

Sessions Científiques

ANTICOSSOS I DERIVATS D'ANTICOSSOS: NOUS PROTAGONISTES EN LES ESTRATÈGIES D'ERADICACIÓ DEL VIH

Bonaventura CLOTET

Acadèmic numerari

El VIH requereix que el seu material genètic s'integri a les cèl·lules hoste per a la transcripció dels seus gens i el desenvolupament del cicle viral (1). Degut a aquesta integració es forma un reservori del virus, que és capaç de saltar-se les restriccions d'integració a les cèl·lules en repòs (2) i la resposta immunitària. Dades recents mostren que el reservori de VIH s'estableix ràpidament després de la primoinfecció (3); i encara que aquest és d'una mida relativament petita, és capaç d'afectar a cèl·lules de llarga vida com les cèl·lules T CD4+ de memòria en repòs o macròfags (4,5).

El tractament actual de la infecció, la teràpia antiretroviral combinada (cART), es basa principalment en bloquejar la replicació viral mitjançant l'ús d'inhibidors de diferents enzims virals (transcriptasa, proteasa o integrasa) (6). Tot i així, quan s'interromp el tractament s'activa ràpidament la replicació viral del reservori.

Com a conseqüència, les persones infectades pel VIH han de conviure de per vida amb el virus, la teràpia i les complicacions associades, com l'activació immunitària crònica i la inflamació, a part de la toxicitat relacionada amb els medicaments (7). Per tot això, s'ha generat un gran interès a desenvolupar estratègies segures i assequibles en les que no sigui necessari seguir la teràpia de per vida. Aquestes estratègies es centren en eradicar completament el reservori viral o potenciar el control del sistema immunitari sobre la replicació del VIH.

Com s'ha comentat anteriorment la mida del reservori és petita, però hi ha diferents situacions que poden fer que variï al llarg del temps. Per un costat, el control homeostàtic de les cèl·lules T i

l'entorn inflamatori poden induir la proliferació de les cèl·lules infectades de forma latent (8,9), la qual cosa, si ocorre en absència de la transcripció viral resulta en un augment del reservori, com per exemple en el cas de pacients VIH+ tractats amb IL-7 (10). D'altra banda, es pot induir l'expansió clonal de cèl·lules infectades de forma latent per l'especificitat d'antigen o els llocs d'integració específics (11,12). Així doncs, la transcripció del VIH en cèl·lules infectades de forma latent es pot activar espontàniament per diferents estímuls (13). Un cop reactivades, les cèl·lules produiran partícules virals, la infectivitat de les quals serà bloquejada per la cART, i exposaran antígens virals que podran ser reconeguts pel sistema immunitari accelerant el procés de lisi.

Per tant, la combinació de la reactivació i la lisi produirà una reducció de la mida del reservori de VIH (14). En l'àmbit de la reactivació, s'estan investigant una àmplia gamma d'agents d'inversió de latència (LRA) com els inhibidors de la histona desacetilasa (HDAC) i els agonistes dels Toll-like receptors (TLR) (15), alguns dels quals han arribat a la fase d'assaig clínic en persones infectades pel VIH. Aquests assajos clínics han mostrat resultats prometedors en termes de reactivació ja que presenten augments transitoris dels nivells d'ARN; però, no s'han observat canvis en el reservori. Així doncs, s'ha arribat a la conclusió de que per dissenyar una estratègia de curació cal que el sistema immunitari elimini ràpidament les cèl·lules reactivades.

Arran dels descobriments anteriorment mencionats, ha augmentat l'interès pels anticossos anti-VIH com a possible teràpia, ja que s'ha demostrat

la seva seguretat, activitat antiviral i capacitat immunomoduladora.

Els anticossos, així com la cART, tenen la capacitat de bloquejar la replicació del VIH. En aquest cas, inhibeixen l'entrada del virus a la cèl·lula, la qual es denomina capacitat neutralitzant.

La proteïna de la envolta viral (Env) és la única exposada als virions i cèl·lules infectades productivament, i per tant, és una bona diana pels anticossos neutralitzants del VIH (16). Env és un heterodímer format per les subunitats gp120 i gp41, que posseeix una alta complexitat estructural, variabilitat de seqüència i plasticitat (17,18). Tot i això, s'han identificat diversos anticossos neutralitzants (bNAbs) que s'uneixen a regions d'Env relativament conservades i funcionalment rellevants; com podrien ser el lloc d'unió a CD4, els loops externs V2 o V3 de gp120, la interfície gp120 / gp41 i el pèptid de fusió o la regió proximal externa de la membrana (MPER) de gp41 FP (17,19,20).

