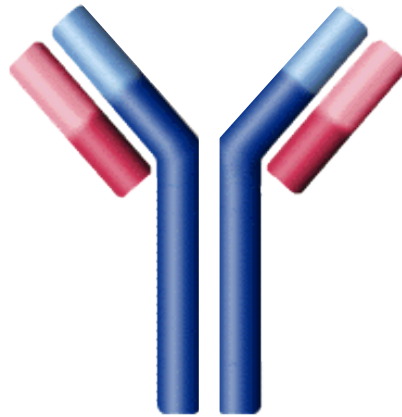
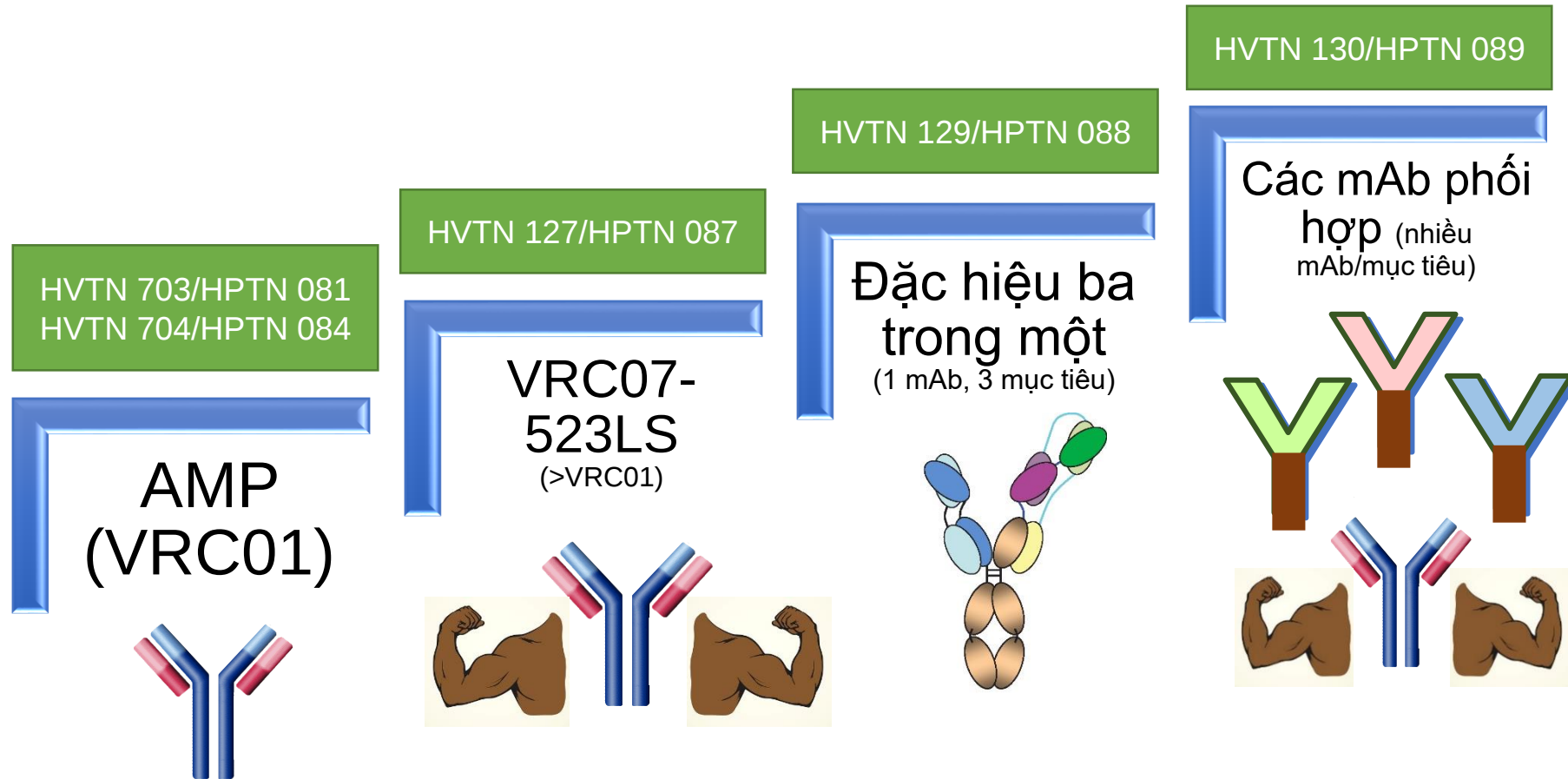


Tổng quan về Danh mục Nghiên cứu Chung về HVTN/HPTN



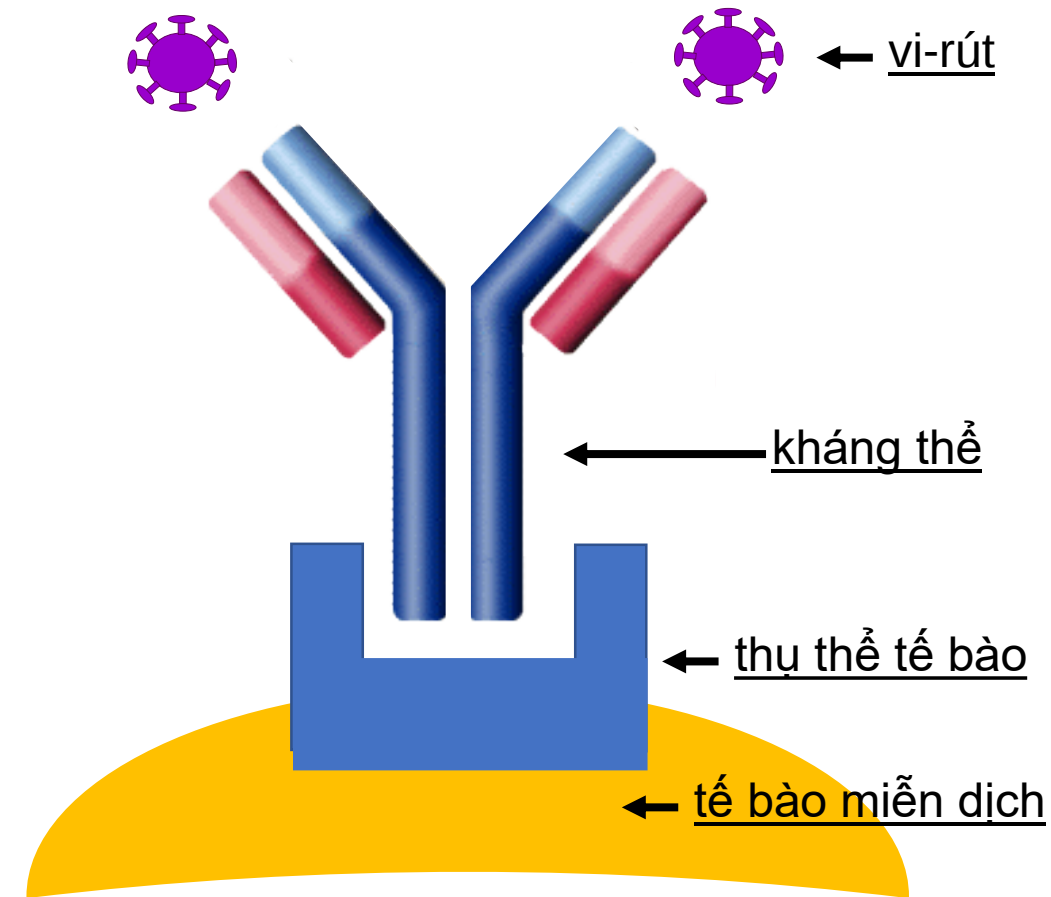
Tiến sĩ Theresa Gamble
HPTN LOC
Ngày 15 tháng 5 năm 2018

Danh mục HVTN/HPTN mAb Chung



Kháng thể là gì?

- Một phân tử protein phức hợp do hệ miễn dịch tạo ra
- Được tìm thấy dưới dạng trôi nổi tự do trong dòng máu và hệ bạch huyết và liên kết với các tế bào B
- "Dính" ở cả hai đầu – một đầu gắn với các mục tiêu ngoại lai (như vi-rút) và đầu kia gắn với các thụ thể tế bào



Kháng thể có nhiệm vụ gì?

