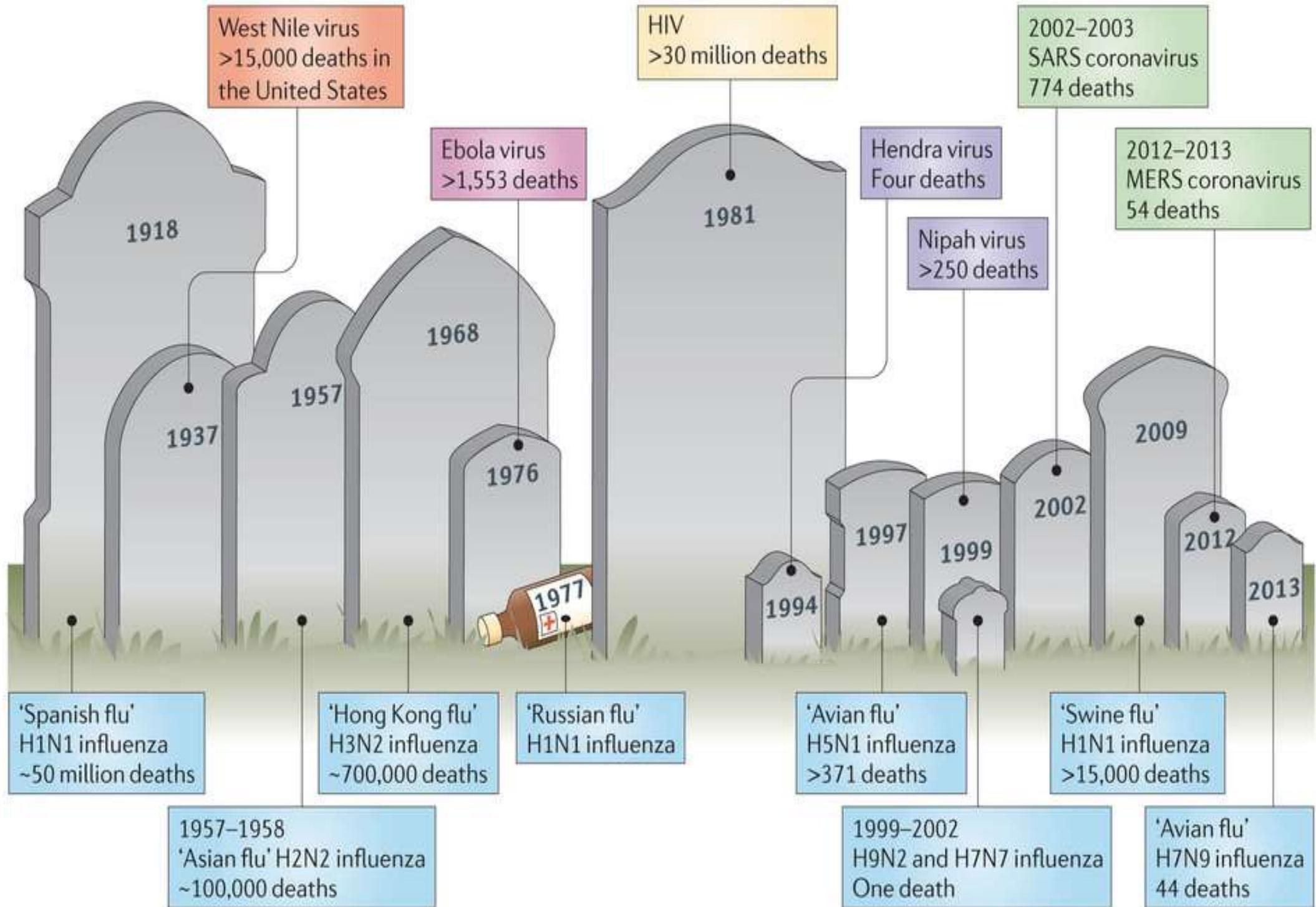


Avances en el Tratamiento y la Prevención del VIH

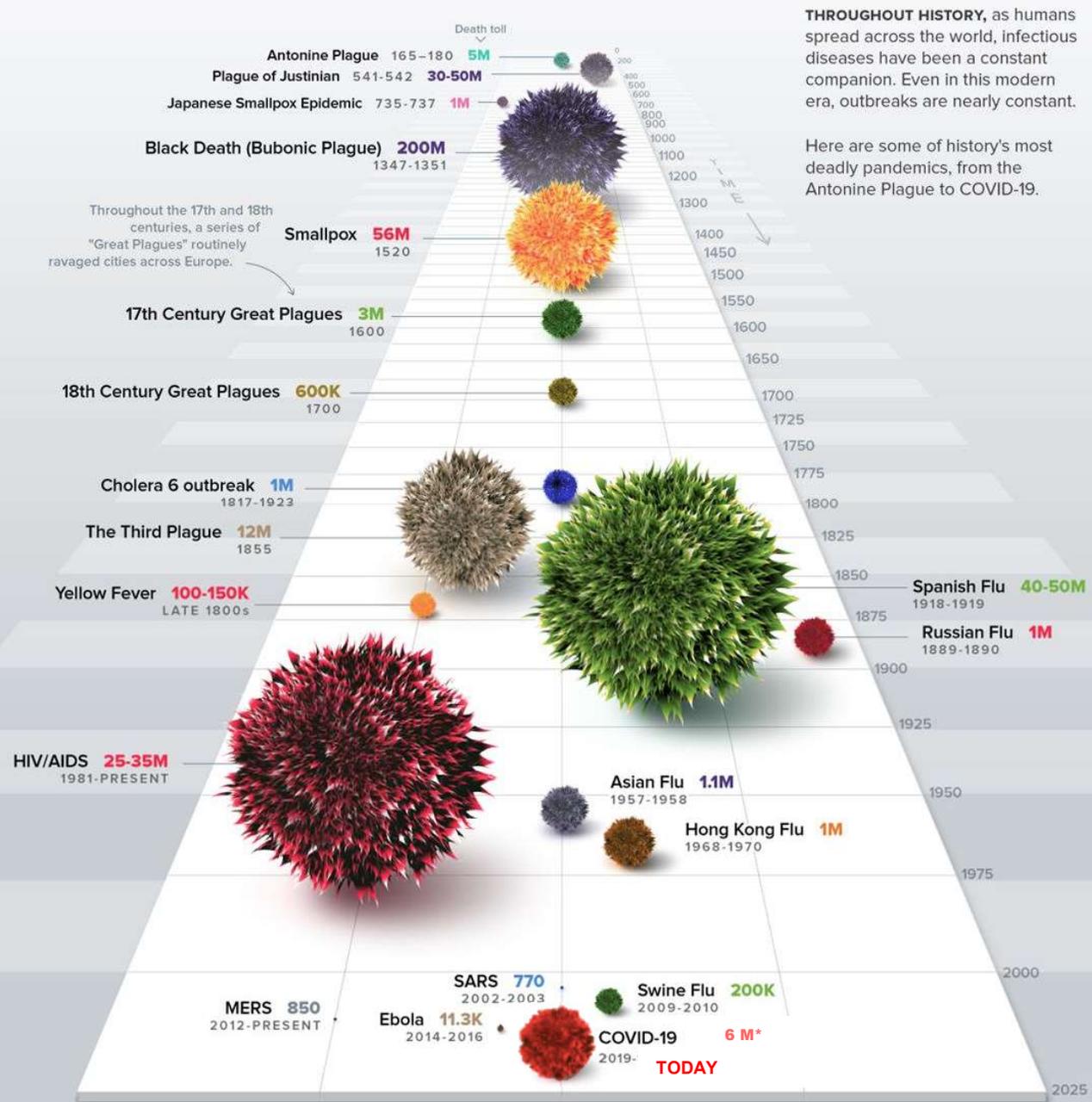
División de Enfermedades Infecciosas

Universidad Autónoma Madrid

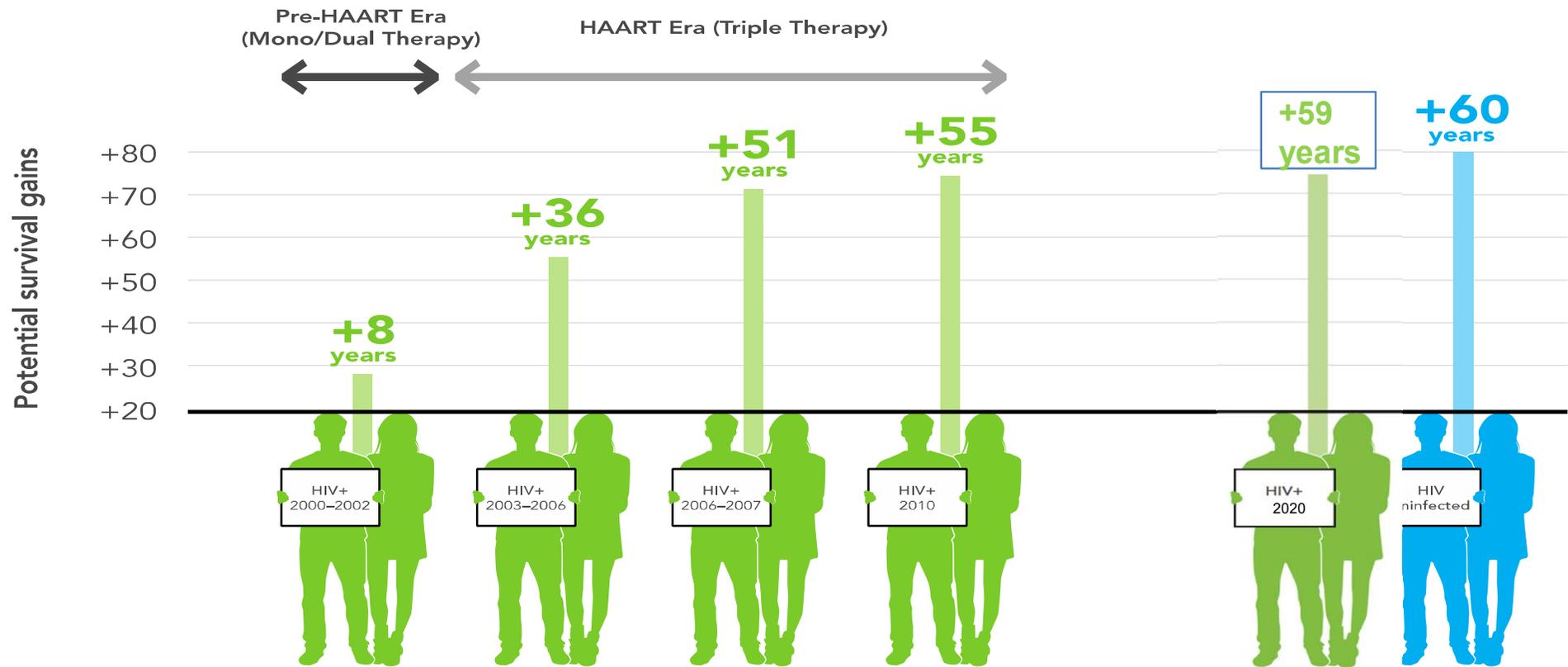


HISTORY OF PANDEMICS

PAN-DEM-IC (of a disease) prevalent over a whole country or the world.



* WHO officially declared COVID-19



