

6 de octubre a
1° de diciembre
de 2016

>> CURSO ONLINE <<

AVANCES EN ATENCIÓN INTEGRAL DE PACIENTES CON VIH/SIDA

ORGANIZA



GESTIÓN
LOGÍSTICA
Y EDUCATIVA



Cura de la infección crónica por VIH

Ricardo Sobhie Diaz

Profesor Asociado y Libre Docente

Jefe del Laboratorio de Retrovirología

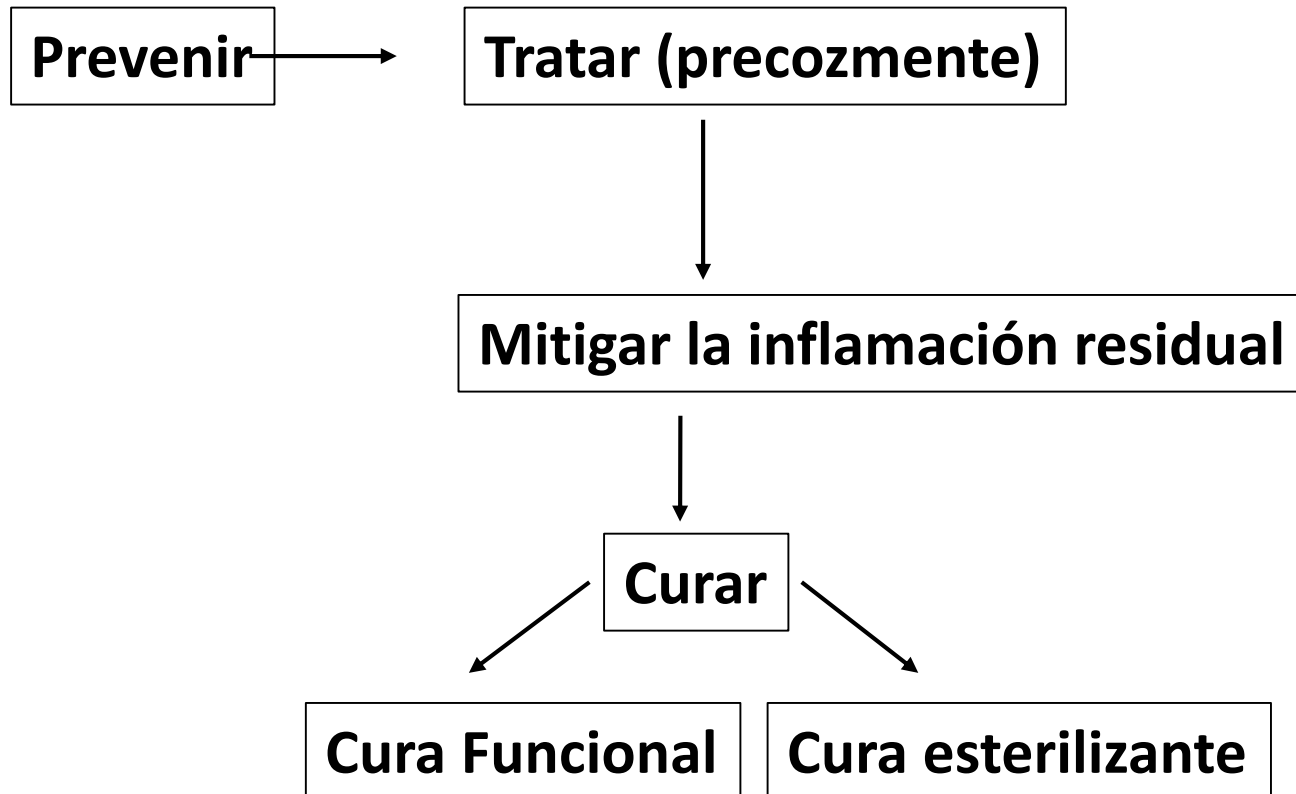
Disciplina de Infectología

Escola Paulista de Medicina

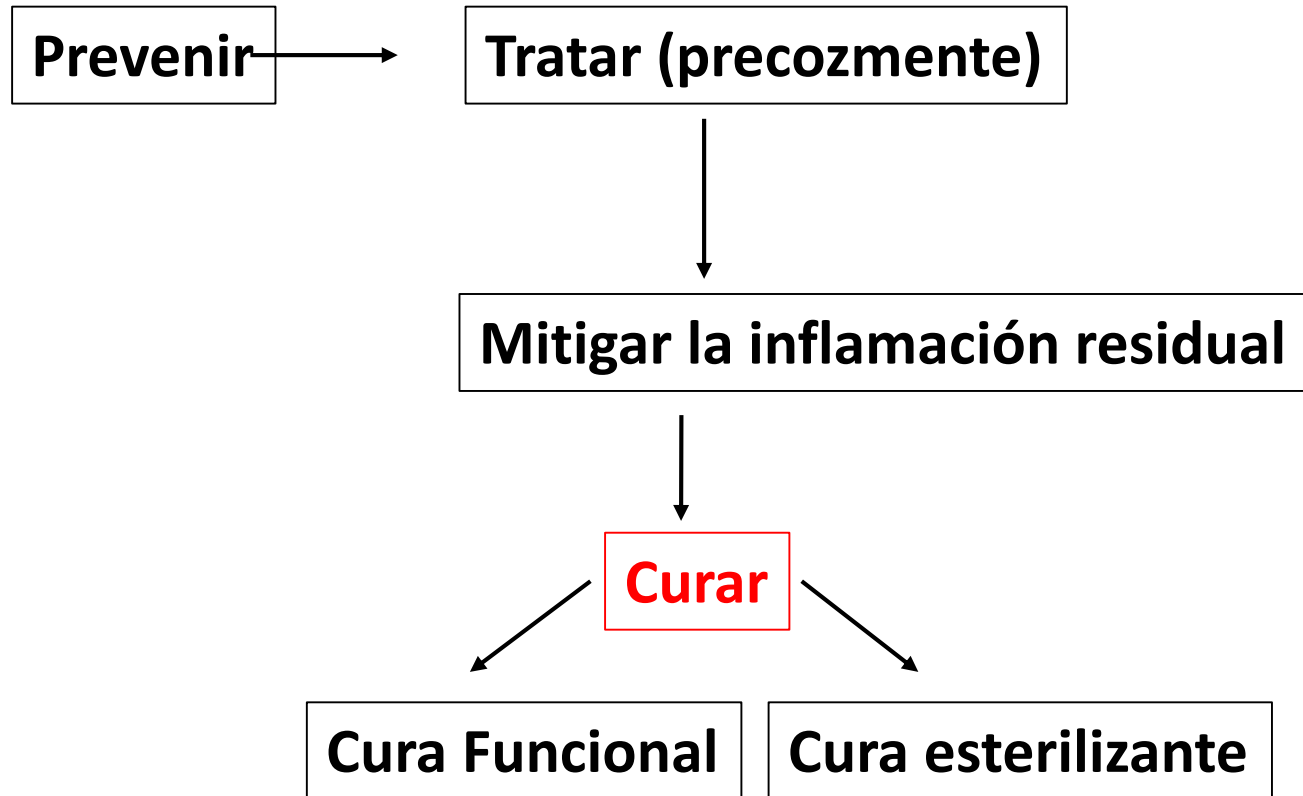
Universidade Federal de São Paulo

E Laboratório Centro de Genomas, São Paulo, Brasil

Los desafíos del VIH/SIDA



Los desafíos del VIH/SIDA



¿Por qué necesitamos erradicar el VIH de una persona infectada?

- **El tratamiento es para toda la vida**
 - Toxicidad acumulativa
- Expectativa de vida disminuida en VIH+
- Tratamiento no elimina la degeneración somática causada por el VIH
- Desarrollo de vacuna es improbable

¿Por qué necesitamos erradicar el VIH de una persona infectada?

- El tratamiento es para toda la vida
 - Toxicidad acumulativa
- **Expectativa de vida disminuida en VIH+**
- Tratamiento no elimina la degeneración somática causada por el VIH
- Desarrollo de vacuna es improbable

Expectativa de vida en pacientes infectados con VIH en tratamiento

	CD4 Nadir		
	< 100	100-200	>200
Expectativa de vida (a los 20 años)	32	42	50

Dependiendo de cuándo se comience la TAR, la expectativa de vida es entre 10 y 30 años menor que la de los pacientes no infectados.

ART-Cohort Collaboration. *Lancet*;

Lewden C, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:72-7.

¿Por qué necesitamos erradicar el VIH de una persona infectada?

- El tratamiento es para toda la vida
 - Toxicidad acumulativa
- Expectativa de vida disminuida en VIH+
- **Tratamiento no elimina la degeneración somática causada por el VIH**
- Desarrollo de vacuna es improbable

Eventos en pacientes VIH (+) tratados vs. controles VIH (-) comparados por edad

- Enfermedad cardiovascular [1-4]
- Cáncer (no-SIDA)
- Fracturas óseas/osteopenia [5,6]
- Disfunción ventricular izquierda
- Insuficiencia hepática [7]
- Insuficiencia renal
- Disfunción cognitiva [8]
- Fragilidad [9]

1. Klein D, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:471-477. 2. Hsue P, et al. *Circulation*. 2004;109:316-319. 3. Mary-Kraus M, et al. *SIDA*. 2003;17:2479-2486. 4. Grinspoon SK, et al. *Circulation*. 2008;118:198-210. 5. Triant V, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3499-3504. 6. Arnsten JH, et al. *SIDA*. 2007;21:617-623. 7. Odden MC, et al. *Arch Intern Med*. 2007;167:2213-2219. 8. McCutchan JA, et al. *SIDA*. 2007;21:1109-1117. 9. Desquilbet L, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1279-1286

¿Por qué necesitamos erradicar el VIH de una persona infectada?

- El tratamiento es para toda la vida
 - Toxicidad acumulativa
- Expectativa de vida disminuida en VIH+
- Tratamiento no elimina la degeneración somática causada por el VIH
- **Desarrollo de vacuna es improbable**

Cura esterilizante

Cura funcional

Cura esterilizante

Cura funcional



**Modelo de las
Enfermedades
Infecciosas y
Parasitarias (EIP)**

Cura esterilizante



Modelo de las EIP

Cura funcional



Modelo del Cáncer

Cura esterilizante



Modelo de las EIP



Caso del trasplante MO

Cura funcional



Modelo del Cáncer

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

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

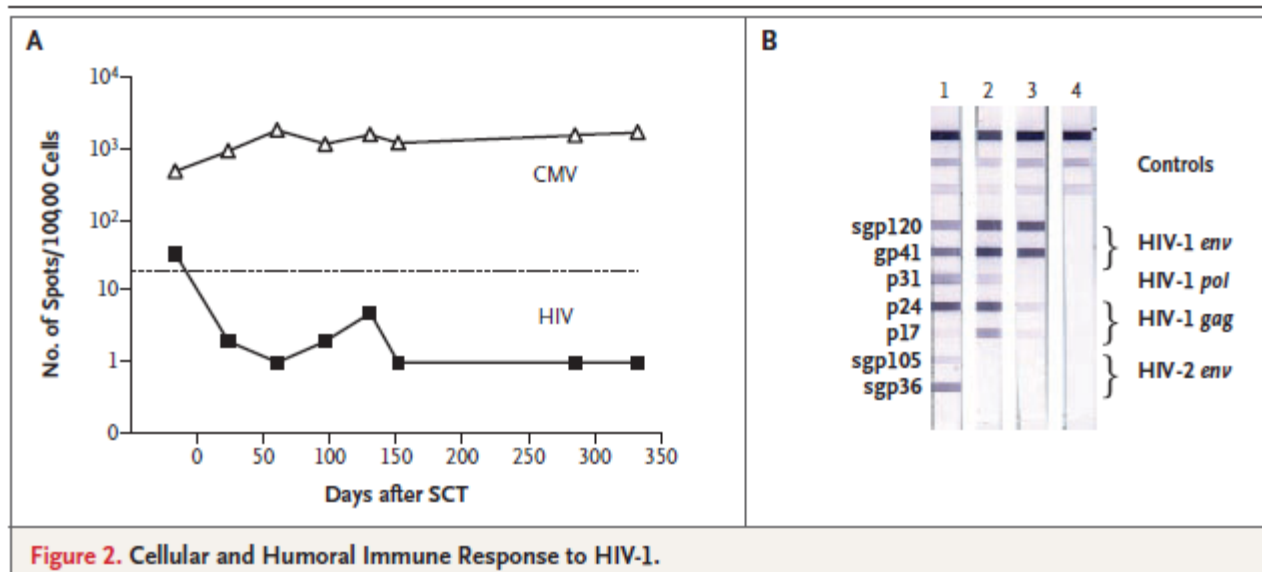


Figure 2. Cellular and Humoral Immune Response to HIV-1.

