

Monodosis

SE VISLUMBRA LA POSIBILIDAD DE CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La farmacoterapia actualmente disponible frente a la infección por VIH-1 ha permitido que los pacientes, con una enfermedad sin cura y que hace solo unas décadas veían limitada enormemente su expectativa y calidad de vida, puedan llevar a cabo una *vida normal*. A pesar de los avances introducidos, el tratamiento antirretroviral (TAR) no es curativo o erradicador ni está exento de problemas, entre otros la necesidad de una estricta adherencia (requiere la toma diaria de medicamentos por vía oral) o el alto riesgo de interacciones farmacológicas con otros tratamientos concomitantes. Por ello, además de las investigaciones sobre una posible vacuna, se siguen explorando nuevas vías de tratamiento.

Cabe destacar a este respecto la publicación de los resultados (Julg *et al.*, 2022) de un pequeño estudio de fase 1 dividido en dos partes. Una primera con diseño monocéntrico, doble ciego, de escalada de dosis y controlado con placebo, que ha investigado la administración intravenosa del anticuerpo PGDM1400 específico frente al glicano-V2 del virus, solo o en combinación con el anticuerpo PGT121 específico frente al glicano-V3 en 24 adultos sin infección por VIH. La segunda parte consistió en un estudio abierto y multicéntrico, en que se administró concomitantemente a 5 adultos con infección por VIH no tratada una combinación de los dos anticuerpos anteriores junto a un tercer anticuerpo dirigido frente al sitio de unión a las células CD4, llamado VRC07-523LS. Sus resultados revelan que el novedoso anticuerpo PGDM1400 es seguro y bien tolerado hasta dosis de 30 mg/kg, cuando se administra solo y también

combinado con PGT121 y VRC07-523LS. Una sola infusión intravenosa de cada uno de los tres anticuerpos (20 mg/kg) permitió reducir los niveles de ARN viral en plasma en los individuos virémicos hasta un máximo de $2,04 \cdot \log_{10}$ copias/ml de media; sin embargo, se observó rebote de la viremia tras 20 días desde la administración. Cuando se analizaron *in vitro* las muestras de los virus resistentes, se verificó una resistencia entre parcial y completa a PGDM1400 y PGT121, pero conservaban susceptibilidad a VRC07-523LS.

Más recientes y prometedores son los datos obtenidos en otro estudio clínico con un diseño similar al ya descrito, en que se investigó el papel de la inmunización pasiva con dos anticuerpos neutralizantes VIH-específicos de amplio espectro, llamados 3BNC117 y 10-1074. En una primera parte aleatorizada, doble ciega y controlada por placebo, se incluyeron 14 pacientes con VIH que habían iniciado el TAR en la fase inicial de su infección. La administración de hasta 8 infusiones de la mezcla de anticuerpos en un periodo de 28 semanas tuvo una buena tolerabilidad (no se asociaron reacciones adversas graves), y permitió una completa supresión de la viremia durante un periodo de hasta 43 semanas tras la interrupción del tratamiento, habida cuenta de que no se detectaron variantes virales resistentes a los anticuerpos en el momento basal. Ninguno de los 7 pacientes del grupo experimental tuvo que reiniciar el TAR en las 28 semanas posteriores al tratamiento, frente a 6 de los 7 pacientes (87%) en el grupo placebo; la mediana del tiempo sin TAR fue de 39,6 semanas y 9,4 semanas, respectivamente. En una segunda parte abierta y de un solo brazo, que incluyó a 5 pacientes naïve al TAR con control virémico, se observó una potente supresión viral con la mezcla de anticuerpos, pero solo 2 participantes mantuvieron la supresión completa

durante 42 semanas tras la infusión, mostrándose el tratamiento ineficaz en quienes tenían virus resistentes a uno o a ambos anticuerpos experimentales.

Estos hallazgos están en línea con la evidencia previamente disponible, que sugería que el tratamiento antiviral con anticuerpos monoclonales o duales se relaciona con escape viral, pero ponen de manifiesto el potencial de las asociaciones de amplio espectro de anticuerpos neutralizantes. Finalmente, cabe destacar que otro interesante trabajo (Nahmad *et al.*, 2022) ha evidenciado que las técnicas de ingeniería genética pueden ya adaptarse para la modificación específica de células B en laboratorio –transfección por vectores adenoasociados–, que posteriormente puedan ser administradas *in vivo* para secretar grandes cantidades de anticuerpos neutralizantes específicamente dirigidos frente al VIH, lo cual acerca la plausibilidad de futuros tratamientos de inmunoterapia como alternativas terapéuticas con mejor régimen posológico –administraciones más espaciadas en el tiempo– para esta infección.

Julg B, Stephenson KE, Wagh K, Tan SC, Zash R, Walsh S *et al.* Safety and antiviral activity of triple combination broadly neutralizing monoclonal antibody therapy against HIV-1: a phase 1 clinical trial. *Nat Med.* 2022; 28(6): 1288-96. DOI: 10.1038/s41591-022-01815-1.

Nahmad AD, Lazzarotto CR, Zelikson N, Kustin T, Tenuta M, Huang D *et al.* *In vivo* engineered B cells secrete high titers of broadly neutralizing anti-HIV antibodies in mice. *Nat Biotechnol.* 2022. DOI: 10.1038/s41587-022-01328-9.

Sneller MC, Blazkova J, Justement JS, Shi V, Kennedy BD, Gittens K *et al.* Combination anti-HIV antibodies provide sustained virological suppression. *Nature.* 2022; 606(7913): 375-81. DOI: 10.1038/s41586-022-04797-9.