Expected impact of HIV treatment in survival of a 20 years old person living with HIV in a high income setting (different periods)

Source: Samji H et al., PLoS ONE, 2013.

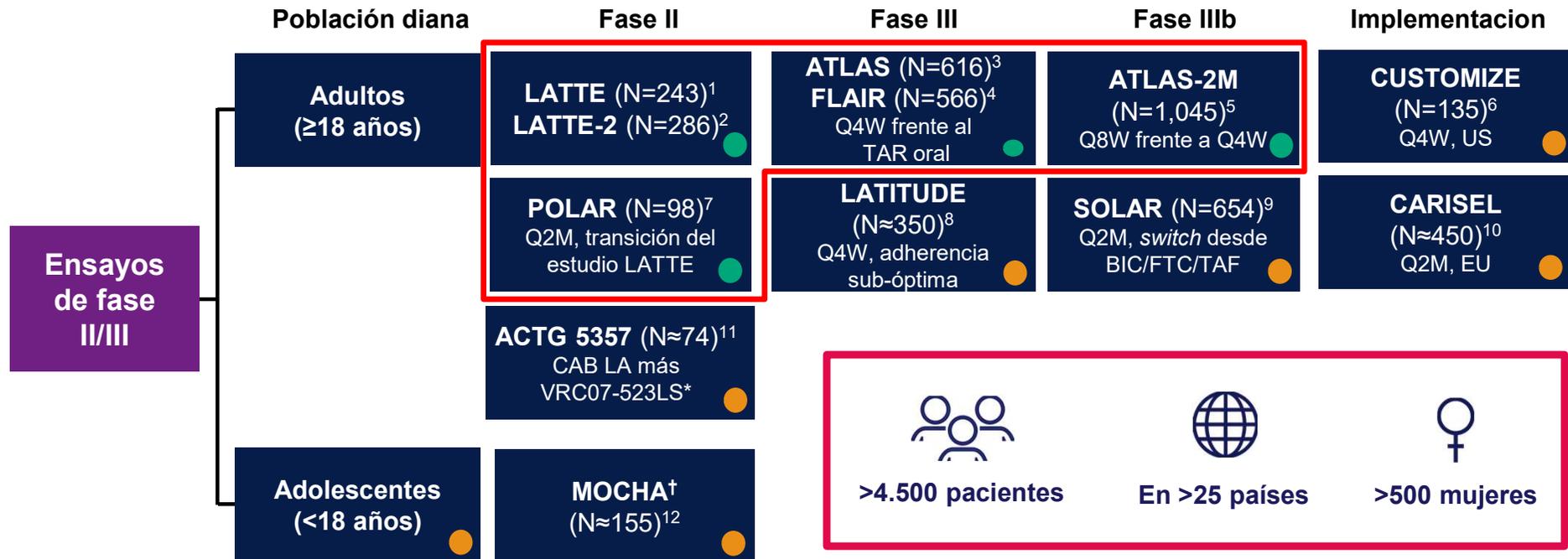
Tres retos

- Mejorar la calidad de vida.
- Conseguir la curación.
- Desarrollar una vacuna.

Mejorar la calidad de vida

- Nuevos tratamientos.
- Disminuir complicaciones derivadas de la inflamación crónica.

