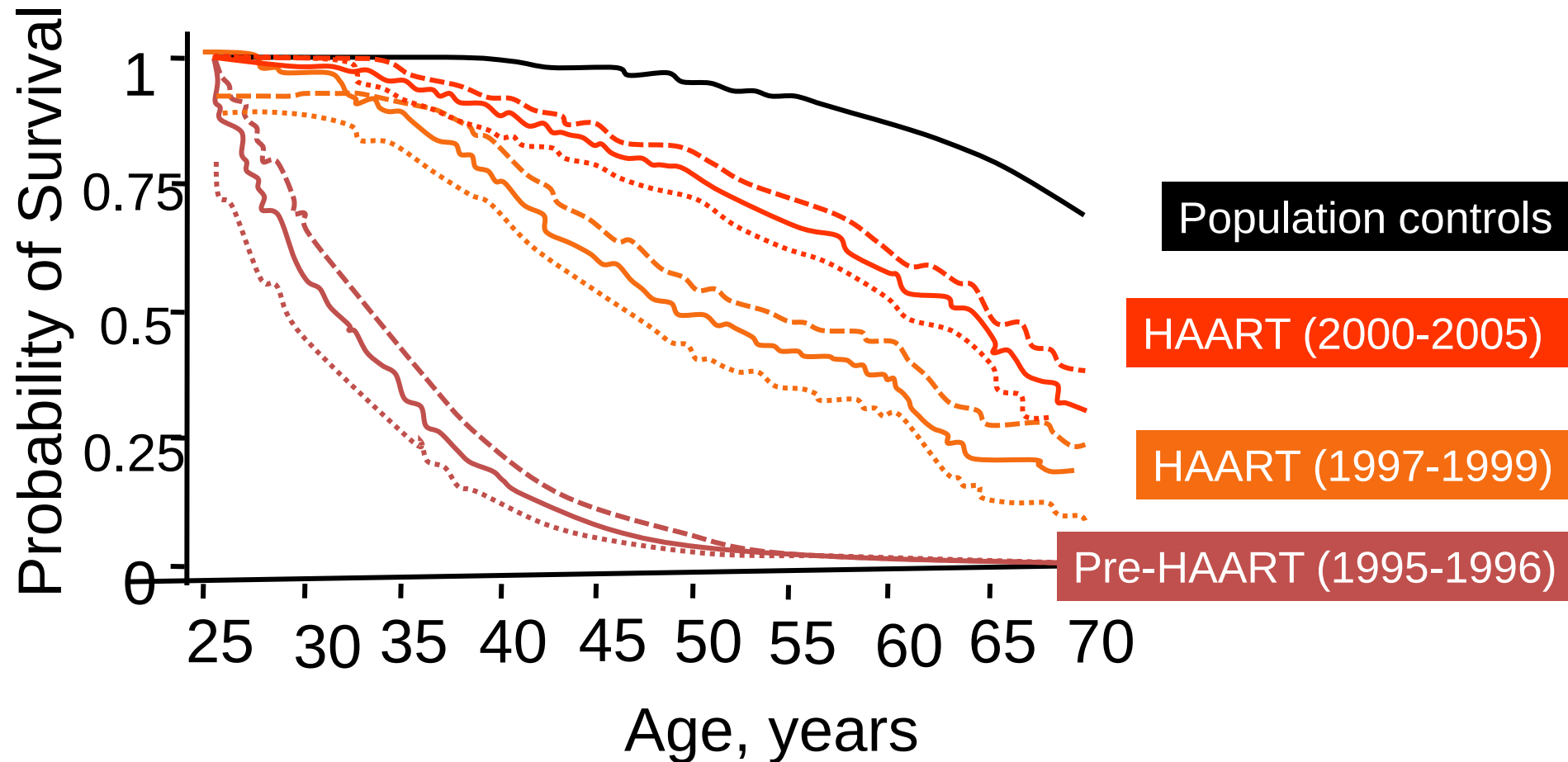


# **ERADICATION : PANORAMA DES PISTES DE RECHERCHE**

Dr Antoine Chéret  
SURMIV Tourcoing

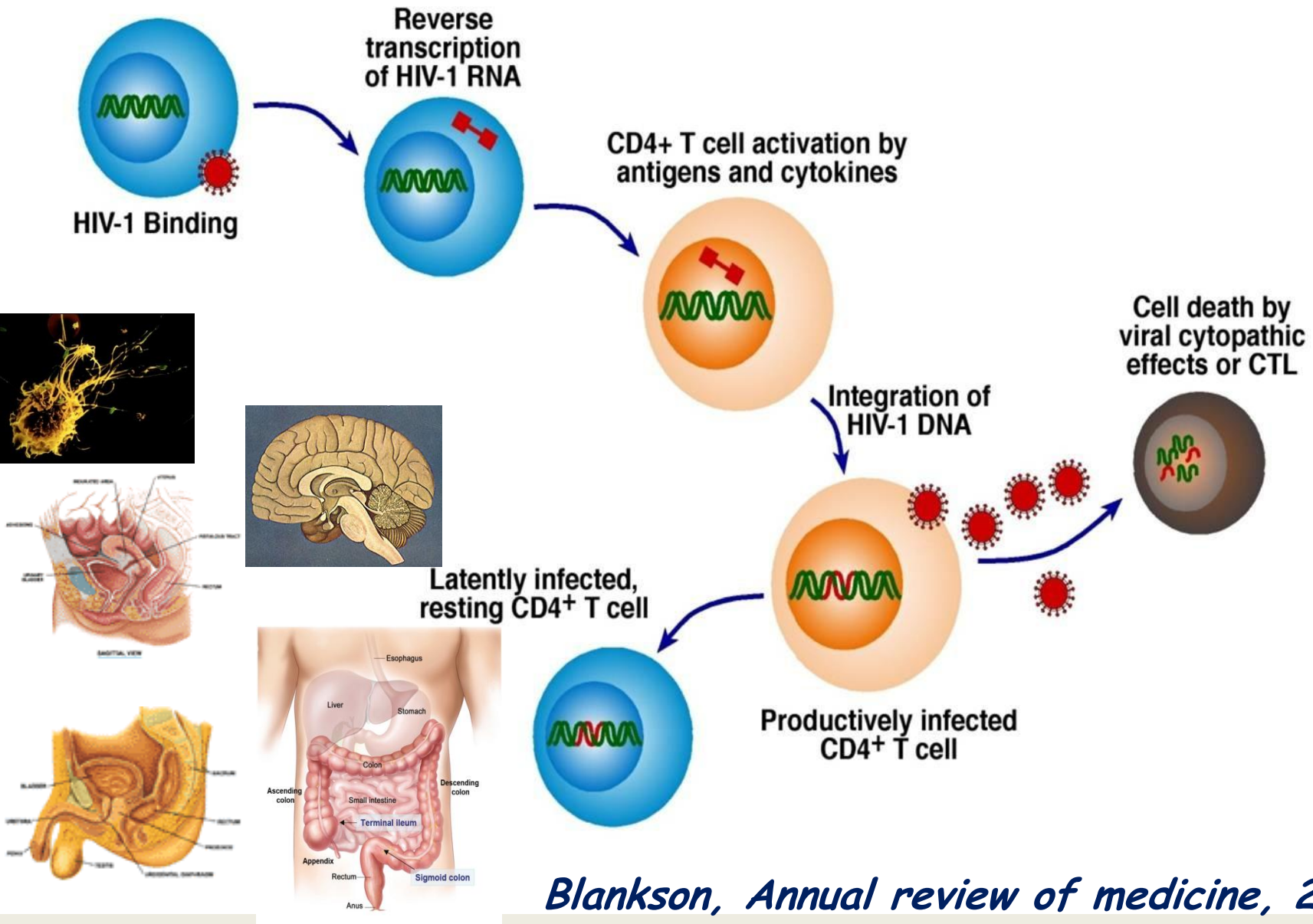
# Limite des antirétroviraux



Danish HIV Cohort study n=3990; HIV neg controls n=379,872

**Envisager l'éradication?**

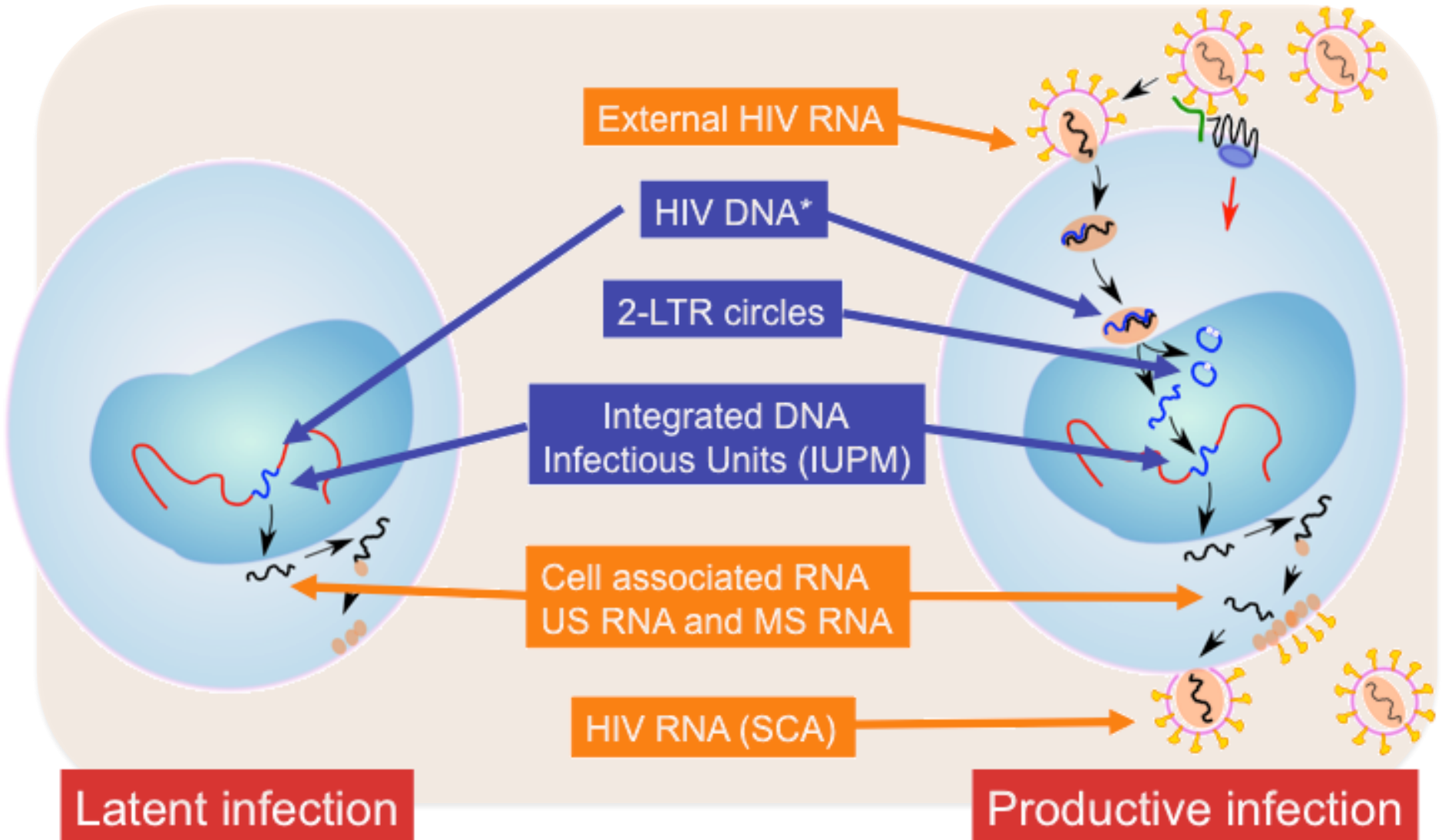
