

6 de outubro a
1º de dezembro
de 2016

>> CURSO ONLINE<<

AVANÇOS NA ATENÇÃO INTEGRAL AOS PACIENTES COM HIV/AIDS

ORGANIZA



GESTÃO
EDUCATIVA,
INFORMÁTICA
E LOGÍSTICA



Cura da infecção crônica pelo HIV

Ricardo Sobhie Diaz

Professor Associado e Livre Docente

Chefe do Laboratório de Retrovirologia

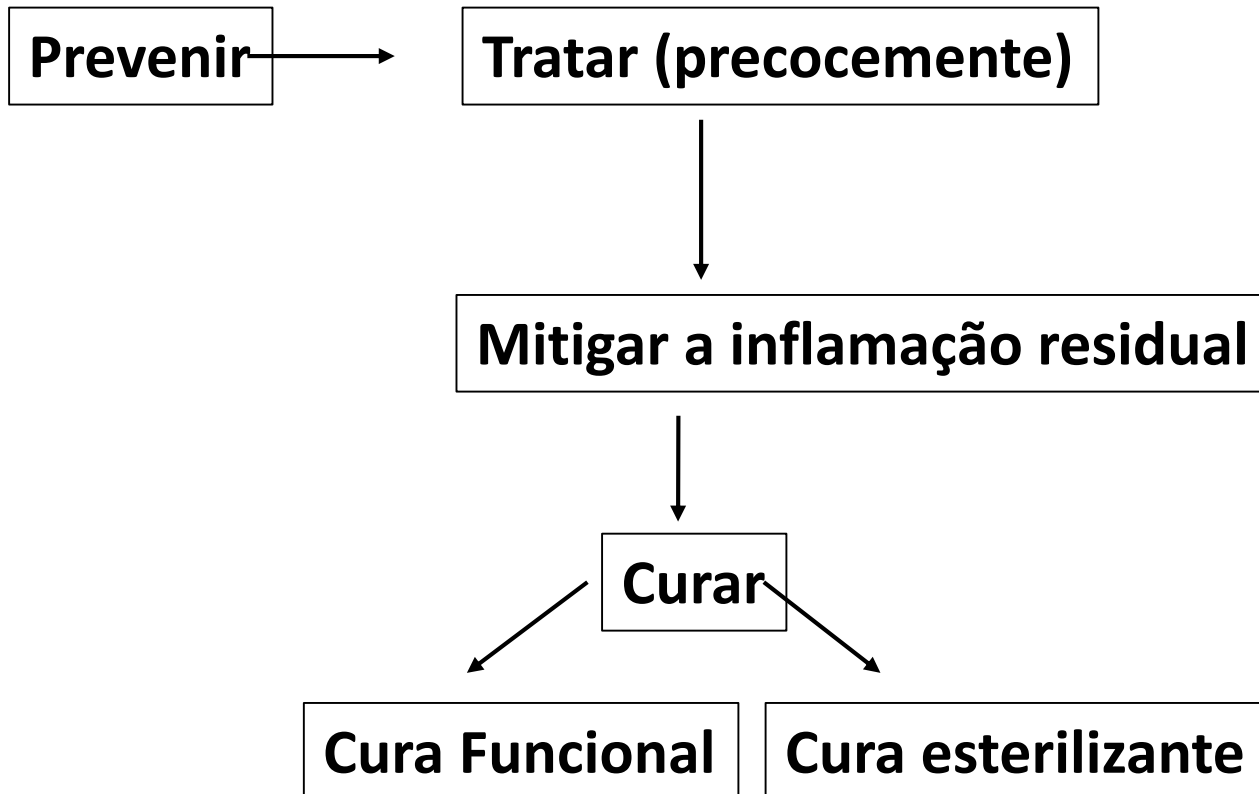
Disciplina de Infectologia

Escola Paulista de Medicina

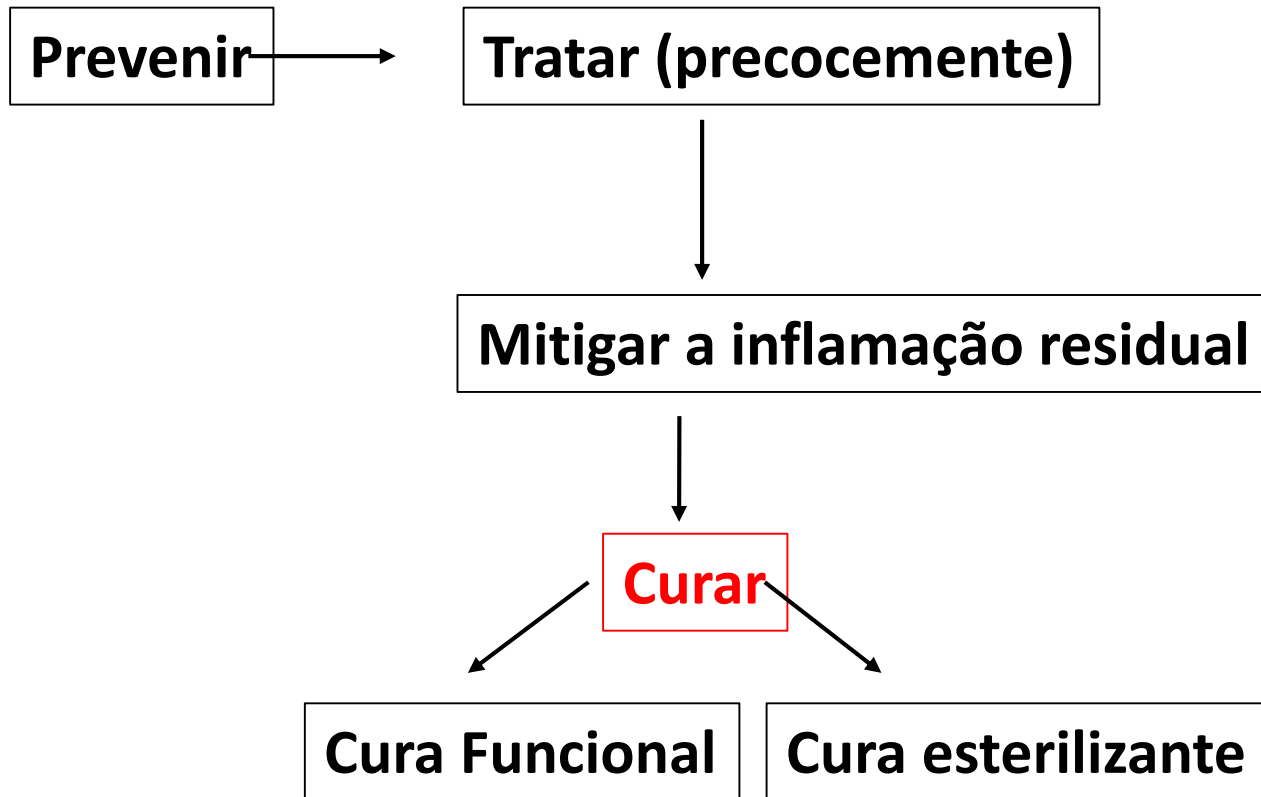
Universidade Federal de São Paulo

E Laboratório Centro de Genomas, São Paulo, Brasil

Os desafios do HIV/AIDS



Os desafios do HIV/AIDS



Por que precisamos erradicar o HIV de uma pessoa infectada?

- **O tratamento é para toda a vida**
 - Toxicidade cumulativa
- Expectativa de vida diminuída em HIV+
- Tratamento não elimina degeneração somática causada pelo HIV
- Desenvolvimento de vacina é improvável

Por que precisamos erradicar o HIV de uma pessoa infectada?

- O tratamento é para toda a vida
 - Toxicidade cumulativa
- **Expectativa de vida diminuída em HIV+**
- Tratamento não elimina degeneração somática causada pelo HIV
- Desenvolvimento de vacina é improvável

Expectativa de vida em pacientes infectados com HIV em tratamento

	CD4 Nadir		
	< 100	100-200	>200
Expectativa de vida (com 20 anos)	32	42	50

Dependendo de quando começa a TARV, a expectativa de vida é de 10 a 30 anos menor do que aquela de pacientes não infectados.

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

Por que precisamos erradicar o HIV de uma pessoa infectada?

- O tratamento é para toda a vida
 - Toxicidade cumulativa
- Expectativa de vida diminuída em HIV+
- **Tratamento não elimina degeneração somática causada pelo HIV**
- Desenvolvimento de vacina é improvável

Eventos em pacientes HIV (+) tratados vs. controles HIV (-) pareados pela idade

- Doença cardiovascular [1-4]
- Câncer (não-AIDS)
- Fraturas ósseas/osteopenia [5,6]
- Disfunção ventricular esquerda
- Insuficiência hepática [7]
- Insuficiência renal
- Disfunção cognitiva [8]
- Fragilidade [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. *AIDS*. 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. *AIDS*. 2007;21:617-623. 7. Odden MC, et al. *Arch Intern Med*. 2007;167:2213-2219. 8. McCutchan JA, et al. *AIDS*. 2007;21:1109-1117. 9. Desquilbet L, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1279-1286

Por que precisamos erradicar o HIV de uma pessoa infectada?

- O tratamento é para toda a vida
 - Toxicidade cumulativa
- Expectativa de vida diminuída em HIV+
- Tratamento não elimina degeneração somática causada pelo HIV
- **Desenvolvimento de vacina é improvável**

Cura esterilizante

Cura funcional

Cura esterilizante

Cura funcional



Modelo das DIP

Cura esterilizante



Modelo das DIP

Cura funcional



Modelo do Câncer

Cura esterilizante



Modelo das DIP



Caso do transplante MO

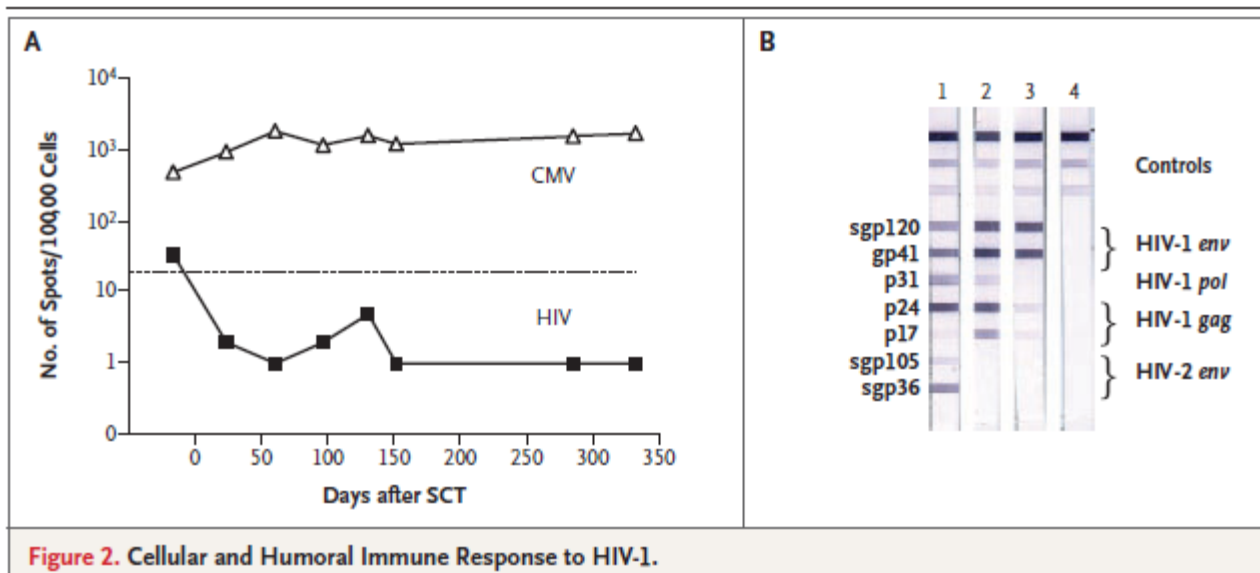
Cura funcional



Modelo do Câncer

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.



