

DESC Pathologie Infectieuse et Tropicale

**Module « Infections virales chroniques et infections
chez l'immunodéprimé »**

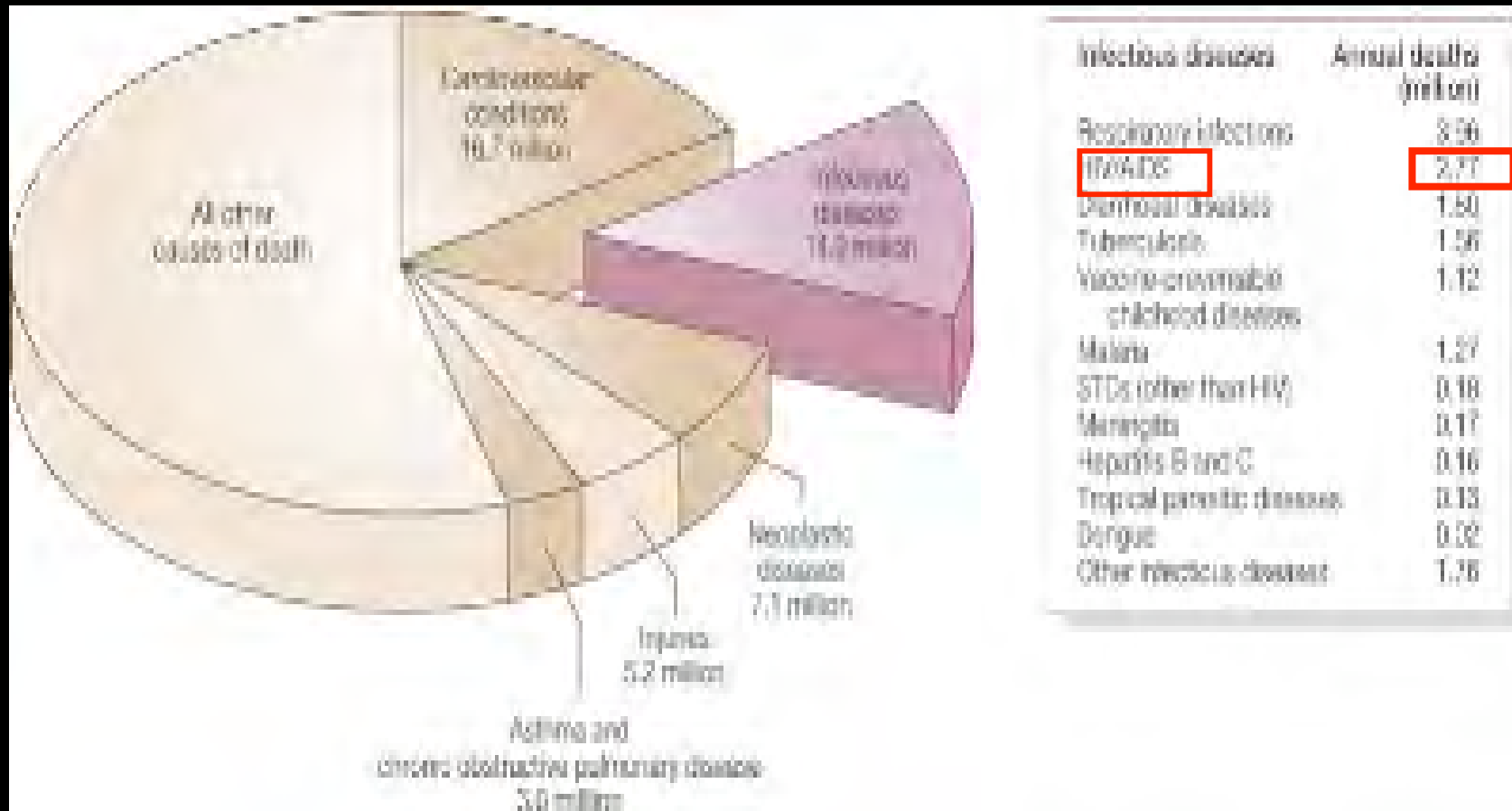
Hôpital Saint Louis, le 11 janvier 2007

**« Etat des lieux de la recherche d'un vaccin
anti-VIH »**

Françoise BARRE-SINOUSI



Leading causes of death worldwide



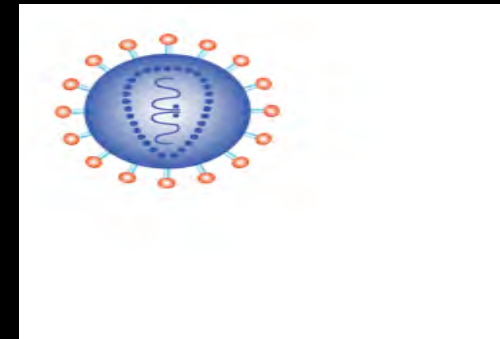
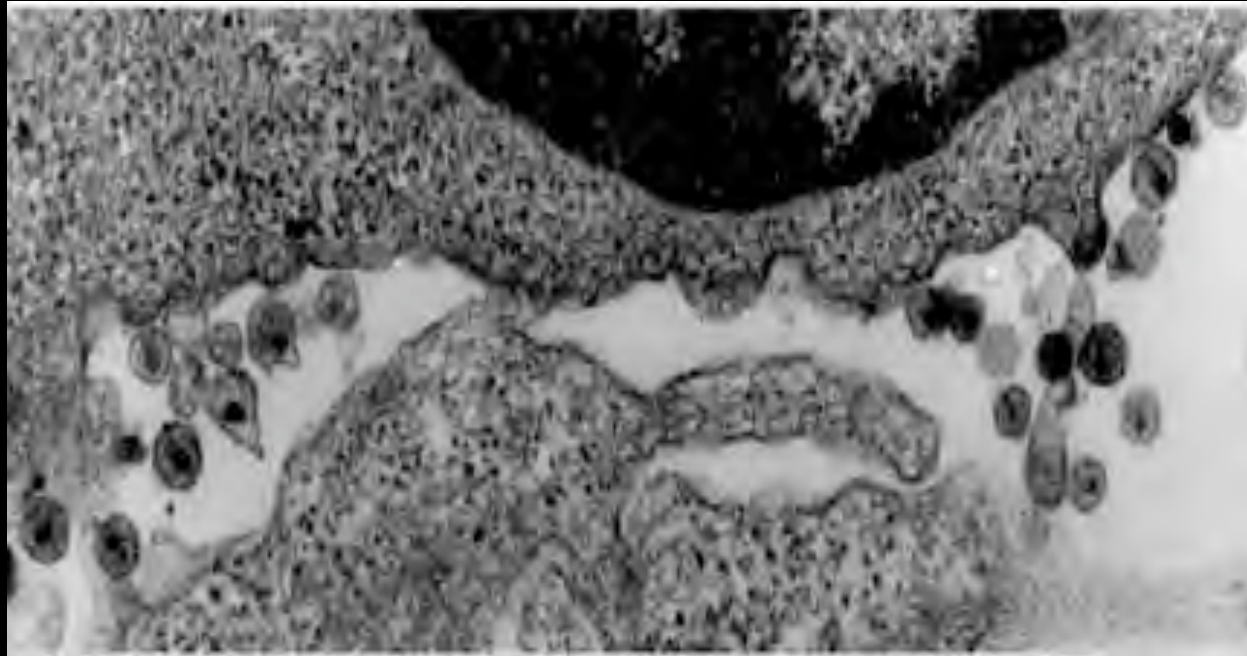
D.M. Morens, G.K.Folkers & A.S. Fauci, Nature, 2004, vol. 430, 242-249



1981: Identification of AIDS in US



1983: Identification of HIV-1,
the cause of a worldwide AIDS Epidemic



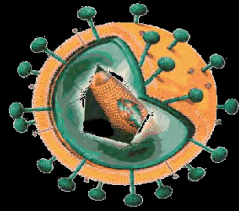
20 years of HIV/AIDS research

Origins and Epidemic Spread

- HIV-1 and HIV-2
- HIV-1 group M, N, O
- HIV-1 Group M subtypes and recombinants
- Different primates
- Different introductions
- Spread in human populations