2.9% de virus utilizando CXCR4 antes del trasplante

¡El concepto está probado!

Cura esterilizante



Modelo de las EIP



Caso del trasplante MO

Cura funcional

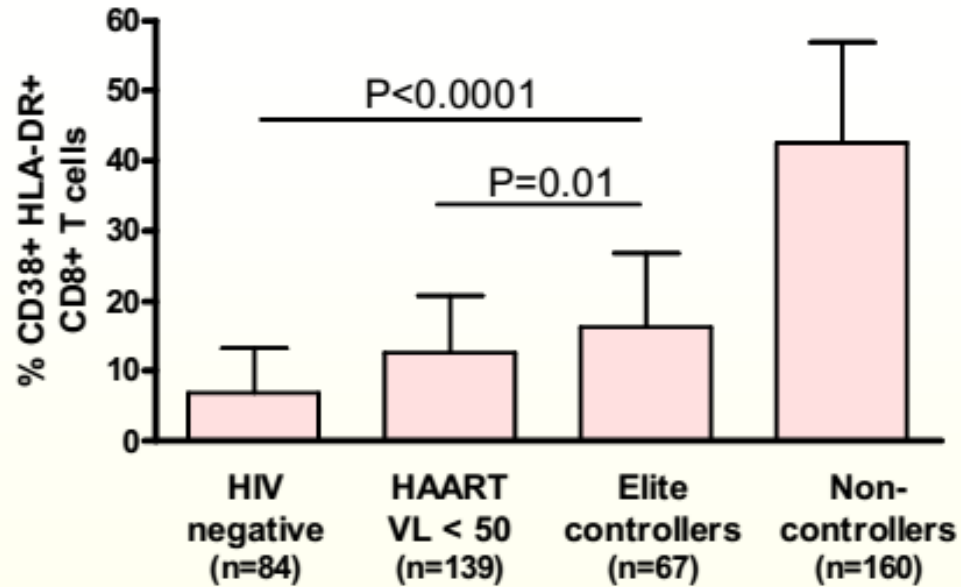


Modelo del Cáncer



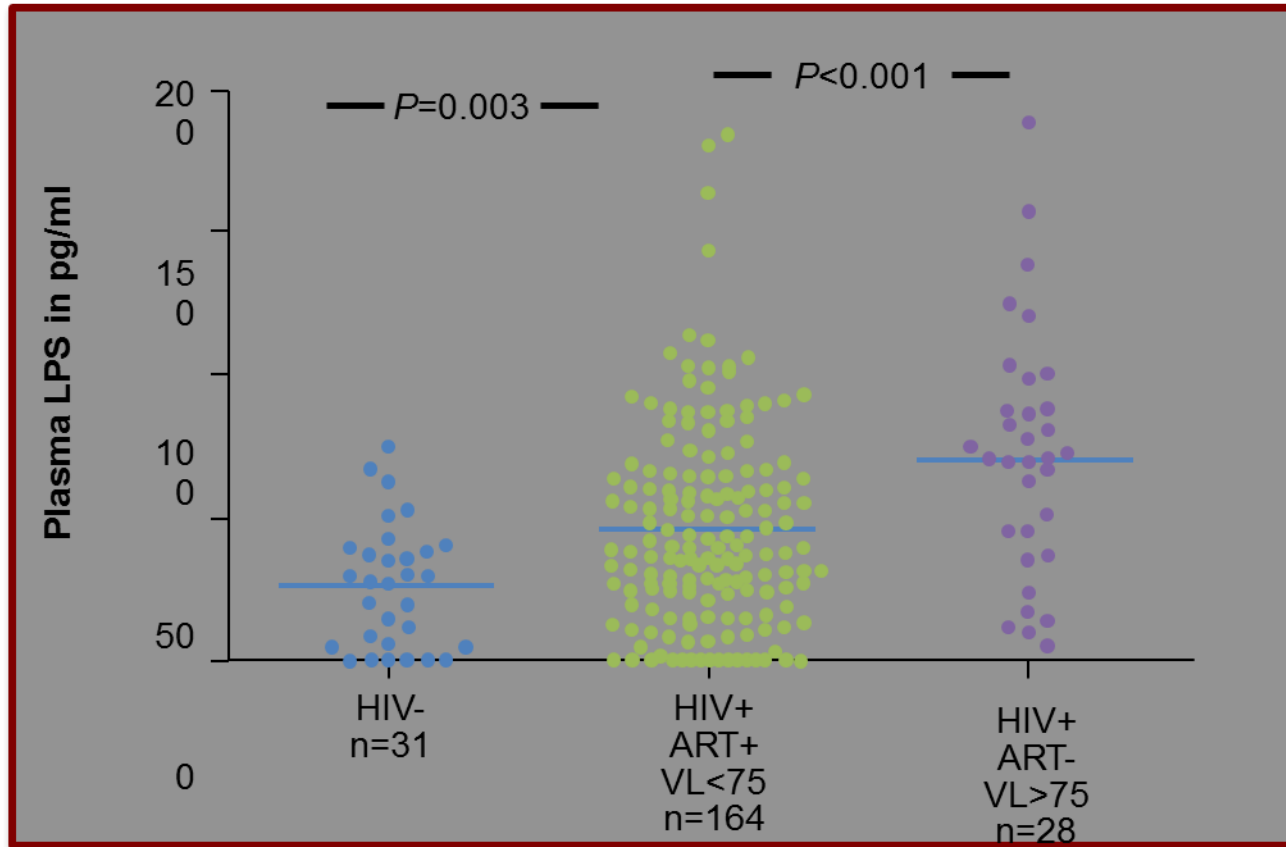
Controladores de elite

Activación Celular y supresión viral



Rachel et al. SIDA 2010, 24:1095–1105
Sodora, Silvestri. SIDA 2008, 22:439–446
Hunt et al. SIDA 2006 Mar 21;20(5):691-9
Hunt JID 2008

La traslocación bacteriana es alta en controladores de elite, revelando daño en la mucosa intestinal!

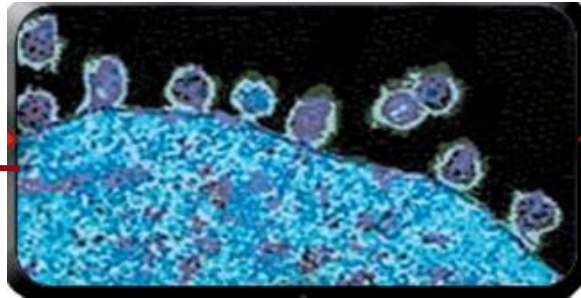


Jiang W, et al. *J Infect Dis.* 2009;199:1177-1185.

Controlar naturalmente la infección por VIH es una situación clínica buena, pero no una condición completamente benigna.

¿Por qué el tratamiento actual no erradica el virus?

La potencia del tratamiento es limitada

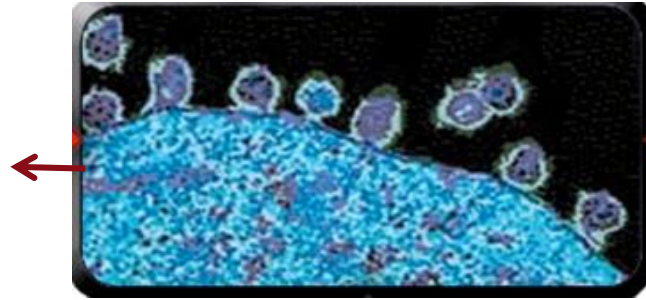


El virus se aloja en santuarios

El virus/célula entran en latencia.

¿Por qué el tratamiento actual no erradica el virus?

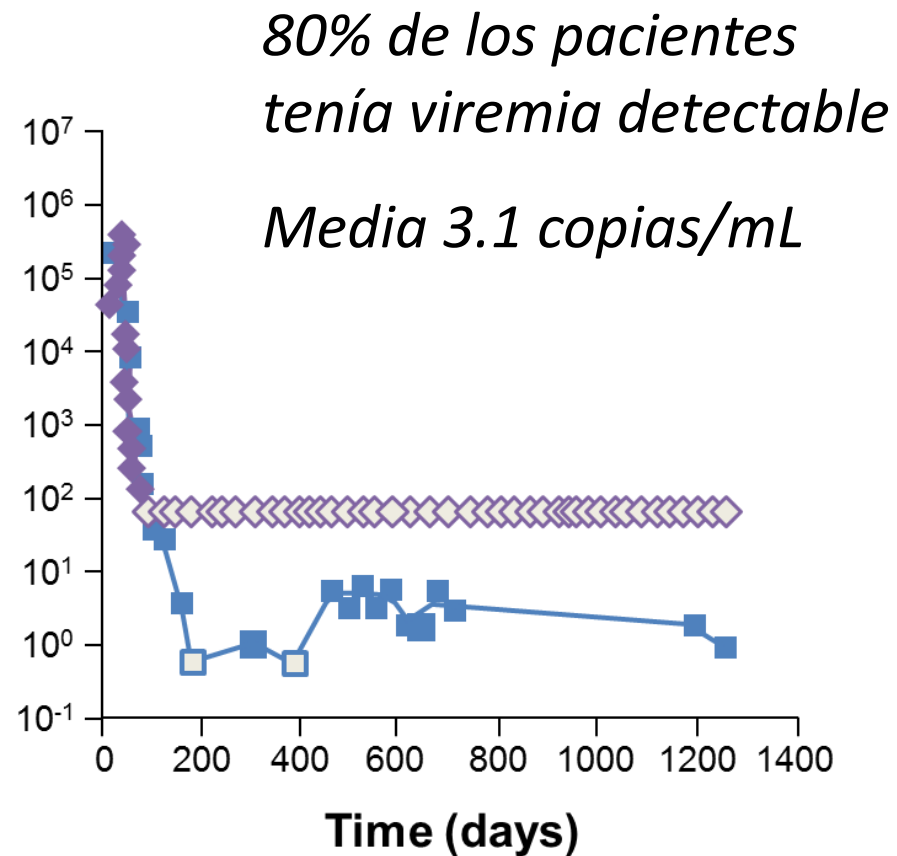
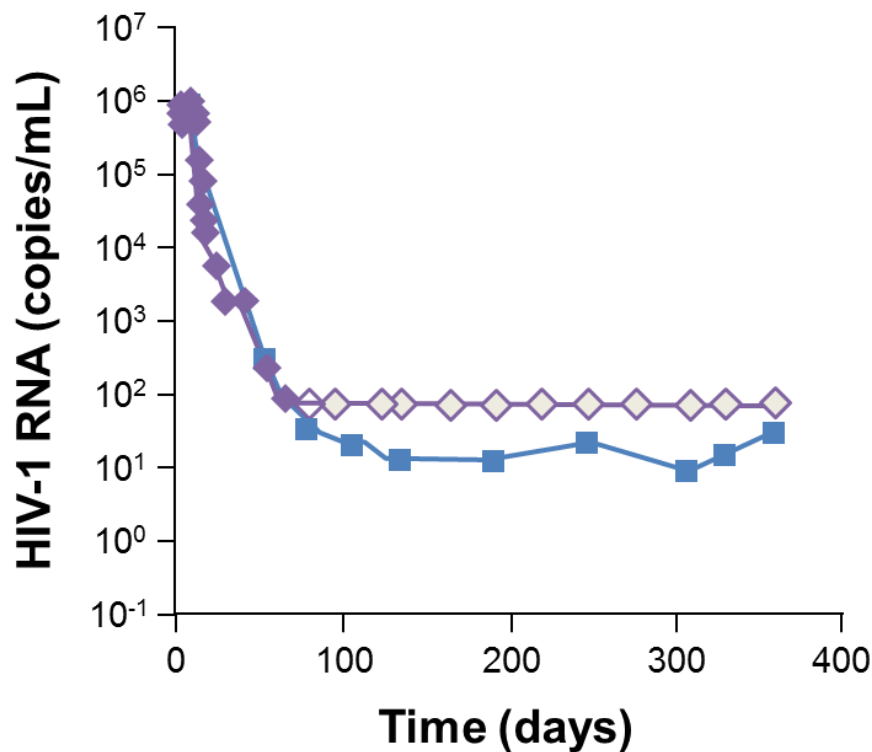
La potencia del tratamiento es limitada