Desarrollo clínico CAB + RPV AP



● **Objetivo primario alcanzado**

● **On-going**

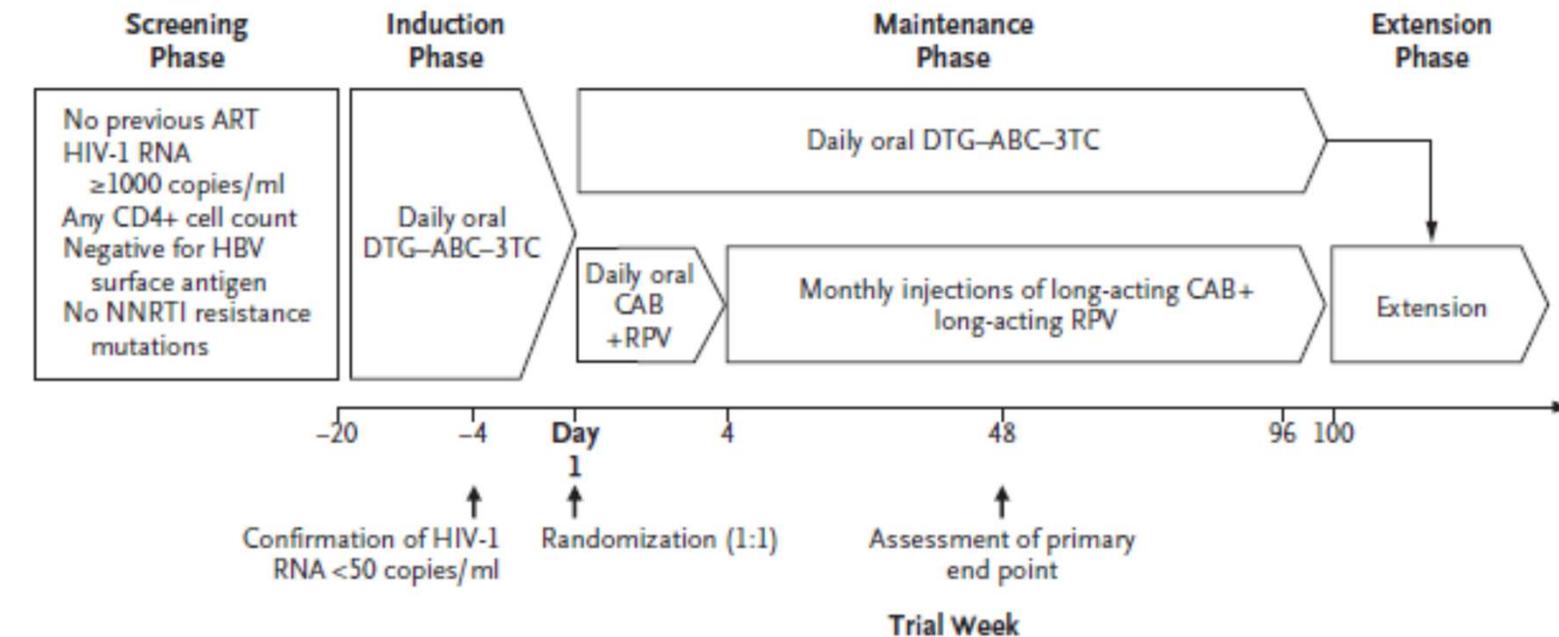
*CAB AP Q4W IM en combinación con VRC07-523LS (anticuerpo monoclonal) Q8W infusion IV
[†]MOCHA (IMPAACT 2017) Estudio de fase I/II proporcionara informacion adicional con prespecto a la prevencion del VIH en adolescents IM, intramuscular; IV, intravenoso; AP, acción prolongada; Q4W, cada 4 semanas; Q8W, cada 8 semanas

1. Margolis DA, et al. Lancet Infect Dis 2015;15:1145–55.
2. Margolis DA, et al. Lancet 2017;390:1499–510.
3. Swindells S, et al. N Engl J Med 2020;382:1112–23.
4. Orkin C, et al. N Engl J Med 2020;382:1124–35.
5. Overton ET, et al. Lancet. 2021;396:1994-2005.
6. CUSTOMIZE (209493). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001803> (acceso julio 2021)
7. POLAR (209035). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639311> (acceso julio 2021)
8. LATITUDE (ACTG 5359). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635788> (acceso julio 2021)
9. SOLAR (213500). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542070> (acceso julio 2021)
10. CARISEL (213199). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04399551> (acceso julio 2021)
11. ACTG 5357. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739996> (acceso julio 2021)
12. MOCHA (IMPAACT 2017). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03497676> (acceso julio 2021)

Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection

C. Orkin, K. Arasteh, M. Górgolas Hernández-Mora, V. Pokrovsky, E.T. Overton, P.-M. Girard, S. Oka, S. Walmsley, C. Bettacchi, C. Brinson, P. Philibert, J. Lombaard, M. St. Clair, H. Crauwels, S.L. Ford, P. Patel, V. Chounta, R. D'Amico, S. Vanveggel, D. Dorey, A. Cutrell, S. Griffith, D.A. Margolis, P.E. Williams, W. Parys, K.Y. Smith, and W.R. Spreen

A Trial Design



N Engl J Med 2020;382:1124-35.
DOI: 10.1056/NEJMoa1909512

Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection

C. Orkin, K. Arasteh, M. Górgolas Hernández-Mora, V. Pokrovsky, E.T. Overton, P.-M. Girard, S. Oka, S. Walmsley, C. Bettacchi, C. Brinson, P. Philibert, J. Lombaard, M. St. Clair, H. Crauwels, S.L. Ford, P. Patel, V. Chounta, R. D'Amico, S. Vanveggel, D. Dorey, A. Cutrell, S. Griffith, D.A. Margolis, P.E. Williams, W. Parys, K.Y. Smith, and W.R. Spreen

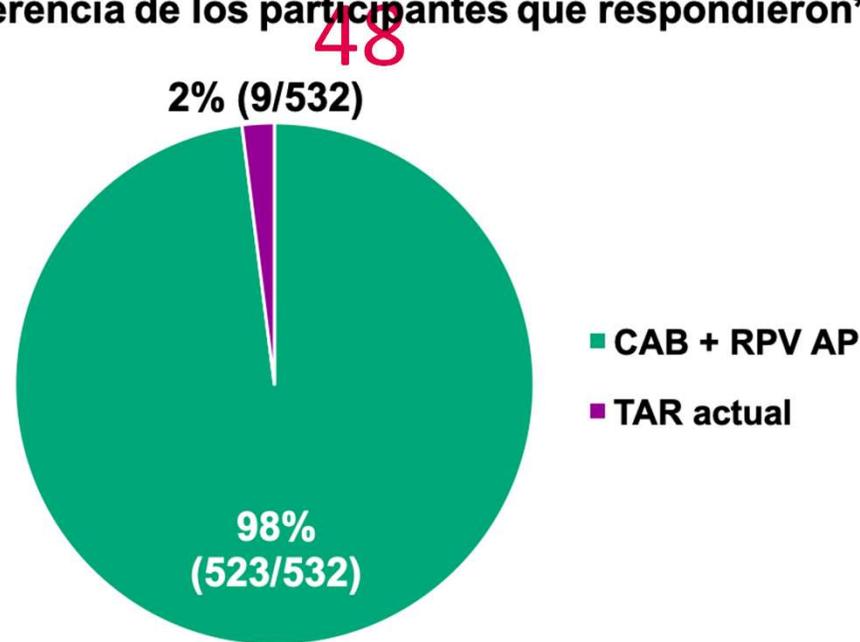
N Engl J Med 2020;382:1124-35.
DOI: 10.1056/NEJMoa1909512

Table 2. Efficacy Outcomes at Week 48.

