

"HIV cure " et "Cancer cure" : différences et convergences

Pr Olivier Lambotte

Service de Médecine Interne Immunologie Clinique

Hôpitaux Universitaires Paris Sud – Bicêtre

Centre ImVa UMR U1184 Inserm/CEA/Paris Sud

olivier.lambotte@aphp.fr



Liens d'intérêt

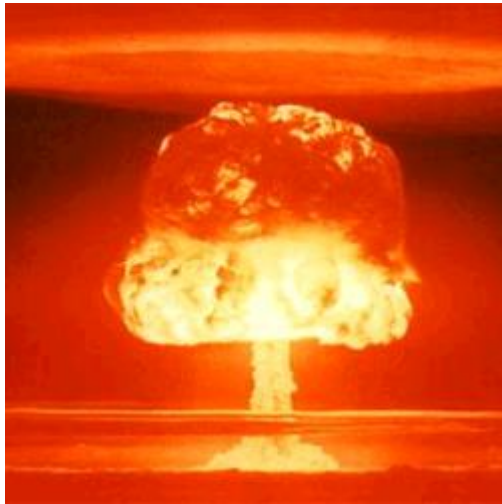
- BMS
- MSD
- Astra Zeneca

- Genzyme
- LFB
- CSL Behring

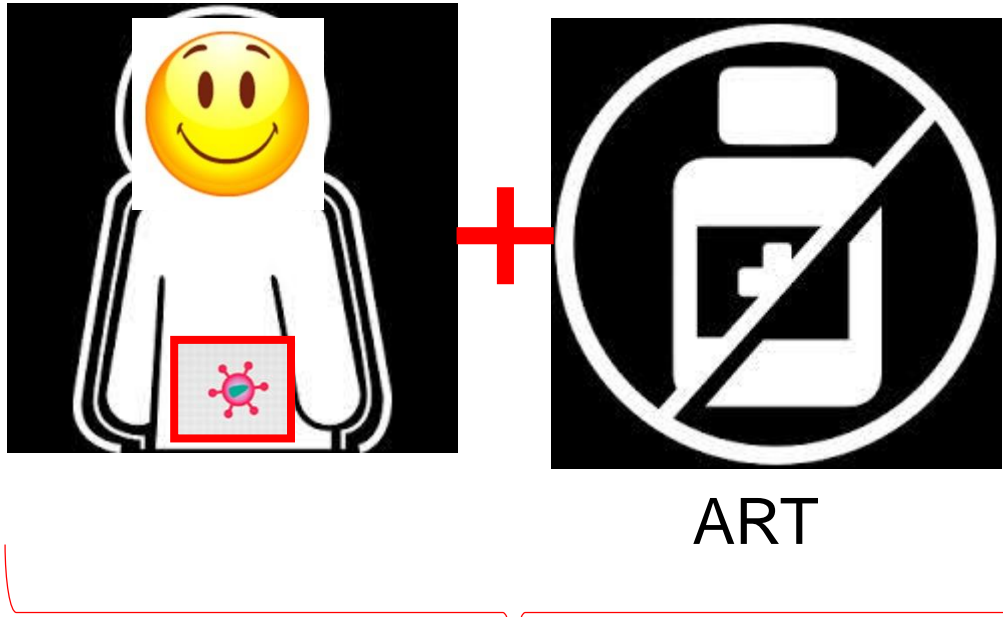
- Janssen

HIV cure

- Eradication ou rémission ?



Eradication



Rémission

Cancer cure

- Rémission = Eradication



Eradication

2 visions différentes ... ?

Un certain nombre de parallèles sont possibles...

HIV cure

Cancer cure

- But = tuer ou contrôler des événements rares

Cellules réservoirs du VIH (LT CD4, Mf...)

Cellules cancéreuses quiescentes (cancer stem cells)

« invisible pour le système immunitaire »

Facteurs
intrinsèques

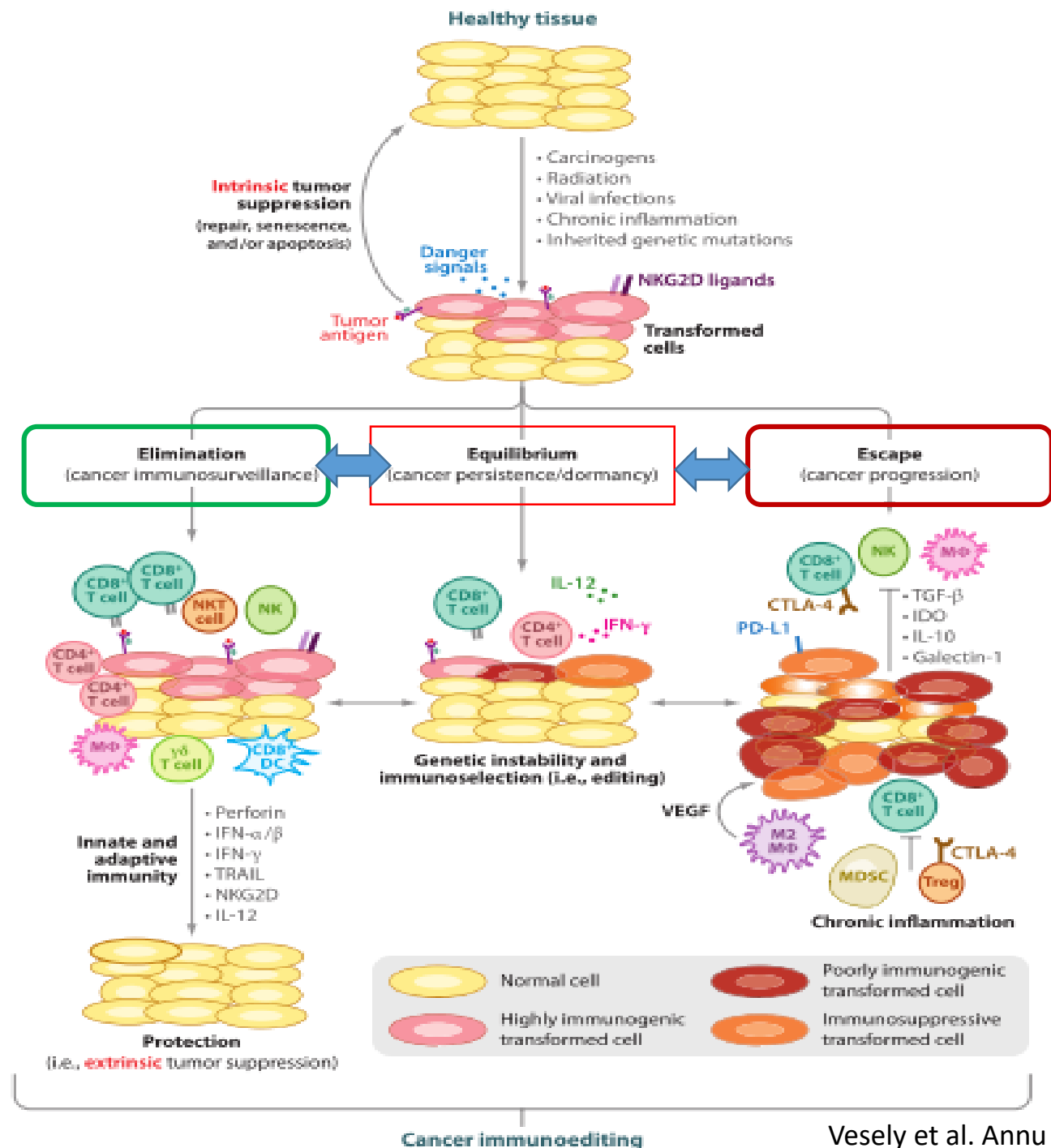
Facteurs
extrinsèques

- Déficits du système immunitaire
- Rôle délétère du microenvironnement tissulaire (diffusion des traitements)

Un parallèle au plan physiopathologique:

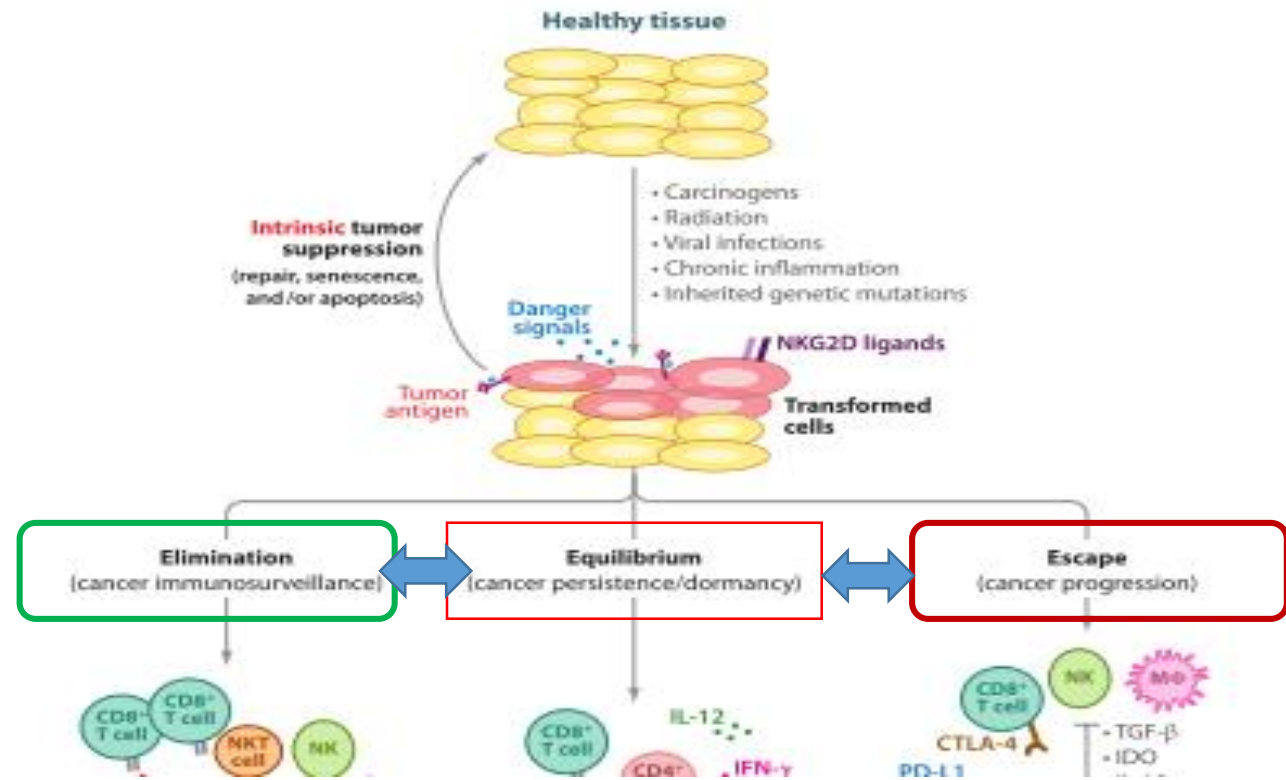
Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la lutte anti-cancéreuse

