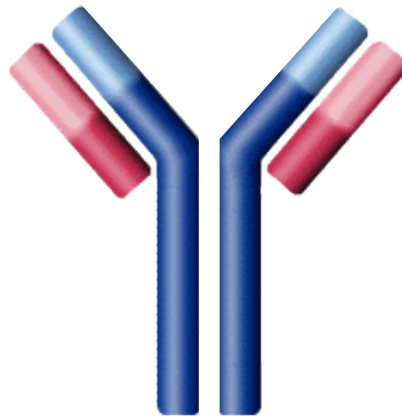
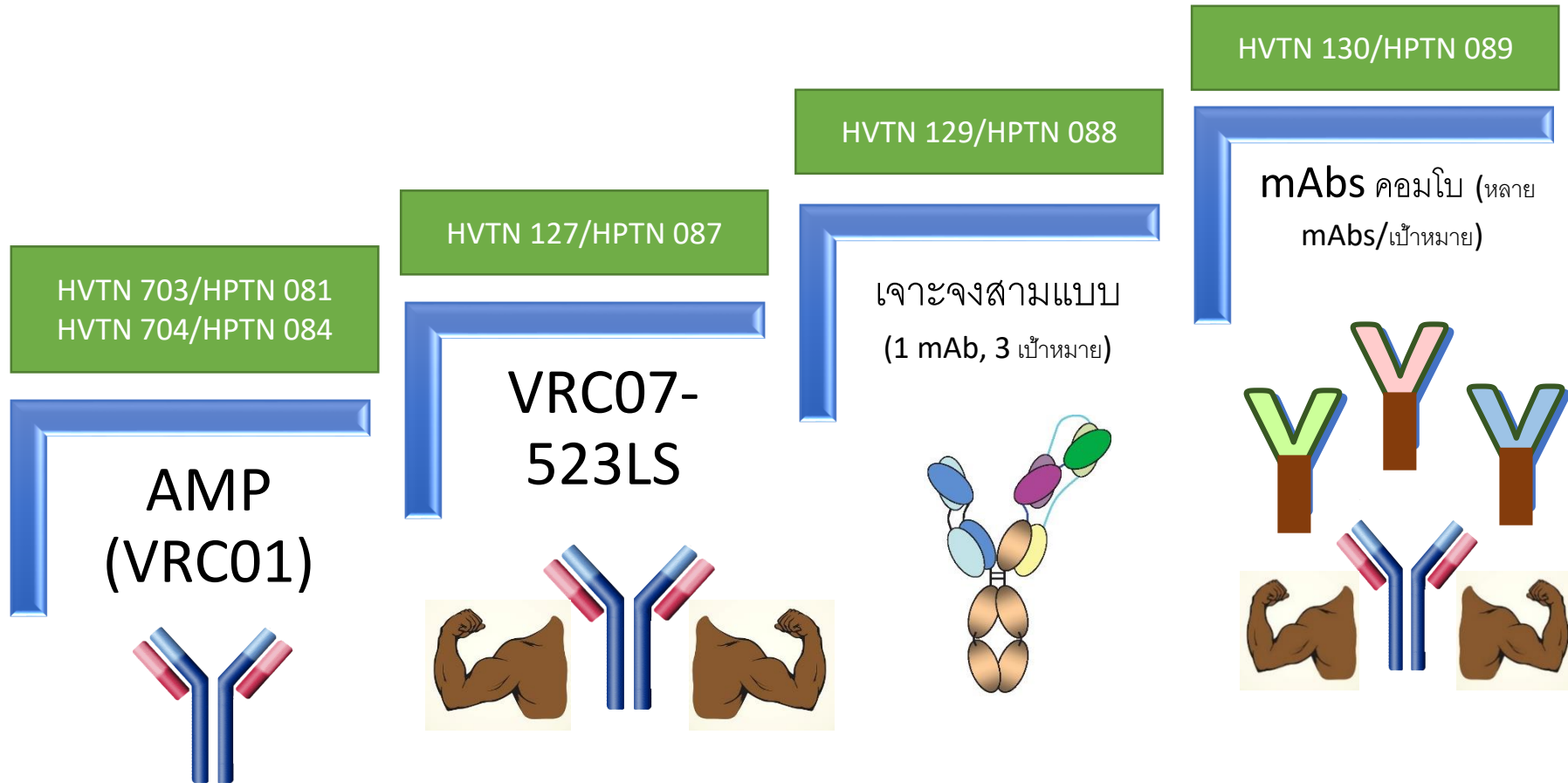


ภาพรวมผลงานวิจัยร่วมของ HVTN / HPTN



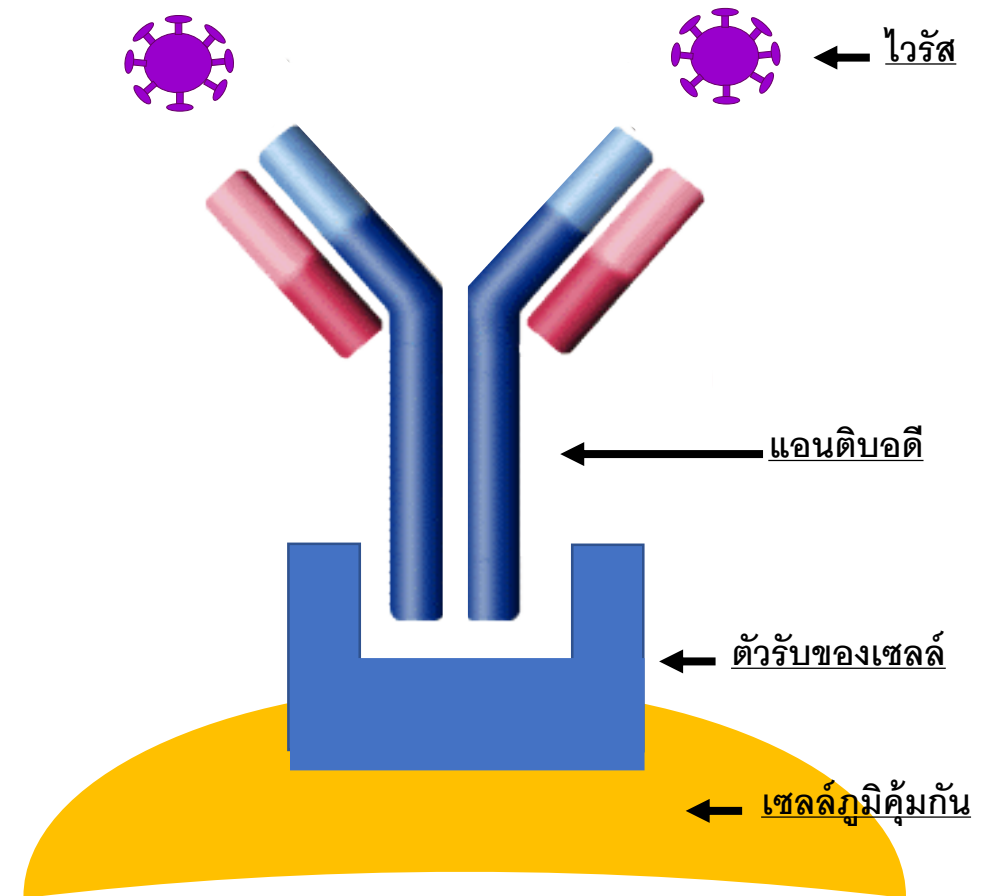
Theresa Gamble, PhD
HPTN LOC
May 15, 2018

พอร์ทโฟลิโอ **mAb** ร่วมของ **HVTN / HPTN**



แอนติบอดีคืออะไร?

- โมเลกุลโปรตีนที่ซับซ้อนสร้างโดยระบบภูมิคุ้มกัน
- ลอยอยู่ในกระแสเลือดและระบบน้ำเหลือง หรือติดอยู่กับเซลล์บี
- มีความ“เหนียว” ทั้งสองปลาย – ปลายหนึ่งติดอยู่กับวัตถุแปลกปลอมเช่นไวรัส อีกปลายหนึ่งติดกับตัวรับของเซลล์



แอนติบอดีทำอะไรบ้าง?