2.9% de CXCR4 usando vírus antes do transplante

O conceito está provado!

Cura esterilizante



Modelo das DIP



Caso do transplante MO

Cura funcional

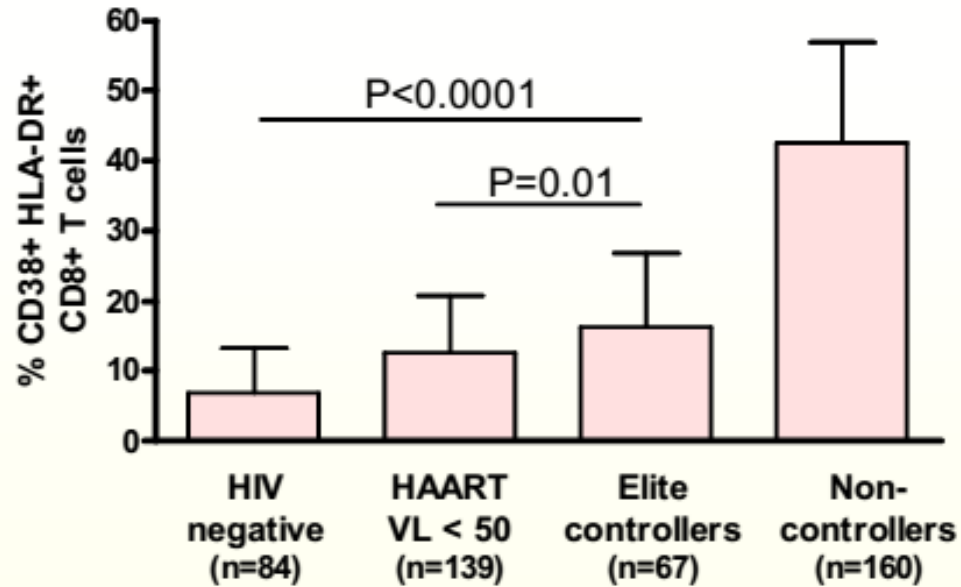


Modelo do Câncer



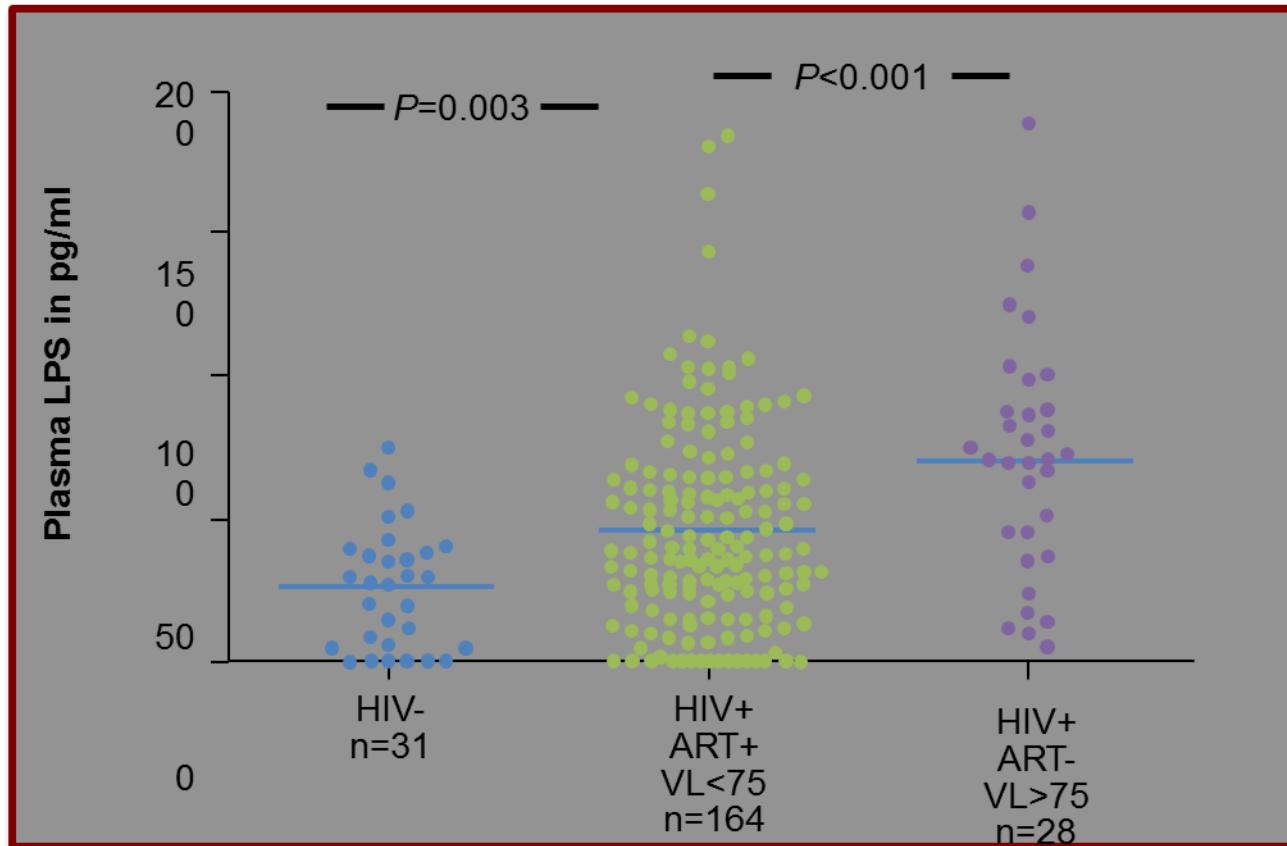
Controladores de elite

Ativação Celular e supressão viral



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

Translocação bacteriana é alta em controladores de elite, revelando dano na mucosa intestinal!

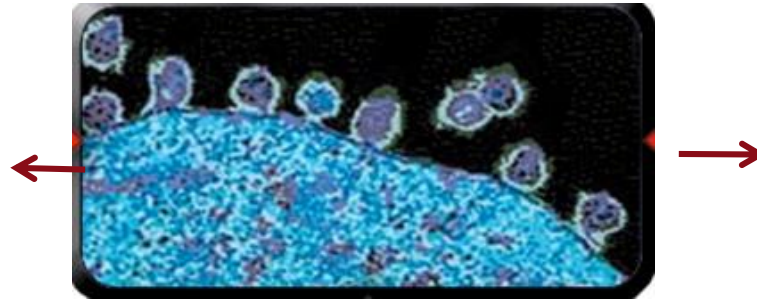


Jiang W, et al. *J Infect Dis*. 2009;199:1177-1185.

Controlar naturalmente a infecção pelo HIV é uma situação clínica boa, mas não uma condição completamente benigna.

Por que o tratamento atual não erradica o vírus?

A potência do tratamento é limitada



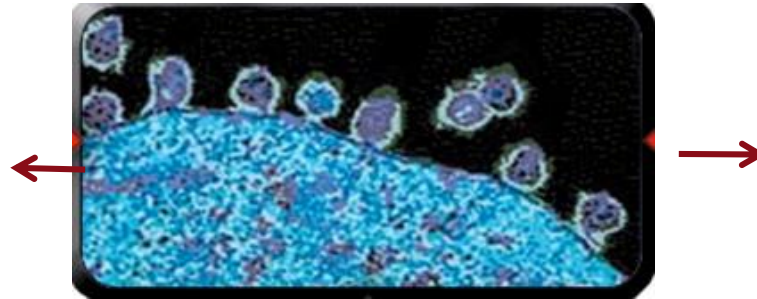
O vírus se aloja em santuários



O vírus/célula entram em latência.

Por que o tratamento atual não erradica o vírus?

A potência do tratamento é limitada

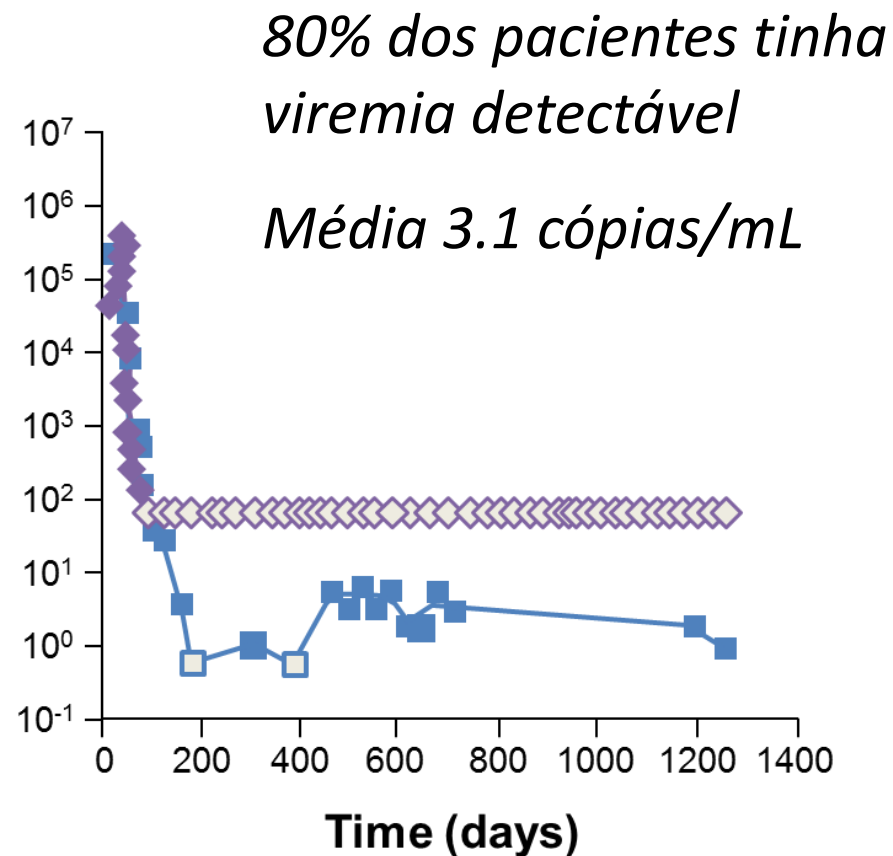
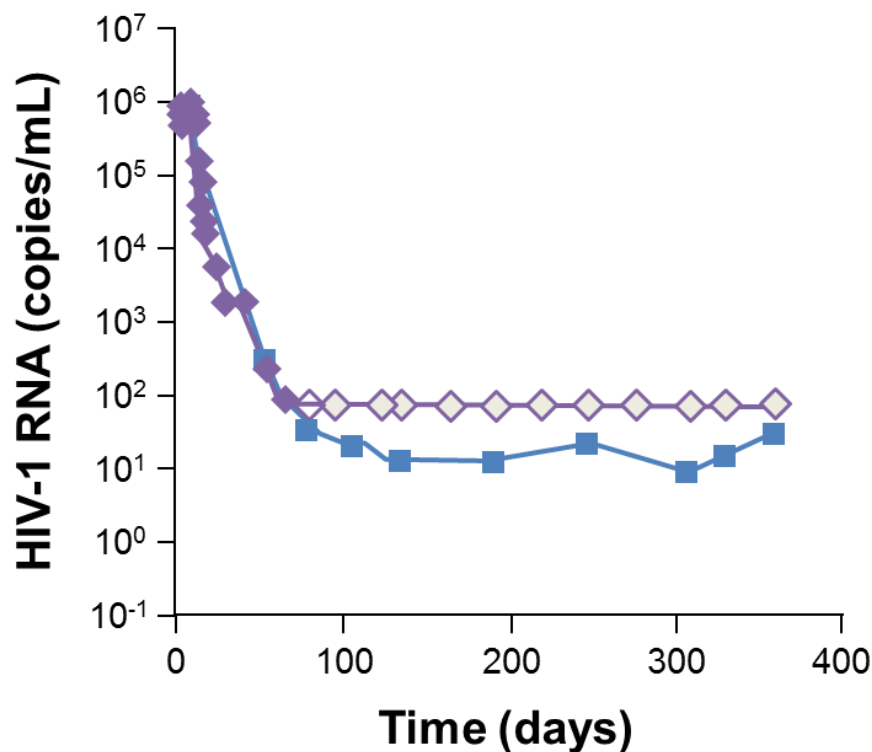