- Thông thường con người tự tạo ra kháng thể để phòng chống bệnh tật
- Cũng có thể đưa kháng thể vào cơ thể người để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh

<u>VI-RÚT</u>	<u>MÔ TẢ SẢN PHẨM</u>	<u>CHỈ ĐỊNH</u>
Bệnh sởi	Gamma globulin ở người cô đặc	Phòng ngừa
Bệnh bại liệt	Gamma globulin ở người cô đặc	Phòng ngừa
CMV	Globulin Miễn dịch Cytomegalovirus	Phòng ngừa
Viêm gan A	Globulin huyết thanh miễn dịch (ISG)	Phòng ngừa (đi du lịch)
Viêm gan B	Globulin Miễn dịch Viêm gan B	Sau Phơi nhiễm
Bệnh dại	Globulin Miễn dịch Bệnh dại	Sau Phơi nhiễm
RSV	Kháng thể đơn dòng (palivizumab) để dự phòng cho trẻ sơ sinh có nguy cơ cao	Phòng ngừa ở Trẻ sơ sinh có Nguy cơ Cao
VZ	Globulin Miễn dịch Varicella Zoster	Sau Phơi nhiễm

Cuộc đua Sinh tử

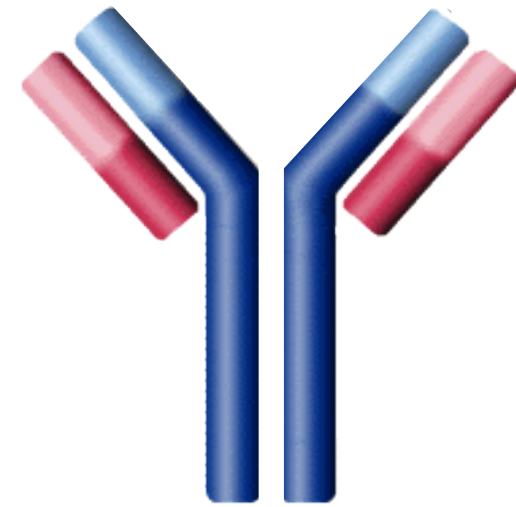
- Vào năm 1925, 20 người điều khiển và 150 chú chó kéo xe đã chạy quãng đường 674 dặm trong 5,5 ngày để mang **kháng thể đông lạnh** tới Nome, Alaska, cứu sống thị trấn khỏi dịch bệnh bạch hầu.



← Đây là Togo, chú chó kéo xe đầu đàn, giỏi lắm!

Kháng thể và HIV

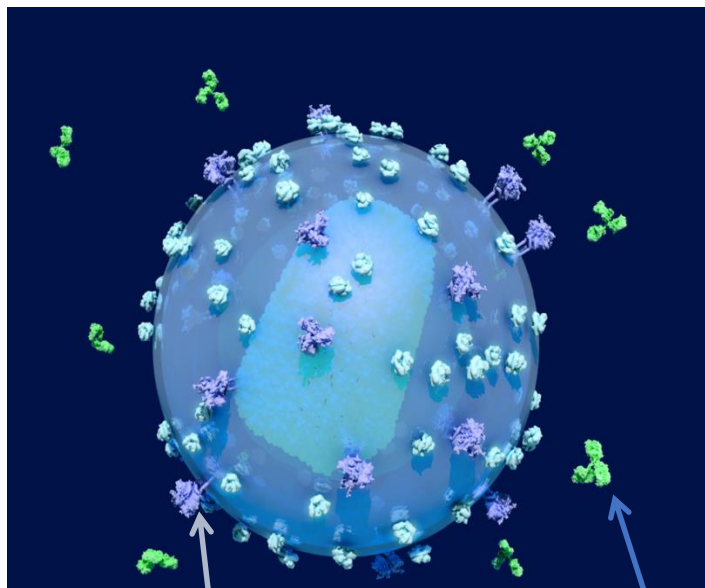
- Phòng ngừa qua Trung gian Kháng thể
- Đây là ý tưởng sử dụng **kháng thể** được tạo ra trong phòng thí nghiệm và đưa trực tiếp vào cơ thể người, nghĩa là sử dụng cách tiêm truyền tĩnh mạch (IV), để **phòng ngừa** nhiễm HIV



Làm cách nào các kháng thể có thể chống lại HIV?

VÔ HIỆU HÓA

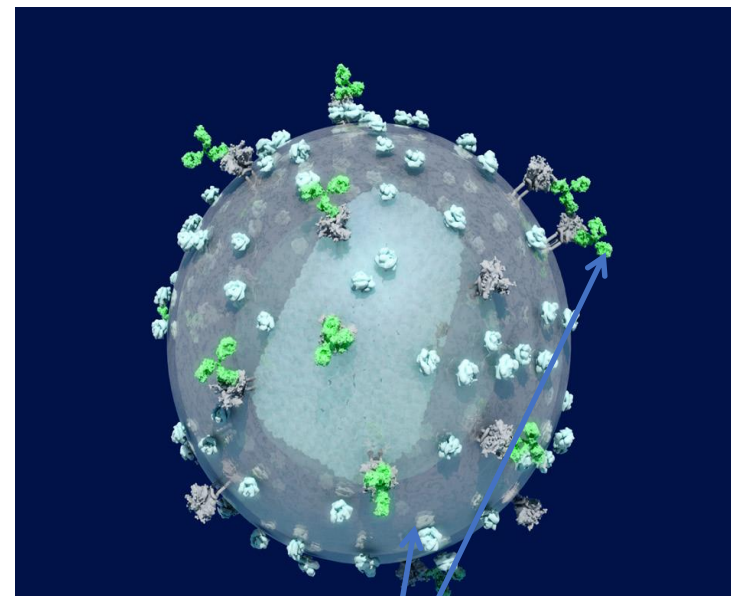
Kháng thể liên kết với HIV và chặn không cho vi-rút này gắn vào tế bào vật chủ



HIV gp120

Kháng thể

ĐANG VÔ
HIỆU HÓA



Kháng thể liên kết với HIV gp120

Cảm ơn Lisa Donohue đã cung cấp những hình ảnh này.

Làm cách nào các kháng thể có thể chống lại HIV?

OPSONIN HÓA ("phết bơ lên miếng bánh mì")

Kháng thể liên kết với HIV, sau đó liên kết với các đại thực bào; sau đó các đại thực bào sẽ ăn HIV