Le concept de l'équilibre



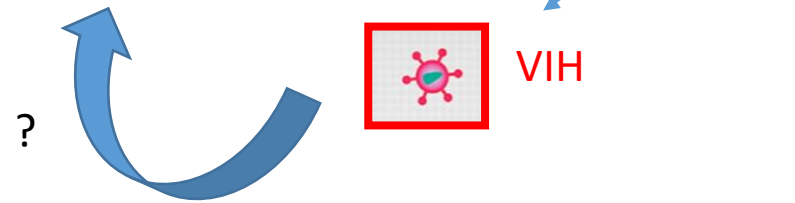
Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la lutte anti-infectieuse

Le concept de l'équilibre



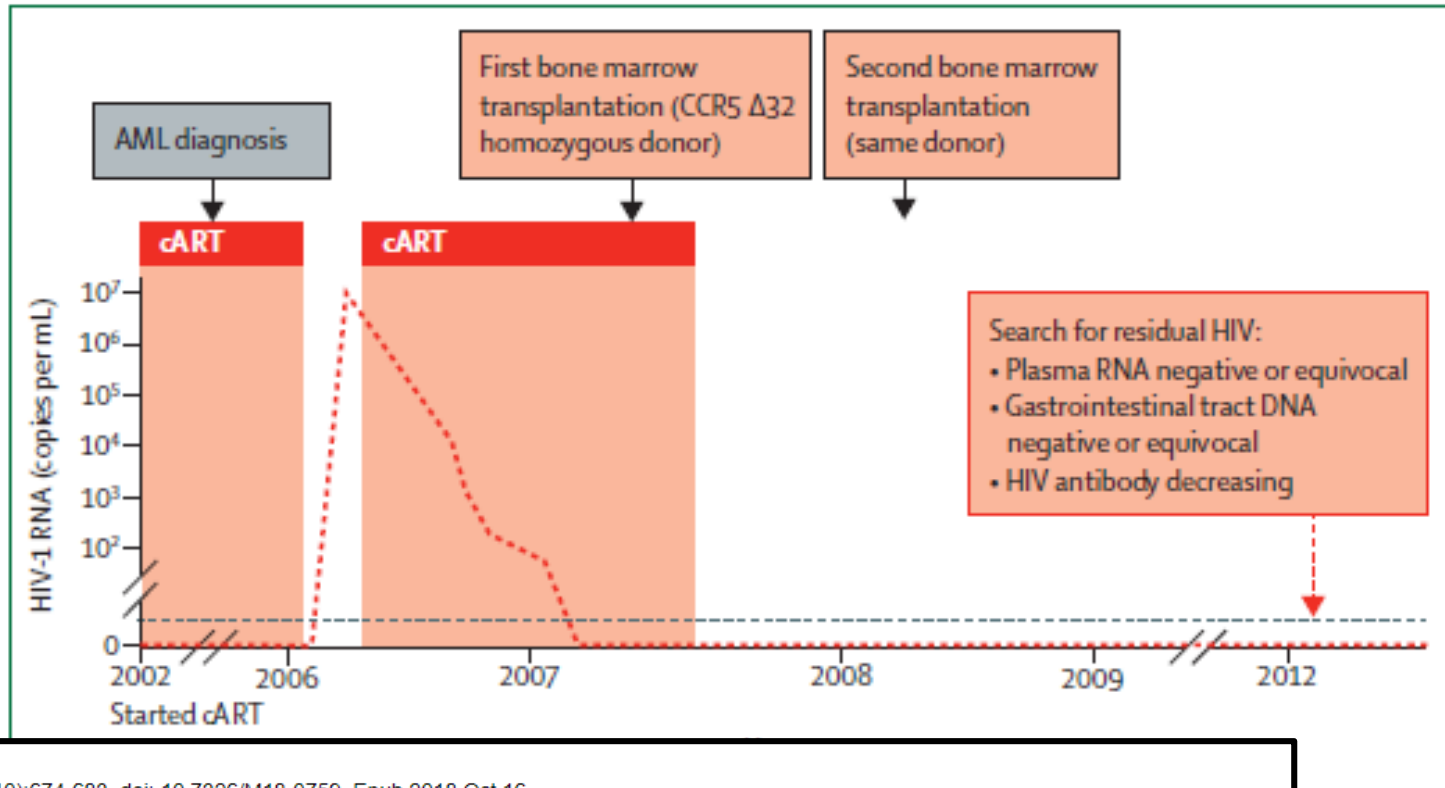
Virus grippal
Virus rougeole
Streptococcus pneumoniae

HTLV-1
HBV
Mycob Tuberculosis
Streptococcus pneumoniae



HIV cure, élimination du VIH: mythe ou réalité ?

- Le patient de Berlin = guérison de type éradication ?
- Le défi = survivre à deux allogreffes de moelle.....



[Ann Intern Med.](#) 2018 Nov 20;169(10):674-683. doi: 10.7326/M18-0759. Epub 2018 Oct 16.

Mechanisms That Contribute to a Profound Reduction of the HIV-1 Reservoir After Allogeneic Stem Cell Transplant. N=6

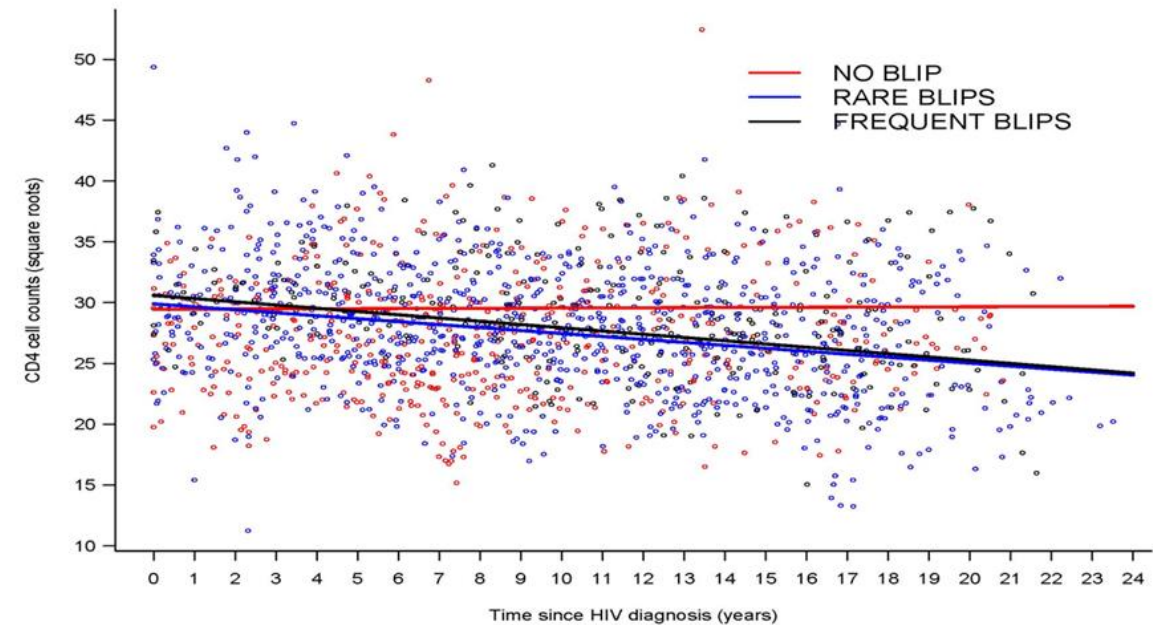
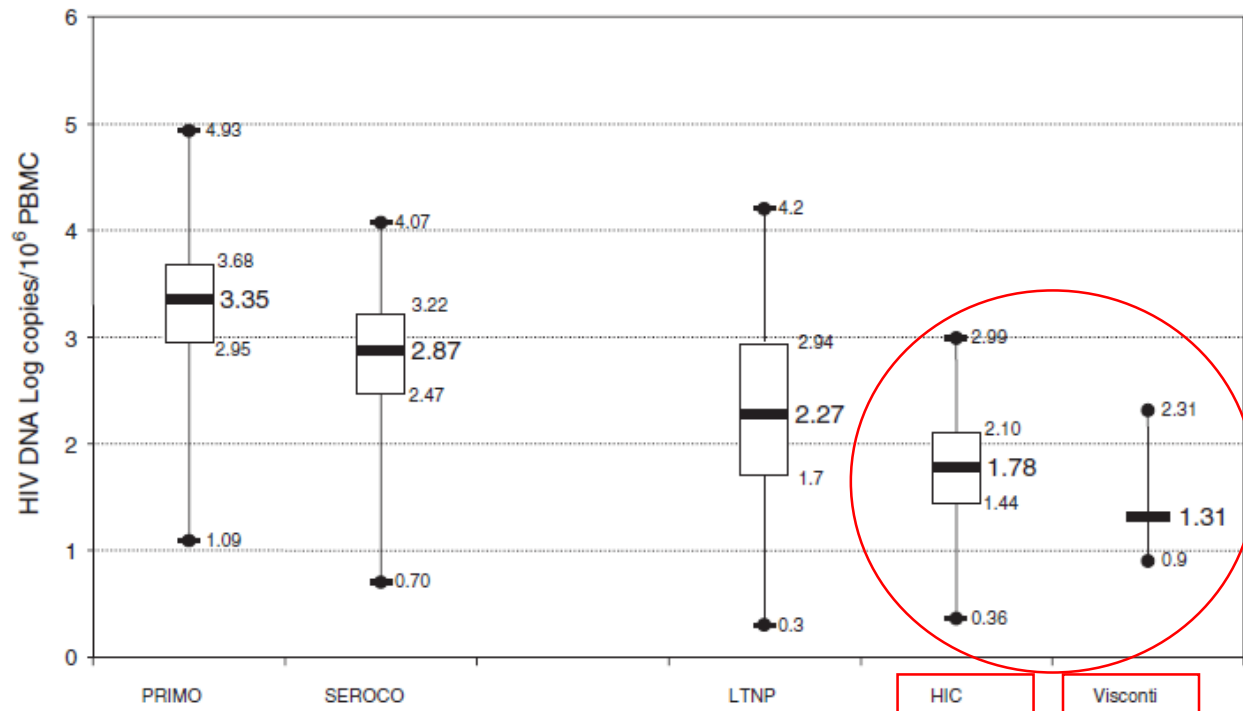
Salgado M¹, Kwon M², Gálvez C³, Badiola J⁴, Nijhuis M⁵, Bandera A⁶, Balsalobre P², Miralles P², Buño I², Martínez-Laperche C², Vilaplana C⁷, Jurado M⁴, Clotet B⁸, Wensing A⁵, Martínez-Picado J⁹, Díez-Martín JL¹⁰; IciStem Consortium.