O vírus se aloja em santuários



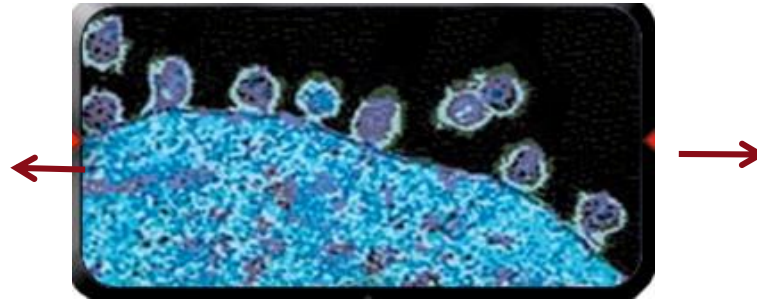
O vírus/célula entram em latência.

A viremia de baixo nível <75 cópias/mL é comum durante a supressão viral aparente com HAART N=130



Por que o tratamento atual não erradica o vírus?

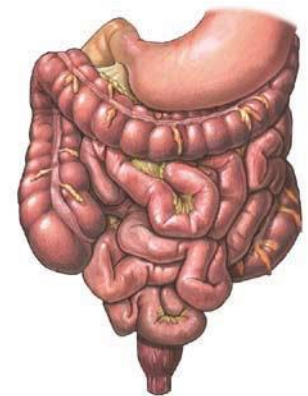
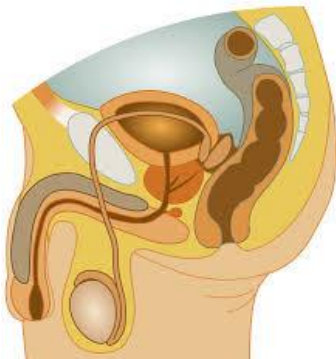
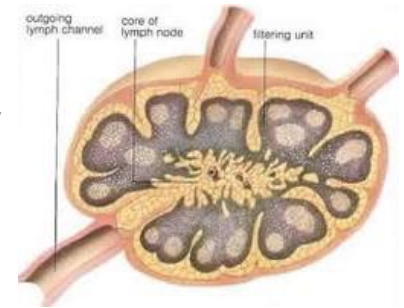
A potência do tratamento é limitada



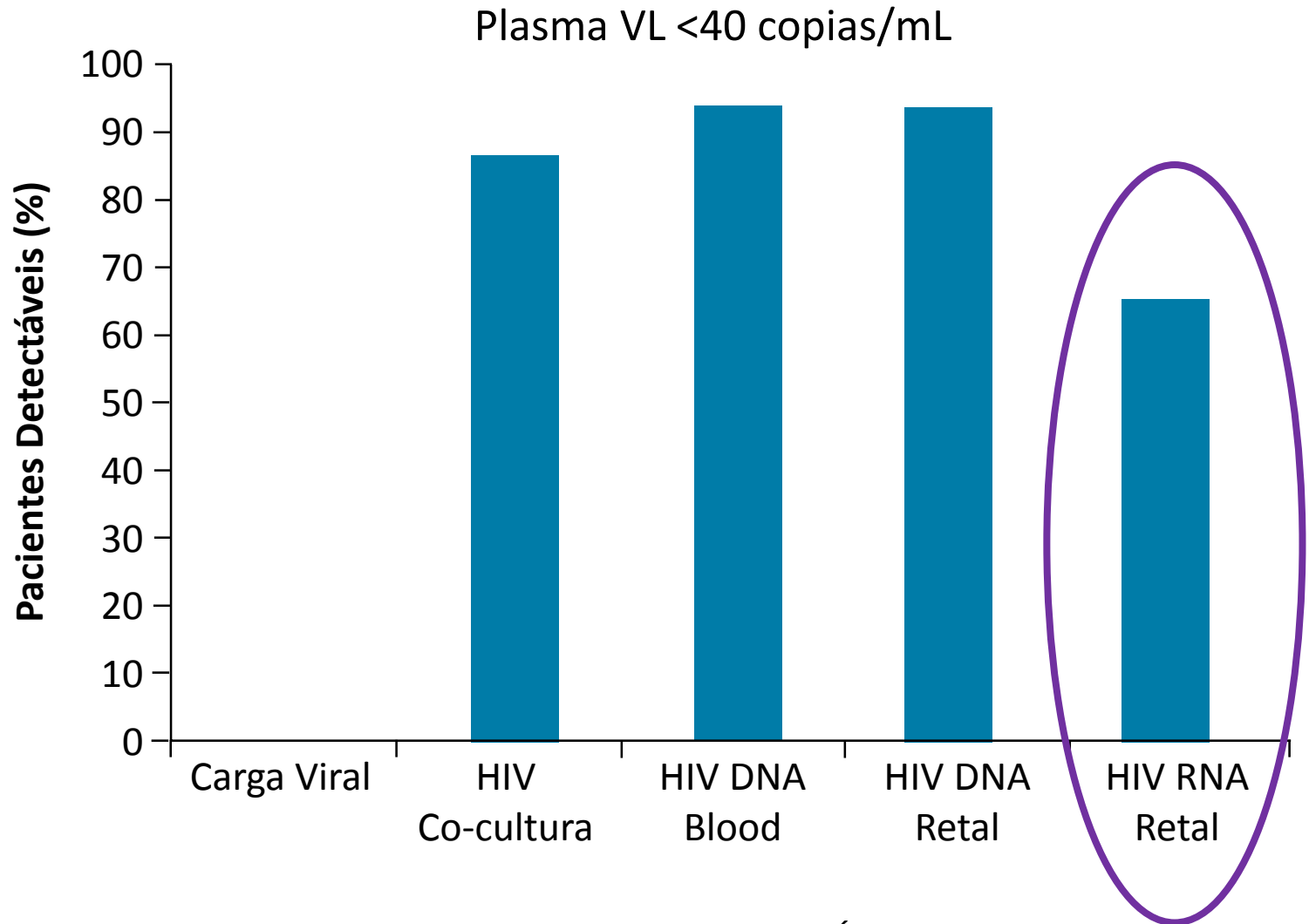
O vírus se aloja em santuários

O vírus/célula entra em latência.

Quais são os santuários do HIV?



HIV RNA também é detectável no tecido retal durante a HAART “Supressiva”



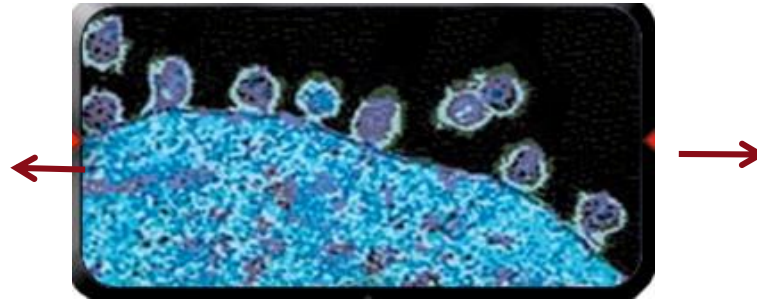
N=40.

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

MATERIAL USO EXCLUSIVO DA CLASSE MÉDICA

Por que o tratamento atual não erradica o vírus?

A potência do tratamento é limitada



O vírus se aloja em santuários



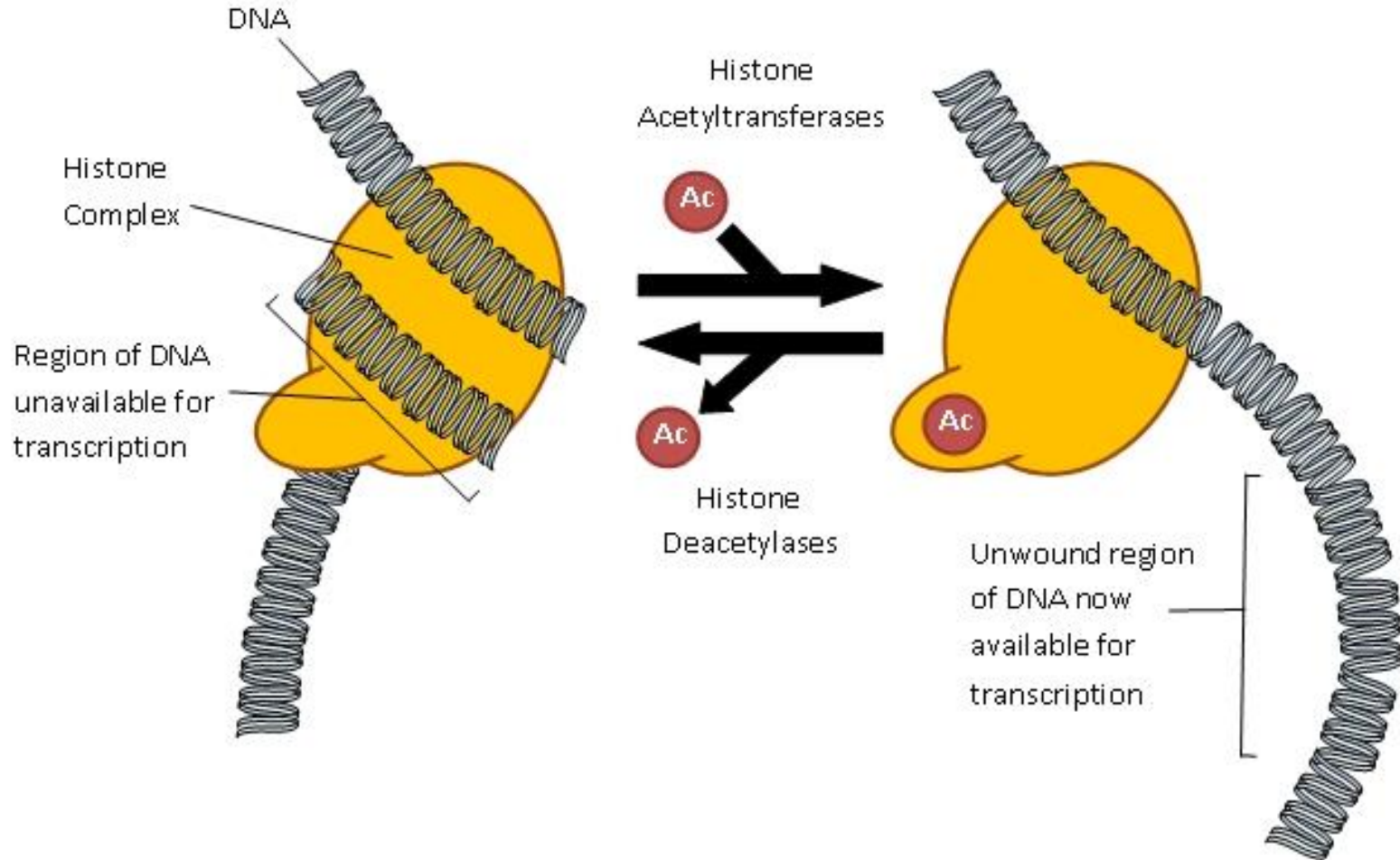
O vírus/célula entra em latência.