Host and Viral determinants of HIV/AIDS pathogenesis



Viral factors

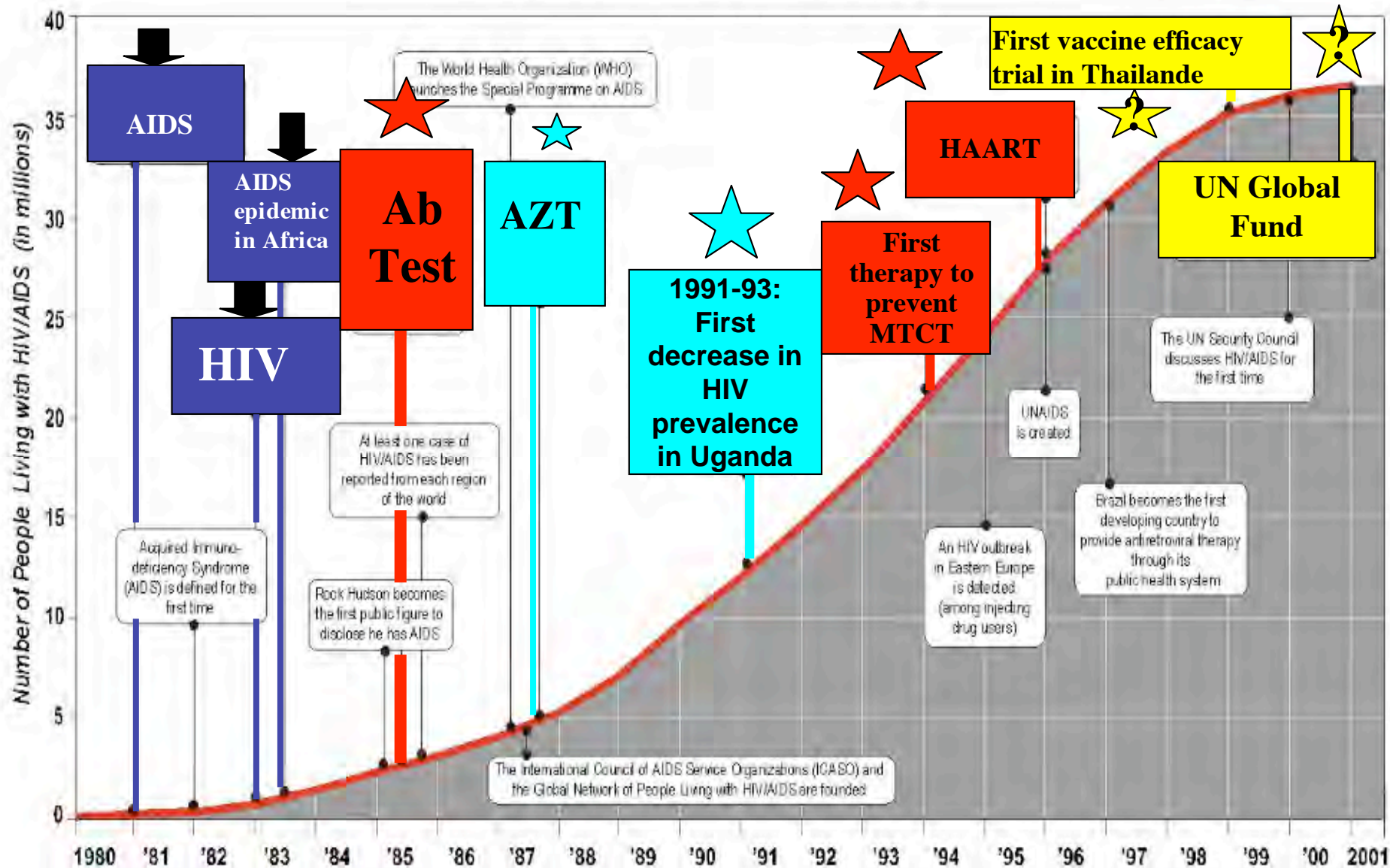
(tat, nef, vif, vpr, vpu, gag, pol, env..)

- *Tropism & Replicative capacity*
- *Genetic Variations*
- *Immunogenicity*
- *Immunosuppressive factors....*

Host Determinants

- *Host Immune Responses*
 - *Adaptive Immunity (CD8 and/or CD4 responses; Mucosal immunity)*
 - *Innate Immunity (NK; Suppressive factors; Non Cytotoxic CD8 responses; CCR5 antibody...)*
- *Host genetic and polymorphism*
 - *HIV coreceptors and ligands*
 - *HLA*
 - *IL10 promotor....*
 - *Host restriction factors (APOBEC, Lv2, TRIM...)*

20 years of HIV/AIDS



June 2001



Global summary of the HIV and AIDS epidemic, 2006

Number of people living with HIV in 2006

Total	39.5 million [34.1 – 47.1 million]
Adults	37.2 million [32.1 – 44.5 million]
Women	17.7 million [15.1 – 20.9 million]
Children under 15 years	2.3 million [1.7 – 3.5 million]

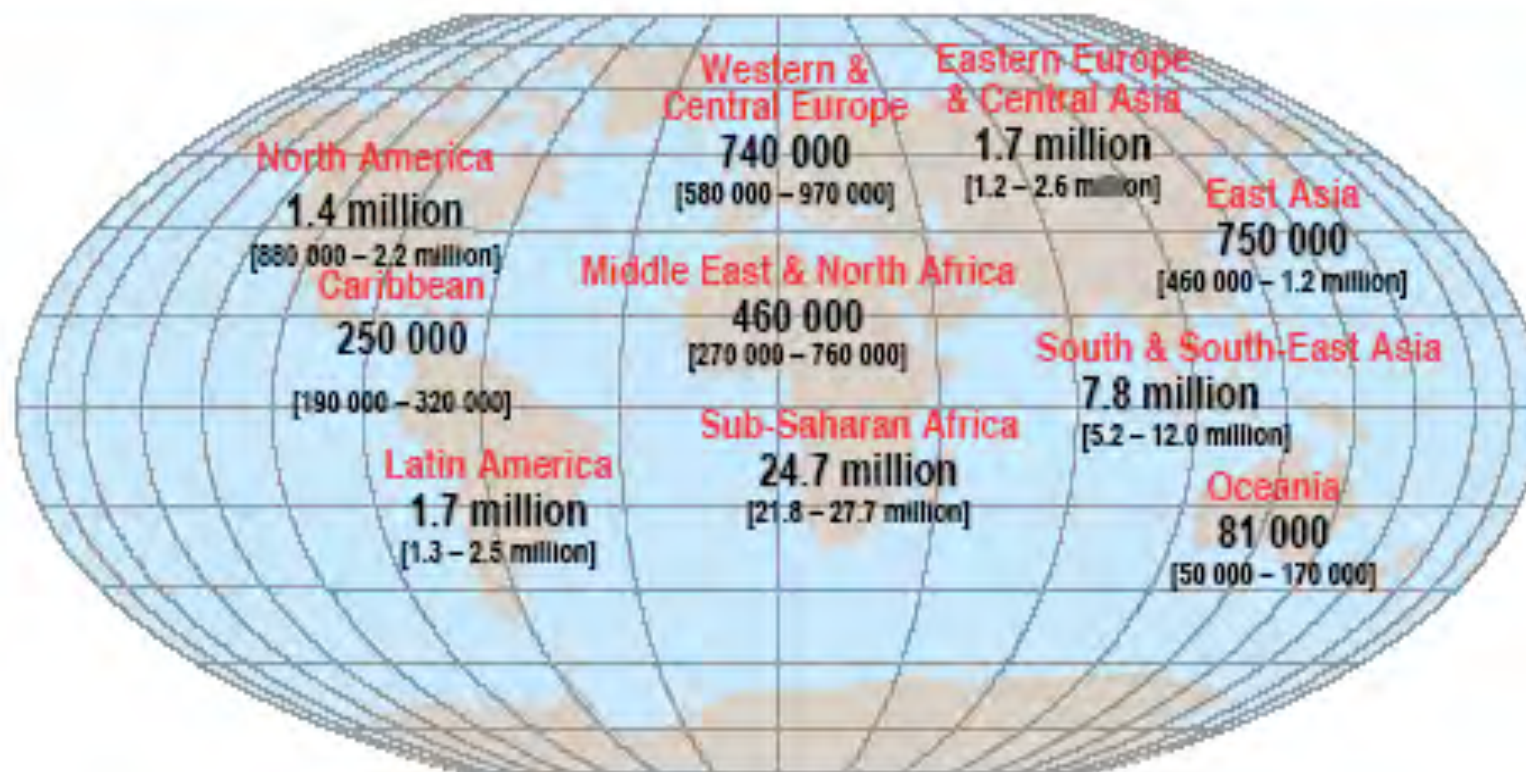
People newly infected with HIV in 2006

Total	4.3 million [3.6 – 6.6 million]
Adults	3.8 million [3.2 – 5.7 million]
Children under 15 years	530 000 [410 000 – 660 000]

AIDS deaths in 2006

Total	2.9 million [2.5 – 3.5 million]
Adults	2.6 million [2.2 – 3.0 million]
Children under 15 years	380 000 [290 000 – 500 000]

Adults and children estimated to be living with HIV, 2006



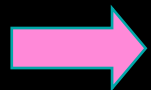
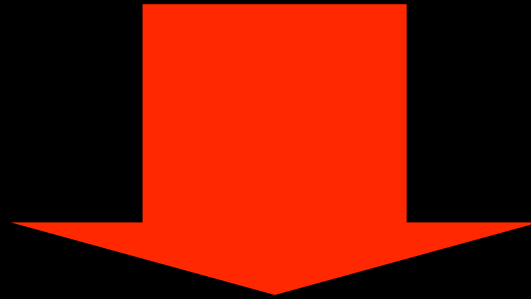
Total: 39.5 (34.1 - 47.1) million

Over 11 000 new HIV infections a day in 2006

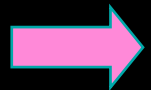
- More than 95% are in low and middle income countries
- About 1500 are in children under 15 years of age
- About 10 000 are in adults aged 15 years and older of whom:
 - almost 50% are among women
 - about 40% are among young people (15-24)

