

艾滋病功能性治愈临床 试验研究进展

广州市第八人民医院感染病中心

李凌华

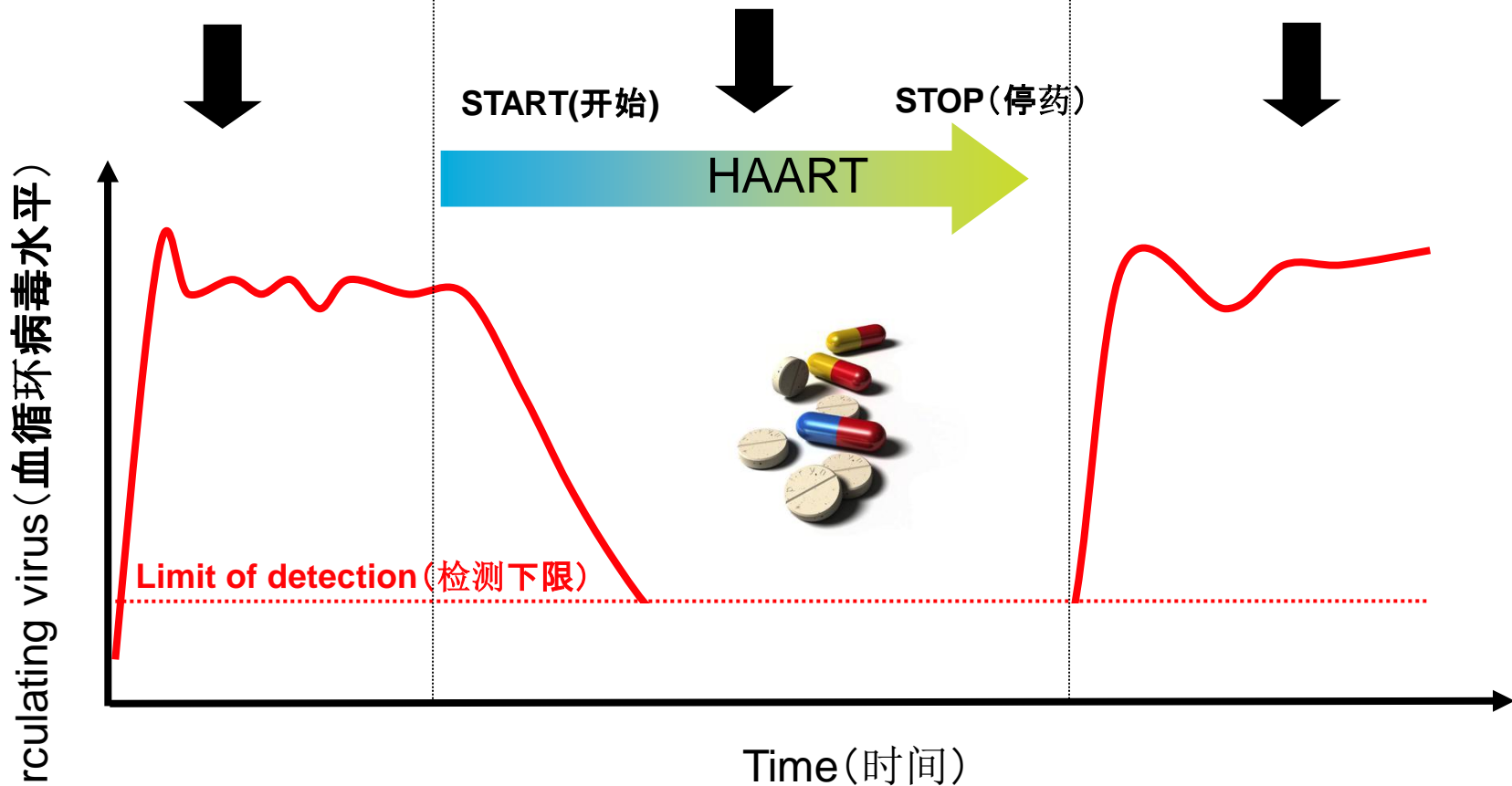
全国艾滋病大会. 杭州. 2019年10月17日

清除HIV是治疗终点，但目前抗病毒治疗达不到

HIV感染的特征：血液中循环的病毒含量高

抗反转录病毒药物能抑制HIV至检测不到水平

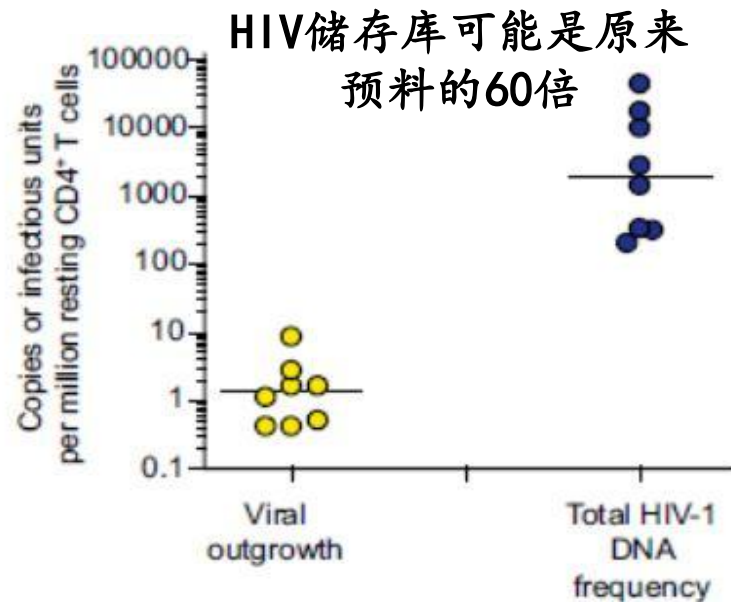
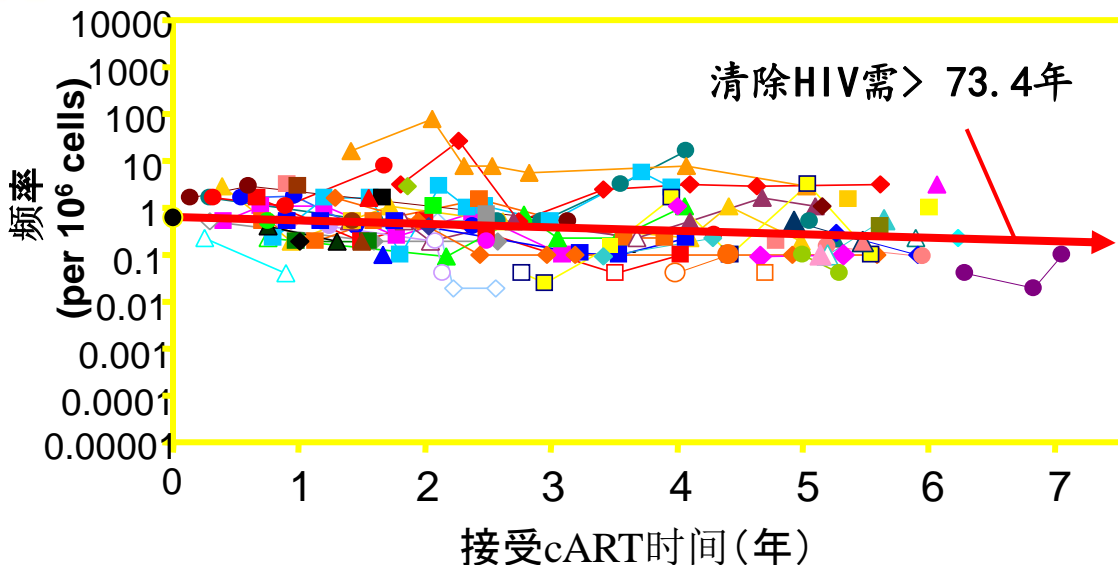
但治疗终止后会出现病毒反弹



如果没有干预，2000年后，停药后HIV病毒反弹时间一般28天。

HIV功能性治愈的困难性

- HIV持续感染各组织，感染细胞多种多样，但量少且难以区分



- 大部分ARV治疗病人体内存在病毒低水平复制

- 残存病毒复制
- 潜在的储存库

清除策略应达到组织

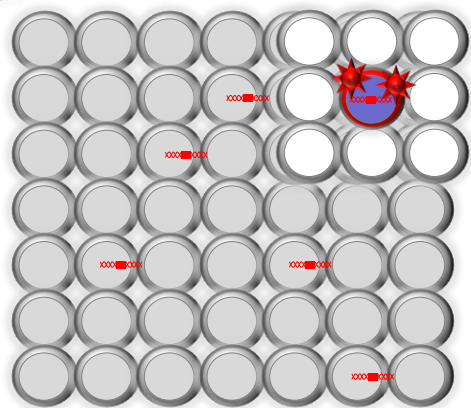
清楚策略应具有特异性

清除策略应靶向所有感染细胞

- HIV储存库内缺乏有效的HIV特异性免疫

艾滋病治愈的定义

功能性治愈 Functional cure

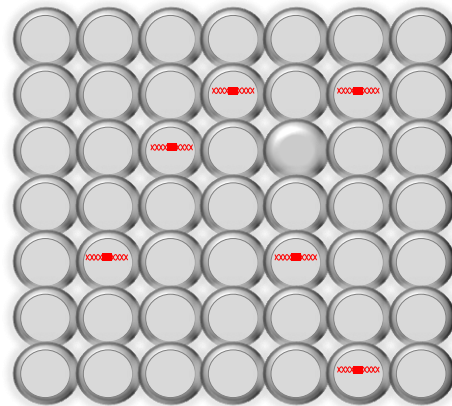


→ 停止ART后血中病毒载量持续低于检测水平

➤ 免疫重建成功

- 无需抗反转录病毒治疗检测不到病毒 (HIV RNA < 50 copies/ml)
- 无疾病进展和CD4细胞减少, 免疫功能正常, 保持较高水平CD4⁺T细胞水平
- HIV传播性缺失
- 必须可维持 (年)