đại thực bào

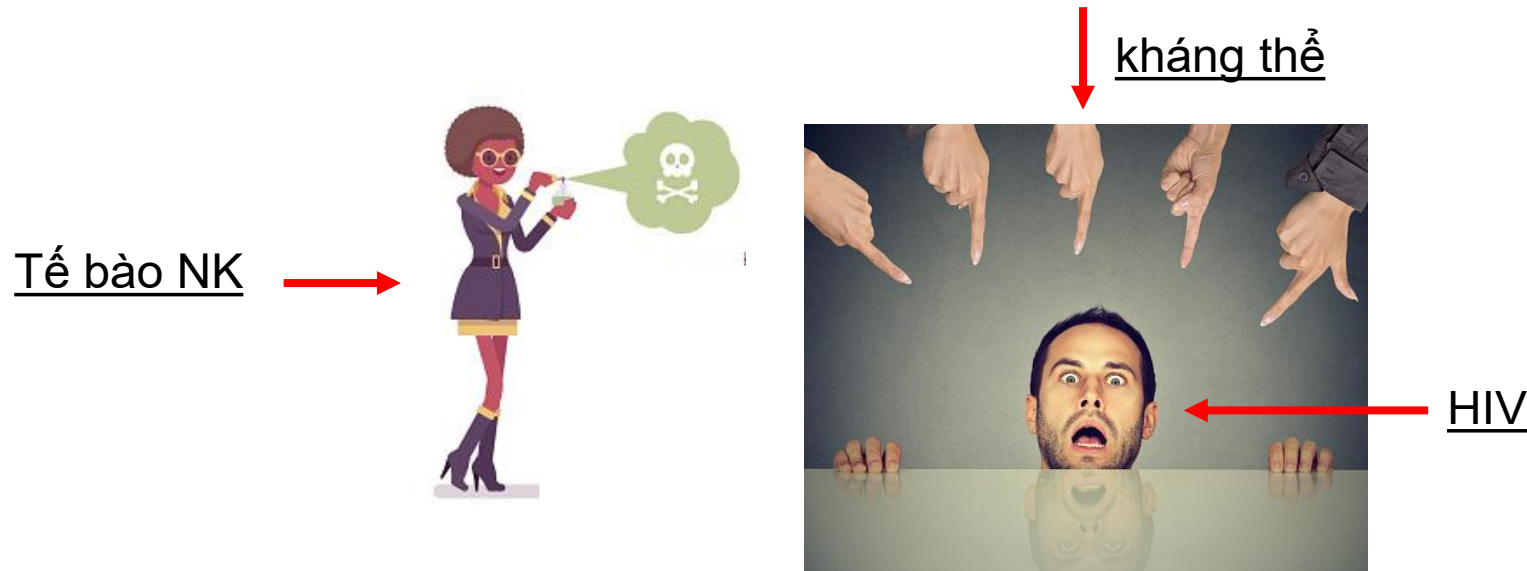


kháng thể liên kết với
HIV

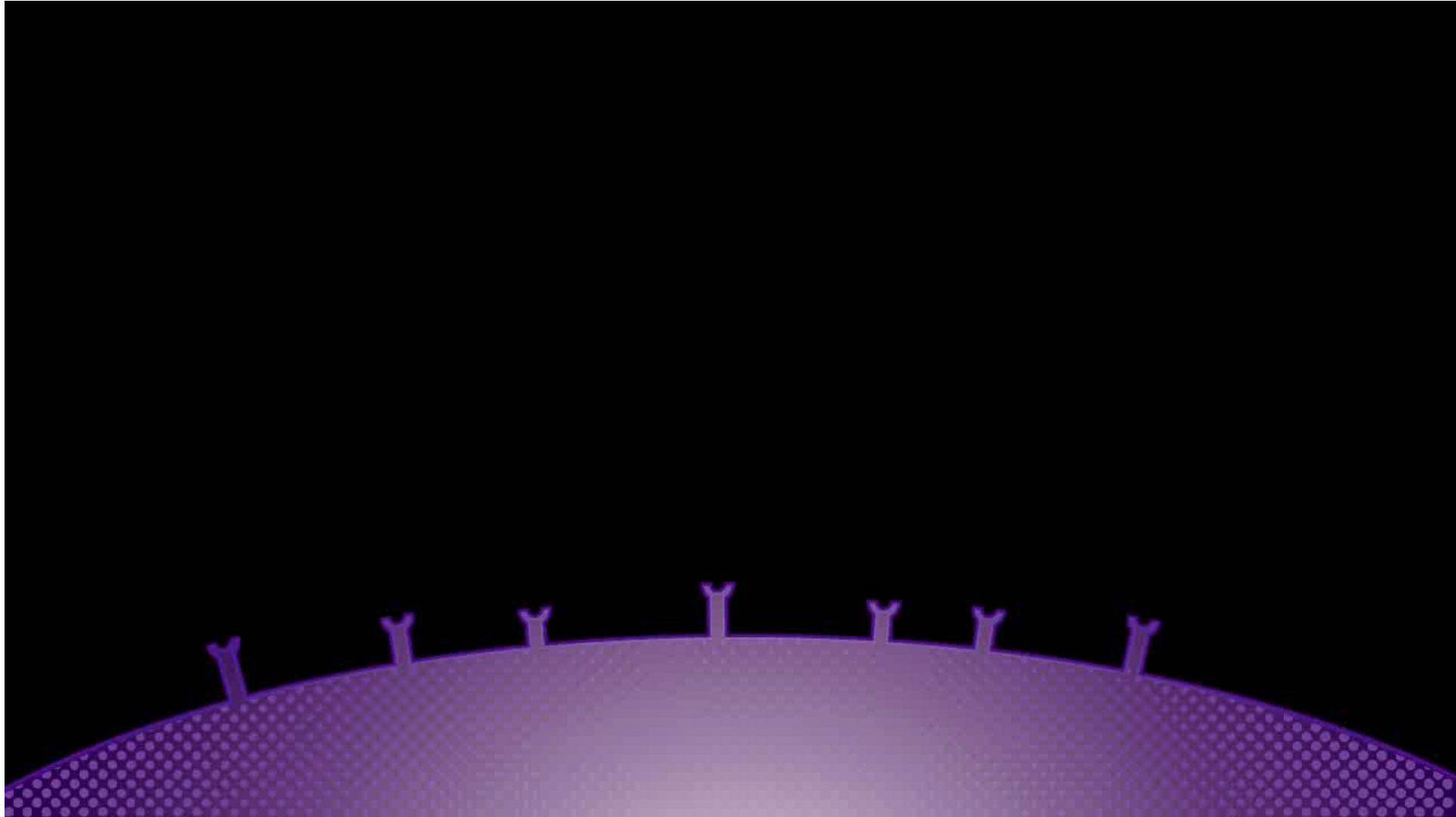
Làm cách nào các kháng thể có thể chống lại HIV?

GÂY CẢM ỨNG ("tìm kiếm sát thủ")

Kháng thể liên kết với HIV, sau đó liên kết với các tế bào tiêu diệt tự nhiên (natural killer, NK); sau đó các tế bào NK phóng ra "chất độc" để giết HIV

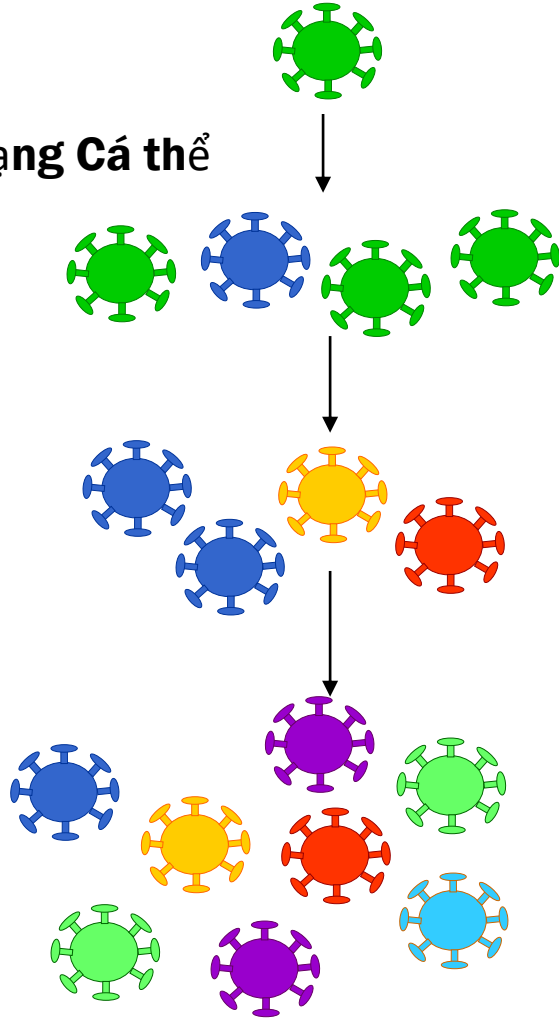


Vô hiệu hóa bằng kháng thể chống lại HIV



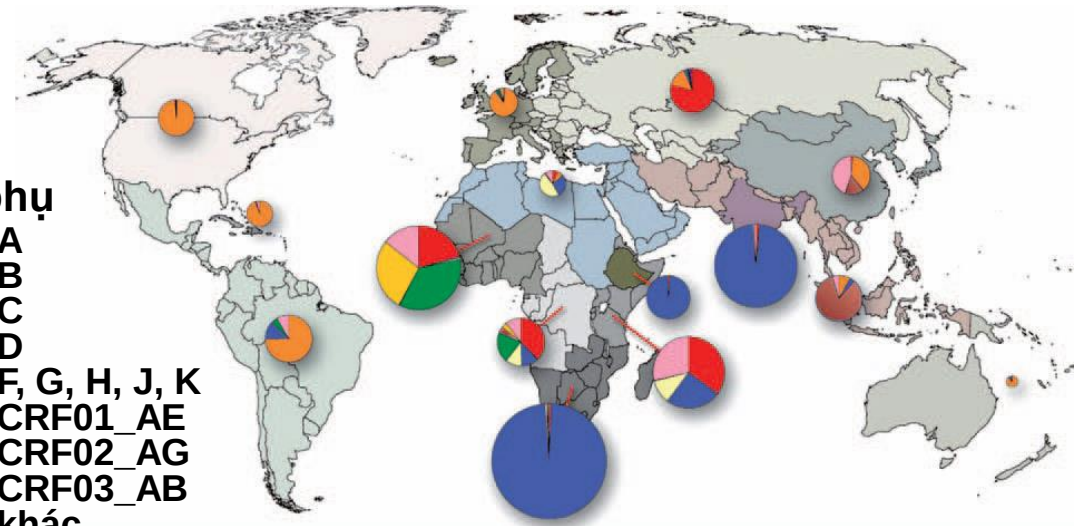
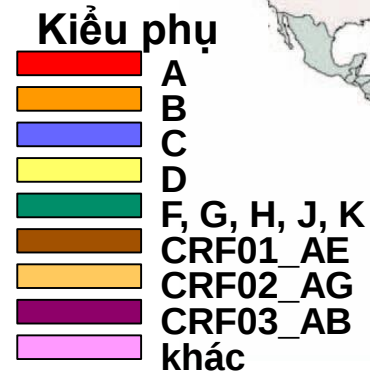
Kháng thể vô hiệu hóa **diện rộng** (bnAb) là gì?

Tính đa dạng Cá thể



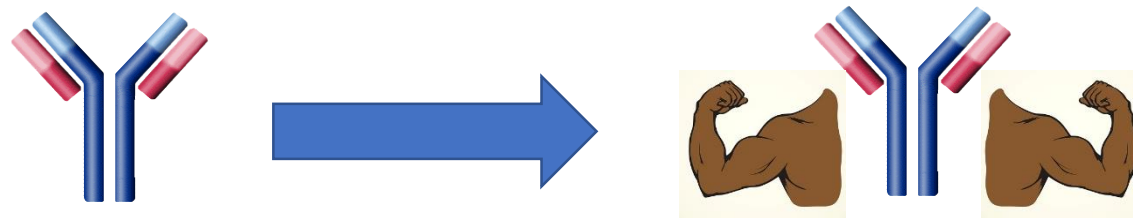
Một kháng thể vô hiệu hóa nhiều loại hoặc chủng HIV khác nhau.

Tính đa dạng Chung



Các bnAb từ đâu ra?

- Một số cá nhân cuối cùng đã tạo ra các bnAb chống lại HIV, nhưng quá muộn để ngăn ngừa nhiễm bệnh.
- Các bnAb do cơ thể người tạo ra này có thể được sử dụng vì chúng được chỉnh sửa hoặc có thể được chỉnh sửa để cải thiện độ rộng và độ hiệu quả (liên kết tốt hơn với nhiều biến thể của vi-rút hơn)



Kháng thể **đơn dòng** (mAb) là gì?