Estabelecimento de latência

Interação entre portador e HIV.

- Alguns fatores do portador (ex.: NFkB e NFAT, PTEFB)
- Fatores epigenéticos (HDACs e CpG metiltransferase)
- Alguns fatores virais (Tat)

Inibidores das deacetilases histônicas

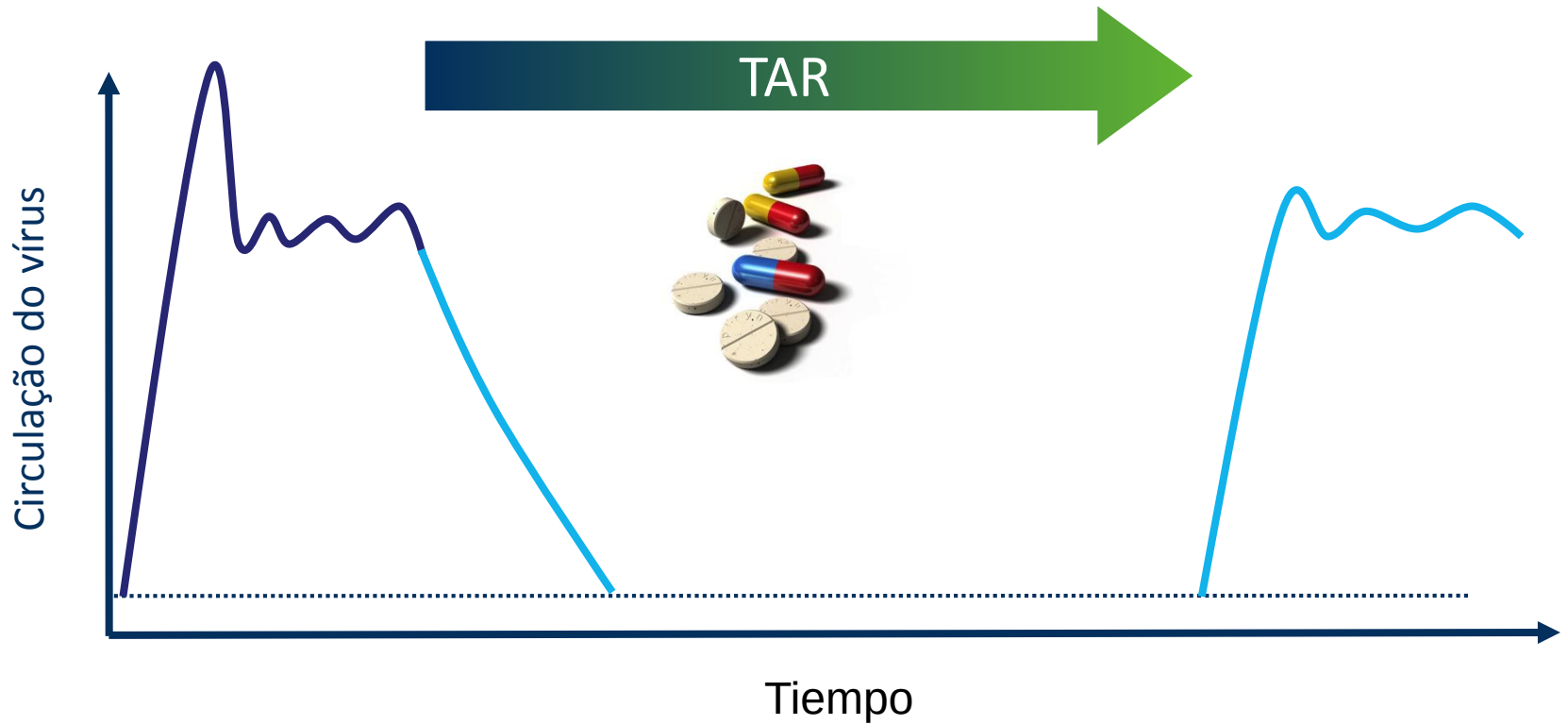


Histone Deacetylase Inhibitors for Purging HIV-1 from the Latent Reservoir

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

A TARV não erradica o HIV

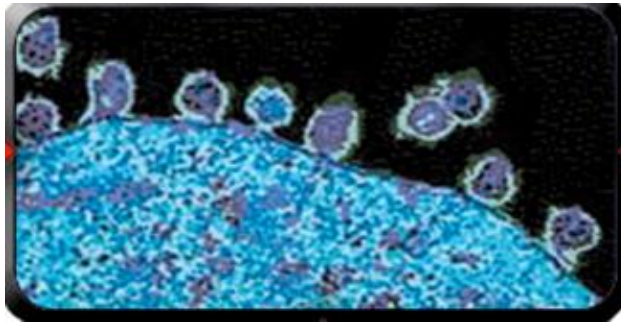


➤ **O HIV persiste durante a TARV**

N. Chomont, IAS 2015

Existe alguma saída?

Redução da replicação
residual do HIV

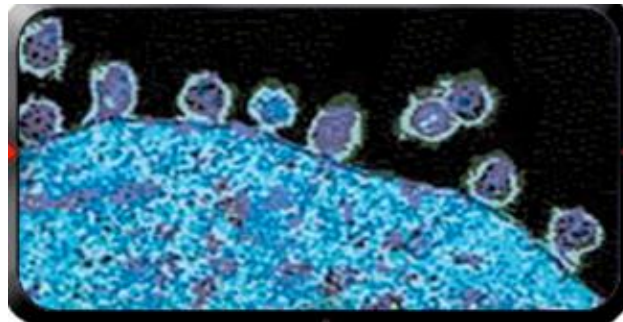


Existe alguma saída?

**Intensificação do
tratamento**



**Redução da replicação
residual do HIV**

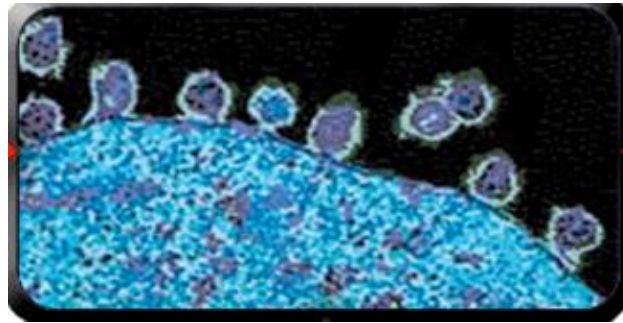


Existe alguma saída?

**Intensificação do
tratamento**

**Redução da replicação
residual do HIV**

**Restrição da
quantidade de células
com infecção latente**



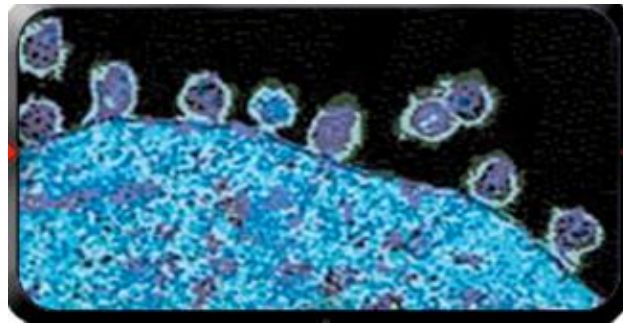
Existe alguma saída?

**Intensificação do
tratamento**

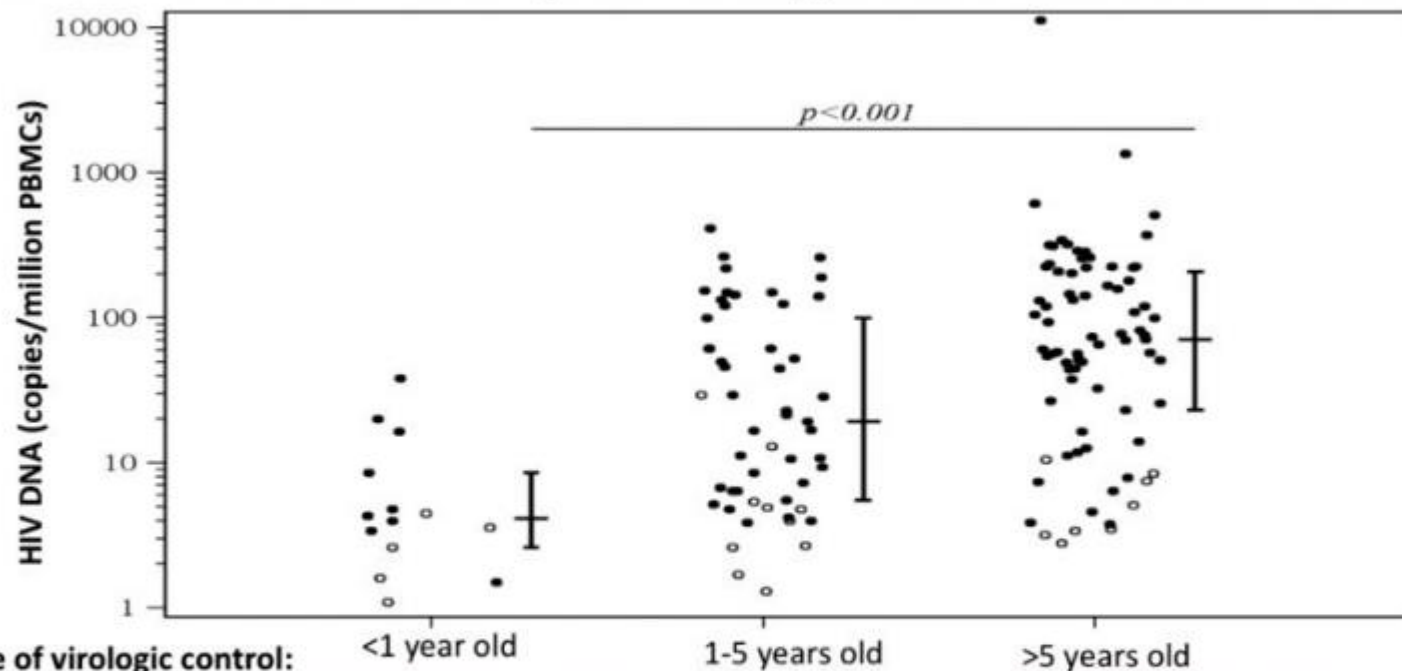
**Redução da replicação
residual do HIV**

**Restrição da
quantidade de células
com infecção latente**

Tratamento precoce



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



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]

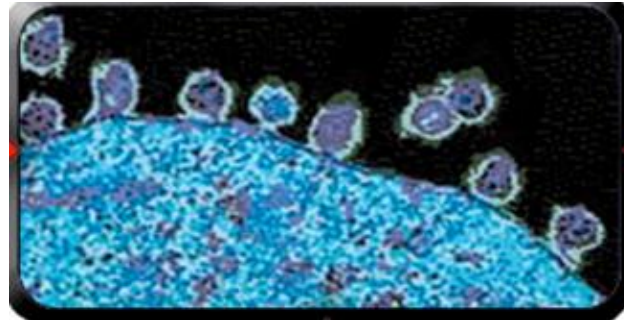
Persaud D et al 21st CROI , March 2014

Existe alguma saída?