- ปกติแล้วร่างกายมนุษย์ผลิตแอนติบอดีเพื่อต่อสู้กับโรคต่างๆ
- นอกจากนี้ยังสามารถให้แอนติบอดีแก่คนอื่นเพื่อป้องกันหรือรักษาโรค

<u>ไวรัส</u>	คำอธิบายผลิตภัณฑ์	<u>บ่งบอก</u>
โรคหัด	เกมมาโกลบูลินของมนุษย์เข้มข้น	ป้องกัน
โปลิโอ	เกมมาโกลบูลินของมนุษย์เข้มข้น	ป้องกัน
ไซโตเมกาโลไวรัส	โกลบูลินที่มีภูมิคุ้มกันจากไซโตเมกาไวรัส	ป้องกัน
โรคตับอักเสบ A	Immune serum globulin (ISG) โกลบูลินเซรัมภูมิคุ้มกัน	ป้องกัน (เดินทาง)
โรคตับอักเสบ B	โกลบูลินที่มีภูมิคุ้มกันจากโรคตับอักเสบ B	หลังได้รับ
โรคพิษสุนัขบ้า	โกลบูลินที่มีภูมิคุ้มกันจากโรคพิษสุนัขบ้า	หลังได้รับ
RSV	mAb (palivizumab) สำหรับ prophylaxis ของเด็กทารกที่มีความเสี่ยงสูง	ป้องกันในเด็กทารกความเสี่ยงสูง
VZ	ที่มีภูมิคุ้มกันจาก VZ	หลังได้รับ

การแข่งขันที่ยิ่งใหญ่แห่งความเมตตา

- ในปี 1925 คนขับเลื่อนสุนัข 20 คนและสุนัขลากเลื่อน 150 ตัวเดินทาง 674 ไมล์ในเวลา 5.5 วันเพื่อนำแอนติบอดีแช่แข็งไปเมืองโนม อลาสกา และได้ช่วยประชากรเมืองนั้นให้รอดจากโรคระบาดโรคคอตีบ

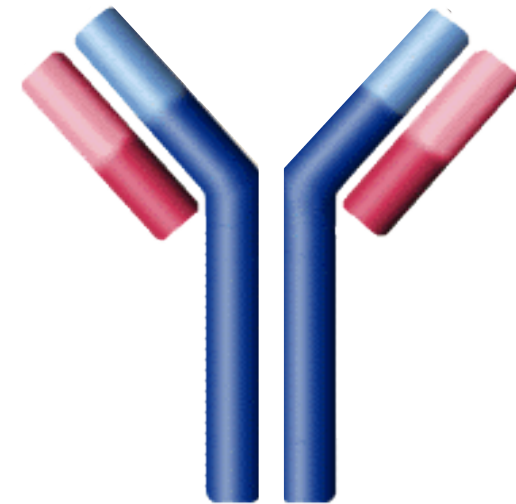


← นี่คือโทโก สุนัขลากเลื่อนนำ

แอนติบอดีและ HIV

■ Antibody Mediated Prevention

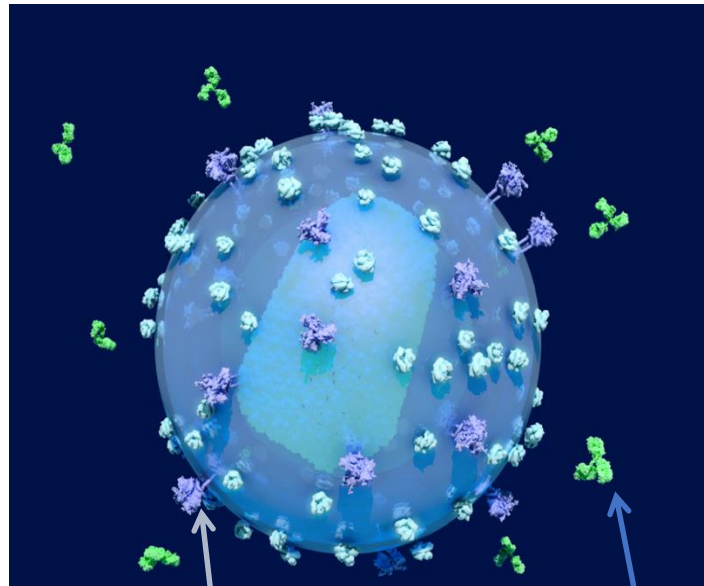
- นี่คือนโยบายในการใช้แอนติบอดีที่สร้างในห้องปฏิบัติการมาให้กับผู้คนโดยตรงเช่นการฉีดแบบIV เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HIV



แอนติบอดีสามารถต่อสู้เชื้อ HIV ได้อย่างไร?

การทำให้เป็นกลาง

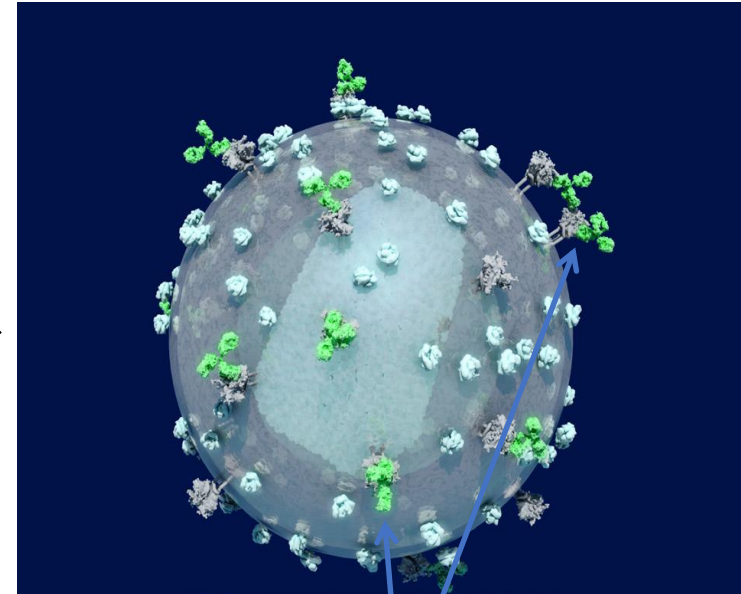
แอนติบอดีเชื่อมต่อกับ HIV และกีดขวางไม่ให้เชื้อโรคไปต่อกับเซลล์ร่างกาย



HIV gp120

แอนติบอดี

การทำให้เป็นกลาง



แอนติบอดีต่อกับ HIV gp120

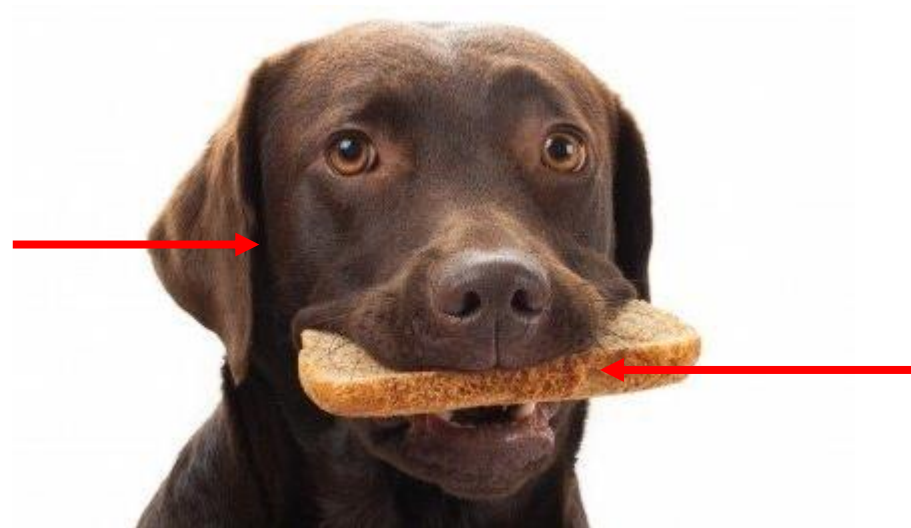
ขอบคุณ Lisa Donohue สำหรับรูป

แอนติบอดีสามารถต่อสู้เชื้อ **HIV** ได้อย่างไร?

การปรับกระบวนการ ("ทาเนยขนมปัง")

แอนติบอดีจะเชื่อมต่อกับเชื้อ HIV จากนั้นจะเกาะติดกับ มาโครฟาจ;
หลังจากนั้นมาโครฟาจ จะกิน HIV