HIV cure, rémission: mythe ou réalité ?

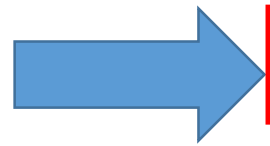
Les patients HIV controllers: une guérison fonctionnelle / rémission ?

- Les controllers post traitement (Etude Visconti)
- Les patients HIV Controllers « spontanés »

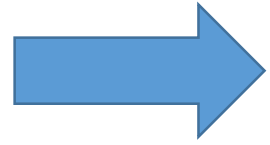
= niveaux d'ADN VIH les plus bas, un sous groupe sans baisse des LTCD4



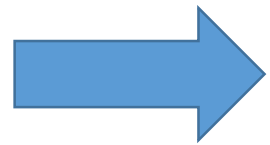
Une rémission sans éradication du VIH permettant un arrêt prolongé des ARV est probablement l'objectif accessible de «HIV cure »



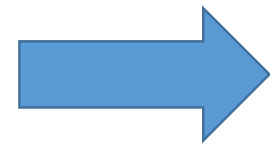
Connaissance des mécanismes de persistance du VIH



Etre capable d'agir contre ces mécanismes



Chez un grand nombre de patients



Coût accessible

Les obstacles de cette rémission: les réservoirs du VIH

1. La stabilité intrinsèque du réservoir lymphocytaire

- Latence
- Prolifération homéostatique

2. Les réservoirs tissulaires

- Macrophages et lymphocytes T CD4 résidents
- Cellules folliculaires dendritiques
- Sites réservoirs anatomiques (SNC...)

3. Une réplication virale résiduelle liée à une efficacité insuffisante des ARV dans les tissus (Lorenzo-Redondo et al. Nature 2016)

4. L'absence de réponse spécifique anti-VIH efficace

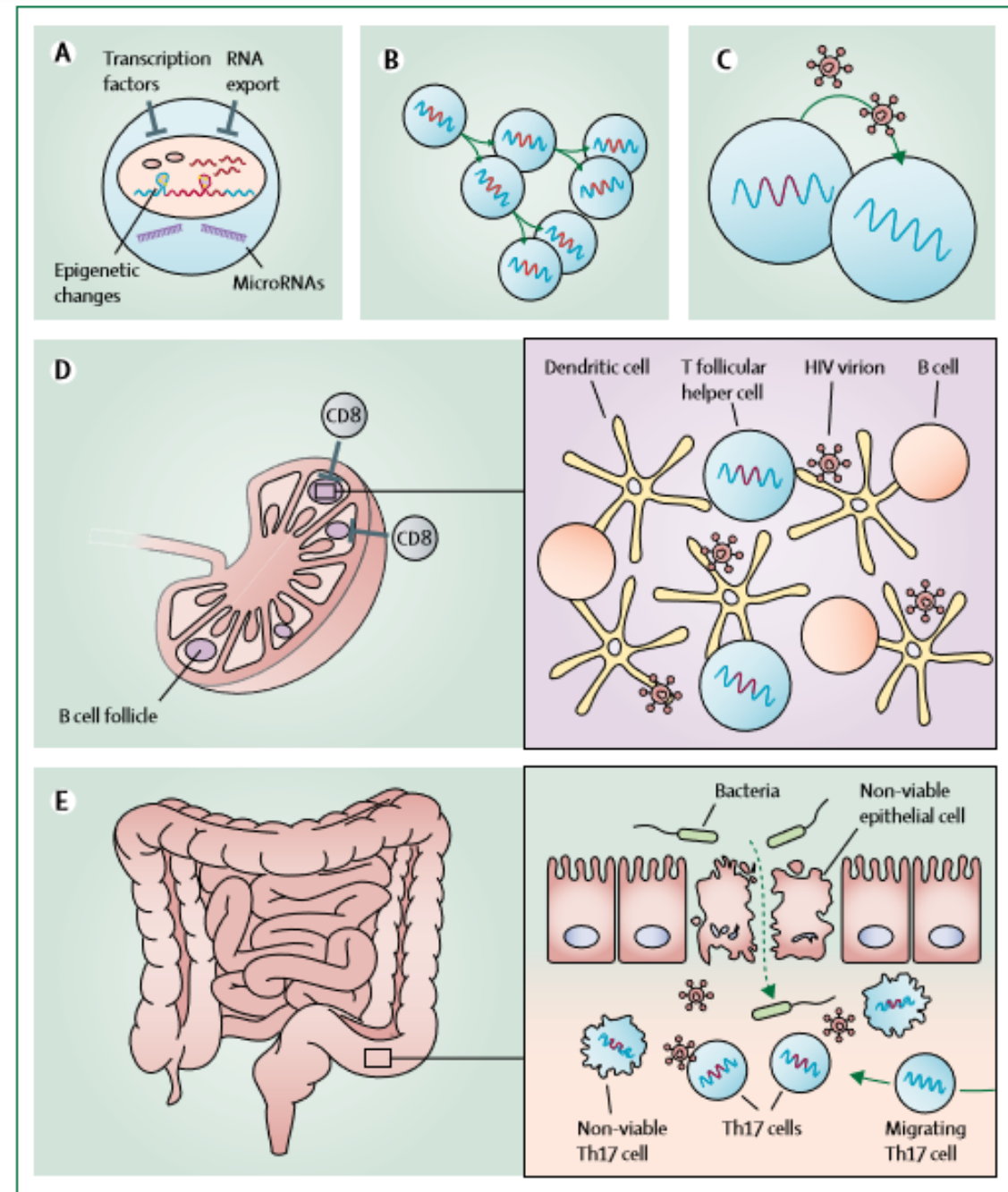


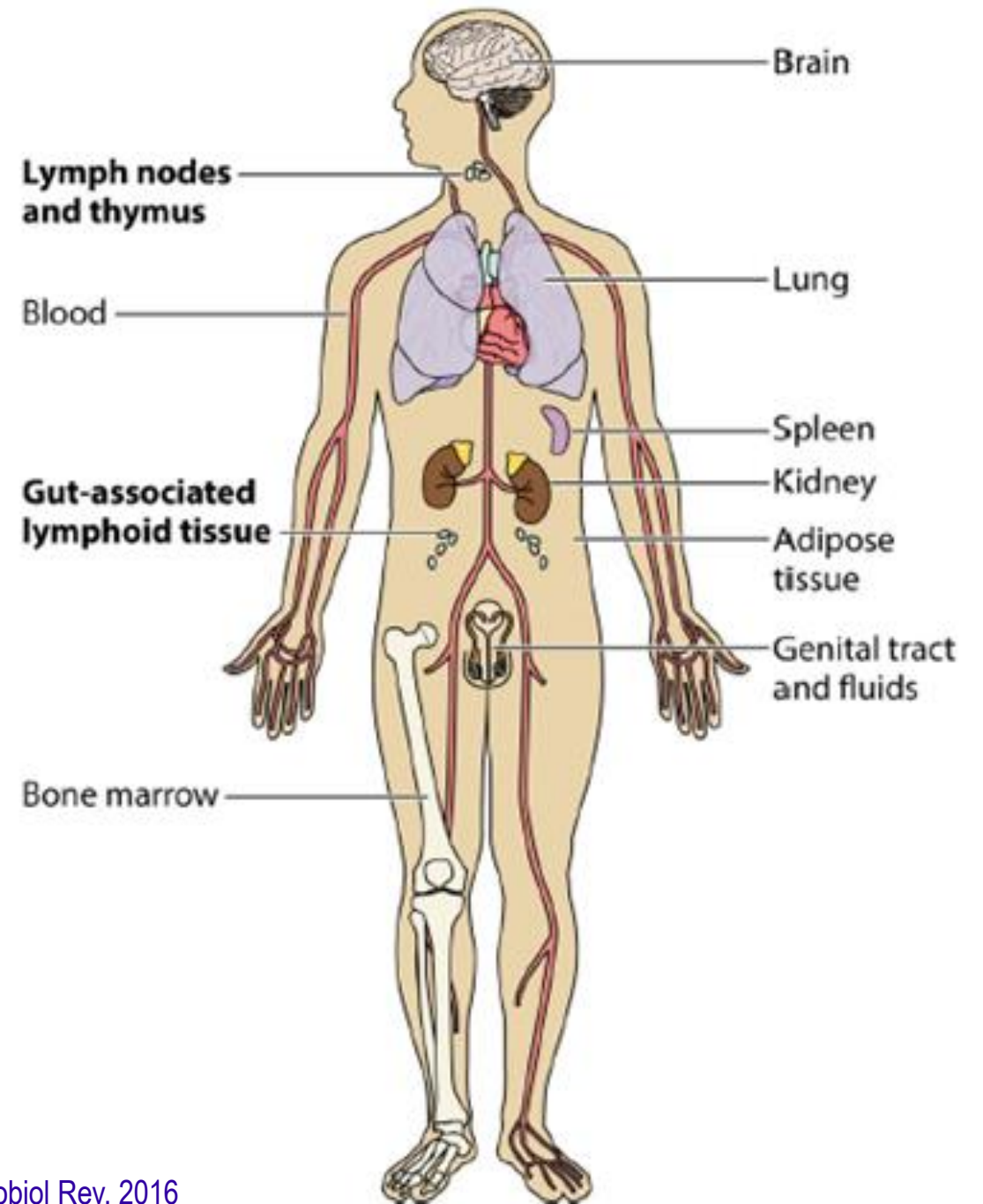
Figure 1: Mechanisms of HIV persistence in cells and tissue

Pitman et al. Lancet 2018

Les obstacles de cette rémission: les réservoirs du VIH

Les réservoirs tissulaires constituent le problème majeur

- Nombreux
- Difficiles à étudier
- Sous-estimés
- Associés à une moindre biodisponibilité des ARV
- Propriétés intrinsèques spécifiques favorisant la persistance



Les TARV actuels ont un impact limité sur la réplication virale intra-tissulaire: sous-estimation des réservoirs