Intensificação do
tratamento

Redução da replicação
residual do HIV

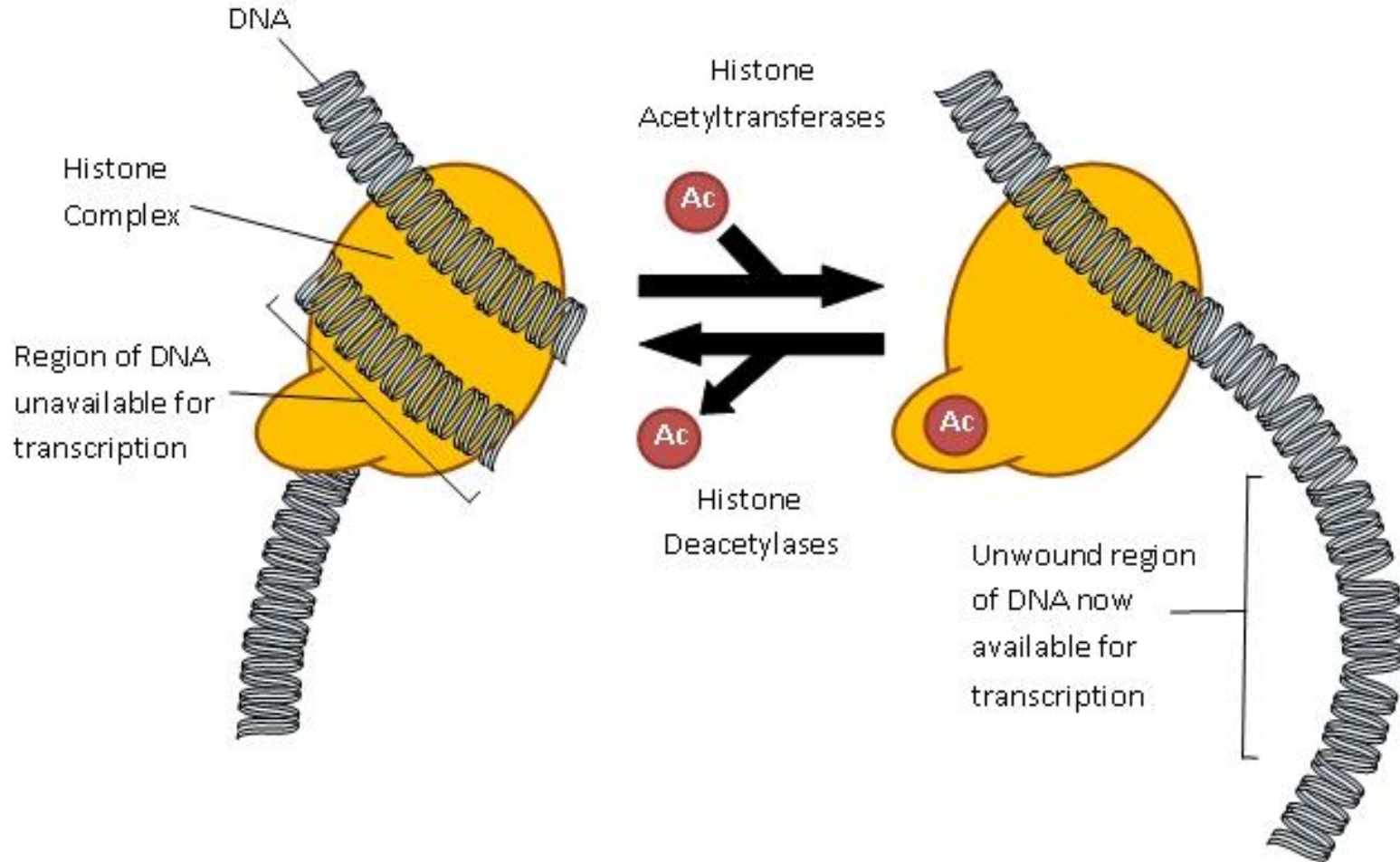
Restrição da
quantidade de células
com infecção latente



Eliminação das células
com infecção latente

Estímulo da
replicação viral
(*purging*)

Inibidores das deacetilases histônicas



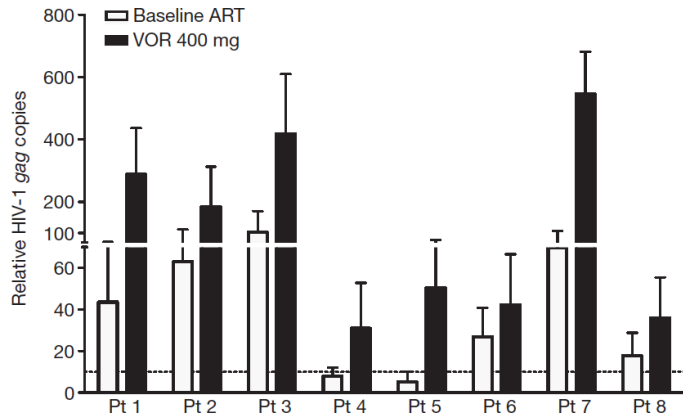
Histone Deacetylase Inhibitors for Purging HIV-1 from the Latent Reservoir

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

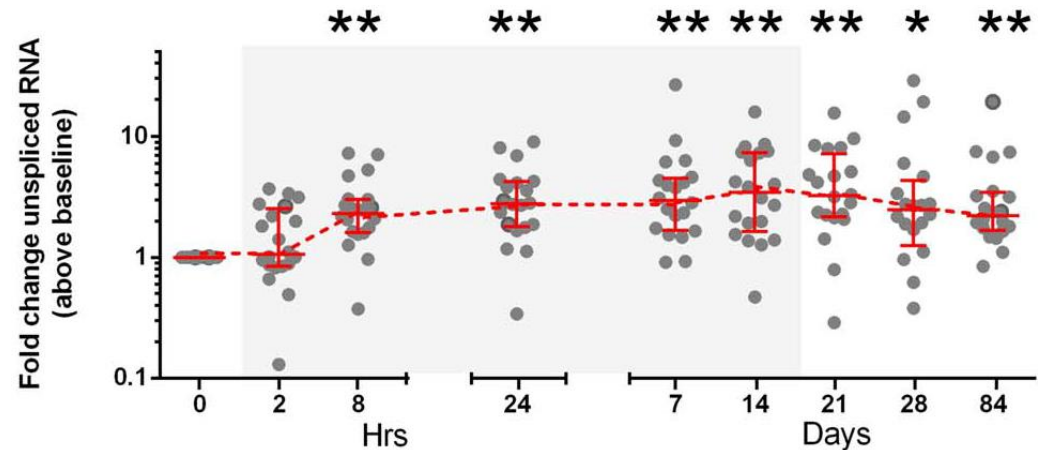
Shay Matalon,¹ Thomas A Rasmussen,² and Charles A Dinarello¹