มาโครฟาจ

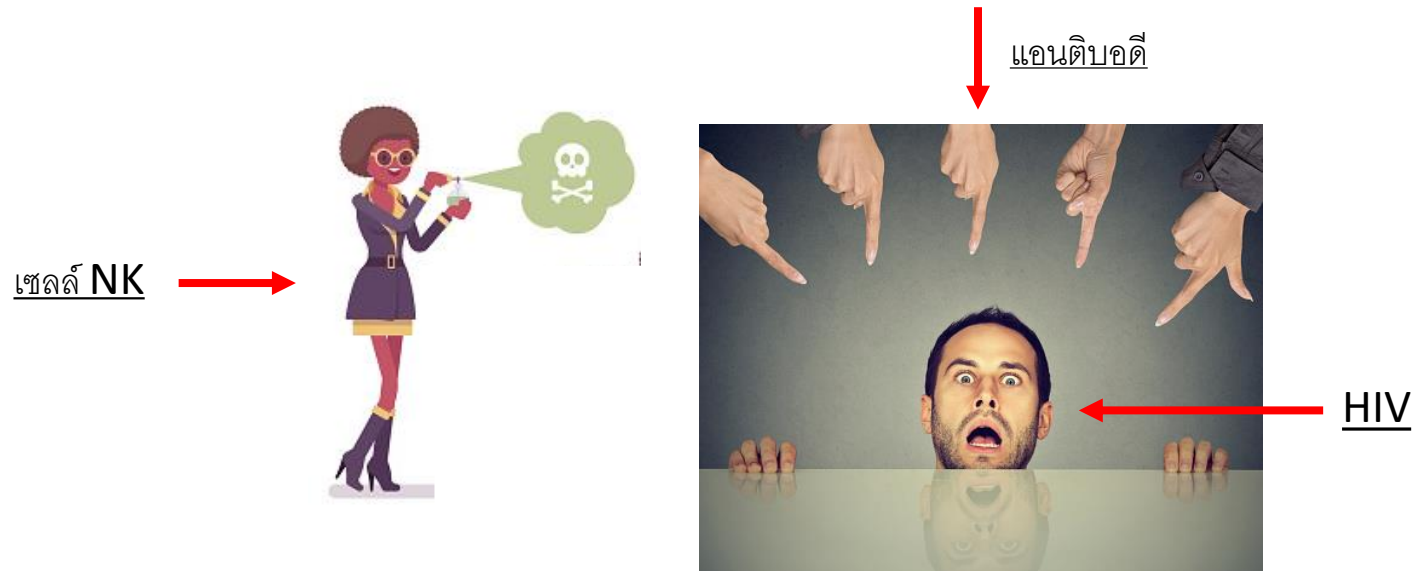


แอนติบอดีติดอยู่กับ HIV

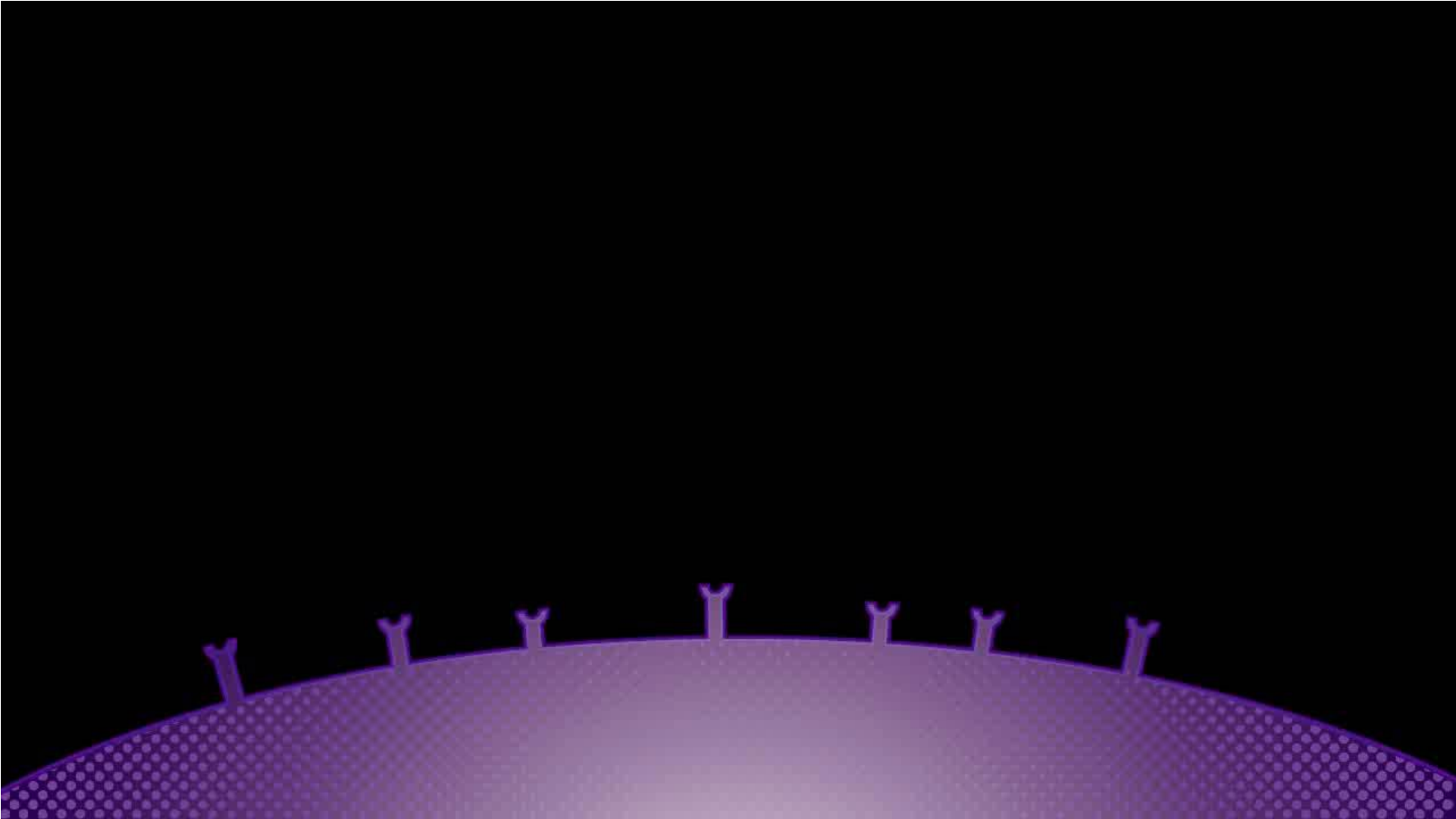
แอนติบอดีสามารถต่อสู้เชื้อ **HIV** ได้อย่างไร?

ทำให้อ่อนแอ
("คนช้ำเป้า")

แอนติบอดีเกาะกับ HIV แล้วจากนั้นไปเกาะกับเซลล์ NK เซลล์ NK จะ
ปล่อยสารพิษที่ฆ่าเชื้อ HIV

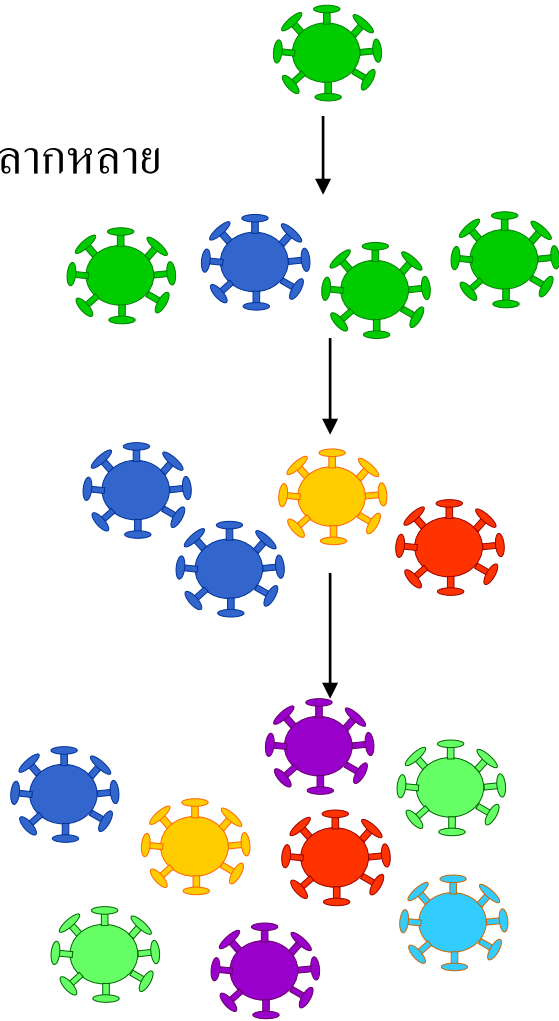


แอนติบอดีทำให้ **HIV** เป็นกลาง



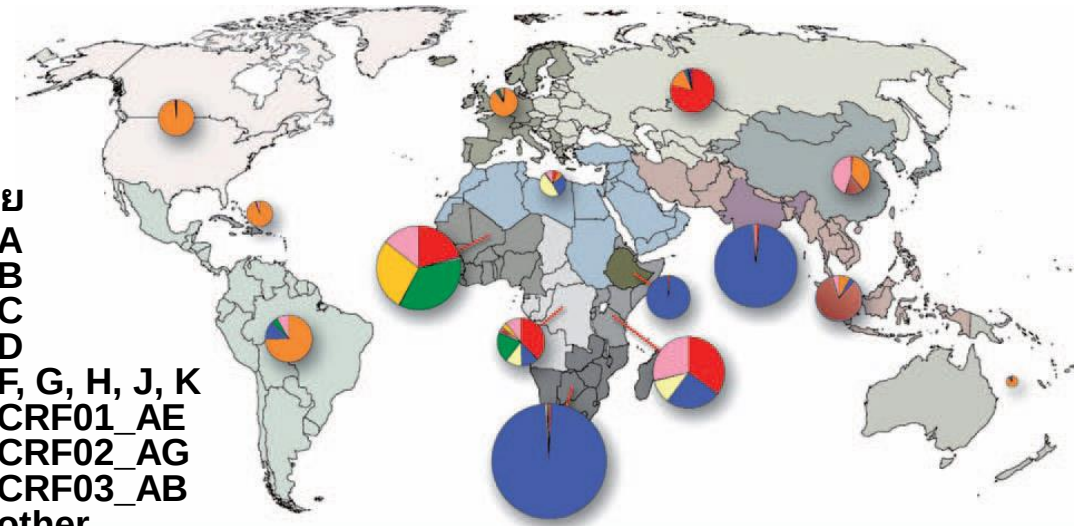
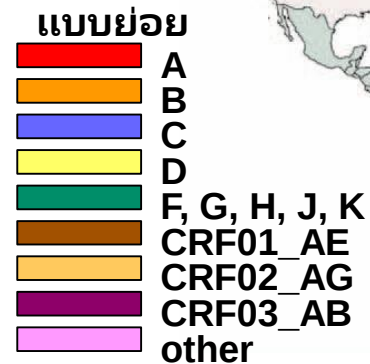
อะไรคือ **broadly** neutralizing antibody (bnAb)?