AIDS: 25 years after its discovery

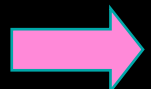
Urgent needs : PREVENTION and CARE



New therapy



New preventive approaches



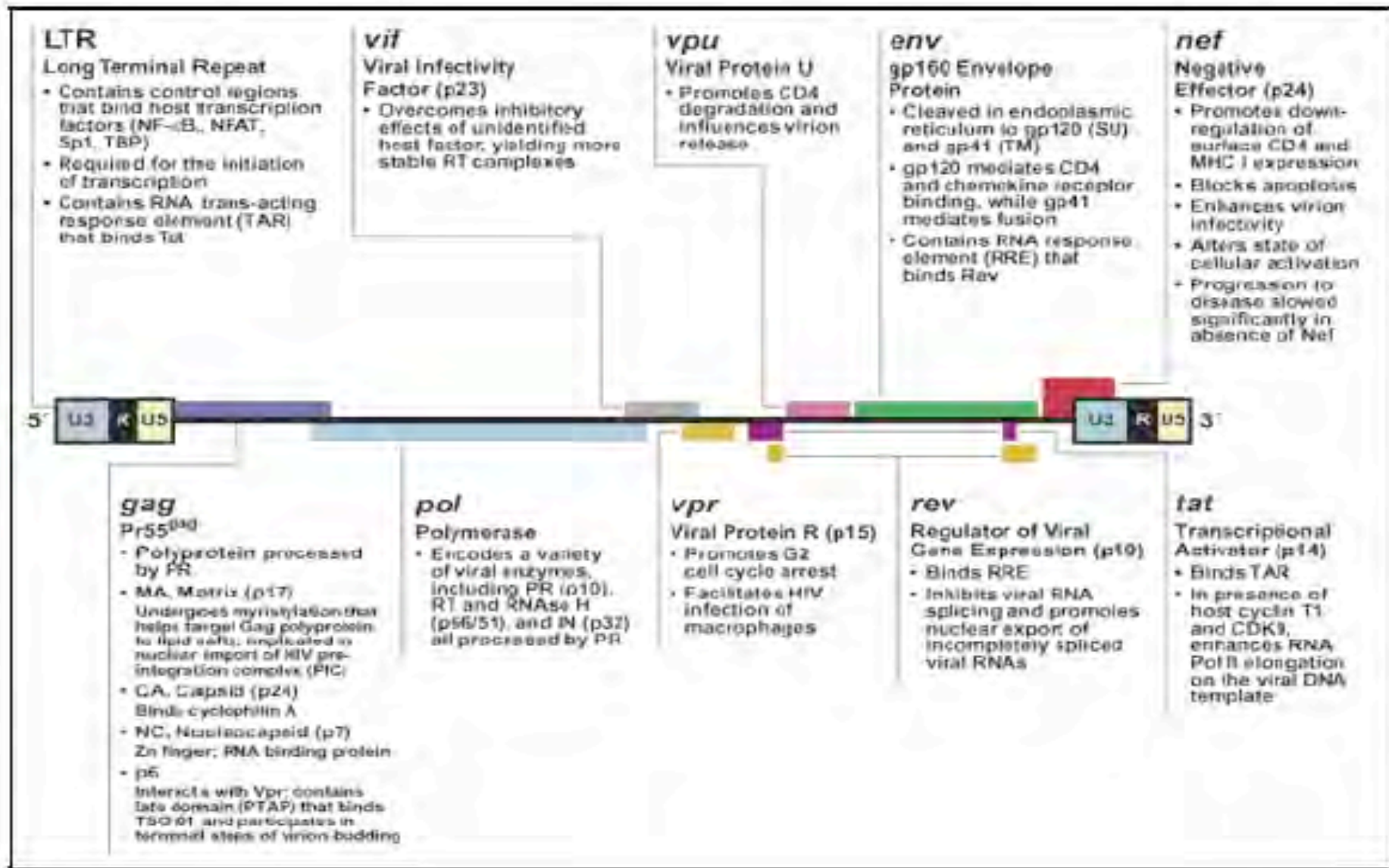
New vaccine strategies

HISTORIQUE

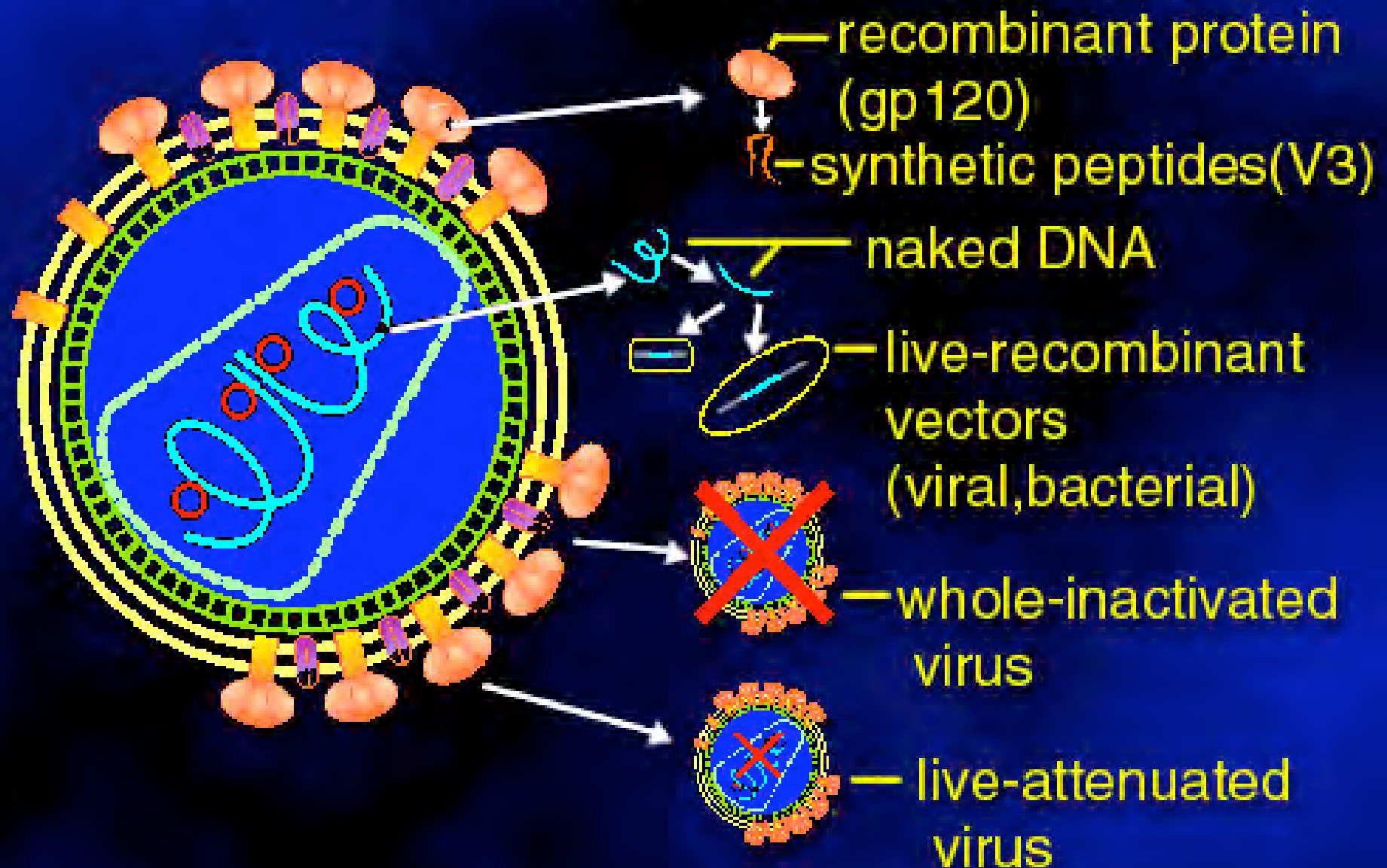
La recherche vaccinale: un processus lent

Vaccins	Nombre d'années
Typhoid	105
Pertussis	89
Polio	47
Rougeole	42
Hepatitis B	16
H. Influenza	92
HIV	> 25 years

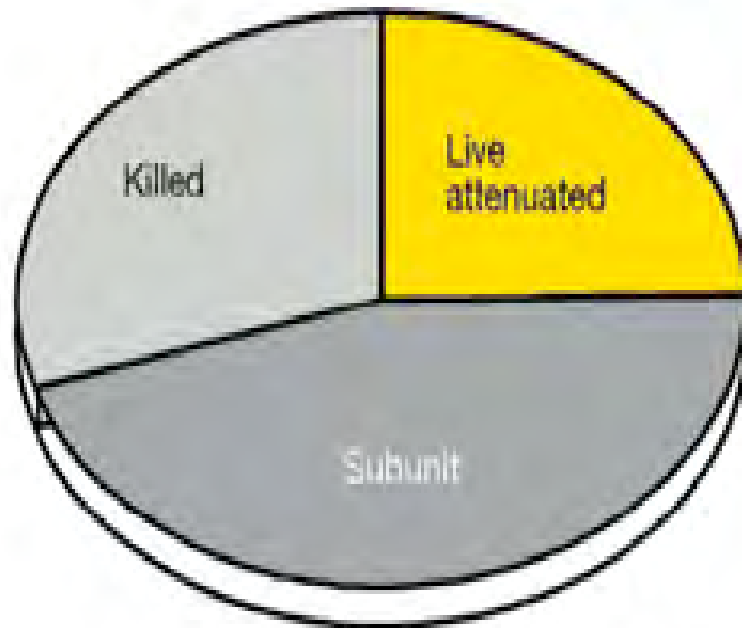
Figure 1. Organization of the HIV Proviral Genome and Summary of Gene Product Functions



