

Симпозиум по ВИЧ-инфекции  
Москва –20 октября 2015 г.

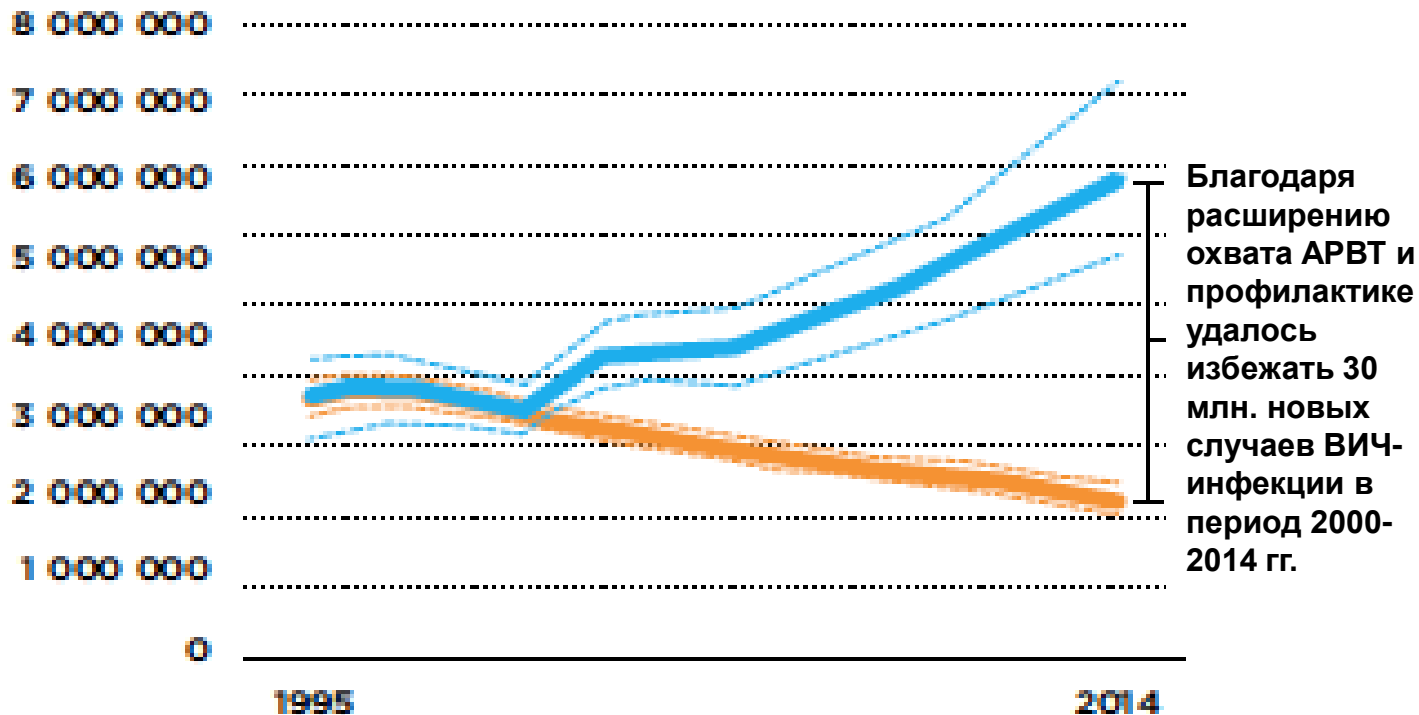
## Глобальные события в области лечения ВИЧ-инфекции

*Stefano Vella, доктор медицины*  
*Istituto Superiore di Sanità - Центр глобального*  
*здравоохранения*  
*Рим - Италия*



ITALIAN CENTER FOR **GLOBAL HEALTH**  
FIGHTING HEALTH INEQUALITIES

## Новые случаи ВИЧ-инфекции

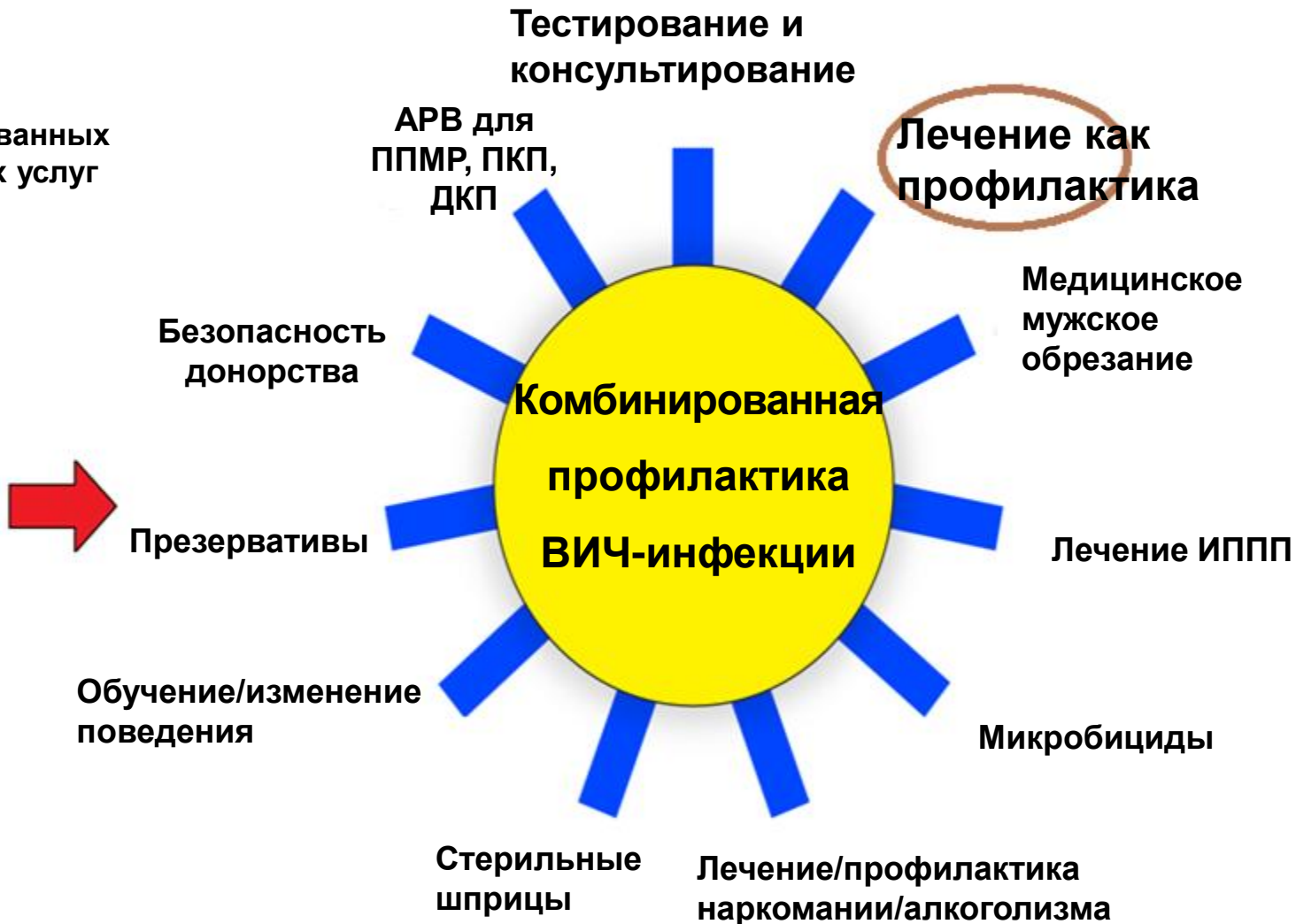
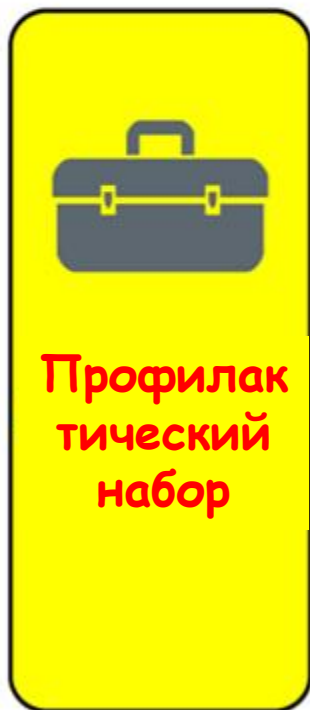


■ Новые случаи ВИЧ-инфекции при сохранении охвата АРВТ на уровне 2000 г. и в отсутствии профилактики

■ Новые случаи ВИЧ-инфекции

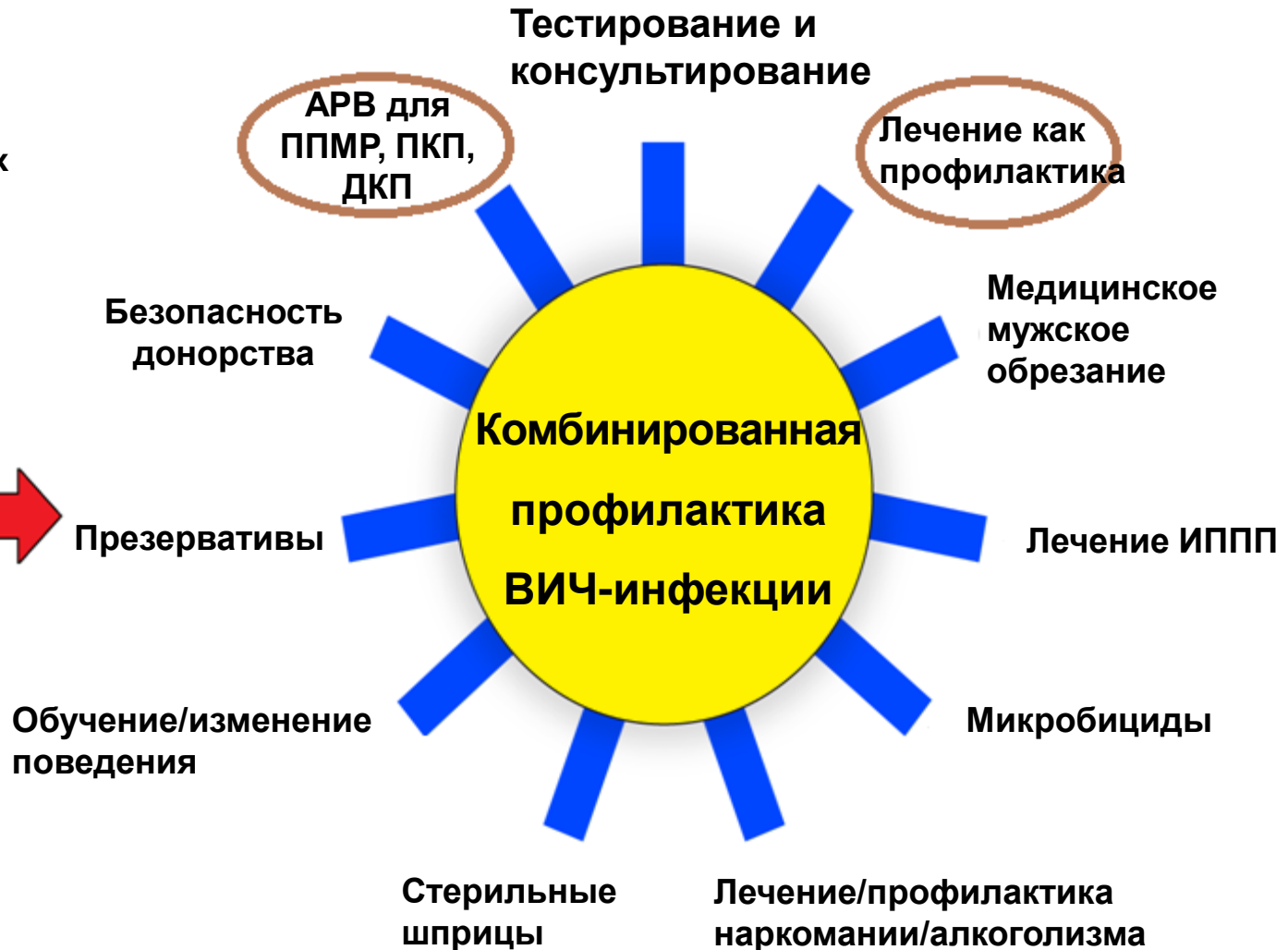
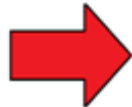
# Гибкая профилактика ВИЧ с применением “профилактического набора инструментов”

Предоставление  
индивидуализированных  
профилактических услуг



# Гибкая профилактика ВИЧ с применением “профилактического набора инструментов”

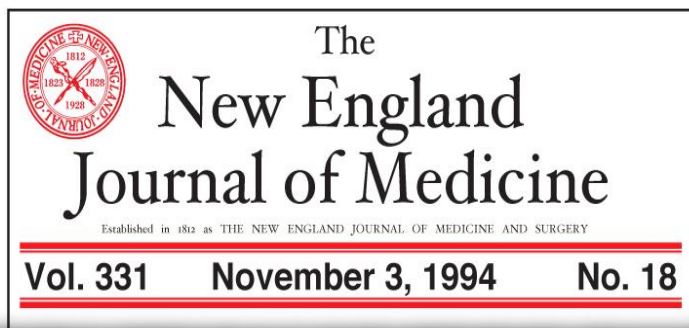
Предоставление индивидуализированных профилактических услуг



**ППМР**

# Эволюция ППМР: от 1994 до 2015 г.

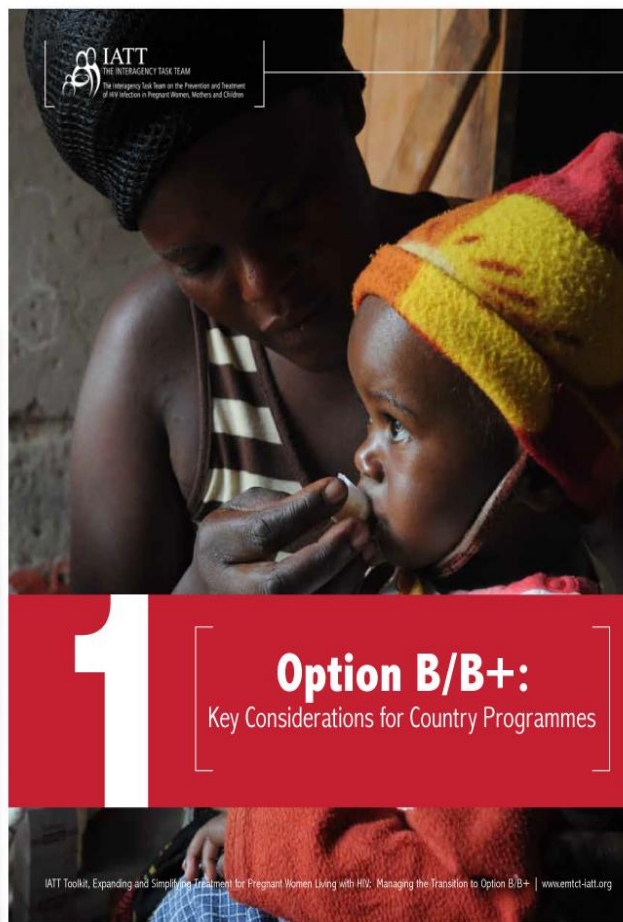
**1994**



**Снижение  
передачи ВИЧ-1  
от матери ребёнку  
назначением  
зивудина**

**EM Connor, et al. – ACTG 076**

**2012-2013**

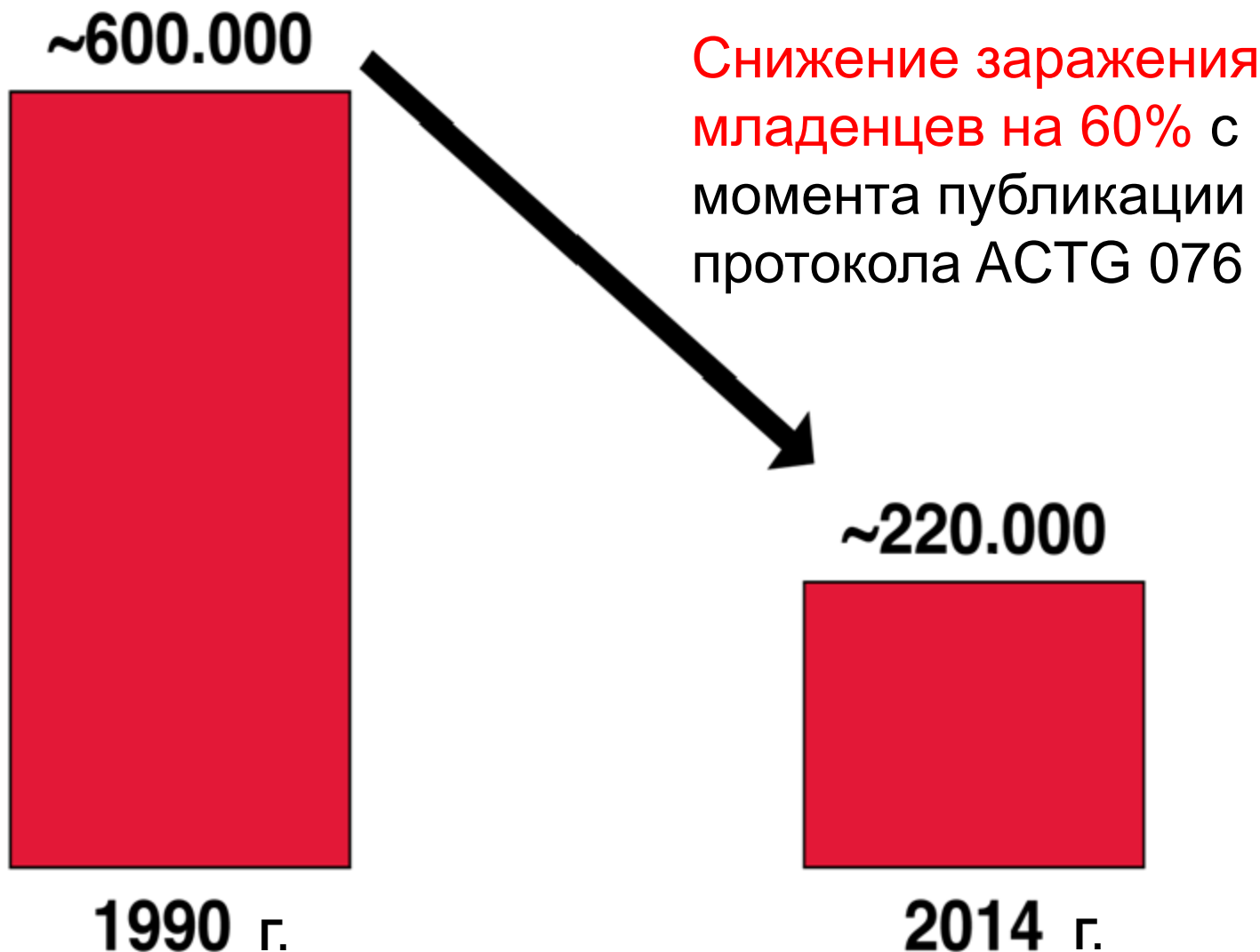


**2015**

Пожизненная  
терапия для  
всех,  
**включая  
беременных  
женщин**

# Количество недавно инфицированных ВИЧ детей в мире, 1994 – 2014 гг.

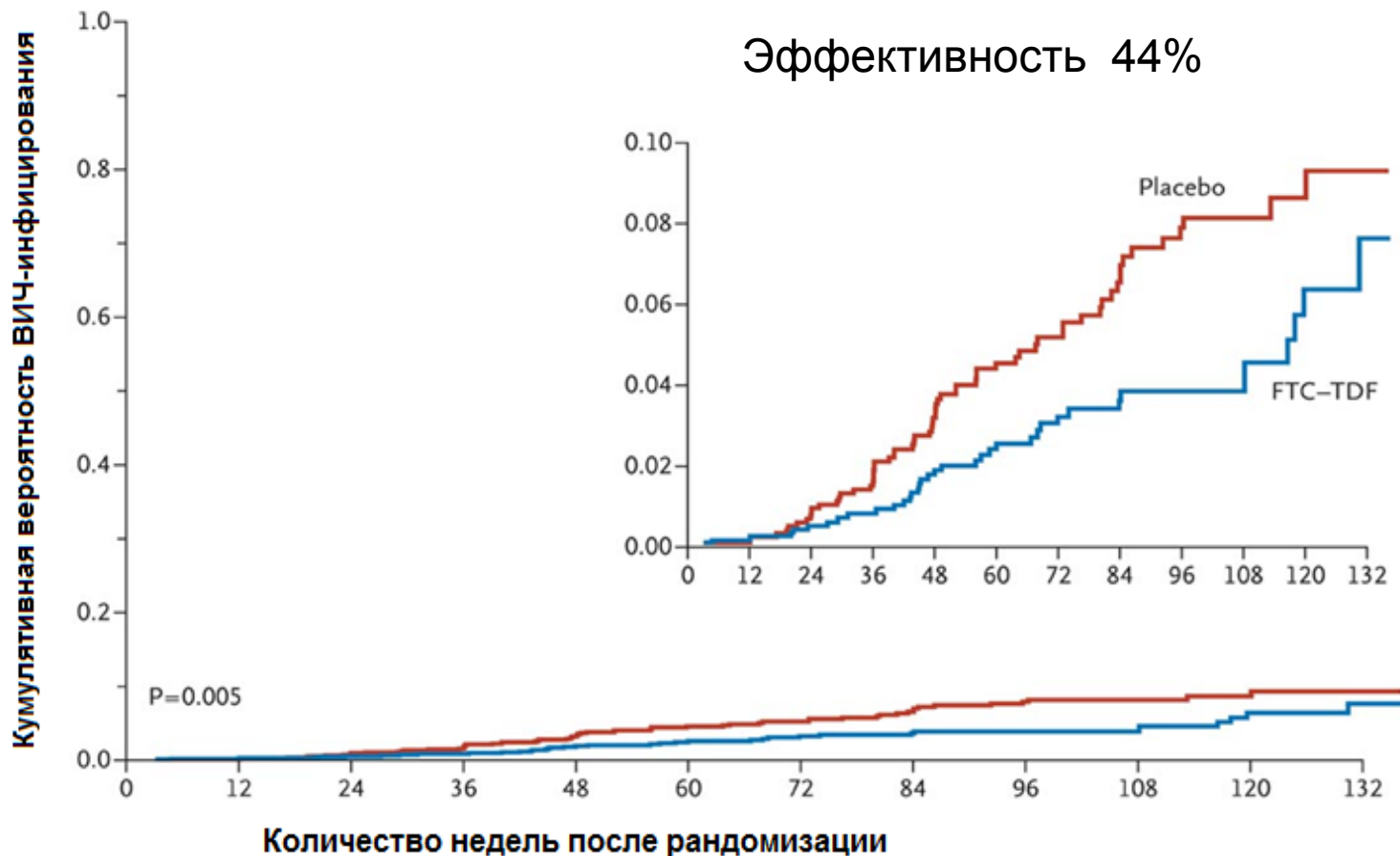
---



# **Доконтактная профилактика (ДКП)**



## Каплан-Майер: оценочная продолжительность времени до ВИЧ-инфицирования (ITT выборка)

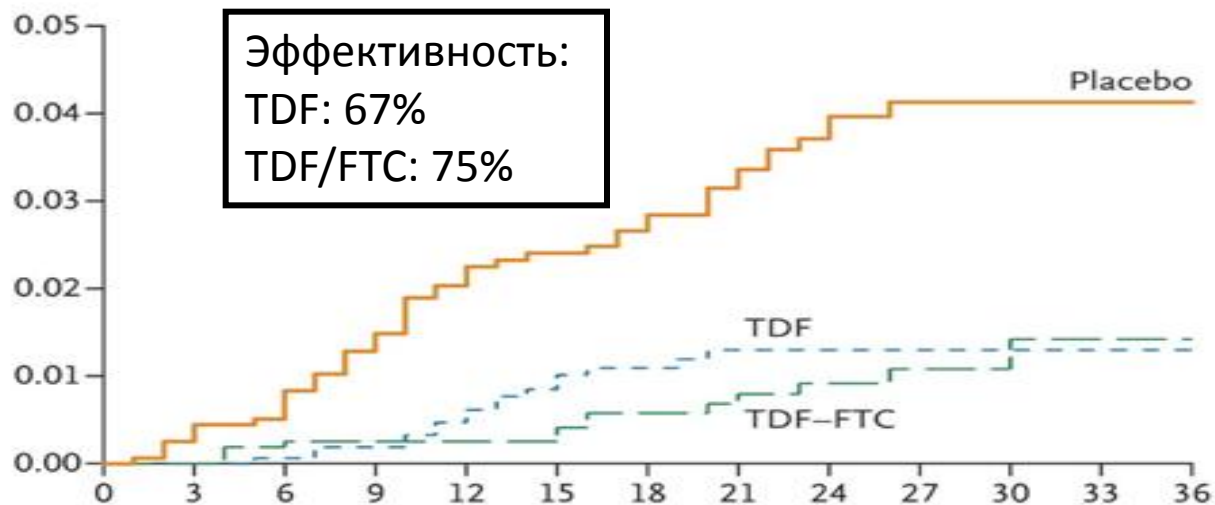


No. at Risk

Placebo	1248	1194	1108	1005	852	647	546	444	370	258	137	60
FTC-TDF	1251	1188	1097	988	848	693	558	447	367	267	147	65