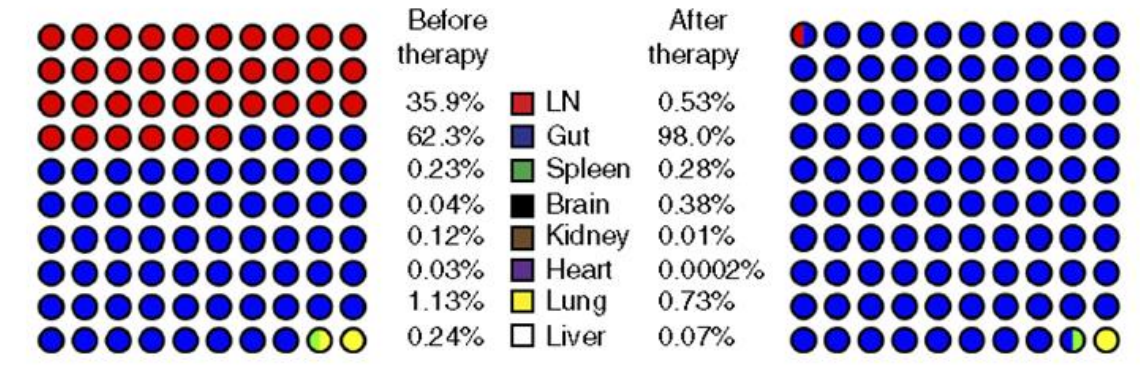
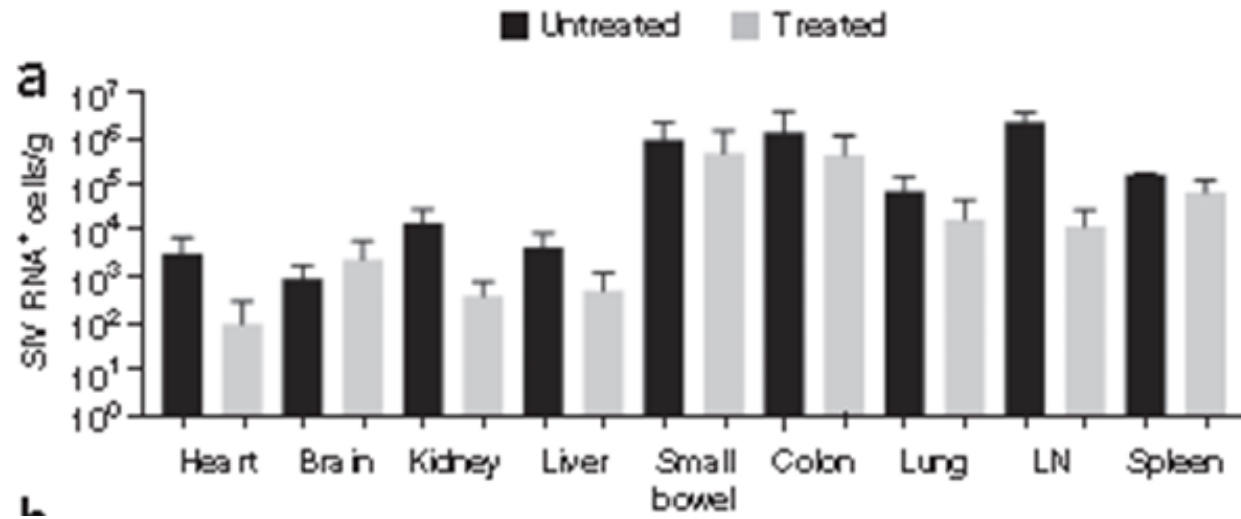


Figure 1 Graphical representation of the proportion of vRNA+ cells in each organ system before and during suppressive ART.

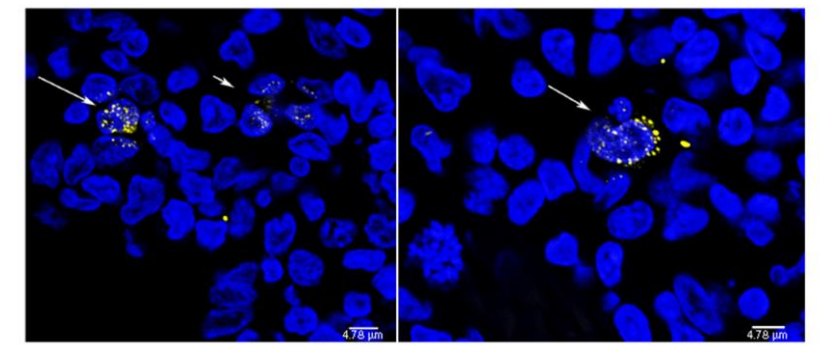
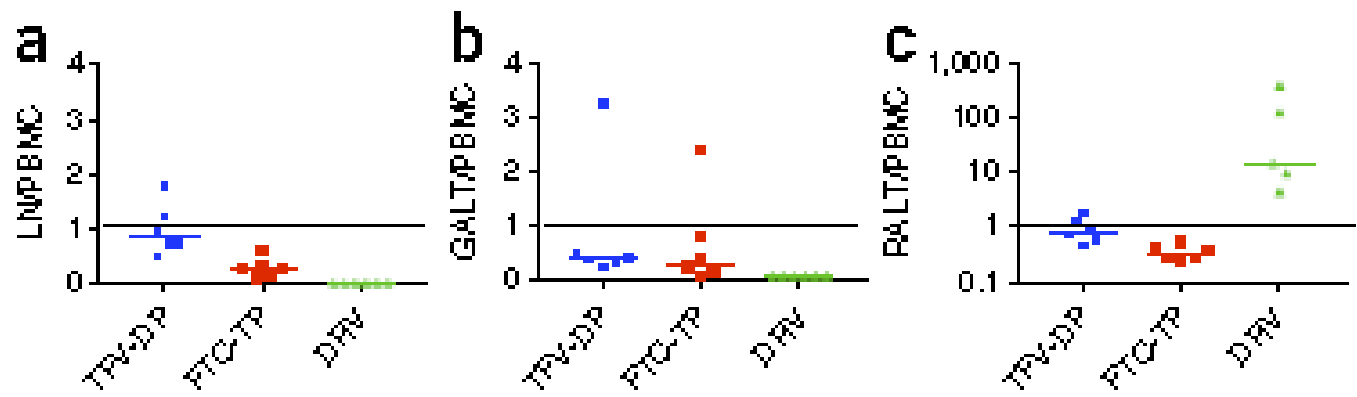


Figure 4 Intracellular concentrations of TFV-DP, FTC-TP, and DRV in LNs, gut, and rectum, as compared with simultaneous measurements in PBMCs

2018

RESEARCH ARTICLE

Gut and blood differ in constitutive blocks to HIV transcription, suggesting tissue-specific differences in the mechanisms that govern HIV latency

Sushama Telwatte^{1†}, Sulggi Lee^{2†}, Ma Somsouk², Hiroyu Hatano², Christopher Baker², Philipp Kaiser¹, Peggy Kim¹, Tsui-Hua Chen¹, Jeffrey Milush², Peter W. Hunt², Steven G. Deeks², Joseph K. Wong¹, Steven A. Yukl^{1*}

Les mécanismes contrôlant la transcription du VIH diffèrent selon les LTCD4 du sang et ceux de l'intestin chez des patients sous TARV efficace

Transcrits ARN d'initiation (TAR)
Transcrits d'élongation (Long LTR)