El virus se aloja en santuarios

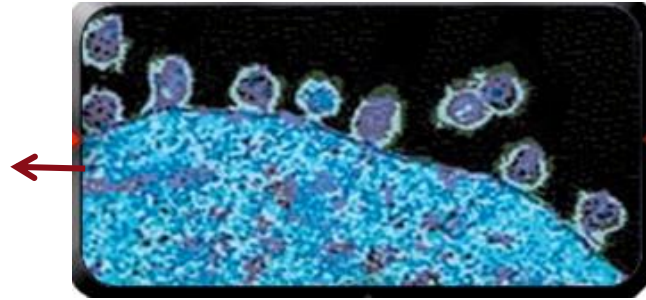
El virus/célula entran en latencia.

La viremia de bajo nivel <75 copias/mL es común durante la supresión viral aparente con HAART N=130



¿Por qué el tratamiento actual no erradica el virus?

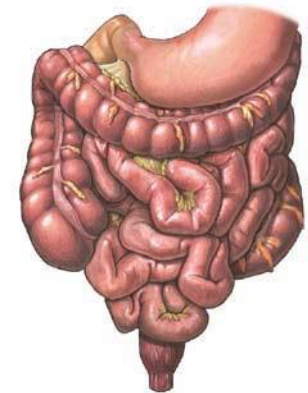
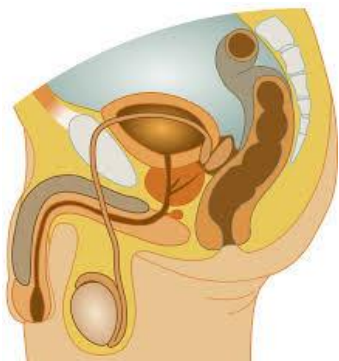
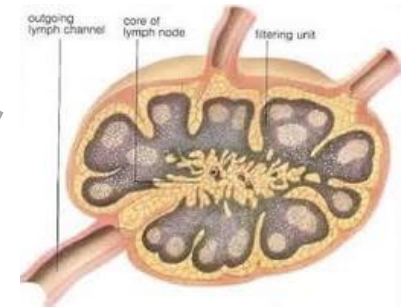
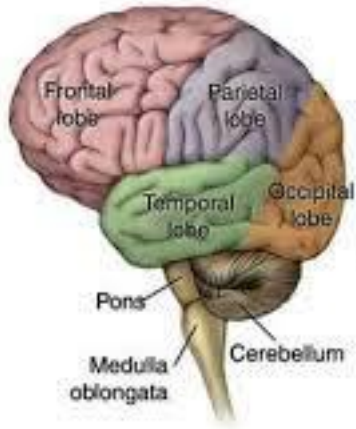
La potencia del tratamiento es limitada



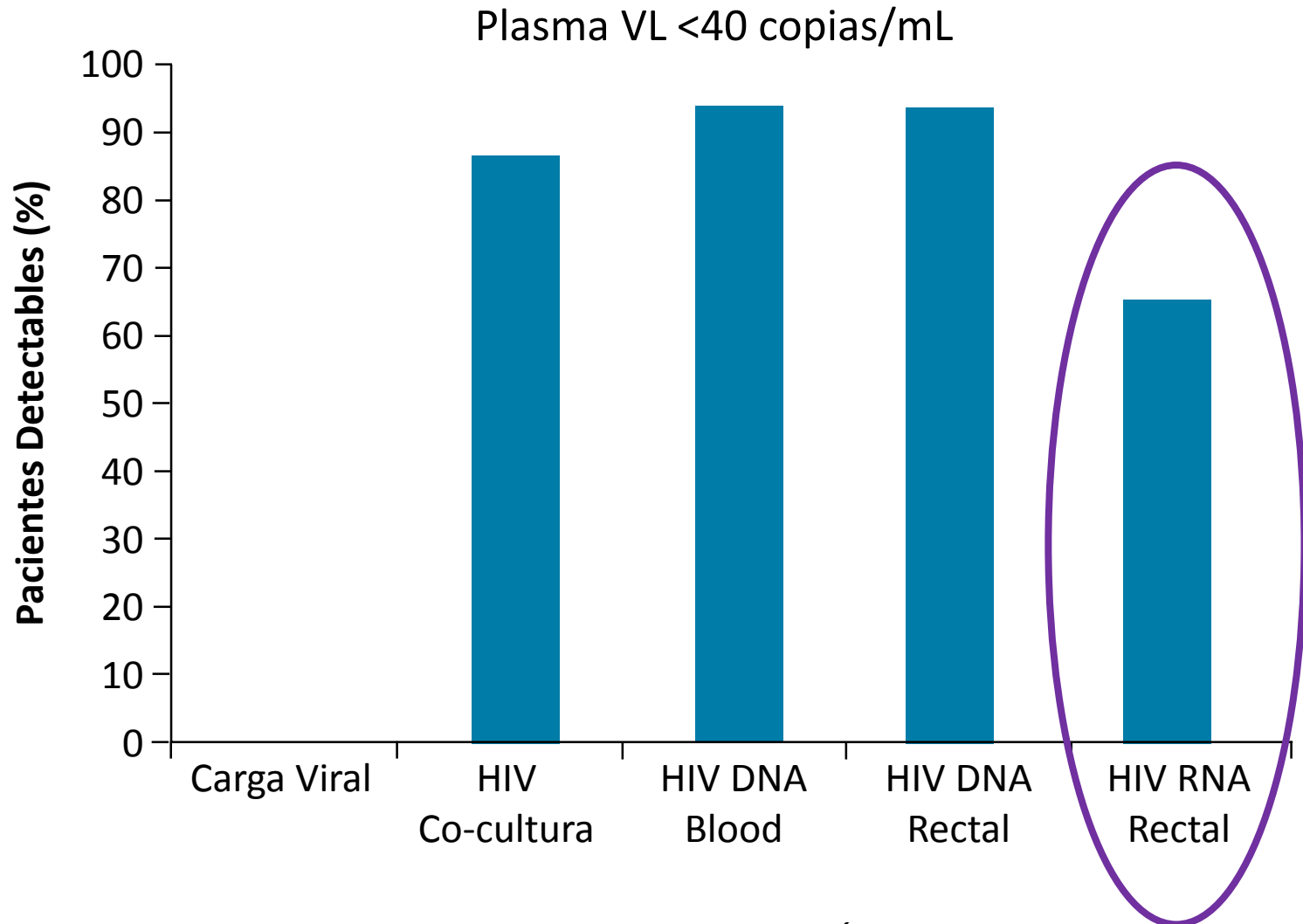
El virus se aloja en santuarios

El virus/célula entran en latencia.

¿Cuáles son los santuarios del VIH?



VIH ARN también es detectable en el tejido rectal durante la HAART “Supresiva”



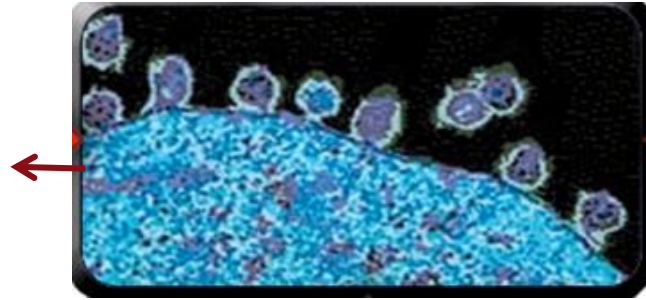
N=40.

Anton PA, et al. *AIDS*. 2003;17:53-63.

MATERIAL USO EXCLUSIVO DA CLASSE MÉDICA

¿Por qué el tratamiento actual no erradica el virus?

