Towards a Cure for HIV? На пути к излечению ВИЧ?

Stephan Dressler/ Штефан Дресслер

Baku, December 2014





Challenges for AIDS Treatment Activism in the Next Decade

Проблемы для активистов лечения ВИЧ/СПИДа на следующие 10 лет

• Access to treatment/ Доступ к лечению





Challenges for AIDS Treatment Activism in the Next Decade

Проблемы для активистов лечения ВИЧ/СПИДа на следующие 10 лет

• Improvement of treatments, including immunotherapy/ Улучшение схем лечения, в том числе иммунотерапия





Challenges for AIDS Treatment Activism in the Next Decade

Проблемы для активистов лечения ВИЧ/СПИДа на следующие 10 лет

• Critical involvement in AIDS Cure research/ Решающие и крайне необходимое участие в исследованиях по излечению ВИЧ/СПИДа





... from Human History ... из истории человечества

- AIDS first described in 1981/ первый случай СПИДа описан в 1981 г.
- Only very few retroviral diseases known at this time/ Известно всего несколько ретровирусных заболеваний на то время
- Median time from HIV infection to death ~10 yrs/ Средний период от заражения ВИЧ до смерти – около 10 лет



... from Human History

... из истории человечества

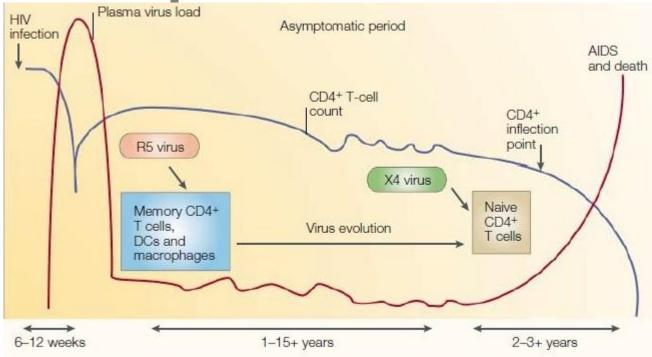


Figure 3 | Schematic diagram of the course of HIV-1 infection. This diagram illustrates the relationship between HIV-1 virus load (red line) and CD4+ T-cell count (bue line) over time in a typical case of untreated HIV-1 infection. DC, dendritic cell.

S Rowland-Jones Nature Reviews Immunology 2003





... from Animal History ... из истории животных

- SIV first isolated in 1983/СВИ (симианский вирус иммунодефицита) впервые выделен в 1983 г.
- SIV is probably >30,000 yrs old/ СВИ около 30000 лет
- SIV causes symptoms / disease in certain non-human primates only / СВИ вызывает симптомы или болезни только среди некоторых видов животных-приматов





... Questions (1/2)/Вопрос (1/2)

- Is there a natural immunity against HIV or SIV infection?/ Существует ли естественный иммунитет против ВИЧ или СВИ?
- Can a host control infection with a retrovirus permanently?/ Может ли носитель вируса постоянно контролировать инфекцию с помощью ретровируса?





... Questions (2/2)/ Вопрос (2/2)

- Has SIV lost its pathogenic potential with evolution?/ Утратил ли СВИ свой патологический потенциал за период эволюции?
- How do viral factors change over time?/ Как изменяются вирусные факторы со временем?





... and more Questions (1/2)/ ... и еще вопросы (1/2)

- Is it possible to stimulate a successful immune reaction?/ Возможно ли вызвать успешную иммунную реакцию?
- What factors contribute to a permanent suppression of HIV?/ Какие факторы способствуют постоянной супрессии (подавлению) ВИЧ?





... and more Questions (2/2) ... и еще вопросы (2/2)

- Is it possible to modify the virus and attenuate it?/ Возможно ли изменить и ослабить вирус?
- Which functional sites of HIV must be switched off to prevent replication?/ Какие функциональные части ВИЧ нужно «отключить», чтобы предотвратить его репликацию?