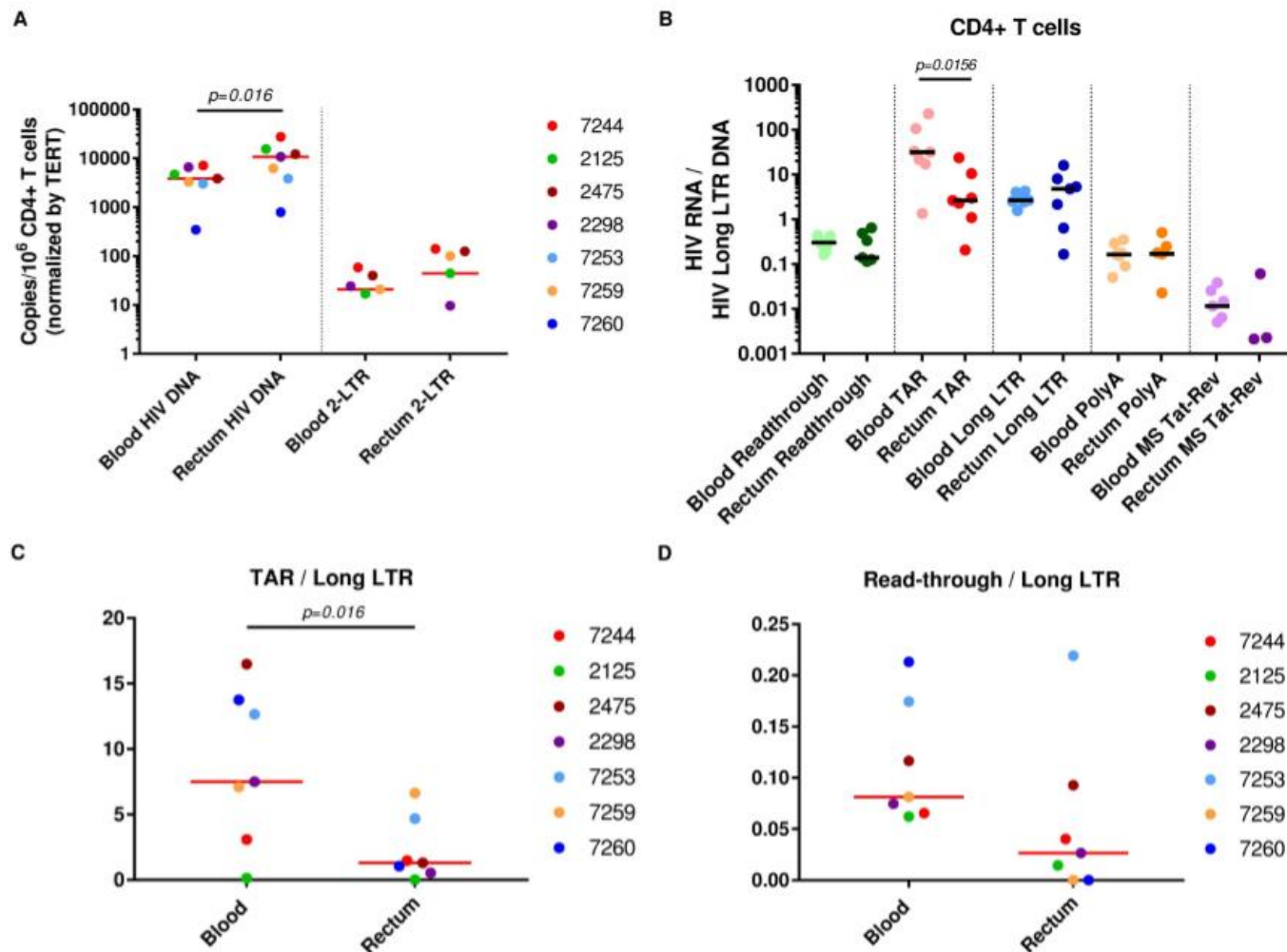
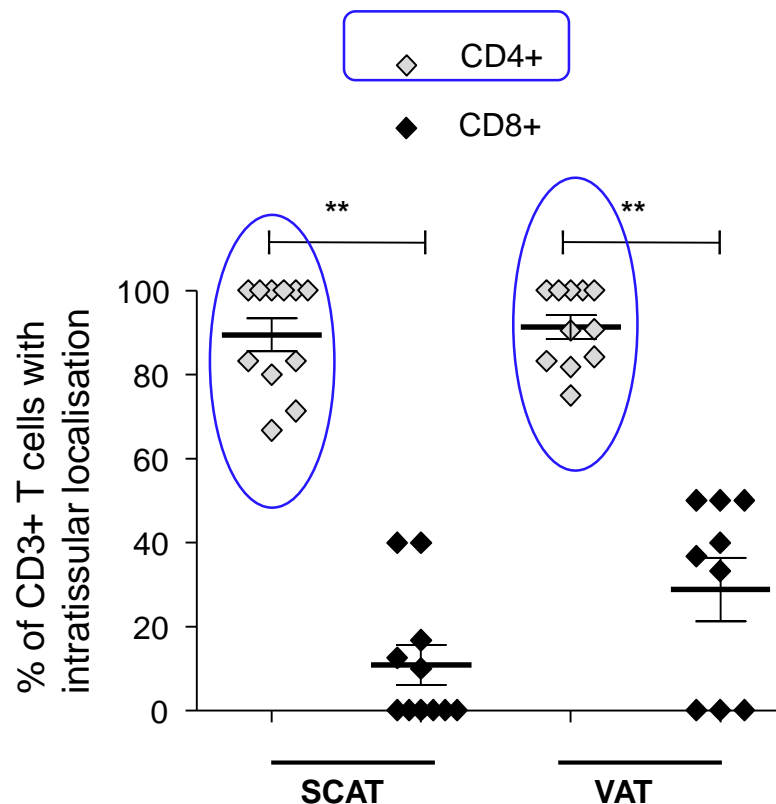
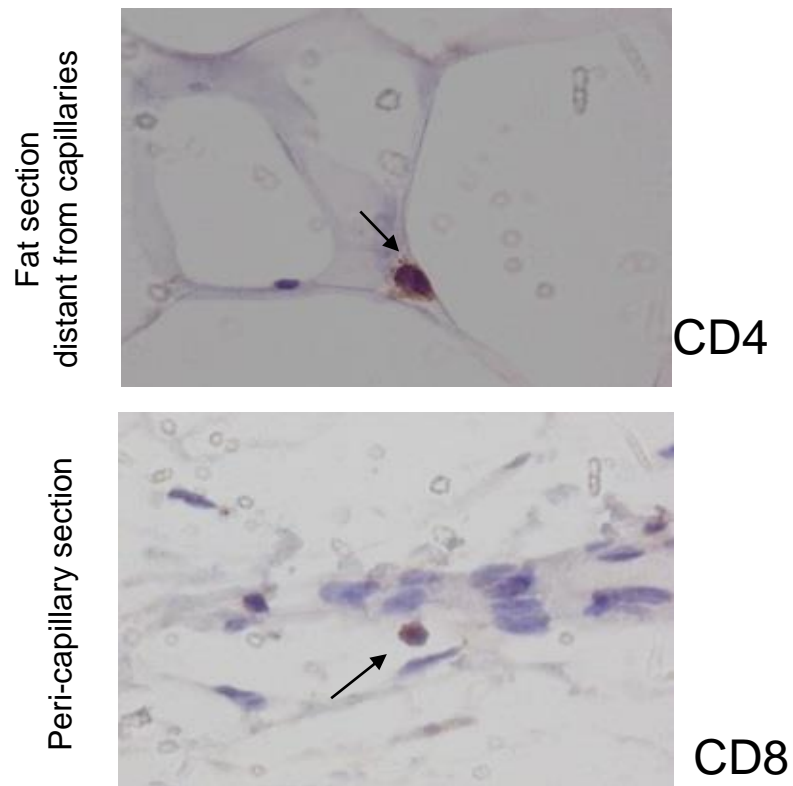


Fig 4. Levels of HIV DNA, 2-LTR circles, and blocks to transcription differ between CD4+ T cells from the gut and blood. (A) Levels of HIV DNA (Long LTR

La localisation des lymphocytes T dans le tissu adipeux est différente entre les LTCD4 et les LTCD8 : pas/peu de contact donc pas d'élimination des LTCD4 reservoirs

Stromal vascular fraction Immunochimie



Parallèle avec la persistance de LT CD4Tfh infectés dans les centres germinatifs des ganglions avec peu de LT CD8 au contact

(Banga et al. Nat Med 2016)

- **LT CD4** localisés dans le tissu adipeux
- **LT CD8** localisés en périvasculaire

Une rémission sans éradication du VIH permettant un arrêt prolongé des ARV est probablement l'objectif accessible de «HIV cure »

→ Connaissance des mécanismes de persistance du VIH

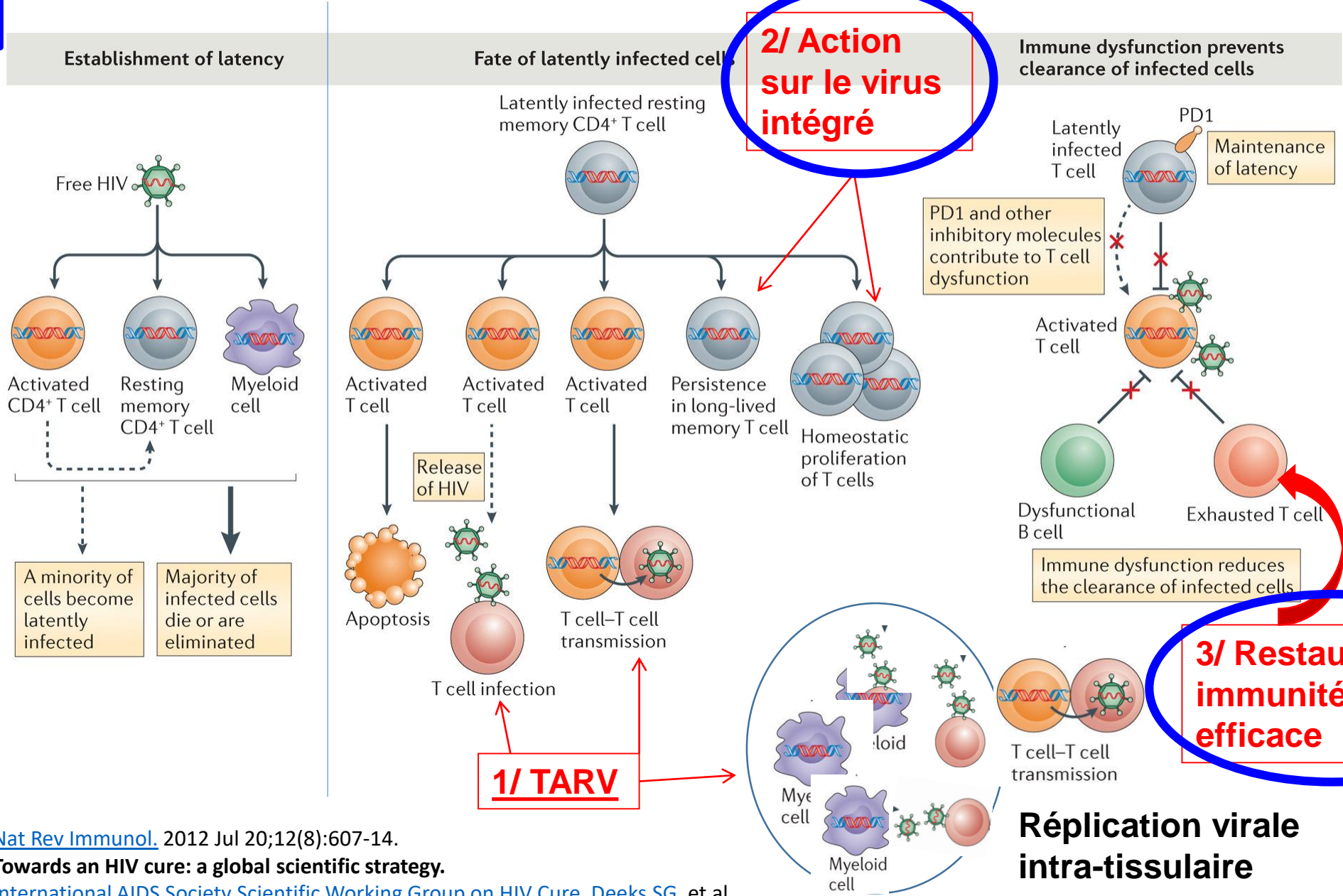
→ Etre capable d'agir contre ces mécanismes

→ Chez un grand nombre de patients

→ Coût accessible

**HIV
controllers**

Comment atteindre une rémission ?



[Nat Rev Immunol](#). 2012 Jul 20;12(8):607-14.

Towards an HIV cure: a global scientific strategy.

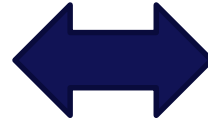
[International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure](#), [Deeks SG](#), et al.

Agir sur les virus intégrés, est-ce que ça marche ?

- Les iHDACs sont capables de mobiliser le réservoir du VIH sans le diminuer (Sogaard et al. Plos Path 2015,.....)
- Mais si pas de réponse immune spécifique efficace anti-VIH : échec (Shan et al Immunity 2013)
- Intérêt de booster l'immunité anti-VIH en parallèle
- Ex : ajouter des effecteurs : Ac « broadly neutralizing » médiant ADCC (Bruel et al. Nat Com 2016)
- Question de « geler » les virus latents en renforçant les mécanismes de latence?

Convergences des stratégies à développer ?