- Một loại kháng thể duy nhất ("nhân bản") thường được tìm thấy trong máu của người không tiến triển lâu dài, sau đó được tạo ra trong phòng thí nghiệm
- Liên kết với các phần khác nhau của protein màng HIV gp120

N332 Glycan Supersite:
PGT121, PGT128, 10-1074

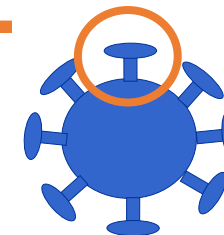
V1V2 Glycan:
PG6, PG16, CH01-04, PGT141-45, PGDM1400, CAP256-VRC26

Vùng Liên kết CD4:
VRC01, PG04, CH31, VRC07-523LS,
3BNC117, 12A12, CH103

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

gp41 MPER:
2F5, 4E10, 10e8

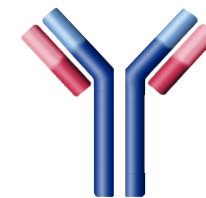
Protein
màng của
HIV gp160



Cảm ơn các nhóm Subramaniam, Kwong, và Wilson.

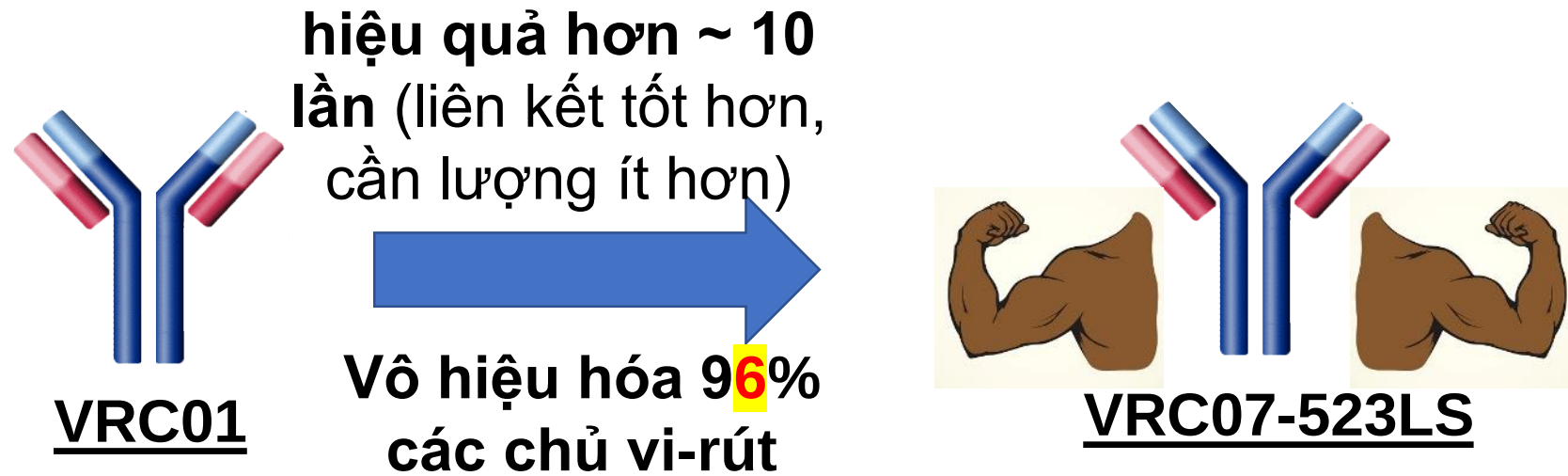
Các Nghiên cứu AMP: VRC01

Trong phòng thí nghiệm, VRC01 đã có thể chặn HIV ở khoảng 90% các loại khác nhau bằng cách liên kết với vùng liên kết CD4.



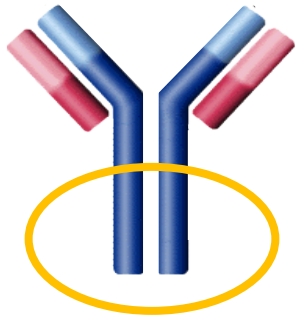
Các Yếu tố Chính	Thông tin Quan trọng
Mục đích	• Độ an toàn và khả năng dung nạp • Tính hiệu quả
Có gì đặc biệt	• Nghiên cứu đầu tiên về tình hiệu quả sử dụng mAB để phòng ngừa HIV
Thiết kế Nghiên cứu	• Ngẫu nhiên, đối chứng, mù đôi, 10 liều (8 tuần một liều) qua tĩnh mạch (10-30 mg/kg)
Đối tượng tham gia	• 1900 phụ nữ hoặc 2700 MSM hoặc người chuyển giới (có nguy cơ nhiễm HIV)
Điểm nghiên cứu	• 46 điểm trên toàn cầu
Thời gian Nghiên cứu: 60 tháng (bao gồm giai đoạn tuyển chọn và theo dõi)	

HVTN 127/HPTN 087: VRC07-523LS



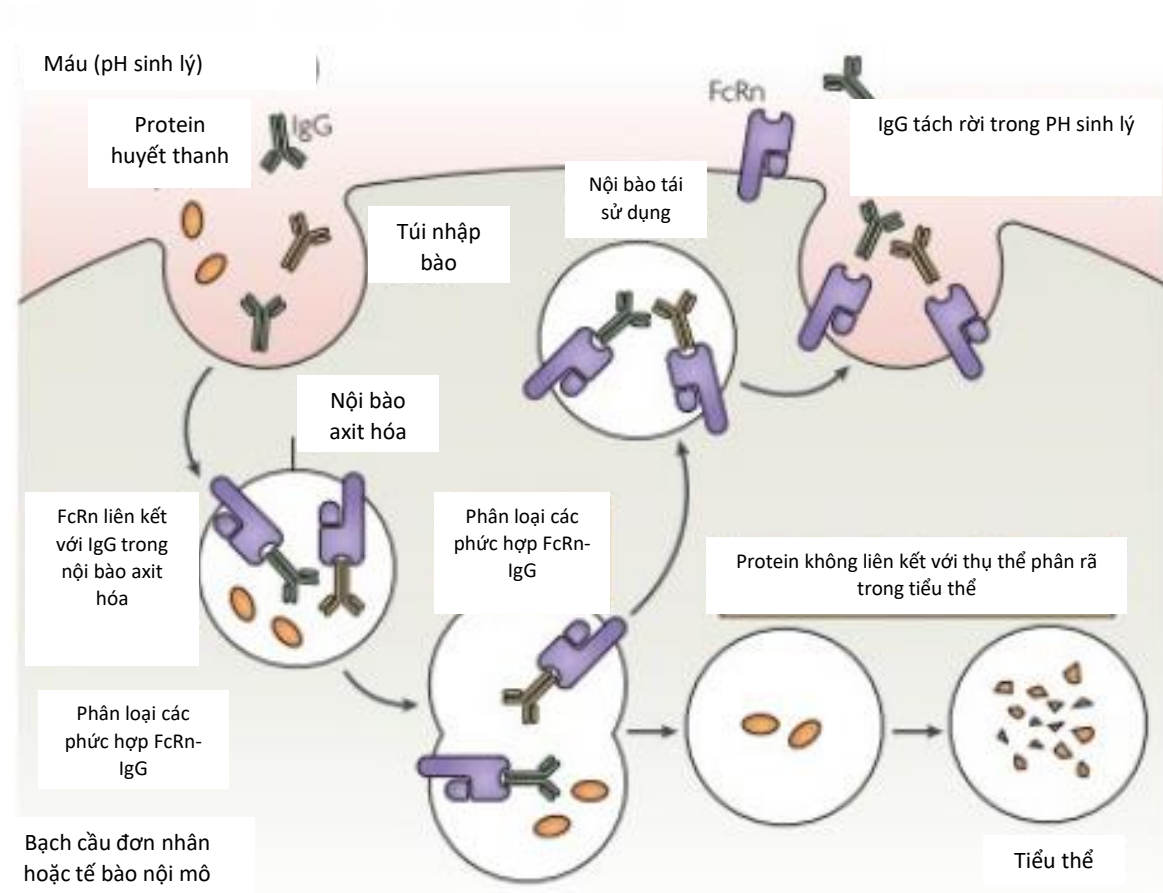
Thời gian bán hủy kéo dài (đột biến LS) – vì thể tồn tại lâu hơn trong dòng máu

HVTN 127/HPTN 087: VRC07-523LS

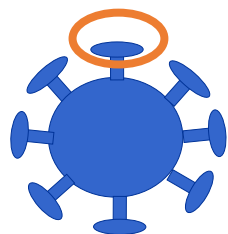
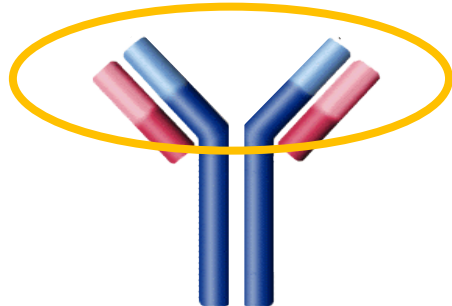


Đột biến LS diễn ra ở đây

Giờ đây mAb có thể liên kết với thụ thể FC sơ sinh (FcRn) để đưa mAb trở lại dòng máu.

