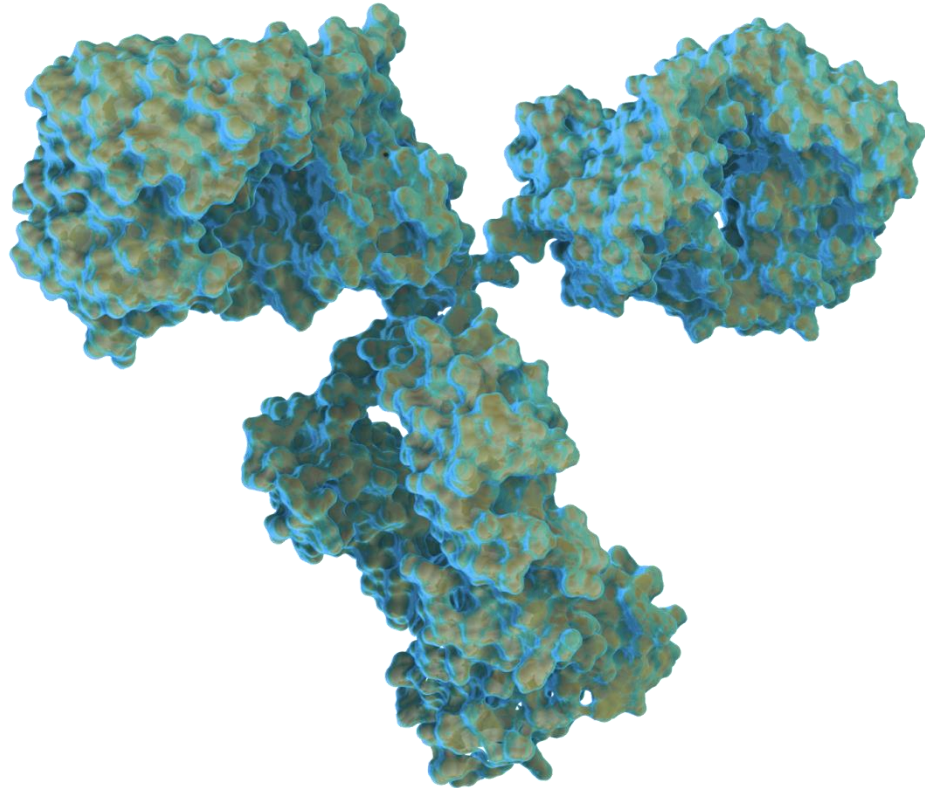
gp120 sitio de unión CD4



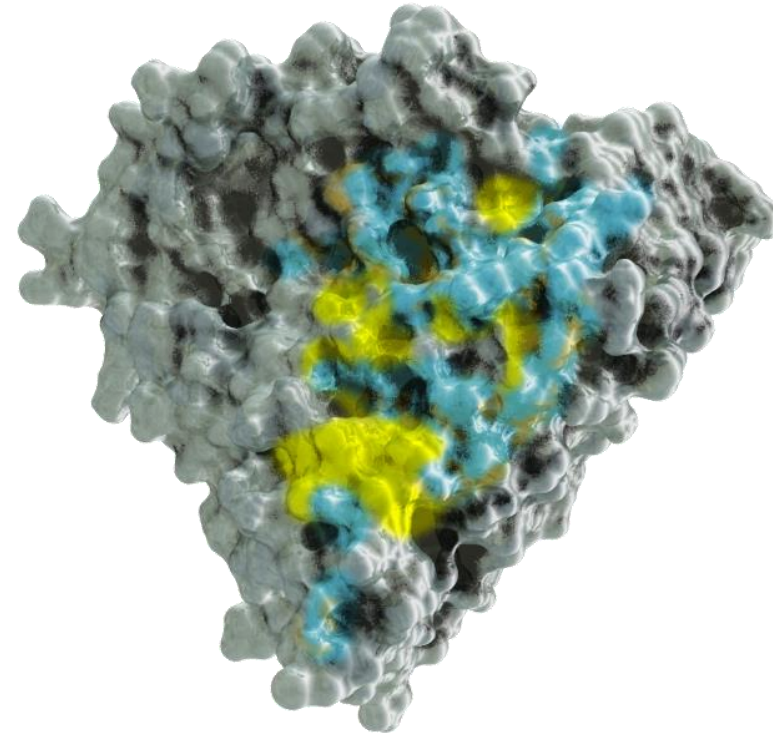
Sitio de unión
CD4:

Huella del VRC01

VRC01 mAb

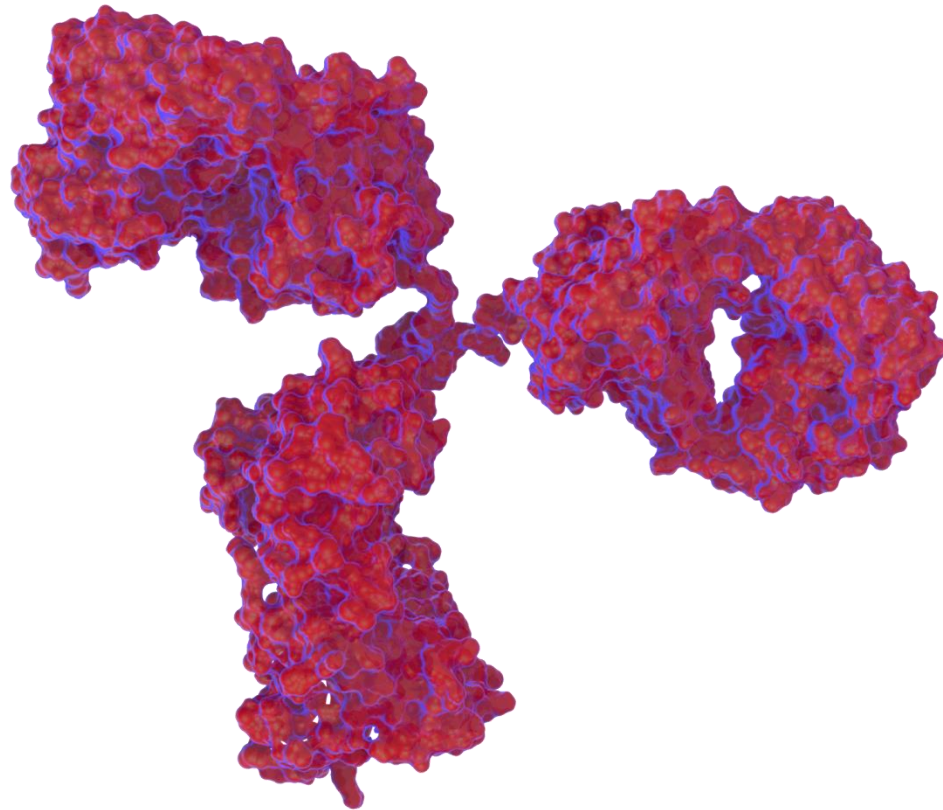


gp120

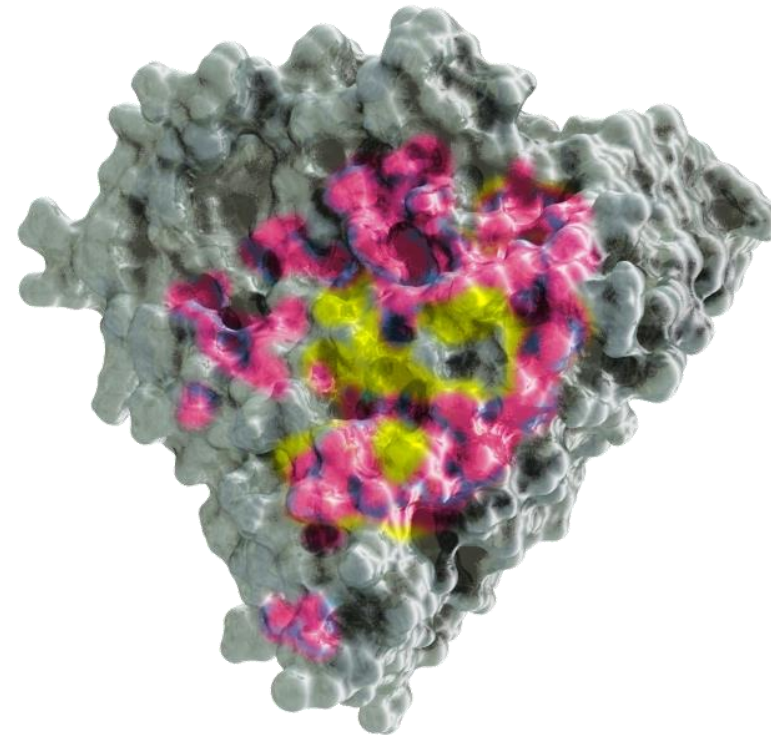


Huella del VRC07-523LS

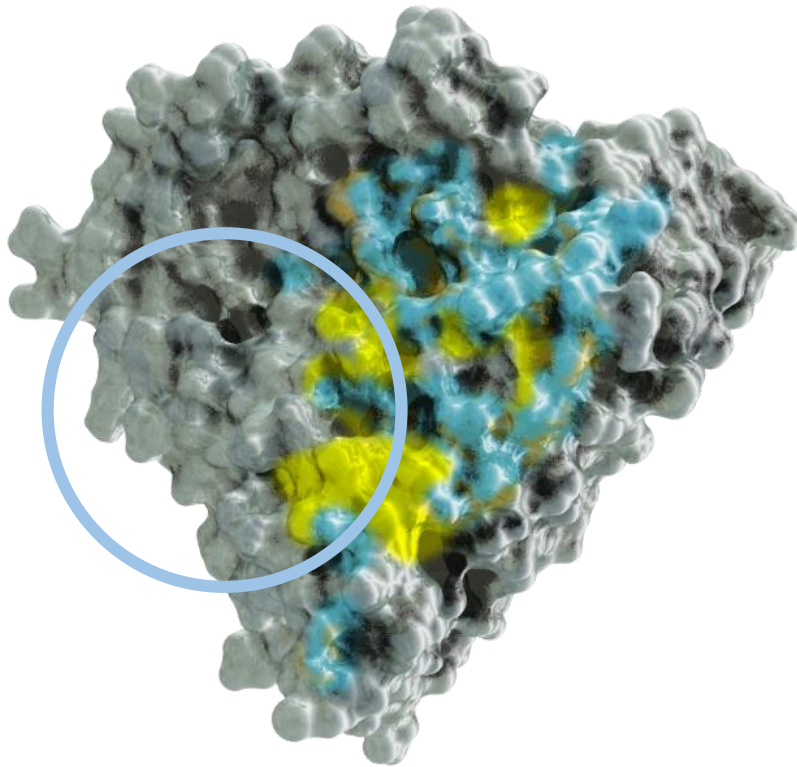
VRC07-523LS
mAb



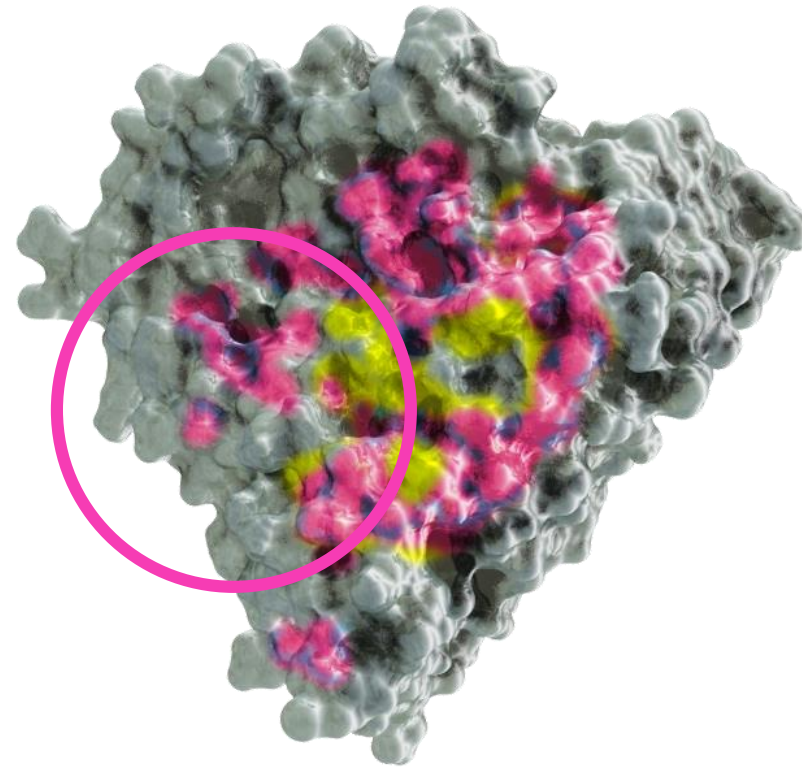
gp120



Cobertura VRC01 vs VRC07-523LS



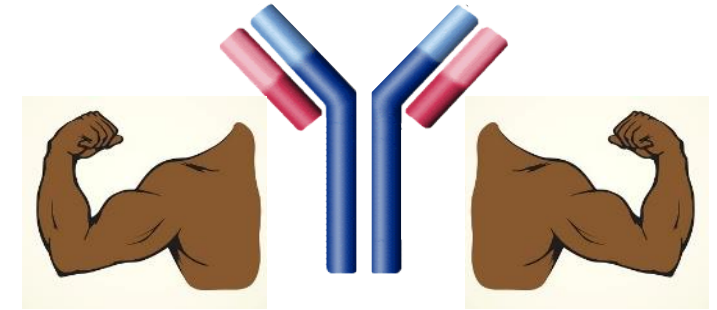
VRC01 mAb