Interrupção da latência ao vivo

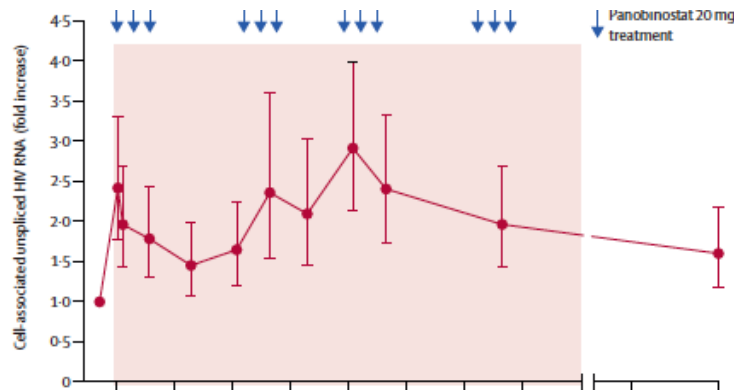
vorinostat – única dose



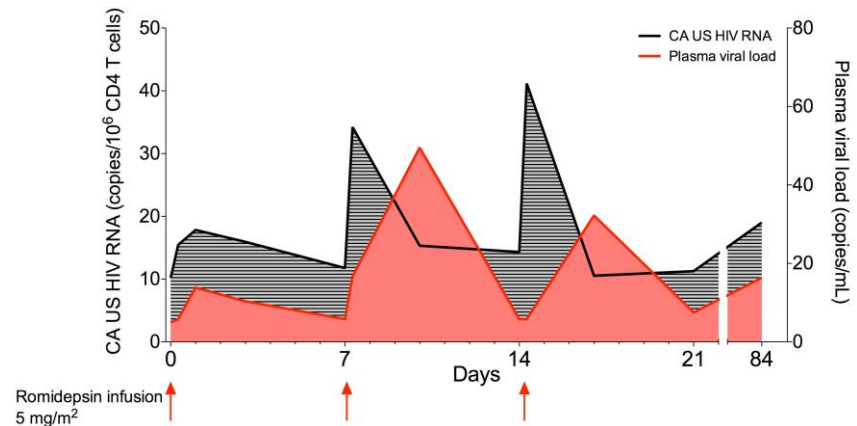
vorinostat – doses múltiplas



panobinostat – doses múltiplas



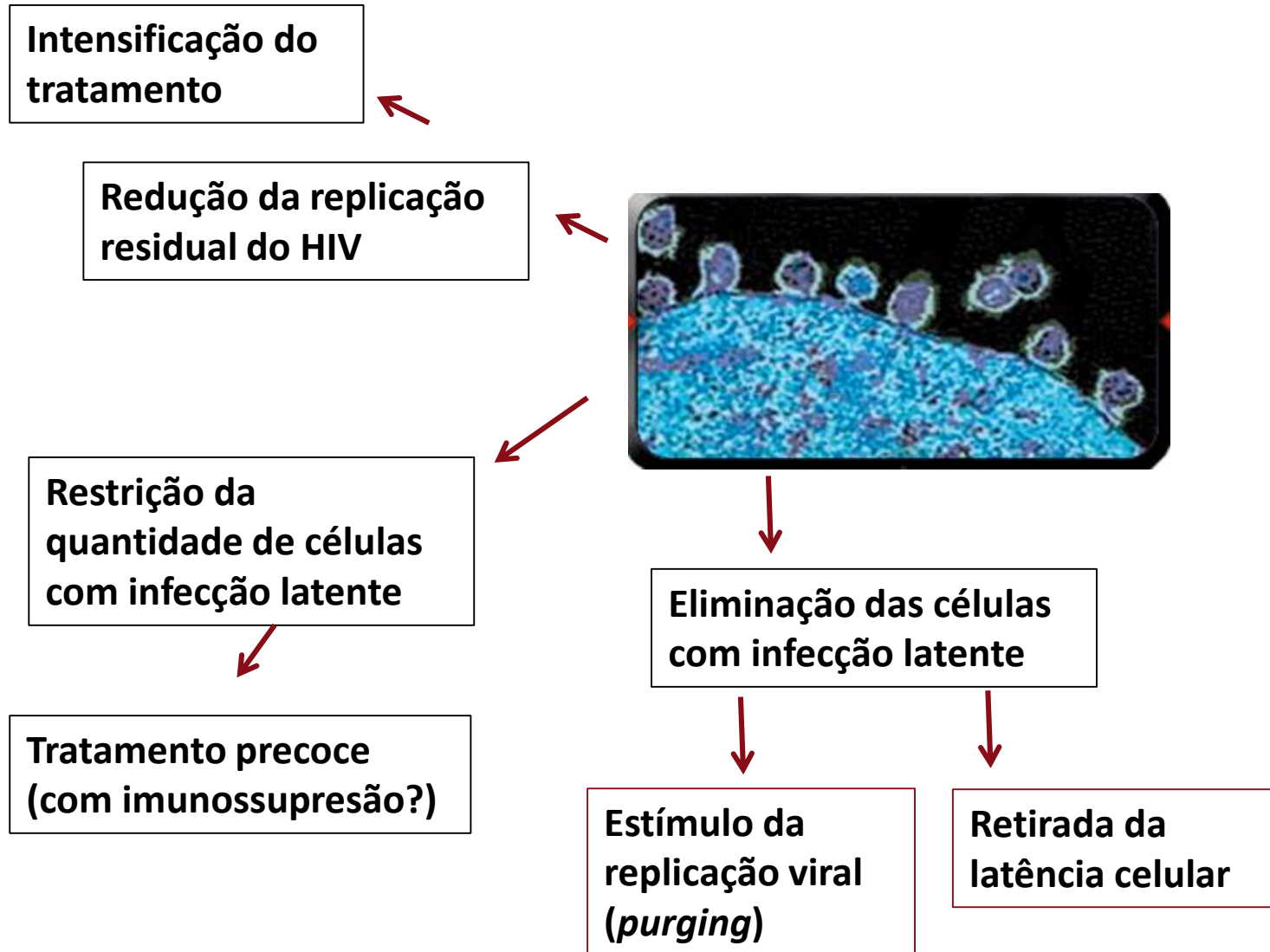
romidepsin – doses múltiplas



➤ Os medicamentos antilátência induzem a transcrição de HIV em células infectadas...

N. Chomont, IAS 2015

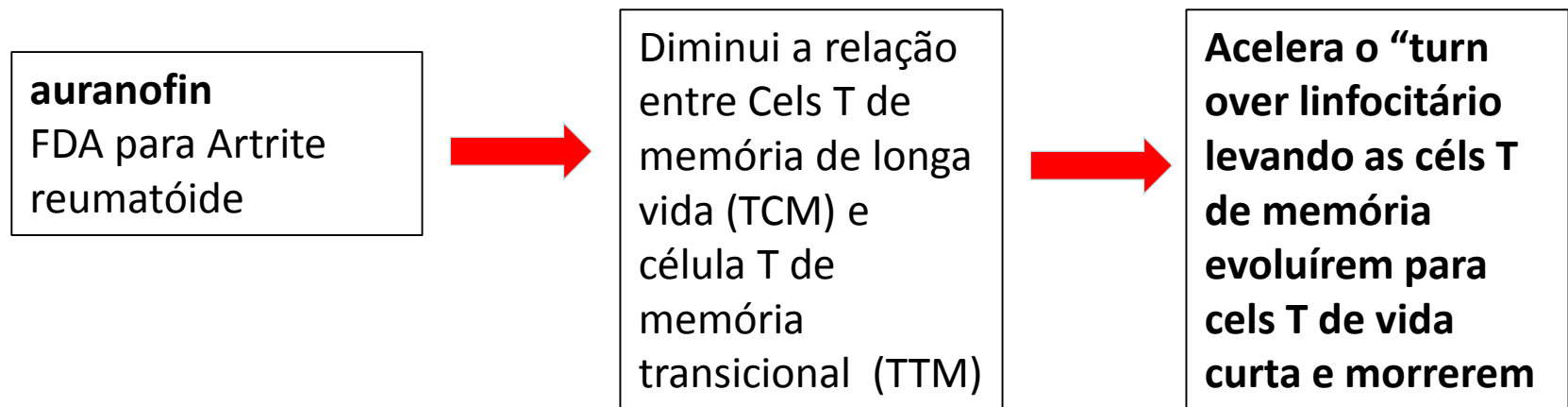
Existe alguma saída?



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

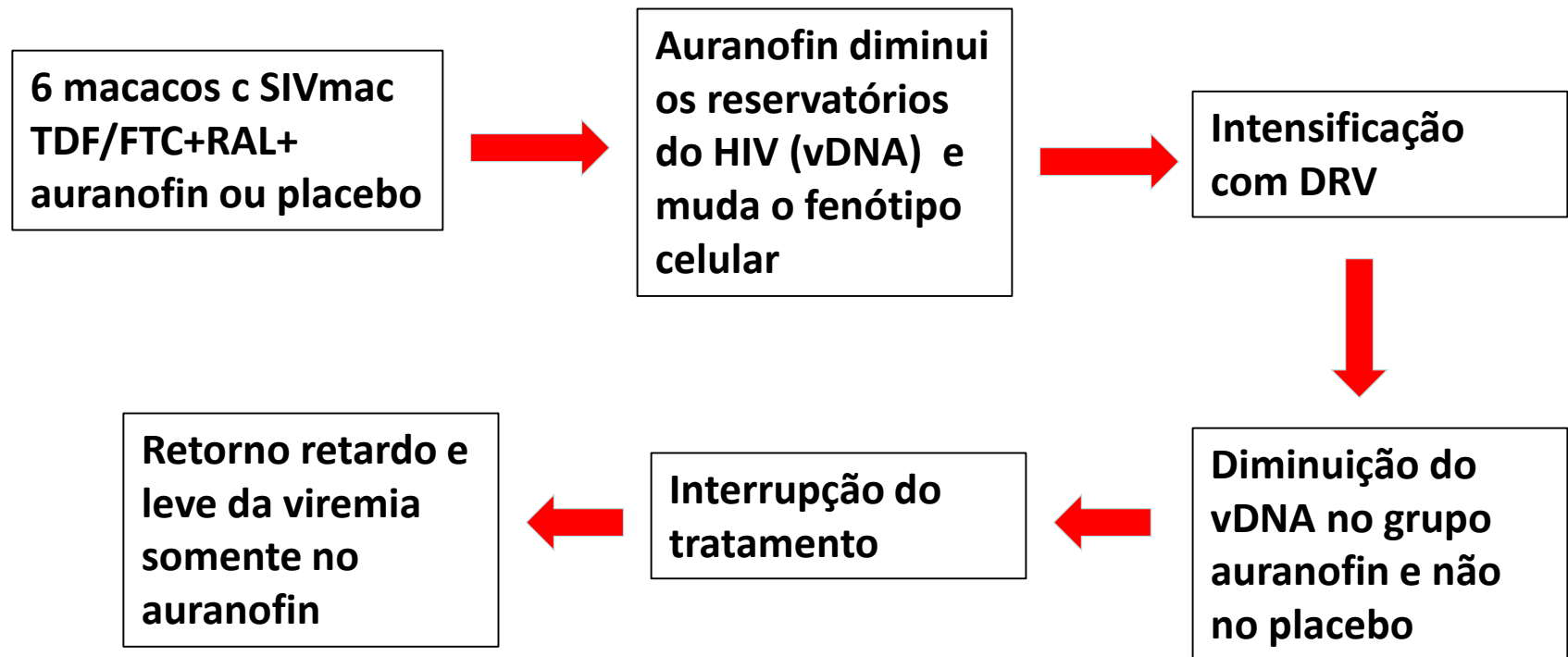
Mark G. Lewis^{a,1}, Sandrina DaFonseca^{b,1}, Nicolas Chomont^b,
Anna Teresa Palamara^{c,d}, Maria Tardugno^e, Antonello Mai^e,
Matt Collins^a, Wendeline L. Wagner^a, Jake Yalley-Ogunro^a,
Jack Greenhouse^a, Barbara Chirullo^f, Sandro Norelli^f, Enrico Garaci^f
and Andrea Savarino^f