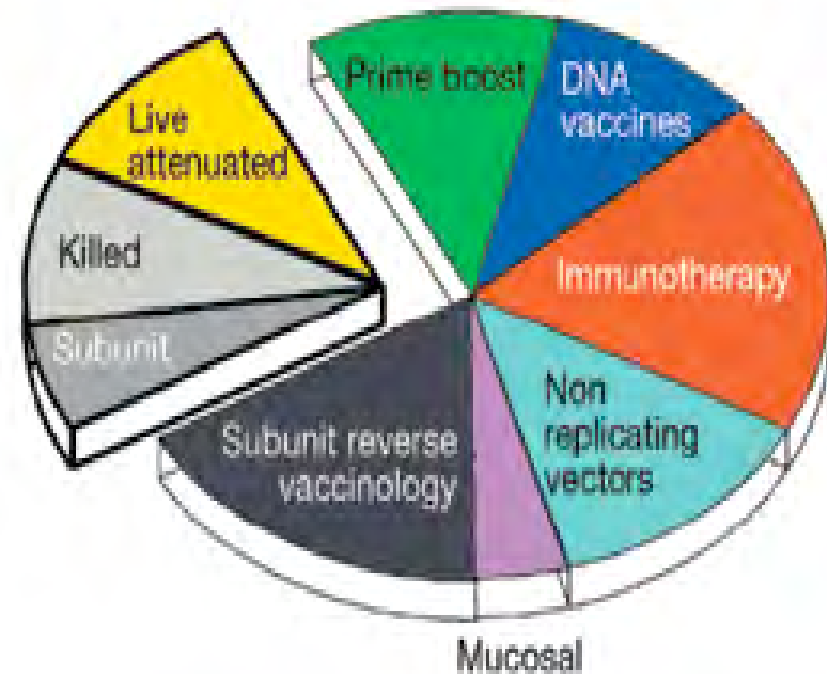
HIV Vaccines Approaches



Vaccines



2000



2020

Recherche d'un vaccin anti-VIH:

Historique

- **1987**: 1^{er} essai de phase I
- **1987-2006** : > 85 essais phase I/II avec > 30 candidats (*>30 essais en cours*)
 - ⇒ *Pas d'effets secondaires, non toxique, un certain degré d'immunogénicité.*
- **2003**: Résultat du 1^{er} essai phase III
 - ⇒ *rgp120 inefficace*
- **Depuis 2004**:
 - 2 essais d'efficacité en cours (*Ad5; ALVAC+gp120*)
 - Des résultats de Phases I/IIa (*DNA + Ad or Pox*)
 - De nouveaux candidats et essais

Stratégies vaccinales

Réponses immunes souhaitées

⇒ Anticorps neutralisants à large spectre.

⇒ Réponses T à large spectre et de longue durée.

⇒ Les deux..

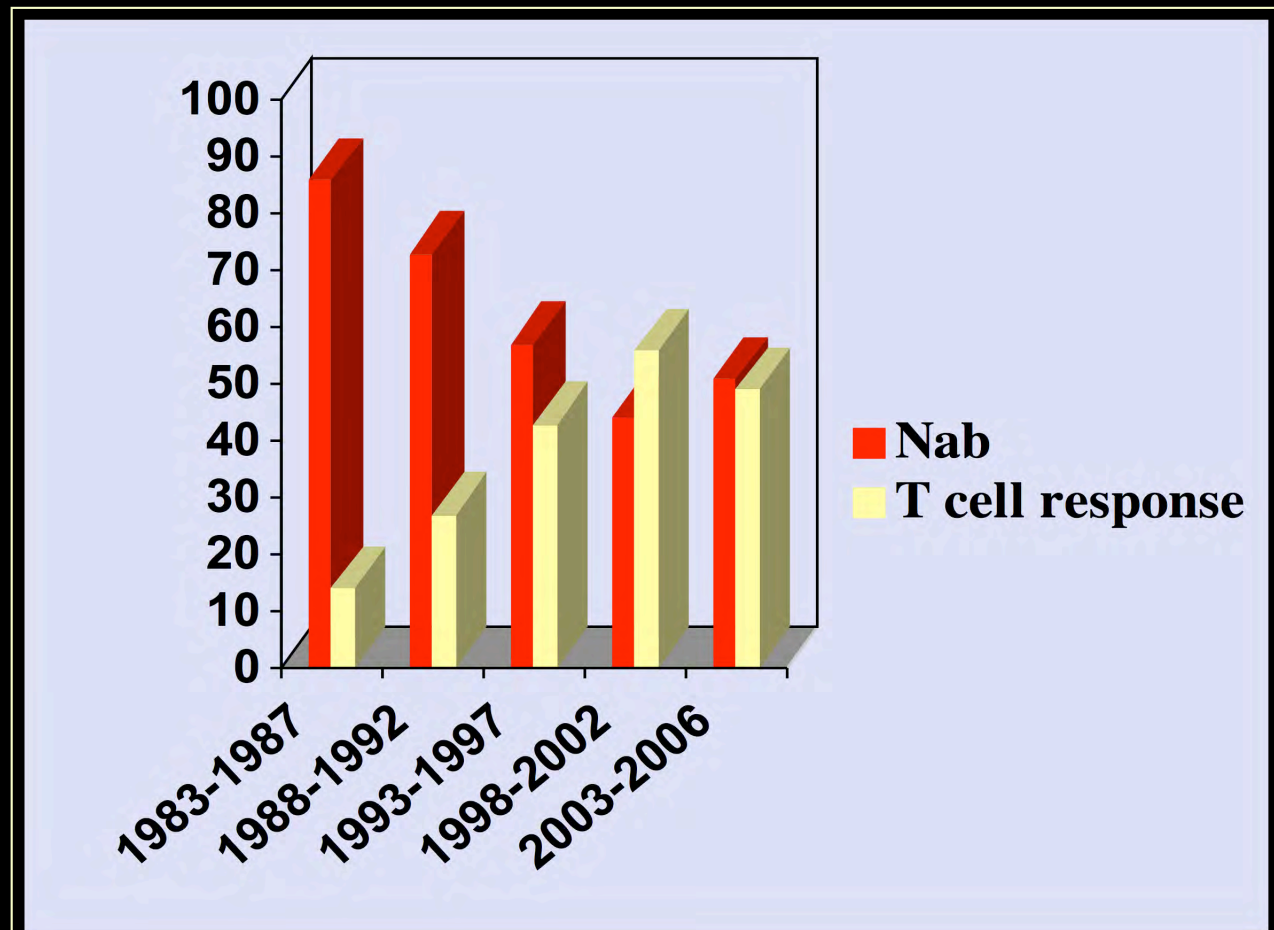
Candidats Vaccins

- Proteines recombinantes (*Gp120, Gp160, nef, tat*)
- Vecteurs viraux (*canarypox, adenovirus, MVA & poxvirus, measles, alphavirus..*)
- DNA (*env,gag,rev, RT, tat,vpu, nef*)
- Peptides synthétiques dont LIPO-5 (*gag, pol, RT, env, nef*)
- Prime-boost

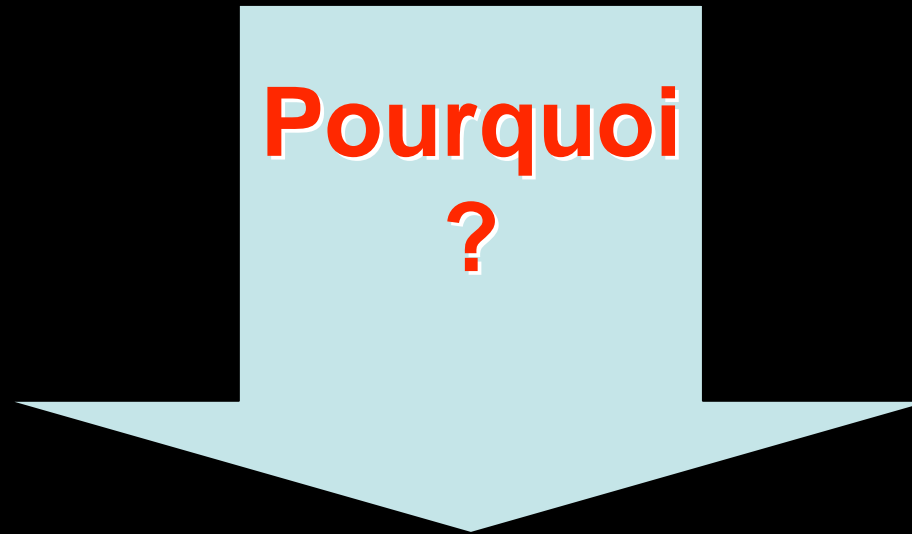
Plus de 20 ans de stratégies vaccinales traditionnelles.

Objectif:

Induire des réponses immunologiques capables de bloquer l'infection et /ou d'éliminer les cellules infectées.