Outcome	Long-Acting Therapy (N = 283)	Oral Therapy (N = 283)	Difference (95% CI)	Adjusted Difference (95% CI)*
<i>percentage points</i>				
Intention-to-treat exposed population				
HIV-1 RNA level — no. (%)				
<50 copies/ml	265 (93.6)	264 (93.3)	0.4 (−3.7 to 4.4)	0.4 (−3.7 to 4.5)
≥50 copies/ml†	6 (2.1)	7 (2.5)	−0.4 (−2.8 to 2.1)	−0.4 (−2.8 to 2.1)
Level not below threshold	2 (0.7)	2 (0.7)	—	—
Discontinued treatment for lack of efficacy	4 (1.4)	3 (1.1)	—	—
Discontinued treatment for other reasons	0	2 (0.7)	—	—
No virologic data	12 (4.2)	12 (4.2)	—	—
Withdrew from trial owing to adverse event or death	8 (2.8)	2 (0.7)	—	—
Withdrew from trial for other reasons	4 (1.4)	10 (3.5)	—	—
Subgroup analysis of HIV-1 RNA level ≥50 copies/ml — no./total no. (%)‡				
Sex at birth				
Female	3/63 (4.8)	1/64 (1.6)	3.2 (−4.3 to 12.0)	—
Male	3/220 (1.4)	6/219 (2.7)	−1.4 (−4.7 to 1.6)	—
Baseline HIV-1 RNA level				
<100,000 copies/ml	4/227 (1.8)	5/227 (2.2)	−0.4 (−3.6 to 2.5)	—
≥100,000 copies/ml	2/56 (3.6)	2/56 (3.6)	0.0 (−9.2 to 9.2)	—
Per-protocol population§				
HIV-1 RNA level — no./total no. (%)				
<50 copies/ml	260/278 (93.5)	263/282 (93.3)	0.3 (−3.9 to 4.4)	0.3 (−3.8 to 4.4)
≥50 copies/ml	6/278 (2.2)	7/282 (2.5)	−0.3 (−2.8 to 2.2)	−0.3 (−2.8 to 2.2)

Análisis agrupado ATLAS y FLAIR: preferencia por CAB + RPV AP frente al TAR oral diario a semana 48

Preferencia de los participantes que respondieron*



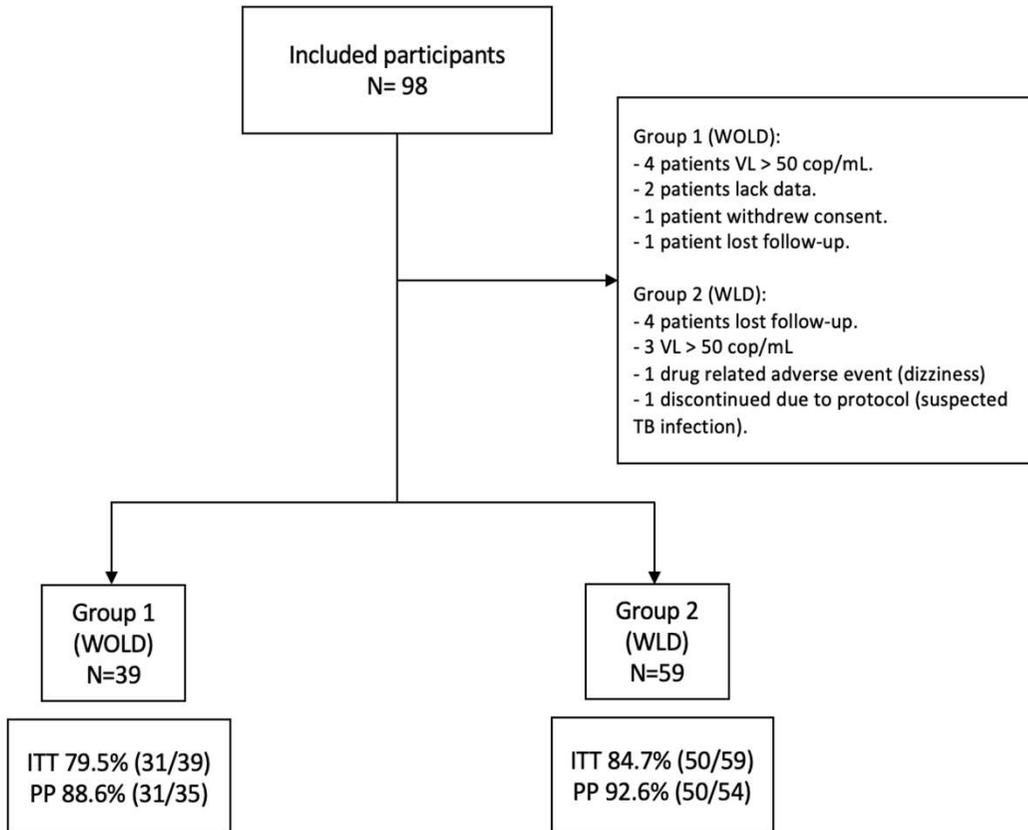
98% de los participantes que respondieron a la pregunta en el ATLAS y FLAIR prefirió CAB + RPV AP frente al TAR oral actual a semana 48

*Población ITT-E: 88% (523/591) prefirió AP; 2% (9/591) prefirió TAR oral diario a semana 48

The Bifast Study: 24 weeks data of starting BIC/FTC/TAF with or without baseline data in treatment-naive patients with HIV infection

Aws Waleed Al-Hayani¹, Irene Carrillo¹, Alfonso Cabello¹, Cristina Algar¹, Laura Prieto-Pérez¹, Beatriz Álvarez¹, Raquel Téllez², Ángel L. Castaño², Javier Sanchez³, Gema Fuensalida¹, Macarena Bonilla⁴, Inmaculada Burillo¹, Marta Muñoz¹, Marina Verano³, Miguel Górgolas¹.