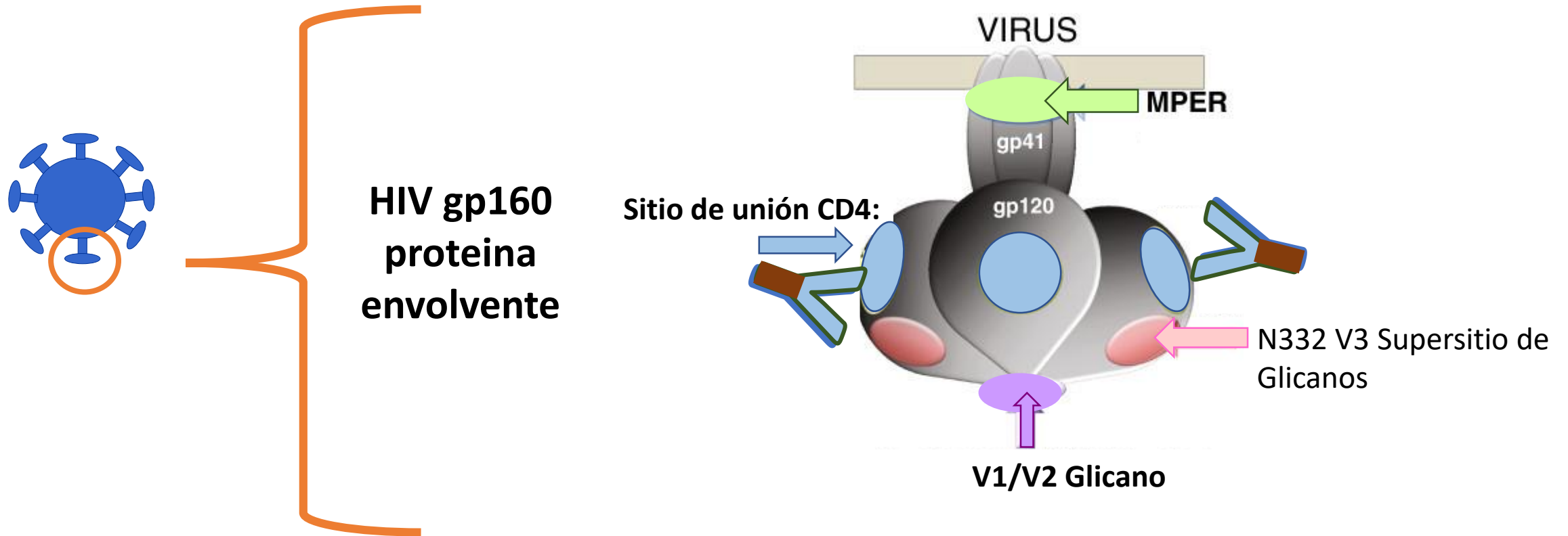
VRC07-523LS mAb

Estudio del HVTN 127/HPTN 087 VRC07-523LS

Elementos Claves	Información Clave
Propósito	• Seguridad y tolerancia • Las concentraciones séricas (pK, vinculante, neutralizando la actividad) y el desarrollo de anticuerpos anti-droga (ADA)
¿Que hay de especial?	