Stratégies vaccinales empiriques, traditionnelles...



**Des obstacles scientifiques non
résolus sur la vaccination....**

Most effective antiviral vaccines are against acute infections, not against persistent infections

- 12/16 approved vaccines (*polio, measles, mumps, rubella, influenza, Hepatitis A, Yellow fever, Japanese encephalitis, Rabies, Rotavirus, Smallpox, Tick B encephalitis*)
- Only 4 (*Hepatitis B, Chickenpox, Adenovirus, Papillomavirus*) vaccines (**all against DNA viruses**) against persistent infections.



Need for further research on how other vaccines are protecting against viral infections...

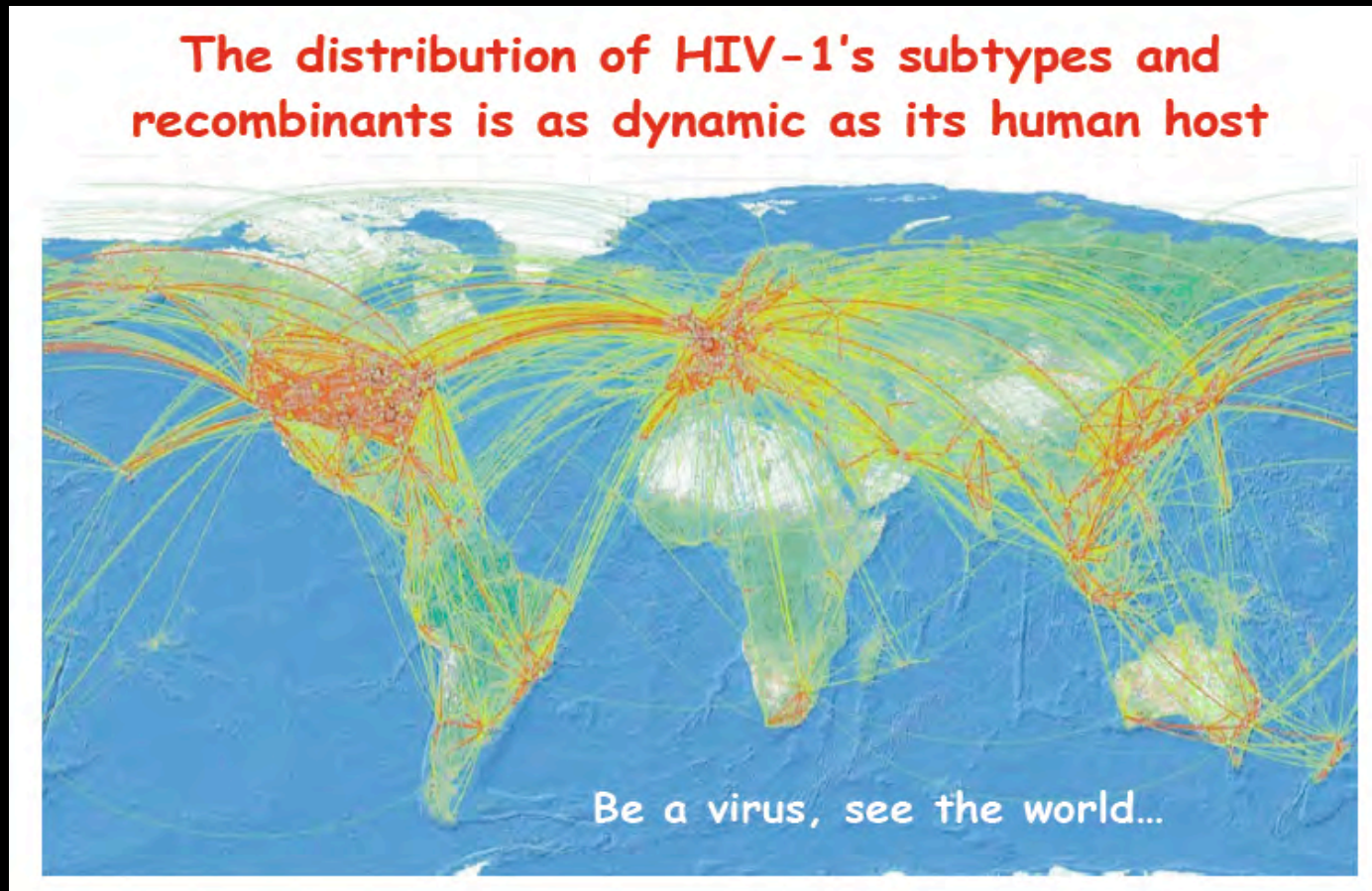
Obstacles Scientifiques (1)

- Méconnaissances des mécanismes (ou, au moins des corrélats) de protection;
- Peu de concepts immunologiques nouveaux et applicables;
- Connaissances insuffisantes des mécanismes précoces impliqués dans l'initiation de notre défense immunitaire;
- Des obstacles spécifiques à l'infection VIH....

Obstacles Scientifiques (2)

Spécifiques au VIH/SIDA

- Diversité génétique du VIH

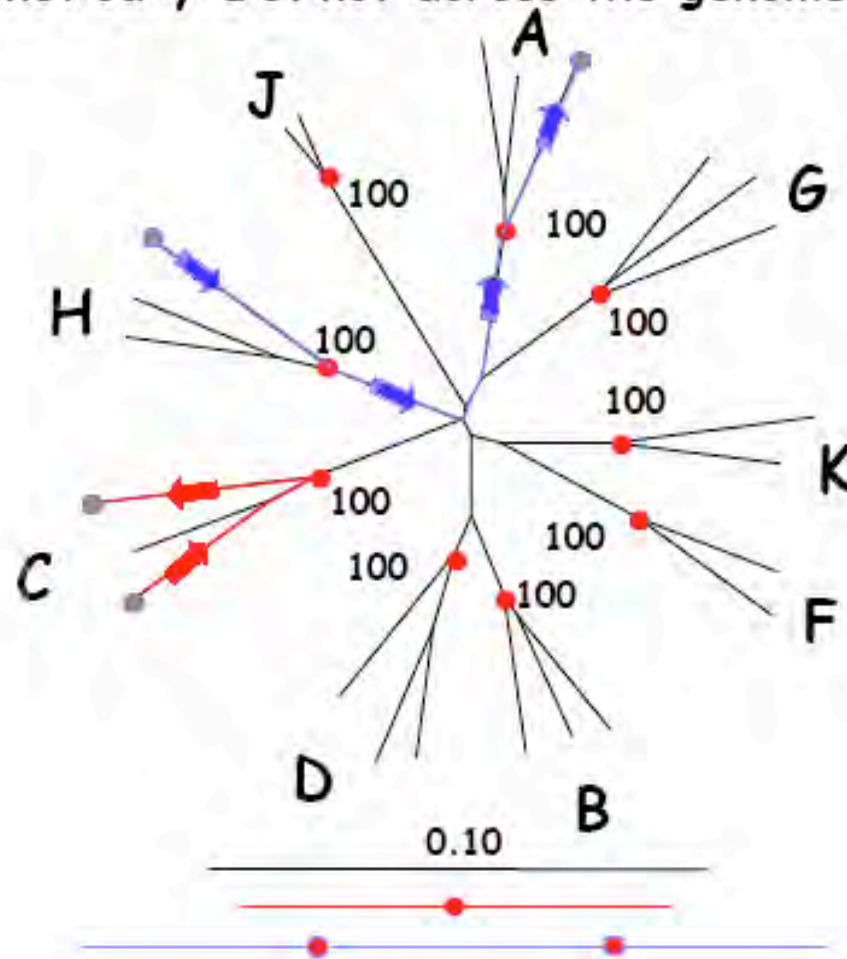


From F.E. McCutchan.

HIV-1 Group M Subtypes

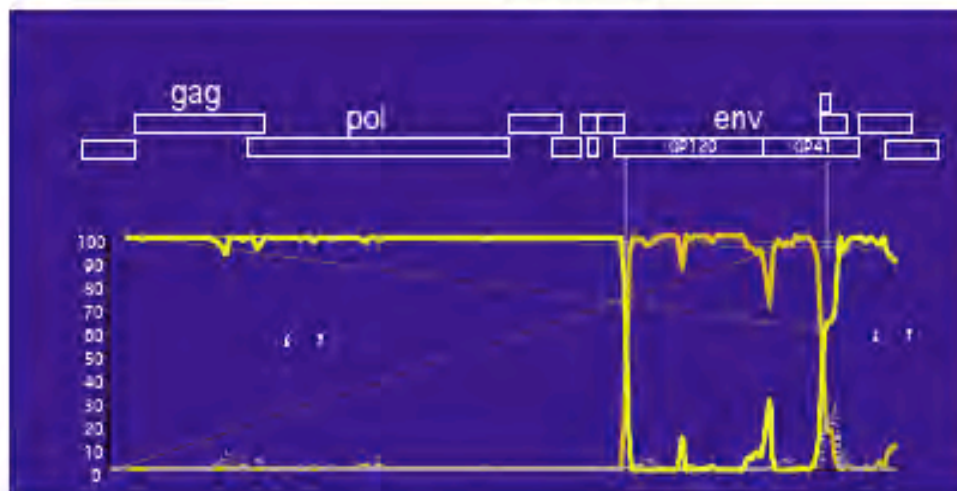
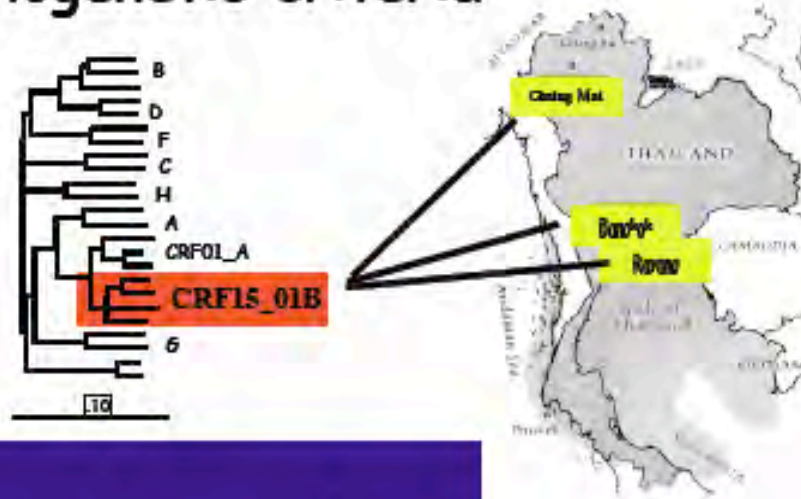
Nine Subtypes