Figure 1: Study profile



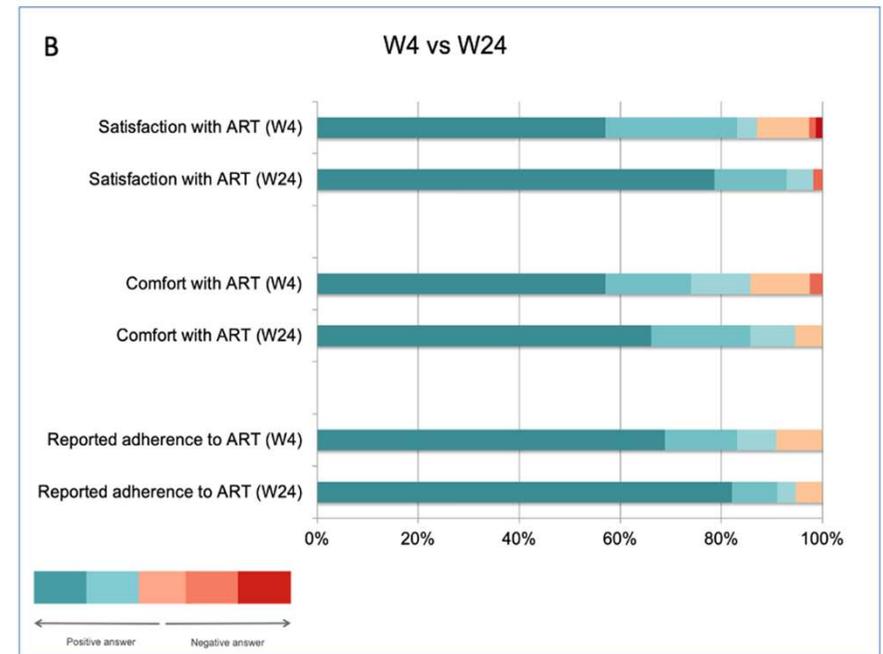
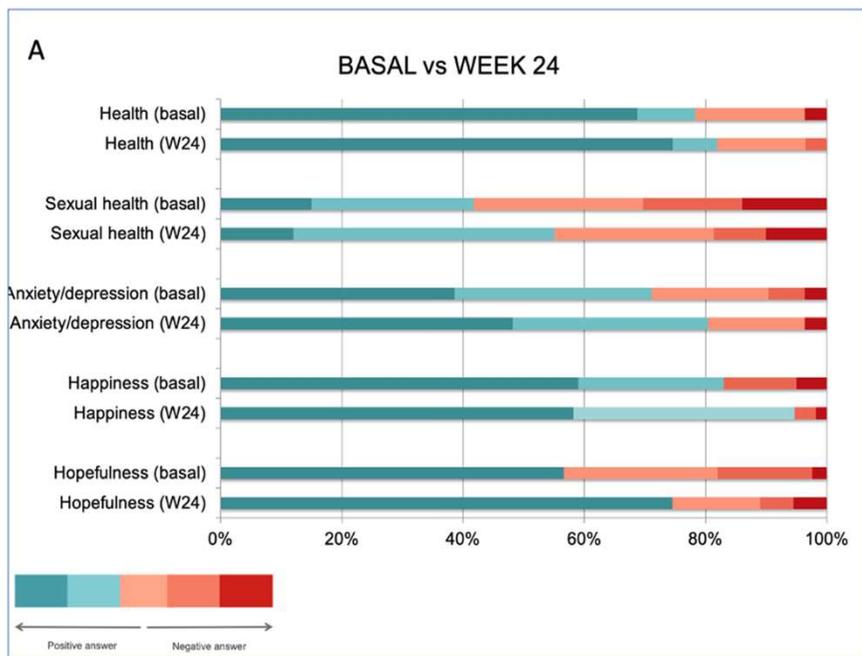
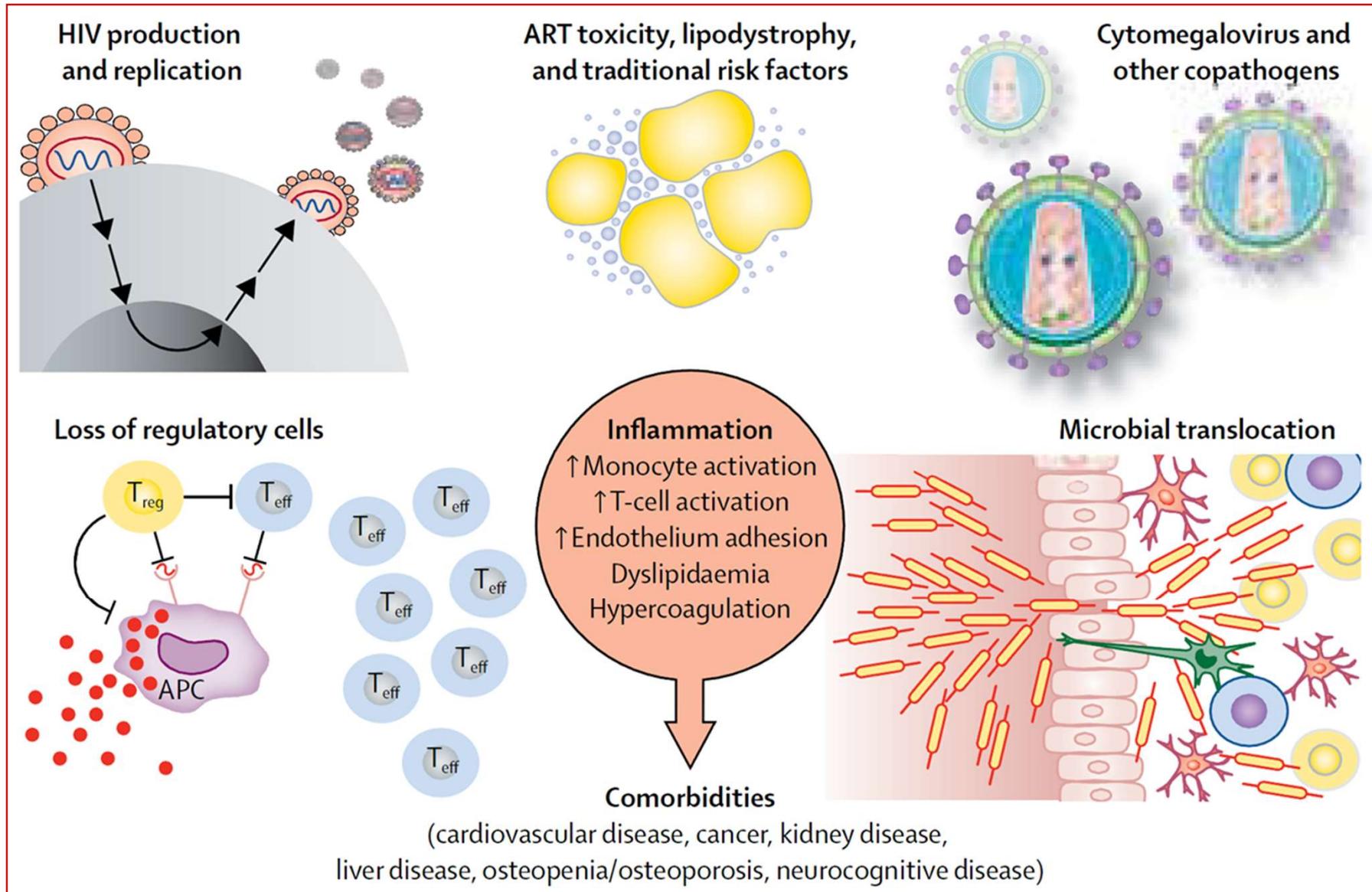


Figure 2. PRO of combined groups of treatment from baseline to week 24 (panel A) and of ART (panel B)