มีความหลากหลาย



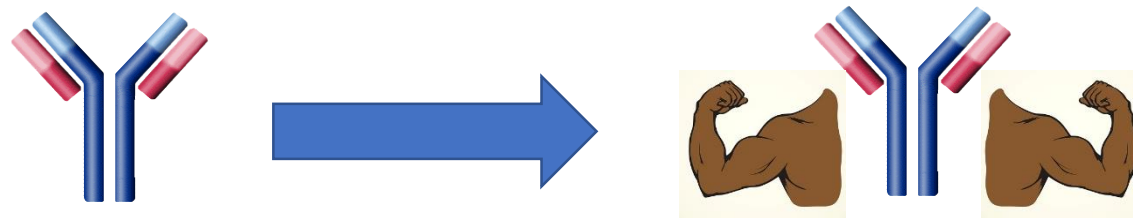
แอนติบอดีที่ทำให้ HIV หลายสายพันธุ์กลายเป็น
กลาง

Global Diversity



bnAbs มาจากไหน?

- ร่างกายบางคนผลิต **bnAbs** เองตามธรรมชาติแต่สายเกินไปที่จะป้องกันการติดเชื้อ **HIV**
- **BnAbs** ที่มนุษย์สร้างขึ้นเหล่านี้สามารถใช้งานได้ตามที่เป็นอย่างหรือสามารถปรับเปลี่ยนเพื่อปรับปรุงความกว้างและความแรงได้ (ดีกว่าการผูกติดกับตัวแปรของไวรัส)



อะไรคือ **monoclonal** antibody (mAb)?

- "โคลน" ชนิดหนึ่งของแอนติบอดีที่มักพบในเลือดของผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคประสาทระยะยาว สามารถผลิตในห้องทดลองได้
- เกาะกับส่วนต่างๆ ของ **HIV gp120 envelope protein**

N332 Glycan Supersite:
PGT121, PGT128, 10-1074

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

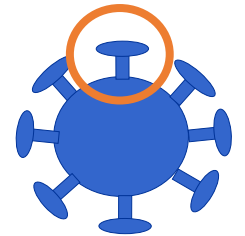
จุดเชื่อมต่อ CD4 :

VRC01, PG04, CH31, VRC07-523LS,
3BNC117, 12A12, CH103

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

gp41 MPER:
2F5, 4E10, 10e8

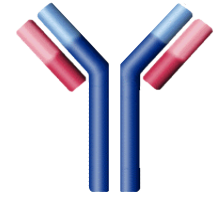
HIV gp160
โปรตีนล้อมรอบ



ขอบคุณ Subramaniam, Kwong, and Wilson กรุ๊ป.

การศึกษา **AMP : VRC01**

ในห้องปฏิบัติการ **VRC01** สามารถบล็อกเชื้อไวรัสได้ประมาณ 90% ของชนิดต่างๆโดยการผูกมัดกับสถานที่ที่มีผลผูกพัน **CD4**



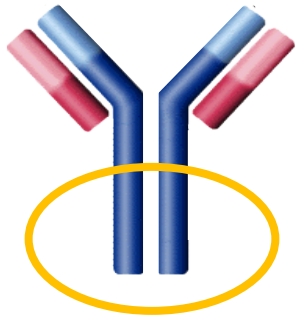
องค์ประกอบสำคัญ	ข้อมูลสำคัญ
เป้าหมาย	• ความปลอดภัยและความทนทาน • ประสิทธิภาพ
สิ่งพิเศษ	• การศึกษาประสิทธิภาพครั้งแรกที่ใช้ mAbs ในการป้องกัน HIV
ดีไซน์การทดลอง	• สุ่มตัวอย่าง ควบคุม ทดลองแบบอำพราง, 10 โดส (1 ทุก 8 สัปดาห์) ผ่านทาง IV (10-30 มก / กก)
ผู้เข้าร่วม	• ผู้หญิง 1900 คน หรือ MSM 2700 คน หรือทรานส์ (เสี่ยงต่อโรค HIV)
สถานที่	• 46 ทั่วโลก
ระยะเวลาการศึกษา: 60 เดือน (รวมการลงทะเบียนเรียนและการติดตามผล)	

HVTN 127/HPTN 087: VRC07-523LS

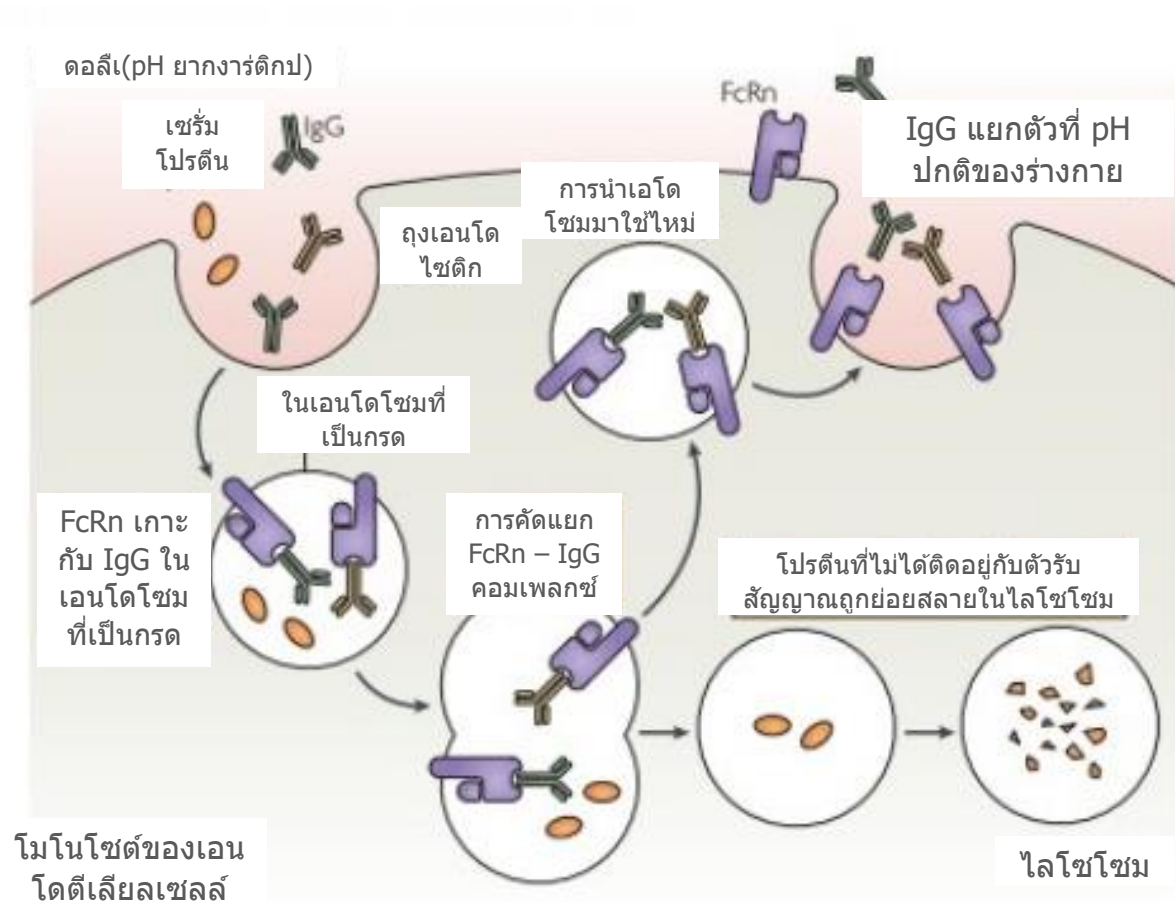


อายุการใช้งานที่เพิ่มขึ้น (การกลายพันธุ์ของ LS) - จึงอยู่ได้นานขึ้นในกระแสเลือด

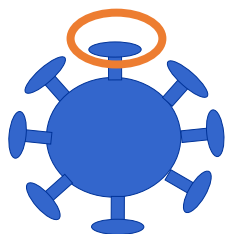
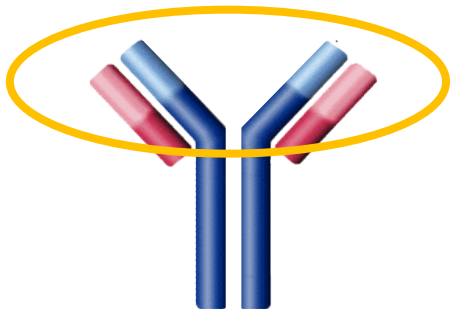
HVTN 127/HPTN 087: VRC07-523LS



การกลายพันธุ์ **LS** เกิดขึ้นที่นี่
ตอนนี้ **mAb** สามารถจับตัวกับ **neonatal FC receptor (FcRn)**, ซึ่งรีไซเคิล **mAb**
กลับสู่กระแสเลือด