• Más amplio (neutraliza los más aislados de VIH-1), más potentes y con más tiempo de vida media de VRC01
ESQUEMA DEL ESTUDIO	• Aleatorio, multi-dosis (5 dosis de 16 semanas aparte), dosis que van via IV (2.5 - 20 mg/kg), SC (2,5 - 5,0 mg/kg) y IM (2.5 mg/kg)
Participantes	• 124 adultos sanos de bajo riesgo para el VIH
Sitios	• 7 sitios (Suiza, Atlanta, Birmingham, Boston (2), Chapel Hill y Nueva York).
Duración del estudio: 32 meses (incluye la inscripción y seguimiento)	

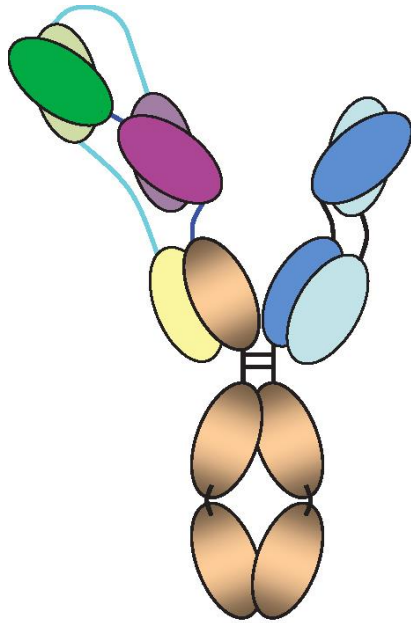


VRC01 y VRC07-523LS unido al CD4 sitio vinculante



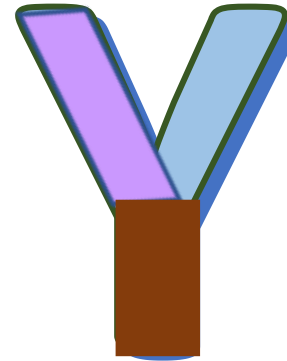
SAR441236 (trispecific mAb)

- Compuesto de piezas procedentes de tres diferentes mAbs
- Se une al VIH en tres lugares únicos