La potencia del tratamiento es limitada



El virus se aloja en santuarios

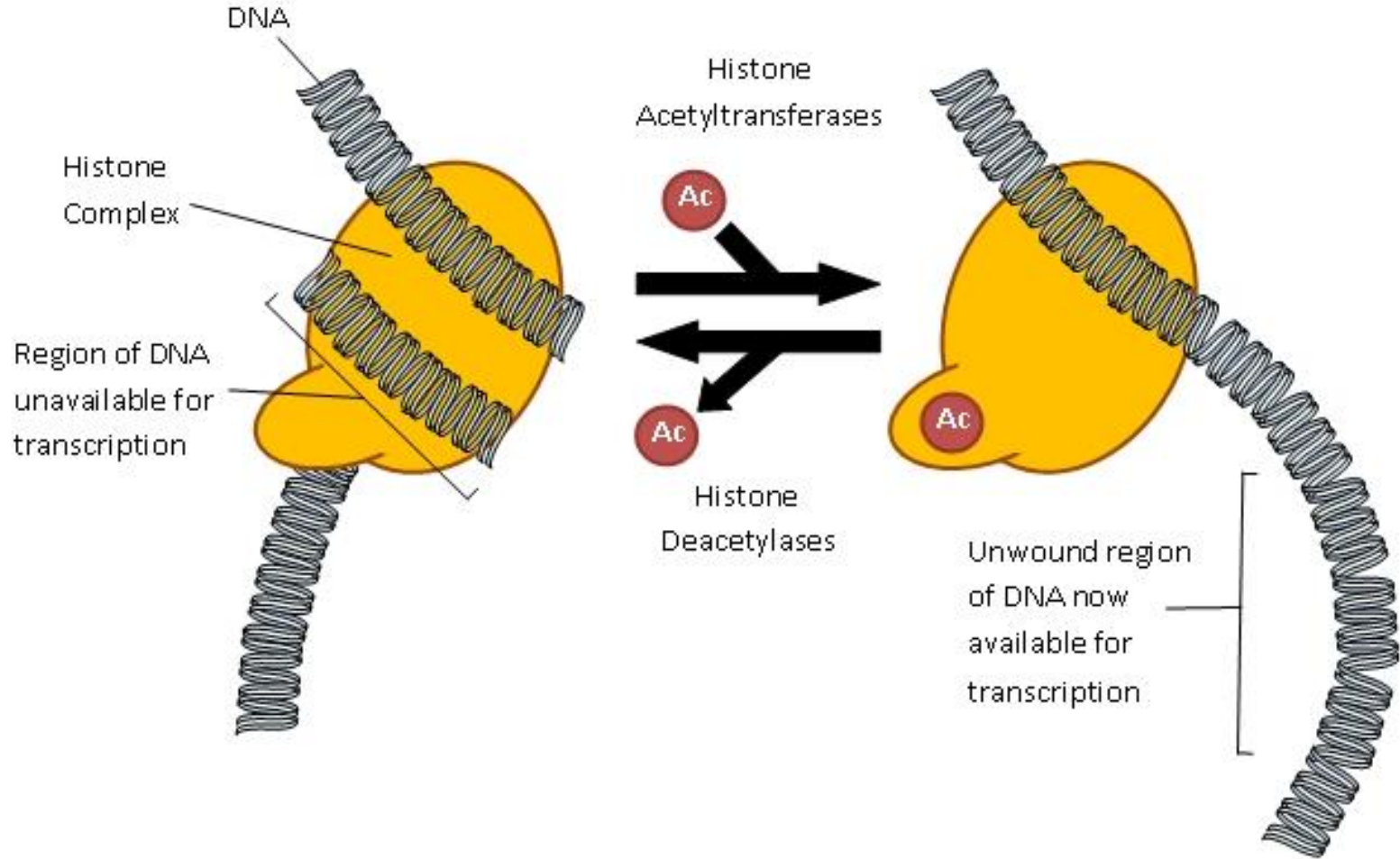
El virus/célula entran en latencia.

Establecimiento de latencia

Interacción entre portador y VIH.

- Algunos factores del portador (ej.:, NFkB and NFAT, PTEFB)
- Factores epigenéticos (HDACs y CpG metiltransferasa)
- Algunos factores virales (Tat)

Inhibidores de las desacetilasas de histonas

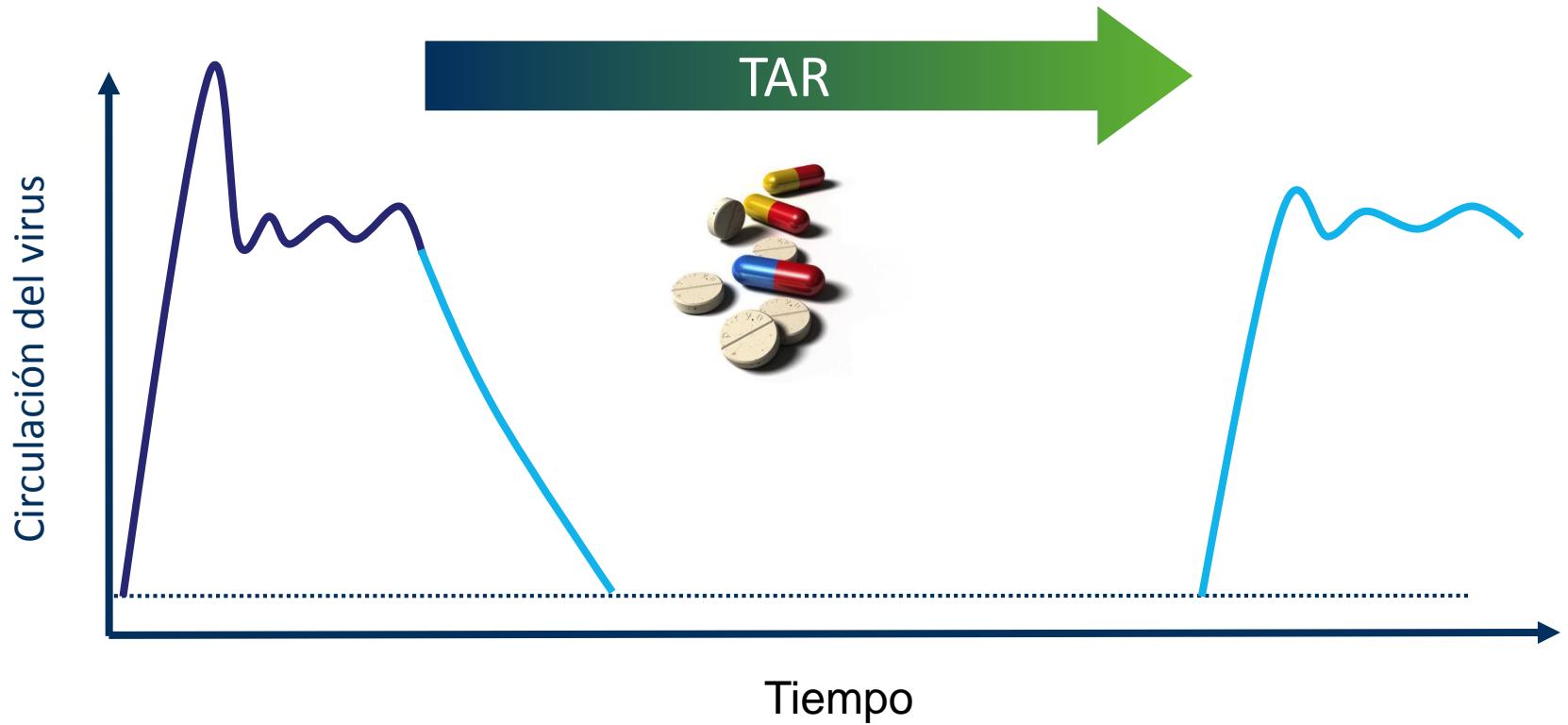


Histone Deacetylase Inhibitors for Purging HIV-1 from the Latent Reservoir

466 | MATALON ET AL. | MOL MED 17(5-6)466-472, MAY-JUNE 2011

Shay Matalon,¹ Thomas A Rasmussen,² and Charles A Dinarello¹

La TAR no erradica el VIH

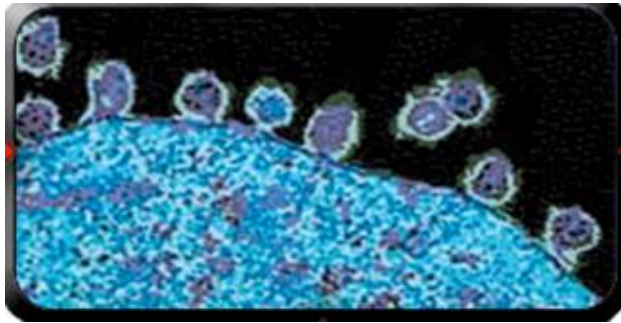


➤ **El VIH persiste durante la TAR**

N. Chomont, IAS 2015

¿Existe alguna salida?

Reducción da
replicación residual del
VIH

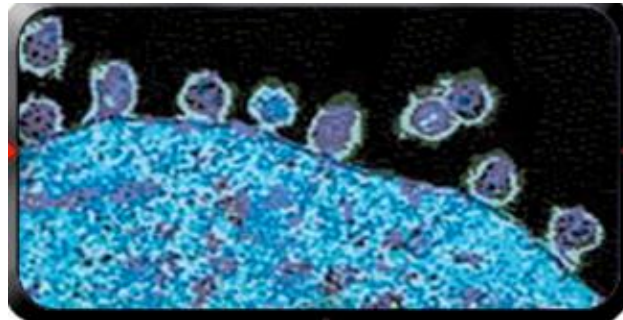


¿Existe alguna salida?

**Intensificación del
tratamiento**



**Reducción de la
replicación residual del
VIH**

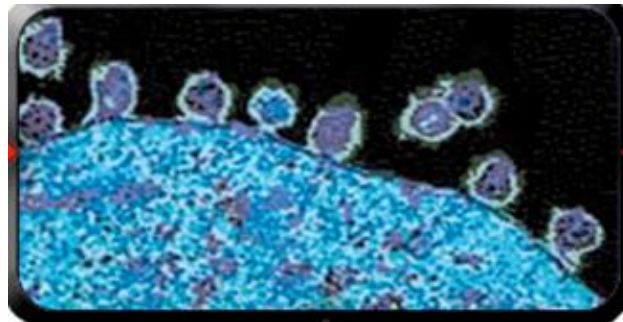


¿Existe alguna salida?

**Intensificación do
tratamento**

**Redución da replicación
residual do VIH**

**Restricción de la
cantidad de células con
infección latente**



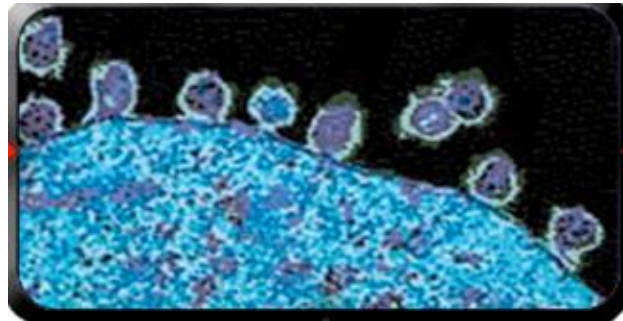
¿Existe alguna salida?

**Intensificación do
tratamiento**

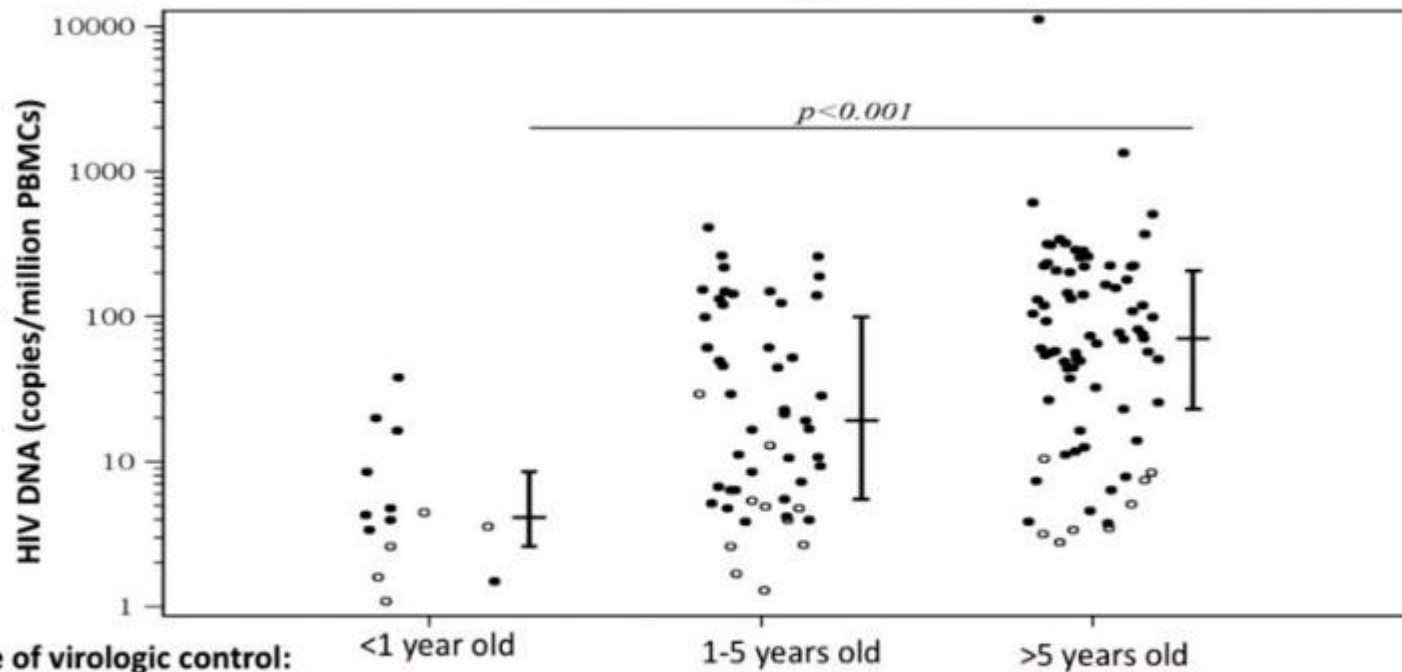
**Reducción de la
replicación residual del
VIH**