- Action sur les cellules infectées
 - « Shock and kill » strategy
 - Réduction de la taille des réservoirs



- Action sur les cellules cancéreuses
 - Thérapies ciblées

Utilisation des molécules réactivant la latence du VIH en cancérologie EN COMBINAISON avec d'autres stratégies anti-cancéreuses pour une période prolongée

ClinicalTrials.gov

Completed
Has Results

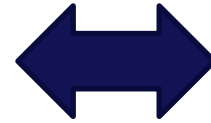
Panobinostat or Placebo With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma

Condition: Multiple Myeloma

Interventions: Drug: Panobinostat; Drug: Bortezomib

Convergences des stratégies à développer ?

- Action sur les cellules infectées
 - « Shock and kill » strategy
 - Réduction de la taille des réservoirs



- Action sur les cellules cancéreuses
 - Thérapies ciblées

ARTICLE

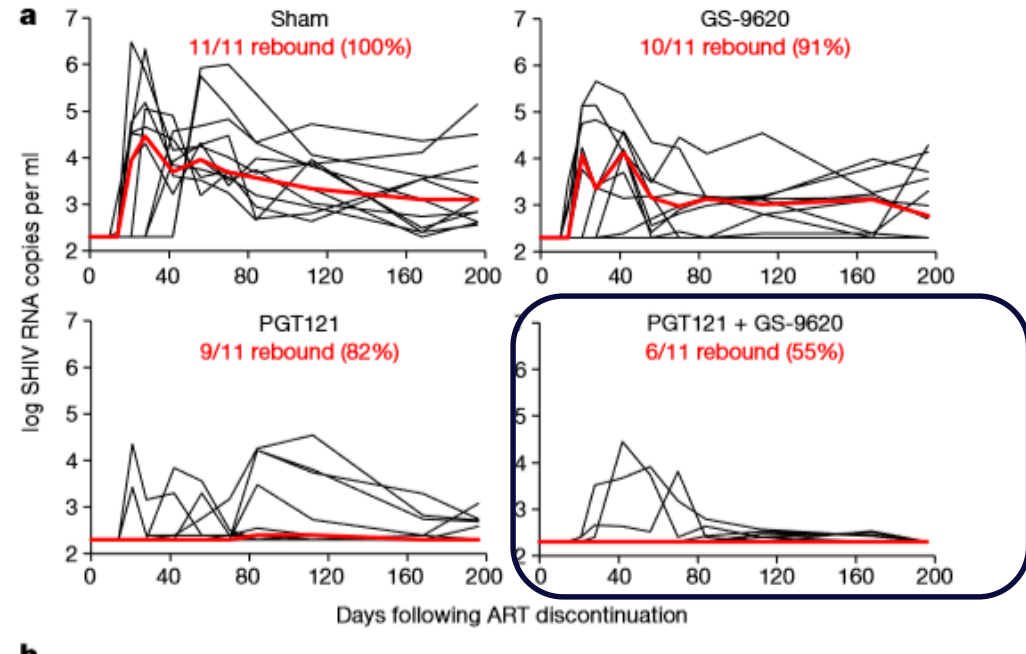
Corrected: Publisher Correction

<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0600-6>

Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys

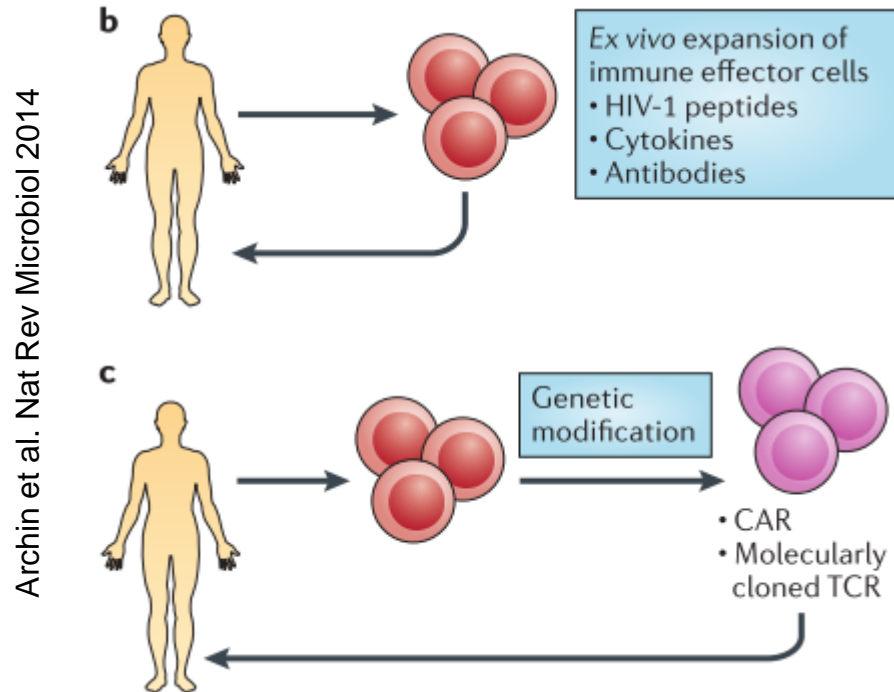
Erica N. Borducchi^{1,6}, Jinyan Liu^{1,6}, Joseph P. Nkolola^{1,6}, Anthony M. Cadena^{1,6}, Wen-Han Yu², Stephanie Fischinger², Thomas Broge², Peter Abbink¹, Noe B. Mercado³, Abishek Chandrashekar¹, David Jetton¹, Lauren Peter¹, Katherine McMahan¹, Edward T. Moseley¹, Elena Bekerman³, Joseph Hesselgesser³, Wenjun Li⁴, Mark G. Lewis⁵, Galit Alter², Romas Geleziunas³ & Dan H. Barouch^{1,2*}

NATURE
2018



Optimiser la réponse immune anti-VIH...un défi!

- Comment rendre un patient, « controller »...

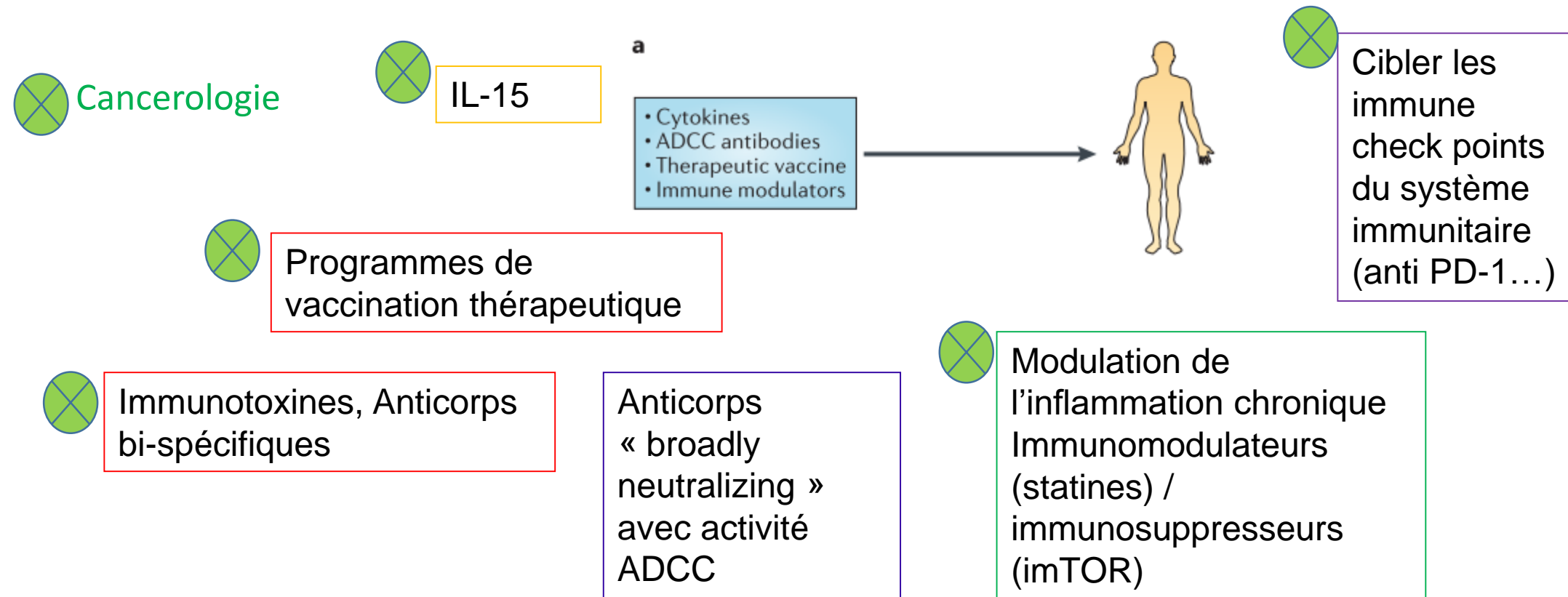


CAR T cells dans les
Leucémies aigues

Manipulations **ex vivo** du système immunitaire...

Optimiser la réponse immune anti-VIH...un défi!

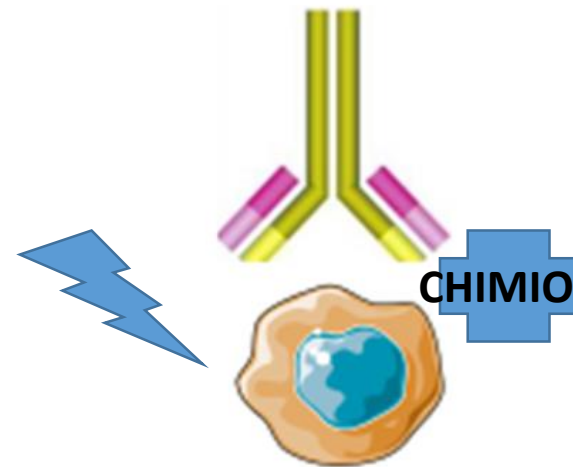
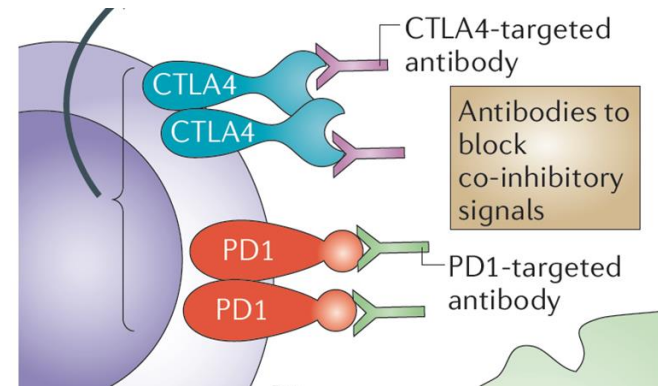
- Comment rendre un patient, « controller » = immunothérapie **in vivo**