Adicionalment, els anticossos a diferència de cART, poden intervenir en diverses funcions antivirals que combinen el bloqueig directe de la infectivitat viral (neutralització) i els mecanismes immunològics indirectes (funcions efectores) que necessiten el reclutament i activació de les cèl·lules immunitàries, com les cèl·lules NK o els macròfags. Aquestes funcions efectores depenen de la interacció del fragment de la regió cristal·litzable (Fc) dels anticossos i els receptors Fc específics (FcR) expressats a la superfície de les cèl·lules immunitàries; facilitant així la interacció entre les cèl·lules immunoefectores i els virions o cèl·lules infectades i promovent la seva eliminació (21,22). Entre les funcions assignades a la regió Fc dels anticossos podem destacar la lisi per la via del complement, la citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos (ADCC) i la fagocitosi dependent d'anticossos (ADCP) com a funcions altament efectives per matar i eliminar cèl·lules infectades (23).

Tot i que les funcions efectores impulsades per Fc necessiten que l'anticòs reconegui l'antigen a la superfície de les cèl·lules infectades, són independents del potencial neutralitzant. Per tant, ambdós

tipus d'anticossos, els neutralitzants i els no neutralitzants, podrien ser eficaços com a mediadors de les funcions antivirals dependents de Fc. Aquest fet es va observar a l'assaig RV144 (24), en el que una combinació d'immunògens Env no va aconseguir provocar una forta resposta humoral de neutralització, però va originar anticossos amb activitat de ADCC. També Hessel et al. va mostrar que el paper protector de la IgG1b12 contra SHIV estava associat amb la interacció Fc-FcR però no amb l'activació del complement (25). Aquests resultats suggereixen que la capacitat neutralitzant de l'anticòs no és suficient per conferir protecció contra el VIH i probablement requereix la combinació de la funció efectora neutralitzant i dependent de Fc. Com a conseqüència d'aquestes observacions, s'han dut a terme modificacions de la regió Fc dels bNAbs per augmentar la unió a FcR, fet que ha produït una millora de la capacitat protectora d'aquests anticossos (26).

A més de les funcions efectores descrites anteriorment, la regió Fc de les IgG també és responsable de la interacció amb el receptor Fc neonatal (FcRn) àmpliament expressat a les cèl·lules endotelials. La interacció amb aquest receptor exerceix un paper important en el control de la vida mitjana plasmàtica dels anticossos (27). A més, aquest procés també modula la transcitosi d'anticossos als teixits (28). Tot això es pot exemplificar amb el cas de VRC01-LS, un anticòs VRC01 modificat, que va mostrar una unió millorada a FcRn, proporcionant una capacitat protectora superior, tant per augmentar la seva vida mitja com per aconseguir una major concentració a nivell de la mucosa (29).

Malgrat tot l'esmentat anteriorment, és probable que la principal limitació dels anticossos sigui la complexitat estructural i la variabilitat de la glicoproteïna de l'embolcall del VIH (Env) (16). Tot i que la resposta humoral contra Env és forta, la majoria dels anticossos anti-VIH Env no s'uneixen al complex trimeric i aquells que el reconeixen generalment són específics de cada soca. És a dir, només una petita proporció d'anticossos anti-Env són bNAbs (30).

Les primeres investigacions que es van dur a terme van identificar l'anticòs anti-CD4bs IgGb12, l'anti-glicà 2G12 i els anticossos anti-MPER 2F5 i 4E10 com anticossos neutralitzants. No obstant això, la seva potència era baixa i la seva amplitud limitada (31,32). Després d'aquests resultats, les noves tecnologies de detecció molecular i cel·lular (33,34) han ajudat a identificar anticossos nous, més amplis i més potents (35). Els bNAbs actuals actuen sobre els llocs de vulnerabilitat de Env, mostren una activitat antiviral en el rang de ng/ml i cobreixen una àmplia gamma d'aïllament de diferents soques del VIH (36,37). L'excel·lent combinació de potència i cobertura dels nous bNAbs aïllats, ha permès el seu salt a la clínica. En els últims anys, VRC01, 10-1074, 3BNC117, VRC07 o les seves combinacions han assolit assajos clínics en humans (38-41), obrint la porta a teràpies basades en anticossos per tractar i curar la infecció pel VIH (35).