**Restricción de la
cantidad de células con
infección latente**

Tratamiento precoz



Proviral Reservoir Size and Age of Virologic Control in PHIV-Infected Youth



Age of virologic control:	<1 year old	1-5 years old	>5 years old
N=	14	53	77
Proviral Load (copies/million PBMCs) [IQR]	4.2 [2.6, 8.6]	19.4 [5.5, 99.8]	70.7 [23.2, 70.7]

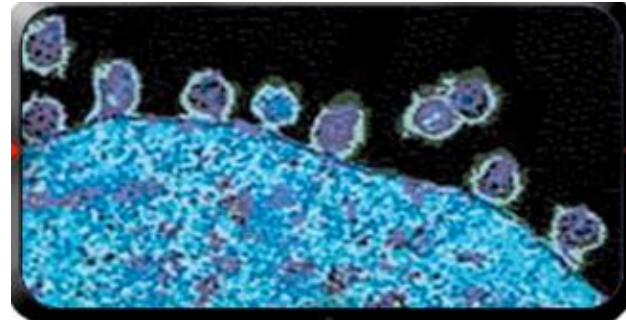
Persaud D et al 21st CROI , March 2014

¿Existe alguna salida?

Intensificación del
tratamiento

Reducción de la
replicación residual del
VIH

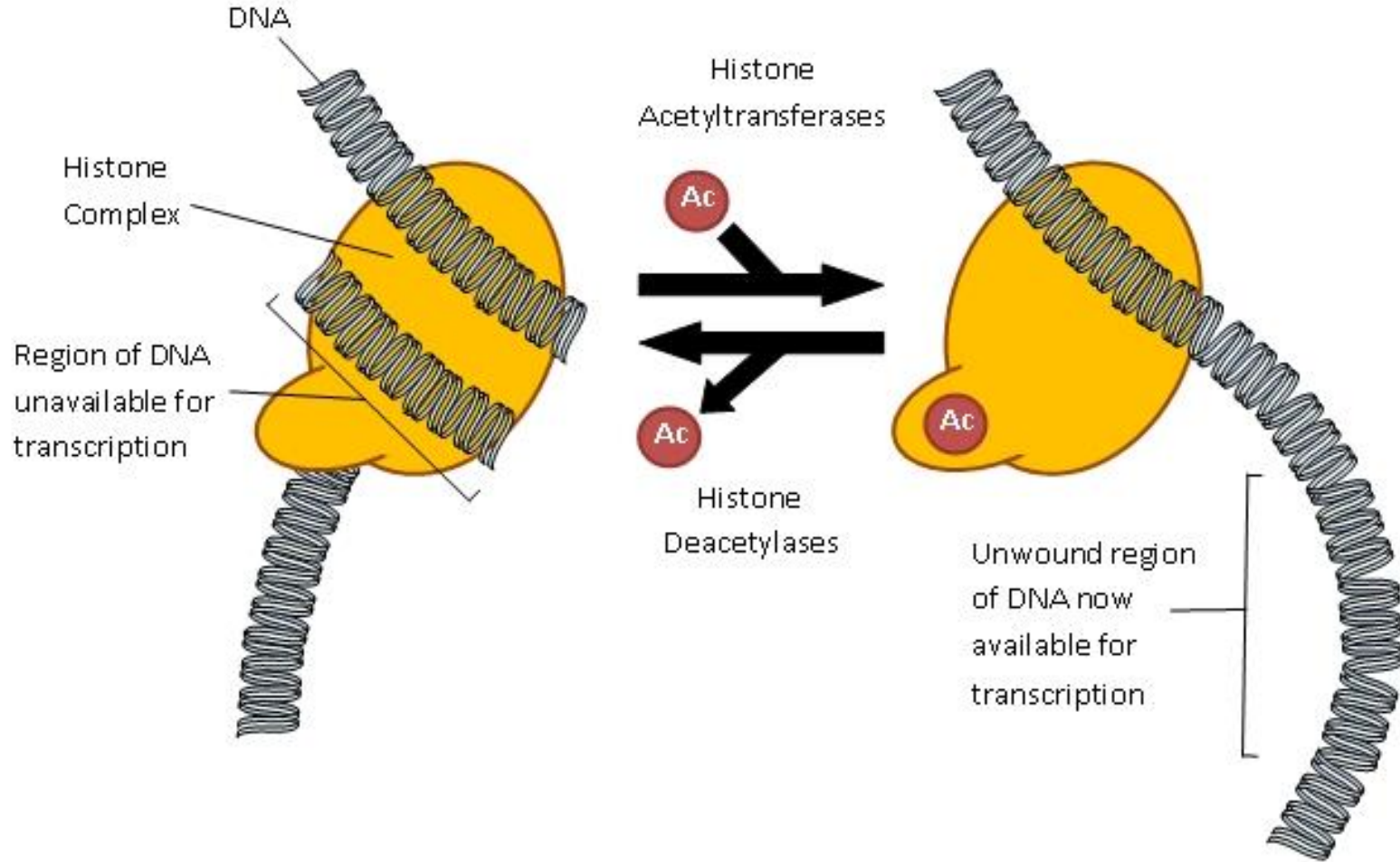
Restricción de la
cantidad de células con
infección latente



Eliminación de las
células con infección
latente

Estímulo de la
replicación viral
(*purging*)

Inhibidores de las desacetilasas de histonas



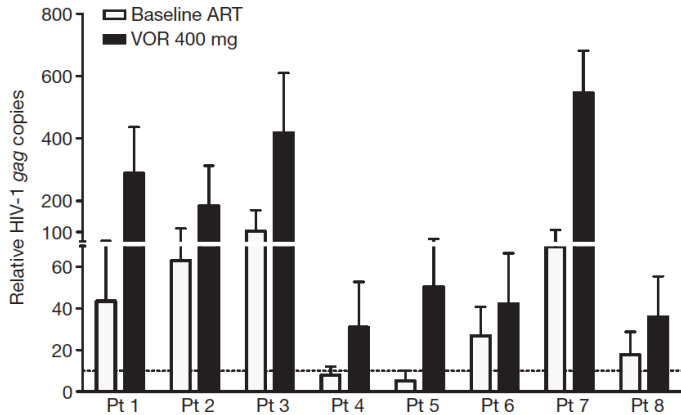
Histone Deacetylase Inhibitors for Purging HIV-1 from the Latent Reservoir

466 | MATALON ET AL. | MOL MED 17(5-6)466-472, MAY-JUNE 2011

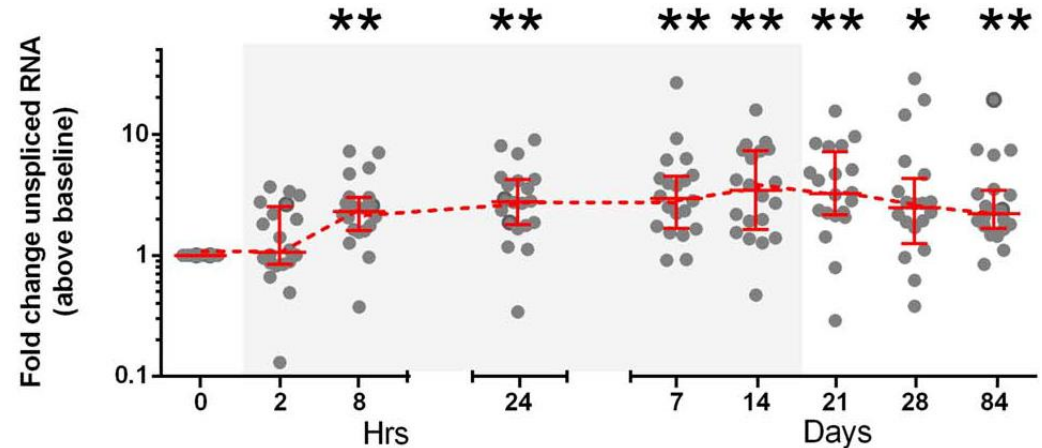
Shay Matalon,¹ Thomas A Rasmussen,² and Charles A Dinarello¹