# Исследовательская группа ДКП

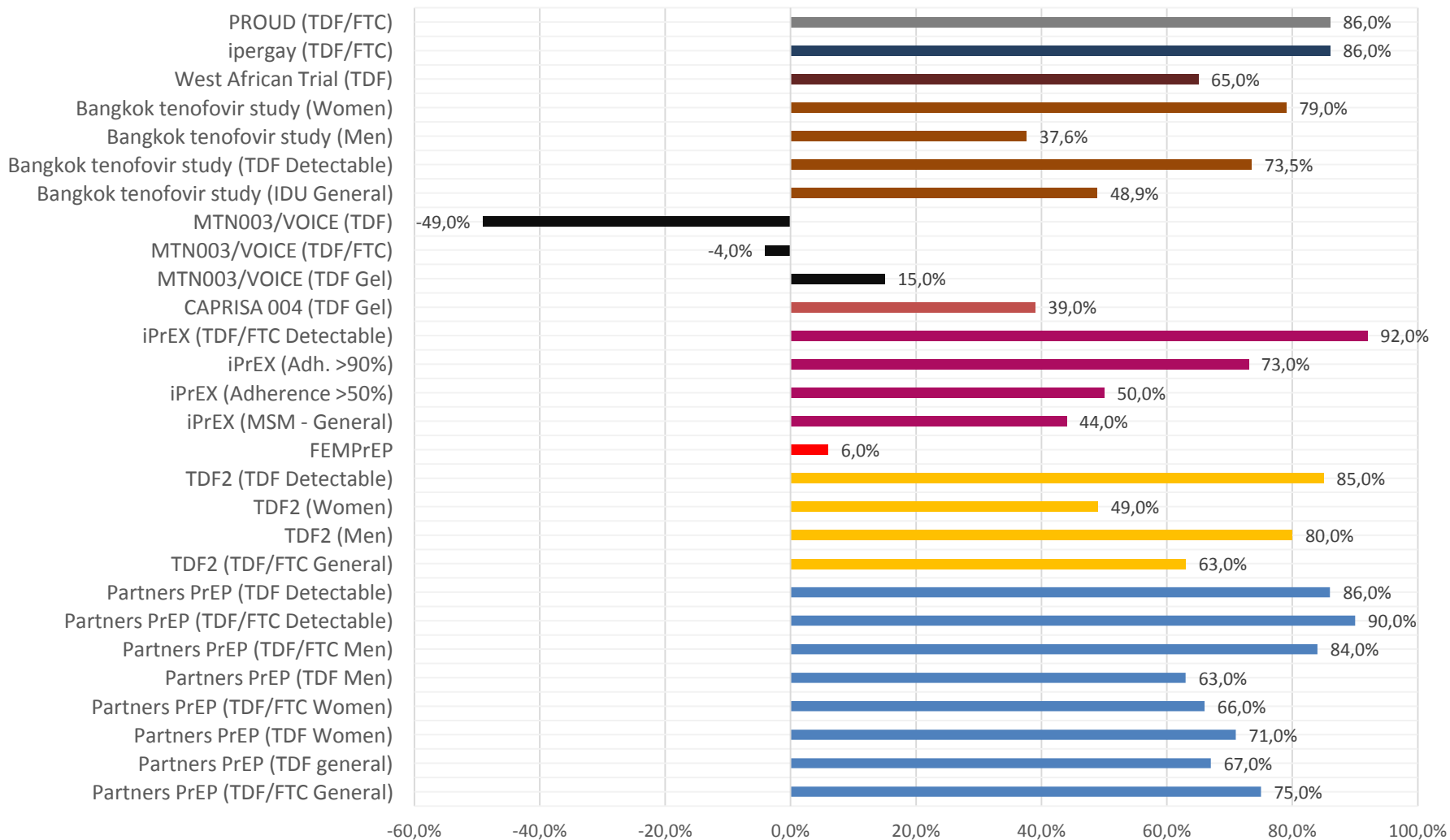
Оценки Kaplan–Meier первичной конечной точки в модифицированном анализе ИТТ согласно результатам исследовательского лечения



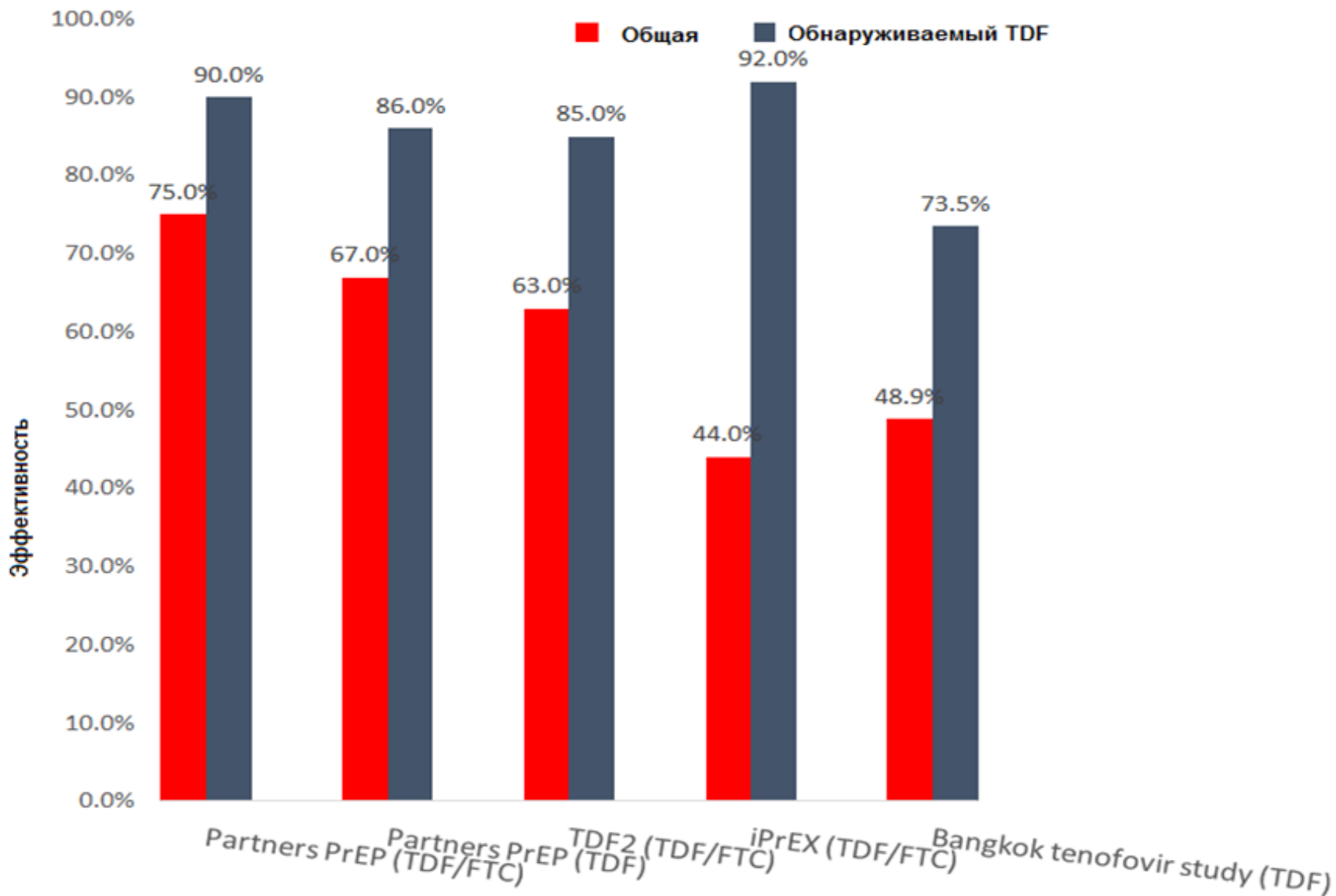
**Количество месяцев после рандомизации**

1547	1498	1350	1223	1062	902	735	510	287	108	15
1546	1493	1371	1248	1059	901	743	525	291	114	16
1544	1487	1347	1224	1061	902	744	523	295	120	18

# Эффективность исследований

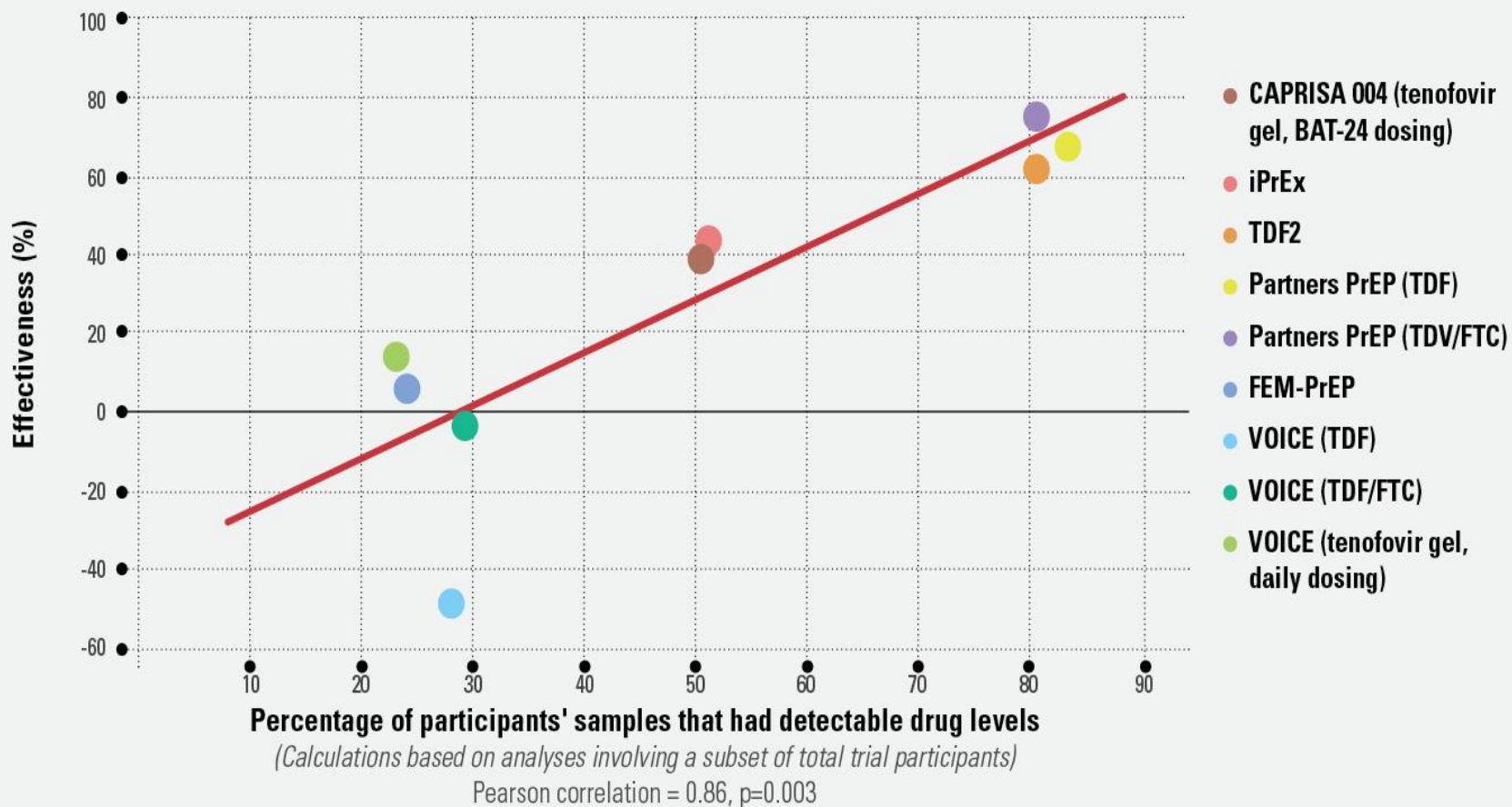


# Эффективность и приверженность





## Эффективность и приверженность в исследованиях тенофовира, применяемого в виде таблеток и геля для профилактики ВИЧ-инфекции



Trials of oral and topical tenofovir-based PrEP show that these strategies reduce risk of HIV infection if they are used correctly and consistently. Higher adherence is directly linked to greater levels of protection.

Source: Salim S. Abdool Karim, CAPRISA

GUIDELINES



РУКОВОДСТВО ПО ВЫБОРУ  
ВРЕМЕНИ НАЗНАЧЕНИЯ  
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ  
ТЕРАПИИ И  
ДОКОНТАКТНОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ВИЧ-  
ИНФЕКЦИИ

SEPTEMBER 2015

### **3. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

#### **3.1 Oral pre-exposure prophylaxis for preventing the acquisition of HIV**

##### **Recommendation**

Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) containing TDF should be offered as an additional prevention choice for people at substantial risk of HIV infection as part of combination HIV prevention approaches (strong recommendation, high-quality evidence).

##### **Source:**

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, Geneva: World Health Organization 2015.

(<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>)



# Как усилить эффективность химиопрофилактики?

Новые пероральные препараты для ДКП и их дозировка

**NEXT PrEP**  
AN HPTNACTG STUDY

**HPTN 067 ADAPT**



Новые стратегии приверженности



## Альтернативные системы доставки и составы

**IPERGAY**  
un essai ANRS  
Intervention Préventive de l'exposition aux Risques avec et pour les GAYS



Вагинальные и ректальные микробициды



Интравагинальные кольца



Инъекционные препараты : APB и mAbs





**Постконтактная профилактика по  
требованию. TDF/FTC перорально для MSM.  
Результаты исследования ANRS Ipergay**

Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Chidiac C,  
Charreau I, Tremblay C, Meyer L, Delfraissy JF,  
and the ANRS Ipergay Study Group

Hospital Saint-Louis and University of Paris 7, Inserm SC10-US019  
Villejuif, Hospital Tenon, Paris, Hospital Croix-Rousse, Lyon, UMR912  
SEAS Marseille, France, CHUM, Montreal, Canada  
and ANRS, Paris, France



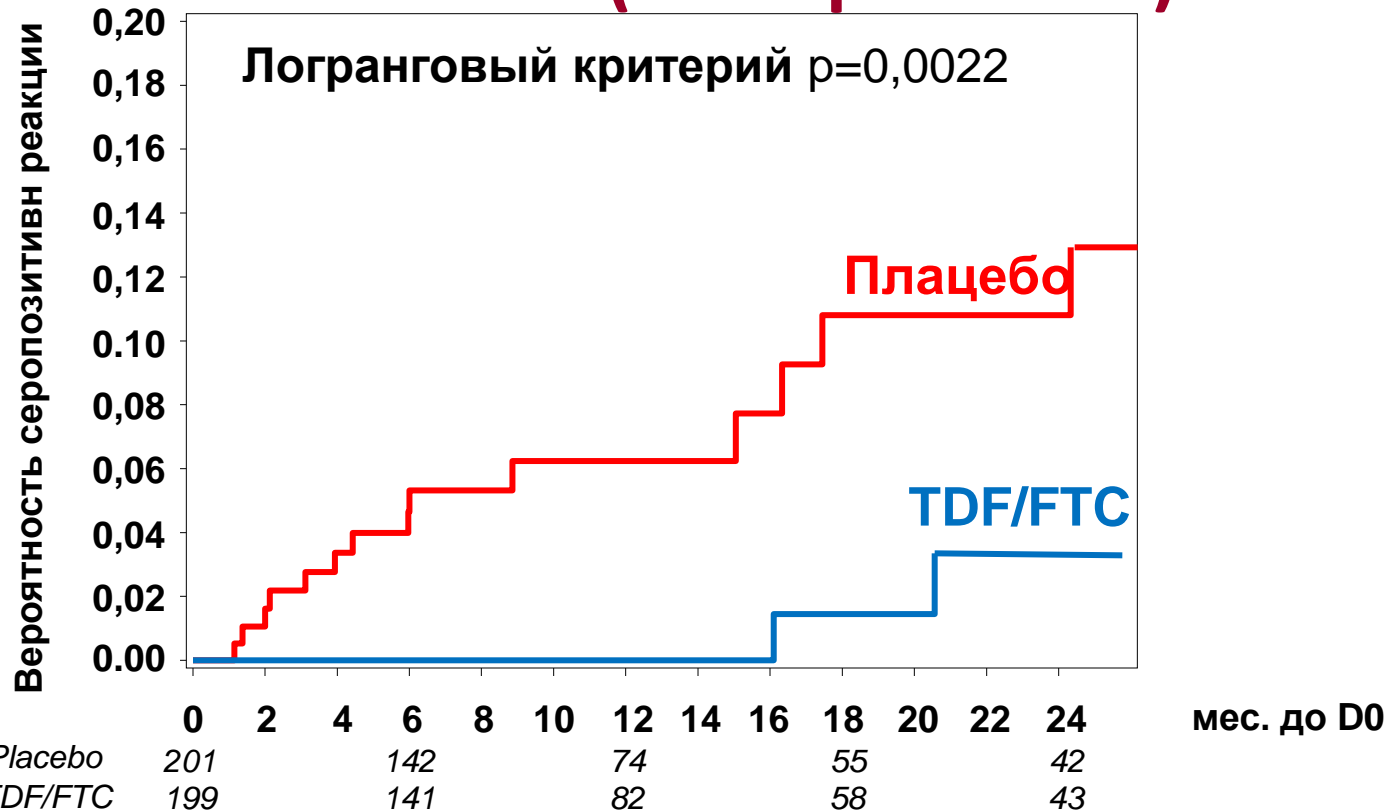


**ipergay**

ANRS

Intervention Préventive  
de l'Exposition aux Risques  
avec et pour les Gays

# Оценки по Каплану-Майеру времени до инфицирования ВИЧ-1 (выборка mITT)



Средняя продолжительность катамнеза 13 мес: 16 наблюдаемых инфицировались  
**14 в группе плацебо** (заболеваемость: 6,6 /100 PY) и  
**2 в группе TDF/FTC** (заболеваемость: 0.9 /100PY)

**относительное снижение передачи ВИЧ-1: 86% (95% CI : 40-98,  $p=0.0019$ )**

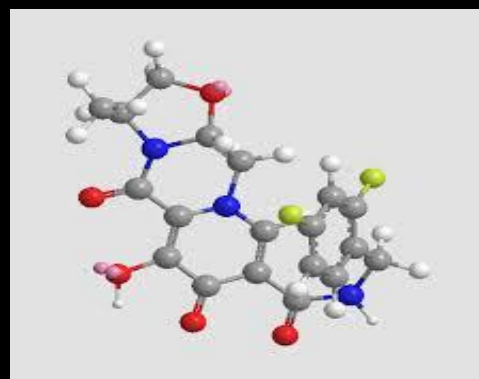
# Инъекционные наносуспензии длительного действия

## TMC278LA (Rilpivirine; PATH)

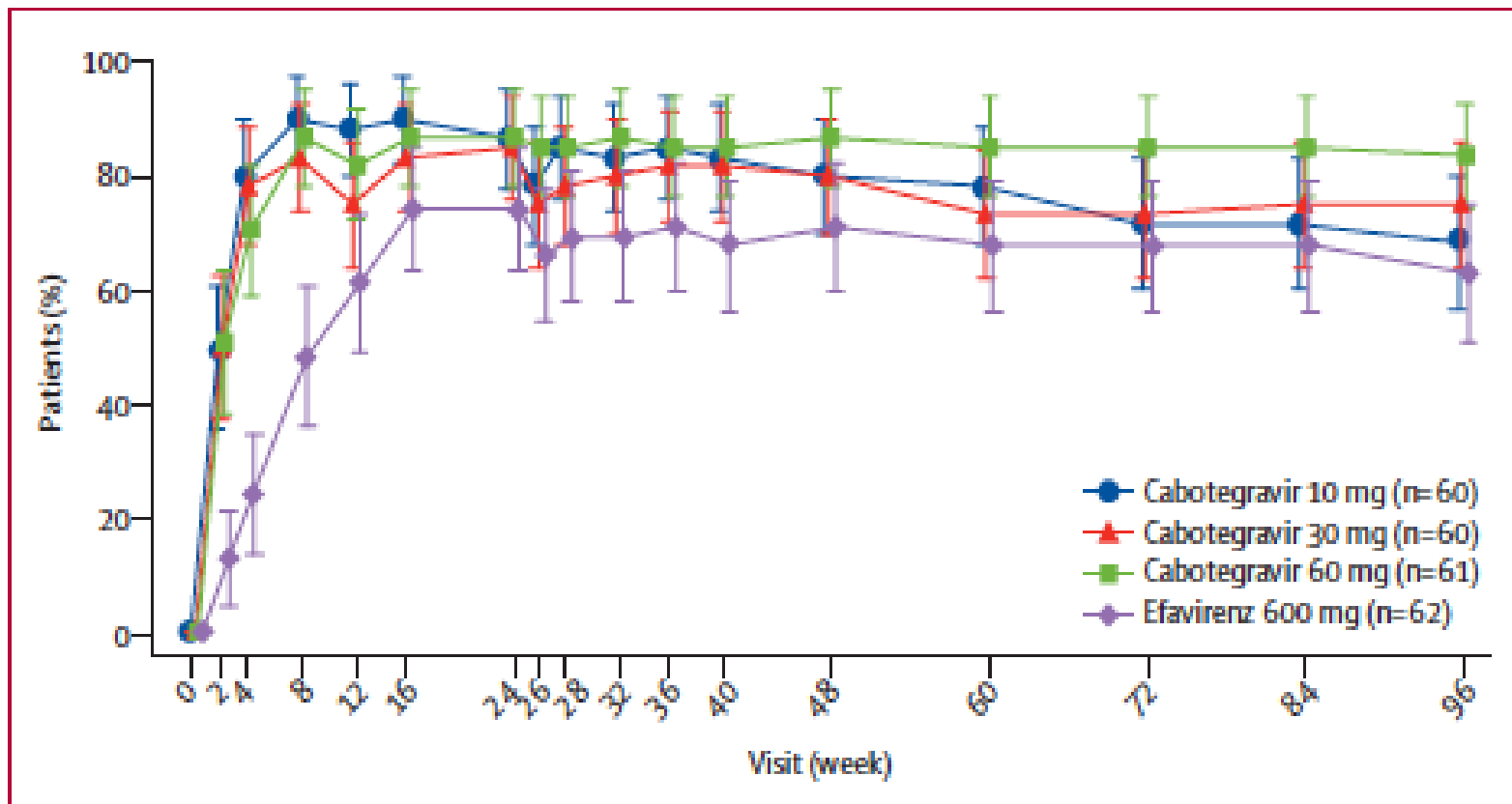


- ННИОТ (Rilpivirine)
- Пероральный препарат Complera™
- Длительность действия: до 3 мес.?
- Многочисленные исследования:
  - Dose ranging PK; PK/PD
  - Phase-2: HPTN 076

## Cabotegravir (GSK '744; ViiV)



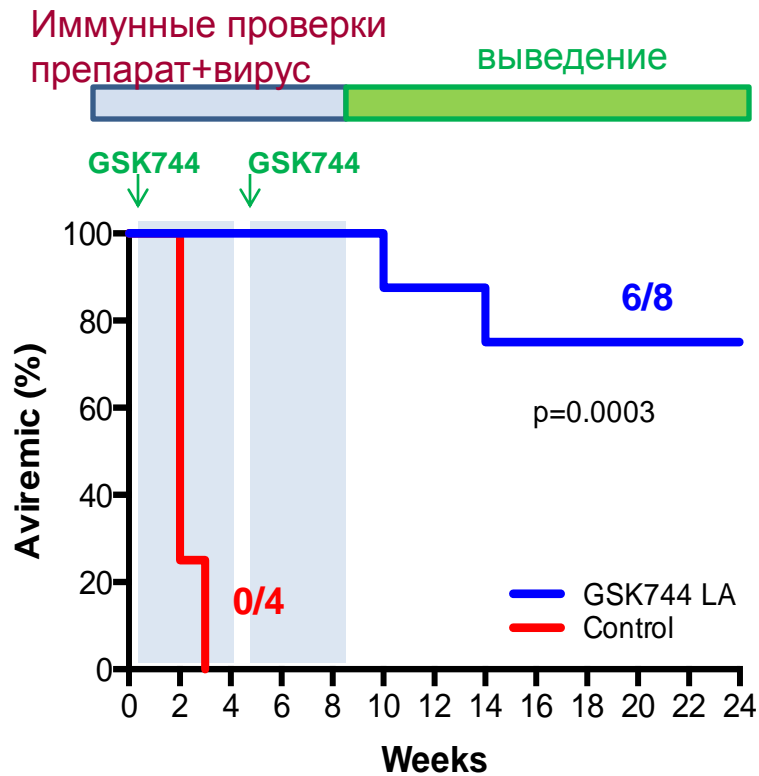
- Ингибитор интегразы
- Аналогичный Dolutegravir
- Безопасно для человека, перорально
- Активен до 3 месяцев?
- эффективность модели проверена на приматах
- Этап 2: Éclair и HPTN 077



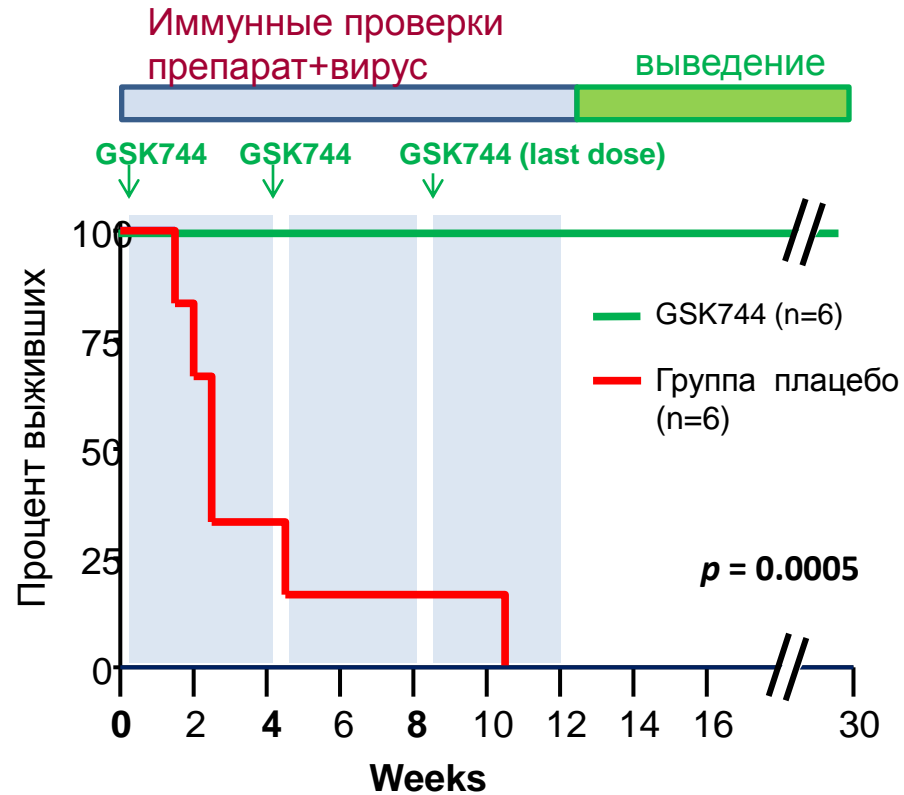
**Рис.1. Доля пациентов с РНК ВИЧ-1 менее 50- копий/мл по визитам в ЛПУ в выборке ИТТ**

Error bars indicate 95% CI.