根除性治愈 Sterilizing cure



→ 清除HIV病毒库。

- 指病毒彻底清除, HIV RNA < 1 copy/ml, 包括血浆、脑脊液、肠粘膜甚至脑活检等都不能探测到HIV病毒的存在, 是真正意义上的治愈。

国际上AIDS功能性治愈策略研究方向

限制储存库形成

减小储存库大小

ART基础上的整合治疗

早期治疗

Shock
and kill

干细胞移植
和基因编辑

治疗性
疫苗

免疫治疗

国际上AIDS功能性治愈策略研究方向

早期治疗

早期给予ART可延长停药后病毒反弹时间

停ART后HIV反弹时间

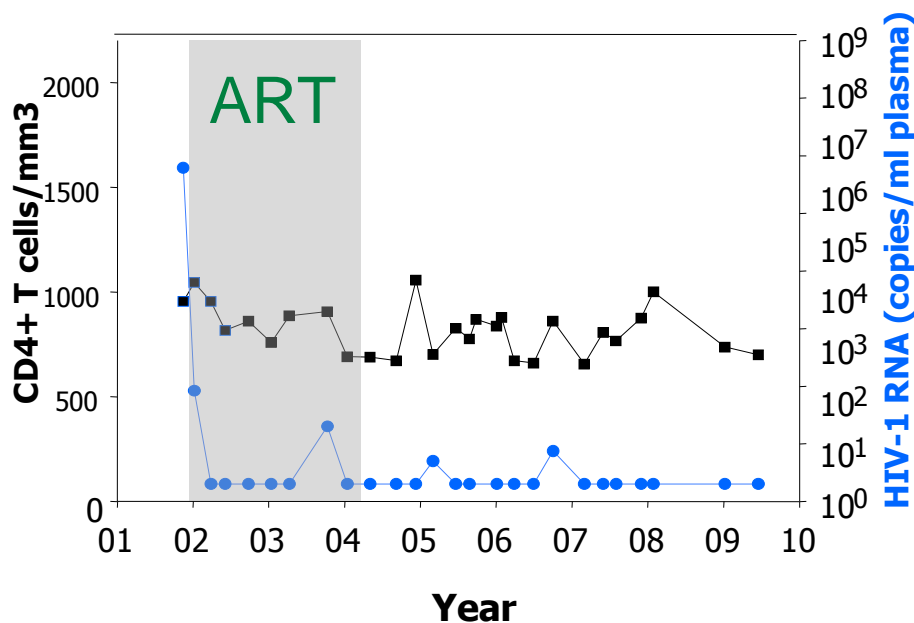
- **Mississippi Baby – 27 Months (Luzuriaga et al. *N Engl J Med*, 2015)**
- **French Teenager – >11 years (Frange et al. *Lancet HIV*, 2016)**
- **Visconti Cohort – >4 years in a subset of patients (Saez-Cirion et al. *PLOS Pathogens*, 2013)**
- **SPARTAC Study – >6 months (Martin et al. *AIDS*, 2017)**



早期ART能够限制储存库，但不能治愈HIV

早期ART的临床受益Visconti (ANRS)

- 研究中14例治疗后控制者
- 初始感染10周内开始ART, 治疗中位时间3年
- 停止ART后病毒学控制时间平均>9年



限制储存库形成，预防体内特定部位形成病毒储存库

早期 ART
Early ART

- “早期”的定义目前仍在科学讨论中
- 早期治疗本身并不能治愈HIV

国际上AIDS功能性治愈策略研究方向

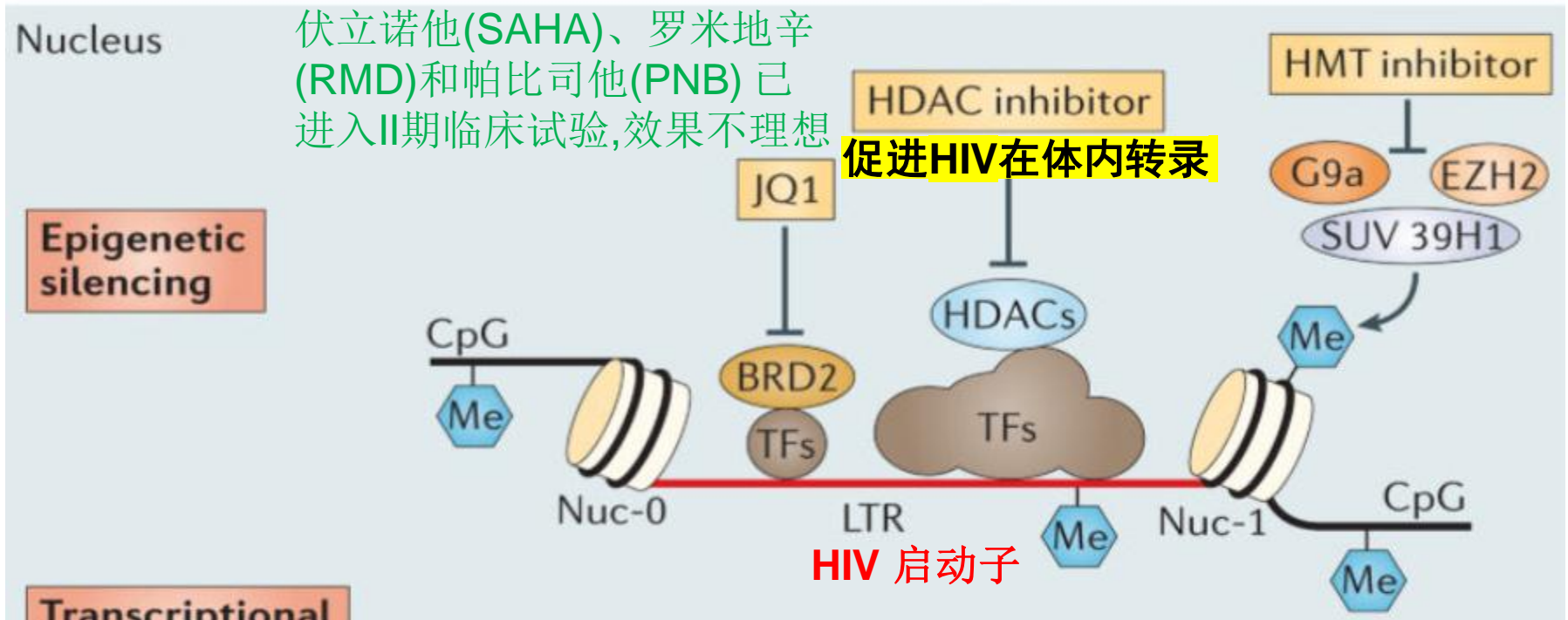
**Shock
and kill**

“引蛇出洞，一举歼灭”

通过激活HIV病毒库来消除HIV病毒库

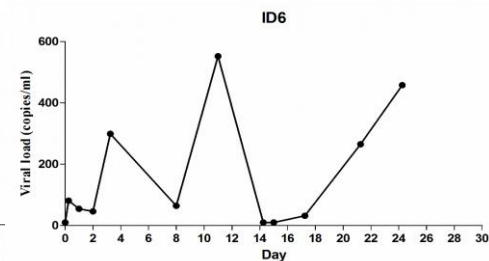
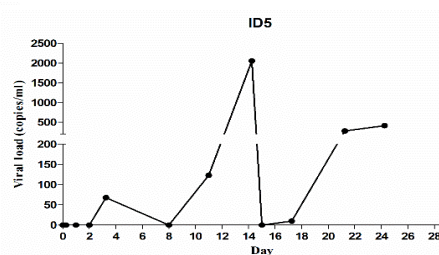
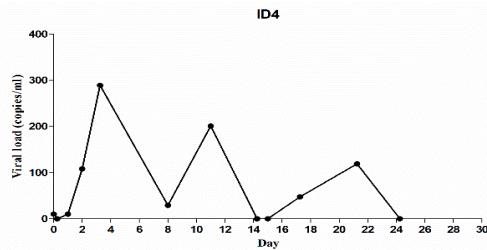
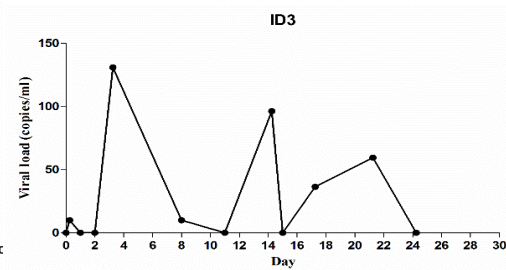
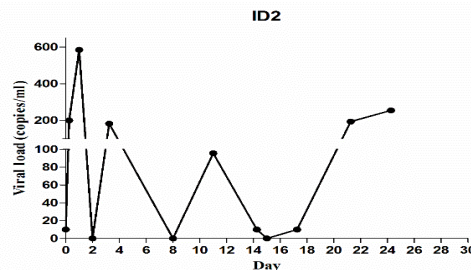
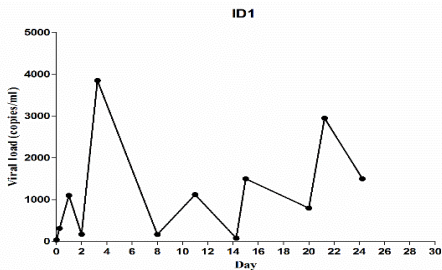
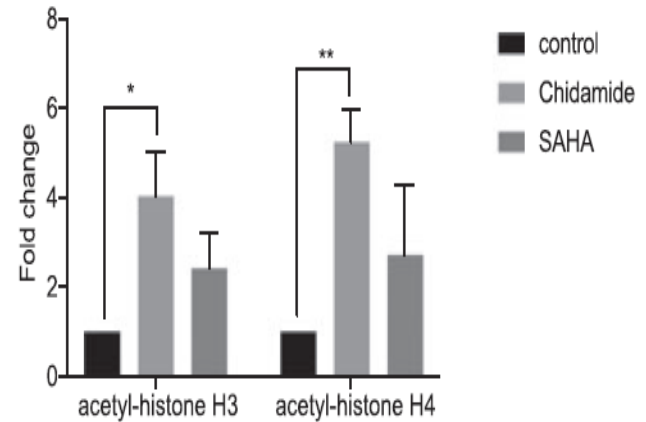
潜伏状态情况下，HIV基因表达处于**沉默状态**，**没有病毒成分暴露**在宿主免疫监视之下。通过**解除表观遗传学抑制**，可以激活HIV复制，**活动状态HIV可以被宿主识别**，HIV快速复制也会导致细胞死亡。结合使用cART药物，可以使已感染的细胞减少，最终达到清除的目的。