... and a Long List of Problems ... и длинный перечень проблем

- Viral factors/Вирусные факторы
- Latency and Persistence/ Скрытость и устойчивость
- Reservoirs in Anatomical Departments / Tissues Резервуары в анатомических частях/тканях





... and a Long List of Problems ... и длинный перечень проблем

- Immune activation/ Иммунная активация
- Infection of the immune system/ Заражение иммунной системы
- Autoimmune reactions/ Автоиммунная реакция
- Modifications with ART/ Изменения с APT





... and a Long List of Problems ... и длинный перечень проблем

- 'Establishing' of an HIV infection/ «Установленная» ВИЧ инфекции
- What happens when?/ Что и когда происходит?
- When is an HIV infection 'established'?/ Когда происходит инфицирование?
- What are the lessons from PEP?/ Выводы ПКП?

... and Various Strategies (1/4) ... и разные подходы (1/4)

- Treat early to prevent establishing of HIV infection?/ Раннее начатие лечения с целью предотвратить «установление» инфекции?
- Post-Treatment controller, Visconti study/ контроль после лечения, Исследование Висконти
- But: How early is early?/ A рано это когда именно?





... and Various Strategies (1/4) ... и разные подходы (1/4)

OPEN & ACCESS Freely available online



Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study

Asier Sáez-Cirión^{1*}, Charline Bacchus², Laurent Hocqueloux³, Véronique Avettand-Fenoel^{4,5}, Isabelle Girault⁶, Camille Lecuroux⁶, Valerie Potard^{7,8}, Pierre Versmisse¹, Adeline Melard⁴, Thierry Prazuck³, Benjamin Descours², Julien Guergnon², Jean-Paul Viard^{5,9}, Faroudy Boufassa¹⁰, Olivier Lambotte^{6,11}, Cécile Goujard^{10,11}, Laurence Meyer^{10,12}, Dominique Costagliola^{7,8,13}, Alain Venet⁶, Gianfranco Pancino¹, Brigitte Autran², Christine Rouzioux^{4,5*}, the ANRS VISCONTI Study Group¹

PLoS Pathog 9(3): March 2013 e1003211. doi:10.1371/journal.ppat.1003211





... and Various Strategies (2/4) ... и разные подходы (2/4)

- Intensify antiretroviral therapy?/ Усилить APT?
- Combination with immunotherapy?/ Сочетать с иммунотерапией?





... and Various Strategies (3/4) ... и разные подходы (3/4)

- Activate latent / dormant HIV? Активировать скрытый/спящий ВИЧ?
- Eradicate activated HIV with ART?

 Устранить активированный ВИЧ с помочью APT?





... and Various Strategies (4/4) ... и разные подходы (4/4)

- Gene therapy?/ Генная терапия?
- Cut out HIV from the genome (Tre-recombinase HIV)?

Вырезать ВИЧ с генома (Тre-рекомбиназа ВИЧ)





... or Combination Strategies? ... или комбинированные подходы

- Intensified ART plus immunotherapy to block HIV to become residual?/ Усилить APT и добавить иммунотерапию, чтобы полностью извлечь ВИЧ?
- Early ART plus immunotherapy to influence the CD4 cell reservoir?/ Ранняя APT и иммунотерапия, чтобы повлиять на резервуары клеток СД4
- Other: combination of ART plus gene therapy?

Иная: комбинирование АРТ и генной терапии?



... and what makes it so complicated? ... и что тут такого сложного?

- Despite 3 decades of research, many 'white areas'/ Несмотря на 3 десятилетия исследований, все еще белые пятна
- e.g., how can we measure the amount of HIV in a reservoir?/ напр. Как измерить количество ВИЧ в резервуарах?
- Does viral load testing in blood tell us enough about viral replication?/ Достаточно ли результатов тестов на ВН для выводов о репликации вируса?



... and what makes it so complicated? ... и что тут такого сложного?

- Is 'dormant' HIV in a reservoir also immunologically inactive?/ Является ли «спящий» ВИЧ в резервуарах так же иммунологически неактивным?
- How can dormant HIV be reached and activated specifically?/ Как добраться именно до «спящего» ВИЧ и активировать его?
- Do we understand the complete immune response to HIV?/ Имеем ли мы полную картину о иммунном



... and what makes it so complicated? ... и что тут такого сложного?