# Cycle et pathogénie du VIH



Sang



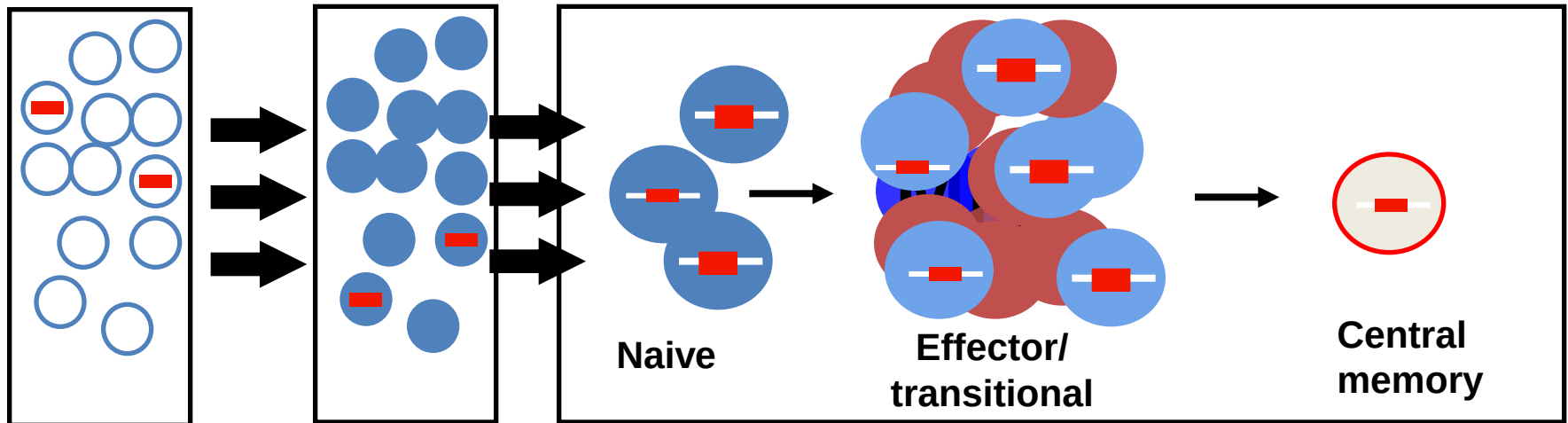
Réservoirs  
Tissulaires



# La Latence Virale est établie dans les différentes sous populations lymphocytaires

Moelle osseuse Thymus

Circulation périphérique/Tissus



Cellules  
multipotentes

Cellules  
Naïves T

Transitionnelle mémoire

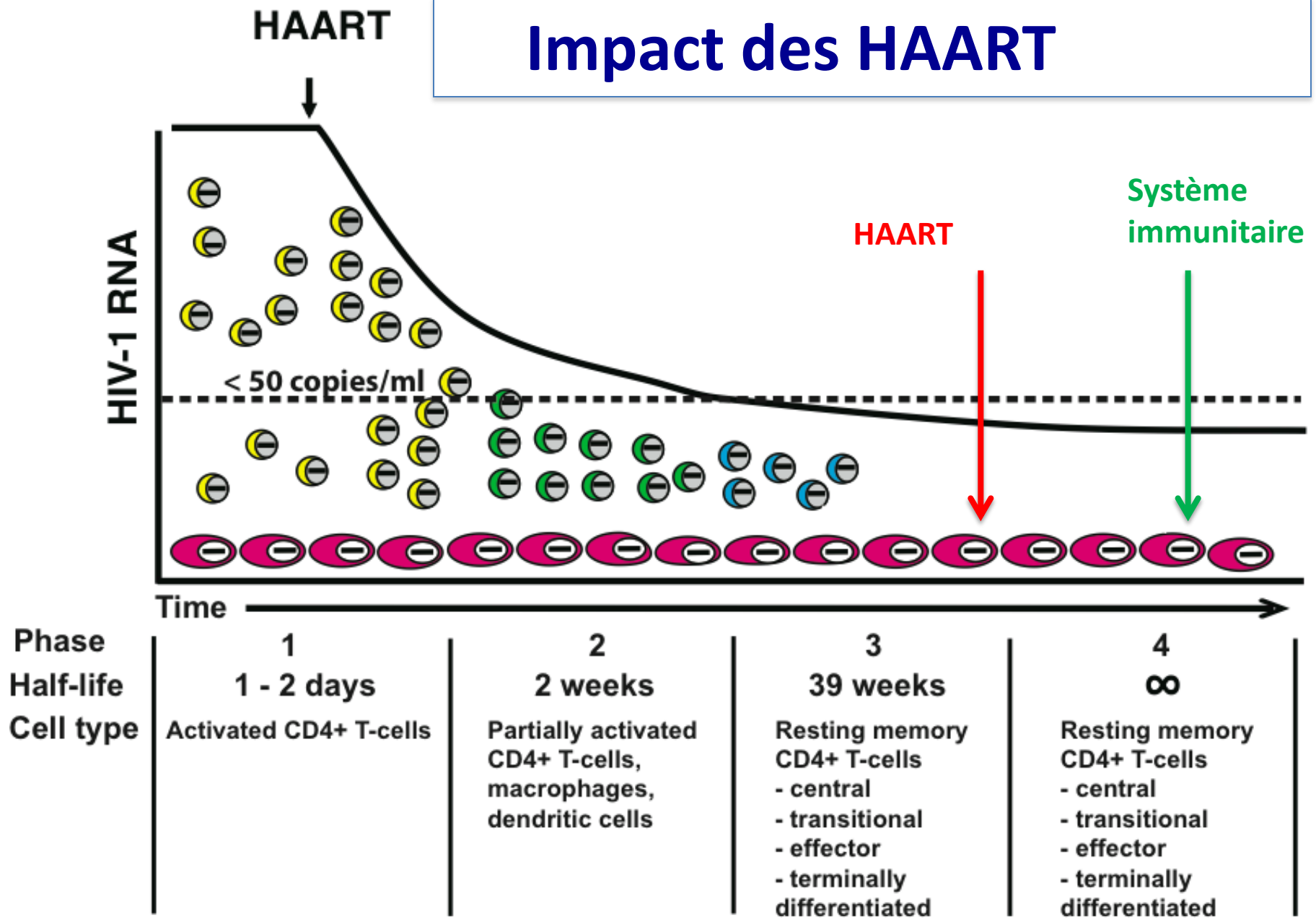
Centrale mémoire

**Latent réservoir**

**Longue demi-vie  
Prolifération**

Chun et al., *Nature* 1997; Finzi et al., *Science* 1997; Brooks et al., *Nat Med* 2001  
Chomont et al., *Nat Med* 2009; Dai et al., *J Virol* 2009; Carter et al., *Nat Med* 2010;;  
Wightman et al., *J Infect Dis* 2010, Descours, Vienna 2010.