Tot i les grans possibilitats que tenen els bNAbs aïllats d'individus infectats pel VIH, aquests mostren diverses limitacions a l'hora de convertir-se en medicaments de referència pel tractament del VIH, ja que tant el nombre d'anticossos com els aïllaments neutralitzants per bNAbs segueixen sent baixos. Per tal de buscar solucions a aquests desavantatges, s'han realitzat modificacions als anticossos per augmentar la seva potència, cobertura o comportament farmacodinàmic (35). Per exemple, Huang et al. va dissenyar un anticòs asimètric biespecífic que conté les regions variables de l'anticòs anti-CD4bs i el 10E8 anti-MPER bNAb (42). De manera similar, Bournazos et al. va dissenyar un anticòs IgG3 biespecífic flexible que conté les regions variables 3BNC117 i PGT135 (43). Altres estratègies per potenciar la funció dels anticossos, són l'addició d'especificitats a l'extrem C-terminal de la IgG. Seguint aquesta línia, Gardner et al. ha afegit un pèptid que s'uneix al lloc d'unió del co-receptor al final d'una proteïna de fusió CD4-IgG1 (44). Altres modificacions de l'especificitat dels anticossos impliquen l'addició d'una segona regió variable a les seves cadenes (45). Finalment, també es pot aconseguir una major activitat neutralitzant mitjançant la introducció de petites modificacions

en les regions variables dels anticossos; aquest és el cas dels anticossos VRC07-523 i NIH45-46G54W (46,47). Tots els anticossos dissenyats, i que han estat descrits anteriorment, s'han provat en models animals amb excel·lents resultats profilàctics.

Aquests anticossos poden tenir com a objectiu reduir el reservori de VIH. Els resultats més interessants que suggereixen un efecte dels anticossos en el reservori s'han generat recentment a dues investigacions (48,49). Borducchi et al. van tractar Macaco Rhesus una setmana després de l'exposició al virus SF162-P3 SHIV amb una dosi seriada de l'anticòs PG121, l'LRA GS-9620 (agonista TLR7) o una combinació de tots dos. Després de la interrupció de cART tots els animals control van mostrar un ràpid rebot de la càrrega viral (VL), a diferència dels animals tractats amb teràpia combinada, que van mostrar un control espontani de la virèmia després de la interrupció de la cART (49). L'altre estudi va ser dut a terme per Nishimura et al. i van tractar un Macaco Rhesus infectat amb SHIVAD8-EO amb una combinació de 3BNC117 i 10-1074 bNAbs durant la fase d'infecció aguda. L'efecte del tractament va ser un control durador de la replicació del VIH en aproximadament la meitat dels animals (48). Aquests resultats mostren per primera vegada el potencial de la immunoteràpia amb bNAb per la cura del VIH.

Lamentablement el procés de creació de la teràpia basada en bNAb per humans és lent a causa de les diverses restriccions reguladores. No obstant això, diversos bNAbs de segona generació han arribat a la fase d'assaig clínic en humans. Per exemple, els anticossos anti-CD4bs VRC01, VRC07-532LS i 3BNC117 i l'anticòs anti-V3 loop 10-1074 es van provar en individus no infectats amb VIH i van demostrar ser segurs i ben tolerats (50). Curiosament, l'anticòs VRC01LS, un derivat de VRC01 que conté mutacions a la regió Fc, va presentar un augment de la vida mitja plasmàtica i la seva seguretat en un assaig de fase I (51). Resultats similars es van observar amb l'anticòs VRC07-532LS, que també conté mutacions a la regió Fc i mostra una vida mitja perllongada (52). Els anticossos VRC01, 3BNC117 i

10-1074 també s'han provat en individus infectats pel VIH que no havien estat tractats i els resultats van mostrar una reducció de la càrrega viral en la majoria dels individus (38-40).

A part del potencial paper en les estratègies de curació, els bNAbs també poden ser útils en estratègies preventives. Un dels camps més atractius per a l'ús profilàctic d'anticossos és la transmissió de mare a fill (TMI) (53). Resultats obtinguts per Hessel et al. suggereixen que la immunoteràpia passiva primerenca pot eliminar els focus virals inicials i, per tant, prevenir l'establiment de reservoris virals en nadons (54).