常见激活剂：组蛋白去乙酰化酶抑制剂（HDACi），蛋白酶C（PKC）激动剂及Toll样受体7（TLR7）激动剂等



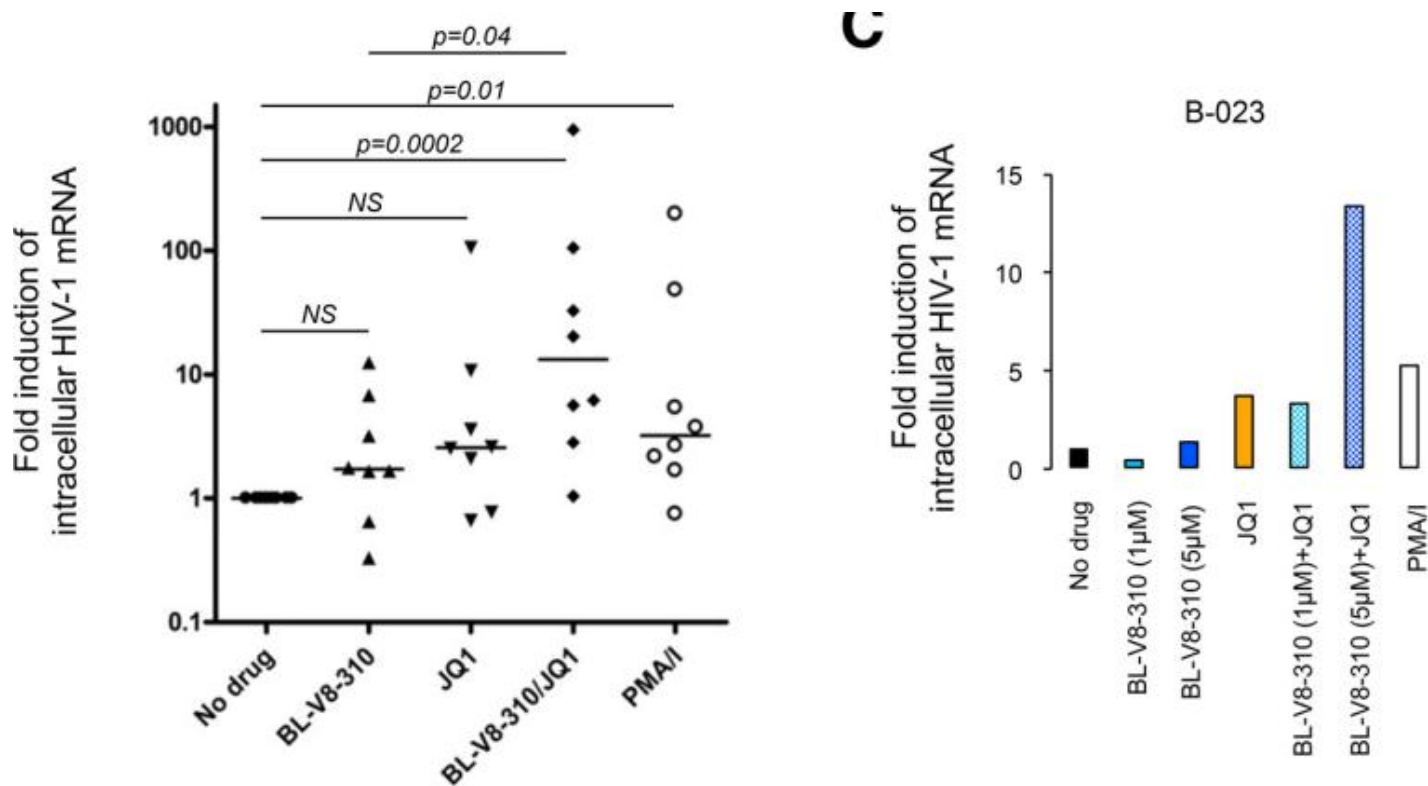
西达本胺(Chidamide)可通过引入组蛋白乙酰化激活病毒库

- ✓ 西达本胺能增加HIV启动子处组蛋白h3和h4乙酰化，诱导假型病毒报告细胞、潜在感染细胞和原代CD4⁺T细胞中潜伏HIV的活化，使该化合物成为未来临床试验的一个有吸引力的选择。
- ✓ 细胞和动物试验提示西达本胺可激活病毒库。



临床前研究： PKC激活HIV病毒库

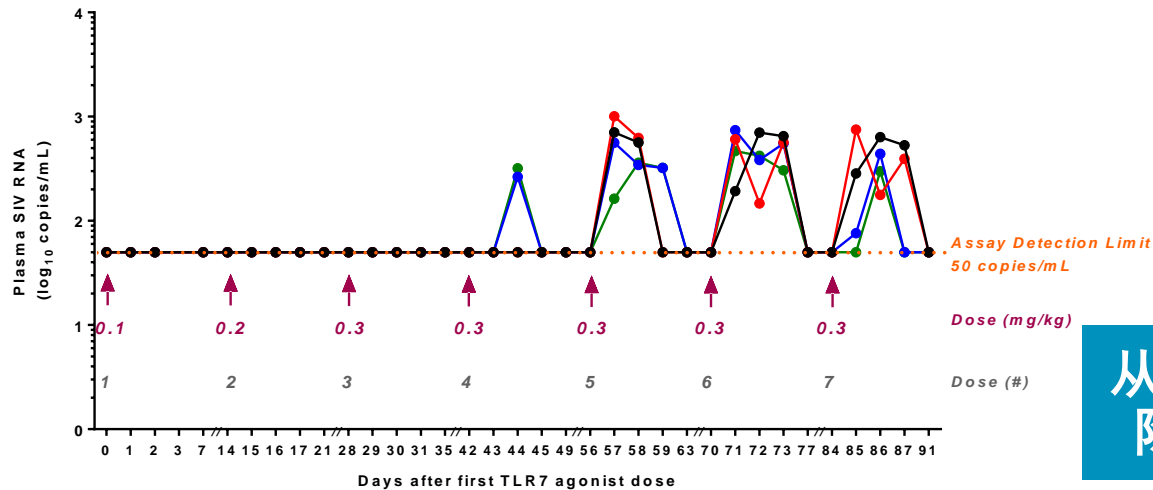
➤ Benzolactam相关的化合物，例如BL-V8-310，可提高HIV浓度，上调半胱氨酸蛋白酶，促进HIV感染细胞凋亡，有待体内试验证实。



TLR7激动剂在SIV感染恒河猴试验

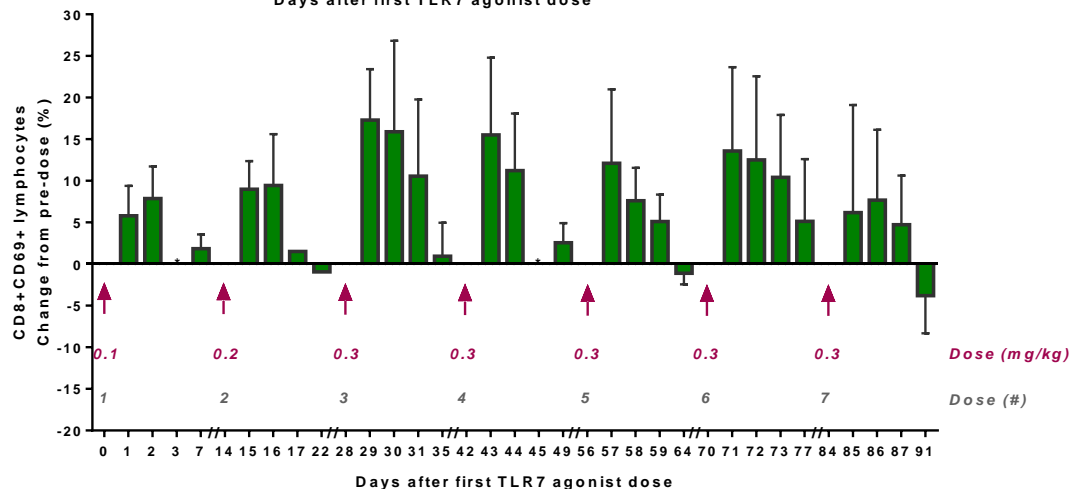
- TLR7激动剂vesatolimod (GS-9620)在SIV感染的恒河猴体内诱导病毒产生，并提高CD8T细胞活化水平

血浆SIV RNA



从休眠CD4+细胞内消除潜伏期的HIV病毒

CD8 T细胞激活



靶向HIV-NEF增强对潜在感染T细胞的识别和清除

- NEF在潜伏的HIV-1感染的CD4⁺T细胞中的表达,保护它们免受免疫介导的清除。NEF阻断结合HIV特异性CD8⁺T细胞扩增,可能是一种针对HIV-1潜在病毒库的可行策略。