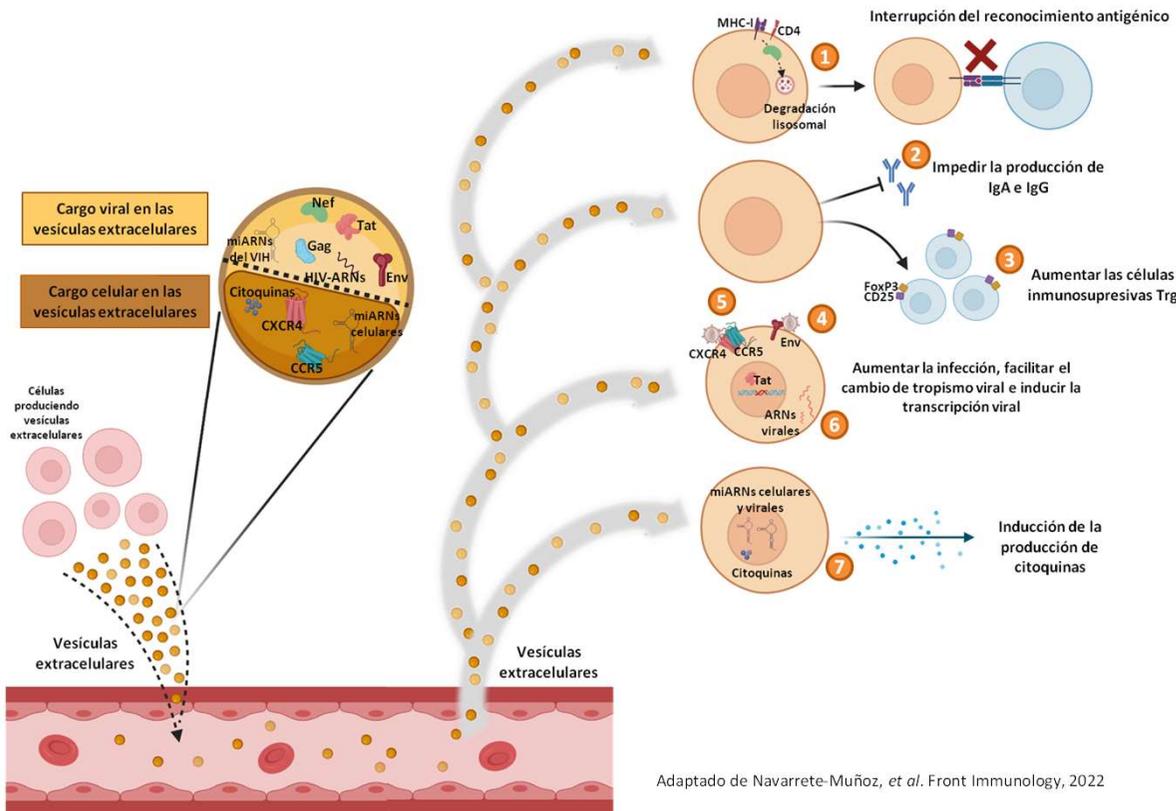
Disminuir la inflamación crónica



VESICULAS EXTRACELULARES COMO MECANISMO POTENCIAL DE INFLAMACION CRONICA EN PACIENTES VIH

Maria A. Navarrete-Muñoz^{1,2}, María José Muñoz-Gómez³, Salvador Resino³, Alfonso Cabello⁴, Miguel Górgolas⁴, José M Benito^{1,2}, Norma Rallón^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación en VIH y Hepatitis Víricas, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; ³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España; ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España



Adaptado de Navarrete-Muñoz, et al. Front Immunology, 2022

HIPÓTESIS

La comunicación intercelular, mediada por vesículas extracelulares, podría contribuir al estado inflamatorio persistente observado en la infección por VIH.

OBJETIVO

Evaluar los niveles de moléculas asociadas a la inflamación en las vesículas extracelulares de pacientes VIH⁺ con distinto grado de control virológico.



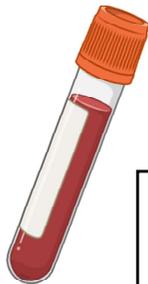
VESICULAS EXTRACELULARES COMO MECANISMO POTENCIAL DE INFLAMACION CRONICA EN PACIENTES VIH

Maria A. Navarrete-Muñoz^{1,2}, María José Muñoz-Gómez³, Salvador Resino³, Alfonso Cabello⁴, Miguel Górgolas⁴, José M Benito^{1,2}, Norma Rallón^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación en VIH y Hepatitis Víricas, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; ³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España; ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España



PACIENTES Y MÉTODOS



n=10 pacientes VIH⁺
Controladores de Elite
(EC)



n=10 pacientes VIH⁺ en TAR
con CVP<50 cop/mL
(NC-TT)



n=10 pacientes VIH⁺ sin TAR
con CVP>50 cop/mL
(NC-NT)



n=10 sujetos sanos VIH⁻
(UC)



VESICULAS EXTRACELULARES COMO MECANISMO POTENCIAL DE INFLAMACION CRONICA EN PACIENTES VIH

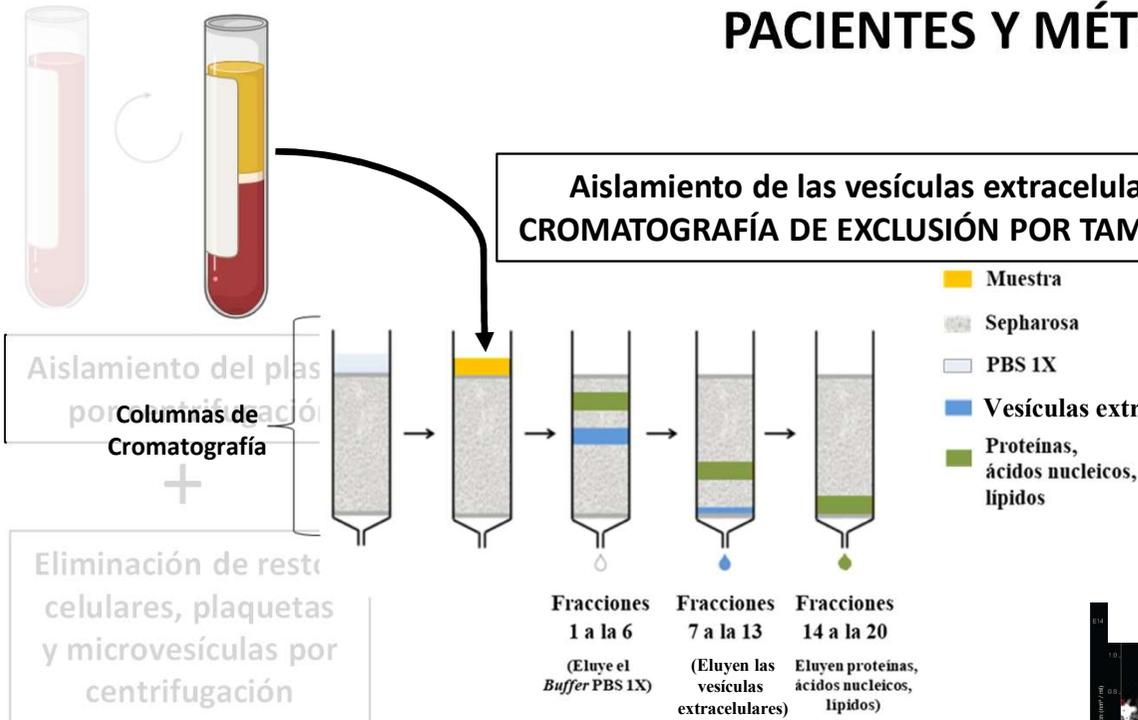
Maria A. Navarrete-Muñoz^{1,2}, María José Muñoz-Gómez³, Salvador Resino³, Alfonso Cabello⁴, Miguel Górgolas⁴, José M Benito^{1,2}, Norma Rallón^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación en VIH y Hepatitis Víricas, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; ³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España; ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