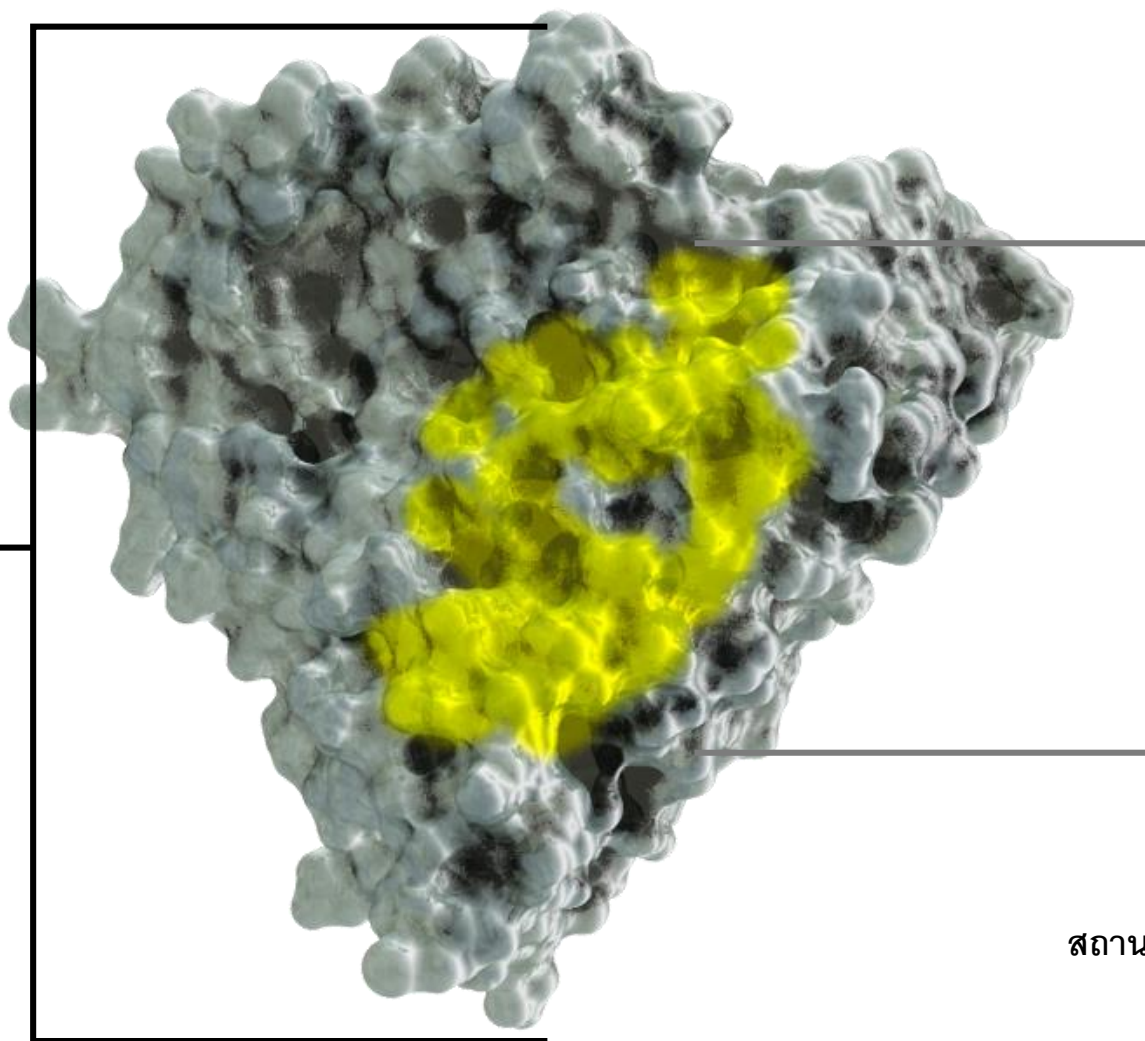


การกลายพันธุ์เกิดขึ้นที่นี่



gp120

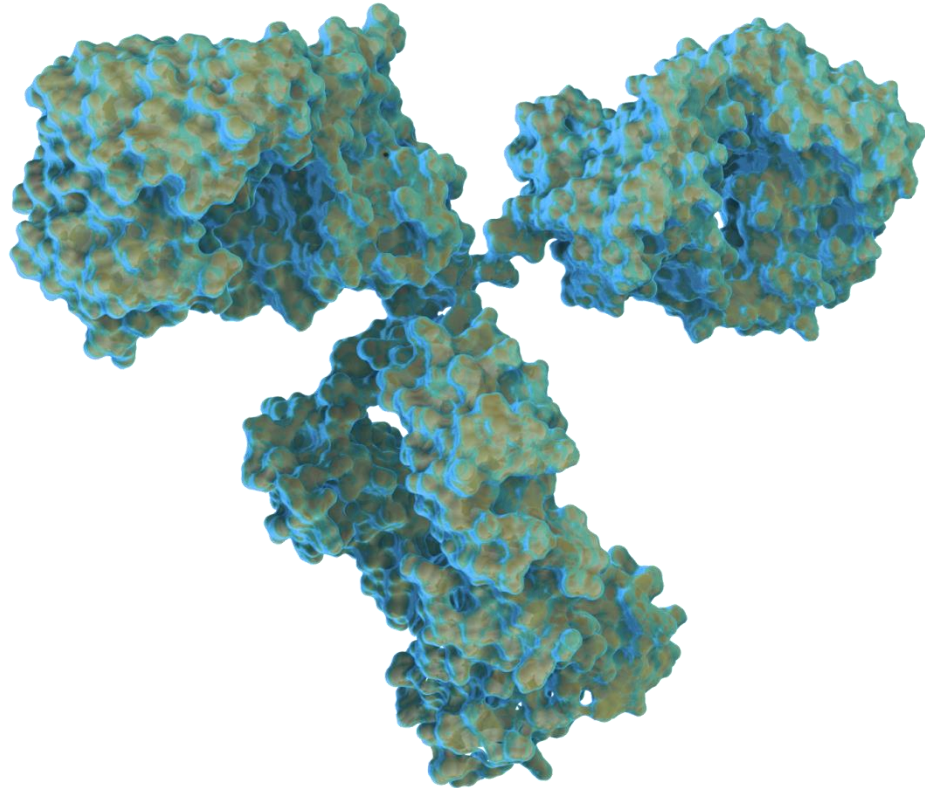
สถานที่เชื่อมต่อ **gp120 CD4**



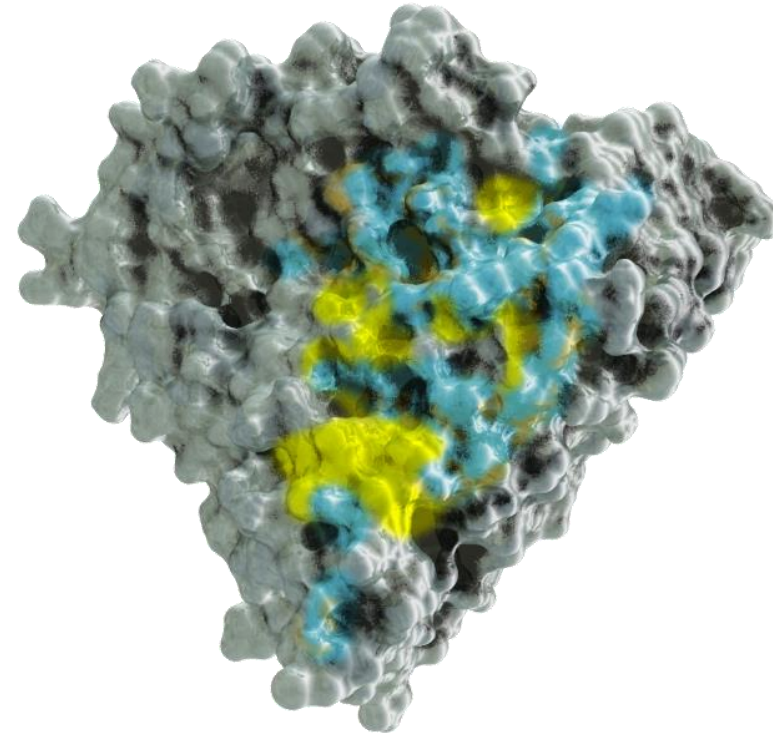
สถานที่เชื่อมต่อ **CD4**

รอยของ **VRC01**

VRC01 mAb

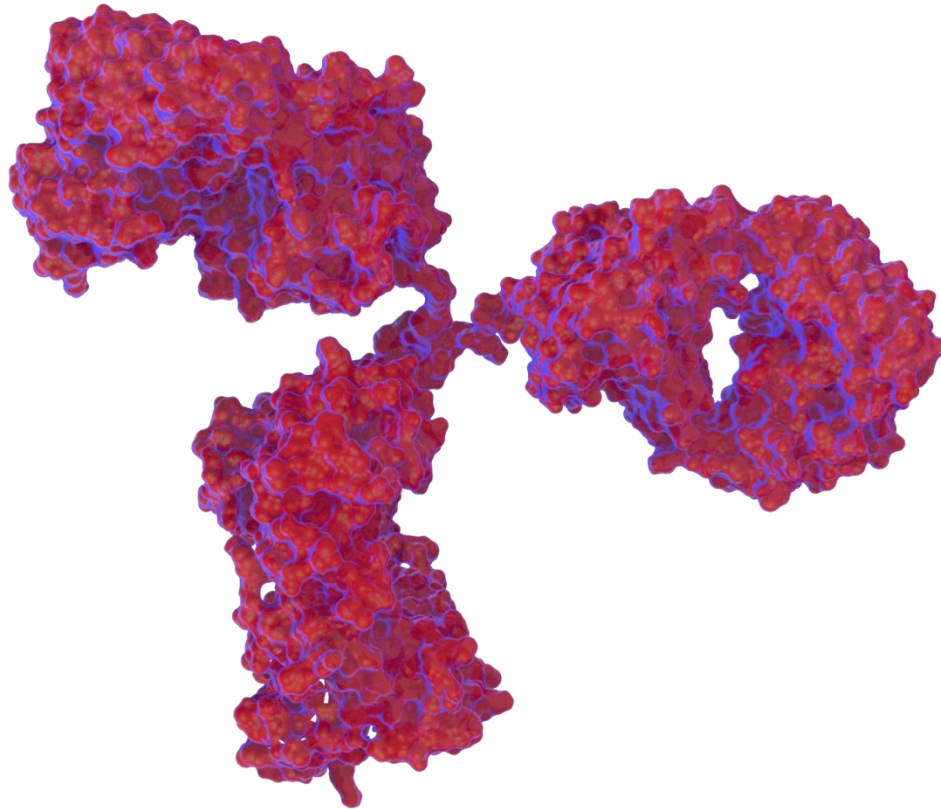


gp120

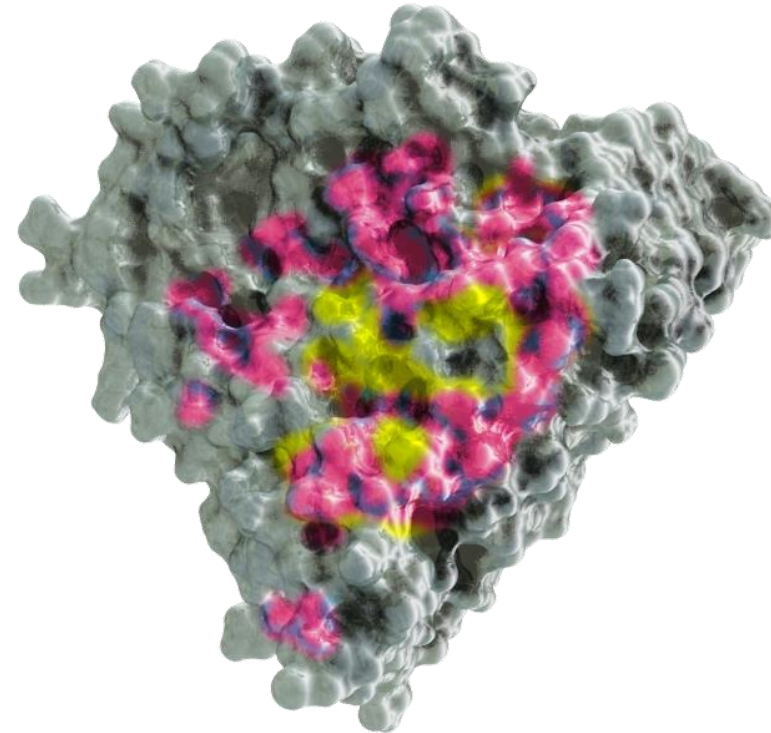


ร้อยละ VRC07-523LS

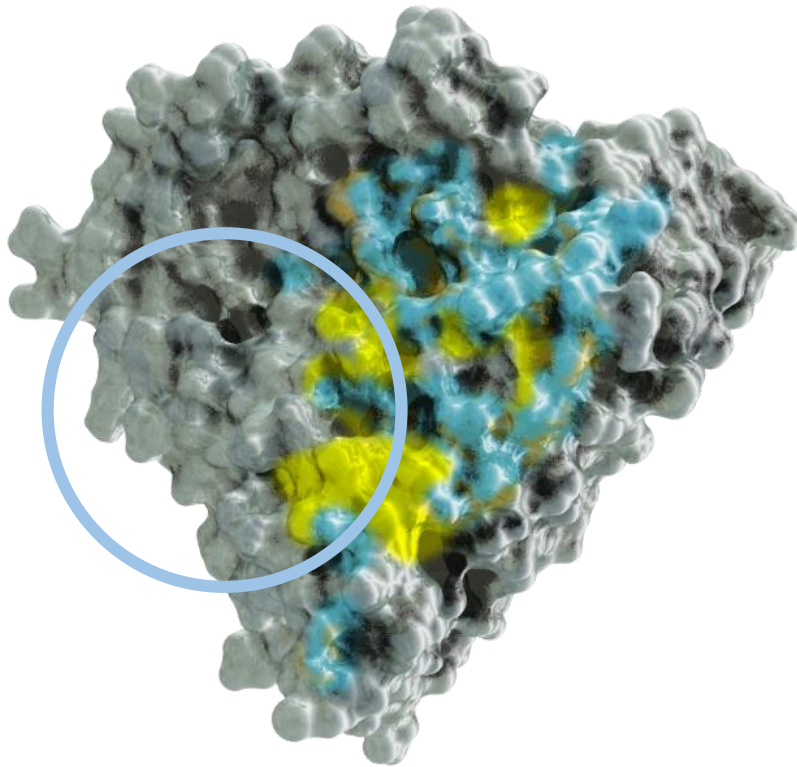
VRC07-523LS
mAb



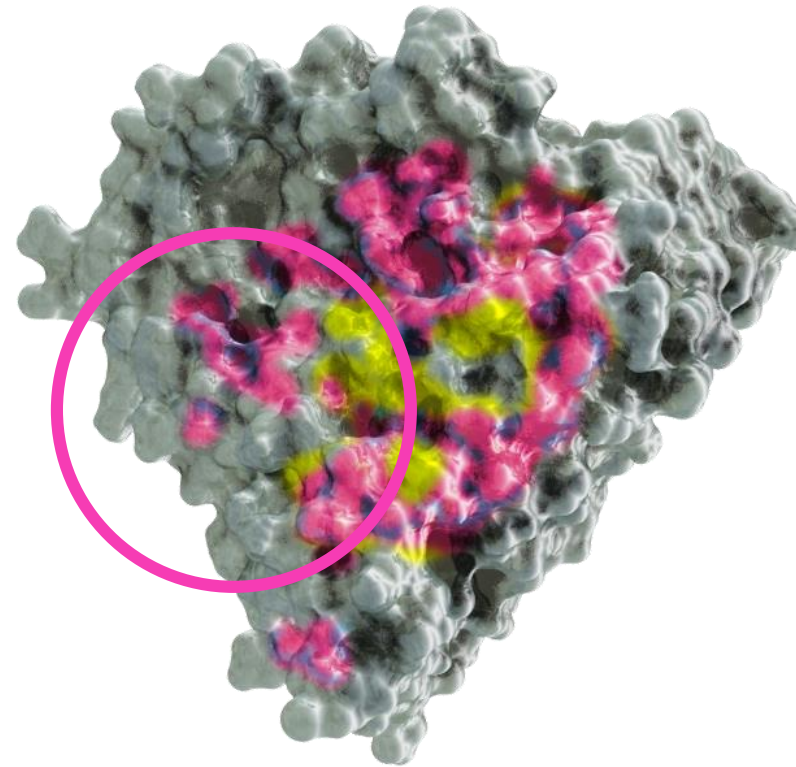
gp120



การกลุ่ของ **VRC01** ต่อ **VRC07-523LS**