Phylogenetically distinct across the genome



HIV-1 Inter-subtype Recombinants

At least 21 Circulating Recombinant Forms (CRF) based on phylogenetic criteria



Four Recombinant strains of identical structure recovered from widely separated locations in Thailand in 2003 established CRF15_01B

Global Prevalence and Distribution

- Subtype *C* accounts for almost 50% of HIV-1 infections worldwide
- Globally prevalent strains include subtypes *A*, *B*, *C*, *D*, and CRF01_AE, CRF02_AG
- Many regional epidemics contain a mixture of subtypes, while others are dominated by a single subtype or CRF
- The regional epidemic patterns of HIV are varied, complex, and dynamic

Regional Epidemic Patterns of subtypes and recombinants



Obstacles Scientifiques (2)

Spécifiques au VIH/SIDA

- *Diversité génétique du VIH*
- Infection des cellules (*CD4+ T lymphocytes, DCs, macrophages..*) de notre défense immunitaire
- Transmission du VIH de cellule à cellule.
- Intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte.
- Persistance du VIH dans la cellule hôte et dans des sites effecteurs de notre défense (*dont les muqueuses*).

Obstacles Scientifiques (3)

Spécifiques au VIH/SIDA

- Altération des fonctions des cellules immunes (*infectées ou non*) (*séquestration, blocage de la présentation d'Ag, échappement à l'immunité...*).
- Induction très précoce de signaux anormaux en réponse à l'infection, avant la mise en place du contrôle de l'infection par la réponse immune.
- Limites des modèles animaux.

Besoins de
recherche
fondamentale en
IMMUNOLOGIE et
sur la
PATHOGENESE
du VIH/SIDA...

Improvements of our knowledge of HIV/AIDS Pathogenesis and of its control

Pathogenic and non-pathogenic primate models.

Cohorts of patients under HAART (poor and good immune responses)

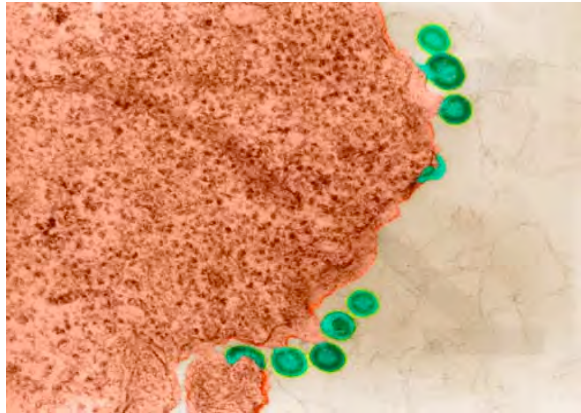
Cohorts demonstrating control of infection (ENIs, PMTCT, HIV controllers, HIV-2...)

HIV-2 infection

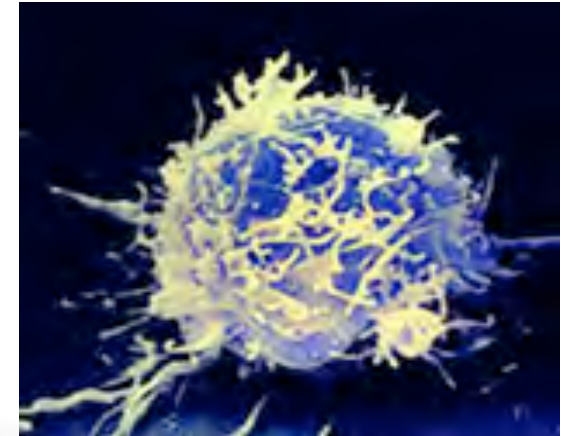
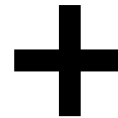


- 1 million people infected in West Africa
- 15-20% HIV-2-infected people develop AIDS and could benefit from ART
- No protection against HIV-1 by HIV-2 infection - probably a risk factor in Caio ([Schim van der Loeff, AIDS 2001](#))
- Majority of infected people have a normal lifespan and show no signs of immunodeficiency - natural human model of attenuated HIV infection
- Significant differences from SIVsm model of naturally attenuated SIV infection (low viral load and strong immune responses in HIV-2)

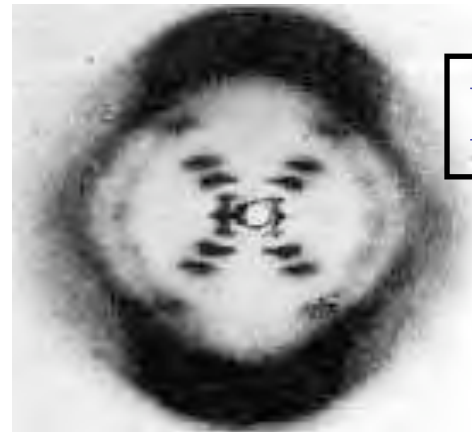
Why is the course of HIV-2 disease attenuated?