# Ингибитор интегразы CAB LA (GSK744) демонстрирует эффективность как агент доконтактной профилактики у макак



SHIV 162p3 300xTCID50 Intravaginal Challenge in Female Rhesus Macaques, with DMPA (viral challenge Week 1, 5 and 7)



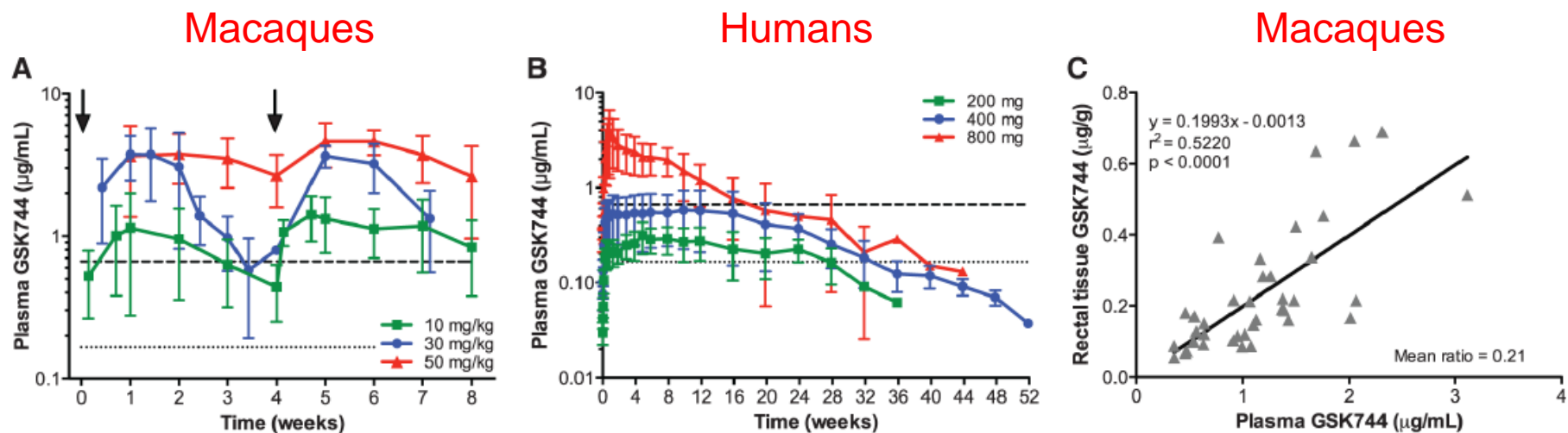
SHIV 162p3 50xTCID50 Intravaginal Challenge in Female Pigtail Macaques, no DMPA (biweekly viral challenges x 22)

# Ингибитор интегразы долгого действия защищает макак от интраректального обезьяньего вируса/вируса иммунодефицита человека

Scienceexpress

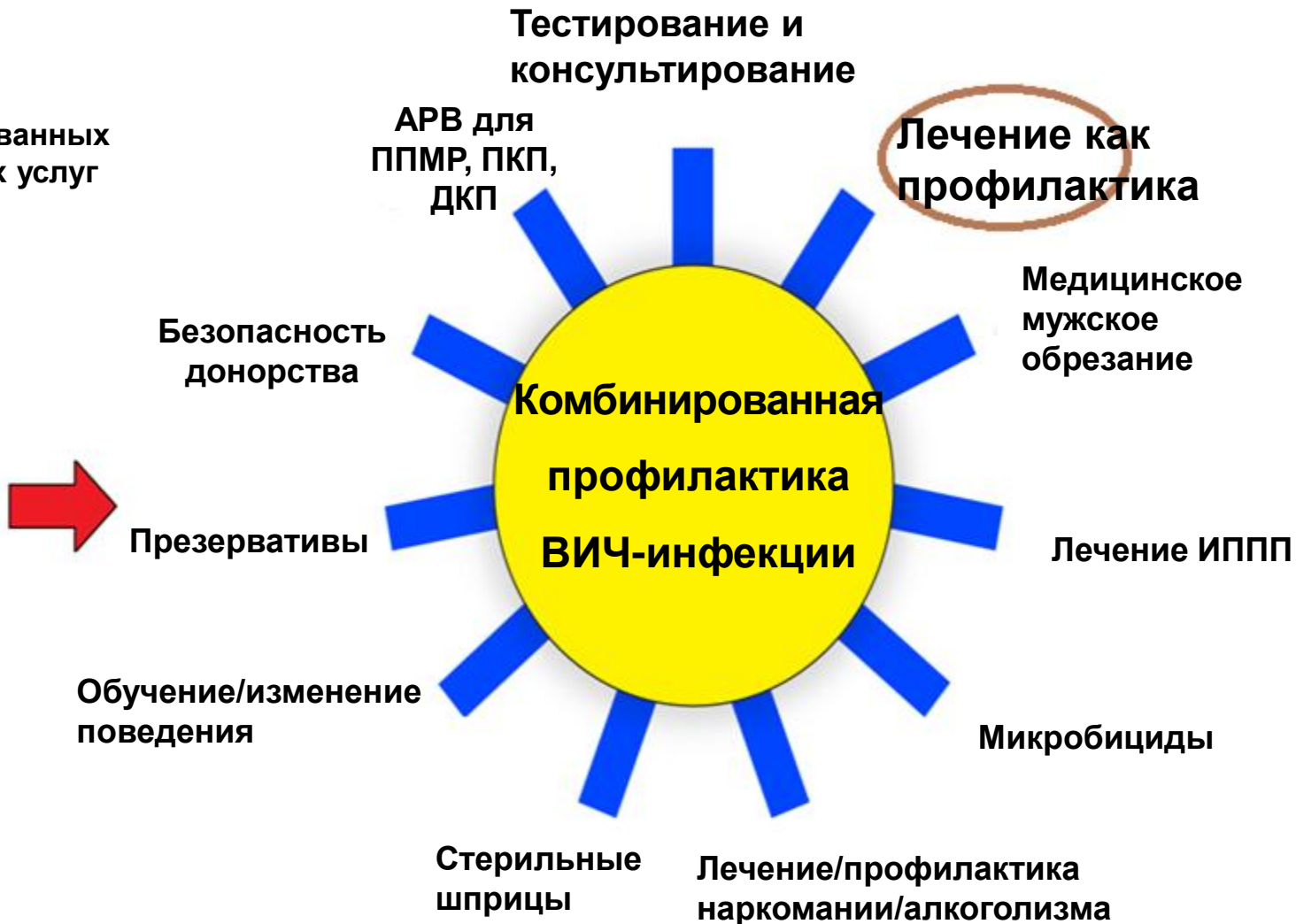
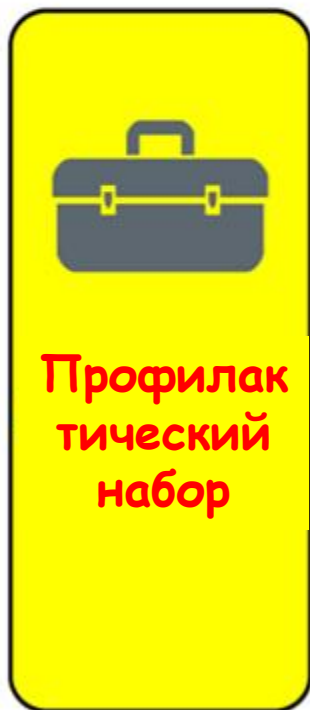
2014

Chasity D. Andrews,<sup>1</sup> William R. Spreen,<sup>2</sup> Hiroshi Mohri,<sup>1</sup> Lee Moss,<sup>2</sup> Susan Ford,<sup>2</sup> Agegnehu Gettie,<sup>1</sup> Kasi Russell-Lodrigue,<sup>3</sup> Rudolf P. Bohm,<sup>3</sup> Cecilia Cheng-Mayer,<sup>1</sup> Zhi Hong,<sup>2</sup> Martin Markowitz,<sup>1</sup> David D. Ho<sup>1\*</sup>



# Гибкая профилактика ВИЧ с применением “профилактического набора инструментов”

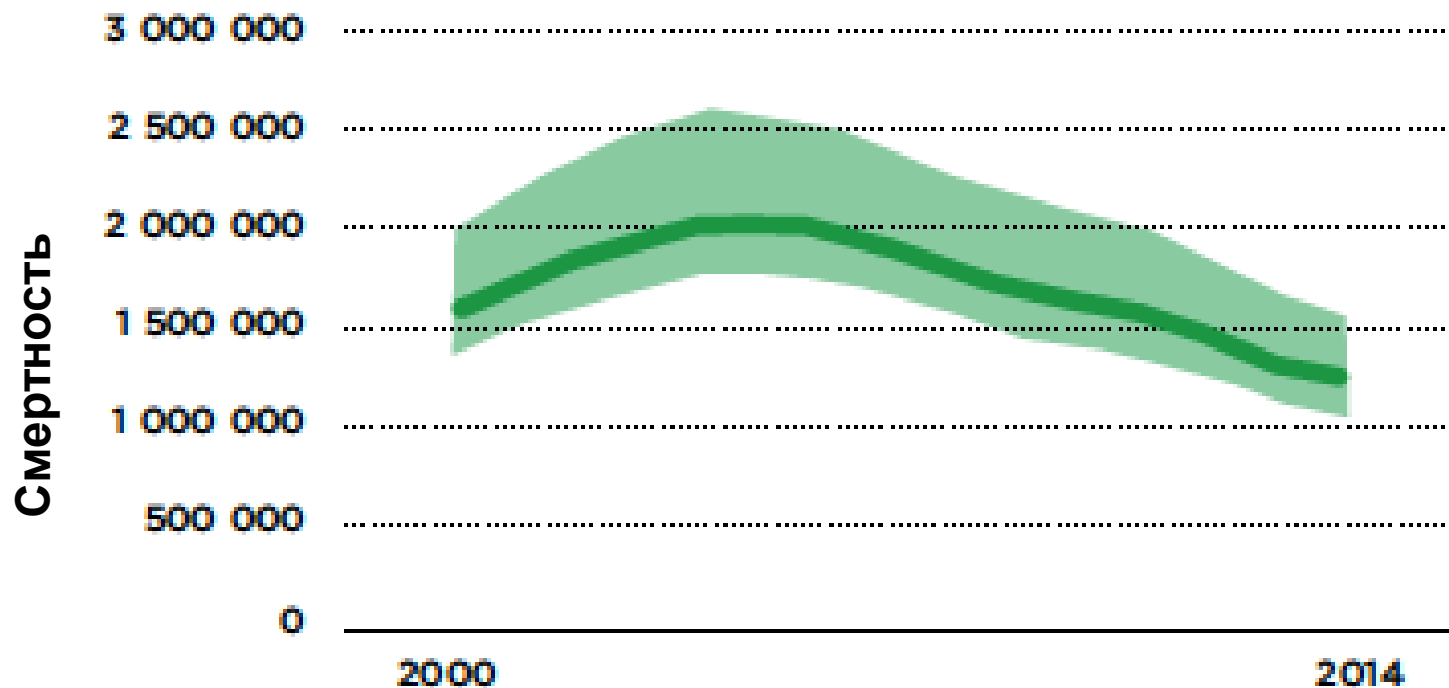
Предоставление  
индивидуализированных  
профилактических услуг



# 1. Влияние АРВТ

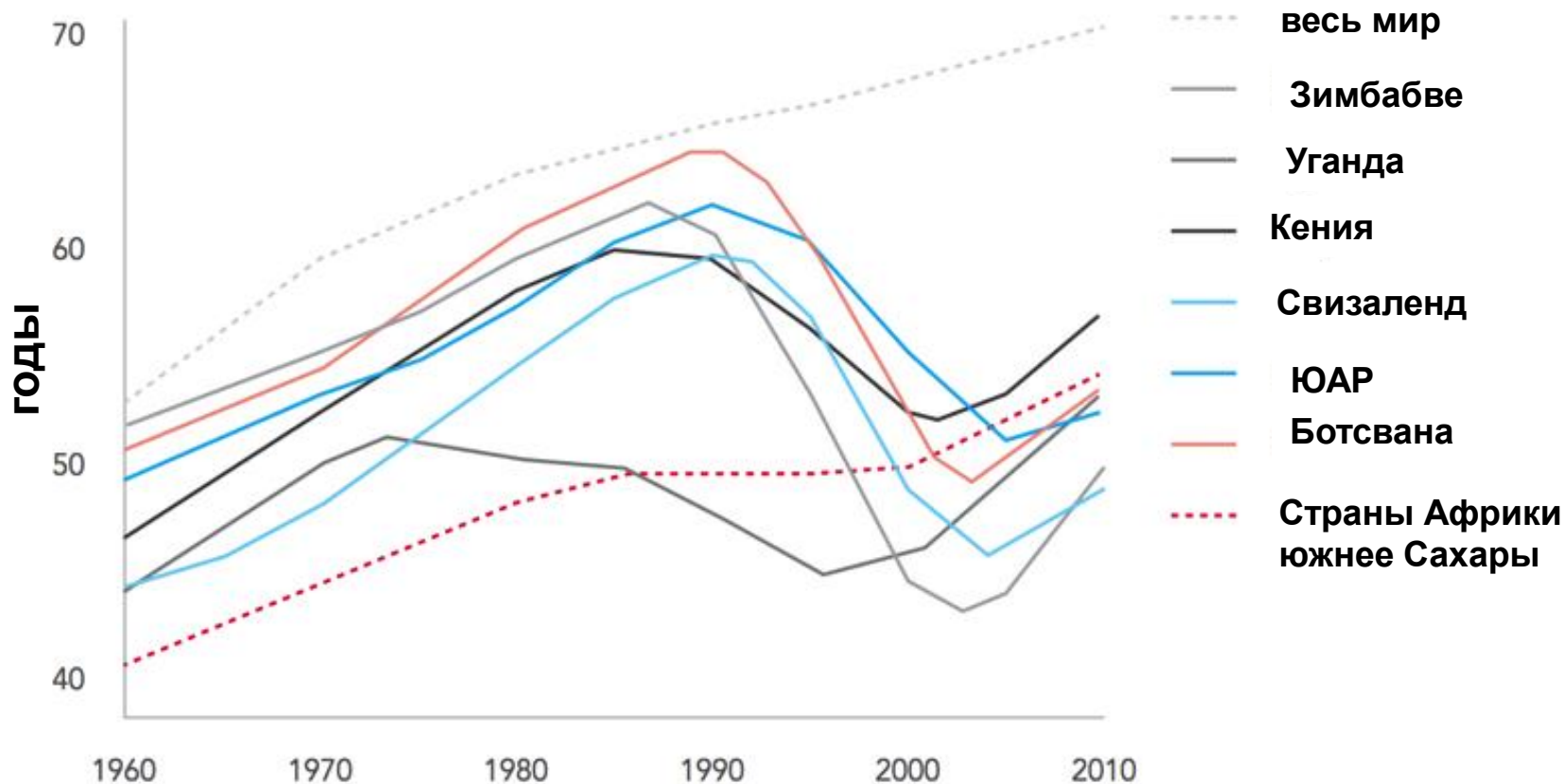


## Количество смертей вследствие СПИДа в мире, 2000-2014 гг.

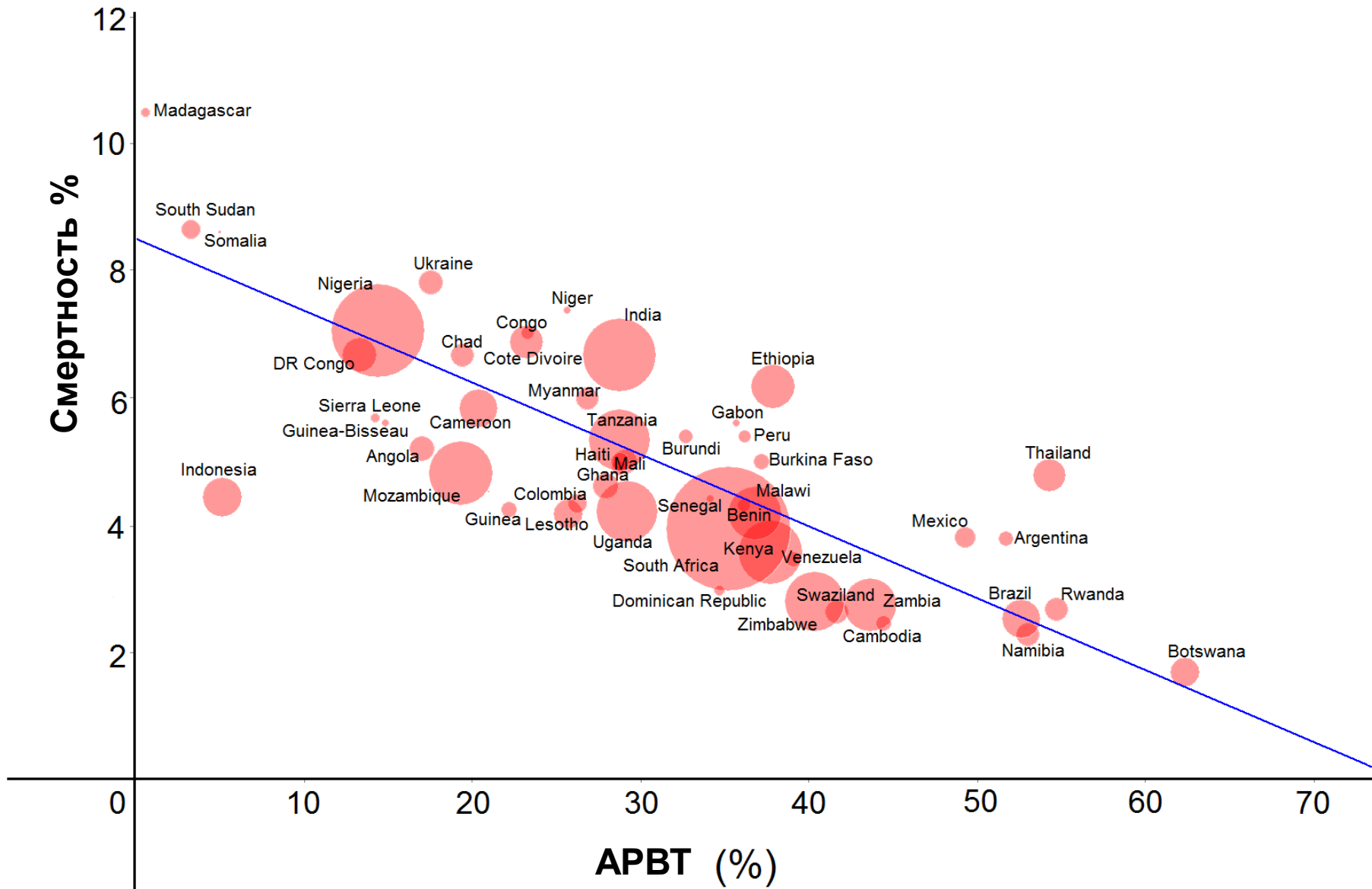


Источник: по оценке ЮНЭЙДС 2014 г.

# Противодействие ВИЧ уже имеет значительное влияние на продолжительность жизни на уровне страны



# Смертность и охват АРВТ





The  
New England  
Journal of Medicine

Established in 1812 as THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE AND SURGERY

Volume 365

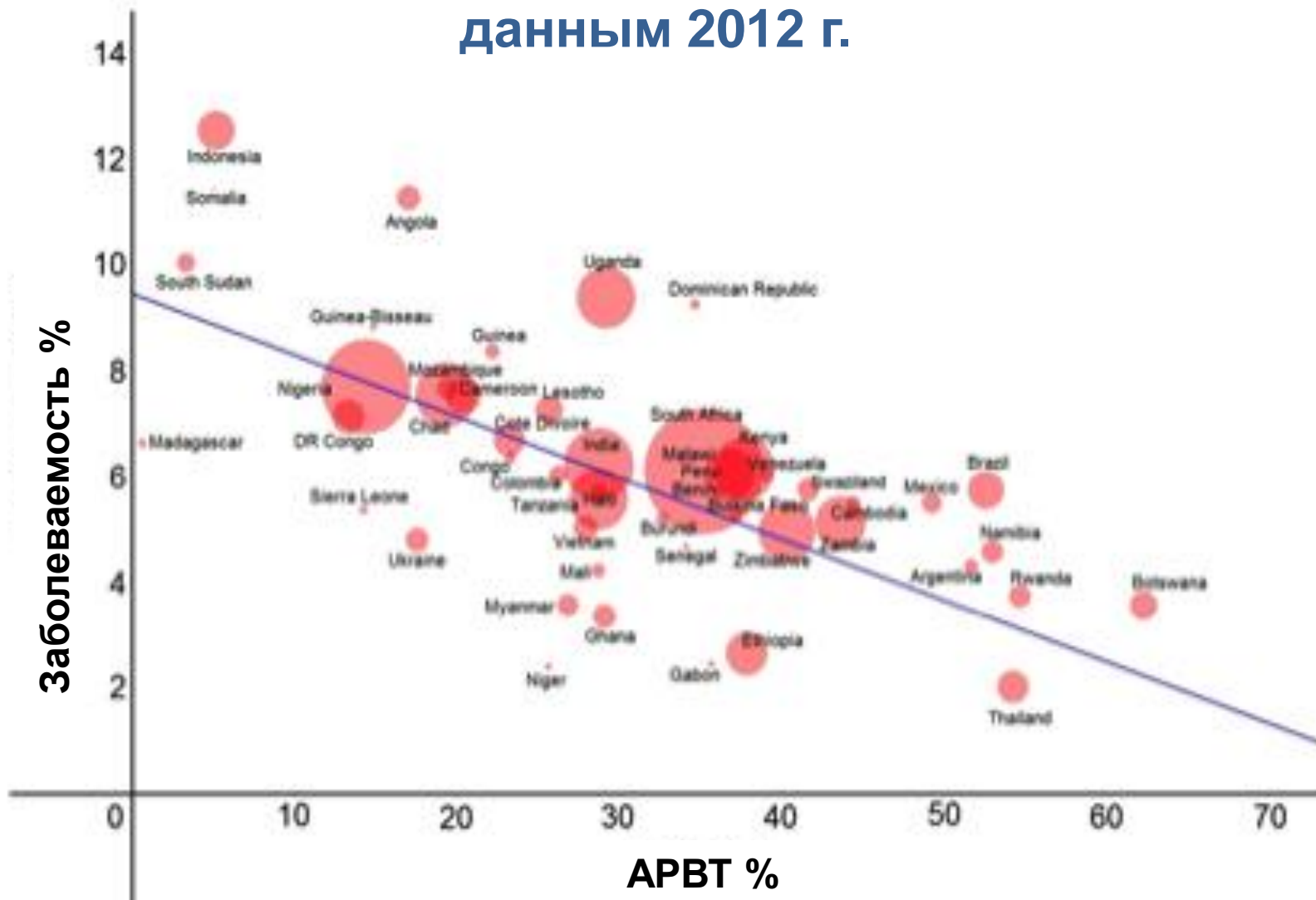
August 11, 2011

Number 6

# Профилактика инфицирования ВИЧ-1 путём раннего назначения АРВТ

- 1.763 серодискордантных пар в 9 странах
- Передача ВИЧ-инфекции снижается на 96%, если АРВТ назначается ВИЧ-инфицированному партнёру при уровне CD4 350-550 кл/мкл в отличие от <250 кл/мкл.

# Заболеваемость ВИЧ vs. уровня охвата АРВТ в 51 стране, взвешенная по размаху эпидемии по данным 2012 г.



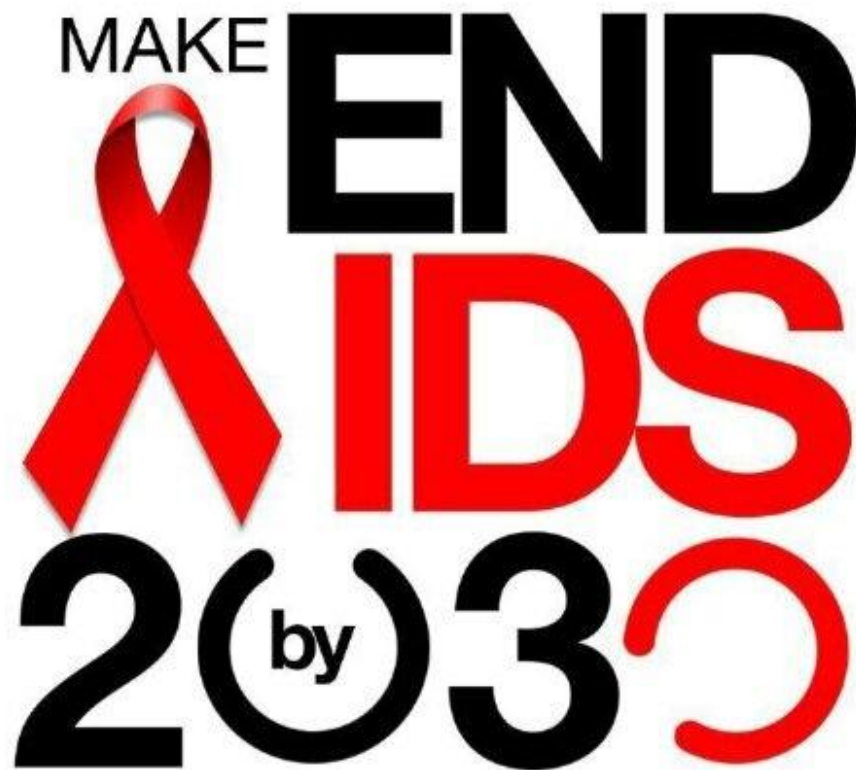
Источник: Hill, Pozniak, Raymond, Heath and Ford, AIDS 2014, 2014.