# Impact des HAART



d'après S.Palmer

# Quelles stratégies pour cibler les réservoirs HIV?

**Améliorer la diffusion  
des médicaments dans  
les tissus profonds**

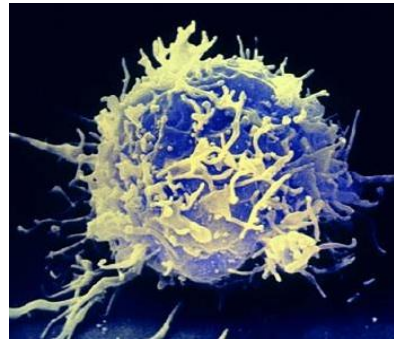
**Intensification des  
HAART**

**Augmenter les  
réponse immunitaires  
spécifiques**

**Immuno-  
modulateurs**

**Traitement par  
HAART intense et  
précoce**

**Débloquer les  
mécanismes de  
latence**



**Combinaison de différentes stratégies**



# Quelles stratégies pour cibler les réservoirs HIV?

**Améliorer la diffusion  
des médicaments dans  
les tissus profonds**

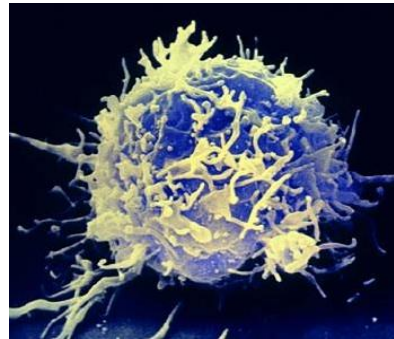
**Intensification des  
HAART**

**Augmenter les  
réponse immunitaires  
spécifiques**

**Immuno-  
modulateurs**

**Traitement par  
HAART intense et  
précoce**

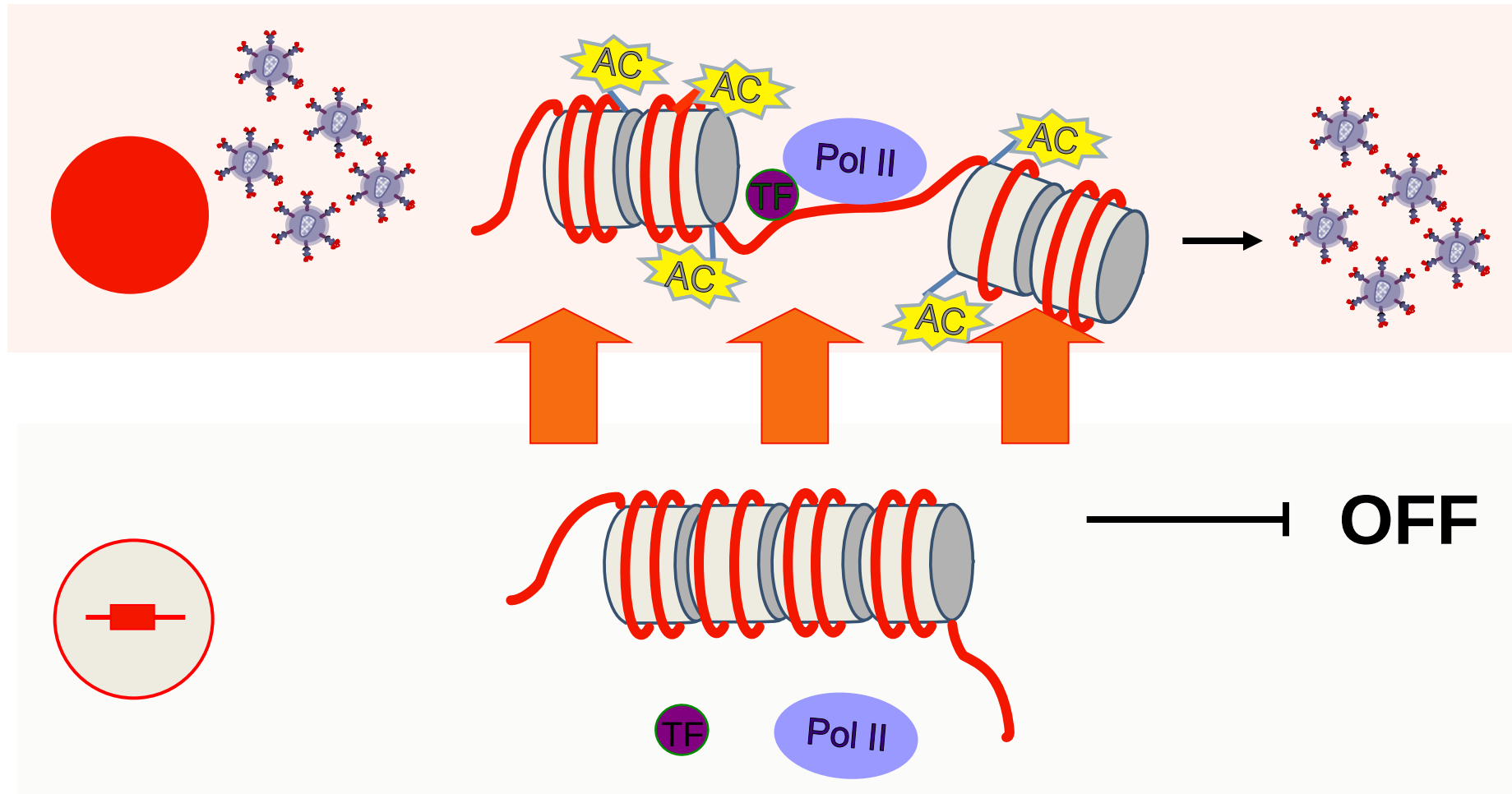
**Agir sur les  
mécanismes de  
latence**