En resum, les dades preliminars sobre l'ús terapèutic de bNAbs aïllats d'individus portadors del VIH són prometedors. No obstant això, el seu ús clínic està limitat per la disponibilitat d'anticossos, la potència antiviral i les resistències preexistents. Amb l'objectiu de superar aquestes limitacions, s'estan generant una gran varietat d'anticossos sintètics multifuncionals amb més potència, amplitud de neutralització i funcions efectores personalitzades. Aquests nous anticossos sols o en combinació amb altres estratègies de curació obren una nova possibilitat en l'eradicació de VIH.

BIBLIOGRAFIA:

- Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, Macken CA, et al.. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* (1999) 340:1614-22. doi:10.1056/NEJM199905273402102
- Saleh S, Solomon A, Wightman F, Xhila M, Cameron PU, Lewin SR. CCR7 ligands CCL19 and CCL21 increase permissiveness of resting memory CD4+ T cells to HIV-1 infection: a novel model of HIV-1 latency. *Blood* (2007) 110:4161-4. doi:10.1182/blood-2007-06-09790
- Henrich TJ, Hatano H, Bacon O, Hogan LE, Rutishauser R, Hill A, et al.. HIV-1 persistence following extremely early initiation of antiretroviral therapy (ART) during acute HIV-1 infection: An observational study. *PLoS Med* (2017) 14:e1002417. doi:10.1371/journal.pmed.1002417
- Murray AJ, Kwon KJ, Farber DL, Siliciano RF. The Latent Reservoir for HIV-1: How Immunologic Memory and Clonal Expansion Contribute to HIV-1 Persistence. *J Immunol* (2016) 197:407-17. doi:10.4049/jimmunol.1600343
- Sattentau QJ, Stevenson M. Macrophages and HIV-1: An Unhealthy Constellation. *Cell Host Microbe* (2016) 19:304-10. doi:10.1016/j.chom.2016.02.013
- Massanella M, Martinez-Picado J, Blanco J. Attacking the HIV Reservoir from the Immune and Viral Perspective. *Curr HIV/AIDS Rep* (2013) 10:33-41. doi:10.1007/s11904-012-0150-8
- Negredo E, Back D, Blanco J-R, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, et al.. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. *Biomed Res Int* (2017) 2017:5897298. doi:10.1155/2017/5897298
- Massanella M, Fromentin R, Chomont N. Residual inflammation and viral reservoirs: alliance against an HIV cure. *Curr Opin HIV AIDS* (2016) 11:234-41. doi:10.1097/COH.0000000000000230
- Chomont N, El-Far M, Ancuta P, Trautmann L, Procopio FA, Yassine-Diab B, et al.. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* (2009) 15:893-900. doi:10.1038/nm.1972
- Sereti I, Dunham RM, Spritzler J, Aga E, Proschan MA, Medvik K, et al.. IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood* (2009) 113:6304-14. doi:10.1182/blood-2008-10-186601
- Gianella S, Anderson CM, Var SR, Oliveira MF, Lada SM, Vargas MV, et al.. Replication of Human Herpesviruses Is Associated with Higher HIV DNA Levels during Antiretroviral Therapy Started at Early Phases of HIV Infection. *J Virol* (2016) 90:3944-52. doi:10.1128/JVI.02638-15
- Haworth KG, Scheffer LE, Norgaard ZK, Ironside C, Adair JE, Kiem H-P. HIV infection results in clonal expansions containing integrations within pathogenesis-related biological pathways. *JCI Insight* (2018) 3: doi:10.1172/jci.insight.99127
- Dahabieh MS, Battivelli E, Verdin E. Understanding HIV latency: the road to an HIV cure. *Annu Rev Med* (2015) 66:407-21. doi:10.1146/annurev-med-092112-152941
- Thorlund K, Horwitz MS, Fife BT, Lester R, Cameron DW. Landscape review of current HIV 'kick and kill' cure research - some kicking, not enough killing. *BMC Infect Dis* (2017) 17:595. doi:10.1186/s12879-017-2683-3
- Bashiri K, Rezaei N, Nasi M, Cossarizza A. The role of latency reversal agents in the cure of HIV: A review of current data. *Immunol Lett* (2018) 196:135-9. doi:10.1016/j.imlet.2018.02.004
- Moore PL. The Neutralizing Antibody Response to the HIV-1 Env Protein. *Curr HIV Res* (2018) 16:21-8. doi:10.2174/1570162X15666171124122044
- Wu X, Yang Z-Y, Li Y, Hogerkerp C-M, Schief WR, Seaman MS, et al.. Rational Design of Envelope Identifies Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibodies to HIV-1. *Science* (2010) 329:856-61. doi:10.1126/science.1187659
- Acharya P, Lusvarghi S, Bewley CA, Kwong PD. HIV-1 gp120 as