## **Цель 90-90-90 (2020 г.)**

**«Максимальное повышение эффективности антиретровирусной терапии для практического предотвращения развития СПИДа, преждевременной смерти и передачи ВИЧ-инфекции, с тем, чтобы превратить пандемию ВИЧ/СПИДа в спорадическое эндемичное заболевание низкой значимости.»**

**Цель устойчивого развития №3:  
покончить со СПИДом к 2030 году**



Цель №1 повестки дня ООН в области развития в период после 2015 года

# К 2020 году...

**90%**

**всех ЛЖВ будут  
знать свой  
ВИЧ-статус**

**90%**

**всех больных с  
установленным  
диагнозом ВИЧ-  
инфекции будут  
регулярно  
получать АРВТ.**

**90%**

**всех  
получающих  
АРВТ добьются  
устойчивого  
подавления  
вируса.**



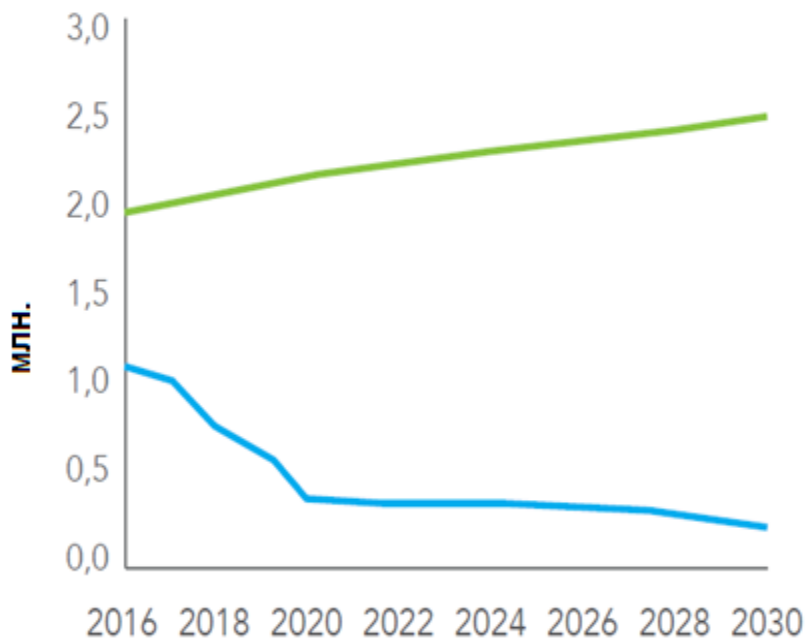
# Ожидаемый результат



= трёхкратное увеличение по сравнению с текущим уровнем

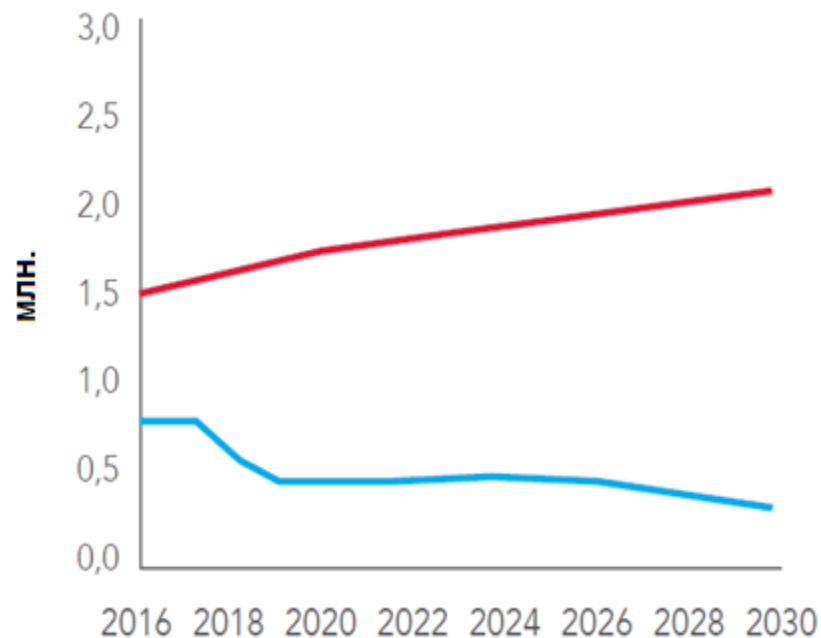
# Потенциальное воздействие, 2016-2030 гг.

## Новые случаи ВИЧ-инфекции



— 2020 Цель — Неизменный уровень охвата

## Смертность вследствие СПИДа



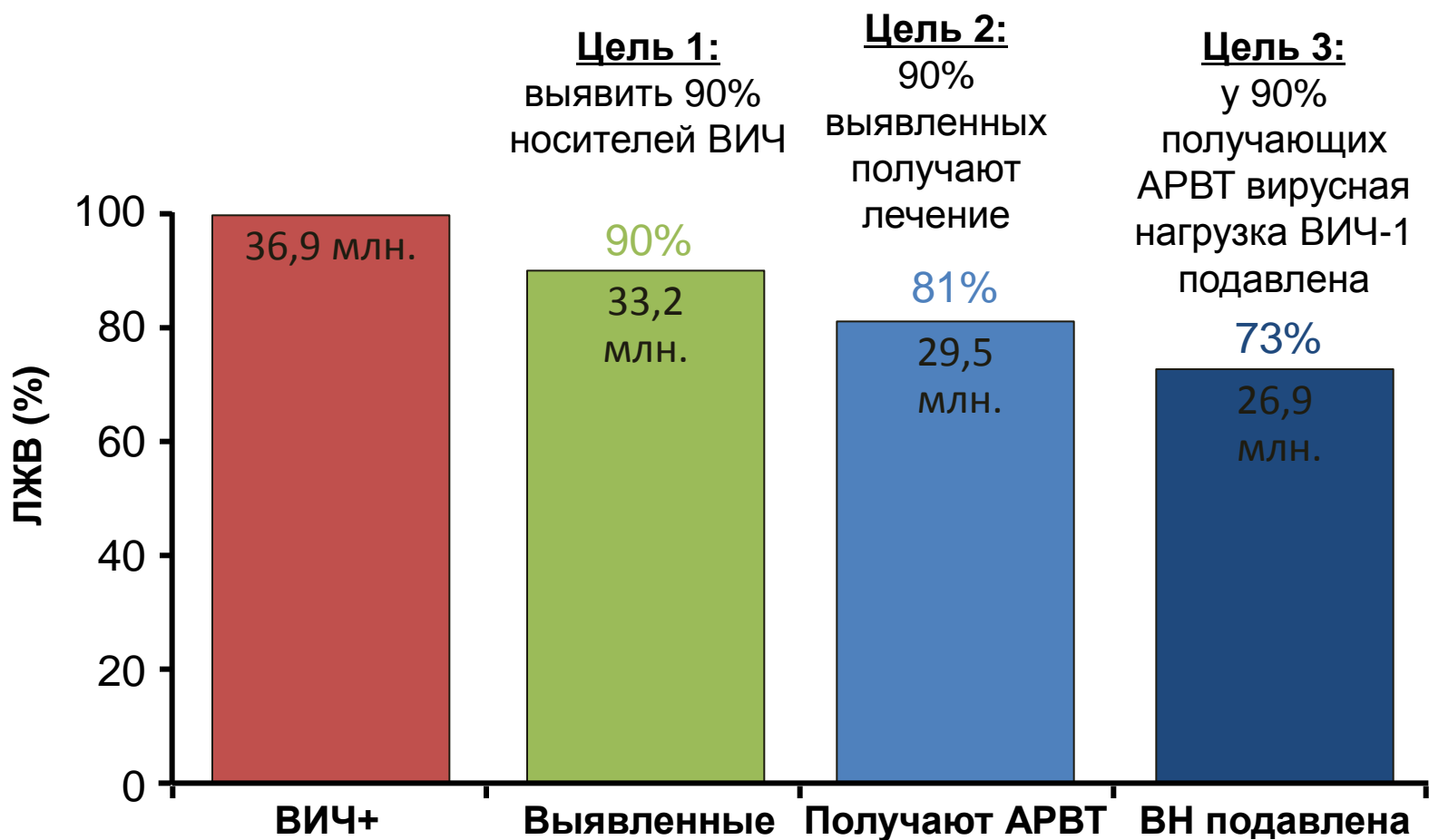
— 2020 Цель — Неизменный уровень охвата

## Лечение ВИЧ-инфекции после 2015 г. С каким выбором мы столкнулись.

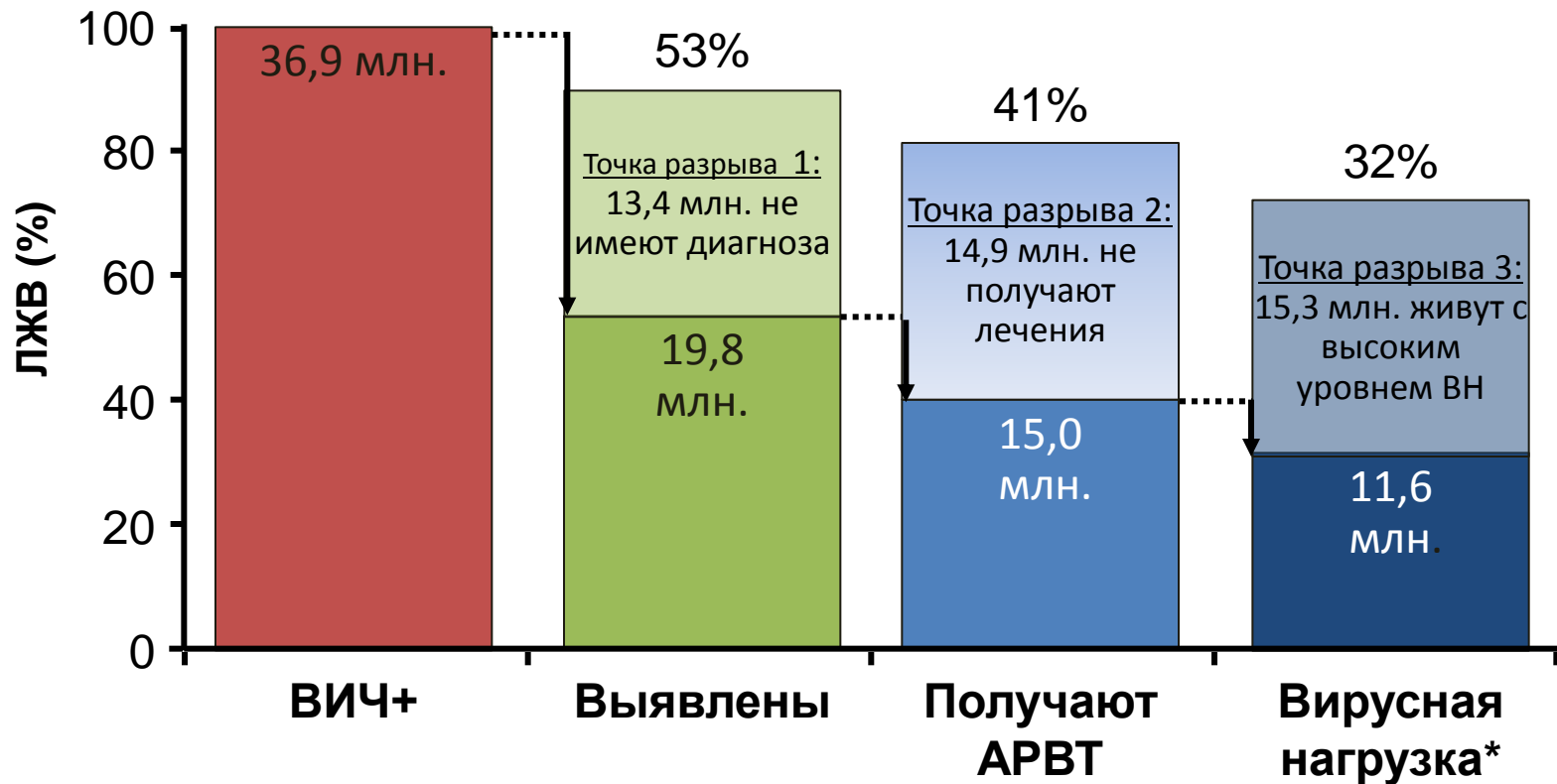
As we approach the expiration of the 2015 targets and contemplate benchmarks to guide and drive progress beyond 2015, several possible ways forward are possible (Fig. 5):

- *Maintain the status quo:* An option that all in the AIDS field would reject would be to rest on our current laurels, effectively continuing levels of treatment coverage achieved thus far but failing to invest in further expansion of treatment access. This would lead to a progressive expansion of the global AIDS burden, diminishing or nullifying altogether the gains achieved to date.
- *Continue the current pace of scale-up:* Through continued investment in treatment programmes, treatment coverage would continue to steadily increase in this scenario. Over time, however, continuation of current scale-up strategies would likely yield increasingly meagre results, as more labour-intensive efforts will be required to link the hardest-to-reach with testing and treatment services. For children and key populations, as well as for the dozens of countries where HIV treatment coverage remains low, the goal of universal access would remain unfulfilled in 2030 under this scenario.
- *Intensify scale-up under the WHO 2013 guidelines:* Rapid implementation of the 2013 guidelines would represent a major strengthening of global treatment efforts, although it would leave millions of people with diagnosed HIV infection ineligible for therapy. As overburdened but underserved key populations are not eligible under the 2013 guidelines for immediate antiretroviral therapy if their CD4 count is either undocumented or above 500, sole reliance on the WHO guidelines is likely to perpetuate inequities in the AIDS response.<sup>†</sup>
- *Rapidly scale up HIV treatment for all who need it:* This scenario calls for countries to use the total population of people living with HIV as the denominator for treatment coverage. Beginning in 2014, UNAIDS is using this measure to calculate treatment access, a critical step to harmonize metrics at a time when treatment guidelines are rapidly evolving. This approach also recognizes the clear trend towards the earliest possible initiation of HIV treatment (Fig. 6).

# ЮНЭЙДС: цели лечения 90-90-90



# ЮНЭЙДС: глобальные расчетные разрывы 90-90-90



\*HIV-1 ВН < 1000 коп/мл.

## Искоренение СПИДа на горизонте, но нужны инновации

In *The Lancet HIV*, Viviane Lima and colleagues describe the amazing progress achieved in the clinical care of HIV-infected patients in British Columbia, Canada. Declines in numbers of deaths and AIDS defining events after the adoption of potent antiretroviral therapy (ART), are well documented.<sup>1</sup> In fact, the many potent drug combinations available today can recover the immune system even in patients presenting at a very advanced stage. In high income countries, 90% of patients adherent to antiretroviral therapy can achieve full HIV suppression.

In resource limited settings, at least in countries where free ART programmes have been implemented, similar trends have been described: UNAIDS estimates that global mortality declined by 35% from 2005 to 2013.<sup>2</sup> The picture may get progressively better, with further reduction of mortality, thanks to the adoption of WHO's 2013 guidelines, which aligned the global standard of care by moving the CD4 count threshold for starting ART to 500 cell per  $\mu\text{L}$  and introducing a fixed-dose combination as the first-line treatment of choice.<sup>3,4</sup>

However, an important conceptual difference exist between decreasing local AIDS incidence, and decreasing global HIV incidence. This latter goal, well described in the UNAIDS 90-90-90 strategic paper, is based on the ability of ART to stop HIV transmission. Indeed, the vision of ending the HIV epidemic by 2030 may remain very aspirational, without an honest reality check. The modelling exercise supporting the 90-90-90 strategy predicts that at least 73% of all HIV positive individuals shall be suppressed to have a significant effect on HIV transmission at a population level.<sup>5</sup> Unfortunately, even in British Columbia, a high-income setting, data on the cascade of care shows that only 35% of the overall HIV population is fully suppressed.<sup>6</sup> In the USA, the Centers for Disease Control estimate that only 25% of HIV-positive people are suppressed.<sup>7</sup>

If the final objective is to curb the HIV epidemic substantially, business as usual will not work in the long term, and true innovation is needed at all stages of the continuum of care.

Lets start from the first 90: testing. The old definitions of concentrated or generalised epidemics are no longer appropriate descriptors of the different HIV incidence patterns across the world. Future approaches will involve

decentralisation, knowing your epidemic and reaching the right people; targeting of key populations; training of health-care workers to recognise signature diseases; fully involving the community; destigmatisation and human rights; and taking advantage of the new testing technologies.

Innovation will also be aggressively pursued—through operational research—in access and retention in care (the second 90): community and peer engagement and motivational counselling will be reinforced, specifically for earlier stages of infection. ART uptake and retention is indeed associated with perceptions of personal necessity for treatment and concerns about potential for adverse events. These are key barriers to linkage, particularly now that we are thinking at a global test-and-treat approach. Again, this is an area where new technologies, like point of care CD4 and RNA diagnostics, but also mobile technologies will be key elements for success.

Finally, to reach the third 90, the therapeutic armamentarium available in high-income settings must be made available to all populations at affordable prices. If this is not achieved, the extraordinary successes of the past 10 years could be progressively lost. In a few years, an epidemic of treatment failures may emerge in low-income settings, because of patients' non-adherence or fragility and side-effects of the currently used regimens (despite having saved millions of lives so far). In the absence of viral load monitoring, failures will not be diagnosed in time and will not be manageable with the few second-line treatments currently available.<sup>8,9</sup>

As our visionary friend Joep Lange used to say, almost a decade ago, "first line shall not fail". This will become a reality only if the best drug combinations, including new classes, are made available worldwide. In other words, the current standard of care needs a second global alignment.

Continued investments in global health and innovative pharmaceutical and clinical research are desperately needed. In an ideal world, we will have newly designed combinations, specifically designed for resource limited settings, for both first and second line treatment, which are potent, durable, highly tolerable, and easy to give and comply with where patients and health-systems need simplicity and solidity.

Published Online  
March 26, 2015  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.iph.2015.03.003>  
See Online Article  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.iph.2015.03.003>

# К 2020 г. ...

**90%**

**Всех людей,  
живущих с ВИЧ,  
будут знать свой  
статус**

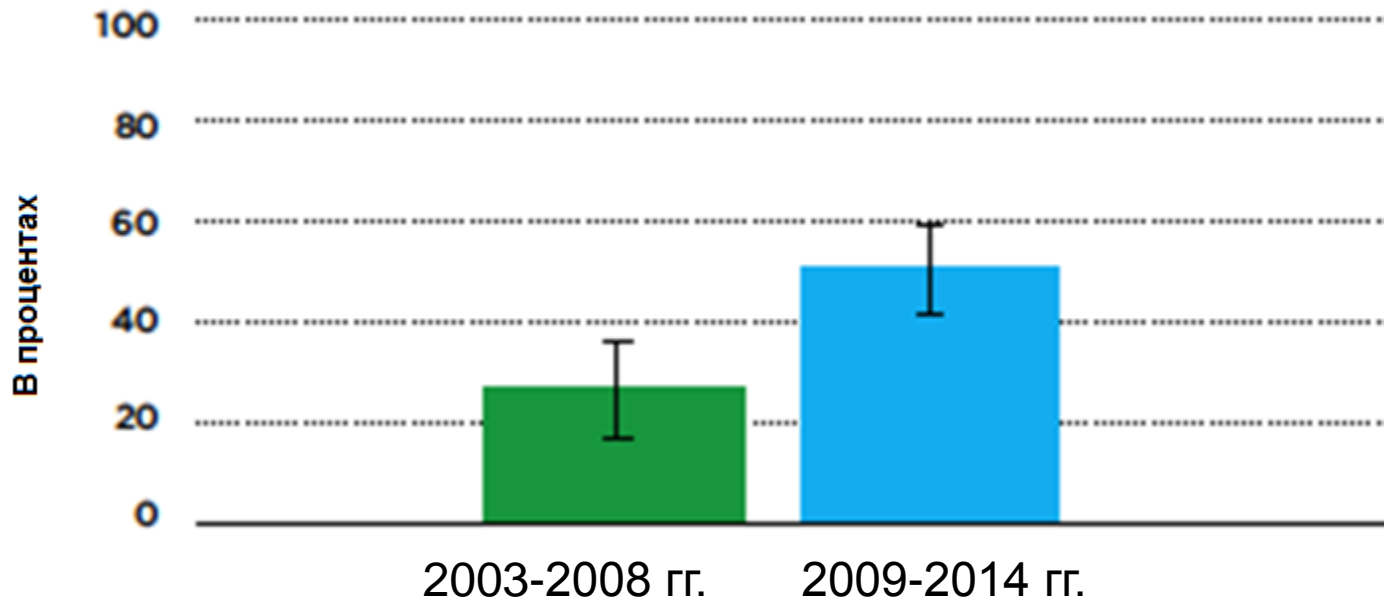
**90%**

**Всех  
выявленных  
больных ВИЧ-  
инфекцией,  
будут постоянно  
получать  
лечение**

**90%**

**Всех людей,  
получающих  
лечение,  
добьются  
снижения  
вирусной  
нагрузки.**

# Осведомленность о своём ВИЧ-статусе в возрастной категории 15-49 лет в странах Африки южнее Сахары



Страны Африки южнее Сахары

Источник: анализ на основе демографических исследований здоровья и национальных исследований распространённости ВИЧ в ЮАР



# Тестирование

- Знать свою эпидемию
- *Тестировать нужные группы:*
  - *уметь выявлять характерные болезни и состояния*
  - *упор на уязвимые группы населения*
- *Тестирование за пределами ЛПУ /  
самотестирование на дому*
- *мазок со слизистой оболочки рта/ тесты 4  
поколения / метод «сухой капли» крови*
- *Борьба со стигмой / информирование*
- *Права человека*