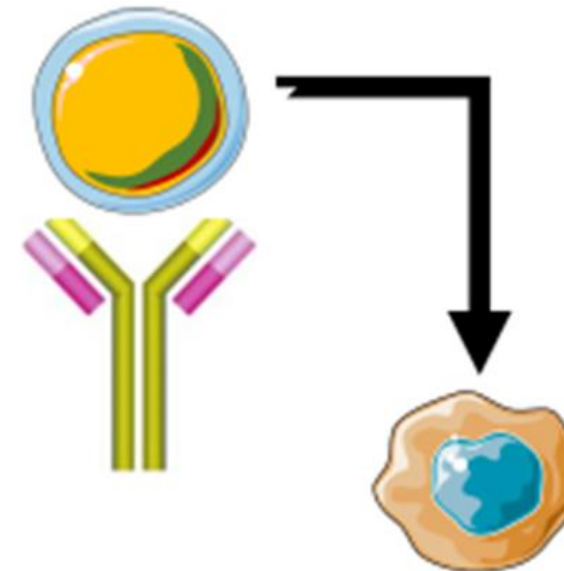
Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle du système immunitaire sont une avancée majeure en oncologie

**Paradigme Historique:
Cibler la cellule tumorale**

**Nouveau Paradigme:
Cibler la cellule immunitaire**



Lymphocyte



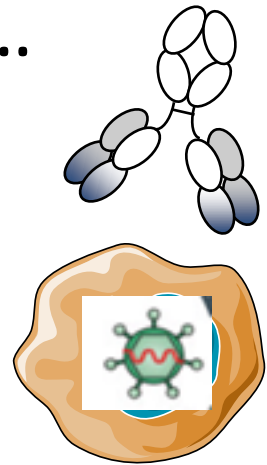
Cellule Tumorale

Changement de vision en cancérologie et dans les infections virales chroniques : SYNERGIE+++

Paradigme historique:
Cibler la cellule infectée

Nouveau paradigme:
Cibler les cellules immunitaires

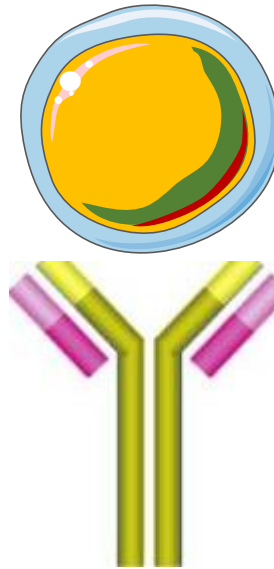
ARV, bNabs, agents
ciblants la latence...



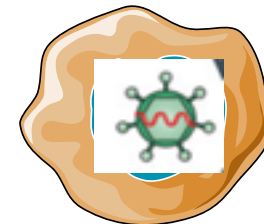
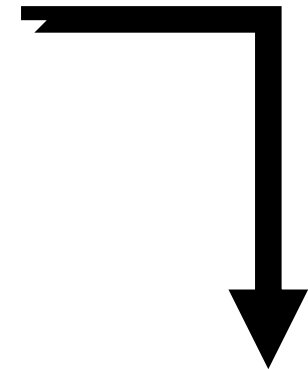
Cellule infectée

+

Lymphocyte



Anti PD1,...



Un moyen
d'avancer: les
essais
d'immunothérapies
anti-immune
checkpoint chez
les PVVIH

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	PD-1 Inhibition to Determine CNS Reservoir of HIV-Infection	<ul style="list-style-type: none"> • HIV Infections 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	A Single Dose of Pembrolizumab in HIV-Infected People	<ul style="list-style-type: none"> • Human Immunodeficiency Virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Other: Placebo • Drug: Pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • National Institutes of Health Clinical Center Bethesda, Maryland, United States
3	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma • Classic Hodgkin Lymphoma • HIV Infection • (and 26 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Other: Laboratory Biomarker Analysis • Biological: Pembrolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Zuckerberg San Francisco General Hospital San Francisco, California, United States • UCSF Medical Center-
1	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Immunotherapy by Nivolumab for HIV+ Patients	<ul style="list-style-type: none"> • Non Small Cell Lung Cancer Metastatic • Non Small Cell Lung Cancer Stage IIIB • HIV/AIDS 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: Nivolumab Injection 	<ul style="list-style-type: none"> • CH d'Avignon Avignon, France • CH de la Côte Basque Bayonne, France • CH Cahors Cahors, France • (and 15 more...)
2	<input type="checkbox"/>	Recruiting	Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery	<ul style="list-style-type: none"> • Advanced Malignant Solid Neoplasm • Anal Carcinoma • HIV Infection 	<ul style="list-style-type: none"> • Biological: Ipilimumab • Other: Laboratory Biomarker Analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • UC San Diego Moores Cancer Center La Jolla, California, United States

Trials in HIV infection

Stratégies d'arrêt de traitement dans des modèles animaux ?

**Cocktail of 3 broadly neutralizing antibodies
+ 2 LRAs (vorinostat + BETi) + anti-CTLA4**

Cell

Broadly Neutralizing Antibodies and Viral Inducers Decrease Rebound from HIV-1 Latent Reservoirs in Humanized Mice

Ariel Halper-Stromberg,¹ Ching-Lan Lu,^{1,2} Florian Klein,¹ Joshua A. Horwitz,¹ Stylianos Boumazos,³ Lilian Nogueira,¹ Thomas R. Eisenreich,¹ Cassie Liu,¹ Anna Gazumyan,¹ Uwe Schaefer,⁴ Rebecca C. Furze,⁵ Michael S. Seaman,⁶ Rab Prinjha,⁵ Alexander Tarakhovskiy,⁴ Jeffrey V. Ravetch,³ and Michel C. Nussenzweig^{1,7,*}

¹Laboratory of Molecular Immunology, The Rockefeller University, New York, NY 10065, USA

²Weill Cornell Medical College, New York, NY 10065, USA

³Laboratory of Molecular Genetics and Immunology, The Rockefeller University, New York, NY 10065, USA

⁴Laboratory of Lymphocyte Signaling, The Rockefeller University, New York, NY 10065, USA

⁵Epinova DPU, Immuno-Inflammation Therapy Area, Medicines Research Centre, GlaxoSmithKline, Stevenage SG1 2NY, UK

⁶Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA 02215, USA

⁷Howard Hughes Medical Institute

*Correspondence: nussen@rockefeller.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.043>

JCI insight

**Combination anti-PD-1 and antiretroviral
therapy provides therapeutic benefit against
SIV**

Geetha H. Mylvaganam, ... , Rafi Ahmed, Rama R. Amara

JCI Insight. 2018;3(18):e122940. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122940>.

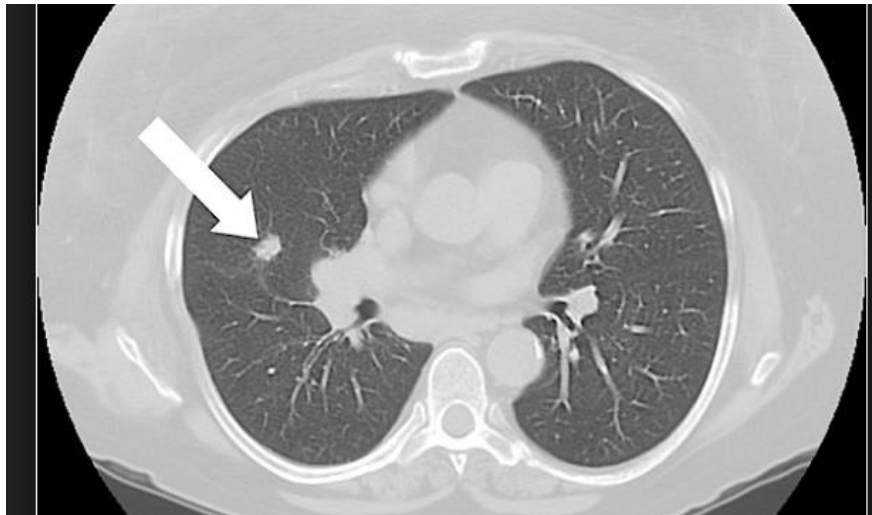
A ce jour ...

HIV cure reste un objectif à atteindre...



Guérison ou rémission en cancérologie

- Le concept « général » : on guérit d'un cancer quand on a tué ou éliminé toutes les cellules cancéreuses !
- Donc **GROSSE DIFFERENCE** avec le VIH
- Facile si lésion cancéreuse opérable (stade I)



Plus difficile si
hémopathie ou
maladie
métastatique...



Taux de guérison élevés en situation de maladie disséminée

Exemple de la Leucémie Myéloïde Chronique

- Une cible moléculaire identifiée : gène de fusion t(9,22)
- Des inhibiteurs de tyrosine kinase puissants (**Tie ciblée**)
- Un suivi moléculaire du transcrit de fusion dans le sang : quantification de la maladie résiduelle
- Premiers essais d'arrêt du traitement en situation de rémission prolongée