**Combinaison de différentes stratégies**

**Activer la transcription virale**

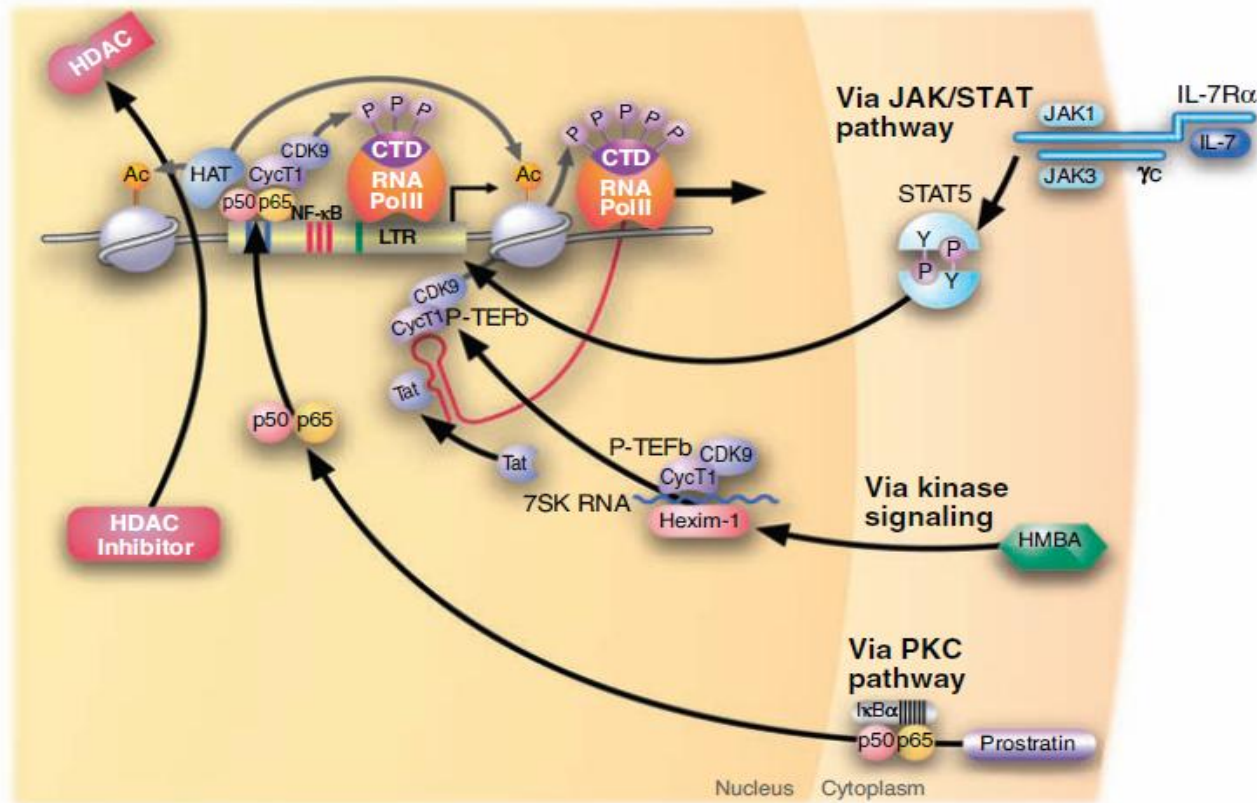
# Activer les gènes VIH "ON"



Bolden et al., *Nat Rev Drug Disc* 2006;5:769; Prince et al. *Clin Canc Res* 2009;15:3958;  
Contreras et al, *J Biol Chem* 2009; 284: 6782; Archin et al *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:207;  
Reuse et al., *PLos One* 2009;4:e6093; Burnett et al., *J Virol* 2010; 84: 5958-5974;