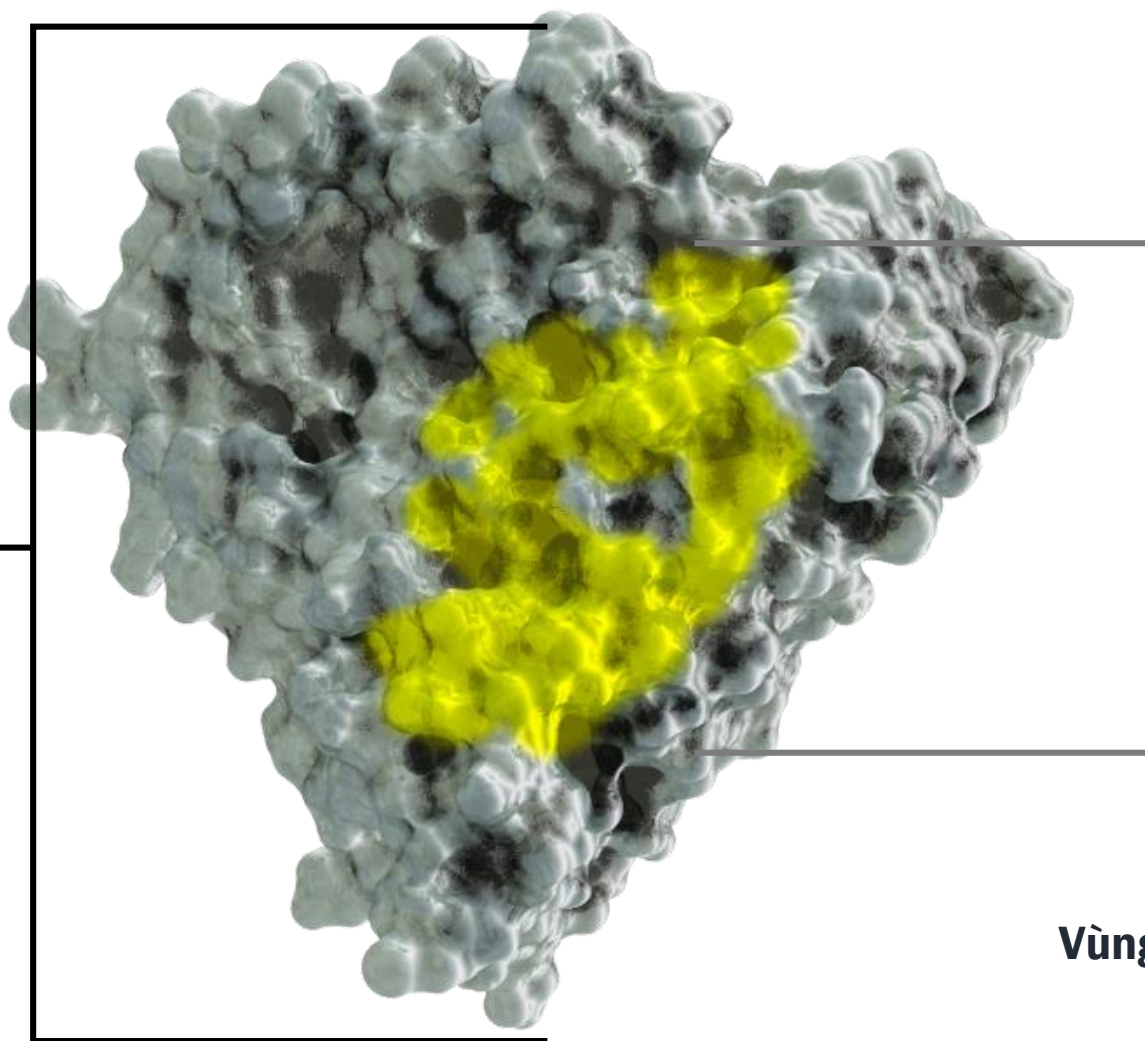


Đột biến liên kết diễn ra ở
đây



gp120

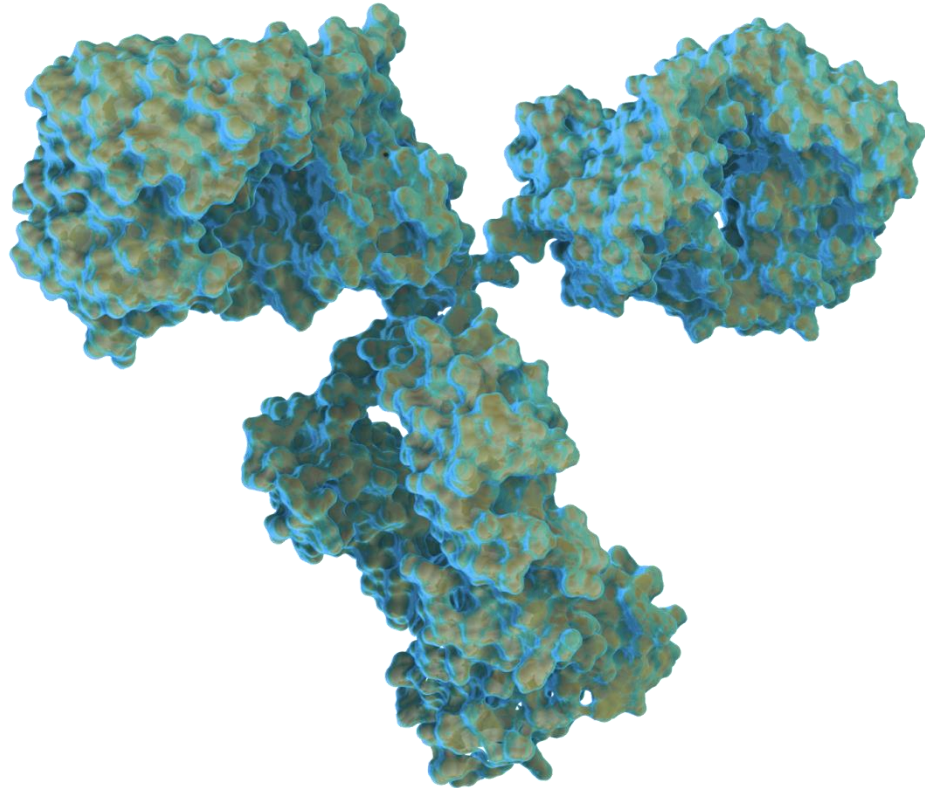
vùng Liên kết CD4 gp120



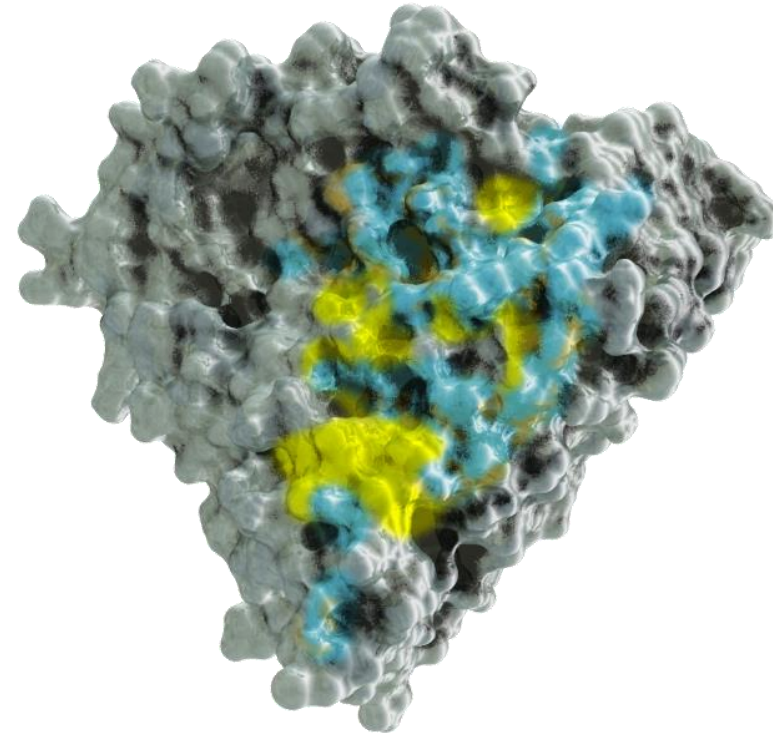
Vùng Liên kết
CD4

Dấu ấn VRC01

VRC01 mAb

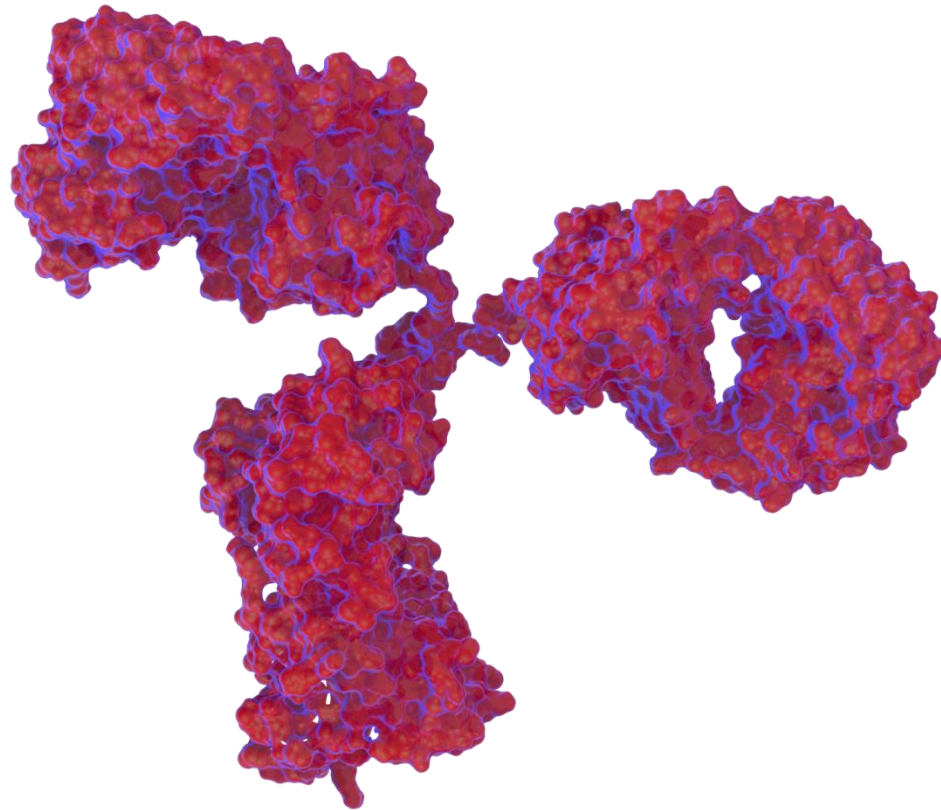


gp120

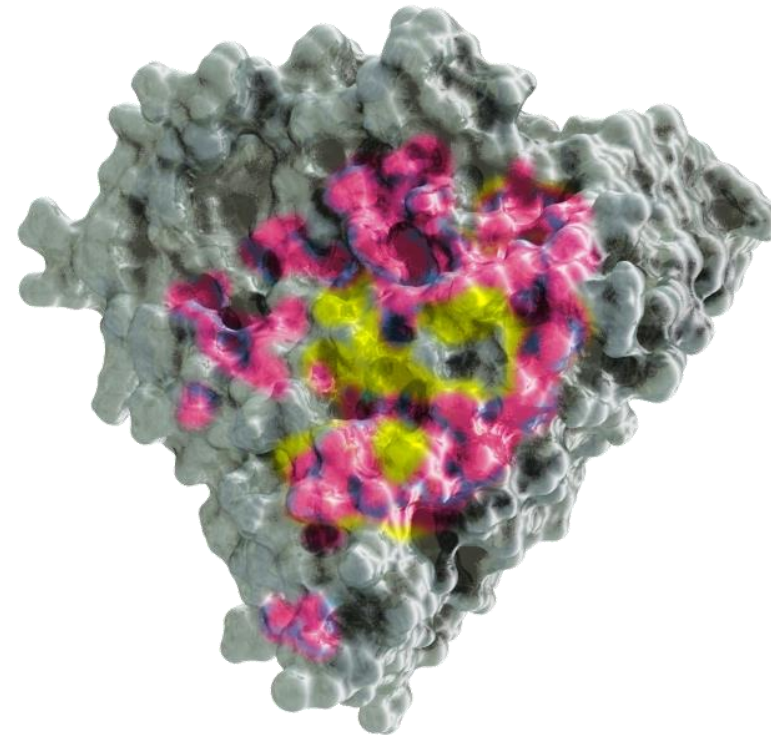


Dấu ấn VRC07-523LS

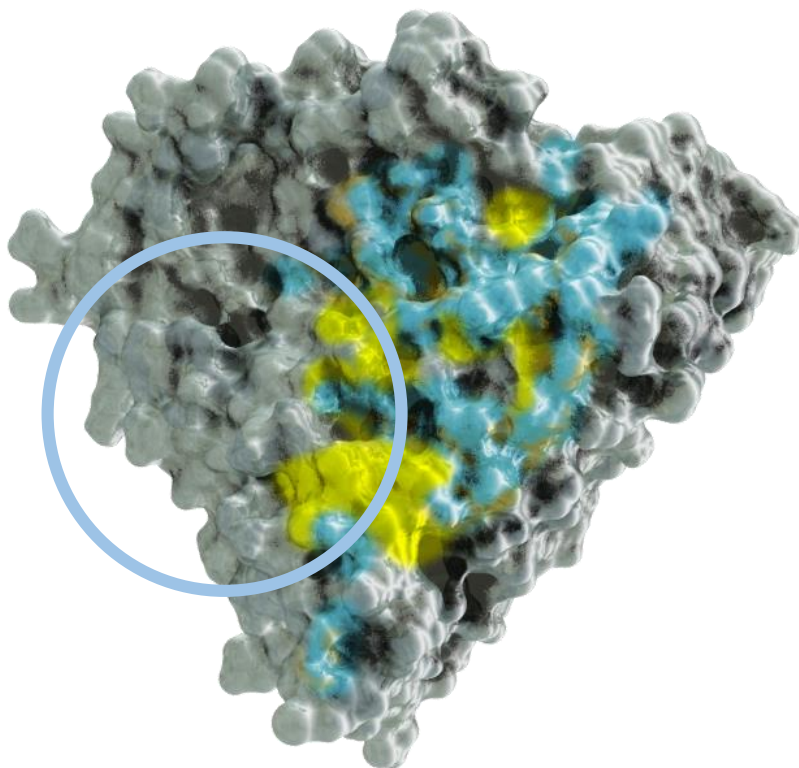
VRC07-523LS
mAb



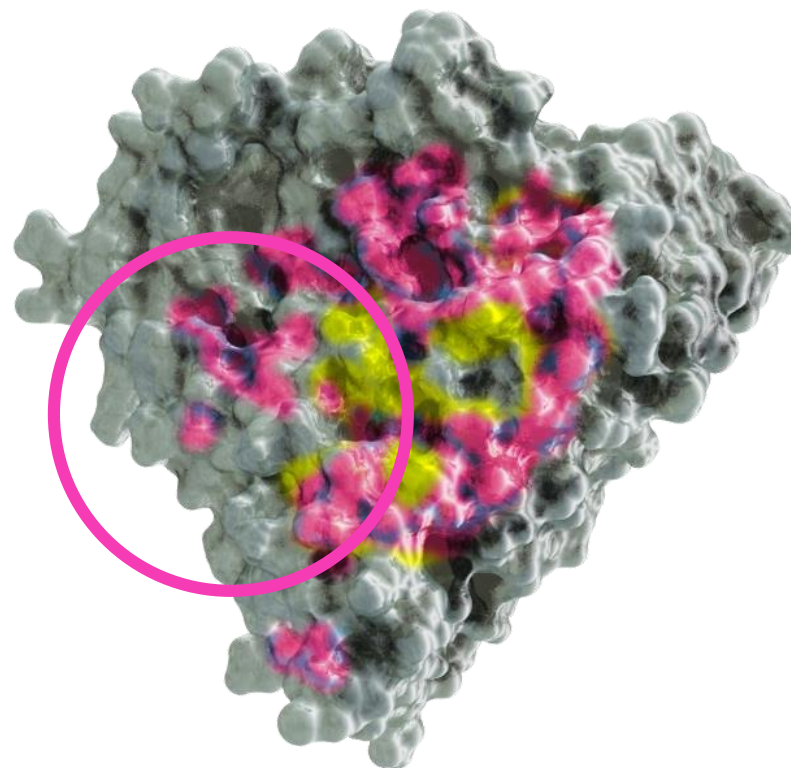
gp120



Độ bao phủ của VRC01 so với VRC07-523LS



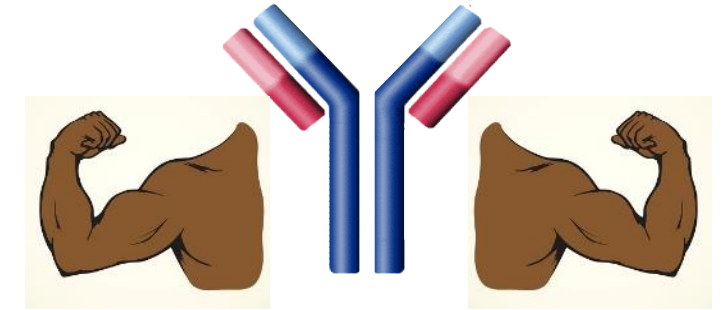
VRC01 mAb



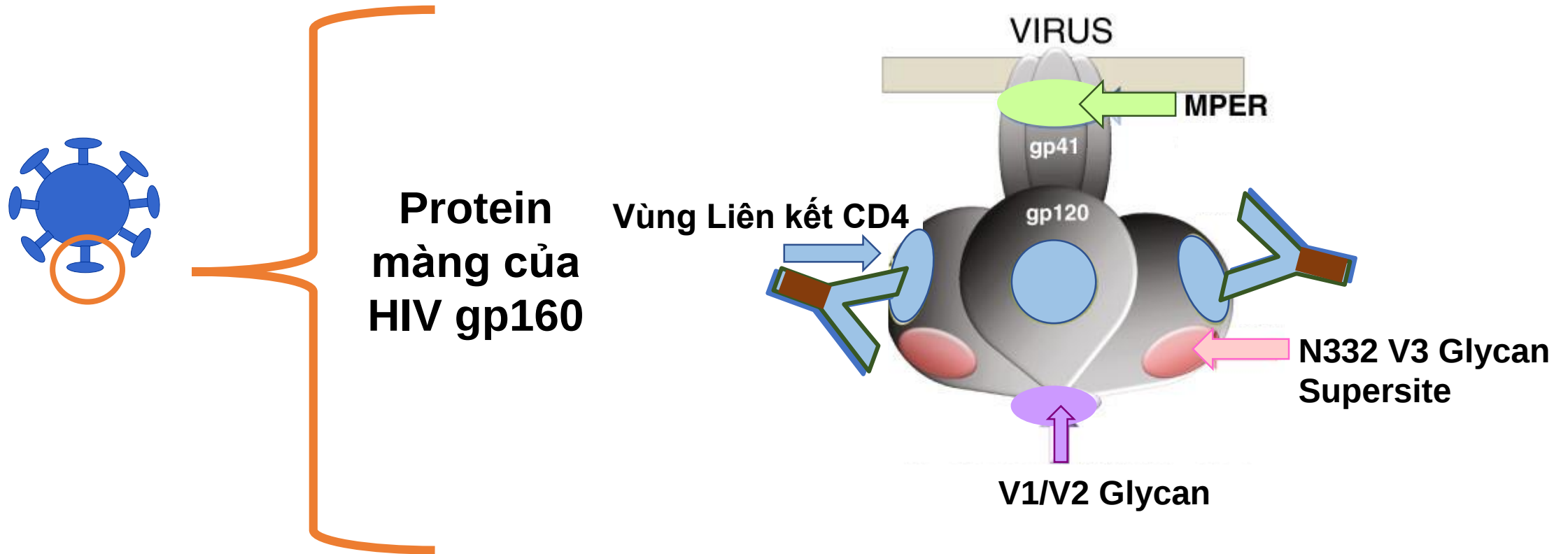
VRC07-523LS mAb