Interrupción de la latencia en vivo

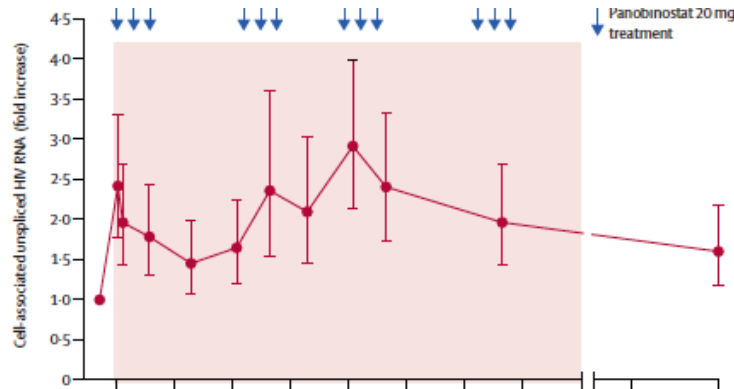
vorinostat – única dosis



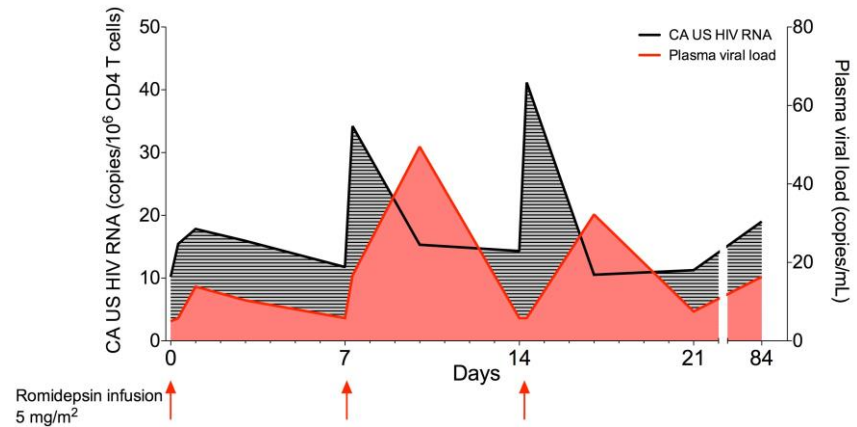
vorinostat – dosis múltiples



panobinostat – dosis múltiples



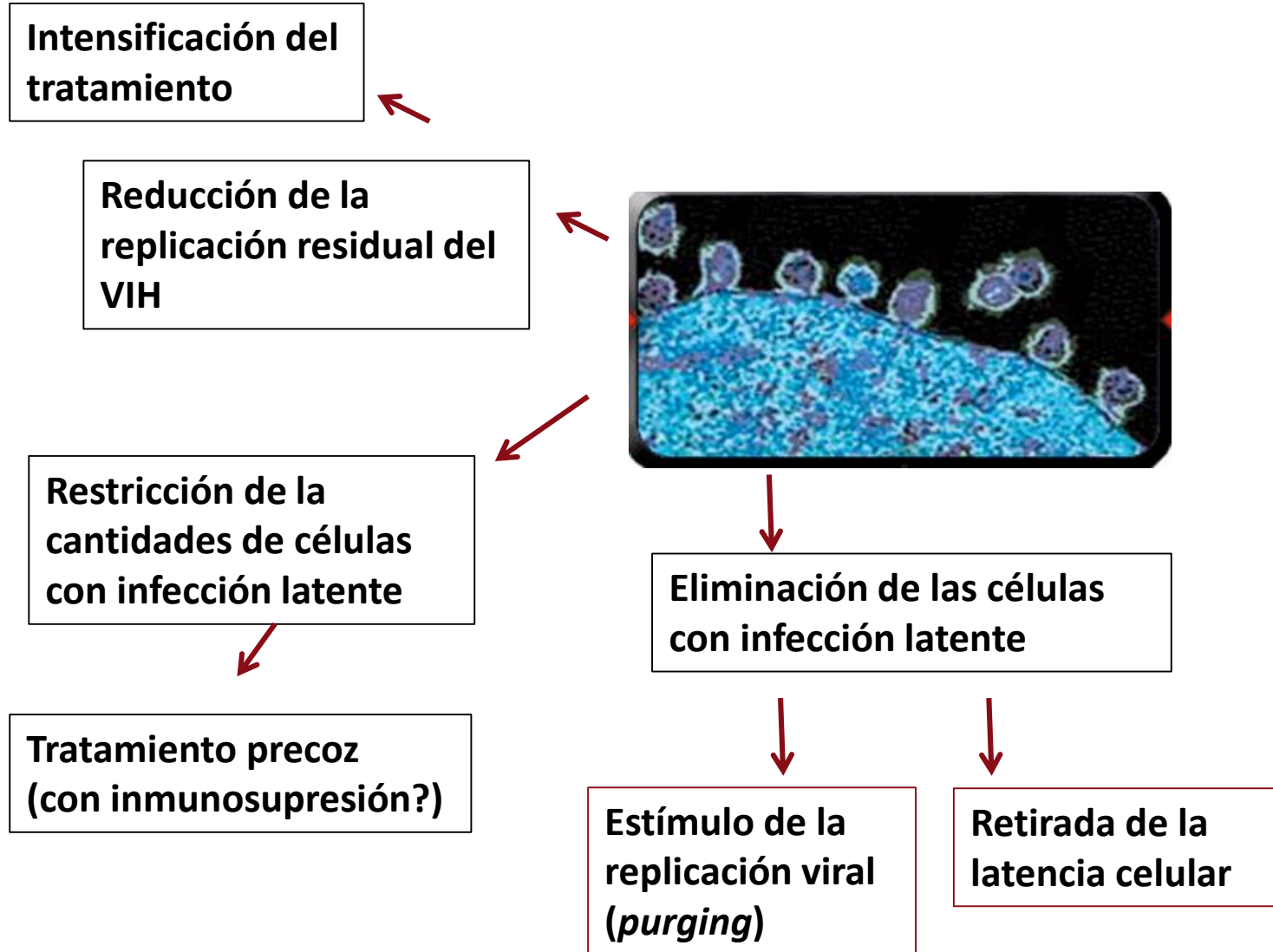
romidepsin – dosis múltiples



➤ Los medicamentos anti-latencia inducen la transcripción de VIH en células infectadas...

N. Chomont, IAS 2015

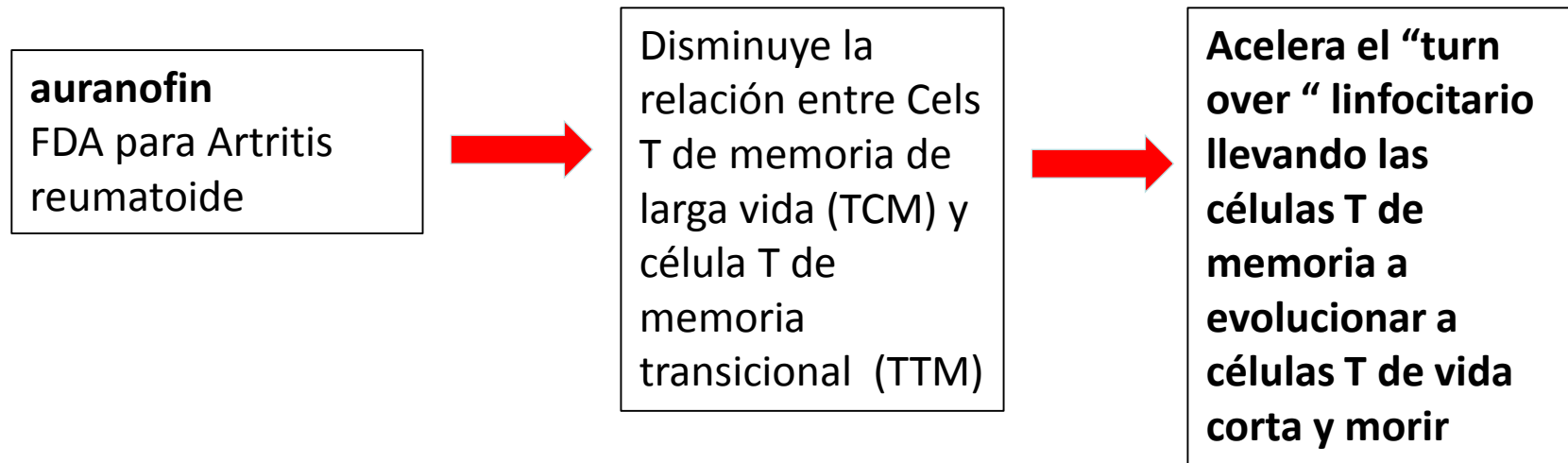
¿Existe alguna salida?



Gold drug auranofin restricts the viral reservoir in the monkey AIDS model and induces containment of viral load following ART suspension

AIDS 2011, Vol 00 No 00

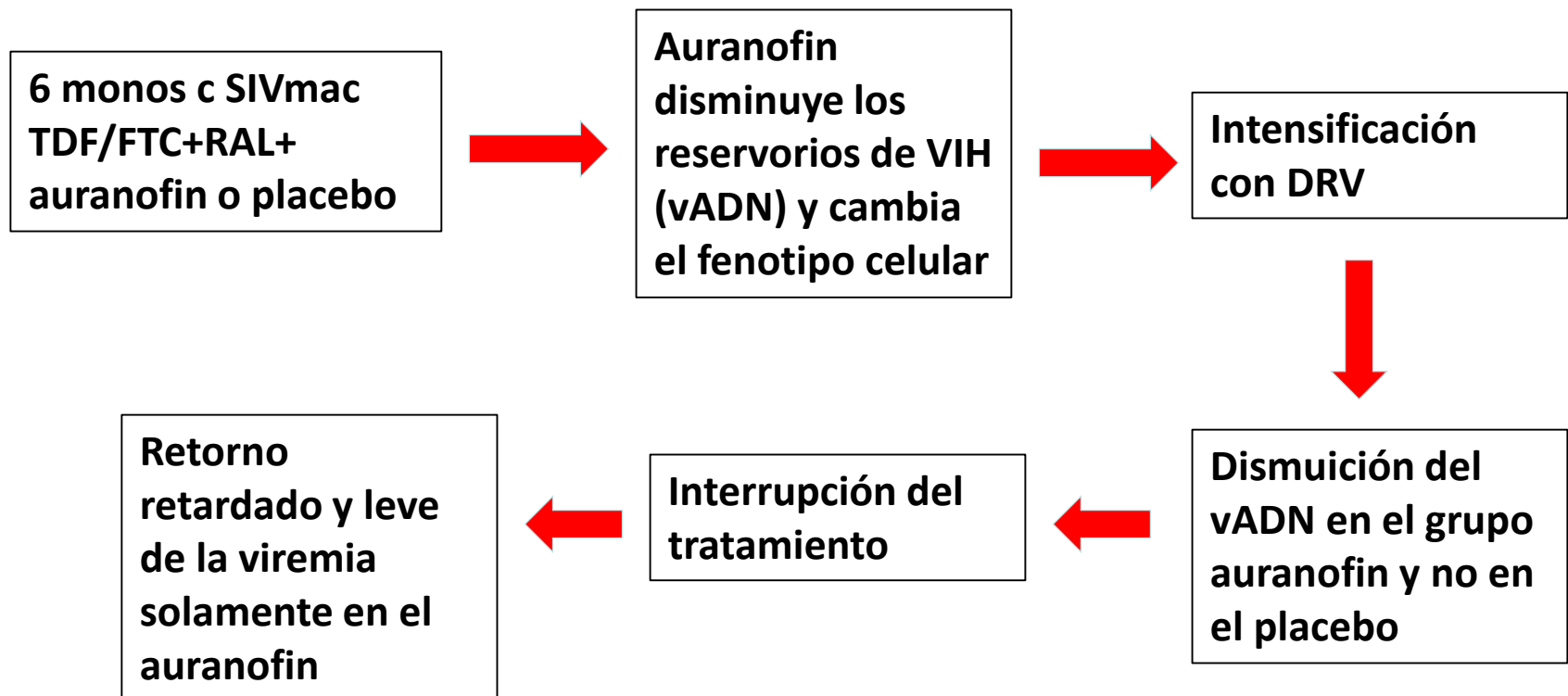
Mark G. Lewis^{a,1}, Sandrina DaFonseca^{b,1}, Nicolas Chomont^b,
Anna Teresa Palamara^{c,d}, Maria Tardugno^e, Antonello Mai^e,
Matt Collins^a, Wendeline L. Wagner^a, Jake Yalley-Ogunro^a,
Jack Greenhouse^a, Barbara Chirullo^f, Sandro Norelli^f, Enrico Garaci^f
and Andrea Savarino^f