Pr Christine Rouzioux

# La thérapie épigénétique



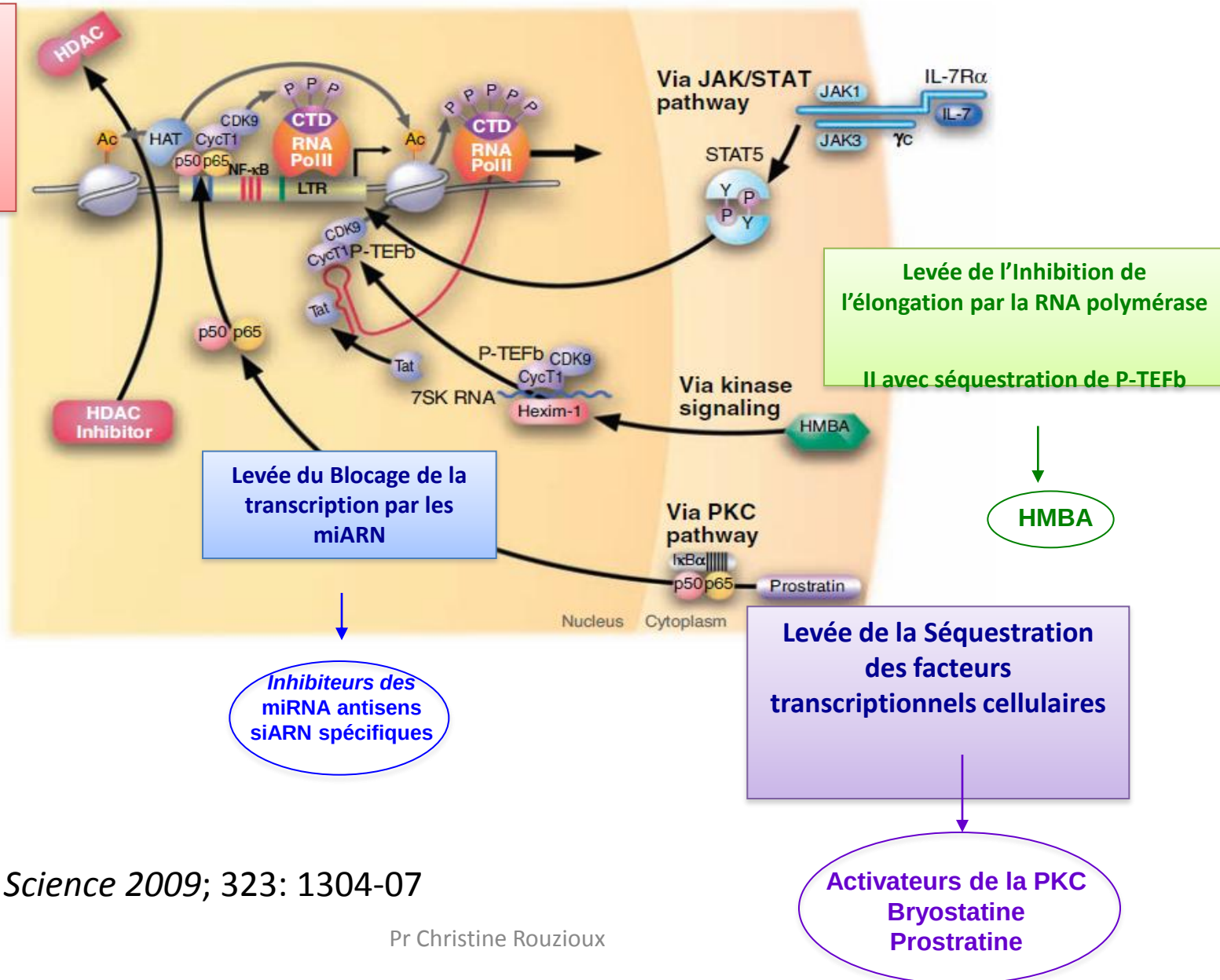
# La thérapie épigénétique

## Actions sur les Modifications épigénétiques :

Histone hypoacetylation  
Histone méthylation  
Méthylation de l'ADN

### Inhibiteurs d'HDACs

SAHA  
Acide valproïque  
Chaetocine  
5- aza-dc



Richman DD, *Science* 2009; 323: 1304-07

Pr Christine Rouzioux

# La thérapie épigénétique

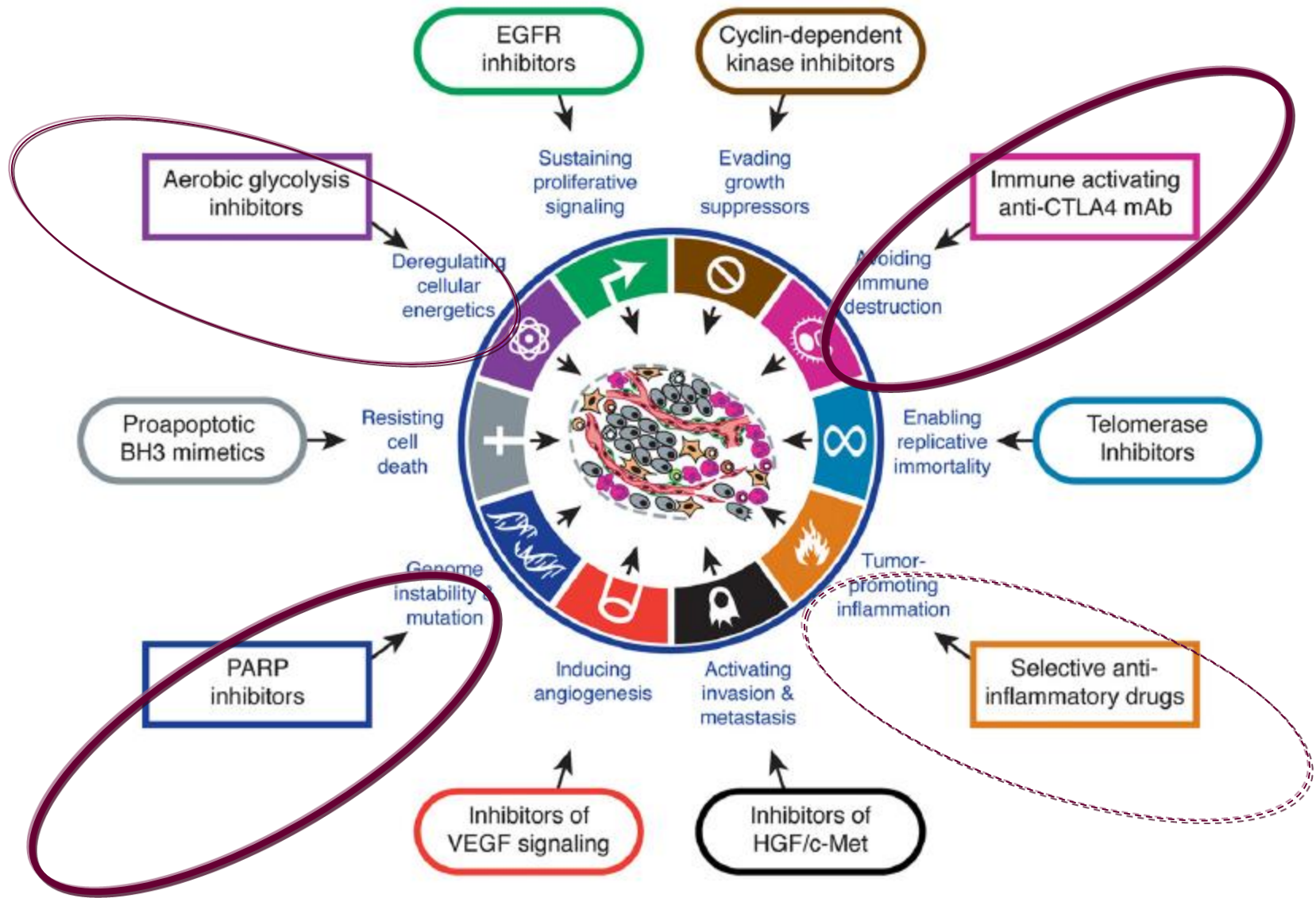
*Certains cancers résultent d'altérations épigénétiques régulant anormalement l'expression des gènes suppresseurs des tumeurs*