# К 2020 году...

**90%**

**всех людей,  
живущих с ВИЧ,  
будут знать свой  
статус**

**90%**

**всех  
выявленных  
больных ВИЧ-  
инфекцией,  
будут постоянно  
получать  
лечение**

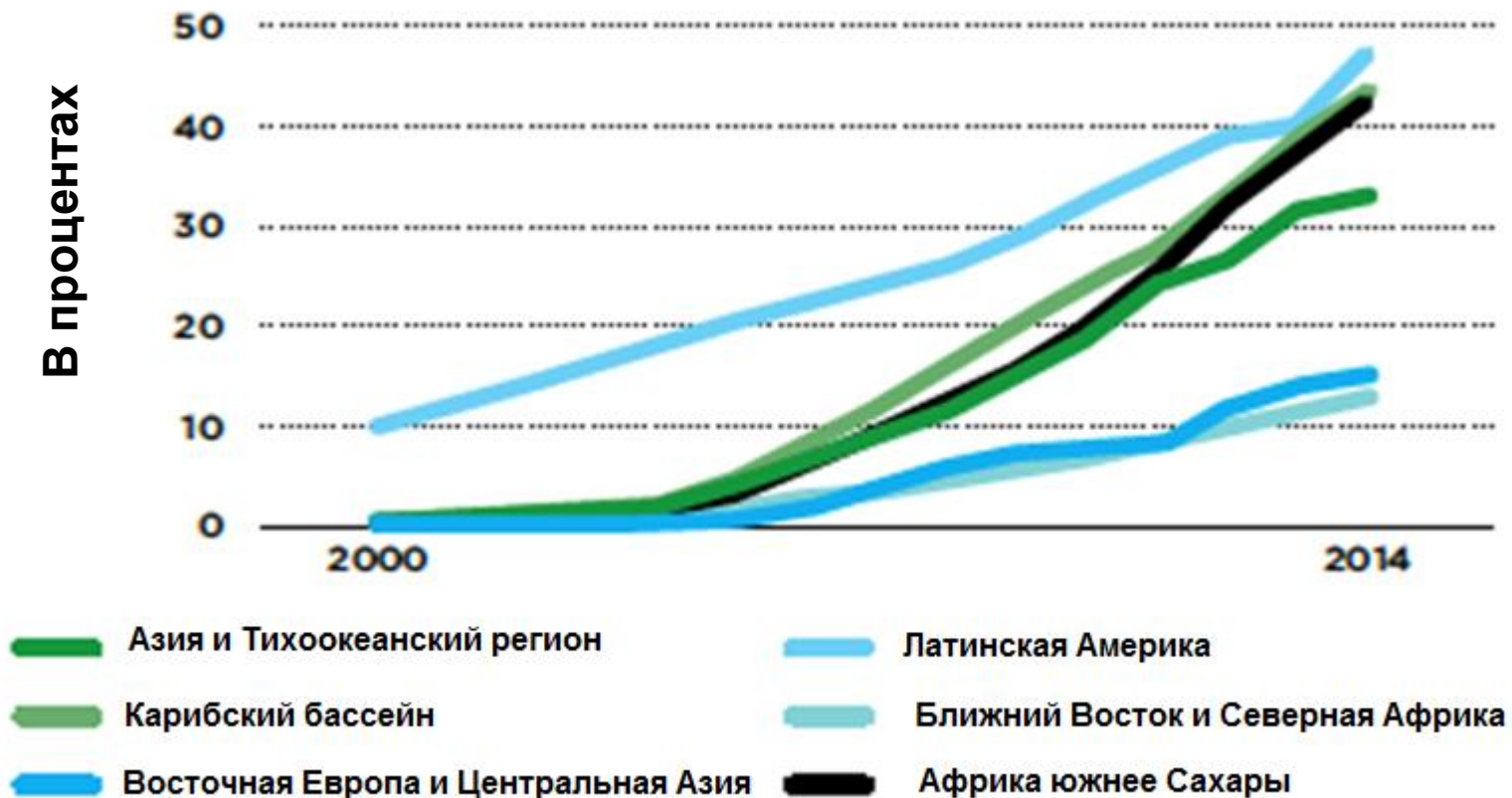
**90%**

**всех людей,  
получающих  
лечение,  
добьются  
снижения  
вирусной  
нагрузки**

Рис. 27

## АРВТ: уровень охвата взрослого населения по регионам

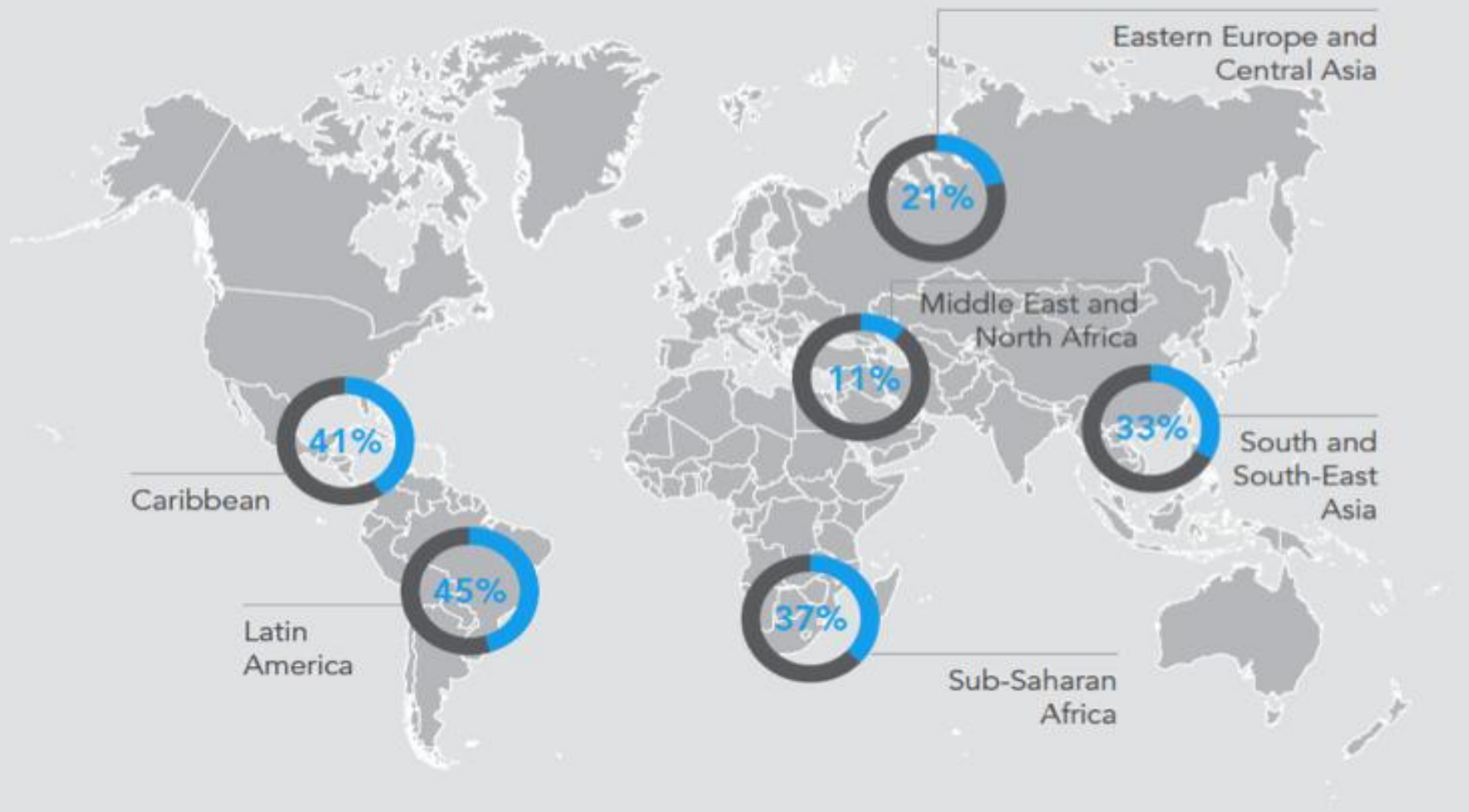
2000-2014 гг.



Источник: ЮНЭЙДС, оценка 2014 г.

# Охват антиретровирусной терапией варьируется по регионам

- Всего охвачено АРВТ
- Разрыв



# Охват антиретровирусной терапией также отличается внутри регионов



## Удержание взрослых пациентов на антиретровирусной терапии в странах с низким и средним уровнем доходов: системный обзор и мета-анализ за 2008-2013 гг.

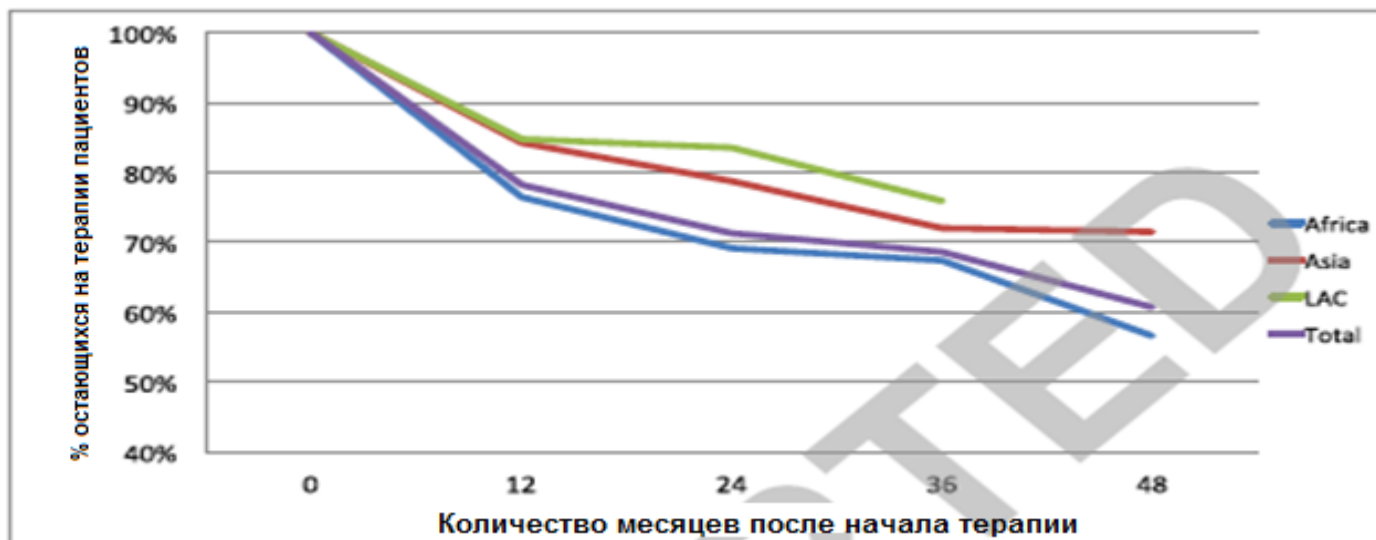
Matthew P Fox, DSc<sup>1,2,3</sup>, Sydney Rosen MPA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Center for Global Health & Development, Boston University, Boston, MA, USA

<sup>2</sup> Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health, Boston, MA, USA

<sup>3</sup> Health Economics and Epidemiology Research Office, Department of Internal Medicine, School of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand

Рис. 1. Средний показатель удержания в конкретные временные точки, по регионам\*



## Review article

# Роль работников общественного здравоохранения, занимающихся ВИЧ-инфицированными больными, и результаты их работы в странах Африки южнее Сахары. Системный обзор.

Grace W Mwai<sup>5,1</sup>, Gitau Mburu<sup>2,3</sup>, Kwasi Torpey<sup>4</sup>, Peter Frost<sup>1</sup>, Nathan Ford<sup>5</sup> and Janet Seeley<sup>5,7</sup>

<sup>5</sup>Corresponding author: Grace W Mwai, Division of Medical Education, Brighton and Sussex Medical School, University of Brighton, BN1 9PH, UK.  
Tel: +44 (0) 1273711097. ([gwmwai@yahoo.com](mailto:gwmwai@yahoo.com))

### Abstract

**Introduction:** The provision of HIV treatment and care in sub-Saharan Africa faces multiple challenges, including weak health systems and attrition of trained health workers. One potential response to overcome these challenges has been to engage community health workers (CHWs).

**Methodology:** A systematic literature search for quantitative and qualitative studies describing the role and outcomes of CHWs in HIV care between inception and December 2012 in sub-Saharan Africa was performed in the following databases: PubMed, PsychINFO, Embase, Web of Science, JSTOR, WHOLIS, Google Scholar and SAGE journals online. Bibliographies of included articles were also searched. A narrative synthesis approach was used to analyze common emerging themes on the role and outcomes of CHWs in HIV care in sub-Saharan Africa.

**Results:** In total, 21 studies met the inclusion criteria, documenting a range of tasks performed by CHWs. These included patient support (counselling, home-based care, education, adherence support and livelihood support) and health service support (screening, referral and health service organization and surveillance). CHWs were reported to enhance the reach, uptake and quality of HIV services, as well as the dignity, quality of life and retention in care of people living with HIV. The presence of CHWs in clinics was reported to reduce waiting times, streamline patient flow and reduce the workload of health workers. Clinical outcomes appeared not to be compromised, with no differences in virologic failure and mortality comparing patients under community-based and those under facility-based care. Despite these benefits, CHWs faced challenges related to lack of recognition, remuneration and involvement in decision making.

**Conclusions:** CHWs can clearly contribute to HIV services delivery and strengthen human resource capacity in sub-Saharan Africa. For their contribution to be sustained, CHWs need to be recognized, remunerated and integrated in wider health systems. Further research focusing on comparative costs of CHW interventions and successful models for mainstreaming CHWs into wider health systems is needed.



# К 2020 году...

**90%**

**всех людей,  
живущих с ВИЧ,  
будут знать свой  
статус**

**90%**

**всех  
выявленных  
больных ВИЧ-  
инфекцией,  
будут постоянно  
получать  
лечение**

**90%**

**всех людей,  
получающих  
лечение,  
добьются  
снижения  
вирусной  
нагрузки**



GUIDELINES



РУКОВОДСТВО ПО ВЫБОРУ  
ВРЕМЕНИ ДЛЯ НАЧАЛА  
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ  
ТЕРАПИИ И ДОКОНТАКТНОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ВИЧ-  
ИНФЕКЦИИ

SEPTEMBER 2015

## Основная группа

**Elaine Abrams** (ICAP, Columbia University, USA), **Tsitsi Apollo** (AIDS and Tuberculosis Unit Ministry of Health and Child Welfare, Zimbabwe), **Janet Bhila** (Y+ Young People Living with HIV, Zimbabwe), **Serge Eholie** (Treichville Hospital University of Abidjan, Côte d'Ivoire), **Wafaa El Sadr** (Co-Chair) (ICAP, Columbia University, USA), **Paul Garner** (methodologist) (Liverpool School of Tropical Medicine, United Kingdom), **Shannon Hadder** (United States Centers for Disease Control and Prevention), **Tim Hallett** (HIV Modelling Consortium, Imperial College of London, United Kingdom), **Anthony Harries** (London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom and Senior Advisor, International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD, The Union)), **Salim Karim** (Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa (CAPRISA), South Africa), **Rebecca Matheson** (International Community of Women with HIV/AIDS (ICW), Kenya), **Fabio Mesquita** (Department of STDs, AIDS and Viral Hepatitis, Ministry of Health, Brazil), **Julio Montaner** (British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, USA), **Natalia Nizova** (Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control, Ministry of Health, Ukraine), **Yogan Pillay** (Co-Chair) (Strategic Health Programs, National Department of Health, Pretoria, South Africa), **Douglas Shaffer** (Office of the Global AIDS Coordinator, USA), **Kenly Sikwese** (Africa Community Advisory Board (AFROCAB), Zambia), **Nandi Siegfried** (methodologist) (independent clinical epidemiologist, South Africa), **Kenly Sikwese** (Africa Community Advisory Board (AFROCAB), Zambia), **Annette Sohn** (TREAT Asia, Thailand), **Stefano Vella** (Istituto Superiore di Sanita, Italy).

## Краткое изложение рекомендаций, представленных в Руководстве

Recommendation 1: When to start ART among people living with HIV			
Target population	Specific recommendation	Strength of the recommendation	Quality of the evidence
Adults <sup>a</sup> (>19 years)	ART should be initiated in all adults living with HIV at any CD4 cell count	<i>Strong</i>	<i>Moderate</i> <b>NEW</b>
	As a priority, ART should be initiated in all adults with severe or advanced HIV clinical disease (WHO clinical stage 3 or 4) and individuals with CD4 count $\leq 350$ cells/mm <sup>3</sup>	<i>Strong</i>	<i>Moderate</i>
Pregnant and breastfeeding women	ART should be initiated in all pregnant and breastfeeding women living with HIV at any CD4 cell count and continued lifelong	<i>Strong</i>	<i>Moderate</i> <b>UPDATED</b>
Adolescents (10–19 years old)	ART should be initiated in all adolescents living with HIV at any CD4 cell count	<i>Conditional</i>	<i>Low</i> <b>NEW</b>
	As a priority, ART should be initiated in all adolescents with severe or advanced HIV clinical disease (WHO clinical stage 3 or 4) and individuals with CD4 count $\leq 350$ cells/mm <sup>3</sup>	<i>Strong</i>	<i>Moderate</i>
Children (1 to <10 years old)	ART should be initiated in all children 1 to <10 years old living with HIV at any CD4 cell count	<i>Conditional</i>	<i>Low</i> <b>NEW</b>
	As a priority, ART should be initiated among all children <2 years old and those with severe or advanced HIV clinical disease (WHO clinical stage 3 or 4) and individuals with CD4% <25% (if <5 years old) or CD4 count $\leq 350$ cells/mm <sup>3</sup> (if $\geq 5$ years old)	<i>Strong</i>	<i>Moderate</i>
Children (<1 year old)	ART should be initiated in all children living with HIV younger than 1 year old at any CD4 cell count	<i>Strong</i>	<i>Moderate</i>

## Recommendation 2: Oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV acquisition

Target population	Specific recommendation	Strength of the recommendation	Quality of the evidence
HIV-negative individuals at substantial risk of HIV infection <sup>b</sup>	Oral PrEP (containing TDF) should be offered as an additional prevention choice for people at substantial risk of HIV infection as part of combination prevention approaches	<i>Strong</i>	<i>High</i>

**NEW**

<sup>a</sup> When this recommendation is fully implemented, the following WHO recommendations from 2013 will be superseded:

- TB and HIV coinfection: ART should be recommended for all people with TB who are living with HIV at any CD4 cell count (*strong recommendation, low-quality evidence*).
- HBV and HIV coinfection: ART should be initiated at any CD4 cell count if the person has severe chronic liver disease (*strong recommendation, low-quality evidence*).
- Serodiscordant couples: partners with HIV in serodiscordant couples should be offered ART at any CD4 cell count to reduce HIV transmission to uninfected partners (for preventing transmission) (*strong recommendation, high-quality evidence*).

<sup>b</sup> When this recommendation is fully implemented, the following WHO recommendations from 2012 and 2014 will be superseded:

- Serodiscordant couples (2012): Where serodiscordant couples can be identified and where additional HIV prevention choices for them are needed, daily oral PrEP (specifically tenofovir or the combination of tenofovir and emtricitabine) may be considered as a possible additional intervention for the uninfected partner (*conditional recommendation, high-quality evidence*).
- Men who have sex with men and transgender women (2012): In countries where HIV transmission occurs among men and transgender women who have sex with men and additional HIV prevention choices for them are needed, daily oral PrEP (either tenofovir or the combination of tenofovir + emtricitabine) may be considered as a possible additional intervention (*conditional recommendation, high-quality evidence*).
- Men who have sex with men (2014): Among men who have sex with men, PrEP is recommended as an additional HIV prevention choice as part of a comprehensive prevention package (*strong recommendation, high-quality evidence*).



## Преодоление барьеров на пути к искоренению СПИДа к 2030 г.

The introduction of combination antiretroviral therapy (ART) in 1996 was the first milestone in the fight against HIV/AIDS, and its impact has been huge. Today, we have solid proof that early ART initiation provides benefit for the health of the HIV-infected people<sup>1,2</sup> and reduces the risk of HIV transmission.<sup>3</sup> The concept of treatment as prevention is gaining ground, with decreasing HIV incidences proportional to ART coverage.<sup>4,5</sup> However, with HIV testing lagging behind, prevention cannot rely solely on expanded access to ART: combination prevention shall necessarily include both biomedical and non-biomedical interventions. On the biomedical side, the efficacy of pre-exposure prophylaxis (PrEP) has been confirmed by numerous randomised trials, with PrEP “on demand” adding convenience to this preventive strategy.<sup>6</sup> Therapeutic developments are also on the way, with injectable, long half-life antiretrovirals (possibly helping to increase ART adherence, definitely suitable for prevention). Finally, in the search for a cure, recent breakthroughs suggest that reactivation and killing of latently infected cells could be possible one day. Will a cure or remission strategy, whenever available, be accessible to the millions already infected? That's another question.

In the year 2000, opening the Durban IAS Conference, Justice Edwin Cameron said that “our overriding and immediate concern should be to find ways to make accessible for the poor what is within reach of the affluent”. The subsequent creation of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria and of the Presidents Emergency Plan for AIDS Relief, the increasing penetration of generic antiretrovirals, and the availability of resources for countries' AIDS programmes, held enormous promise. A promise that has actually delivered—with 15 million people on ART before the end of 2015, an accomplishment considered very difficult when this target was set in 2011 by UNAIDS.<sup>7</sup>

Unfortunately, despite the undebatable successes, 2 million new infections happen every year worldwide, and a significant proportion of the 40 million infected people are estimated to live undiagnosed. These numbers will be sobering for those with enthusiastic views regarding the third Sustainable Development Goal (SDG)—Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages—which calls for an end to the AIDS

epidemic by 2030. To make it happen, three major challenges are in front of us.

The first challenge is scientific: the discovery of an HIV vaccine. Treatment as prevention alone will not be able to stop the epidemic. Despite increasing ART access, there will be no end of AIDS without a preventive vaccine made available for populations living in high prevalence areas and for key affected and marginalised populations around the world. New constructs of HIV epitopes eliciting broadly neutralising antibodies, indicate that an HIV vaccine may be closer than thought just a few years ago.<sup>8</sup> And a vaccine providing even relatively weak protection might still have an important synergistic effect with increased ART coverage, because the number of potential HIV transmitters will be smaller.

The second challenge is operational. Expansion of HIV treatment programmes is expected in years to come, not least because of the switch of the eligibility criteria from starting treatment when CD4 count is less than 500 cells per  $\mu\text{L}$  to treatment of all infected. Although the rise in numbers to be treated may not be huge, it will still represent a challenge for already stressed health systems. Clinical and transmission benefits will become evident in the years to come, but the immediate benefits may not be so evident to programme managers. Wafaa El Sadr posed several important questions during the 2015 Vancouver conference: Shall all populations start early? How will the START trial be interpreted in the real world? How will we sustain ART for all, and who will pay? And how do we minimise inequalities and disparities?

In addition, ART attrition represents a substantial barrier to the achievement and maintenance of the UNAIDS targets of 90% in care and 90% with viral suppression. Barriers are not only biomedical (eg, ART toxicity) but also structural and behavioural. Because of the new entry criteria, the proportion of asymptomatic patients will increase: these patients may perceive no short-term benefit from treatment, with consequent treatment cessation, especially in the face of onerous ART procurement or toxic regimens. Therefore, the aspirational dream of implementing a test-and-treat approach for millions of HIV-infected will never be accomplished without innovative models of care: patient-centred, decentralised, and outside of health facilities. Indeed, by health-care workers and

# 1. Нам нужна вакцина

Несмотря на расширение доступа к АРВТ, синтезированные **протеины TASP не могут стать панацеей**. Искоренить СПИД невозможно без профилактической вакцины, доступной для населения, проживающего в районах с высокой распространенностью, а также для уязвимых и маргинализированных групп.

- Появление новых конструкторов эпитопов ВИЧ, узнаваемых нейтрализующими антителами широкого спектра действия, указывает на то, что вакцина против ВИЧ может быть изобретена раньше, чем это представлялась несколько лет назад.

## 2. Нам нужны инновационные модели оказания помощи

- Приём АРВП и удержание на лечении ассоциируется с: «позитивным» восприятием необходимости лечения и боязнью осложнений.
- По крайней мере, для «новой волны» бессимптомных пациентов.
  - Необходимость мотивационного консультирования и сознательного отношения к своему здоровью с привлечением сообщества.
  - Децентрализация и упрощение помощи (по месту жительства вместо визитов в клинику).

### 3. Нам необходимо активизировать политическую волю (1)

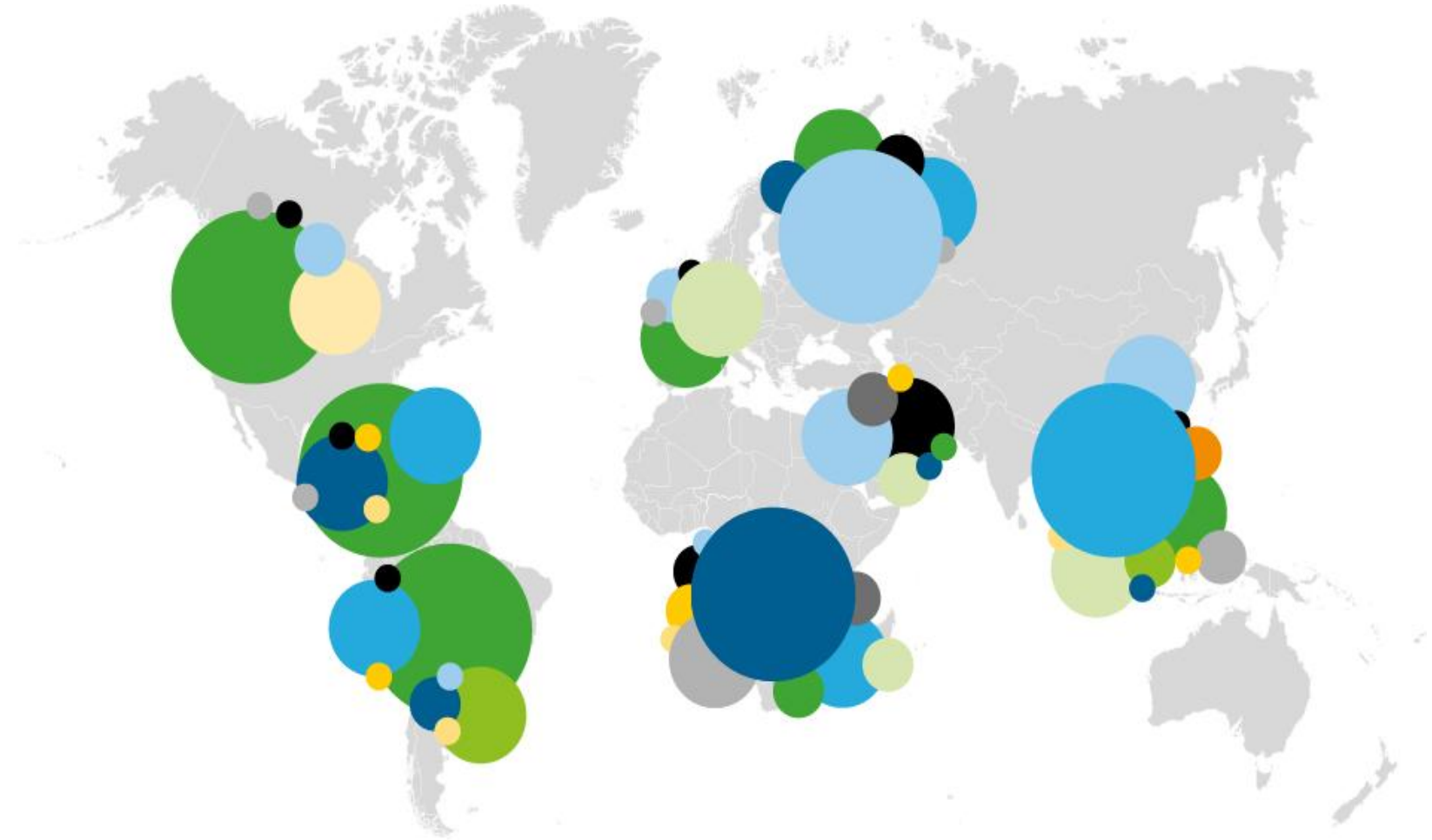
- В отличие от целей развития тысячелетия, здравоохранение остаётся относительно второстепенным вопросом среди новых Целей устойчивого развития. Лишь одна из 17 целей посвящена здоровью населения, а среди приоритетов – продовольственная безопасность, справедливая система образования, изменения климата и т.п.
- Надежда на то, что встреча в июле 2015 г. в Аддис-Абебе даст старт финансированию развития, обернулась разочарованием. Только один пункт заключительного документа посвящен здравоохранению. Кроме хороших слов, документ **не содержит финансовых обязательств.**



# Необходимо активизировать политическую волю (2)

- Чтобы избежать ухода глобальных инвестиций в другие сферы, нам нужна мобилизация сообществ и возрождение партнерства вокруг проблемы ВИЧ/СПИДа – модель, испытанная в последние десятилетия.
- Мы также должны дать ясно понять мировым лидерам, что мы пока **далеки от решения этой проблемы**, и что без политической поддержки сообществу, ведущему борьбу с эпидемией ВИЧ/СПИДа, доказанная наукой возможность будет упущена. **Без активной и устойчивой финансовой поддержки** программ профилактики и создания вакцин, инициатив Глобального фонда и страновых программ, без соблюдения прав человека, основанных на декриминализации в отношении уязвимых групп населения, эпидемия СПИДа обречена на дальнейший рост.