- Recent failures of two promising approaches/ Недавний провал двух многообещающих подходов
- Bone marrow transplantation/ Пересадка костного мозга
- Early treatment/ Ранняя терапия





... and what makes it so complicated? ... и что тут такого сложного?

CORRESPONDENCE

Shift of HIV Tropism in Stem-Cell Transplantation with CCR5
Delta32 Mutation

N Engl J Med 2014; 371:880-882 August 28, 2014 DOI: 10.1056/NEJMc1405805

Share: 🚮 🐸 💥 🛅 🚼

Article

To the Editor:

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) requires entry into target cells by binding of the viral envelope to the CD4 receptor and to either the chemokine (C-C motif) receptor 5 (CCR5) or the chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4). Homozygosity for a 32-bp deletion in the CCR5 allele (CCR5 delta32) prevents cellular entry of CCR5-tropic (R5-tropic) HIV type 1 (HIV-1) strains. In 2009, there was a report about an HIV-1-infected patient with acute myeloid leukemia in whom the viral load remained undetectable after allogeneic stem-cell transplantation from a donor who was homozygous for the CCR5 delta32 mutation and after the discontinuation of antiretroviral therapy. This case gave rise to hope for new strategies for eradicating HIV-1 infection. However, this case has remained unique. Furthermore, in HIV-1-infected patients undergoing allogeneic stem-cell transplantation from donors with nonmutated CCR5, viral rebound has been reported.²





- Who would be eligible to participate in cure trials?/ Кто мог бы приять участие в исследованиях по излечению ВИЧ?
- Who would volunteer to participate in cure trials?/ Кто согласится быть добровольцем в исследованиях?
- Who would risk his/her health if ART is available?/ Кто согласится рискнуть своим здоровьем, если APT доступно?





- What are we looking for in clinical trials, proof of concept studies, or be it only a clinical experiment in individuals?/Что является целью в клинических исследованиях: доказательство концептуальных исследований или же обычные опыты над людьми?
- In the light of a missing animal model: Do we have alternate pathways to find out?/ В силу отсутствия «животной модели», есть ли другие способы?





- Do we know the criteria for clinical trials? (endpoint study vs. surrogate markers, e.g.)/ Знаем ли мы о критериях клинических исследований (исследования конечных точек и суррогатные показатели)?
- Regulatory requirements?/ Регуляторные требования





- Interference with biology/ Вмешательство в биологию
- Potentially long-lasting / non-reversible effects of an intervention/ Потенциально долгосрочные и необратимые эффекты вмешательства





An Activist's Concerns (1/3) Опасения активистов (1/3)

- Safety of persons participating in all type of cure trials must be guaranteed as much as possible/Максимально возможная гарантия безопасности для участников клинических испытаний
- Safeguards must be established but how can they be established when the risk is undefined?/ Обязательно установить гарантия безопасности но как это сделать, если риски не определены?





An Activist's Concerns (2/3) Опасения активистов (2/3)

- Risk-benefit evaluation is nearly impossible for many interventions/ Анализ «рисков преимуществ» практически невозможен для многих интервенций/вмешательств
- Can we call on altruistic motivations?/ Можем ли призвать к альтруистическим побуждениям?





An Activist's Concerns (3/3) Опасения активистов (3/3)

- Data protection / privacy policy Защита данных и конфиденциальность
- Who will benefit from a successful cure approach?/ Кто выиграет от успешного подхода к излечению?





Further Reading Дополнительные материалы

International AIDS Society/ Международное общество борьбы со СПИДом

http://www.iasociety.org/HivCure.aspx

(International obviously means: English only... sorry for that but I still recommend this site as a starting point)/ «Международное» конечно означает только на английском. Но как начальный пункт...



Further Reading Дополнительные материалы

http://arvt.ru/news/2013-03-16-14-VISCONTI.html

http://humbio.ru/humbio/spid/0001c489.htm

http://cbio.ru/page/55/id/5525/

http://cbio.ru/page/55/id/5530/