JCI insight

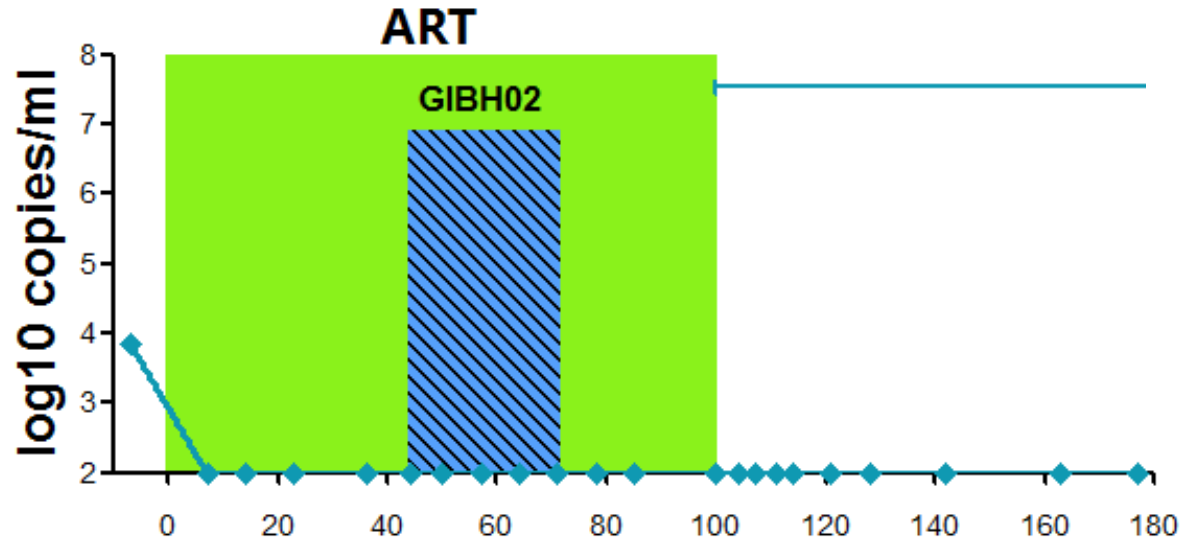
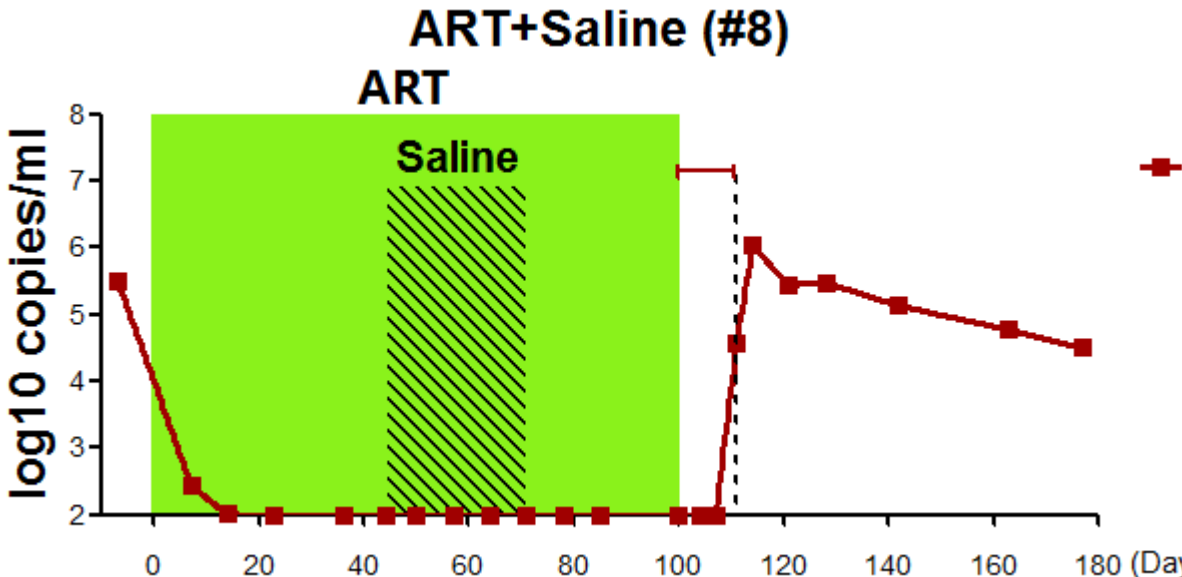
RESEARCH ARTICLE

Pharmacologic HIV-1 Nef blockade promotes CD8 T cell-mediated elimination of latently HIV-1-infected cells in vitro

Shariq Mujib,¹ Aamir Saiyed,² Saleh Fadel,² Ardalan Bozorgzad,² Nasra Aidarus,² Feng Yun Yue,² Erika Benko,³ Colin Kovacs,^{2,3} Lori A. Emert-Sedlak,⁴ Thomas E. Smithgall,⁴ and Mario A. Ostrowski^{1,2,5}

¹Institute of Medical Science (IMS), Department of Medicine, and ²Department of Immunology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. ³Maple Leaf Medical Clinic, Toronto, Ontario, Canada. ⁴Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. ⁵Keenan Research Centre for Biomedical Science of St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

三氧化二砷联合ART疗法可延缓病毒反弹



- 三氧化二砷+ART 策略
- 使SIV感染猕猴(2/4)停止ART后80天内无病毒反弹，病毒库减少，CD4+细胞数量恢复。
- 已获得临床伦理批准，正招募志愿者进行临床试验。

中国科学院广州生物医药与健康研究院
广州市第八人民医院



“Shock and kill” 策略

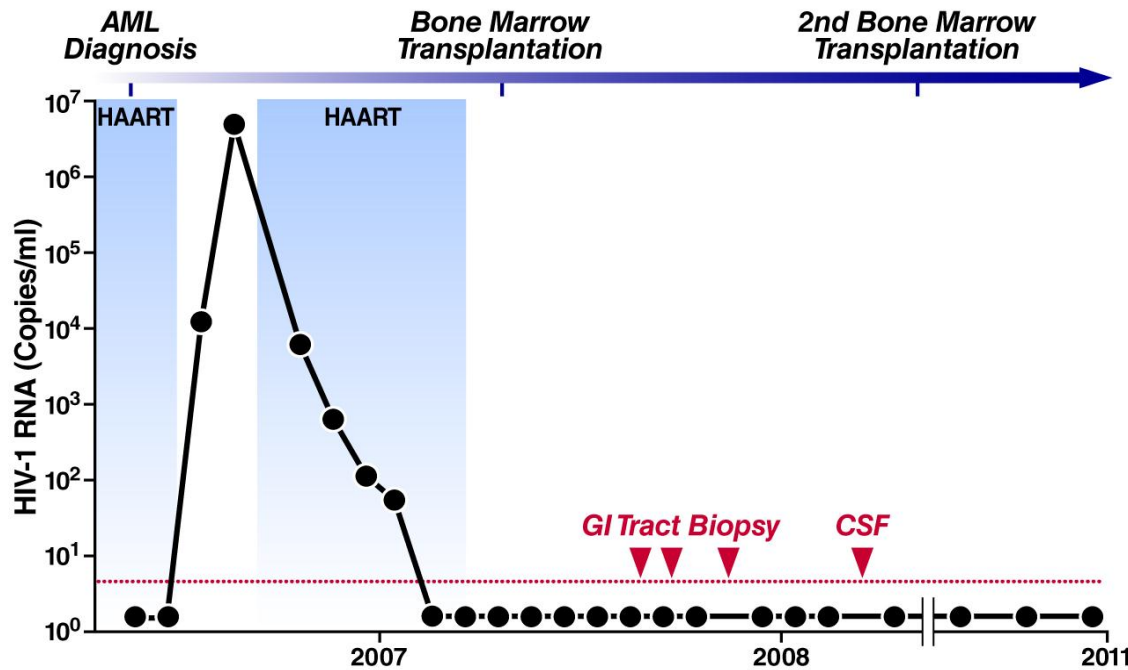
- 不是所有的研究都表明HDACi等激活剂在体外均可诱导病毒的表达
- 与其他具有不同作用机制的抗潜伏期药物联合使用可能会更有效
- 表达HIV-1 RNA潜伏感染的宿主细胞可能不会凋亡!
- 能否清除感染细胞，能否清除病毒体，能否完全阻止新的感染
- 是否可以应用靶向纳米载体等加强定向激活HIV潜伏细胞

干细胞移植 和基因编辑

CCR5受体是HIV进入细胞所必须的结合位点之一

- 造血干/祖细胞回输治疗: CCR5 Δ 32/ Δ 32细胞
- 敲除CCR5受体基因可使细胞抵抗HIV

“柏林病人”--第一例AIDS治愈，2009年



BRIEF REPORT

Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian Mossner, B.S.,
Susanne Ganepola, M.D., Arne Müßig, M.D., Kristina Allers, Ph.D.,
Thomas Schneider, M.D., Ph.D., Jörg Hofmann, Ph.D., Claudia Kücherer, M.D.,
Olga Blau, M.D., Igor W. Blau, M.D., Wolf K. Hofmann, M.D.,
and Eckhard Thiel, M.D.



- 治疗10年后表现良好
- 无复制能力的HIV，HIV抗体减弱
- PBMC和直肠没有HIV DNA，没有间歇低水平血浆HIV RNA
- 没有HIV特异性T细胞
- T细胞活化水平正常，直肠胶原蛋白含量正常