## Важность региона и населения



- |                           |                             |                  |                          |                     |
|---------------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------|---------------------|
| ■ Young women             | ■ Men who have sex with men | ■ Prisoners      | ■ 50+                    | ■ Intimate partners |
| ■ Sex work                | ■ Transgender               | ■ Displaced      | ■ Disabled               |                     |
| ■ People who inject drugs | ■ Migrants                  | ■ Pregnant women | ■ African-American women |                     |

People living with HIV (children and adults) are included as members of all of the featured populations. They are implicitly included in this map as they must have universal access to services.

***Взгляд в будущее:***

***вакцина против ВИЧ и излечение  
от ВИЧ-инфекции***

# В поисках излечения от ВИЧ-инфекции

- Почему мы все еще ищем лекарство (и ... вакцину)
- Жизнестойкость ВИЧ
- Оценка резервуаров
- Стратегии излечения от ВИЧ-инфекции
  - – Ремиссия (функциональное излечение)
  - – Искоренение (стерилизующее излечение)

# В поисках излечения от ВИЧ-инфекции

- **Почему мы все еще ищем лекарство (и ... вакцину)**
- Жизнестойкость ВИЧ
- Оценка резервуаров
- Стратегии излечения от ВИЧ-инфекции
  - – Ремиссия (функциональное излечение)
  - – Искоренение (стерилизующее излечение)

# Почему мы все еще ищем лекарство от ВИЧ инфекции?

Стигма и  
дискриминация

сопутствующие  
заболевания;  
токсичность  
АРВТ

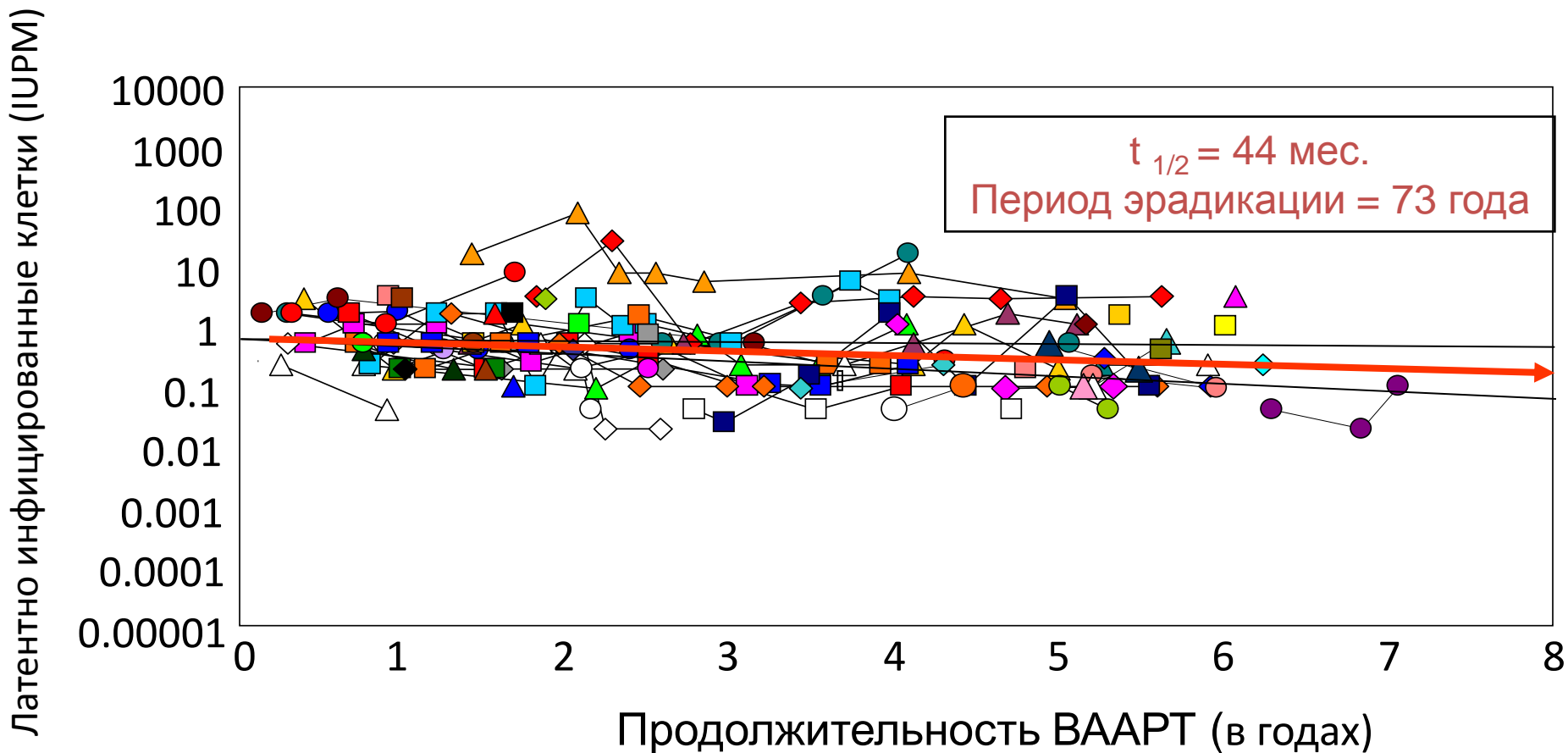
Доступ к АРВТ  
Удержание на  
терапии

Экономическое  
бремя АРВТ

# В поисках излечения от ВИЧ-инфекции

- Почему мы все еще ищем лекарство (и ... вакцину)
- **Жизнестойкость ВИЧ**
- Оценка резервуаров
- Стратегии излечения от ВИЧ-инфекции
  - Ремиссия (функциональное излечение)
  - Искоренение (стерилизующее излечение)

# Стабильность резервуара ВИЧ заключается в покоем памяти CD4 клеток Т-лимфоцитов





## Барьеры на пути к излечению от ВИЧ-инфекции

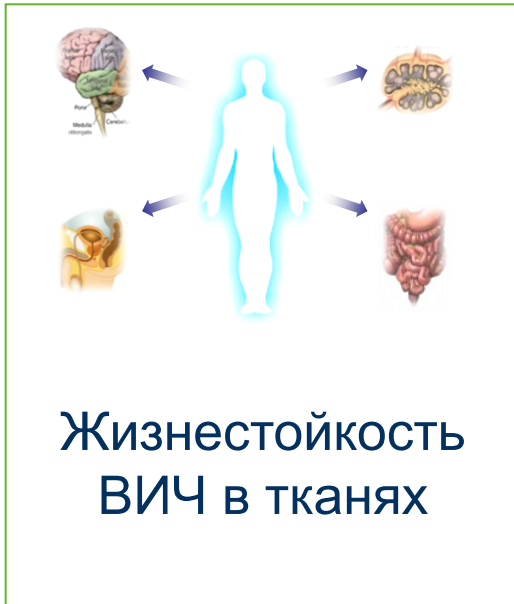
Где находится вирус, и как он выживает на фоне супрессивной терапии?



# Хронические воспаления и повышенный риск сопутствующих заболеваний ВИЧ-инфицированных пациентов



# Барьеры на пути к излечению от ВИЧ-инфекции



**Стратегия эрадикации должна затрагивать ткани**

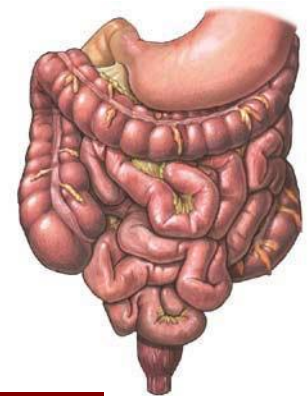
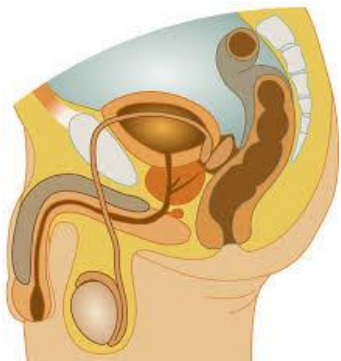
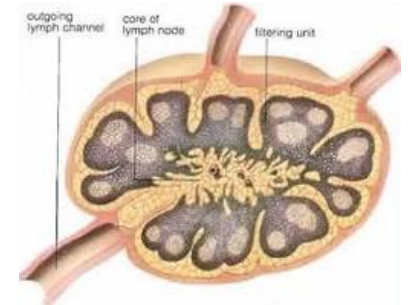


**Стратегия эрадикации должны быть специфичной**



**Стратегия эрадикации должна воздействовать на все инфицированные клетки**

# Где прячется ВИЧ?

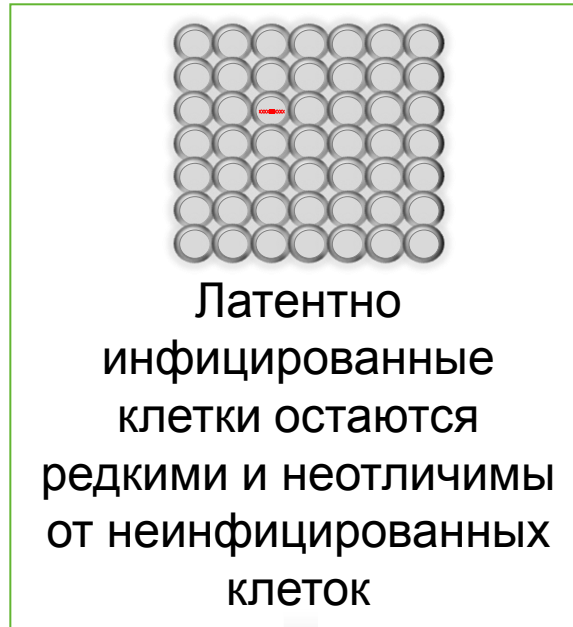


**N. Chomont, IAS 2015**

# Барьеры на пути к излечению от ВИЧ-инфекции



**Стратегия  
эрадикации должна  
затрагивать ткани**



**Стратегия  
эрадикации должны  
быть специфичной**



**Стратегия эрадикации  
должна воздействовать  
на все инфицированные  
клетки**

# В поисках излечения от ВИЧ-инфекции

- Почему мы все еще ищем лекарство (и ... вакцину)
- Жизнестойкость ВИЧ
- Оценка резервуаров
- **Стратегии излечения от ВИЧ-инфекции**
  - Ремиссия (функциональное излечение)
  - Искоренение (стерилизующее излечение)

# Излечение ВИЧ-инфекции

<b>Эрадикация</b>	<b>Ремиссия</b>
<b>Стерилизующее излечение</b>	<b>Функциональное излечение</b>
<b>Уничтожение всех заражённых ВИЧ клеток</b>	<b>Долгие годы здоровой жизни без кАРВТ</b>
<b>РНК ВИЧ &lt;1 коп/мл</b>	<b>РНК ВИЧ &lt;50 копий/мл</b>
<b>Берлинский пациент после трансплантации костного мозга</b>	<b>элитные контроллеры пост-АРВТ контроллеры</b>

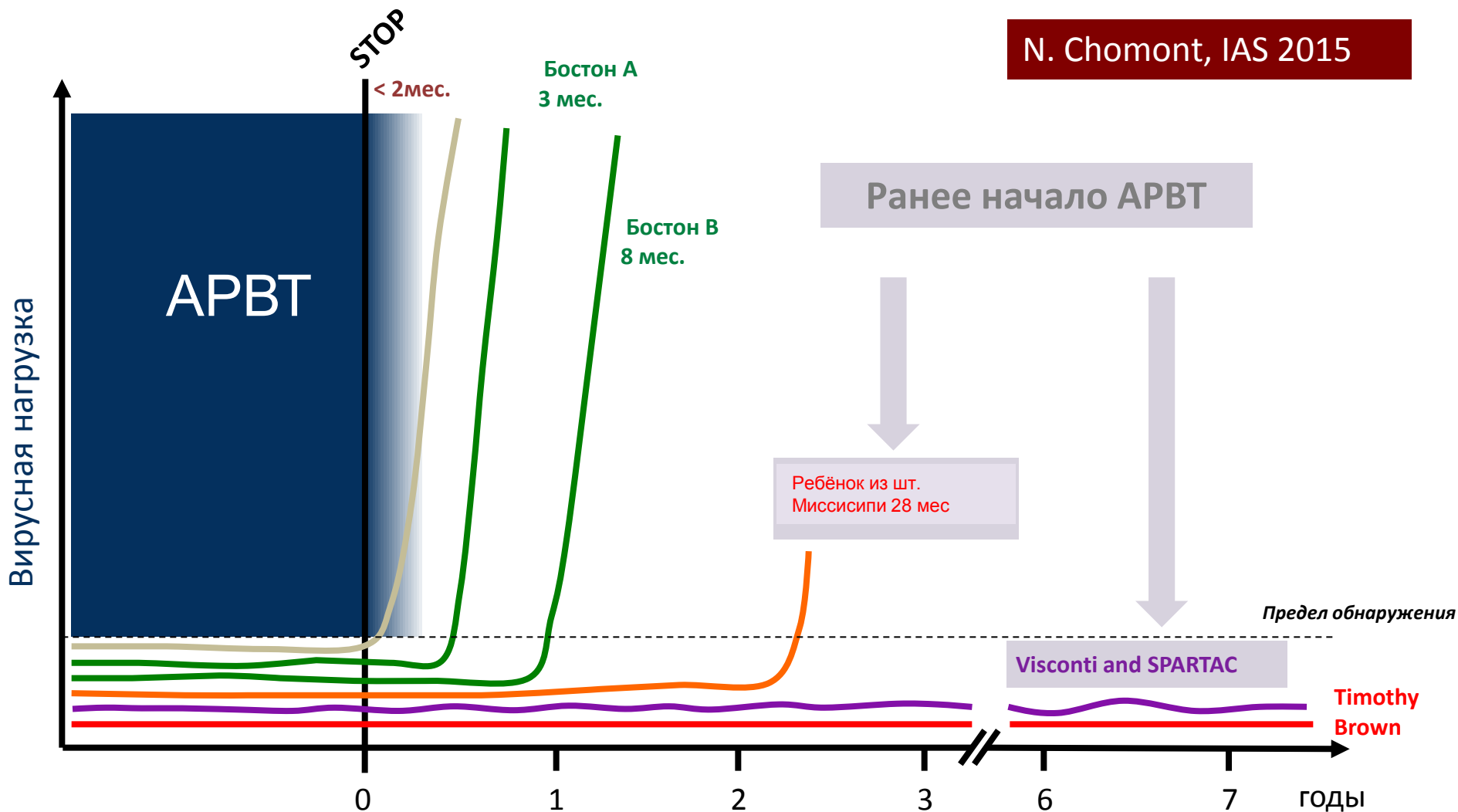
# В поисках излечения от ВИЧ-инфекции

- Почему мы все еще ищем лекарство (и ... вакцину)
- Жизнестойкость ВИЧ
- Оценка резервуаров
- **Стратегии излечения от ВИЧ-инфекции**
  - Ремиссия (функциональное излечение)
  - Искоренение (стерилизующее излечение)



# Случаи устойчивой ремиссии после прекращения АРВТ редки, но достижимы

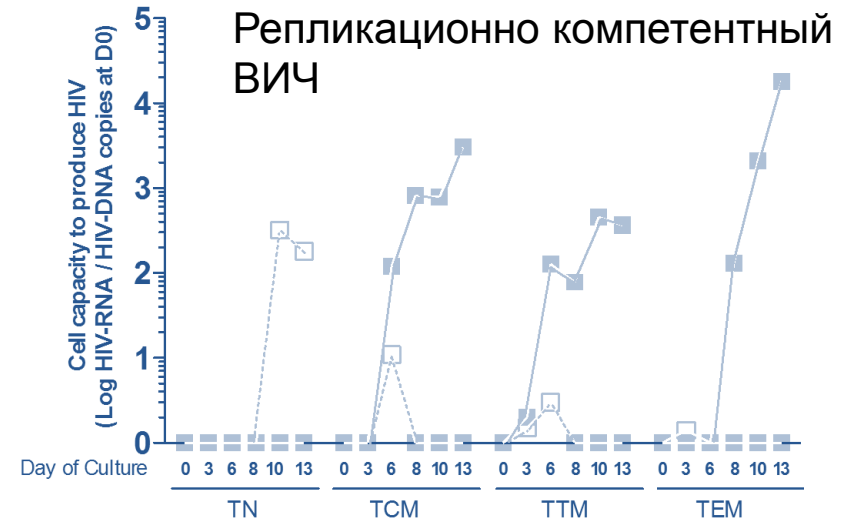
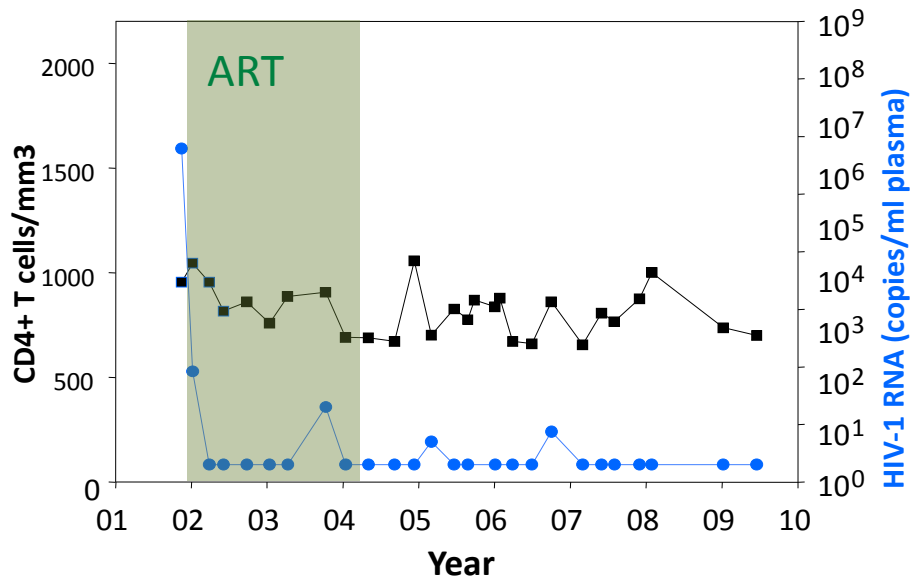
N. Chomont, IAS 2015



G. Hütter et al. NEJM 2009; D. Persaud et al. NEJM 2013; K. Luzuriaga et al. NEJM 2015; T. Henrich et al. JID 2013; T. Henrich et al. Ann Intern Med 2014; W. Stöhr et al. Plos One 2013; L. Hocqueloux et al. AIDS 2010; A. Saez-Cirion et al. Plos Path 2013; Adapted from J. Cohen, Science 2015.

# Клинические преимущества раннего начала АРВТ: Visconti (ANRS)

- 14 пост-лечебных контроллеров в исследовании ANRS/Висконти
- АРВТ назначалась в течение 10 недель после первичного инфицирования, в течение среднего времени до 3 лет.
- Вирусологический контроль после прекращения АРВТ велся в среднем > 9 лет



➤ Пост-лечебные контроллеры естественным образом "контролировали" резервуар малой величины

N. Chomont, IAS 2015

# В поисках излечения от ВИЧ-инфекции

- Почему мы все еще ищем лекарство (и ... вакцину)
- Жизнестойкость ВИЧ
- Оценка резервуаров
- **Стратегии излечения от ВИЧ-инфекции**
  - Ремиссия (функциональное излечение)
  - **Искоренение (стерилизующее излечение)**

# Жизнестойкость вируса и поиск воздействия

- 1. Найти маркер, который идентифицирует латентно инфицированные клетки (наиболее селективным образом) и уничтожить их.
  - Какой это маркер?
  - Насколько он селективен?
- 2. Неселективно уничтожить иммунные клетки и запустить (поддержать) иммунное восстановление.
- 3. Поддерживать вирусную экспрессию из латентности и выбить экспрессирующие клетки.

# Жизнестойкость вируса и поиск воздействия

1. Найти маркер, который идентифицирует латентно инфицированные клетки (селективным образом) и уничтожить их

- Какой это маркер?
- Насколько он селективен?

2. Неселективно уничтожить иммунные клетки и запустить (поддержать) иммунное восстановление

3. Как нарушить детерминанты клеток-реципиентов, определяющие жизнеспособность?

- Поддерживает ли механизм "иммунной активации/воспаления" жизнеспособность вируса?

4. Можно ли поддержать вирусную экспрессию из латентности и выбить экспрессирующие клетки

Не сейчас

# Жизнестойкость вируса и поиск воздействия

1. Найти маркер, который идентифицирует латентно инфицированные клетки (наиболее селективным образом) и уничтожить их.

- Какой это маркер?
- Насколько он селективен?

**2. Неселективно уничтожить иммунные клетки и запустить (поддержать) иммунное восстановление**

3. Как нарушить детерминанты клеток-реципиентов, определяющие жизнеспособность?

- Поддерживает ли механизм "иммунной активации/воспаления" жизнеспособность вируса?

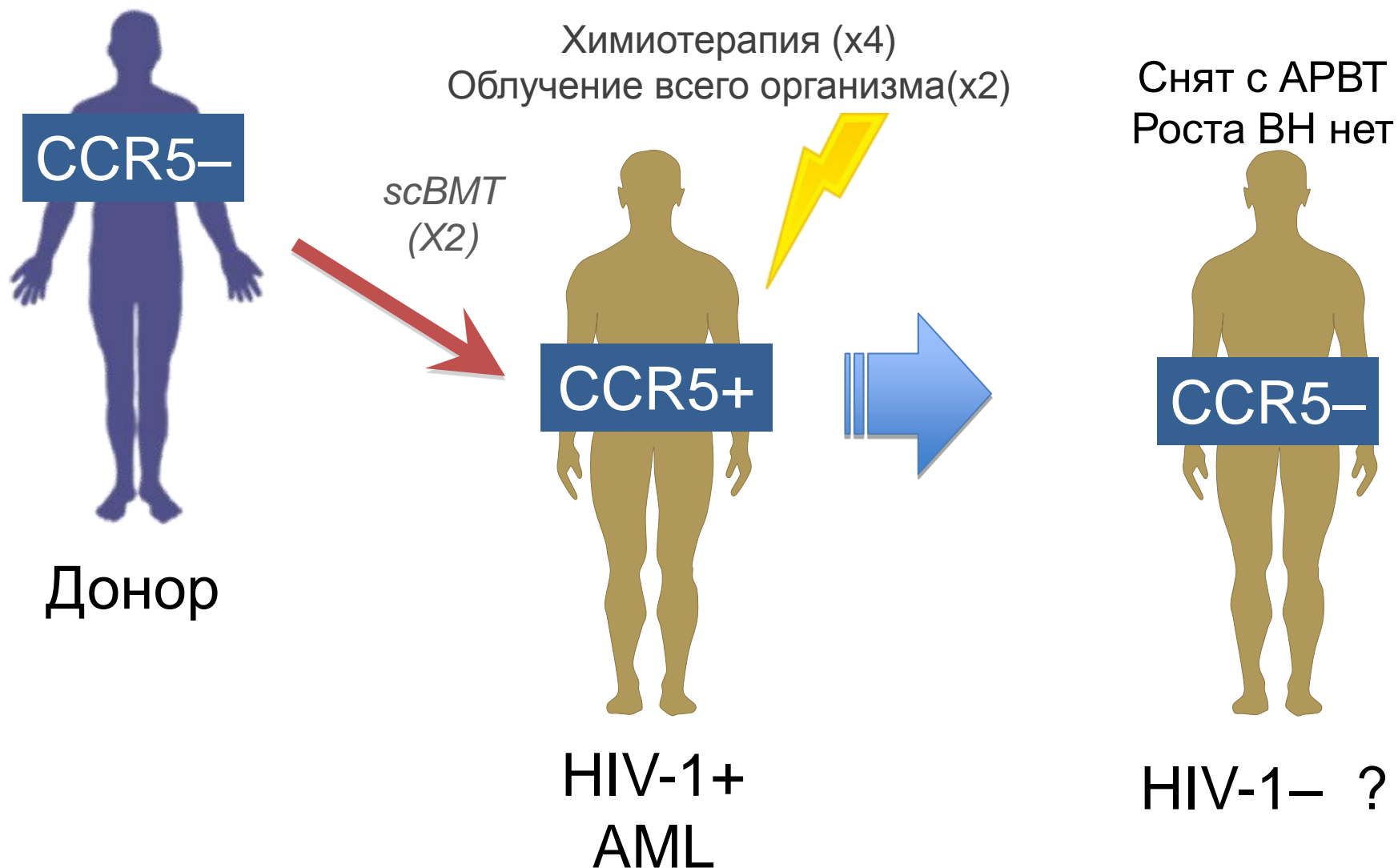
4. Можно ли поддержать вирусную экспрессию из латентности и выбить экспрессирующие клетки.

BRIEF REPORT

Долговременный контроль ВИЧ в связи с трансплантация  
стволовых клеток CCR5 Дельта32/Дельта32

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.

# Долговременный контроль ВИЧ в связи с трансплантация стволовых клеток CCR5 Δ32 / Δ32. Берлинский пациент





# Жизнестойкость вируса и поиск воздействия

1. Найти маркер, который идентифицирует латентно инфицированные клетки (наиболее селективным образом) и уничтожить их.