## **Un exemple dans le cancer de poumon**

*(Juergens et al, Cancer Discovery dec 2011)*

Essai de phase 1-2: cancer du poumon  
azacitidine + entinostat: inhibiteur de méthylation de l'ADN, inhibiteur de désacétylation des histones  
Une bithérapie qui peut permettre de restaurer l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs

Résultats +++ chez quelques patients

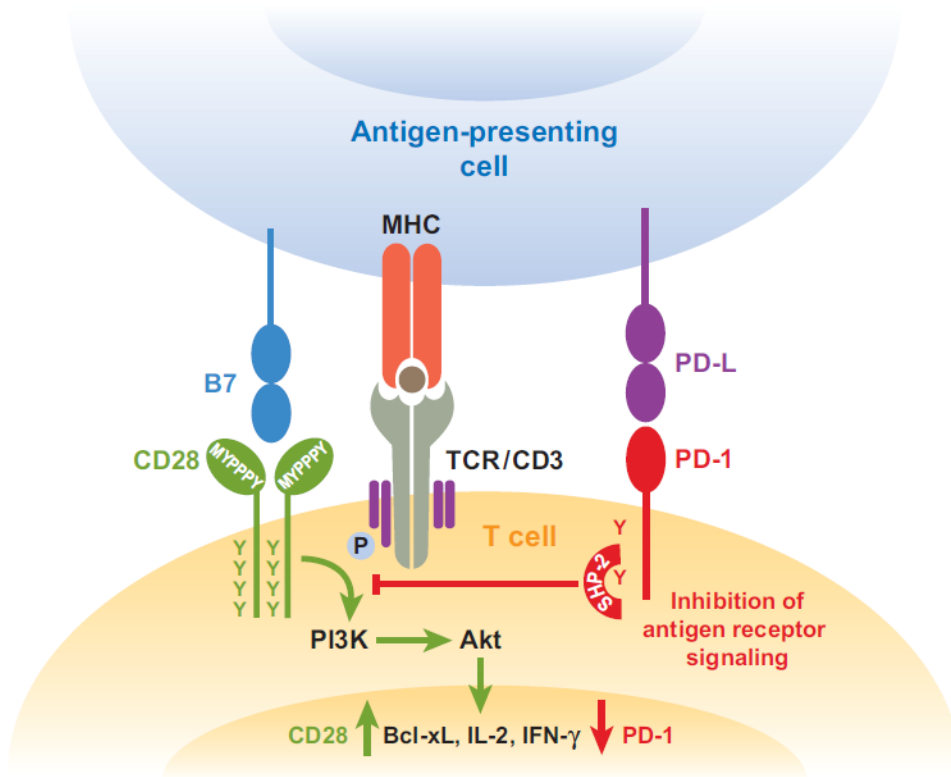


## The New Generation of drugs in Cancers

*Hanahan D and Weinberg R Cell 2011*



# Voie de régulation négative PD-1



M Keir, Annu Rev Immunol, 2008

- PD-1 : membre de la famille des régulateurs des cellules T CD28/CTLA-4

- PD-1 est exprimé sur les T CD4 and T CD8 cellules B et myeloidescells, monocytes and DC

- 2 ligands connus pour PD-1: PD-L1 and PD-L2, massivement exprimés sur APCs.

- PD-1 et ses ligands régulent négativement la réponse immunitaire

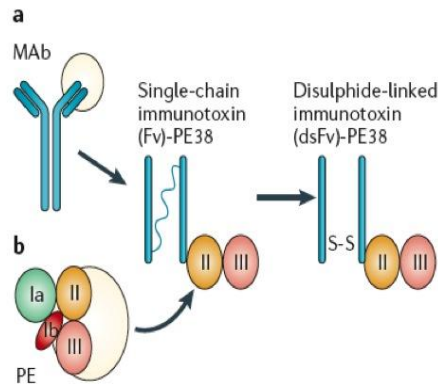
- PD-1/PD-L1 interaction inhibe l'activation, l'expansion et l'acquisition de facteurs antiviraux des TCD8 (L. Trautmann et al, Nat. Med, 2006 – Day et al. Nature 2006)