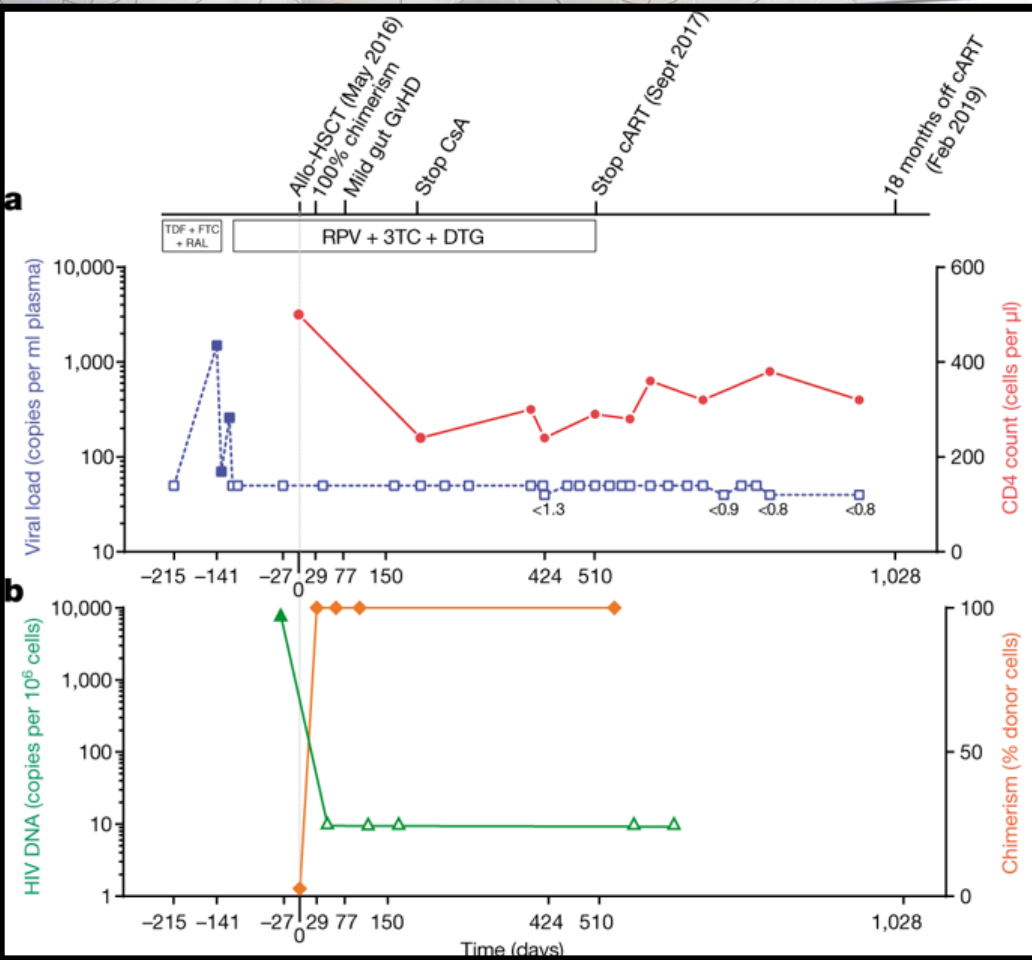
“伦敦病人”--第二例：潜在治愈AIDS患者，2019年

HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation

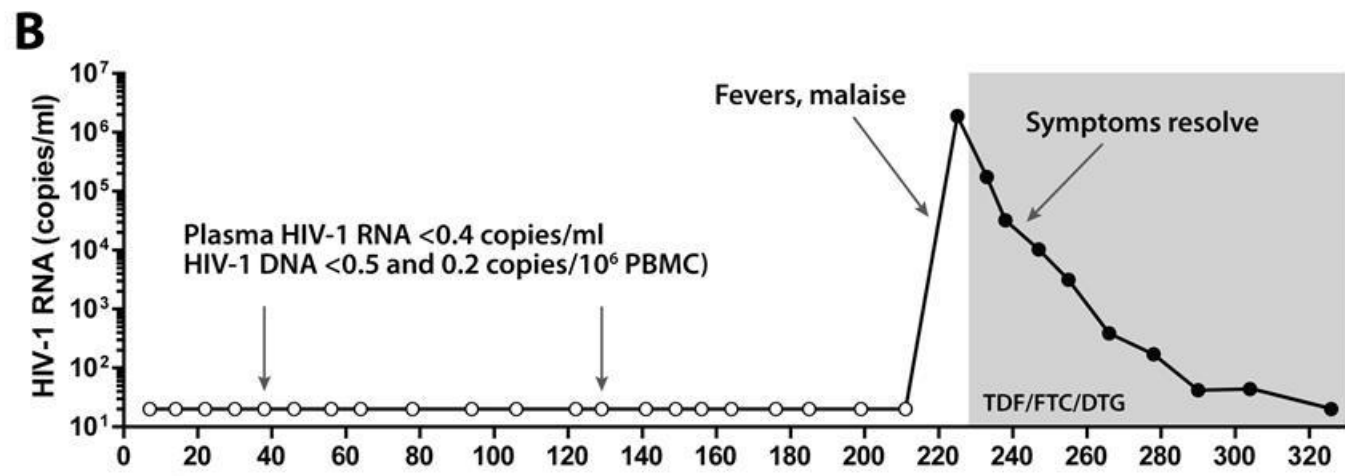
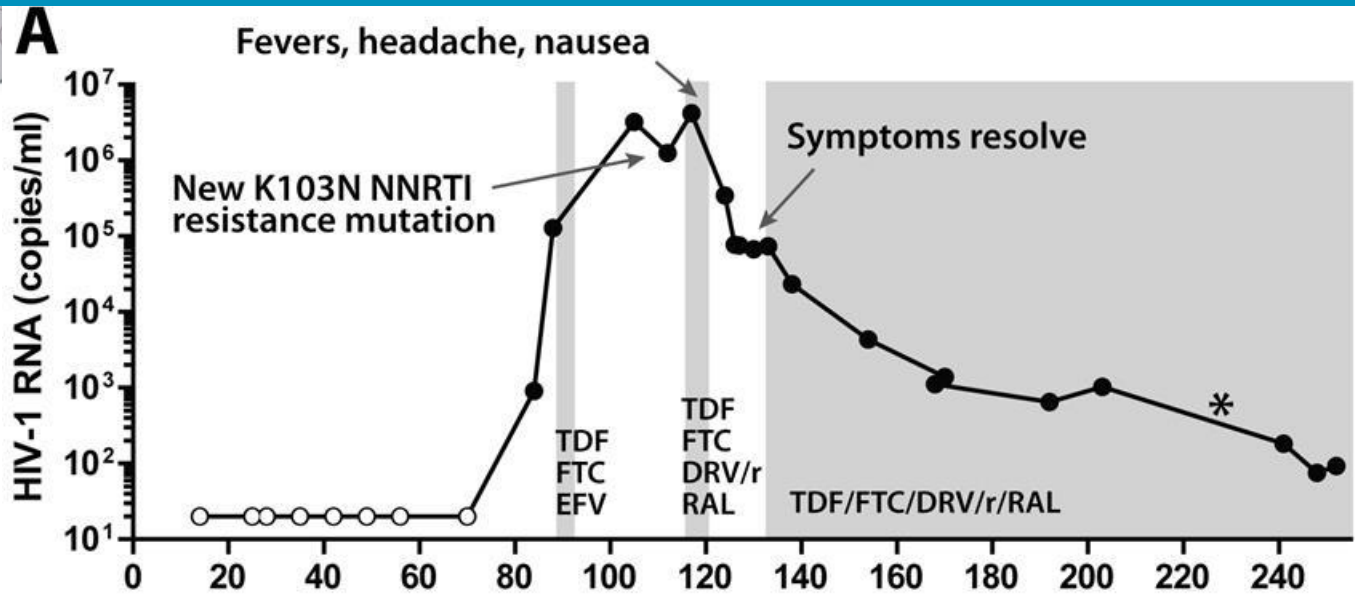
Ravindra K. Gupta, Sultan Abdul-Jawad, Laura E. McCoy, et al. Nature, 2019.

患者因淋巴瘤接受骨髓移植，移植后17个月停止了抗HIV药物，并在之后的18个月没有出现HIV病毒反弹。

这是自“柏林患者”以来观察到的最长的成人HIV缓解。



同种异体造血干细胞移植 (CCR5+): 波士顿病例, 病毒延迟反弹



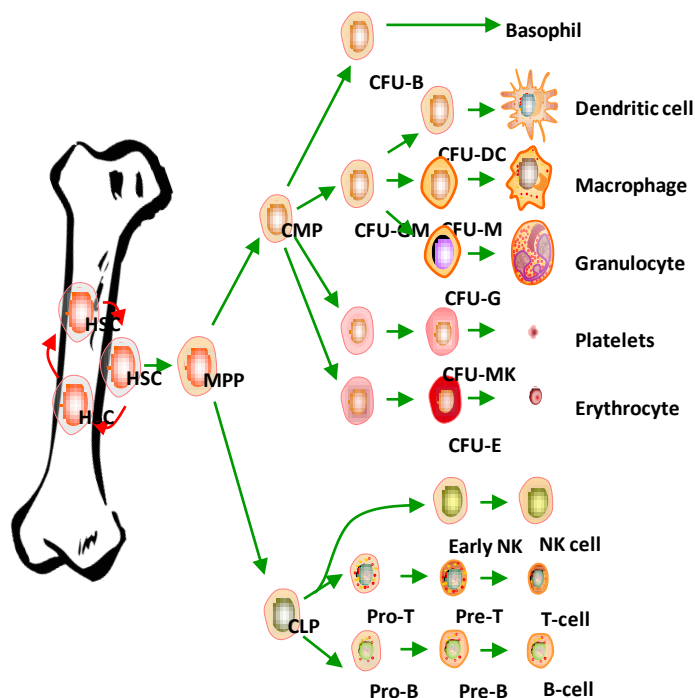
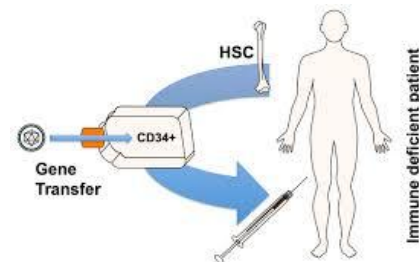
Henrich TJ et al. AIDS. 2015 May 15;29(8):867-76.

- 干预后7-15周病毒没有反弹
- 抗体减弱
- 移植物抗宿主病和免疫抑制（均给予西罗莫司）可能很重要。

干细胞移植

- 免疫调节为供者干细胞提供了空间以替代原有免疫系统

如果供者干细胞缺乏CCR5受体，HIV几乎不可能进入细胞



挑战:

- 骨髓移植方法费用高昂、复杂、充满风险。
- 捐献者须携带缺失CCR5受体delta 32的基因，还要考虑HLA配型，因此，要找到合适的捐献者很难。
- 据报道，中国人群携带CCR5 Δ 32基因的比例为0.00119，而且均为杂合子。
- 难以在大范围及资源有限地区实施。

基因编辑CCR5

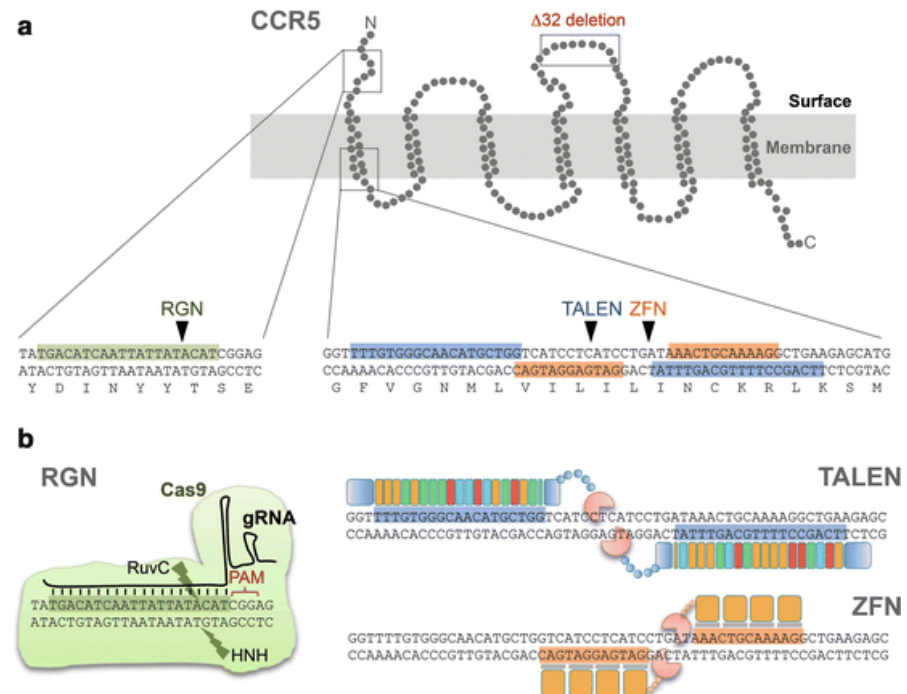
Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV.