- Какой это маркер?
- Насколько он селективен?

2. Неселективно уничтожить иммунные клетки и запустить (поддержать) иммунное восстановление.

**3. Как нарушить детерминанты клеток-реципиентов, определяющие жизнеспособность?**

# Стратегии излечения

Ограничить создание резервуара



Раннее начало АРВТ

Уменьшить размер резервуара



Сделать незараженные клетки устойчивыми к ВИЧ

Истощить инфицированные клетки

Промыть латентный резервуар

# Стратегии излечения

Ограничить создание резервуара



Раннее начало АРВТ

Уменьшить размер резервуара



Сделать незараженные клетки устойчивыми к ВИЧ

Истощить инфицированные клетки

Промыть латентный резервуар

# Шокировать и убить

Прекрасная концепция, но:

- умеем ли мы достаточно безопасно шокировать?
- есть ли у нас достаточно вооружённых защитников, и сможем ли мы их создать для атаки и поражения экспрессирующих целей?

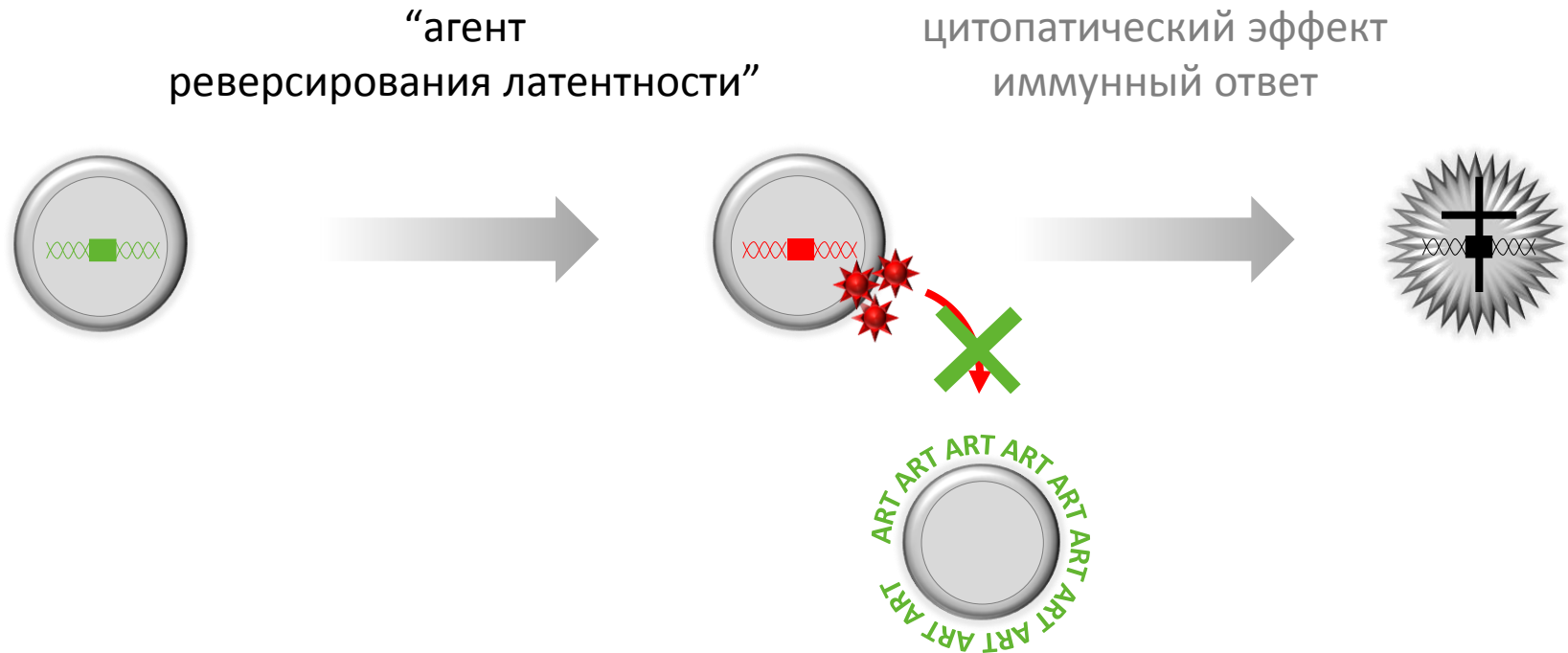
# Стратегии излечения



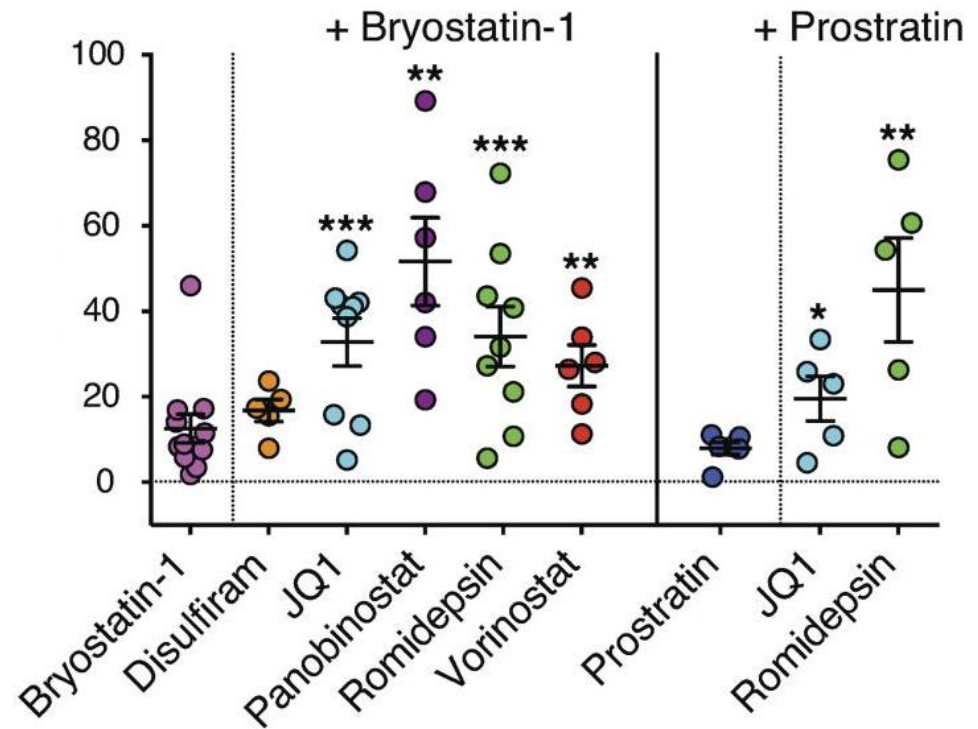
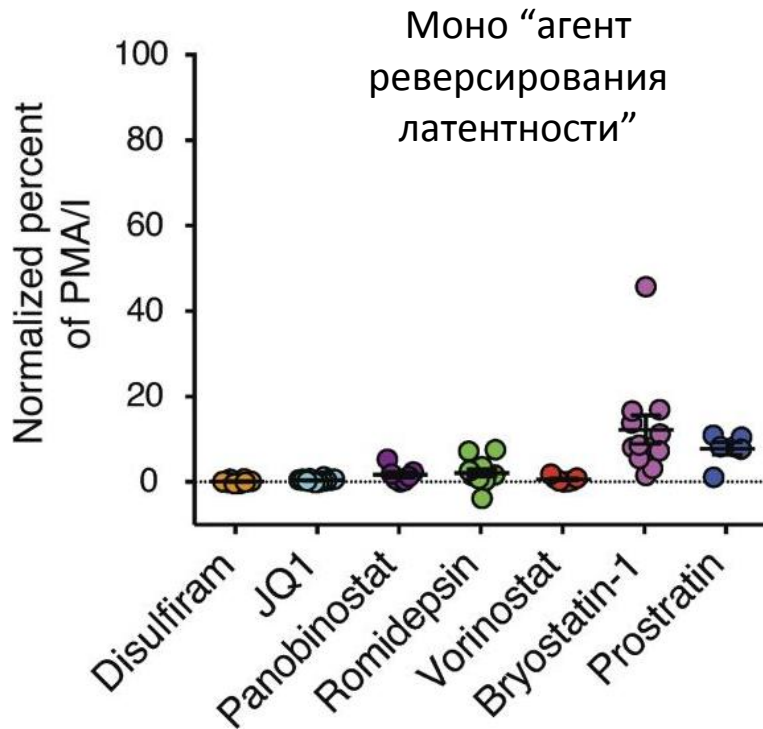
# Стратегии излечения



# Промывание резервуара латентности (*Shock and Kill*)



# Разрушение латентности *in vitro*



➤ Комбинированные антилатентные препараты вызывают устойчивый уровень продуцирования ВИЧ в латентно инфицированных клетках.





# Селективное ингибирование белков HDAC при разрушении латентной ВИЧ-1 инфекции

Kirston M. Barton<sup>1</sup>, Nancie M. Archin<sup>1</sup>, Kara S. Keedy<sup>1</sup>, Amy S. Espeseth<sup>1</sup>, Yan-ling Zhang<sup>1</sup>, Jennifer Gale<sup>2</sup>, Florence F. Wagner<sup>3</sup>, Edward B. Holson<sup>3</sup>, David M. Margolis<sup>1,2,3,4</sup>

**1** Department of Microbiology and Immunology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, United States of America, **2** Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, United States of America, **3** Department of Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, United States of America, **4** Department of Antimal Research, Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, United States of America, **5** Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard University, Cambridge, Massachusetts, United States of America

## Abstract

Selective histone deacetylase (HDAC) inhibitors have emerged as a potential anti-latency therapy for persistent human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. We utilized a combination of small molecule inhibitors and short hairpin (sh)RNA-mediated gene knockdown strategies to delineate the key HDAC(s) to be targeted for selective induction of latent HIV-1 expression. Individual depletion of HDAC3 significantly induced expression from the HIV-1 promoter in the 2D10 latency cell line model. However, depletion of HDAC1 or -2 alone or in combination did not significantly induce HIV-1 expression. Co-depletion of HDAC2 and -3 resulted in a significant increase in expression from the HIV-1 promoter. Furthermore, concurrent knockdown of HDAC1, -2, and -3 resulted in a significant increase in expression from the HIV-1 promoter. Using small molecule HDAC inhibitors of differing selectivity to ablate the residual HDAC activity that remained after shRNA depletion, the effect of depletion of HDAC3 was further enhanced. Enzymatic inhibition of HDAC3 with the selective small-molecule inhibitor BRD3308 activated HIV-1 transcription in the 2D10 cell line. Furthermore, *ex vivo* exposure to BRD3308 induced outgrowth of HIV-1 from resting CD4+ T cells isolated from antiretroviral-treated, aviremic HIV+ patients. Taken together these findings suggest that HDAC3 is an essential target to disrupt HIV-1 latency, and inhibition of HDAC2 may also contribute to the effort to purge and eradicate latent HIV-1 infection.

**Citation:** Barton KM, Archin NM, Keedy KS, Espeseth AS, Zhang Y-L, et al. (2014) Selective HDAC Inhibition for the Disruption of Latent HIV-1 Infection. *PLoS ONE* 9(8): e102684. doi:10.1371/journal.pone.0102684

**Editor:** Guido Poli, Vita-Salute San Raffaele University School of Medicine, Italy

**Received:** January 26, 2014; **Accepted:** June 23, 2014; **Published:** August 19, 2014

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This study was supported by the National Institutes of Health's Grants DA030356 to D.M.M., BR024382 to the UNC-TRACS Institute, A150410 to the UNC Center for AIDS Research, and an equipment grant from the James B. Pendleton Charitable Trust. K.M.B. was supported by the UNC Virology training grant T32AI007419. BRD3308 compound design, synthesis, and characterization were funded by the Stanley Medical Research Institute. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. Materials from both the Broad Institute and Merck Research Laboratories will be made available, subject to the standard terms of materials transfer agreements in force at each entity.

**Competing Interests:** D.M.M. is a consultant for and has received grants from Merck Research Laboratories. A.S.E. is an employee of Merck Research Laboratories. E.B.H. is named on patents for HDAC inhibitors held by the Broad Institute and is an equity holder at KDAc Therapeutics. E.B.H. and F.F.W. are both consultants to KDAc Therapeutics, which has licensed the patent estate around HDAC3 selective compounds and HDAC1 inhibitors. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. All remaining authors declare no conflicts of interest.

\* Email: dmargol@med.unc.edu

## Introduction

The persistence of latent human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection, despite highly effective antiretroviral therapy (ART), poses a formidable obstacle to eradication of HIV-1. This reservoir of quiescent HIV-1 proviruses is established early during acute infection and persists in long-lived resting CD4+ T cells throughout the life of an infected individual [1–3]. Millions of people are newly infected with HIV-1 each year, and the health and economic costs of life-long antiretroviral regimens are a heavy burden. Therefore, approaches to eradicate HIV-1 are needed [4]. A better understanding of the factors that establish and maintain HIV-1 latency will allow the design and testing of specific, selective therapeutic eradication strategies.

Resting CD4+ T cells are resistant to productive HIV-1 infection due to the quiescent phenotype of these cells, which is characterized by low nuclear levels of the cellular transcription

factors that are required for viral expression [5–8]. Although evidence exists that HIV-1 occasionally overcomes these barriers and directly infects resting CD4+ T cells, the latent resting cell reservoir is primarily thought to be generated when an activated CD4+ T cell is infected by HIV-1 as it transitions to the long-lived, resting memory CD4+ T cell state [9,10]. Once an HIV-1 provirus has integrated into the host's genome, the virus can enter a quiescent state that is able to persist in the presence of ART. Furthermore, replication-competent virus can be recovered from latently infected CD4+ T cells following mitogen stimulation or exposure to agents such as HDAC inhibition or protein kinase agonists [11,12].

During latency, multiple restrictive factors are associated with the HIV-1 long terminal repeat (LTR) promoter, blocking efficient transcriptional initiation and mRNA elongation. Among these factors are HDACs, which are a family of enzymes that regulate transcription of numerous cellular and viral genes by removing

# Стратегии излечения

**После активации латентно инфицированных клеток, возможно ли облегчить клиренс инфицированных клеток и усилить иммунный контроль?**

# Стратегии излечения



# Если мы собираемся шокировать и надеемся убить противника, нам нужны солдаты

1. ВААРТ ослабляет CD8+T клетки: есть несколько способов укрепить их

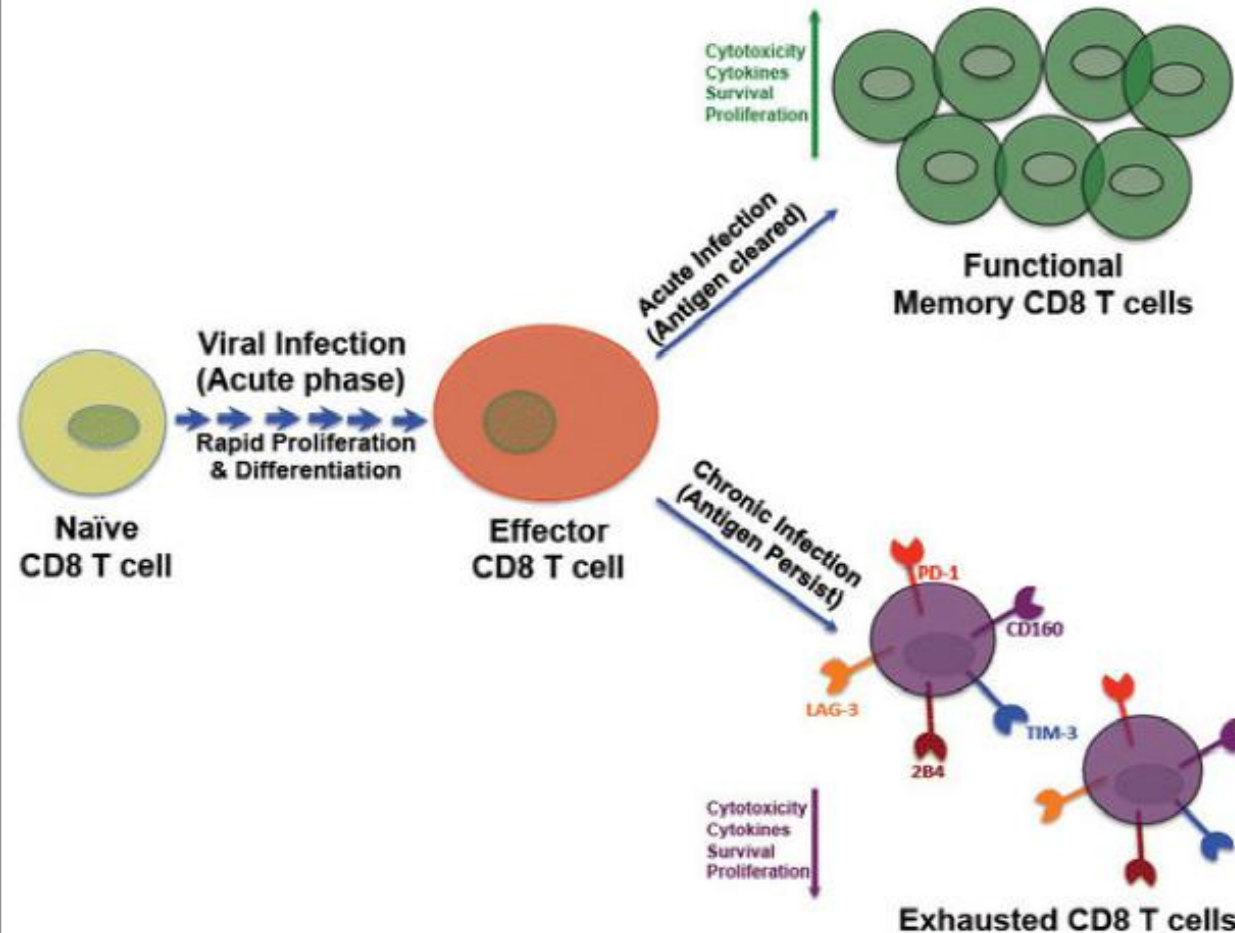
2. Поможет ли иммунизация:

— будет любая консенсусная последовательность достаточной при разнообразии вирусов у инфицированного человека?

— аутологичные последовательности

- Когда будут получены? Откуда?
- Будет ли недавние последовательности воздействовать на ранее архивированные вирусы?

Figure 1.

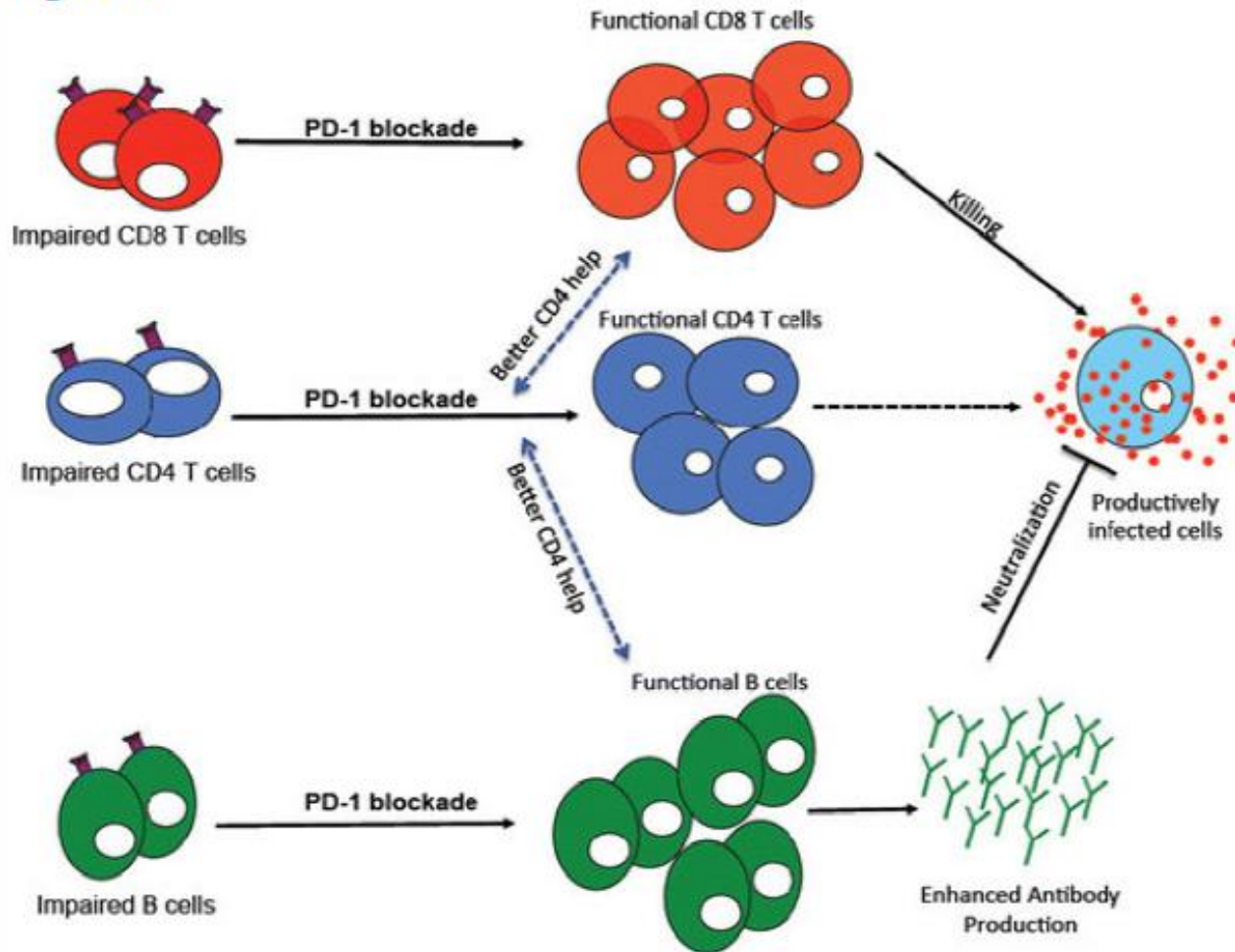


**Regulation of CD8<sup>+</sup>T cells after acute/chronic viral infection.** Highly complex network of co-inhibitory and co-stimulatory signaling pathways regulate the outcome of virus-specific CD8 T cells. High amount of antigen drives the exhaustion of virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells during chronic viral infection that is evidenced by the expression of multiple immune-inhibitory receptors. (Note: Exhausted T cells with loss of function may not control chronic viral infection). However, during acute viral infection the antigen is cleared from the host and the virus-specific CD8 T cells are fully functional and produce cytokines and have proliferative potential, survival and cytotoxicity to control viral infection.

Velu *et al. Retrovirology* 2015 12:14 doi:10.1186/s12977-015-0144-x

[Download authors' original image](#)



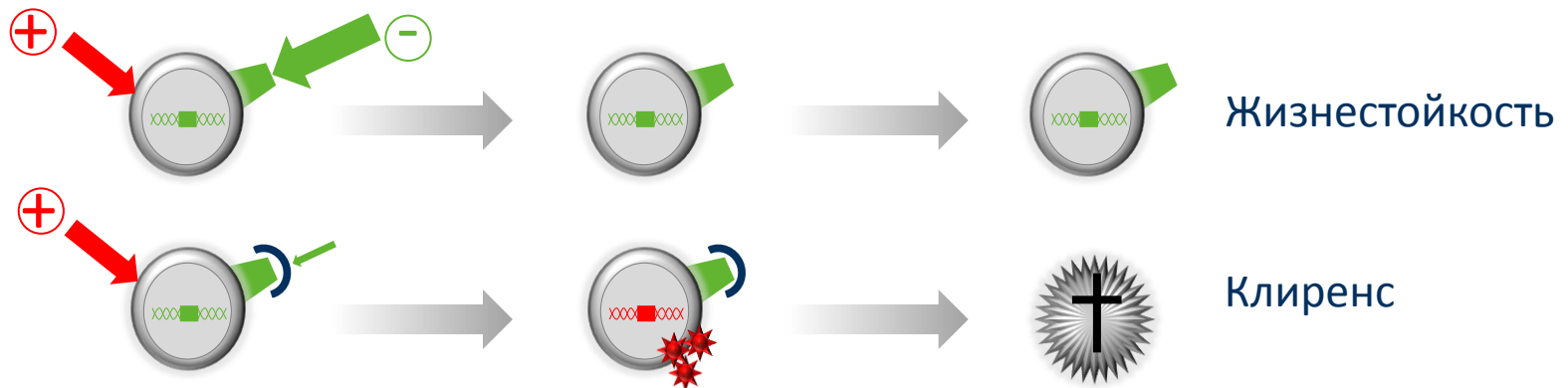
**Figure 2.**

**PD-1 blockade enhances both T and B cell responses during chronic HIV/SIV infection.** PD-1 blockade mediated functional restoration of exhausted virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells gain their qualities to clear viral antigens and control chronic viral infection. Blockade of PD-1 in virus specific CD4<sup>+</sup> T cells restore functions associated with CD8<sup>+</sup> T cell help and B-cell activation. Impaired B cells restore functions and produce virus-specific antibody following in vivo PD-1 blockade.