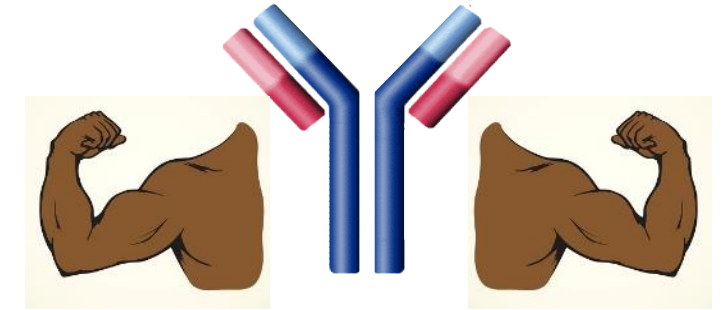
VRC01 mAb



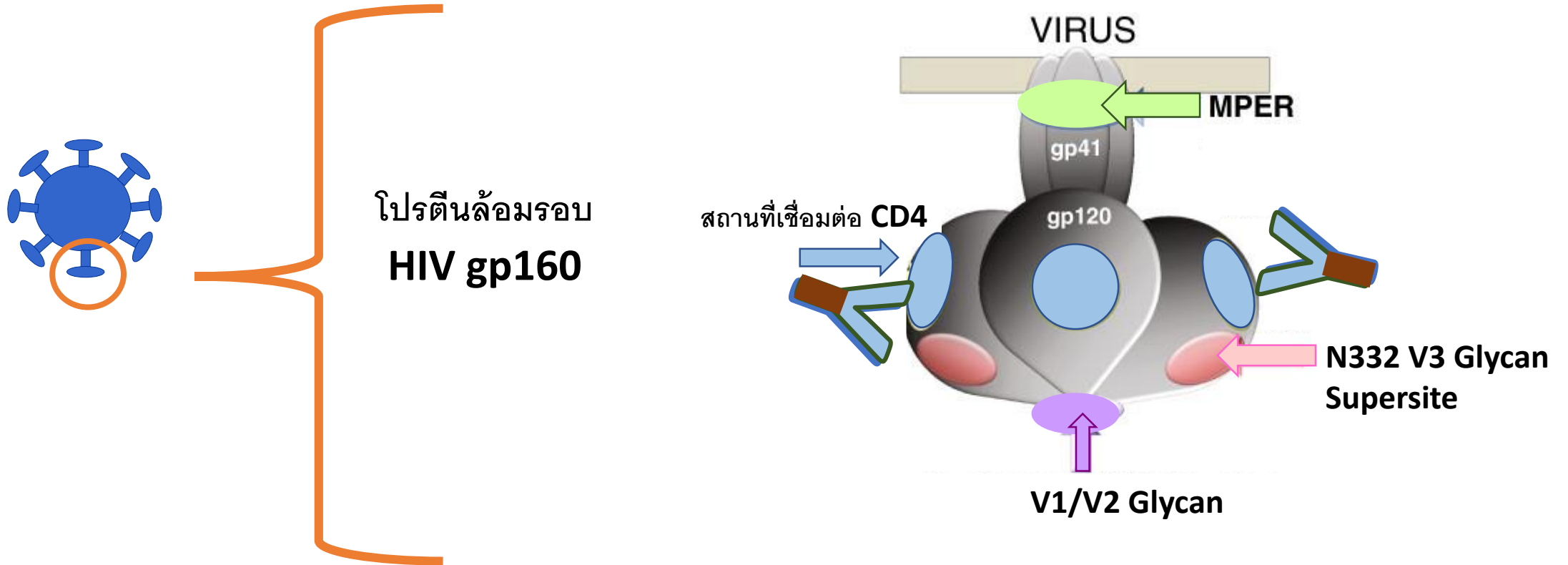
VRC07-523LS mAb

HVTN 127/HPTN 087: VRC07-523LS

องค์ประกอบ สำคัญ	ข้อมูลสำคัญ
เป้าหมาย	• ความปลอดภัยและความทนทาน • ความเข้มข้นของเซรัม (pK, การเกาะ, การทำให้เป็นกลาง) และการพัฒนาแอนติบอดีต่อต้านยา (ADA)
สิ่งพิเศษ	• กว้างขึ้น (ทำให้ HIV-1 isolates หลายชนิดไม่ เป็นภัย) มีพลังมากขึ้นและชีวิตยาวนานกว่า VRC01
ดีไซน์การทดลอง	• สุ่มตัวอย่าง ยาหลายขนาด (5 โดส ห่างกัน 16 อาทิตย์) ขนาดโดสจาก IV (2.5 – 20 มก/กก) SC (2.5-5.0 มก/กก) ถึง IM (2.5มก/กก)