Tebas P, Stein D, Tang WW, et al.
N Engl J Med. 2014

ClinicalTrials.gov number: NCT00842634

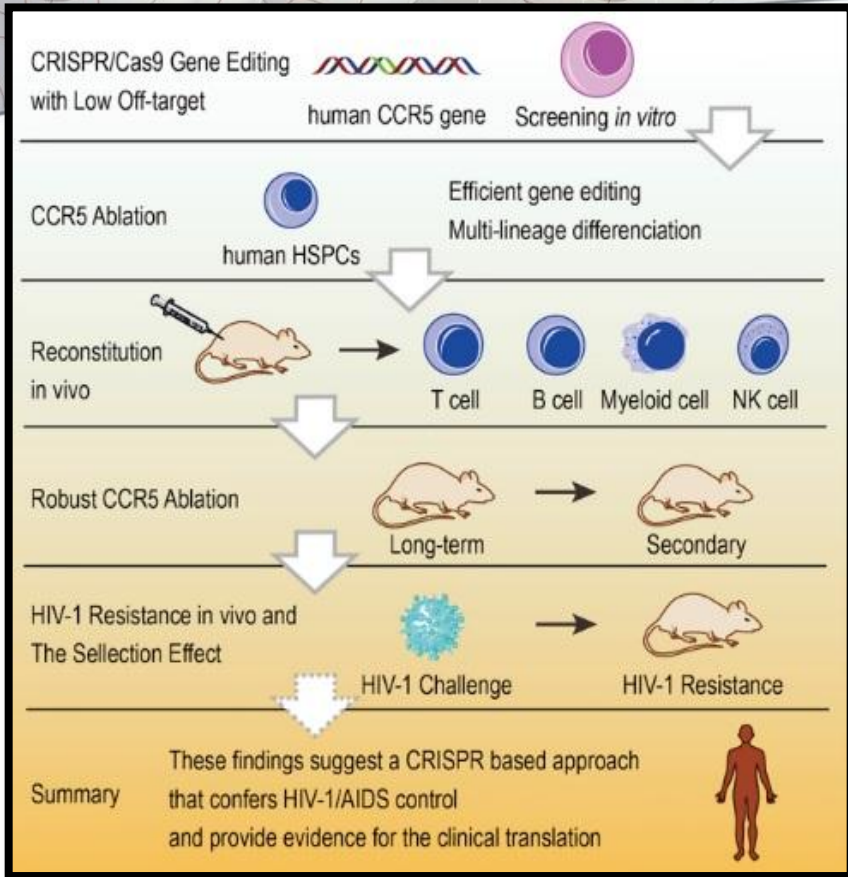
- 利用锌指核酸酶（zinc-finger nuclease, ZFN）基因编辑技术修饰的自体CD4+ T细胞
- 12名慢性艾滋病毒感染中，有1名出现了与注射锌指核酸酶修饰的自体CD4 T细胞有关的严重不良事件，可能是由于输血反应引起。

三大基因编辑技术：
TALEN、CRISPR和ZFN，
重现CCR5 Δ 32/ Δ 32



Cornu TI, Mussolino C, Bloom K, Adv Exp Med Biol. 2015

“北京病人” --基因编辑CCR5临床试验



CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia

Lei Xu, Jun Wang,
N Engl J Med 2019.

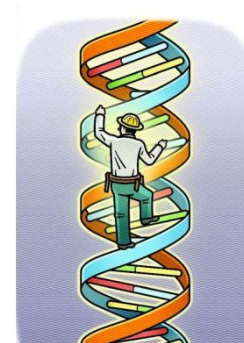
ClinicalTrials.gov number:NCT03164135

北京大学邓宏魁教授、解放军总医院第五医学中心陈虎教授及北京佑安医院吴昊教授

首次完成利用基因编辑技术敲除人干细胞中CCR5基因治疗艾滋病和急性白血病患者

CCR5敲除的供者细胞持续存在19个月以上，急性淋巴细胞白血病处于完全缓解，且供者型细胞完全嵌合，骨髓细胞基因组持续检测到CCR5基因编辑细胞约5%，停ART4周后HIV病毒反弹。

基因编辑面临的挑战



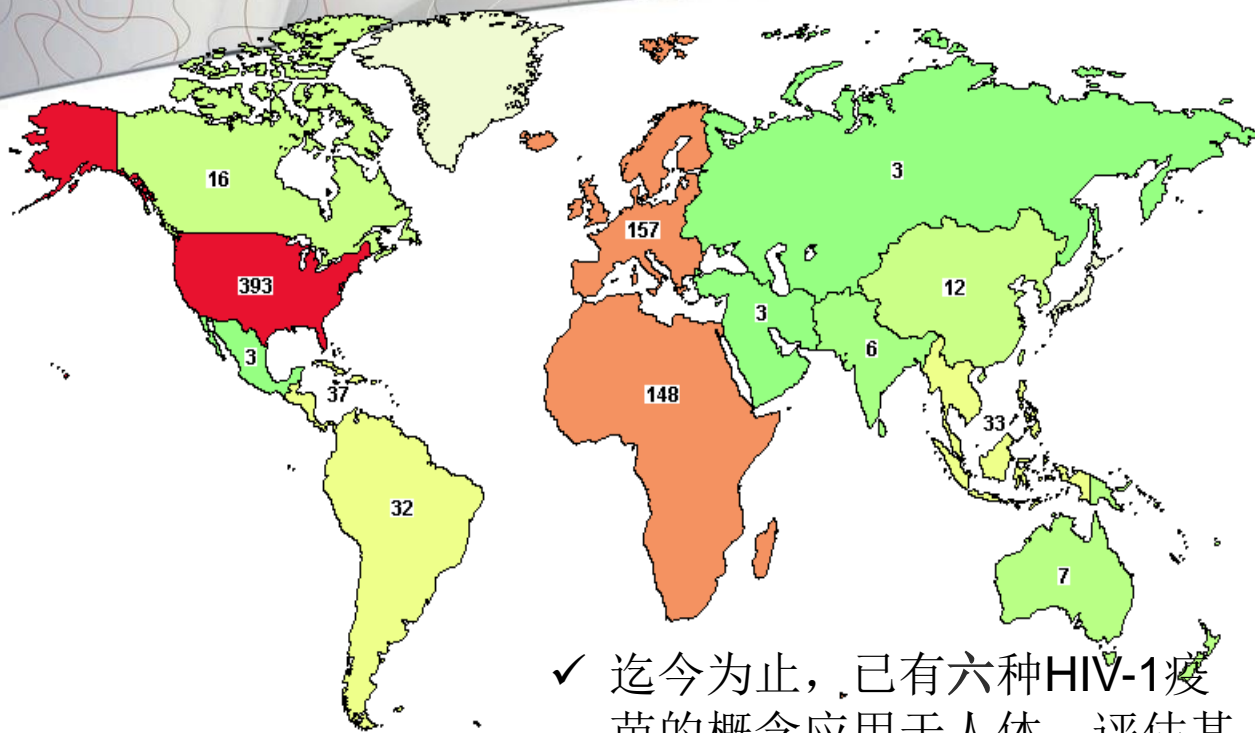
挑战：

- 目前的效率仍然低下；
- 仅能改变细胞来抵抗HIV或提高免疫攻击能力，不能杀死已存在的病毒；
- 在资源缺乏地区目前仍难以实行。

国际上AIDS功能性治愈策略研究方向

治疗性疫苗

全球HIV-1 疫苗临床研究的概况和方向



Colors indicate the number of studies with locations in that region.

Least  Most

Labels give the exact number of studies.

- ✓ 迄今为止，已有六种HIV-1疫苗的概念应用于人体，评估其有效性。
- ✓ 两项试验在临床2b期试验中没有显示出疗效的VAX003、DNA/rAD5，RV144疫苗有约30%的效力，接种疫苗不会影响HIV感染者的病毒载量或CD4+计数，保护效果较温和。

Region Name	Number of Studies
World	767
Africa [map]	148
Central America [map]	37
East Asia [map]	12
Europe [map]	157
Middle East [map]	3
North America	405
Canada [map]	16 [studies]
Mexico	3 [studies]
United States [map]	393 [studies]
North Asia [map]	3
Pacifica [map]	7
South America [map]	32
South Asia [map]	6
Southeast Asia [map]	33

Source:<https://ClinicalTrials.gov>

Keywords: HIV, vaccine

Search data:10/04/2019

HIV-1 疫苗临床研究



Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19)

Dan H Barouch, Frank L Tomaka*, Frank Wegmann*, Daniel J Stieh, Galit Alter, Merlin L Robb, Nelson L Michael, Lauren Peter, Joseph P Nkolola, Erica N Borducchi, Abishek Chandrashekar, David Jetton, Kathryn E Stephenson, Wenjun Li, Bette Korber, Georgia D Tomaras, David C Montefiori, Glenda Gray, Nicole Frahm, M Juliana McElrath, Lindsey Baden, Jennifer Johnson, Julia Hutter, Edith Swann, Etienne Karita, Hannah Kibuuka, Juliet Mpendo, Nigel Garrett, Kathy Mngadi, Kundai Chinyenze, Frances Priddy, Erica Lazarus, Fatima Laher, Sorachai Nitayapan, Punnee Pitisuttithum, Stephan Bart, Thomas Campbell, Robert Feldman, Gregg Lucksinger, Caroline Borremans, Katleen Callewaert, Raphaela Roten, Jerald Sadoff, Lorenz Scheppeler, Mo Weijtens, Karin Feddes-de Boer, Daniëlle van Manen, Jessica Vreugdenhil, Roland Zahn, Ludo Lavreys, Steven Nijs, Jeroen Tolboom, Jenny Hendriks, Zeldia Euler, Maria G Pau, Hanneke Schuitemaker*

Lancet, July 21, 2018

ClinicalTrials.gov, number NCT02315703

a phase 2b clinical efficacy study in sub-Saharan Africa (NCT03060629).