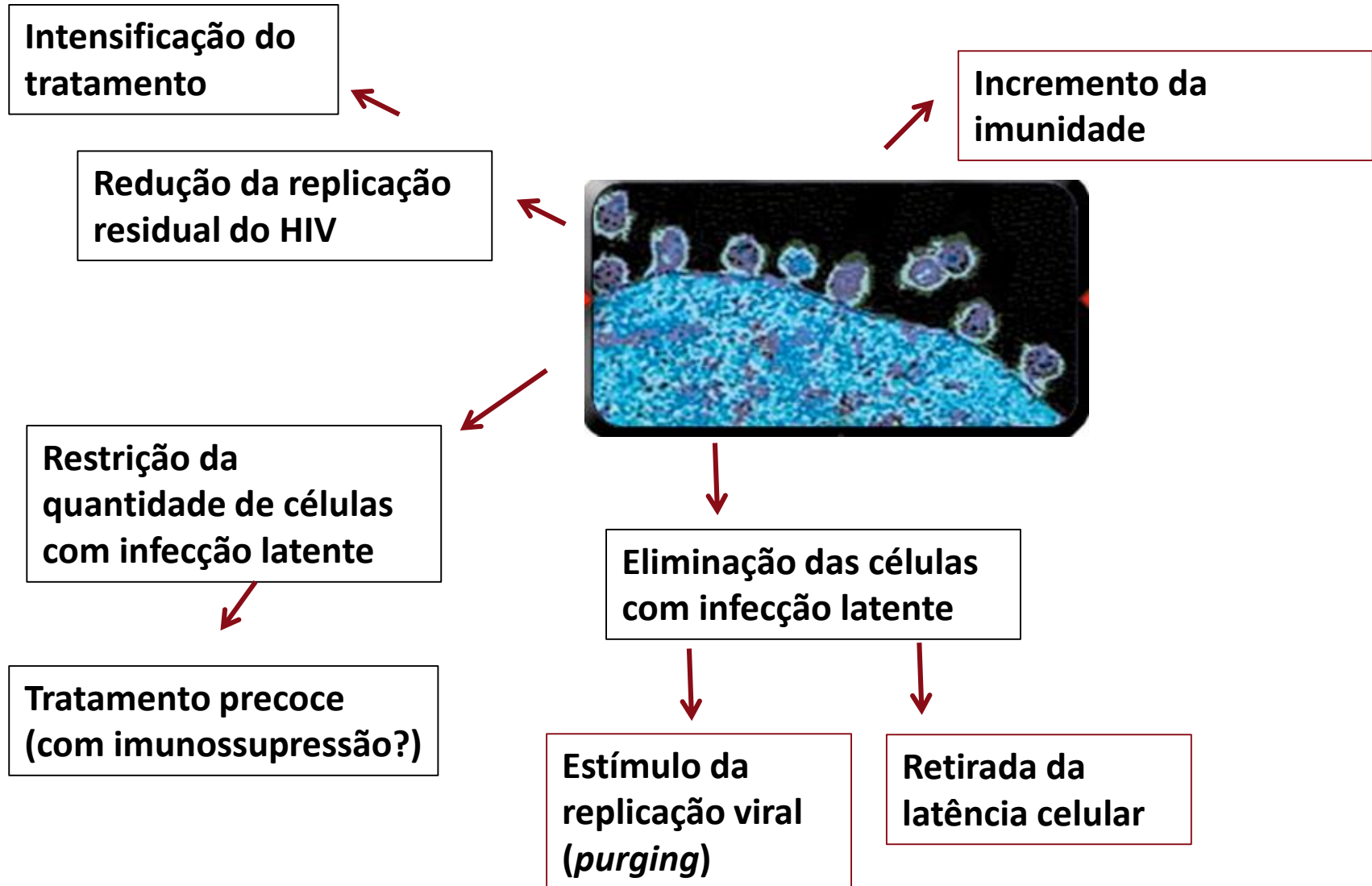
Gold drug auranofin restricts the viral reservoir in the monkey AIDS model and induces containment of viral load following ART suspension

AIDS 2011, Vol 00 No 00

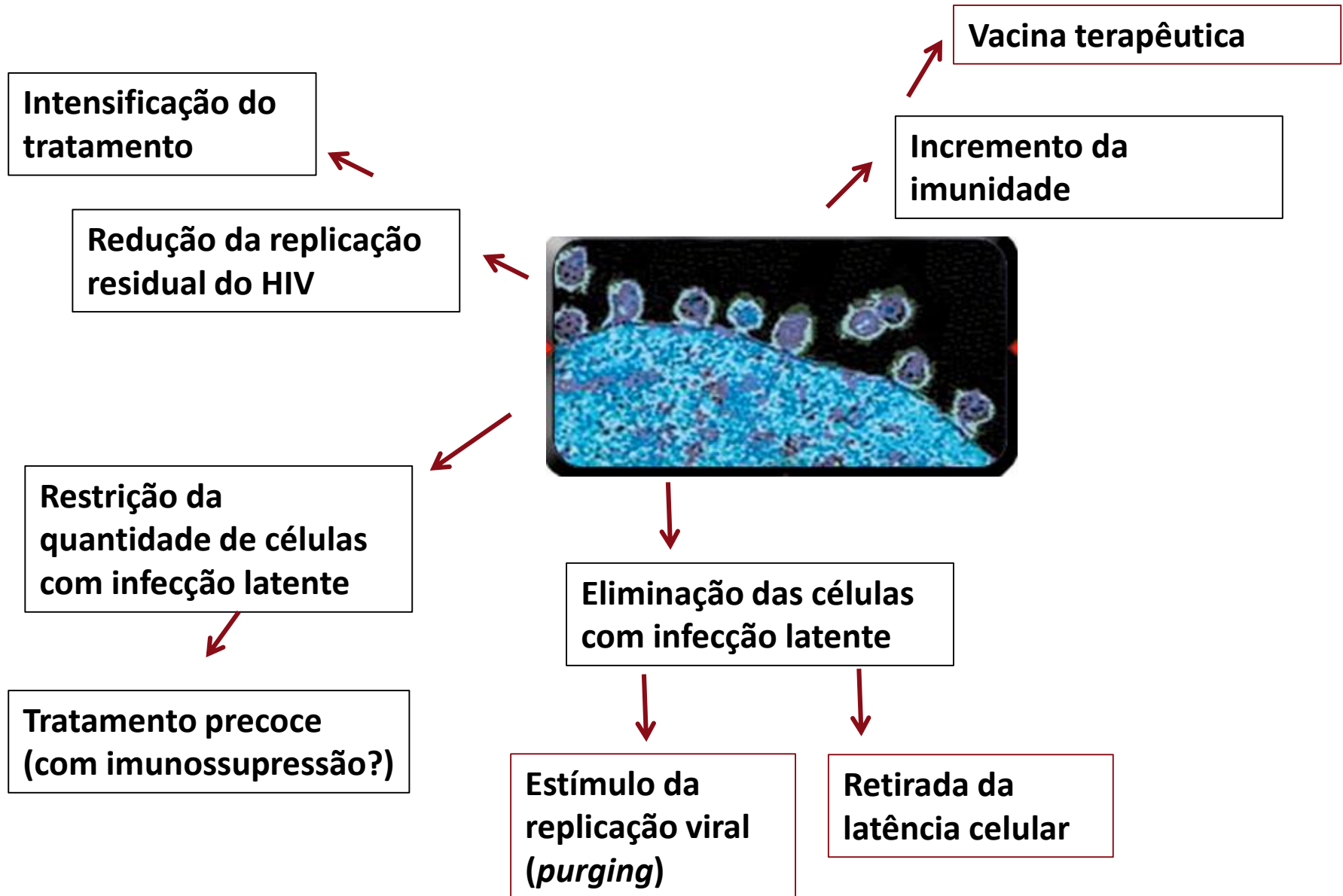
Mark G. Lewis^{a,1}, Sandrina DaFonseca^{b,1}, Nicolas Chomont^b,
Anna Teresa Palamara^{c,d}, Maria Tardugno^e, Antonello Mai^e,
Matt Collins^a, Wendeline L. Wagner^a, Jake Yalley-Ogunro^a,
Jack Greenhouse^a, Barbara Chirullo^f, Sandro Norelli^f, Enrico Garaci^f
and Andrea Savarino^f



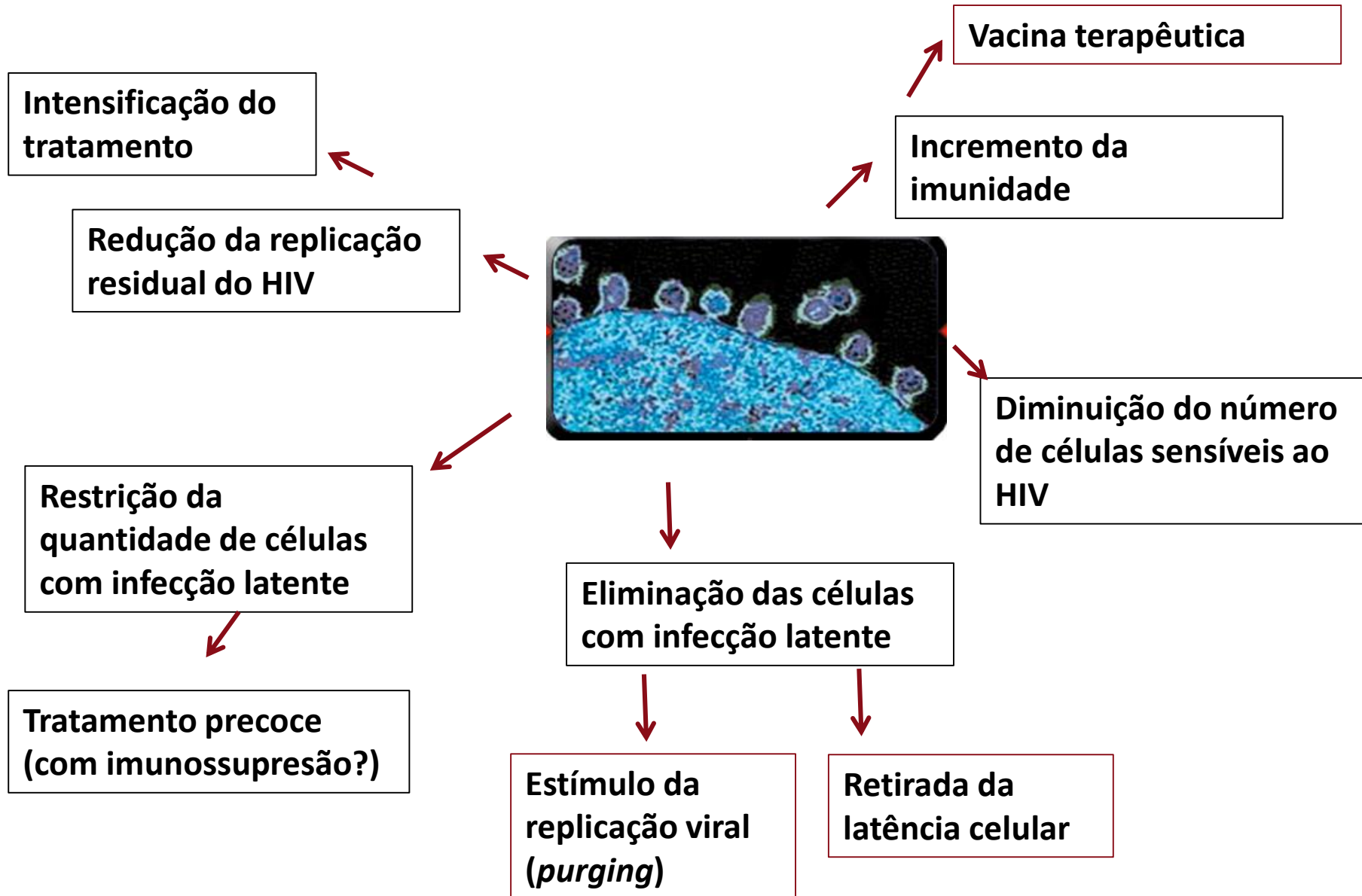
Existe alguma saída?