Viral Factors



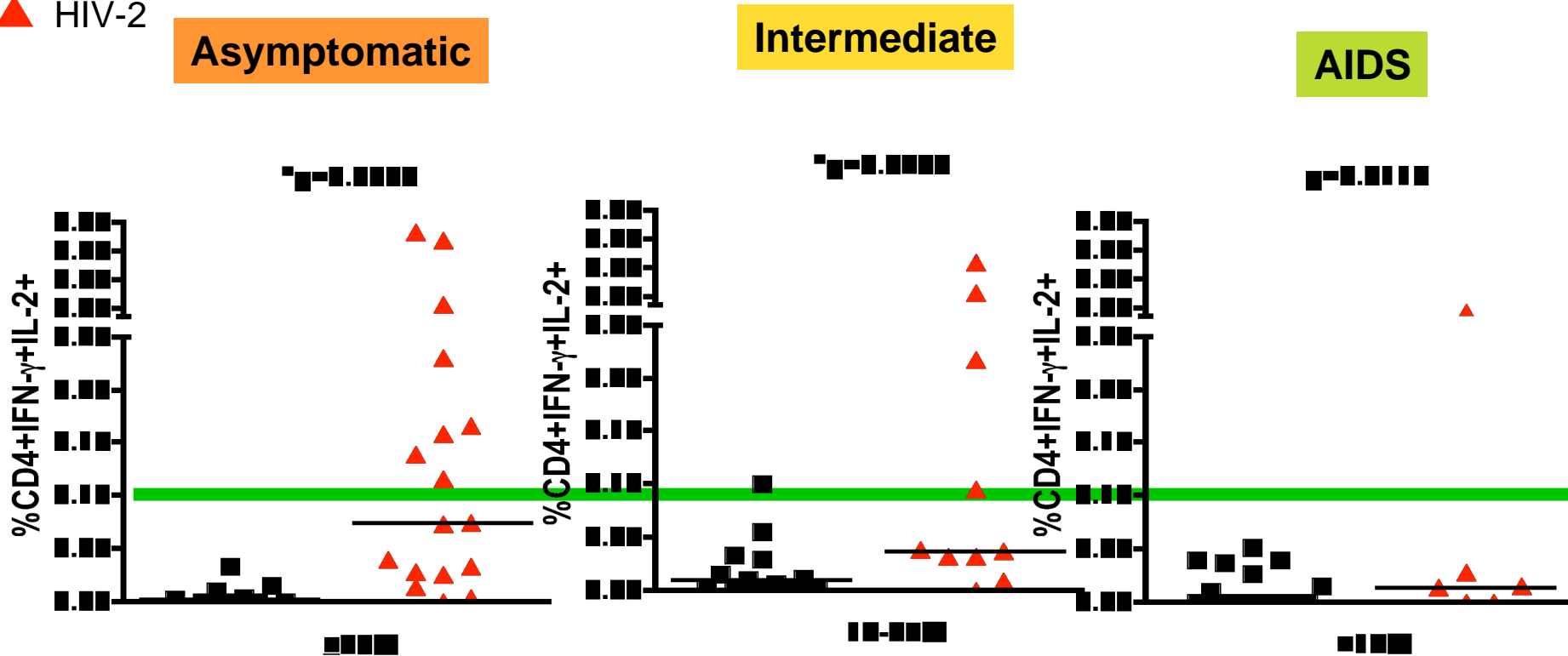
Immune Factors



Host Genetic Factors

CD4+ T-cell response (%IFN- γ + IL-2+ CD4+ cells) in HIV2 patients

- HIV-1
- ▲ HIV-2



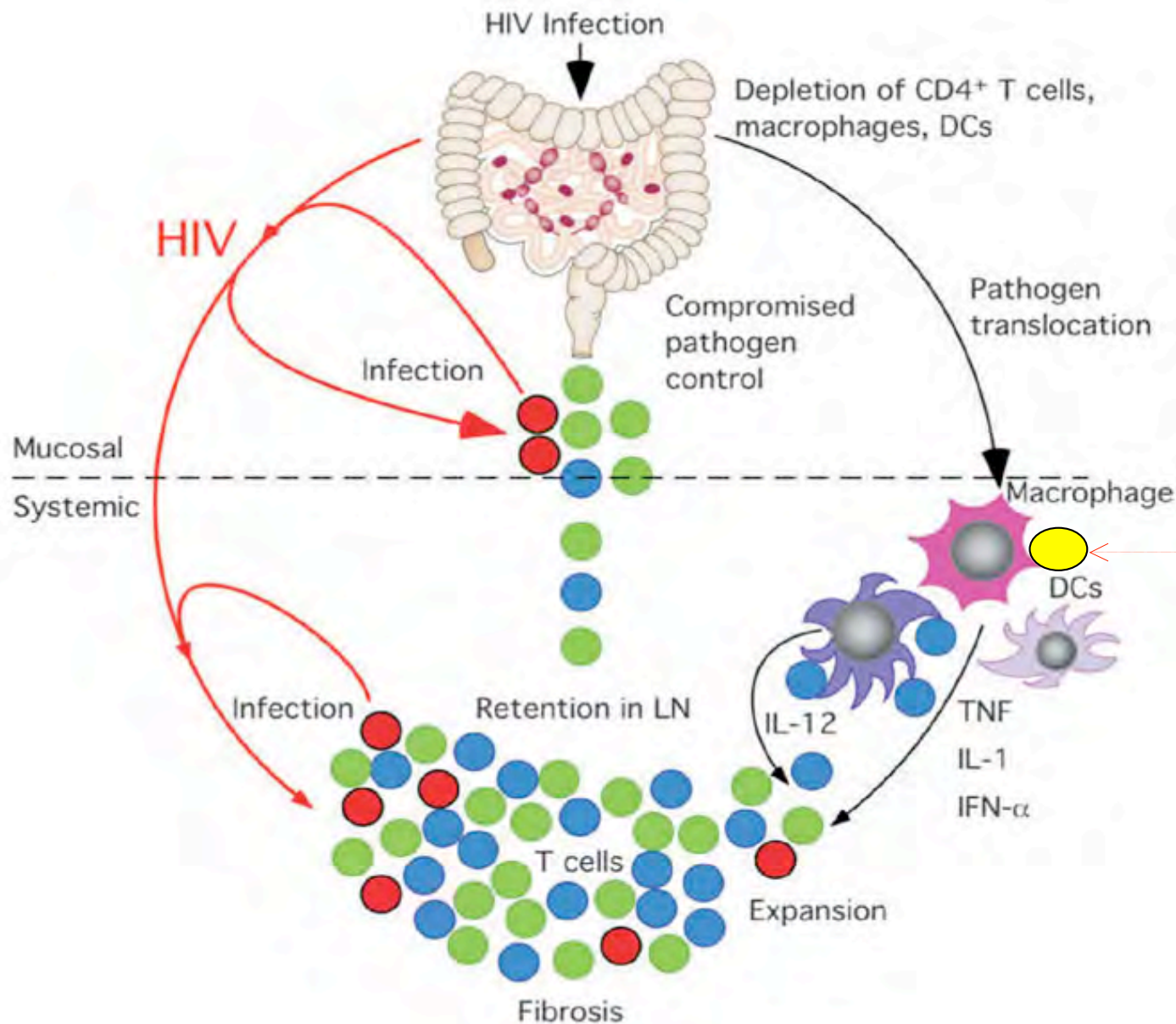
HIV-specific CD4+ T cells producing both IFN- γ and IL-2 are found exclusively in HIV-2+

Sérieuses implications des progrès récents dans la recherches thérapeutiques et vaccinales...

Meilleure connaissance des évènements précoces post-exposition VIH.

- Infection massive et déplétion précoce des T CD4+ dans des compartiments muqueux (*site effecteur, comme la muqueuse intestinale*),
- Etablissement précoce de réservoirs viraux.

HIV Pathogenesis: Hypothesis



● T CD8⁺

● T CD4⁺

● T CD4⁺
infected by
HIV-1




















● NK cells

**Sérieuses implications des progrès récents
dans la recherches thérapeutiques et
vaccinales...**

**Meilleure connaissance des évènements précoces
post-exposition VIH.**

- Corrélation entre l'intensité de l'activation T généralisée et la progression vers le SIDA

T and B cell activation during HIV/SIV infection

	HIV-1 progressors	LTNP	HIV-1 HAART	Non-Pathogenic (SIVsm, SIVagm)
T-cell turnover	+++	+	+	+/-
numbers		()		
CD4 HIV specific proliferative responses	+	+++	++	(+++)
apoptosis	+++	+	+	-
numbers				
CD38⁺				nd
CD8 HLA-DR⁺				 PI
CD28⁻				 PI
GC infiltrates	+++	++	++	-
CTL	+	+++	+	+/-
B hyperplasia	+++	+	+	+/-
FDC capture virions	+++	++	+	-

Corrélation entre l'établissement précoce d'un équilibre en faveur de réponses anti-inflammatoires et la protection contre le SIDA.

HI
V



SIVsm/mac

SIDA

HIC/LTNP



Th2/anti-inflammatoire



Th2/anti-inflammatoire

Th1

Activation T Généralisée



African SIVs

Résistance au SIDA



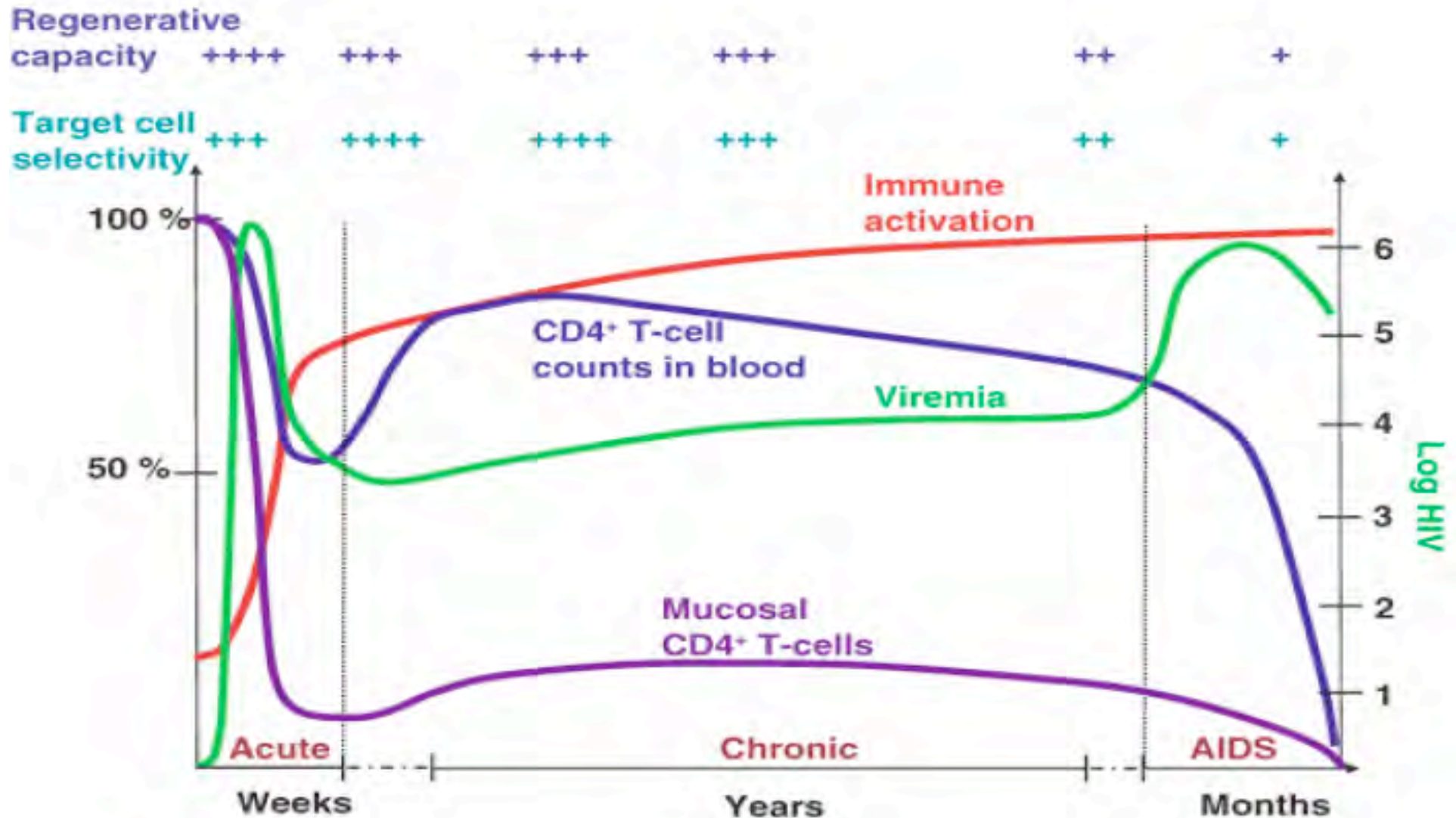
Inflammation

Marqueurs précoces (TGF- β , FoxP3, IL-10, IFN- α + Smad4)

anti-inflammatoire/Treg

M.Muller-Trutwin et al. & others

Progrès Récents de la Recherche: Rôle déterminant d'évènements précoces.