Ad26.Mos.HIV

嵌合 HIV-1 的 ENV/Gag/Pol 腺病毒血清 26 型 (Ad26) 载体的启动疫苗和 Env gp140 蛋白为佐剂。



Adeno-associated virus vectored immunoprophylaxis to prevent HIV in healthy adults: a phase 1 randomised controlled trial



Frances H Priddy, David J M Lewis, Huub C Gelderblom, Hana Hassanin, Claire Streatfield, Celia LaBranche, Jonathan Hare, Josephine H Cox, Len Dally, Daryl Bendel, David Montefiori, Eddy Sayeed, Jim Ackland, Jill Gilmour, Bruce C Schnepf, J Fraser Wright, Philip Johnson

Lancet HIV; April 2019

ClinicalTrials.gov, number NCT01937455.

rAAV1-PG9DP

抗 HIV-1 载体疫苗
编码广谱抗 HIV 中和抗体—PG9 基因的重组 AAV1 载体

治疗性疫苗

- 目前正在研究精英控制者，以了解是否能应用他们一些独特的生物学
- **挑战**：突变非常迅速，难以找到一个能长期有效清除HIV的疫苗；过度刺激免疫系统可导致病毒的靶细胞增加。



ARE YOU AN HIV CONTROLLER?

THE EFFECTS & POTENTIAL BENEFITS OF ART HAVE NOT BEEN EXPLORED IN PEOPLE NATURALLY CONTROLLING THEIR HIV

Are you 18 years or older?

Not yet started on ART (MAAT name)?

Then you have the chance to help find answers about:

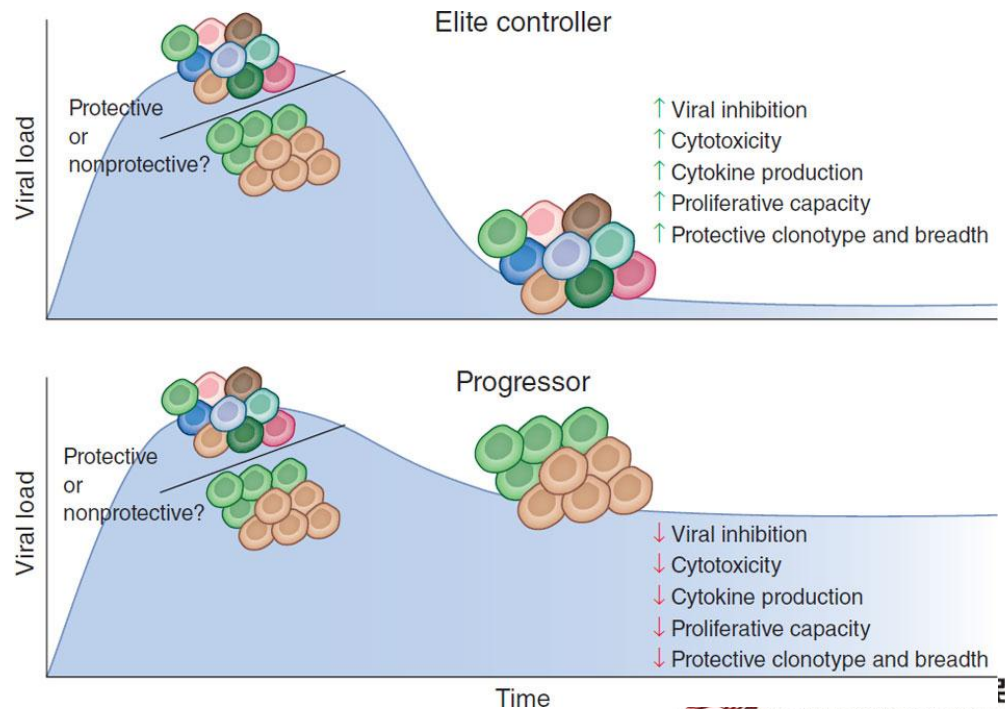
- immune activation
- amount of virus in the blood (viral load)
- CD4 count
- quality of life

If you have had a viral load less than 500 for the past 2 years, we have an investigational study looking for YOU

EVERYONE WHO JOINS OUR STUDY RECEIVES COMPLEXA[®] AT NO COST

UW AIDS CLINICAL TRIALS UNIT

FOR MORE INFORMATION, PLEASE CALL US @ 206-744-3184



免疫治疗

目的：耗竭受HIV感染的细胞，使未感染的细胞抵抗 HIV

- 免疫细胞回输治疗
- CAR-T细胞治疗
- HIV-1广谱中和性抗体

免疫细胞回输治疗

HIV-specific CD8⁺ T cells from HIV⁺ individuals receiving HAART can be expanded ex vivo to augment systemic and mucosal immunity in vivo

Aude G. Chapuis, Corey Casper, Steve Kuntz,
Blood 2011

ClinicalTrials.gov number: NCT00110578.

回输的CD8⁺T细胞有中央记忆T细胞表型和功能，可在HAART的HIV-1感染患者体内持续≥ 84天。

HIV-Specific, Ex Vivo Expanded T Cell Therapy: Feasibility, Safety, and Efficacy in ART-Suppressed HIV-Infected Individuals.

Sung JA, Patel S, Clohosey ML, et al.
Mol Ther. 2018

ClinicalTrials.gov number: NCT02208167

6名受试者中的2名在经过两次回输治疗后，CD8 T细胞介导的抗病毒活性明显增加

免疫细胞回输治疗

- 由人的CD4(结合HIVgp120)胞外区和跨膜域与CD3的 ζ 信号域组成的嵌合抗原受体修饰的T细胞与未进行基因修饰的T细胞，2者在II期临床实验中针对HIV感染者中的病毒储存库的规模未见显著差异。

Prolonged survival and tissue trafficking following adoptive transfer of CD4 ζ gene-modified autologous CD4⁺ and CD8⁺ T cells in human immunodeficiency virus-infected subjects.

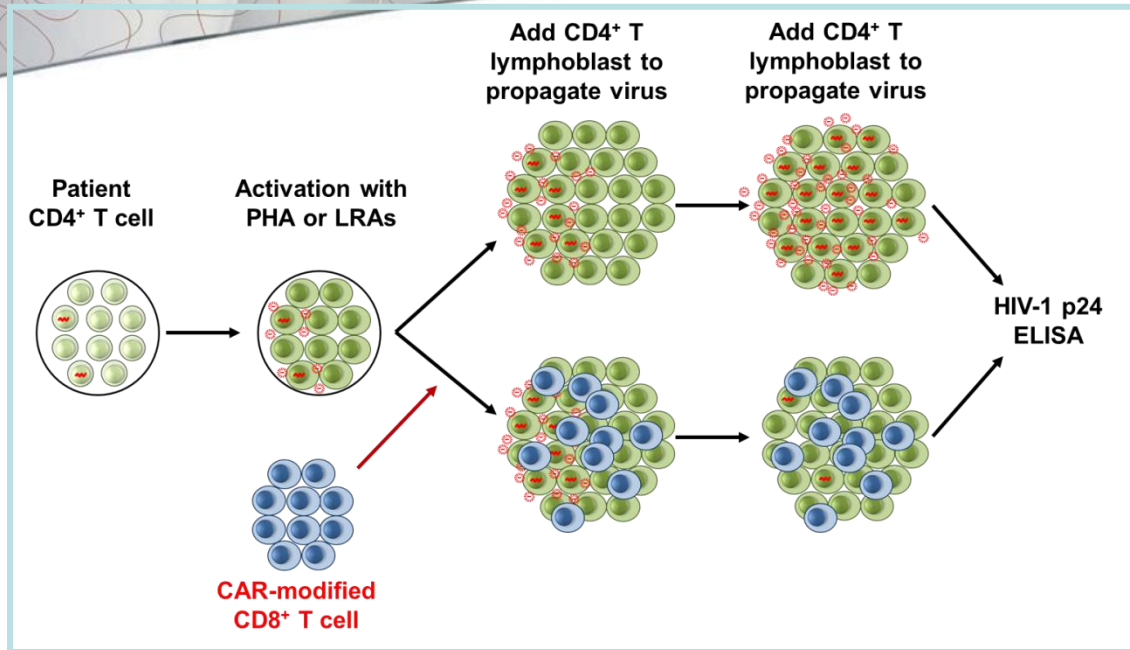
R. T. Mitsuyasu, P. A. Anton, S. G. Deeks, et al.
Blood. 2000

A phase II randomized study of HIV-specific T-cell gene therapy in subjects with undetectable plasma viremia on combination antiretroviral therapy.