- Inhibition de la voie des TCR, inhibition globale des fonctions lymphocytaires



**Tuer les cellules latentes**

# Recently Completed and Ongoing Immunotoxin Clinical Trials



| Antigen targeted                           | Disease                                             | Immunotoxin and characteristics                                                        | Clinical benefit/responses                                                                                                                                                    | Side-effects                        | Clinical status                                                | Refs         |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------|
| IL2 (denileukin diftitox); IL2 fused to DT | CTCL, CLL and NHL                                   | DAB389IL2                                                                              | 10% CR and 20% PR in patients with CTCL; 33% PR in patients with CLL; and 7% CR, 18% PR in patients with NHL (phase II study)                                                 | VLS and allergic reactions          | DAB389IL2 approved by FDA for CTCL treatment                   | 16–19        |
| CD25 (subunit of IL2)                      | HCL, CLL, ATL, CTCL and NHL                         | Anti-tac(scFv)-PE38 (LMB-2); Fv portion of anti-CD25 antibody fused to PE              | 20 (out of 35) patients received a dose >60 µg per kg per cycle, resulting in 7 PRs and 1 CR (phase I study)                                                                  | Fever and transaminase elevations   | Phase II ongoing for HCL, CLL and CTCL at the NCI              | 23,24        |
| CD25                                       | HD                                                  | RFT5-dgA; anti-CD25 antibody linked to deglyco-sylated ricin-A-chain                   | 2 PRs in 27 patients (phase I study)                                                                                                                                          | VLS, fatigue and myalgia            |                                                                | 27,29, 31,68 |
| CD22                                       | HCL, CLL and NHL                                    | RFB4(dsFv)-PE38 (BL22); disulphide linked Fv portion of anti-CD22 antibody fused to PE | 19 CRs and 6 PRs in 31 treated patients with HCL (phase I study)                                                                                                              | HUS (reversible)                    | Phase II studies for HCL and CLL open at NCI                   | 34,35        |
| GMCSFR                                     | AML                                                 | DT388-GMCSF; GMCSF fused to DT                                                         | 1 CR and 2 PRs in 31 treated patients (phase I study)                                                                                                                         | Liver toxicity                      |                                                                | 39           |
| Lewis Y                                    | Adenocarcinomas                                     | LMB-1; MAb B3 chemically attached to truncated PE                                      | 1 CR, 1 PR and 3 minor responses in 35 treated patients (phase I study)                                                                                                       | VLS secondary to endothelial damage |                                                                | 44           |
| Lewis Y                                    | Adenocarcinomas                                     | B3(Fv)-PE38 (LMB-7); single chain Fv of MAb B3 fused to PE                             | Not yet reported                                                                                                                                                              | Gastritis and renal toxicity        |                                                                | *            |
| Lewis Y                                    | Adenocarcinomas                                     | B3(dsFv)-PE38 (LMB-9); disulphide stabilized Fv of MAb B3 fused to PE                  | Not yet reported                                                                                                                                                              | Renal toxicity                      |                                                                | *            |
| Lewis Y                                    | Adenocarcinomas                                     | BR96(sFv)-PE40 (SGN-10); BR96 scFv fused to PE40                                       | Minor response in 1 out of 42 patients (phase I study)                                                                                                                        | GI (nausea, vomiting and diarrhoea) |                                                                | 46,69, 70    |
| Mesothelin                                 | Mesotheliomas, ovarian cancer and pancreatic cancer | SS1(dsFv)-PE38 (SS1P); anti-mesothelin Fv fused to PE38                                | Anti-tumour responses were seen in some patients using a continuous infusion (completed) and bolus schedule (ongoing) (phase I studies)                                       | Pleuritis                           | Planned NCI phase II studies in combination with chemo-therapy | 52,53        |
| IL4                                        | Solid tumours that express IL4R and glioblastomas   | IL4(38-37)-PE38KDEL (NBI-3001)                                                         | Systemic administration — no response noted in 12 evaluable patients (phase I study); unacceptable level of toxicity in local therapy for glioblastoma (phase I and II study) | Liver toxicity                      |                                                                | 54,56, 57    |
| IL13                                       | Glioblastomas                                       | IL13-PE38QQR                                                                           | Local tumour perfusion                                                                                                                                                        |                                     | Phase III                                                      | 61,71        |
| IL13                                       | Renal cell                                          | IL13-PE38QQR                                                                           |                                                                                                                                                                               |                                     | Abandoned                                                      |              |
| EGFR                                       | Glioblastomas                                       | TP-38; TGFα fused to PE38                                                              | Local tumour perfusion                                                                                                                                                        |                                     | Phase II                                                       | 58,60        |

# INHIBER LA TRANSCRIPTION

Antiviral Research 89 (2011) 43–53



Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/antiviral](http://www.elsevier.com/locate/antiviral)



## Long-term inhibition of HIV-1 replication with RNA interference against cellular co-factors

Julia J.M. Eekels<sup>a</sup>, Dirk Geerts<sup>b</sup>, Rienk E. Jeeninga<sup>a</sup>, Ben Berkhout<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Experimental Virology, Department of Medical Microbiology, Center for Infection and Immunity Amsterdam, Academic Medical Center of the University of Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands

<sup>b</sup> Department of Human Genetics, Academic Medical Center of the University of Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands

© The American Society of Gene Therapy

*original article*

## Lentiviral Vector Design for Multiple shRNA Expression and Durable HIV-1 Inhibition

Olivier ter Brake<sup>1</sup>, Karen 't Hooft<sup>1</sup>, Ying Poi Liu<sup>1</sup>, Mireille Centlivre<sup>1</sup>, Karin Jasmijn von Eije<sup>1</sup> and Ben Berkhout<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Experimental Virology, Department of Medical Microbiology, Center for Infection and Immunity Amsterdam (CINIMA), Academic Medical Center of the University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

# restaurer

nature  
biotechnology

Human hematopoietic stem/progenitor cells modified  
by zinc-finger nucleases targeted to *CCR5* control  
HIV-1 *in vivo*

Nathalia Holt<sup>1</sup>, Jianbin Wang<sup>2</sup>, Kenneth Kim<sup>2</sup>, Geoffrey Friedman<sup>2</sup>, Xingchao Wang<sup>3</sup>, Vanessa Taupin<sup>3</sup>,  
Gay M Crooks<sup>4</sup>, Donald B Kohn<sup>4</sup>, Philip D Gregory<sup>2</sup>, Michael C Holmes<sup>2</sup> & Paula M Cannon<sup>1</sup>

# Conclusion

## **Eradication / stérilisation :**

Éliminer toutes les cellules infectées

- Activation des cellules infectées = mort
- Cibler le provirus : prostratine, HDAC.... Associés aux ARV (bloquer l'infection de nouvelles cellules)

**« Shock and kill »**

## **REMISSION :** Modèle du cancer et **HIV controllers**

- Rendre l'infection non évolutive
- Réduire les réservoirs au maximum
- Bloquer l'expression des gènes
- Préserver le système immunitaire: TT très précoce

**Patients VISCONTI : PTC**

Pr christine Rouzioux

Ethique  
limite expérimentale