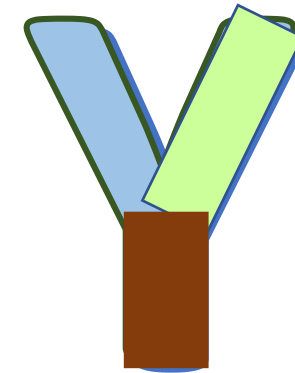
V1/V2
Glicano

CD4



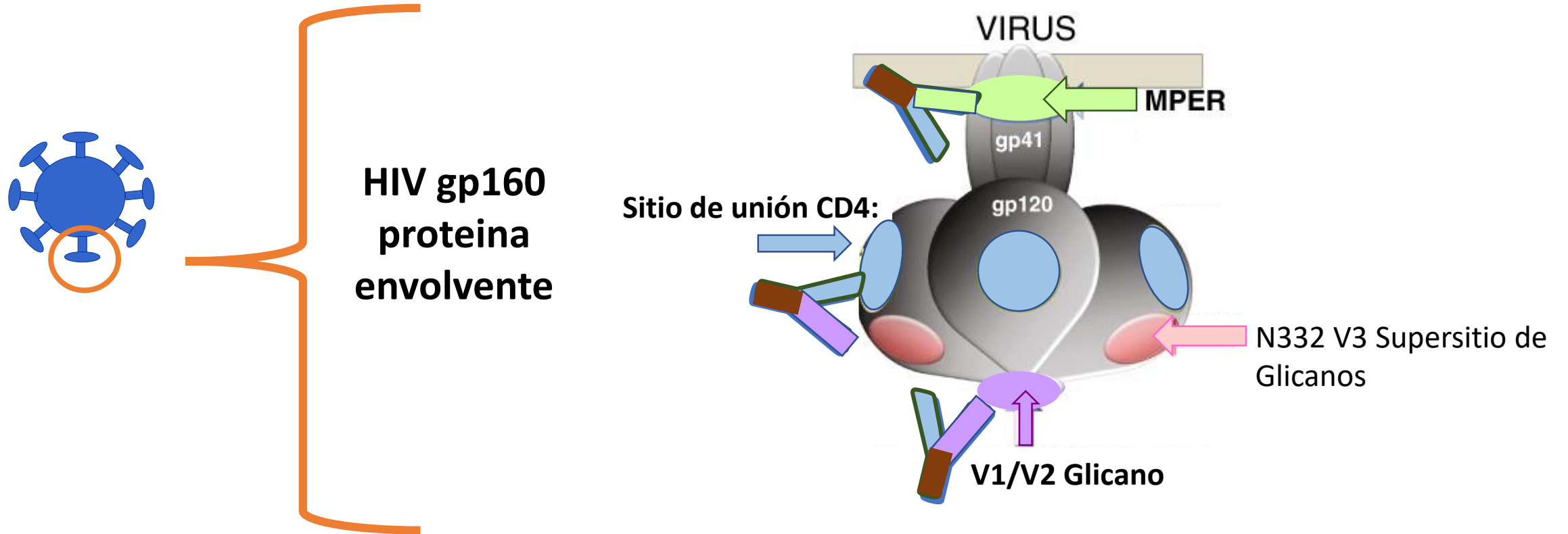
Frontal

MPER



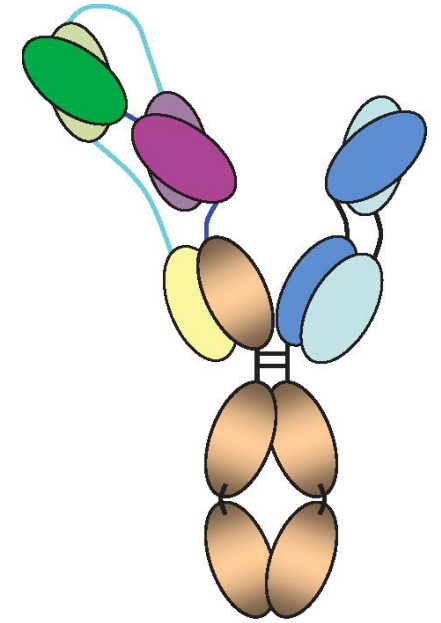
Trasero

SAR441236 (trispesífico mAb) se une en 3 lugares únicos

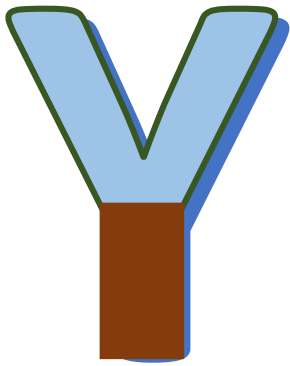


HVTN 129/HPTN 088: Trispecific mAb

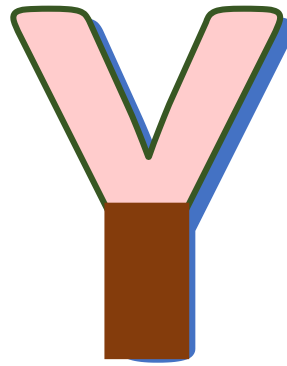
Elementos Claves	Información Clave
Propósito	• Propósito • Las concentraciones séricas (pK, vinculante, neutralizando la actividad) y el desarrollo de anticuerpos anti-droga (ADA)
¿Que hay de especial?	• MAb único diseñado para vincular el VIH en tres ubicaciones (Sitio de unión CD4, epítipo MPER y epítipo V1/V2)