Deeks SG, Wagner B, Anton PA, et al.
Mol Ther. 2002

VC-CAR-T特异性清除感染者样本中病毒储藏库

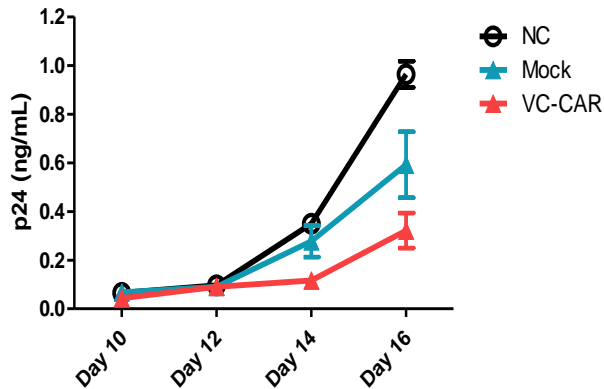
病毒增殖实验(VOA)



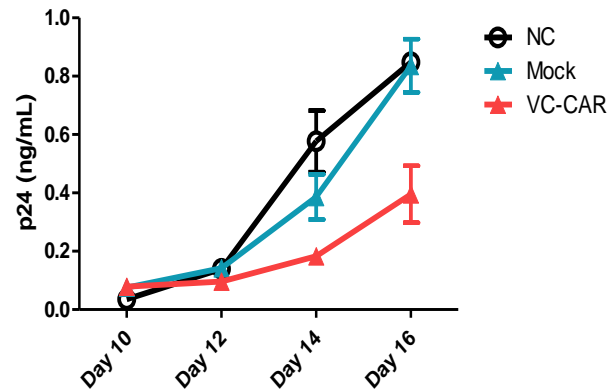
对于接受cART治疗的患者，其体内分离出的由LRAs重新激活的受HIV-1感染的CD4+ T淋巴细胞，可以被VC-CAR-T细胞有效清除。

中山大学
广州市第八人民医院

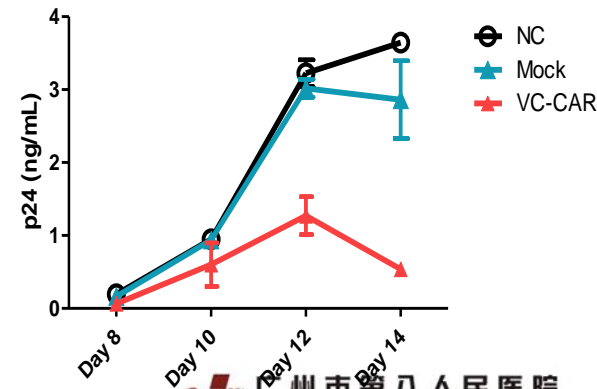
Subject 1



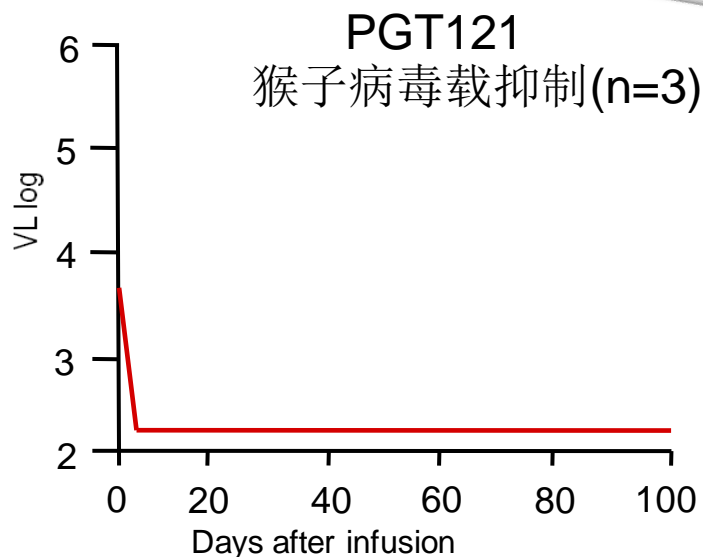
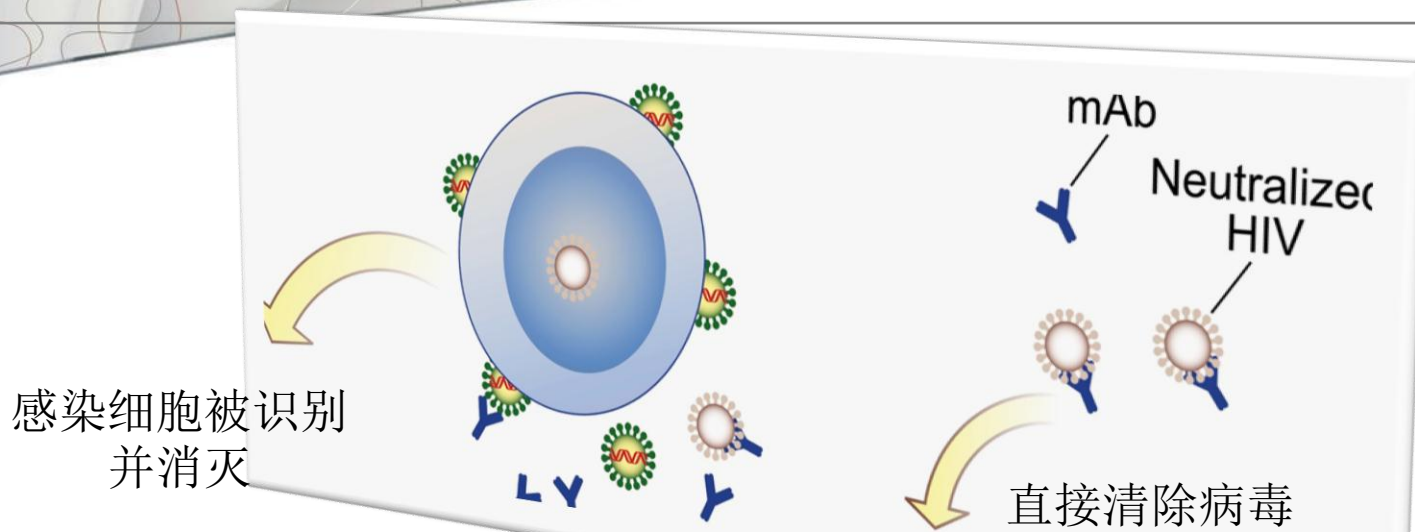
Subject 2



Subject 3



HIV-1广谱中和性抗体



目前有超过30种不同的广泛中和抗体
各类临床研究，例如

- VRC01: RV397/398 in acute HIV
- 3BNC117, 10-1074, PGT121

Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection

Rebecca M. Lynch, Eli Boritz, Emily E. Coates, Science Translational Medicine, 2015

HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption.

Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, et al. Nature. 2016.

Clinicaltrials.gov: NCT02446847

Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1

infected individuals

Caskey, Marina Schoofs, Till Gruell, Nature Medicine 2017

Effect of Anti-CD4 Antibody UB-421 on HIV-1 Rebound after Treatment Interruption.

Wang CY, Wong WW, Tsai HC, et al. N Engl J Med. 2019.

ClinicalTrials.gov number: NCT02369146

靶向CD4结合位点的抗体：3BNC117和VRC01。

单克隆抗体10-1074靶向HIV-1包膜蛋白的V3区域

人源化UB-421 抗体可竞争阻断人CD4 T 细胞上病毒结合位点

广谱中和抗体回输延长停止ART后血浆内HIV反弹

Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption

K.J. Bar, M.C. Sneller, L.J. Harrison,
N Engl J Med 2016

ClinicalTrials.gov numbers: NCT02463227 and
NCT02471326

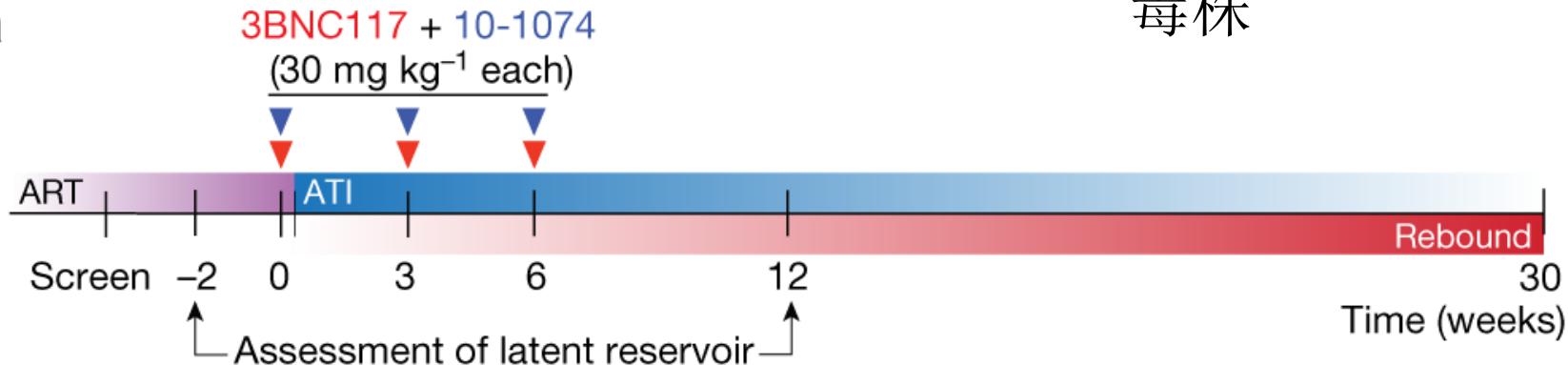
Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression.

Mendoza P, Gruell H, Nogueira L,
Nature. 2018

clinicaltrials.gov; NCT02825797

- VRC01治疗停药5周左右，病毒反弹
- 3BNC117和10-1074这2种bNAbs联合应用，可持续抑制30周，未见对2种抗体都耐药的毒株

a



其他抗体

Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1.

Emu B, Fessel J, Schrader S, et al.

N Engl J Med. 2018

ClinicalTrials.gov number: NCT02475629

Ibalizumab → 人源化IgG 4单克隆抗体，通过与CD4分子非竞争性结合阻断HIV病毒进入T细胞
单中心III期临床研究，40名多耐药成年HIV感染者，HIV-RNA拷贝数>1000。25周治疗后10例出现病毒血症治疗失败或病毒反弹

An open-label phase 1 clinical trial of the anti- $\alpha 4\beta 7$ monoclonal antibody vedolizumab in HIV-infected individuals

Michael C. Sneller, Katherine E. Clarridge, Catherine Seamon, et al.

Science Translational Medicine, 2019

ClinicalTrials.gov no: NCT02788175

vedolizumab → 抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素单克隆抗体，通过与内脏相关的小静脉淋巴组织表达的肠道粘膜细胞粘附分子-1结合，促进T淋巴细胞归巢到肠道。

停药13周后，病毒反弹



ART

ART phase
(22 weeks)

ATI phase
(26 weeks)

Follow-up/ART phase
(24 weeks)

总结：HIV治疗：我们正在走向治愈.....

抗艾之路

重激活 + 增强免疫

Reactivation + immune boost

(TLR7, PD-1/CTLA-4 antibodies...)

表观遗传学

CRISPR