VIH

Gènes du VIH

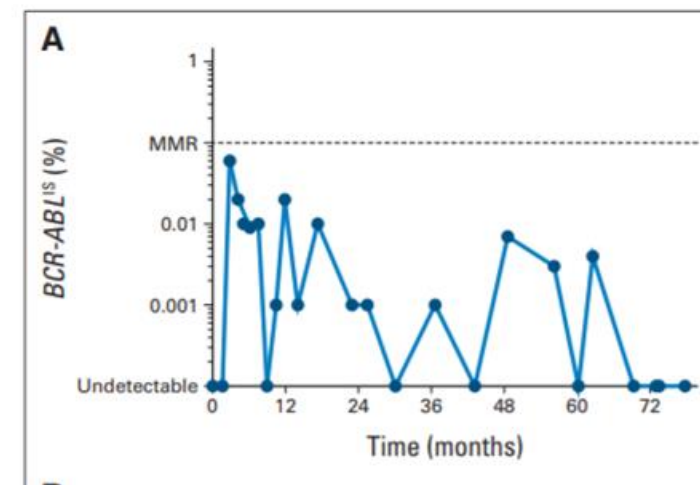
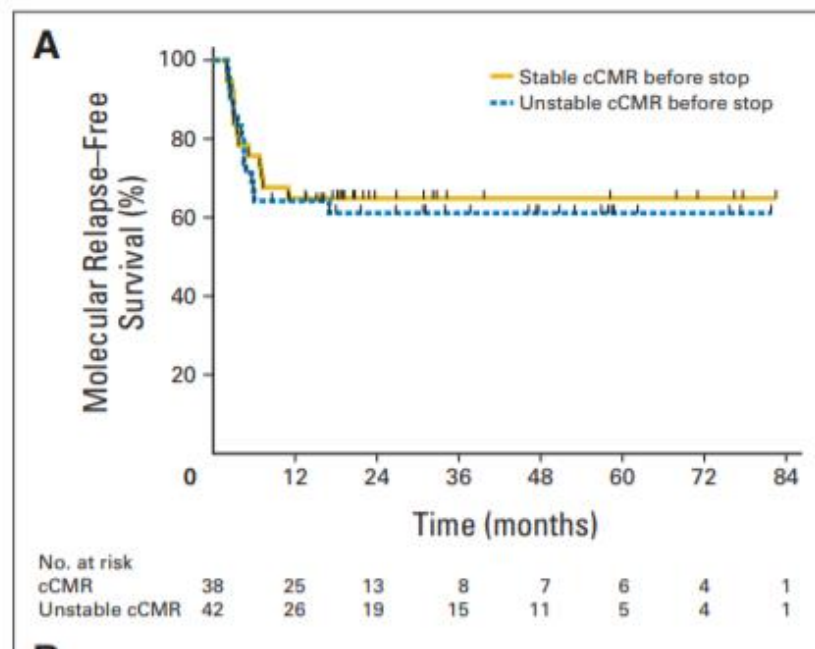
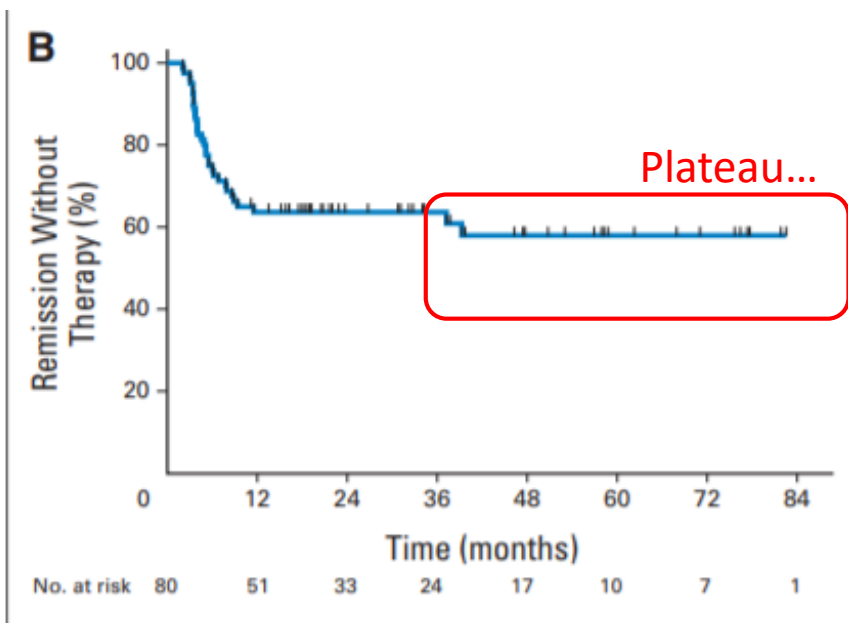
TARV + Tt latence

ADN VIH ?

Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease.

Rousselot P¹, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, Gardembas M, Etienne G, Réa D, Roy L, Escoffre-Barbe M, Guerci-Bresler A.

80 patients arrêtent leur traitement (> 3 ans) après une rémission moléculaire prolongée > 2 ans



Fluctuation du transcrit possible en dessous du seuil de rémission moléculaire

60% sont en rémission à 3 ans mais PAS TOUS
Ne pas viser une rémission HIV cure pour tous les patients même les mieux ciblés

Blips possibles si rémission HIV cure (cf HIV controllers) mais question de la transmission...

Taux de guérison « élevés » en situation de maladie disséminée

Exemple du mélanome métastatique

- Espérance de vie < 6 mois >95%
- Cancer à forte charge mutagène = visible par le système immunitaire
- **Immunothérapie** par **anticorps anti-immune checkpoint**

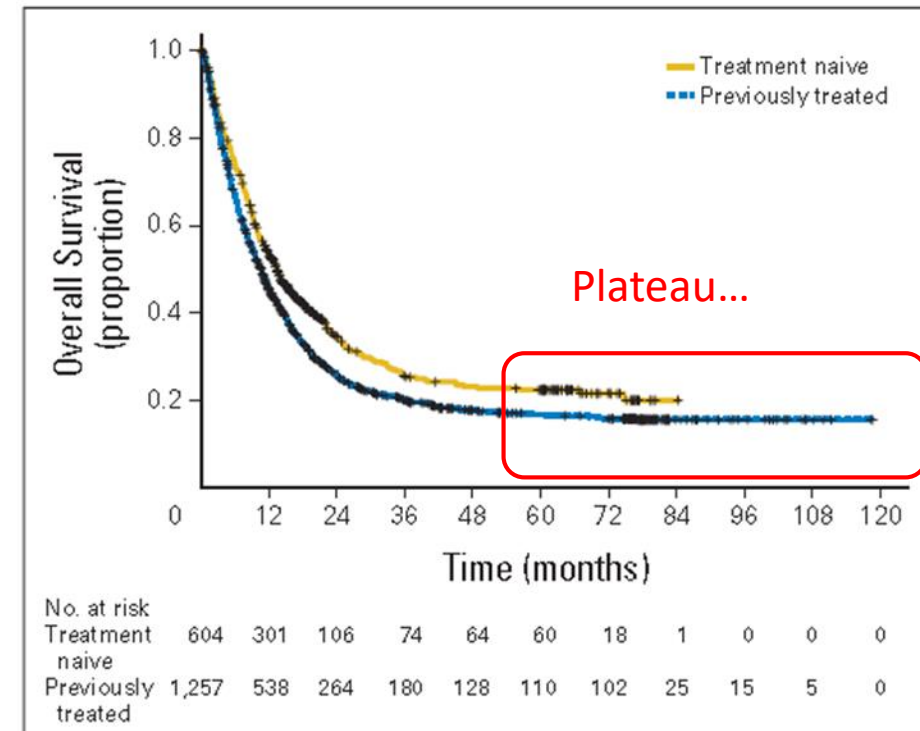
Survie à long terme des patients atteints de cancer métastatique

**Mélanome tt par ipilimumab (anti-CTLA4):
20% de survie à 10 ans**

Schadendorf D, JCO 2015

VIH

Cible = système de défense

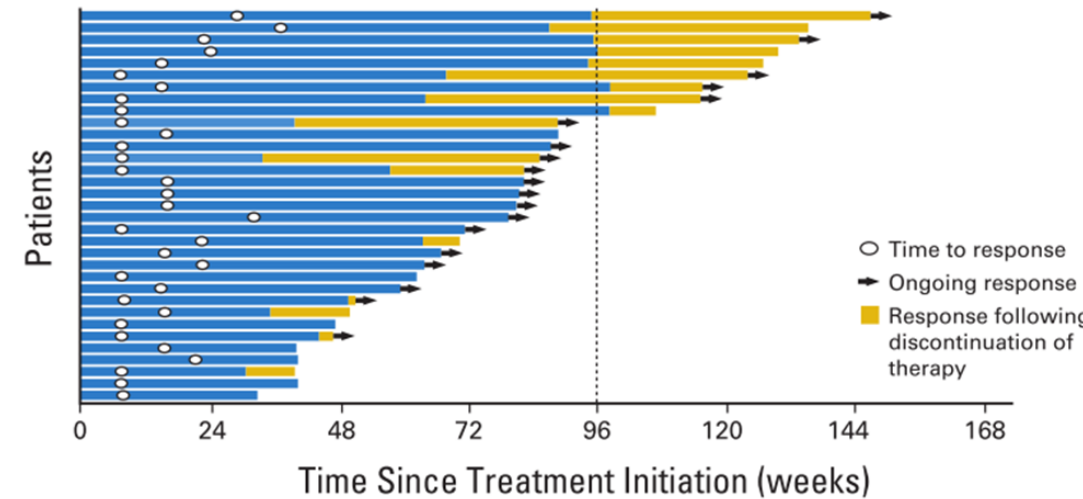


Intérêt de l'immunité! Convergence !

- L'immunité adaptative T et B est **polyclonale** = meilleur contrôle
 - d'une prolifération tumorale « polyclonale » hétérogène
 - d'une infection avec des germes capables de mutations

• L'immunité adaptative T et B a une **mémoire**
= rémission longue d'un cancer
ou d'infections latentes

• L'immunité adaptative T et B est **active**
dans tout l'organisme = pas de sanctuaire
pharmacologique (LCR...), action intra tissulaire+++



Réponses durables après l'arrêt de l'anti-PD1

Robert et al. NEJM 2014

Guérison ou rémission en cancérologie ou VIH

- **Guérison** si lésion cancéreuse opérable de petite taille (stade I)

 VIH (sauf allogreffe...)

- **Rémission** si maladie cancéreuse disséminée  VIH

- Risque de rechute à distance de l'arrêt du traitement anti-cancéreux
- Risque de rechute à distance de l'arrêt du TARV (essai Ultrastop, essai Thai...)
- Un groupe de patients ne rechute pas ++
 - Réponses prolongées en onco après arrêt de l'anti-PD-1
 - Etude Visconti (mais base génétique...)
 - Elite controllers (combinaison de plusieurs paramètres)



Brief Communication | Published: 11 June 2018

Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection

Donn J. Colby, Lydie Trautmann, [...] The RV411 study group

HIV cure... Cancer cure ... pas pour demain... mais des convergences !

HIV cure	Cancer cure
Meilleure connaissance de la physiopathologie de la latence et des mécanismes intrinsèques de persistance (métabolisme...)	Meilleure connaissance de la physiopathologie de la cellule tumorale et de ses mécanismes intrinsèques de persistance (métabolisme...)
Rôle crucial du système immunitaire	Rôle crucial du système immunitaire
Etude des tissus	Etude des tissus
Nouveaux outils pour identifier des évènements rares	Nouveaux outils pour identifier des évènements rares
Combinaison de stratégies thérapeutiques	Combinaison de stratégies thérapeutiques

Quelques différences...

- VIH = problème de transmission du virus ++
- VIH = accord des patients et médecins pour les essais « cure » mais même question pour les traitements adjuvants (immunothérapie) en cancérologie

Et c'est fini !

Importance d'identifier les bons candidats pour une stratégie donnée



Exemple de l'immunothérapie en oncologie: son efficacité dépend de nombreux facteurs comme le microenvironnement



Les microenvironnements tumoraux sont différents

- Selon les patients pour un même cancer
- Selon les cancers