ผู้เข้าร่วม	• ผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีความเสี่ยงติดเชื้อ HIV ต่ำ 124 คน
สถานที่	• 7 ที่ (สวีตเซอร์แลนด์ แอตแลนต้า เบอรั่มมิงแฮม บอสตัน แจนเปิลฮิล และ นิวยอร์ก)
ระยะเวลาการศึกษา: 32 เดือน (รวมการลงทะเบียนเรียนและการติดตามผล)	

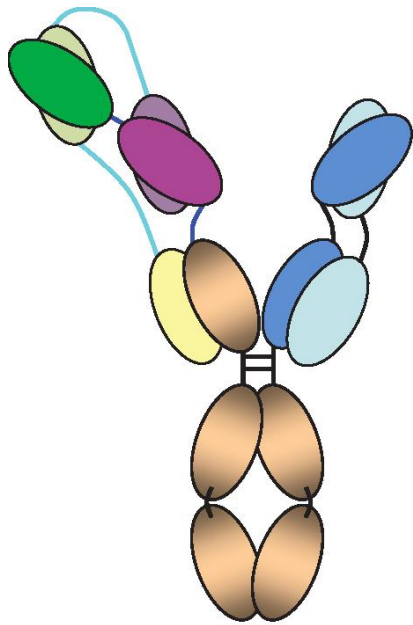


VRC01 and VRC07-523LS เกาะกับ CD4



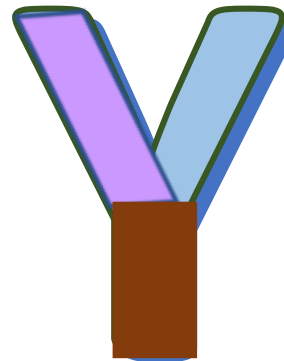
SAR441236 (trispecific mAb)

- ทำจากชิ้นส่วนของสาม **mAbs** ที่แตกต่างกัน
- เชื่อมโยงกับ **HIV** ในสามสถานที่ที่ไม่ซ้ำกัน