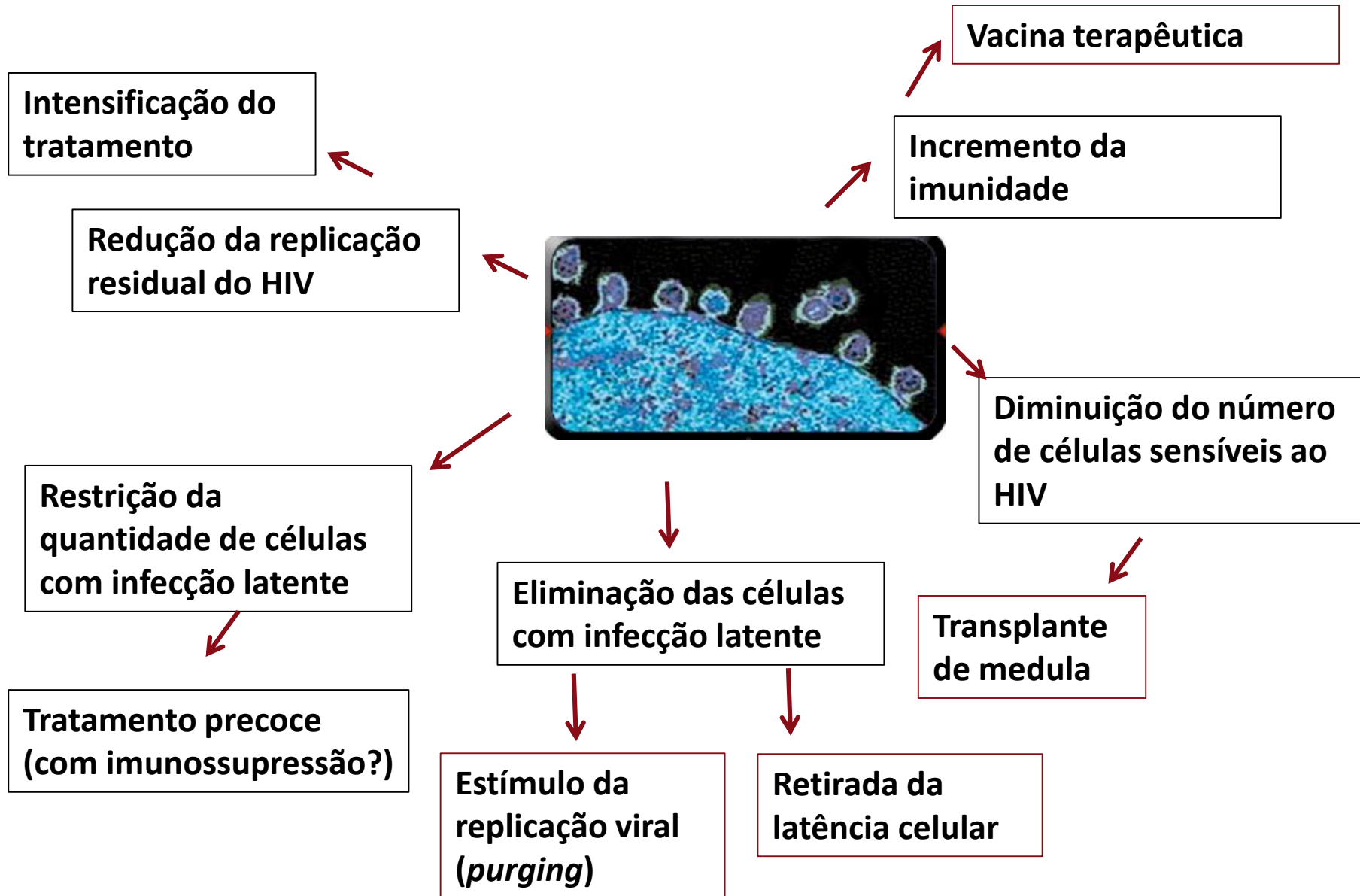
Existe alguma saída?



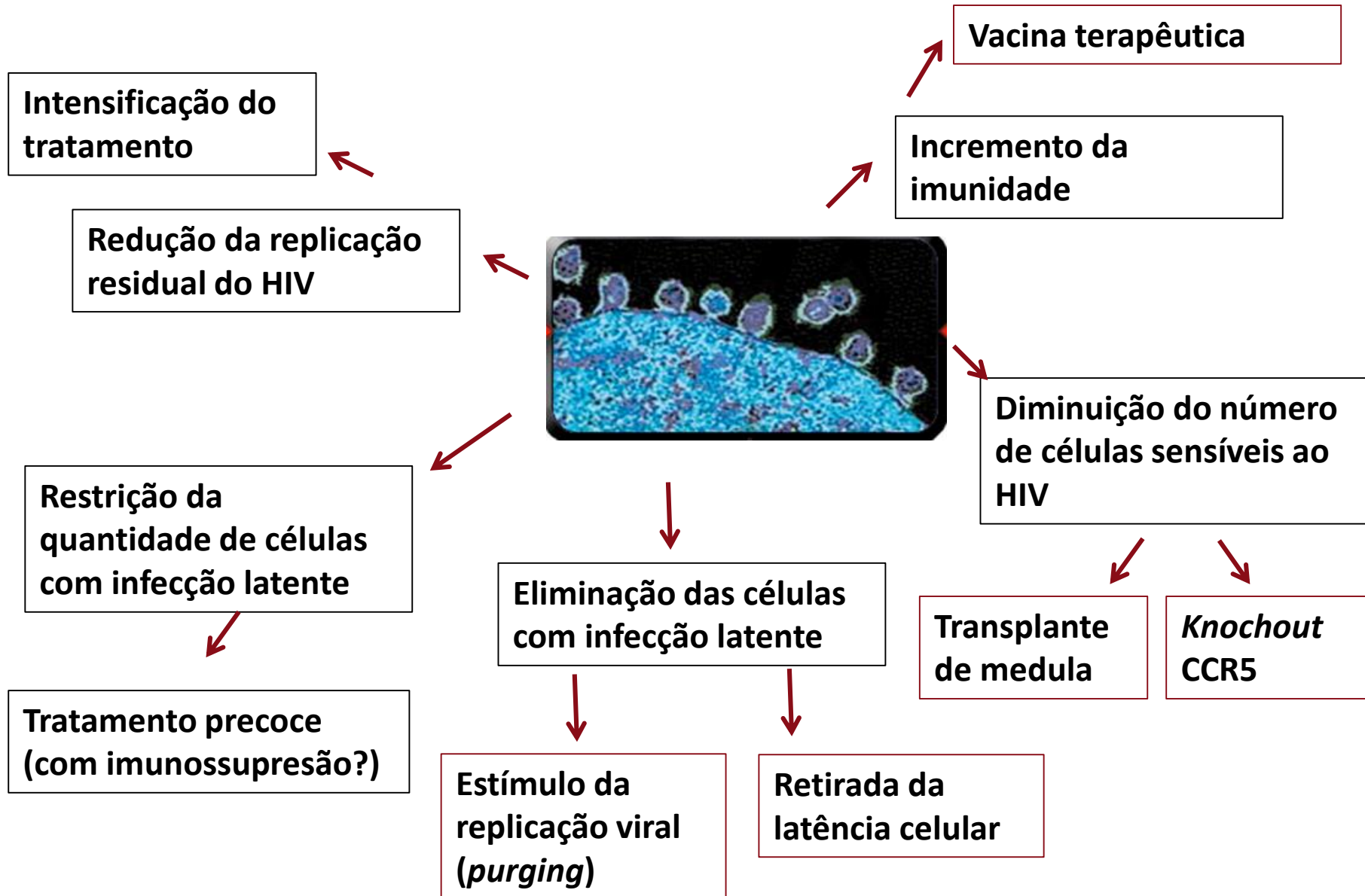
Existe alguma saída?



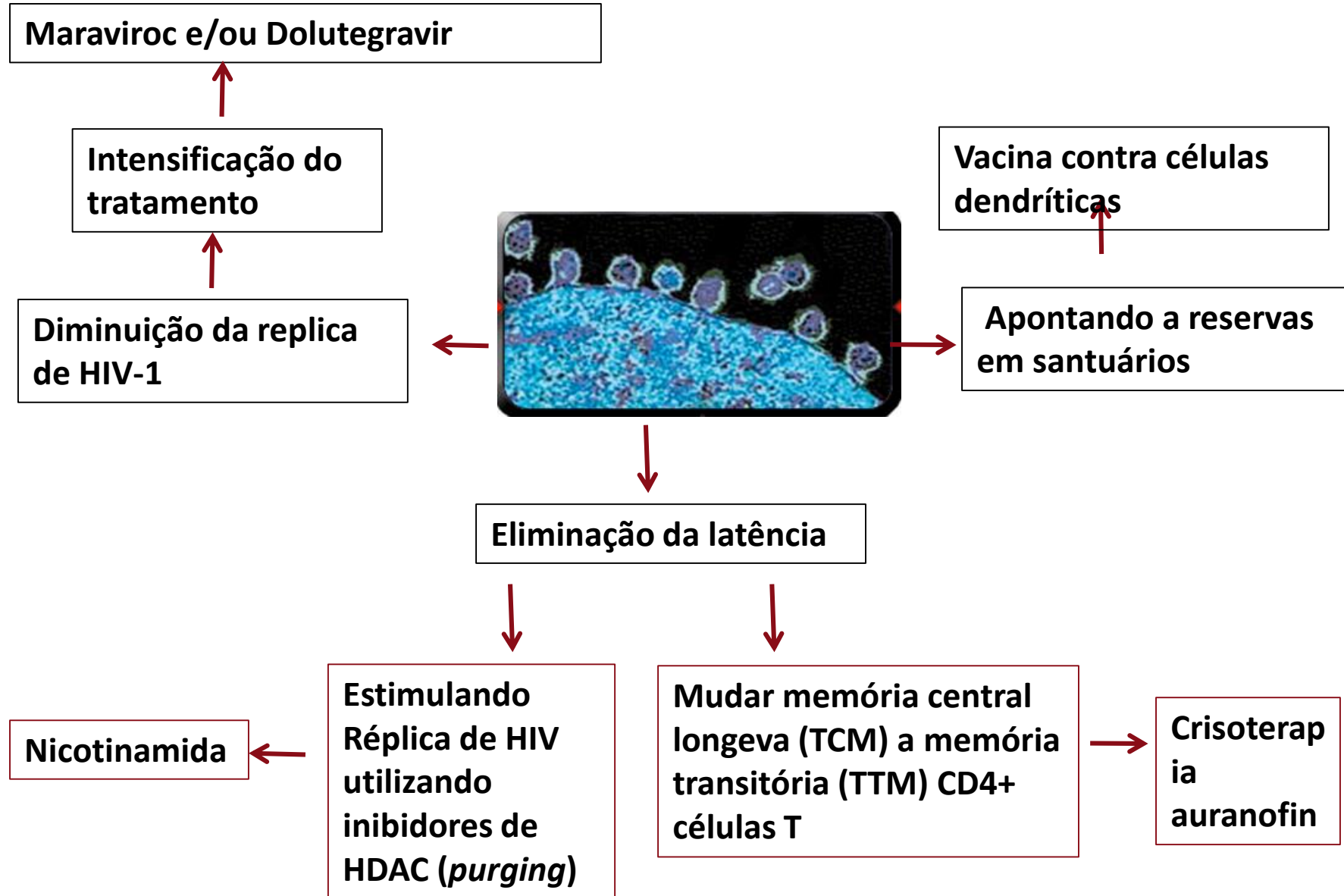
Existe alguma saída?



Existe alguma saída?



Estudo de intervenções múltiplas para explorar a replica residual de HIV-1: um passo para a erradicação e a cura esterilizante de HIV-1



Por que precisamos erradicar o HIV de uma pessoa infectada?

- O tratamento é para toda a vida
 - Toxicidade cumulativa
- Expectativa de vida diminuída em HIV+
- Tratamento não elimina degeneração somática causada pelo HIV
- Desenvolvimento de vacina é improvável
- **Porque isto seria o correto a se fazer!**



rsdiaz@catg.com.br