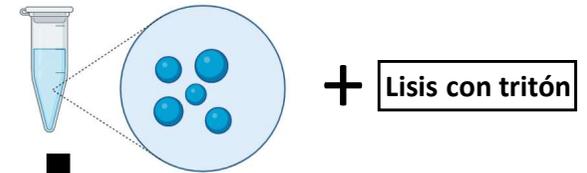


PACIENTES Y MÉTODOS

Aislamiento de las vesículas extracelulares por CROMATOGRAFÍA DE EXCLUSIÓN POR TAMAÑO (SEC)

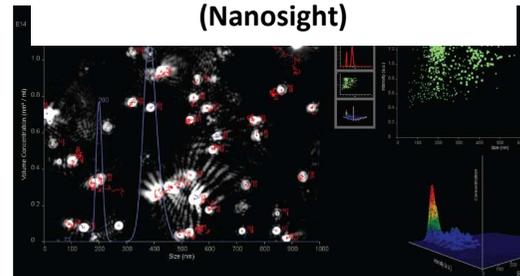


Vesículas extracelulares aisladas

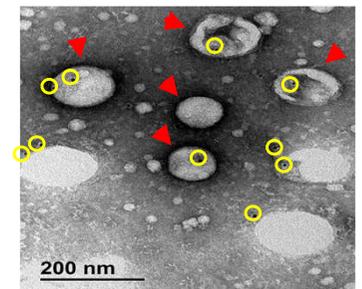


Cuantificación y Validación de las vesículas extracelulares por:

Nano Tracking Analysis (Nanosight)



Inmuno-gold / TEM



Adaptado de https://search.cosmobio.co.jp/cosmo_search_p/search_gate2/docs/HNB/_/HBMPEV5.20170407.pdf

<https://paralab-bio.pt/produtos/nanosight-ns300/>



VESICULAS EXTRACELULARES COMO MECANISMO POTENCIAL DE INFLAMACION CRONICA EN PACIENTES VIH

Maria A. Navarrete-Muñoz^{1,2}, María José Muñoz-Gómez³, Salvador Resino³, Alfonso Cabello⁴, Miguel Górgolas⁴, José M Benito^{1,2}, Norma Rallón^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación en VIH y Hepatitis Víricas, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; ³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España;

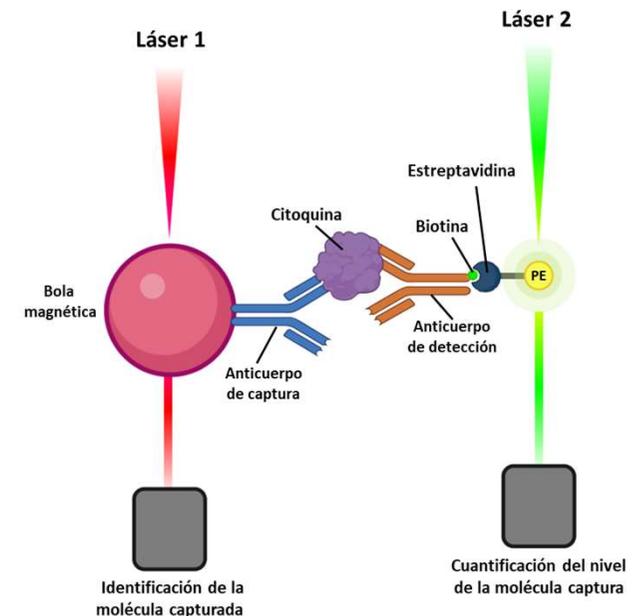
⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España



PACIENTES Y MÉTODOS

Medición de moléculas por INMUNOENSAYO MULTIPLEX PROCARTA PLEX - LUMINEX

- marcadores proinflamatorios: interleuquinas IL-18, receptor 1 de TNF α (TNFR1), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), y eotaxina.
- marcadores de activación endotelial: molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), y molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1).
- marcadores de coagulopatía: dímero-D e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)



VESICULAS EXTRACELULARES COMO MECANISMO POTENCIAL DE INFLAMACION CRONICA EN PACIENTES VIH

Maria A. Navarrete-Muñoz^{1,2}, María José Muñoz-Gómez³, Salvador Resino³, Alfonso Cabello⁴, Miguel Górgolas⁴, José M Benito^{1,2}, Norma Rallón^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación en VIH y Hepatitis Víricas, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; ³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España; ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España



INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA FUNDACION JIMENEZ DIAZ



Hospital Universitario Rey Juan Carlos



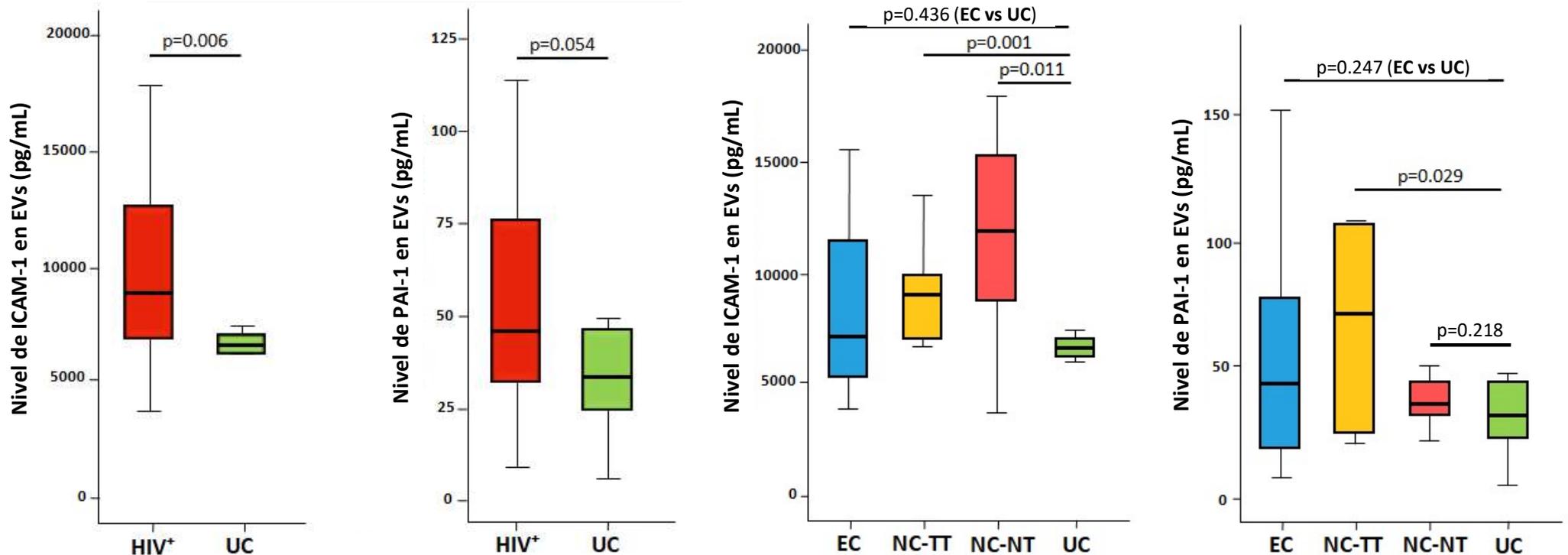
Laboratorio de Investigación VIH y HEPATITIS VIRICAS