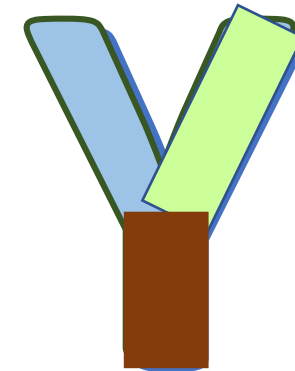
V1/V2 glycan

CD4



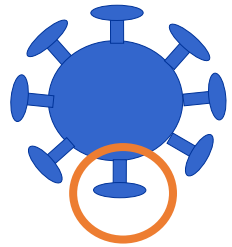
หน้า

MPER

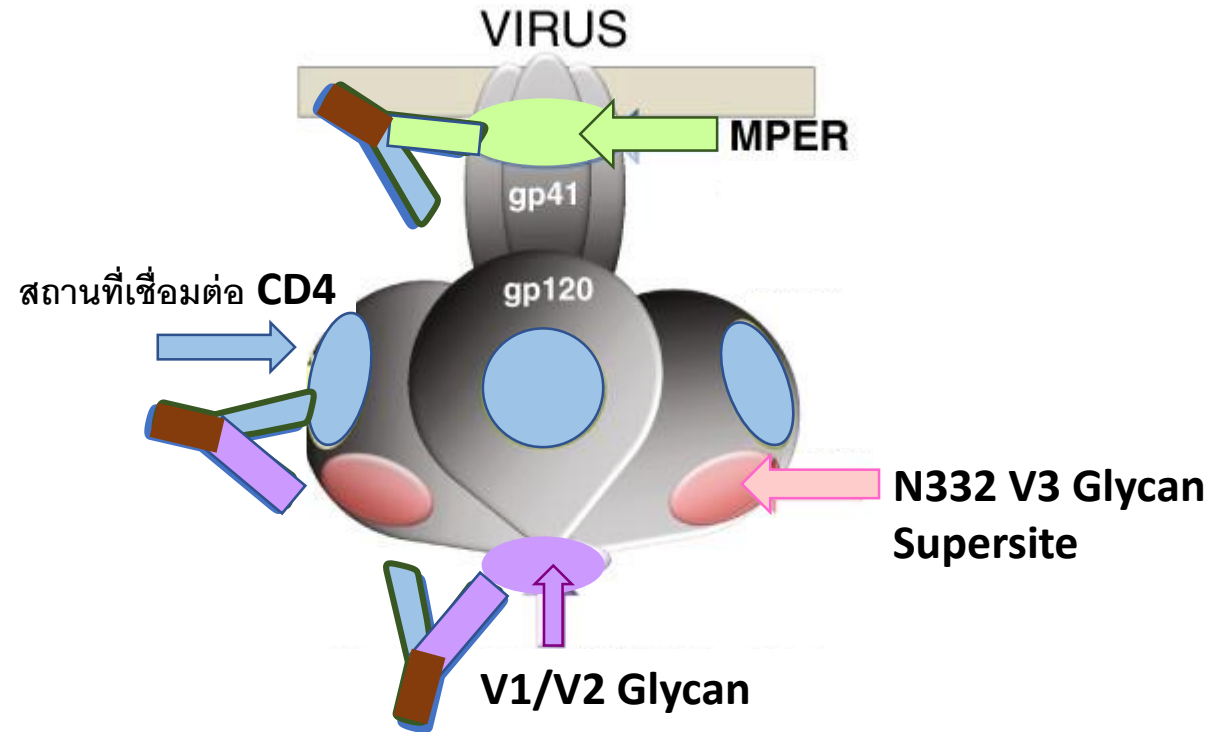


หลัง

SAR441236 (trisppecific mAb) เชื่อมโยงกับ ในสามสถานที่ที่ไม่ซ้ำกัน

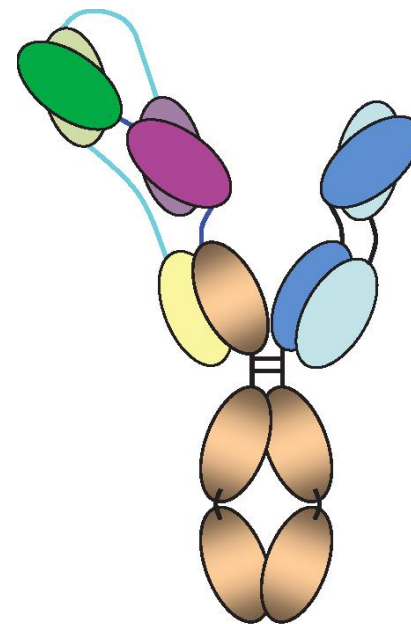


โปรตีนล้อมรอบ
HIV gp160

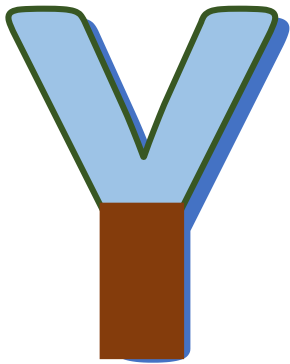


HVTN 129/HPTN 088: Trispecific mAb

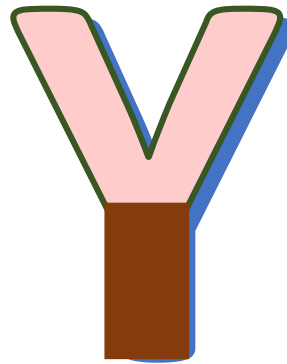
องค์ประกอบ สำคัญ	ข้อมูลสำคัญ
เป้าหมาย	• ความปลอดภัยและความทนทาน (ในมนุษย์) • ความเข้มข้นของเซรัม (pK, การเกาะ) และการพัฒนาแอนติบอดีต่อต้านยา (ADA)
สิ่งพิเศษ	• mAb เดี่ยวที่ออกแบบมาเพื่อผูกติดเชื้อเอชไอวีในสามตำแหน่ง (ตำแหน่งที่มี CD4 แบบเกาะ, epitope MPER และ epitope V1 / V2)
ดีไซน์การทดลอง	• Part A: สุ่มตัวอย่าง การเพิ่มจำนวนครั้งเดียว (1-30 มก. / กก. IV และ 3 มก. / กก. SC) ไม่มียาหลอก (30 คน) • Part B: สุ่มตัวอย่าง สามโดส (ห่างกัน12 อาทิตย์) ขนาด 3 และ 30 มก/กก (IV), รวมยาหลอก (48 คน)
ผู้เข้าร่วม	• ผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีความเสี่ยงติดเชื้อ HIV ต่ำ 78 คน
สถานที่	• 6 สถานที่ในอเมริกา (ลอสแอนเจลิส แอตแลนต้า นิวอาร์ค ฟิลาเดลเฟีย แซนแฟรนซิสโก และ โรเชสเตอร์)
ระยะเวลาการศึกษา: Part A: ติดตามผล 12 เดือน, Part B: ติดตามผล 18 เดือน	



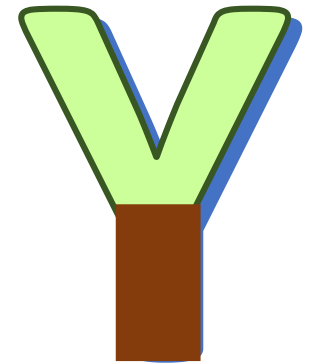
อีกวิธีหนึ่งในการเชื่อมต่อนั้นที่ **HIV** มากขึ้นคือการใช้ **mAbs** มากขึ้น



CD4

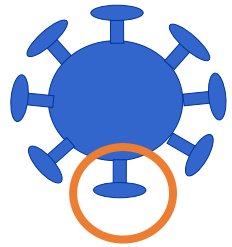


**N332 glycan
supersite
(V3)**

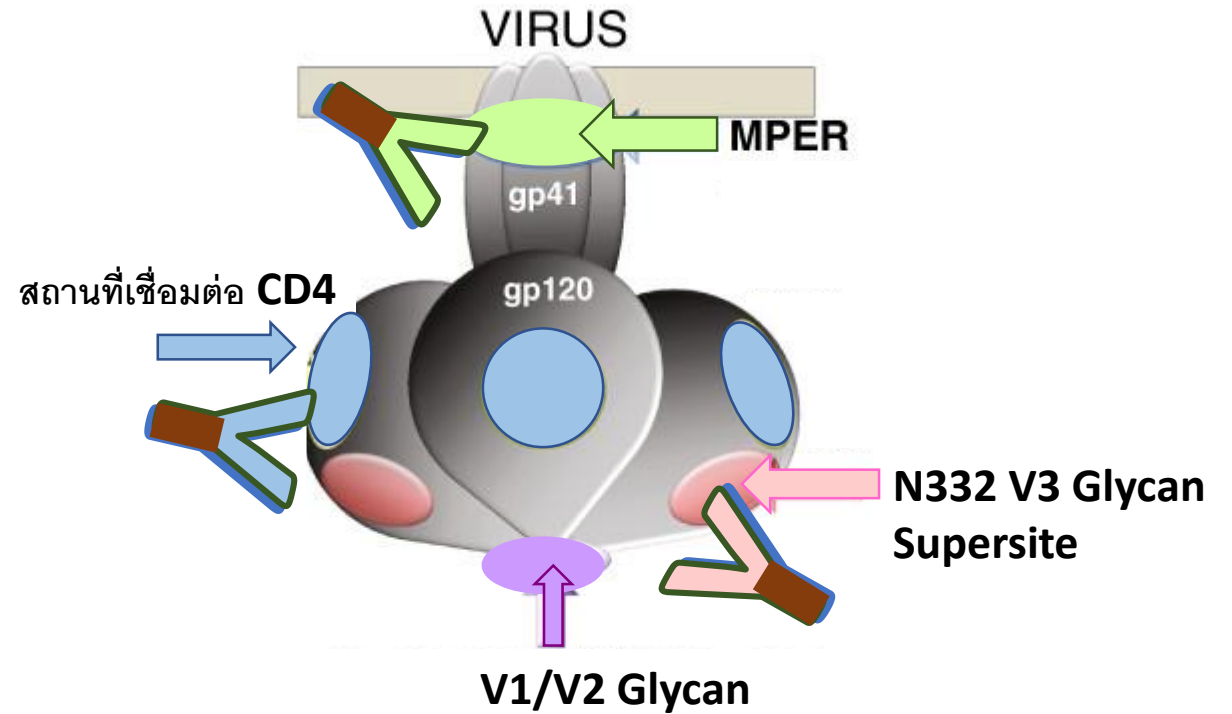


MPER

หลาย **mAbs** เชื่อมต่อในหลายตำแหน่ง



โปรตีนล้อมรอบ
HIV gp160

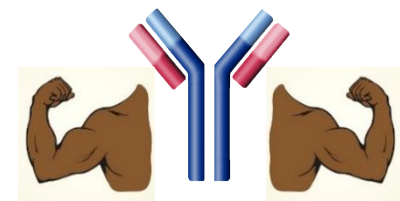
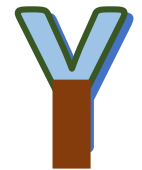
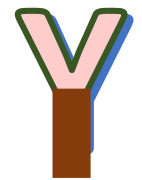
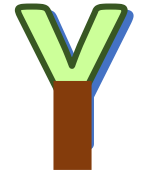


ข้อดีที่เป็นไปได้ในการใช้วิธี **trispecific** และวิธีผสมผสาน **mAb**

- สามารถเลือก **mAbs** หรือ **mAb fragments** เพื่อให้เชื้อเอชไอวีมีความทนทานต่อเชื้อโรคอื่น ๆ
- ความกว้างที่เพิ่มขึ้น — ตามทฤษฎีแล้ว วิธีนี้สามารถต่อสู้กับ สายพันธุ์เชื้อ **HIV 99%**
- อาจป้องกันไวรัสหลบหนี (ไวรัสกลายพันธุ์และ **mAbs** ไม่ทำงาน)

HVTN 130/HPTN 089: Triple Combo

องค์ประกอบสำคัญ	ข้อมูลสำคัญ
เป้าหมาย	• ความปลอดภัยและความทนทานของสอง (VRC07 -523LS with PGT121, PGDM1400 or 10-1074) หรือสาม (ครั้งแรกในมนุษย์สำหรับชุดค่าผสมทั้งหมด) • ความเข้มข้นของเซรัม (pK, การเกาะ และการทำให้เป็นกลาง) ของชุดคู่และชุดสามผ่าน IV และ SC
สิ่งพิเศษ	• สายพันธุ์เอชไอวีหลายสายที่ทนต่อสายพันธุ์หนึ่งมีความอ่อนไหวต่อเชื้ออื่น ๆ • ตามทฤษฎีแล้ว สามารถต่อสู้กับ สายพันธุ์เชื้อ HIV 99%
ดีไซน์การทดลอง	• Part A: การทดลองแบบอำพราง สุ่มตัวอย่าง การผสมคู่แบบเดี่ยว (20 + 20 มก/กก), เพียง IV (ผู้เข้าร่วม 18 คน) • Part B: การทดลองแบบเปิดฉลาก การผสมแบบคู่สาม สองโดส (ห่างกัน 4 เดือน) (10+10+10 [IV], 20+20+20 [IV] หรือ 5+3+3 [SC]) (ผู้เข้าร่วม 36 คน)
ผู้เข้าร่วม	• ผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีความเสี่ยงติดเชื้อ HIV ต่ำ 54 คน
สถานที่	• 4 สถานที่ในอเมริกา(นิวยอร์ก (x2) แนนซีวิลล์ และ บอสตัน)
ระยะเวลาการศึกษา: Part A: ติดตามผล 12 เดือน, Part B: ติดตามผล 16 เดือน	



คำถามและการสนทนา