- a therapeutic target: navigating a moving labyrinth. *Expert Opin Ther Targets* (2015) 19:765-83. doi:10.1517/14728222.2015.1010513
- Kong R, Xu K, Zhou T, Acharya P, Lemmin T, Liu K, et al.. Fusion peptide of HIV-1 as a site of vulnerability to neutralizing antibody. *Science* (2016) 352:828-33. doi:10.1126/science.aae0474
- Molinos-Albert LM, Clotet B, Blanco J, Carrillo J. Immunologic Insights on the Membrane Proximal External Region: A Major Human Immunodeficiency Virus Type-1 Vaccine Target. *Front Immunol* (2017) 8:1154. doi:10.3389/fimmu.2017.01154
- Jefferis R. Isotype and glycoform selection for antibody therapeutics. *Arch Biochem Biophys* (2012) 526:159-66. doi:10.1016/j.abb.2012.03.021
- Jefferis R, Lund J, Pound JD. IgG-Fc-mediated effector functions: molecular definition of interaction sites for effector ligands and the role of glycosylation. *Immunol Rev* (1998) 163:59-76.
- Pelegri M, Naranjo-Gomez M, Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents?. *Trends Microbiol* (2015) 23:653-65. doi:10.1016/j.tim.2015.07.005
- Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al.. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* (2009) 361:2209-20. doi:10.1056/NEJMoa0908492
- Hessell AJ, Hangartner L, Hunter M, Havenith CEG, Beurskens FJ, Bakker JM, et al.. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* (2007) 449:101-4. doi:10.1038/nature06106
- Bournazos S, Klein F, Pietzsch J, Seaman MS, Nussenzweig MC, Ravetch JV. Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies require Fc effector functions for in vivo activity. *Cell* (2014) 158:1243-53. doi:10.1016/j.cell.2014.08.023
- Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* (2007) 7:715-25. doi:10.1038/nri2155
- Martins JP, Kennedy PJ, Santos HA, Barrias C, Sarmiento B. A comprehensive review of the neonatal Fc receptor and its application in drug delivery. *Pharmacol Ther* (2016) 161:22-39. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.03.007
- Ko S-Y, Pegu A, Rudicell RS, Yang Z-Y, Joyce MG, Chen X, et al.. Enhanced neonatal Fc receptor function improves protection against primate SHIV infection. *Nature* (2014) 514:642-5. doi:10.1038/nature13612
- McCoy LE, Weiss RA. Neutralizing antibodies to HIV-1 induced by immunization. *J Exp Med* (2013) 210:209-23. doi:10.1084/jem.20121827
- Trkola A, Purtscher M, Muster T, Ballaun C, Buchacher A, Sullivan N, et al.. Human monoclonal antibody 2G12 defines a distinctive neutralization epitope on the gp120 glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* (1996) 70:1100-8.
- Muster T, Steindl F, Purtscher M, Trkola A, Klima A, Himmeler G, et al.. A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* (1993) 67:6642-7.
- Tiller T, Meffre E, Yurasov S, Tsuiji M, Nussenzweig MC, Wardemann H. Efficient generation of monoclonal antibodies from single human B cells by single cell RT-PCR and expression vector cloning. *J Immunol Methods* (2008) 329:112-24. doi:10.1016/j.jim.2007.09.017
- Gaebler C, Gruell H, Velinzon K, Scheid JF, Nussenzweig MC, Klein F. Isolation of HIV-1-reactive antibodies using cell surface-expressed gp160Δc(BaL.). *J Immunol Methods* (2013) 397:47-54. doi:10.1016/j.jim.2013.09.003
- Ferrari G, Haynes BF, Koenig S, Nordstrom JL, Margolis DM, Tomaras GD. Envelope-specific antibodies and antibody-derived molecules for treating and curing HIV infection. *Nat Rev Drug Discov* (2016) 15:823-34. doi:10.1038/nrd.2016.173
- Shingai M, Nishimura Y, Klein F, Mouquet H, Donau OK, Pliska R, et al.. Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia. *Nature* (2013) 503:277-80. doi:10.1038/nature12746
- Huang J, Kang BH, Ishida E, Zhou T, Griesman T, Sheng Z, et al.. Identification of a CD4-Binding-Site Antibody to HIV that Evolved Near-Pan Neutralization Breadth. *Immunity* (2016) 45:1108-21. doi:10.1016/j.immuni.2016.10.027
- Lynch RM, Boritz E, Coates EE, DeZure A, Madden P, Costner P, et al.. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* (2015) 7:319ra206. doi:10.1126/scitranslmed.aad5752
- Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, Seaman MS, West AP, Buckley N, et al.. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* (2015) 522:487-91. doi:10.1038/nature14411
- Caskey M, Schoofs T, Gruell H, Settler A, Karagounis T, Kreider EF, et al.. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. *Nat Med* (2017) 23:185-91. doi:10.1038/nm.4268
- Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, Kreider EF, Lu C-L, Lorenzi JCC, et al.. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. *Nature* (2016) 535:556-60. doi:10.1038/nature18929
- Huang Y, Yu J, Lanzi A, Yao X, Andrews CD, Tsai L, et al.. Engineered Bispecific Antibodies with Exquisite HIV-1-Nutralizing Activity. *Cell* (2016) 165:1621-31. doi:10.1016/j.cell.2016.05.024