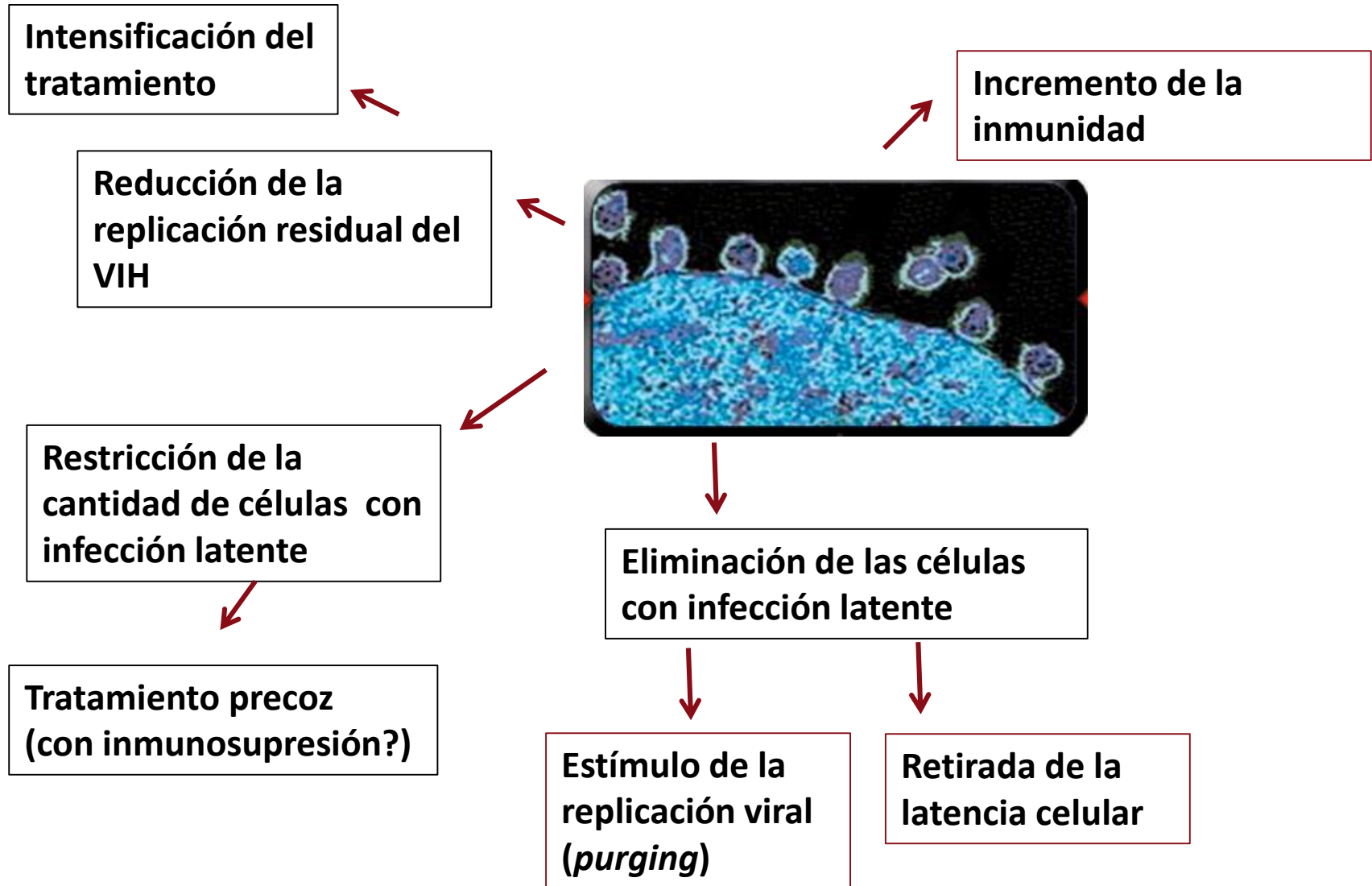
Gold drug auranofin restricts the viral reservoir in the monkey AIDS model and induces containment of viral load following ART suspension

AIDS 2011, Vol 00 No 00

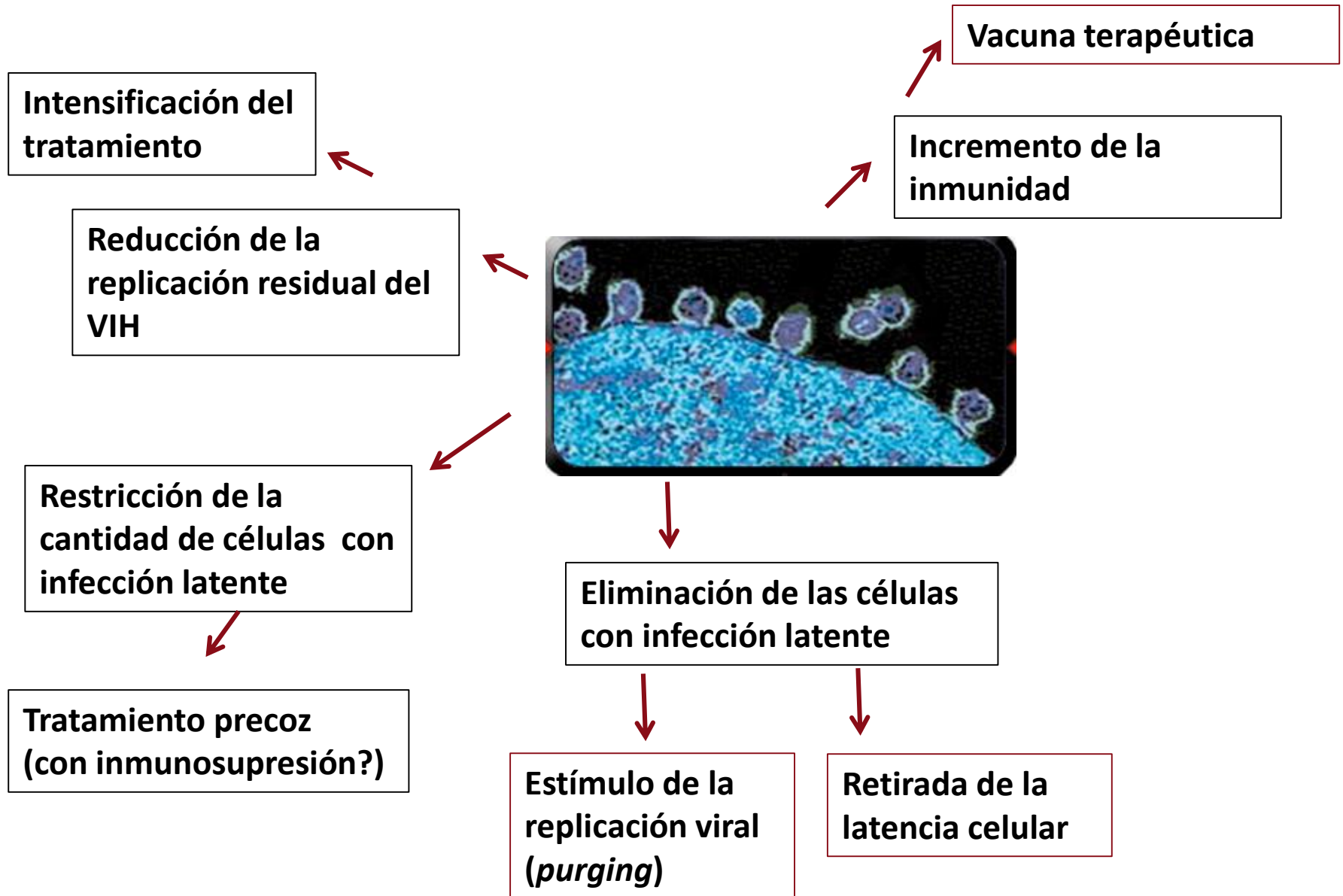
Mark G. Lewis^{a,1}, Sandrina DaFonseca^{b,1}, Nicolas Chomont^b,
Anna Teresa Palamara^{c,d}, Maria Tardugno^e, Antonello Mai^e,
Matt Collins^a, Wendeline L. Wagner^a, Jake Yalley-Ogunro^a,
Jack Greenhouse^a, Barbara Chirullo^f, Sandro Norelli^f, Enrico Garaci^f
and Andrea Savarino^f



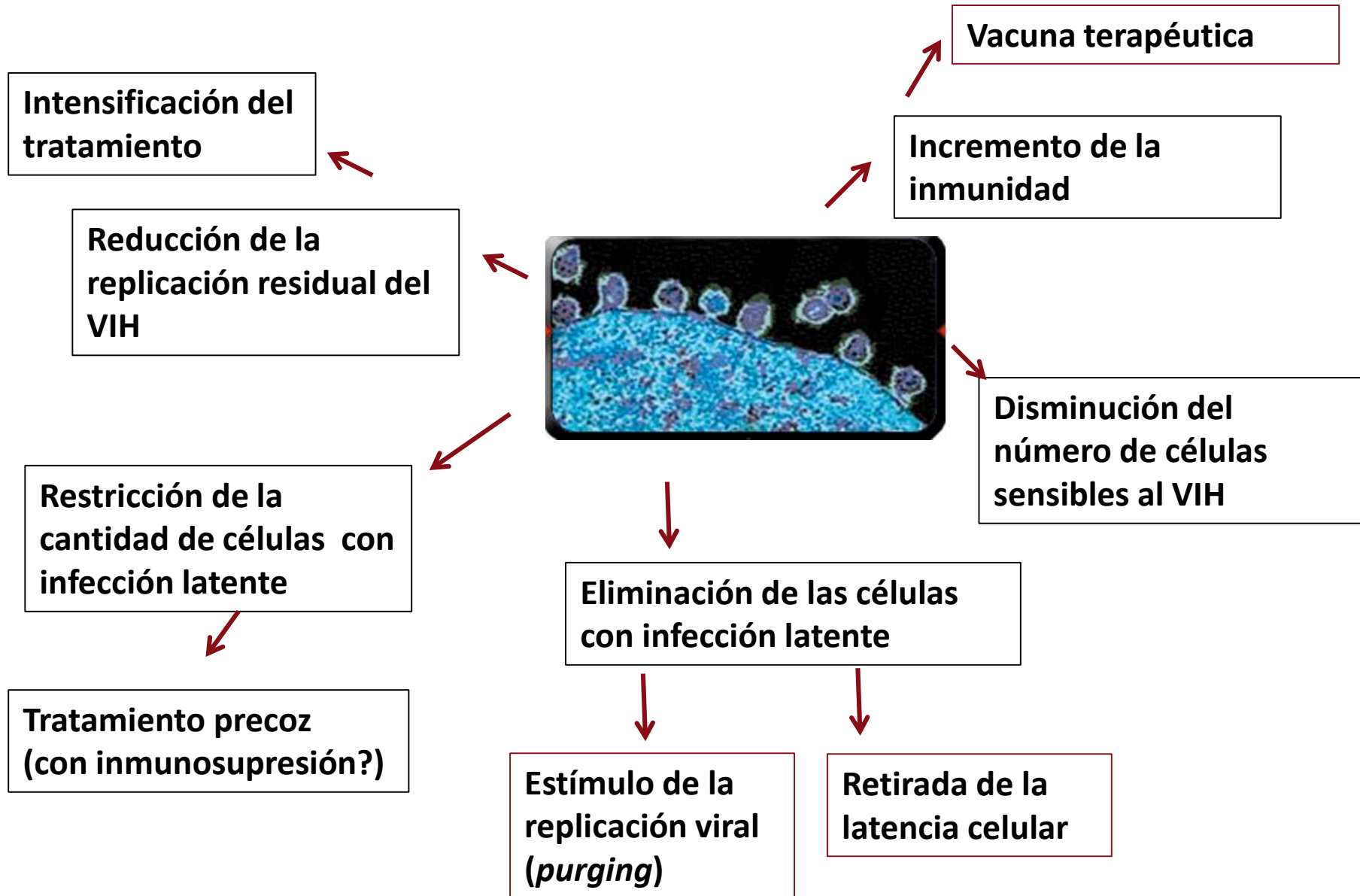
¿Existe alguna salida?