HVTN 127/HPTN 087: VRC07-523LS

Các Yếu tố Chính	Thông tin Quan trọng
Mục đích	• Độ an toàn và khả năng dung nạp • Nồng độ huyết thanh (pK, liên kết, hoạt tính vô hiệu hóa) và sự phát triển các kháng thể kháng thuốc (ADA)
Có gì đặc biệt	• Diện rộng hơn (vô hiệu hóa nhiều HIV-1 phân lập hơn), hiệu quả cao hơn và thời gian bán hủy dài hơn VRC01
Thiết kế Nghiên cứu	• Ngẫu nhiên, đa liều (5 liều cách nhau 16 tuần), thay đổi liều qua đường tĩnh mạch (2,5 – 20 mg/kg), tiêm dưới da (2,5 – 5,0 mg/kg) và tiêm bắp (2,5 mg/kg)
Đối tượng tham gia	• 124 đối tượng trưởng thành khỏe mạnh có nguy cơ nhiễm HIV thấp
Điểm nghiên cứu	• 7 điểm nghiên cứu (Thụy Sĩ, Atlanta, Birmingham, Boston (2), Chapel Hill và New York)
Thời gian Nghiên cứu: 32 tháng (bao gồm giai đoạn tuyển chọn và theo dõi)	

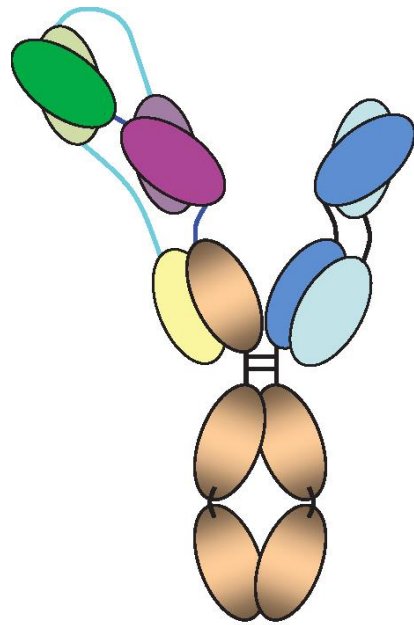


VRC01 và VRC07-523LS liên kết với vùng liên kết CD4

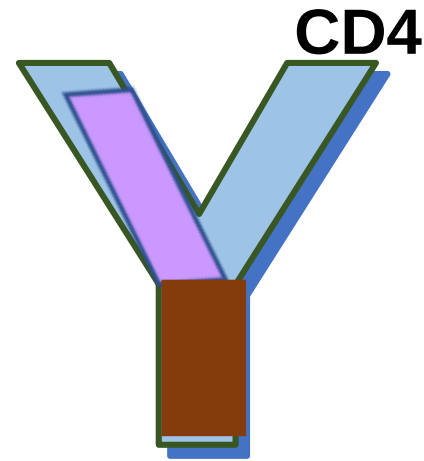


SAR441236 (mAb đặc hiệu ba trong một)

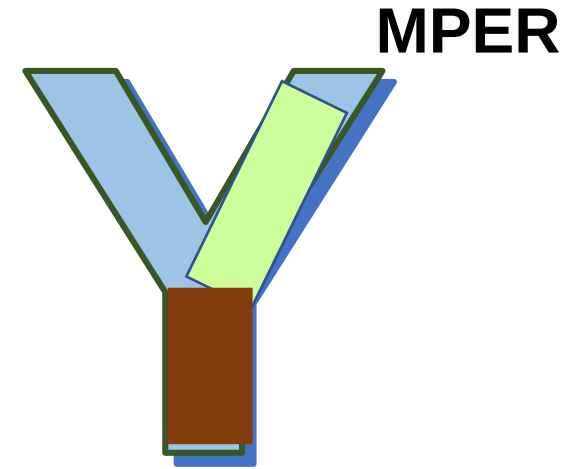
- Tạo thành từ các mảnh của ba loại mAb khác nhau
- Liên kết với HIV ở ba vị trí duy nhất



V1/V2
glycan

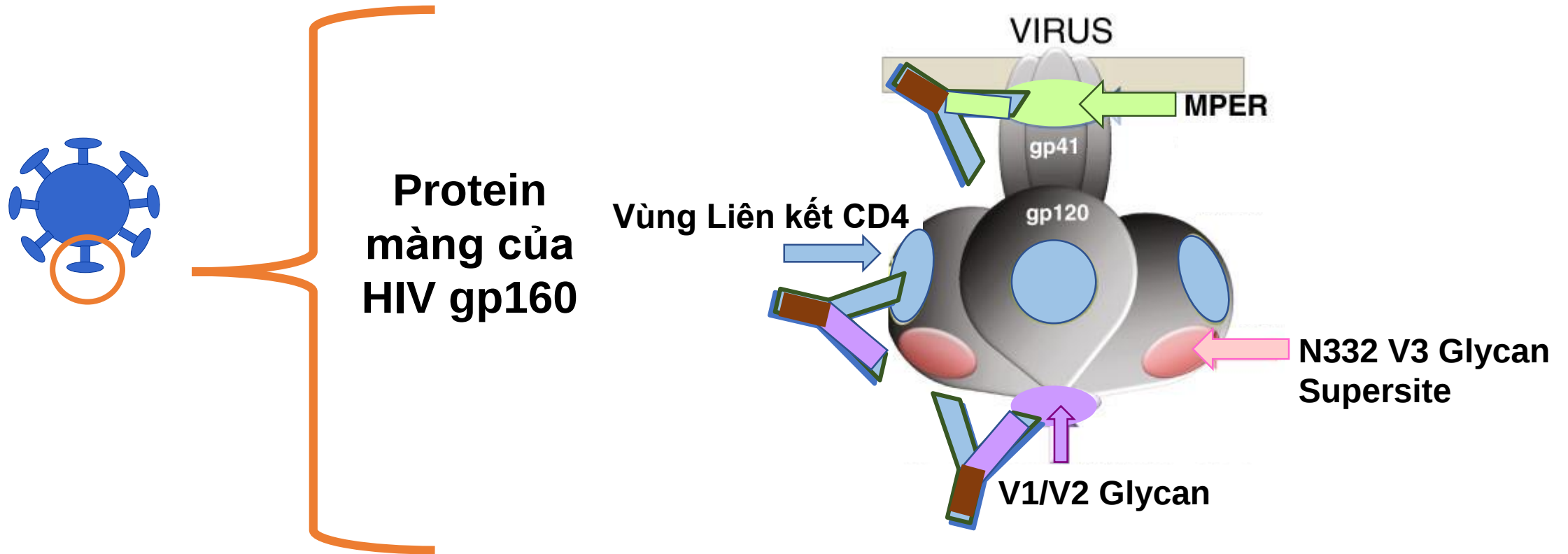


Trước



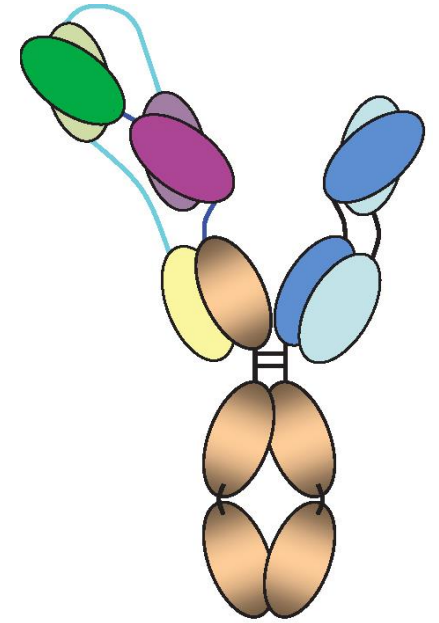
Sau

SAR441236 (mAb đặc hiệu ba trong một) kết nối ở 3 vị trí duy nhất.