Comunidad de Madrid



RESULTADOS



VESICULAS EXTRACELULARES COMO MECANISMO POTENCIAL DE INFLAMACION CRONICA EN PACIENTES VIH

Maria A. Navarrete-Muñoz^{1,2}, María José Muñoz-Gómez³, Salvador Resino³, Alfonso Cabello⁴, Miguel Górgolas⁴, José M Benito^{1,2}, Norma Rallón^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación en VIH y Hepatitis Víricas, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Madrid, España; ²Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, España; ³Unidad de Infección Viral e Inmunidad, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España; ⁴Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España



CONCLUSIONES

- Nuestros resultados muestran la existencia de **niveles incrementados** de los marcadores de **activación endotelial** y marcadores de **coagulación** transportados por las **vesículas extracelulares** en el contexto de la **infección por el VIH**.
- Este fenómeno se observó tanto en pacientes **sin control de la replicación viral**, como en pacientes con **control de la replicación viral mediado por TAR**.
- Todo esto respalda un papel importante para las **vesículas extracelulares** como **mediadores en el estado inflamatorio persistente** asociado al **VIH a pesar del TAR**.
- Es destacable que **los pacientes CE** presentaron niveles de estas moléculas, asociadas a inflamación, en sus vesículas extracelulares **similares a los niveles encontrados en las vesículas extracelulares de controles sanos**.

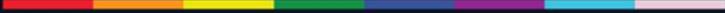


MOSAICO – Study Overview

Fundación Jiménez Díaz – 2 de marzo de 2020



MOSAICO



HPX3002 / HVTN 706



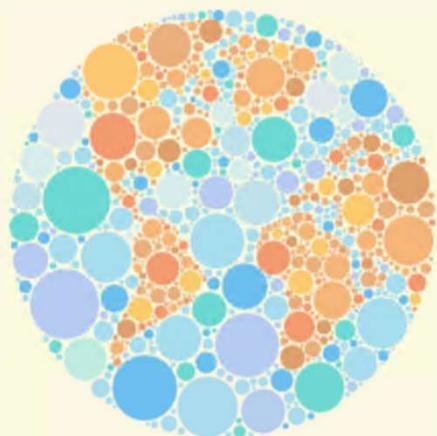
Mosaico vaccine regimen & schema

Group	N	Month 0	Month 3	Month 6	Month 12
		Prime		Boost	
1	1900	Ad26.Mos4.HIV	Ad26.Mos4.HIV	Ad26.Mos4.HIV + Clade C gp140/ Mosaic gp140	Ad26.Mos4.HIV + Clade C gp140/ Mosaic gp140
2	1900	Placebo	Placebo	Placebo + Placebo	Placebo + Placebo





La Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH es una asociación internacional de científicos investigadores, centros de ensayos clínicos y representantes de la comunidad que trabajan con la industria y los gobiernos en la búsqueda global de una vacuna preventiva contra el VIH. Con el financiamiento de un acuerdo de cooperación con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) de los EE. UU, la Red lleva a cabo todas las fases de los ensayos clínicos, desde la evaluación de vacunas candidatas para determinar su seguridad y su capacidad de estimular respuestas inmunitarias, hasta la evaluación de la eficacia de las vacunas. Las oficinas centrales de la Red se encuentran en Seattle, Washington y en la actualidad incluye a más de 30 centros de investigación en los cinco continentes. Para obtener más información, visite hvtn.org.



ENCUÉNTRENOS EN:

facebook.com/helpendhiv

twitter.com/HelpEndHIV

hvtn.org



Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Unidad de Infecciosas
Email: vacuna.vih.fjd@gmail.com



HIV VACCINE
TRIALS NETWORK

©2020 HIV Vaccine Trials Network. Todos los derechos reservados. HVTN recibe fondos a través de un acuerdo de cooperación con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE. UU. Las fotografías que se utilizan en este anuncio son de modelos que se usan únicamente con fines ilustrativos y no están relacionados de ninguna manera con HVTN ni con ningún ensayo de vacunas contra el VIH.

UNA VACUNA CONTRA EL VIH



UN ESFUERZO MUNDIAL,
UNA ESPERANZA MUNDIAL,
UNA RED MUNDIAL.



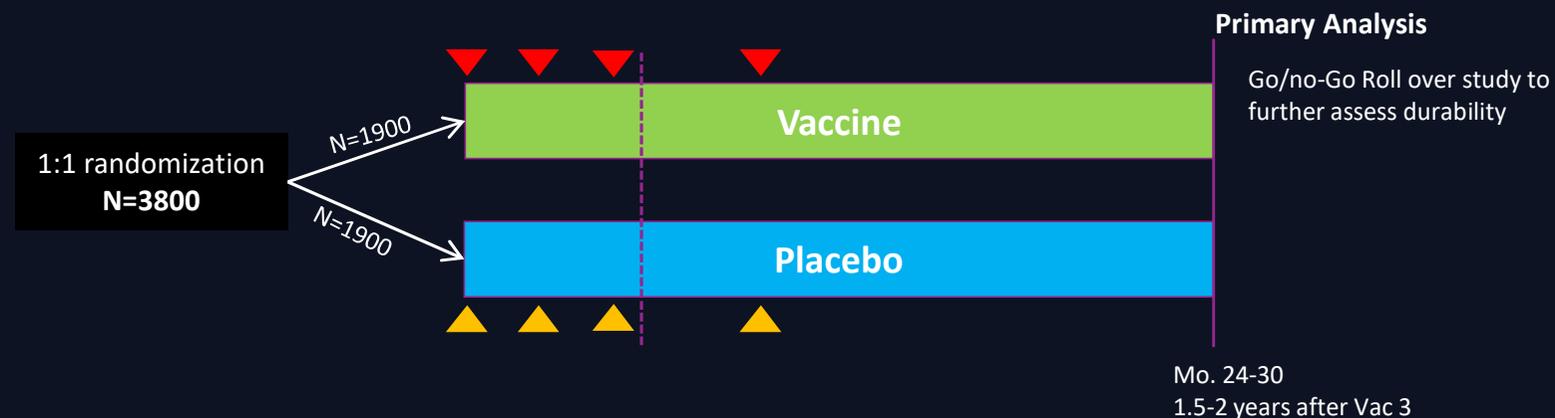
Mosaico vaccine regimen & schema

Group	N	Month 0	Month 3	Month 6	Month 12
		Prime		Boost	
1	1900	Ad26.Mos4.HIV	Ad26.Mos4.HIV	Ad26.Mos4.HIV + Clade C gp140/ Mosaic gp140	Ad26.Mos4.HIV + Clade C gp140/ Mosaic gp140
2	1900	Placebo	Placebo	Placebo + Placebo	Placebo + Placebo



Schema

- 3,800 participants; randomized in a 1:1 ratio to the study vaccine or placebo (randomization will be stratified by site)



Follow-up:

- At least 18 months after 4rd vaccination (until Month 30) in participants who remain HIV-1 negative
- 6 months after diagnosis of HIV-1 infection in participants who become HIV-1 infected



Gracias