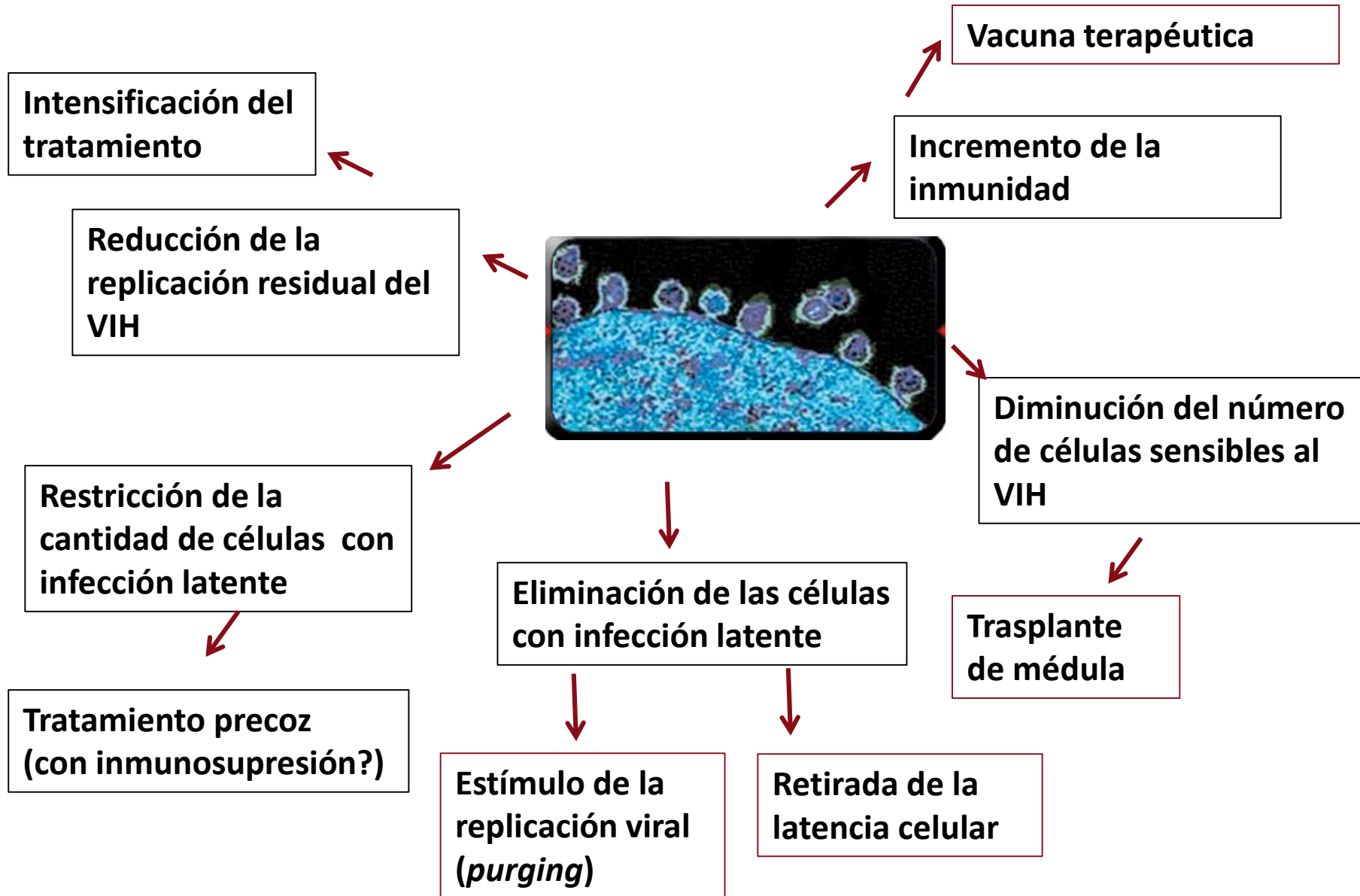
¿Existe alguna salida?



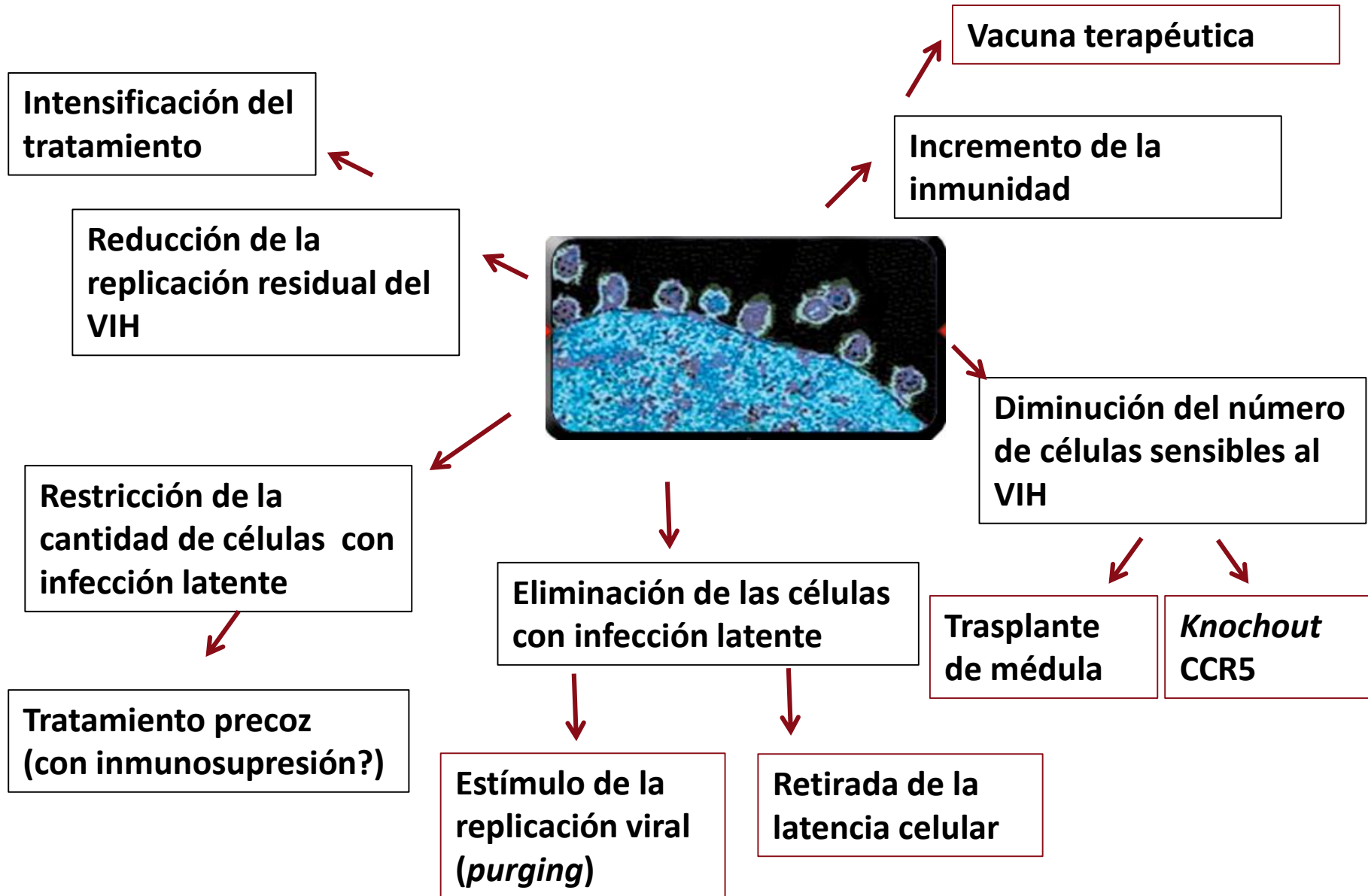
¿Existe alguna salida?



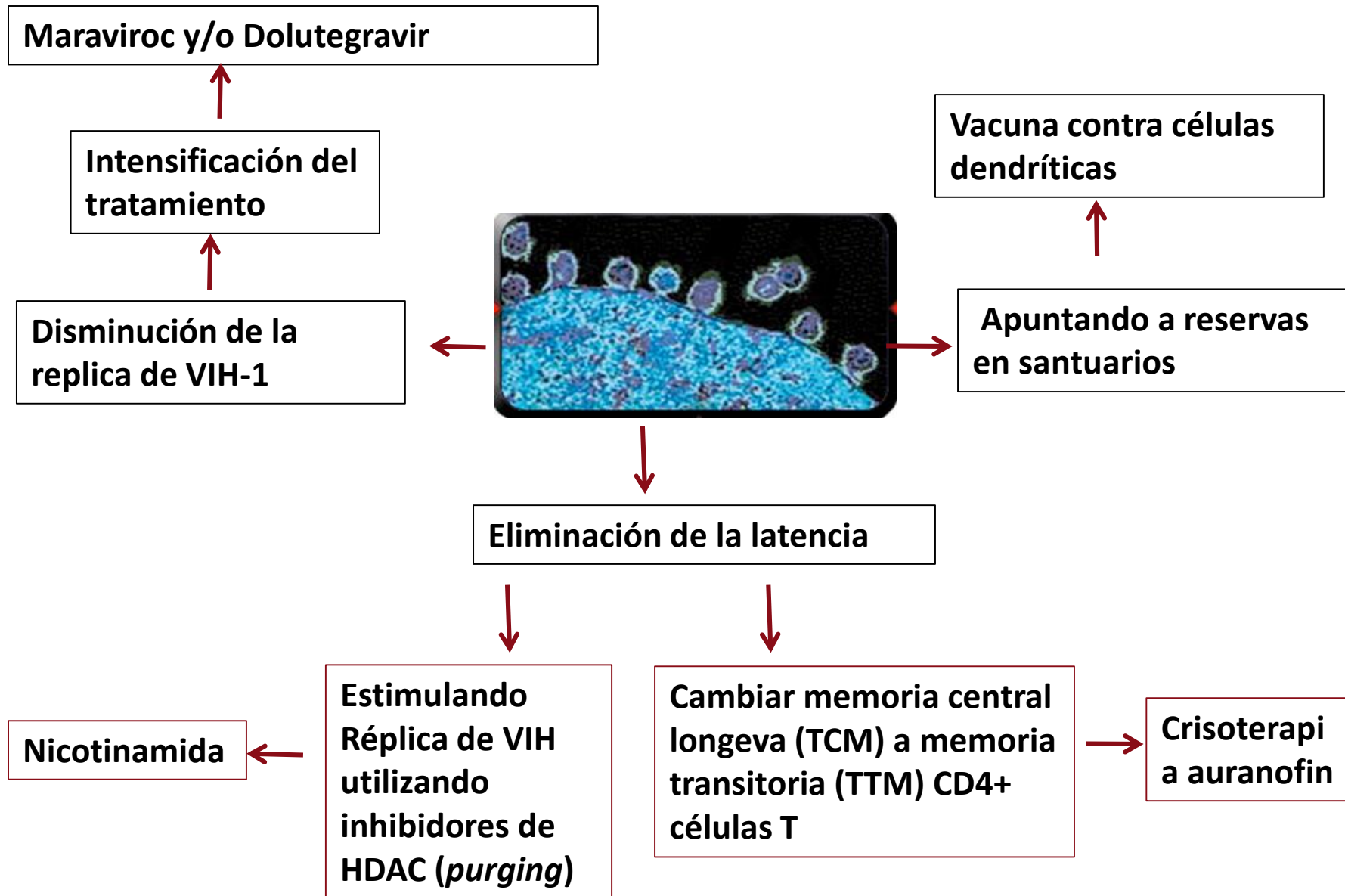
¿Existe alguna salida?



¿Existe alguna salida?



Estudio de intervenciones múltiples para explorar la réplica residual de VIH-1: un paso hacia la erradicación y la cura esterilizante de VIH-1



¿Por qué necesitamos erradicar el VIH de una persona infectada?

- El tratamiento es para toda la vida
 - Toxicidad acumulativa
- Expectativa de vida disminuida en VIH+
- Tratamiento no elimina la degeneración somática causada por el VIH
- Desarrollo de vacuna es improbable
- **Porque esto sería lo que hay que hacer!**



rsdiaz@catg.com.br