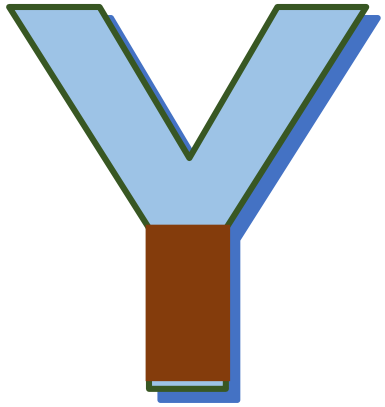
HVTN 129/HPTN 088: mAb đặc hiệu ba trong một

Các Yếu tố Chính	Thông tin Quan trọng
Mục đích	• Độ an toàn và khả năng dung nạp (lần đầu tiên ở người) • Nồng độ huyết thanh (pK, liên kết) và sự phát triển các kháng thể kháng thuốc (ADA)
Có gì đặc biệt	• Một mAb được thiết kế để liên kết với HIV tại ba vị trí (vùng liên kết CD4, trình diện kháng nguyên MPER và trình diện kháng nguyên V1/V2)
Thiết kế Nghiên cứu	• Phần A: Ngẫu nhiên, một liều tăng dần (1-30 mg/kg đường tĩnh mạch và 3 mg/kg dưới da), không có giả dược (30 đối tượng tham gia) • Phần B: Ngẫu nhiên, ba liều (cách nhau 12 tuần) 3 và 30 mg/kg (đường tĩnh mạch), có giả dược (48 đối tượng tham gia)
Đối tượng tham gia	• 78 đối tượng trưởng thành khỏe mạnh có nguy cơ nhiễm HIV thấp
Điểm nghiên cứu	• 6 điểm nghiên cứu tại Hoa Kỳ (Los Angeles, Atlanta, Newark, Philadelphia, San Francisco và Rochester)

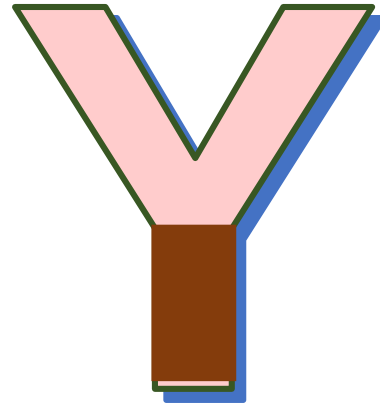


Thời gian Nghiên cứu: Phần A: 12 tháng theo dõi Phần B: 18 tháng theo dõi

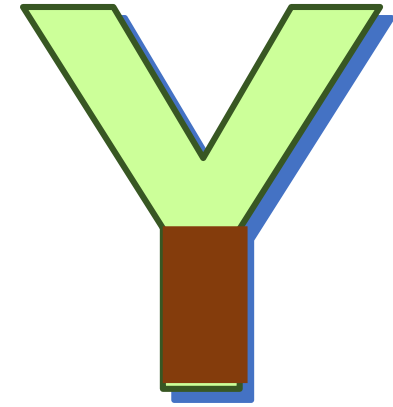
Một cách khác để liên kết nhiều vùng HIV hơn là dùng nhiều mAb hơn



CD4

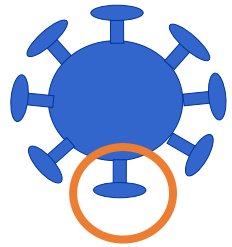


**N332
glycan
supersite
(V3)**

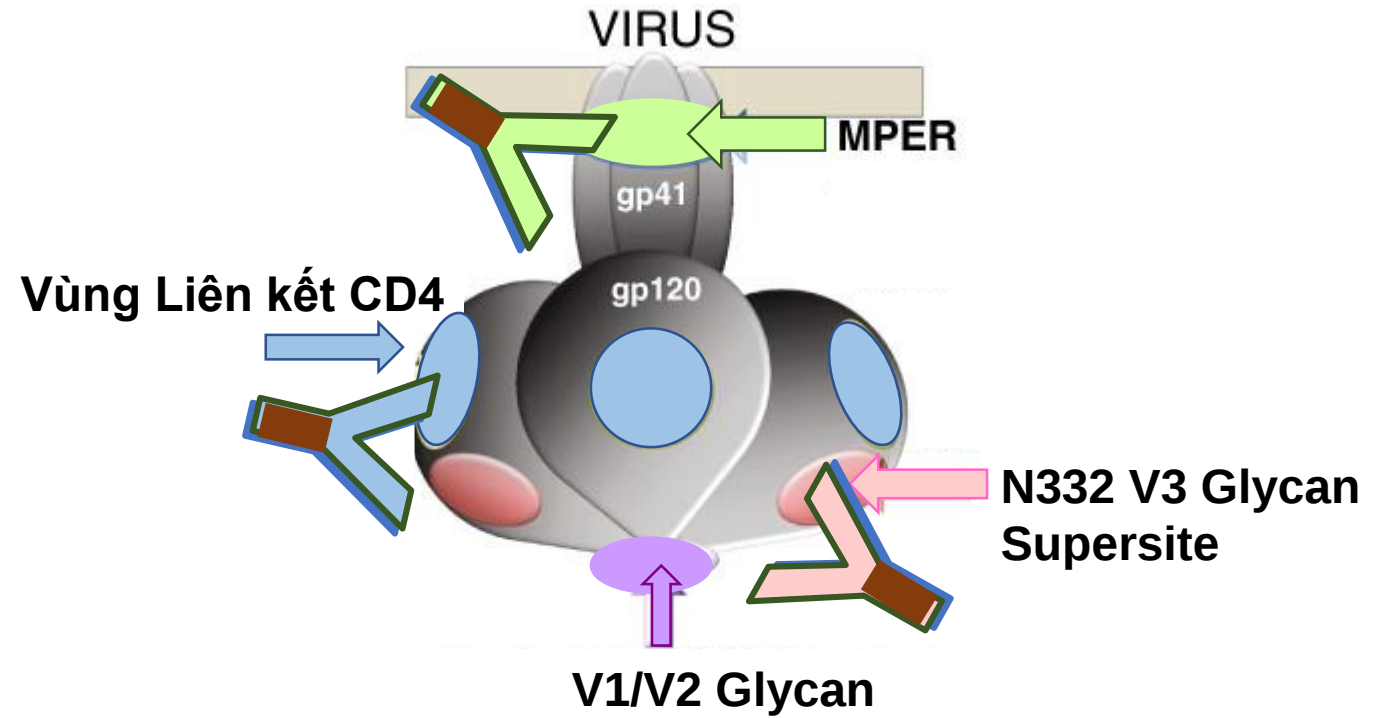


MPER

Nhiều mAb liên kết tại nhiều vị trí



Protein
màng của
HIV gp160



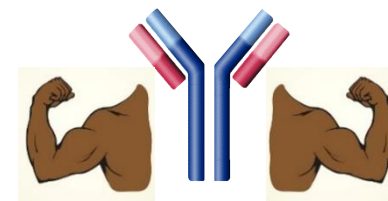
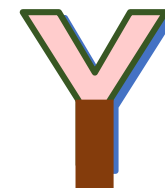
Các ưu điểm mà phương pháp mAb đặc hiệu ba trong một và tổ hợp có thể mang lại

- **Các mAb hoặc mảnh mAb có thể được lựa chọn sao cho những chủng HIV kháng lại một loại sẽ nhạy cảm với loại khác**
- **Tăng phạm vi - trên lý thuyết, các loại này có thể hiệu quả đối với 99% các chủng HIV**
- **Có thể ngăn ngừa vi-rút đột biến thoát (vi-rút đột biến và các mAb không còn hiệu quả nữa)**

HVTN 130/HPTN 089: Tổ hợp Bộ ba

Các Yếu tố Chính	Thông tin Quan trọng
Mục đích	• Độ an toàn và khả năng dung nạp bộ đôi (VRC07 -523LS với PGT121, PGDM1400 hoặc 10-1074) bộ ba (lần đầu tiên ở người với mọi kiểu phối hợp) • Nồng độ trong huyết thanh (pK, liên kết và hoạt tính vô hiệu hóa) của tổ hợp bộ đôi và bộ ba qua đường tĩnh mạch và tiêm dưới da
Có gì đặc biệt	• Nhiều chủng HIV kháng lại một loại sẽ nhạy cảm với (các) loại khác • Trên lý thuyết, có thể hiệu quả đối với 99% các chủng HIV-1
Thiết kế Nghiên cứu	• Phần A: Mù đôi, ngẫu nhiên, một liều phối hợp bộ đôi (20 + 20 mg/kg), chỉ qua đường tĩnh mạch (18 đối tượng) • Phần B: Nhãn mở, phối hợp bộ ba, hai liều (cách nhau 4 tháng) (10+10+10 [đường tĩnh mạch], 20+20+20 [đường tĩnh mạch] hoặc 5+3+3 [tiêm dưới da]) (36 đối tượng)
Đối tượng tham gia	• 54 người trưởng thành khỏe mạnh có nguy cơ nhiễm HIV thấp
Điểm nghiên cứu	• 4 điểm tại Hoa Kỳ (New York (x2), Nashville và Boston)

Thời gian Nghiên cứu: Phần A: 12 tháng theo dõi, Phần B: 16 tháng theo dõi



Hỏi đáp và Thảo luận