ESQUEMA DEL ESTUDIO	• Parte A: Aleatorizado, escalada de dosis única (1-30 mg/kg IV y 3 mg/kg SC), sin ningún placebo (30 participantes) • Parte B: Aleatorizado, tres dosis (por 12 semanas) de 3 y 30 mg/kg IV), incluye el placebo (48 participantes)
Participantes	• 78 adultos sanos de bajo riesgo para el VIH
Sitios	• 6 lugares de Estados Unidos (Los Angeles, Atlanta, Newark, Filadelfia, San Francisco y Rochester)
Duración del estudio: Parte A: 12 M de seguimiento, Parte B: 18 M de seguimiento, Parte B:	



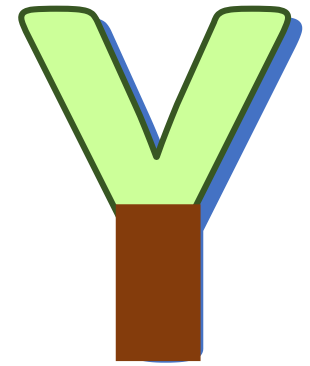
Otra forma de enlazar más sitios del VIH es utilizar más mAbs



CD4

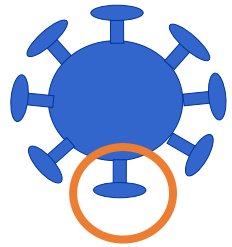


N332
Supersitio de
Glicanos (V3)