- Bournazos S, Gazumyan A, Seaman MS, Nussenzweig MC, Ravetch JV. Bispecific Anti-HIV-1 Antibodies with Enhanced Breadth and Potency. *Cell* (2016) 165:1609-20. doi:10.1016/j.cell.2016.04.050
- Gardner MR, Kattenhorn LM, Kondur HR, von Schaewen M, Dorfman T, Chiang JJ, et al.. AAV-expressed eCD4-Ig provides durable protection from multiple SHIV challenges. *Nature* (2015) 519:87-91. doi:10.1038/nature14264
- Xu L, Pegu A, Rao E, Doria-Rose N, Beninga J, McKee K, et al.. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. *Science* (2017) 358:85-90. doi:10.1126/science.aan8630
- Rudicell RS, Kwon YD, Ko S-Y, Pegu A, Louder MK, Georgiev IS, et al.. Enhanced potency of a broadly neutralizing HIV-1 antibody in vitro improves protection against lentiviral infection in vivo. *J Virol* (2014) 88:12669-82. doi:10.1128/JVI.02213-14
- Diskin R, Scheid JF, Marcovecchio PM, West AP, Klein F, Gao H, et al.. Increasing the potency and breadth of an HIV antibody by using structure-based rational design. *Science* (2011) 334:1289-93. doi:10.1126/science.1213782
- Nishimura Y, Gautam R, Chun T-W, Sadjadpour R, Foulds KE, Shingai M, et al.. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. *Nature* (2017) 543:559-63. doi:10.1038/nature21435
- Borducchi E, Abbink P, Nkolola J, Lewis MG, Geleziunas R, and Barouch D. PGT121 COMBINED WITH GS-9620 DELAYS VIRAL REBOUND IN SHIV-INFECTED RHESUS MONKEYS. In CROI 2018, Boston, MA. 2018. p. 73LB.
- Ledgerwood JE, Coates EE, Yamshchikov G, Saunders JG, Holman L, Enama ME, et al.. Safety, pharmacokinetics and neutralization of the broadly neutralizing HIV-1 human monoclonal antibody VRC01 in healthy adults. *Clin Exp Immunol* (2015) 182:289-301. doi:10.1111/cei.12692
- Gaudinski MR, Coates EE, Houser KV, Chen GL, Yamshchikov G, Saunders JG, et al.. Safety and pharmacokinetics of the Fc-modified HIV-1 human monoclonal antibody VR-C01LS: A Phase 1 open-label clinical trial in healthy adults. *PLoS Med* (2018) 15:e1002493. doi:10.1371/journal.pmed.1002493
- Gaudinski MR, Houser KV, Chen G, Rothwell RS, Costner P, Holnan L, Gordon I, and Ledgerwood J. A PHASE I DOSE-ESCALATION STUDY OF MONOCLONAL ANTIBODY VRC07-523LS IN HEALTHY ADULTS. In 2018.
- Voronin Y, Jani I, Graham BS, Cunningham CK, Mofenson LM, Musoke PM, et al.. Recent progress in immune-based interventions to prevent HIV-1 transmission to children. *J Int AIDS Soc* (2017) 20: doi:10.1002/jia2.25038
- Hessell AJ, Jaworski JP, Epton E, Matsuda K, Pandey S, Kahl C, et al.. Early short-term treatment with neutralizing human monoclonal antibodies halts SHIV infection in infant macaques. *Nat Med* (2016) 22:362-8. doi:10.1038/nm.4063