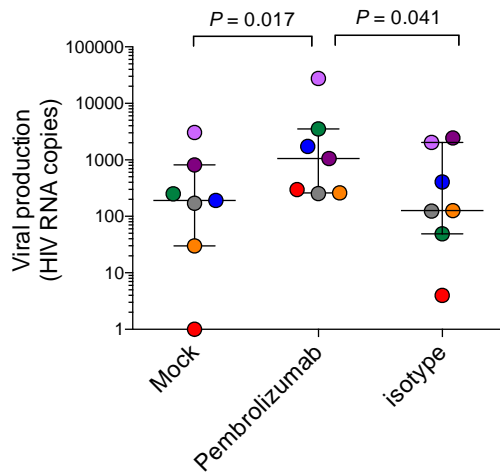
Velu *et al.* *Retrovirology* 2015 12:14 doi:10.1186/s12977-015-0144-x

[Download authors' original image](#)

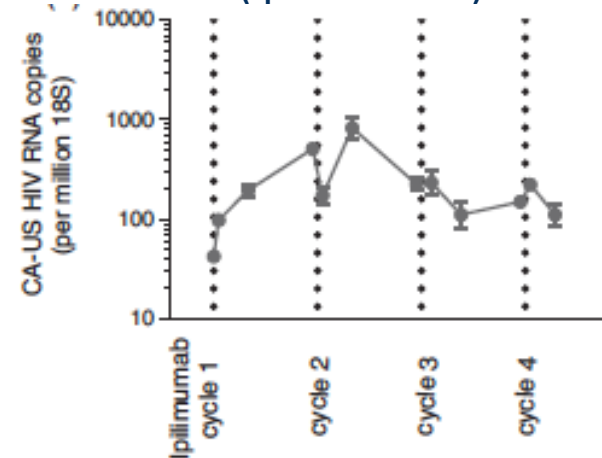
# Иммунные блокаторы контрольных точек



**Anti-PD-1**  
(pembrolizumab)



**Anti-CTLA-4**  
(ipilimumab)



➤ **Данные, получаемые *in vitro* и *in vivo*, позволяют предполагать, что ингибиторы контрольных точек могут демонстрировать анти-латентную активность (+ про-иммунные функции).**

N. Chomont, IAS 2015

ORIGINAL ARTICLE

## Безопасность и активность антител Anti-PD-L1 у больных с раком на поздней стадии

Julie R. Brahmer, M.D., Scott S. Tykodi, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D., Wen-Jen Hwu, M.D., Ph.D., Suzanne L. Topalian, M.D., Patrick Hwu, M.D., Charles G. Drake, M.D., Ph.D., Luis H. Camacho, M.D., M.P.H., John Kauh, M.D., Kunle Odunsi, M.D., Ph.D., Henry C. Pitot, M.D., Omid Hamid, M.D., Shailender Bhatia, M.D., Renato Martins, M.D., M.P.H., Keith Eaton, M.D., Ph.D., Shuming Chen, Ph.D., Theresa M. Salay, M.S., Suresh Alaparthi, Ph.D., Joseph F. Grosso, Ph.D., Alan J. Korman, Ph.D., Susan M. Parker, Ph.D., Shruti Agrawal, Ph.D., Stacie M. Goldberg, M.D., Drew M. Pardoll, M.D., Ph.D., Ashok Gupta, M.D., Ph.D., and Jon M. Wigginton, M.D.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Programmed death 1 (PD-1) protein, a T-cell coinhibitory receptor, and one of its ligands, PD-L1, play a pivotal role in the ability of tumor cells to evade the host's immune system. Blockade of interactions between PD-1 and PD-L1 enhances immune function *in vitro* and mediates antitumor activity in preclinical models.

From Johns Hopkins University School of Medicine and the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore (J.R.B., S.L.T., C.G.D., S.C., T.M.S., D.M.P.); University of Washington and Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle Cancer Care Alliance, Seattle (S.S.T., J.O.M.C.).



ORIGINAL ARTICLE

## Пембролизумаб для лечения немелкоклеточного рака легких

Edward B. Garon, M.D., Naiyer A. Rizvi, M.D., Rina Hui, M.B., B.S.,  
Natasha Leighl, M.D., Ani S. Balmanoukian, M.D., Joseph Paul Eder, M.D.,  
Amita Patnaik, M.D., Charu Aggarwal, M.D., Matthew Gubens, M.D.,  
Leora Horn, M.D., Enric Carcereny, M.D., Myung-Ju Ahn, M.D.,  
Enriqueta Felip, M.D., Jong-Seok Lee, M.D., Matthew D. Hellmann, M.D.,  
Omid Hamid, M.D., Jonathan W. Goldman, M.D., Jean-Charles Soria, M.D.,  
Marisa Dolled-Filhart, Ph.D., Ruth Z. Rutledge, M.B.A., Jin Zhang, Ph.D.,  
Jared K. Lunceford, Ph.D., Reshma Rangwala, M.D., Gregory M. Lubiniecki, M.D.,  
Charlotte Roach, B.S., Kenneth Emancipator, M.D.,  
and Leena Gandhi, M.D., for the KEYNOTE-001 Investigators\*

### ABSTRACT

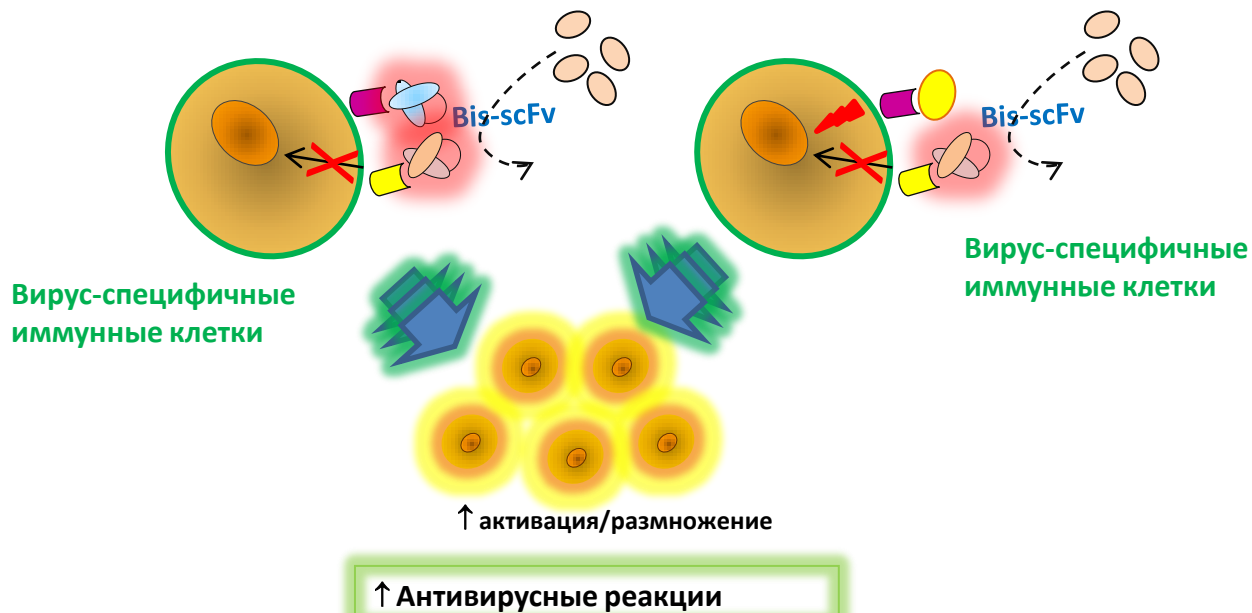
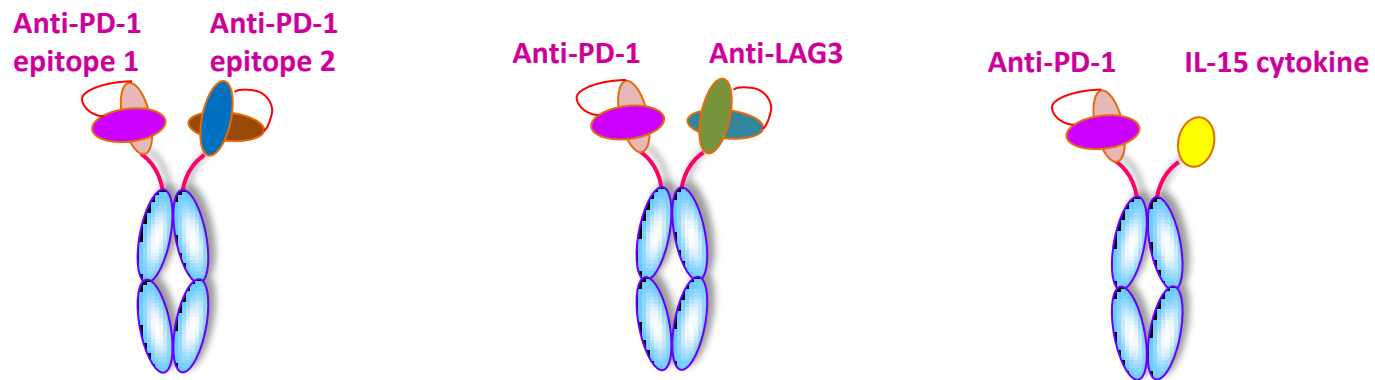
#### BACKGROUND

We assessed the efficacy and safety of programmed cell death 1 (PD-1) inhibition with pembrolizumab in patients with advanced non–small-cell lung cancer enrolled in a phase 1 study. We also sought to define and validate an expression level of the PD-1 ligand 1 (PD-L1) that is associated with the likelihood of clinical benefit.

#### METHODS

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Garon at the Translational Oncology Research Laboratory, David Geffen School of Medicine at UCLA, 2825 Santa Monica Blvd., Suite 200, Santa Monica, CA 90404, or at [egaron@mednet.ucla.edu](mailto:egaron@mednet.ucla.edu).

# Текущие проекты в моей лаборатории: Проектирование и строительство биспецифических антител с целью восстановления истощенных иммунных клеток и их нацеливания против противовирусных и опухолевых антигенов



# Если мы собираемся шокировать и надеемся убить противника, нам нужны солдаты

1. ВАРТ ослабляет CD8+T клетки: есть несколько способов укрепить их

## 2. Поможет ли иммунизация?

— Будет любая консенсусная последовательность достаточной при разнообразии вирусов у инфицированного человека?

— аутологичные последовательности

- Когда будут получены? Откуда?
- Будет ли недавние последовательности воздействовать на ранее архивированные вирусы?

# Стратегии излечения



## Предлагаемая форма оценки



### EUROPEAN COMMISSION

Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programme

Сводный оценочный отчет, исследования и инновации, действия инновационные действия

Call: H2020-PHC-2015-single-stage\_RTD  
 Funding scheme: Research and Innovation action  
 Proposal number: 681032  
 Proposal acronym: EHVA  
 Duration (months): 60  
 Proposal title: European HIV Vaccine Alliance (EHVA): a EU platform for the discovery and evaluation of novel prophylactic and therapeutic vaccine candidates  
 Activity: PHC-09-2015

NL	Proposer name	Country	Total Cost	%	Grant Requested	%
1	INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)	FR	5,904,853	20.99%	5,904,852	28.81%
2	HOSPICES CANTONALUX CHUV	CH	2,310,845	8.21%	0	0.00%
3	SANOFI PASTEUR SA	FR	85,000	0.30%	85,000	0.38%
4	CONSORCI INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER	ES	915,039	3.25%	915,038	4.12%
5	HEINRICH-PETTE INSTITUT LEIBNIZ INSTITUT FUER EXPERIMENTELLE VIROLOGIE	DE	985,000	3.43%	985,000	4.35%
6	IMPERIAL COLLEGE OF SCIENCE, TECHNOLOGY AND MEDICINE	UK	1,415,310	5.03%	1,415,310	6.38%
7	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA	IT	650,000	2.31%	650,000	2.93%
8	UNIVERSITAET REGENSBURG	DE	915,000	3.25%	915,000	4.12%
9	KAROLINSKA INSTITUTET	SE	450,025	1.60%	450,025	2.03%
10	UNIVERSITAET ZUERICH	CH	649,945	2.31%	0	0.00%
11	FONDAZIONE PER L'ISTITUTO DI RICERCA IN BIOMEDICINA	CH	880,875	2.42%	0	0.00%
12	UNIVERSITAETSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF	DE	616,500	2.19%	616,500	2.78%
13	THE CHANCELLOR, MASTERS AND SCHOLARS OF THE UNIVERSITY OF OXFORD	UK	584,978	2.01%	584,977	2.55%
14	UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE 1	FR	567,638	2.02%	567,637	2.58%
15	Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam	NL	414,938	1.47%	414,937	1.87%
16	STICHTING BIOMEDICAL PRIMATE RESEARCH CENTER	NL	1,000,018	3.55%	1,000,017	4.51%
17	KLINIKUM DER UNIVERSITAT MUNCHEN	DE	385,000	1.30%	385,000	1.84%
18	MEDIZINISCHE UNIVERSITAT INNSBRUCK	AT	515,000	1.83%	515,000	2.32%
19	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS	ES	414,974	1.47%	414,973	1.87%
20	UNIVERSITE DE LAUSANNE	CH	1,198,750	4.28%	0	0.00%
21	ERASMUS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM ROTTERDAM	NL	310,000	1.10%	310,000	1.40%
22	Stichting International AIDS Vaccine Initiative The Netherlands	NL	257,128	0.91%	257,128	1.18%
23	FIT BIOTECH OY	FI	985,190	3.43%	985,190	4.35%
24	EuroVacc Foundation	CH	320,475	1.14%	0	0.00%
25	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER NON PROFIT CORPORATION	US	350,000	1.24%	350,000	1.58%
26	COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES	FR	707,843	2.52%	707,842	3.19%
27	UNIVERSITAET BERN	CH	786,181	2.79%	0	0.00%
28	CRUCELL HOLLAND BV	NL	84,845	0.30%	84,845	0.38%
29	Uganda Virus Research Institute	UG	24,985	0.09%	24,985	0.11%
30	National Institute for Medical Research - Mbeya Medical Research Centre (NIMR - MMRC)	TZ	15,000	0.05%	15,000	0.07%
31	Instituto Nacional de Saude (INS)	MZ	15,000	0.05%	15,000	0.07%
32	PACCI	CI	15,000	0.05%	15,000	0.07%
33	UNIVERSITY COLLEGE LONDON	UK	2,514,228	8.94%	2,514,228	11.33%
34	THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL	UK	299,999	1.07%	299,999	1.35%
35	The General Hospital Corporation	US	100,000	0.36%	100,000	0.45%
36	VRUJE UNIVERSITEIT BRUSSEL	BE	164,950	0.59%	164,950	0.74%
37	ISTITUTO NAZIONALE MALATTIE INFETTIVE L.SPALLANZANI - IRCCS	IT	249,984	0.89%	249,983	1.13%
38	EUROPEAN AIDS TREATMENT GROUP EV	DE	50,000	0.18%	50,000	0.23%
39	INSERM - TRANSFERT SA	FR	305,125	1.08%	305,125	1.38%
	Total:		28,135,597		22,188,517	

Abstract:

# На пути к излечению ВИЧ-инфекции

- Почему необходимо найти метод излечения (...и вакцину)
- Жизнестойкость ВИЧ
- Оценка резервуаров
- Стратегии излечения ВИЧ-инфекции
  - Ремиссия (функциональное излечение)
  - Искоренение (стерилизующее лечение)
- **Вакцина против ВИЧ**

Continent-wide climate impacts  
on bumblebees pp. 125 & 177

Hiding deadly nuclear  
waste in a deep hole p. 132

Making the grade on  
robot jumping p. 161

# Science

AAAS



*Toward an  
HIV vaccine*

*Разработка  
вакцины  
против ВИЧ*

**Поиск возможного метода излечения  
продолжается....**

**...однако, профилактическая вакцина  
может появиться раньше, чем  
предполагалось несколько лет назад**



# Пассивная передача нейтрализующих антител для профилактики инфекций, вызываемых вирусом иммунодефицита обезьян



## Protection of Macaques against Vaginal Transmission of a Pathogenic HIV-1/SIV Chimeric Virus by Passive Infusion of Neutralizing Antibodies

JR Mascola, SS Frankel, DL Birx, MG Lewis, et al.



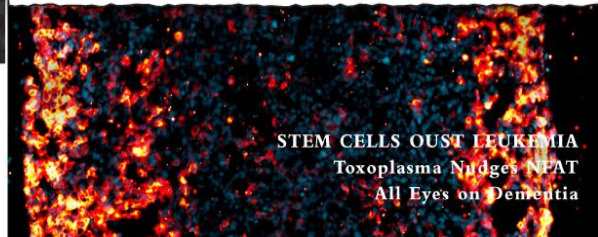
## Passive Transfer of Modest Titers of Potent and Broadly Neutralizing Anti-HIV Monoclonal Antibodies Block SHIV Infection in Macaques

M Shingai, DR Burton, MC Nussenzweig, MA Martin, Y Nishimura, et al.



## Highly Potent HIV-Specific Antibody Neutralization in vitro Translates into Effective Protection against Mucosal SHIV Challenge in vivo

B Moldt, DI Watkins, P Poignard, DR Burton, et al.



Published online June 18, 2015

# Science

## **HIV-1 Neutralizing Antibodies Induced by Native-Like Envelope Trimers**

RW Sanders, H Dean, DR Burton, JP Moore, et al.

- Stabilized form of native trimer stimulated autologous NAb production in rabbits and non-human primates

nature  
structural &  
molecular biology

June 22, 2015

## **Crystal Structure, Conformational Fixation, and Entry-related Interactions of Mature Ligand-free HIV-1 Env**

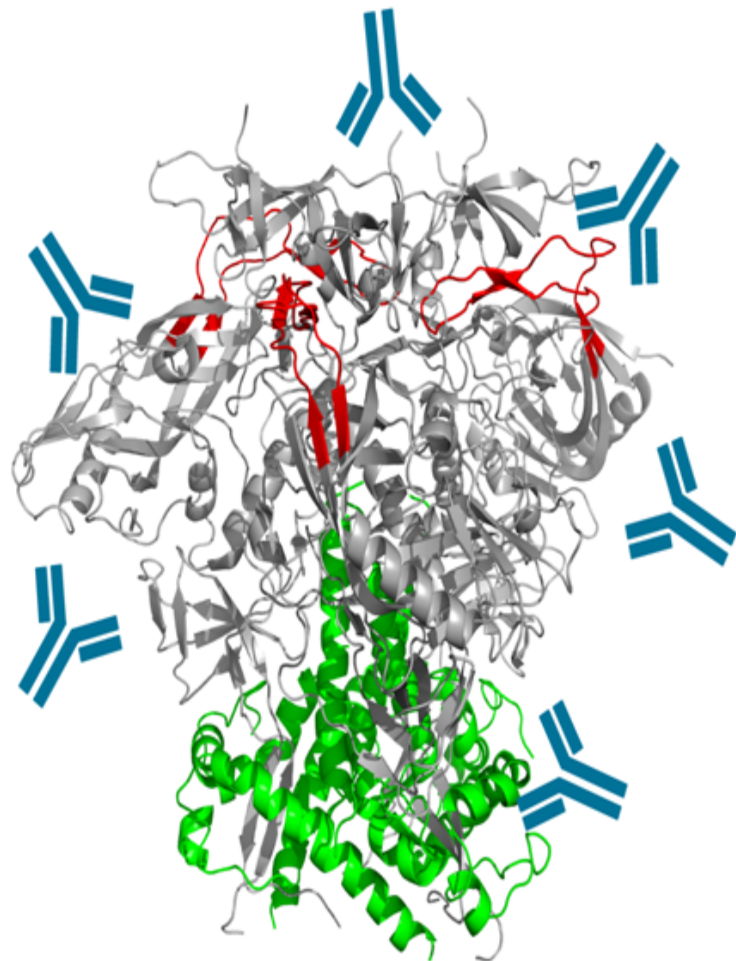
YD Kwon, M Pancera, P Acharya, IS Georgiev, JR Mascola, PD Kwong, et al.

- Unliganded HIV-1 envelope trimer, capable of binding broadly neutralizing antibodies
- Characterized and fixed in pre-fusion, closed conformation
- Potential utility as vaccine immunogen

A. FAUCI, IAS 2015

# Стабильный тример оболочки ВИЧ: индукция антител широкого спектра действия

---

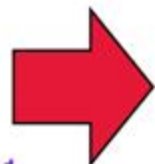
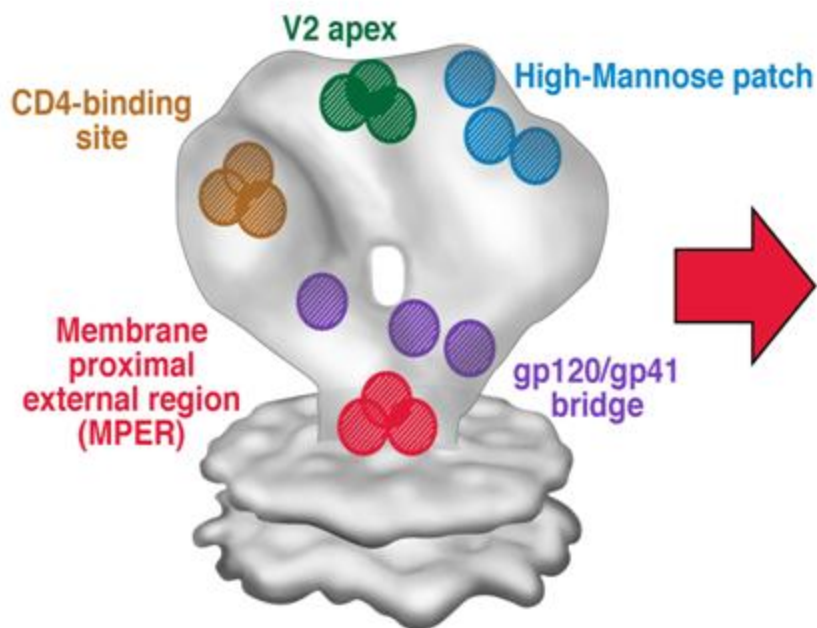


Стабилизированная тримерная оболочка преимущественно связывает нейтрализующие антитела: предпочтительный иммуноген для вакцинации

**Стабилизированный ВИЧ тример**

# Фундаментальный вызов в иммунологии ВИЧ: преобразовать нейтрализующие эпитопы в иммуногены, индуцирующие bNAbs

---



иммуноген



Индукция  
bNAbs

Нейтрализующие  
эпитопы



## Addressing barriers to the end of AIDS by 2030

The introduction of combination antiretroviral therapy (ART) in 1996 was the first milestone in the fight against HIV/AIDS, and its impact has been huge. Today, we have solid proof that early ART initiation provides benefit for the health of the HIV infected people<sup>1,2</sup> and reduces the risk of HIV transmission.<sup>3</sup> The concept of treatment as prevention is gaining ground, with decreasing HIV incidences proportional to ART coverage.<sup>4,5</sup> However, with HIV testing lagging behind, prevention cannot rely solely on expanded access to ART: combination prevention shall necessarily include both biomedical and non-biomedical interventions. On the biomedical side, the efficacy of pre-exposure prophylaxis (PrEP) has been confirmed by numerous randomised trials, with PrEP “on demand” adding convenience to this preventive strategy.<sup>6</sup> Therapeutic developments are also on the way, with injectable, long half-life antiretrovirals (possibly helping to increase ART adherence, definitely suitable for prevention). Finally, in the search for a cure, recent breakthroughs suggest that reactivation and killing of latently infected cells could be possible one day. Will a cure or remission strategy, whenever available, be accessible to the millions already infected? That's another question.

In the year 2000, opening the Durban IAS Conference, Justice Edwin Cameron said that “our overriding and immediate concern should be to find ways to make accessible for the poor what is within reach of the affluent”. The subsequent creation of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria and of the Presidents Emergency Plan for AIDS Relief, the increasing penetration of generic antiretrovirals, and the availability of resources for countries' AIDS programmes, held enormous promise. A promise that has actually delivered—with 15 million people on ART before the end of 2015, an accomplishment considered very difficult when this target was set in 2011 by UNAIDS.<sup>7</sup>

Unfortunately, despite the undebatable successes, 2 million new infections happen every year worldwide, and a significant proportion of the 40 million infected people are estimated to live undiagnosed. These numbers will be sobering for those with enthusiastic views regarding the third Sustainable Development Goal (SDG)—Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages—which calls for an end to the AIDS

epidemic by 2030. To make it happen, three major challenges are in front of us.

The first challenge is scientific: the discovery of an HIV vaccine. Treatment as prevention alone will not be able to stop the epidemic. Despite increasing ART access, there will be no end of AIDS without a preventive vaccine made available for populations living in high prevalence areas and for key affected and marginalised populations around the world. New constructs of HIV epitopes eliciting broadly neutralising antibodies, indicate that an HIV vaccine may be closer than thought just a few years ago.<sup>8</sup> And a vaccine providing even relatively weak protection might still have an important synergistic effect with increased ART coverage, because the number of potential HIV transmitters will be smaller.

The second challenge is operational. Expansion of HIV treatment programmes is expected in years to come, not least because of the switch of the eligibility criteria from starting treatment when CD4 count is less than 500 cells per µl to treatment of all infected. Although the rise in numbers to be treated may not be huge, it will still represent a challenge for already stressed health systems. Clinical and transmission benefits will become evident in the years to come, but the immediate benefits may not be so evident to programme managers. Wafaa El Sadr posed several important questions during the 2015 Vancouver conference: Shall all populations start early? How will the START trial be interpreted in the real world? How will we sustain ART for all, and who will pay? And how do we minimise inequalities and disparities?

In addition, ART attrition represents a substantial barrier to the achievement and maintenance of the UNAIDS targets of 90% in care and 90% with viral suppression. Barriers are not only biomedical (eg, ART toxicity) but also structural and behavioural. Because of the new entry criteria, the proportion of asymptomatic patients will increase: these patients may perceive no short-term benefit from treatment, with consequent treatment cessation, especially in the face of onerous ART procurement or toxic regimens. Therefore, the aspirational dream of implementing a test-and-treat approach for millions of HIV-infected will never be accomplished without innovative models of care: patient-centred, decentralised, and outside of health facilities. Indeed, by health-care workers and

Достигнут огромный прогресс в борьбе с эпидемией СПИДа.

Было бы ошибкой считать, что это «начало конца».

Вероятно, сейчас мы только подошли к концу начала.

Спасибо!

20:05  
venerdì 9 settembre