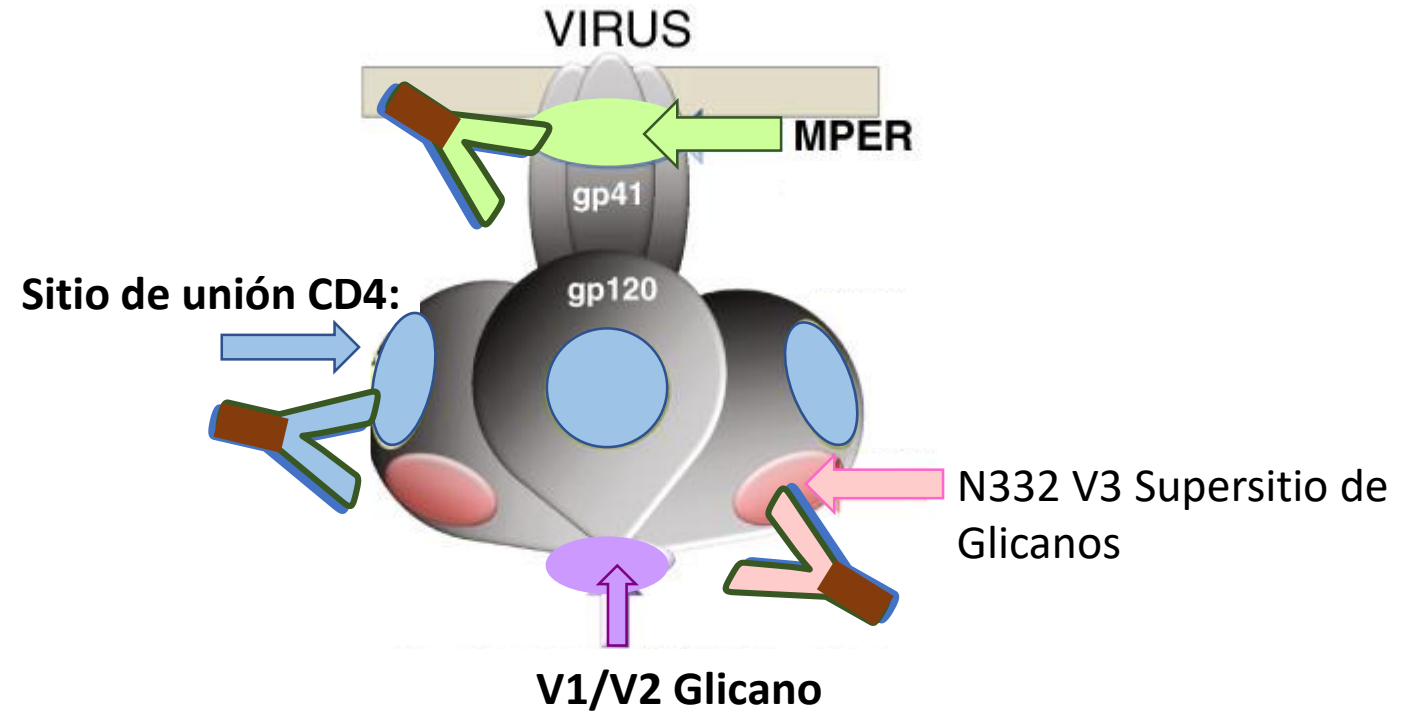


MPER

Varios mAbs unidos en varias ubicaciones



HIV gp160
proteína
envolvente

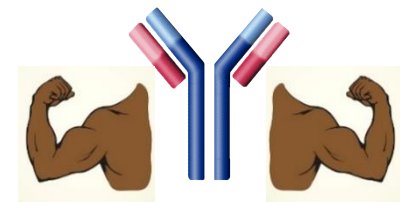
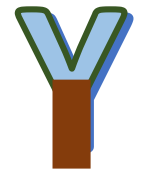
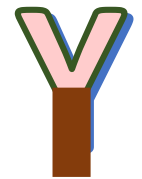
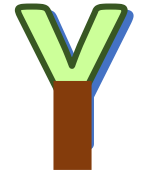


Las ventajas potenciales del trispecifico y la combinación de acercamiento a los mAb

- fragmentos de MAbs o mAb pueden elegirse de modo que las cepas resistentes del VIH a una son sensibles a los demás
- Aumenta la respiración, teóricamente, estos podrían ser eficaces contra el 99% de las cepas del VIH
- Puede prevenir el escape viral (el virus muta y los mAbs ya no funcionan)

HVTN 130/HPTN 089: Triple Combo

Elementos Claves	Información Clave
Propósito	• Seguridad y tolerabilidad del doble (VRC07 -523LS con PGT121, PGDM1400 o 10-1074) o triples (la primera en seres humanos para todas las combinaciones) • Concentraciones séricas (pK, vinculantes y neutralizar la actividad) de combinaciones dobles y triples via IV y SC
¿Que hay de especial?	• Muchas cepas de VIH que son resistentes a uno son sensibles a la(s) otra(s) • Teóricamente, podría ser eficaz contra el 99% de las cepas del VIH-1
ESQUEMA DEL ESTUDIO	• Parte A: Doble ciego, aleatorizado, de dosis única de combinaciones dobles (20 a 20 mg/kg), IV (18 participantes) • Parte B: Etiqueta abierta, combinaciones triples, dos dosis con (4 meses de diferencia) (10 10 10 [IV], 20 20 20 [IV] o 5 3 3 [SC]) (36 participantes)
Participantes	• 54 adultos sanos de bajo riesgo para el VIH
Sitios	• 4 lugares en Estados Unidos (New York (x2), Nashville y Boston)
Duración del estudio: Parte A: 12 M de seguimiento, Parte B: 16 M de seguimiento	



Preguntas y Respuestas