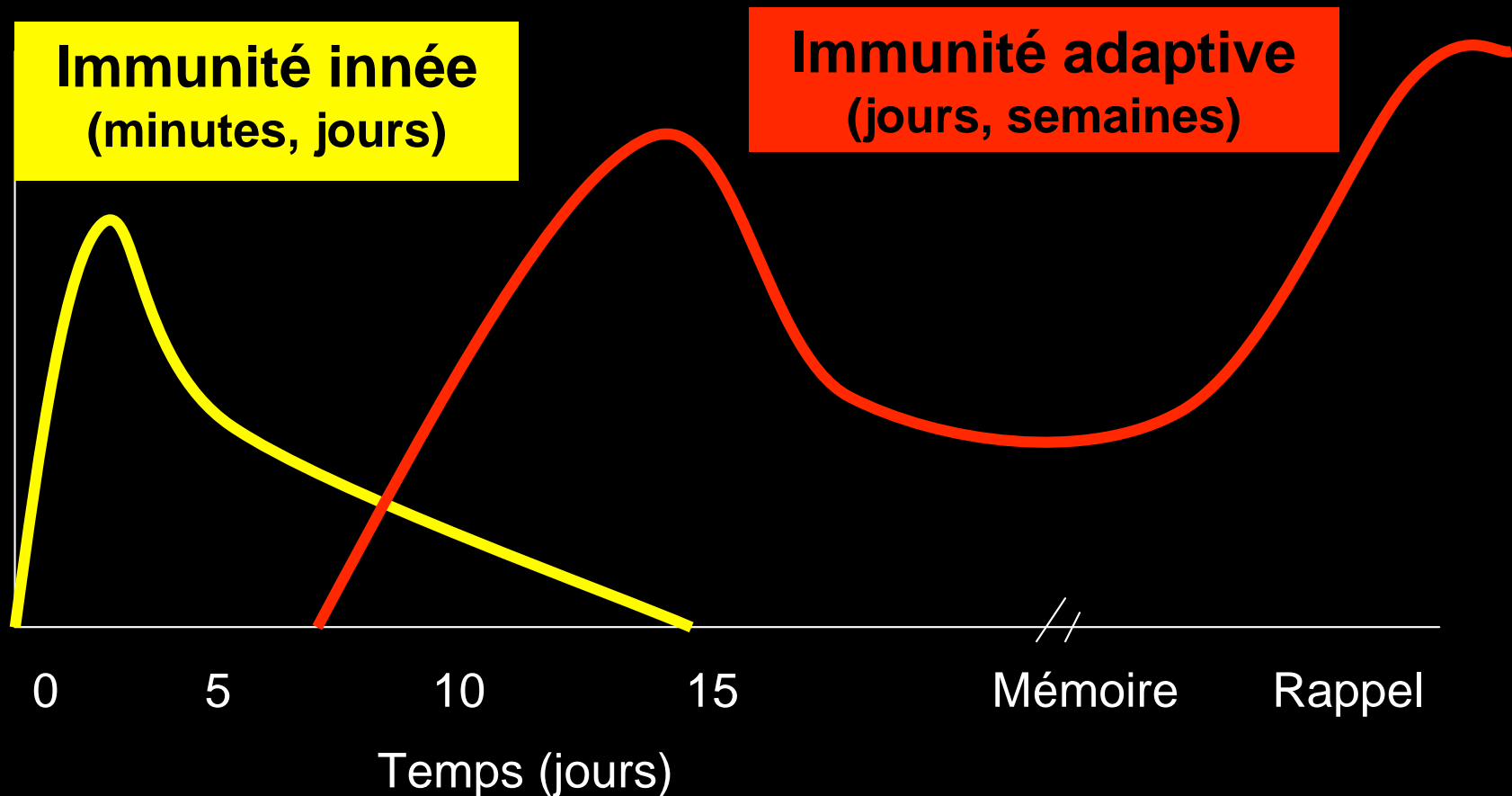
Sérieuses implications des progrès récents dans la recherches thérapeutiques et vaccinales...

Meilleure connaissance des évènements précoces
post-exposition VIH.

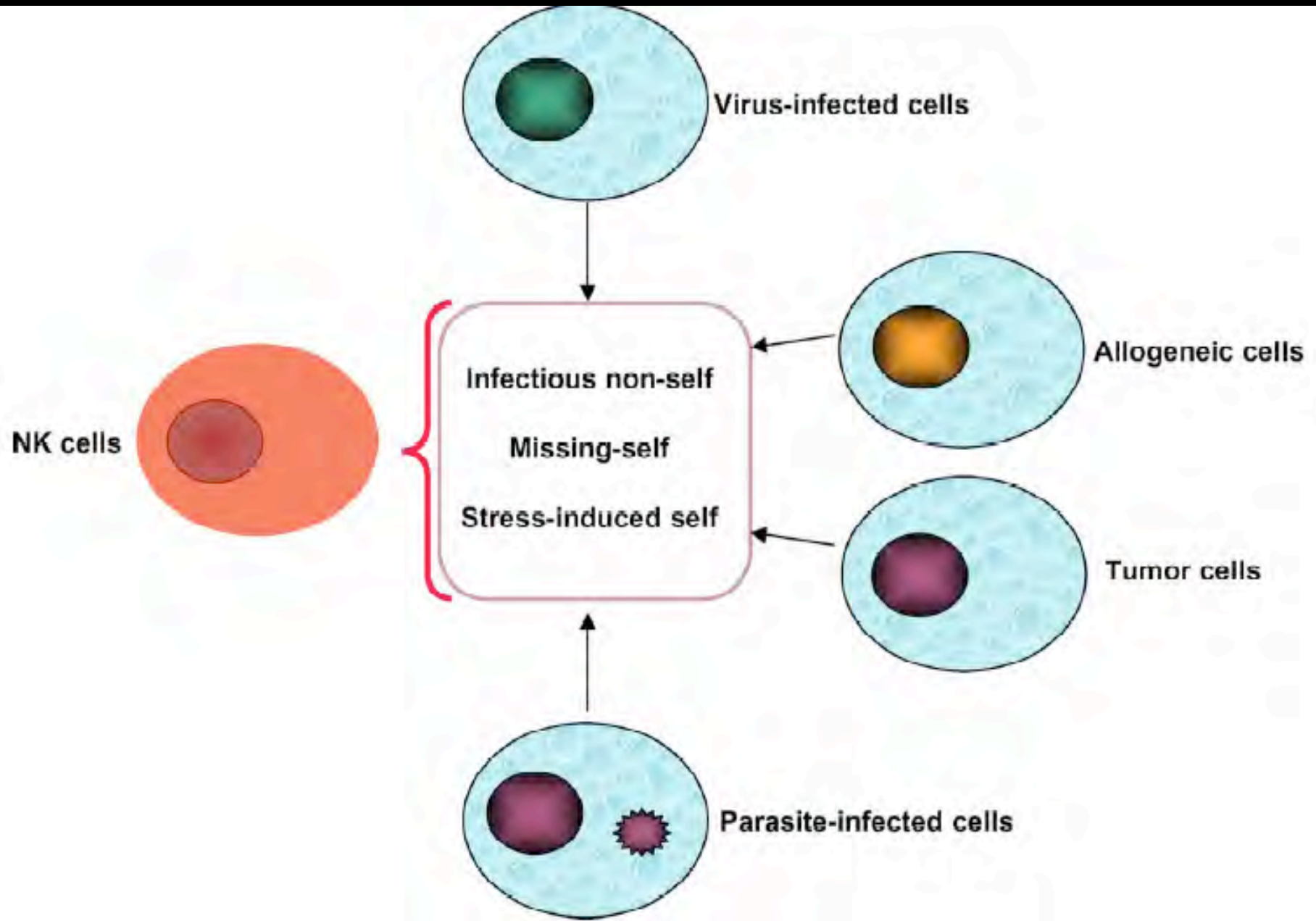
- Identification du rôle de facteurs innés dans le contrôle de l'infection (*facteurs de restriction cellulaires, immunité innée*)

Progrès Récents de la Recherche en Immunologie:

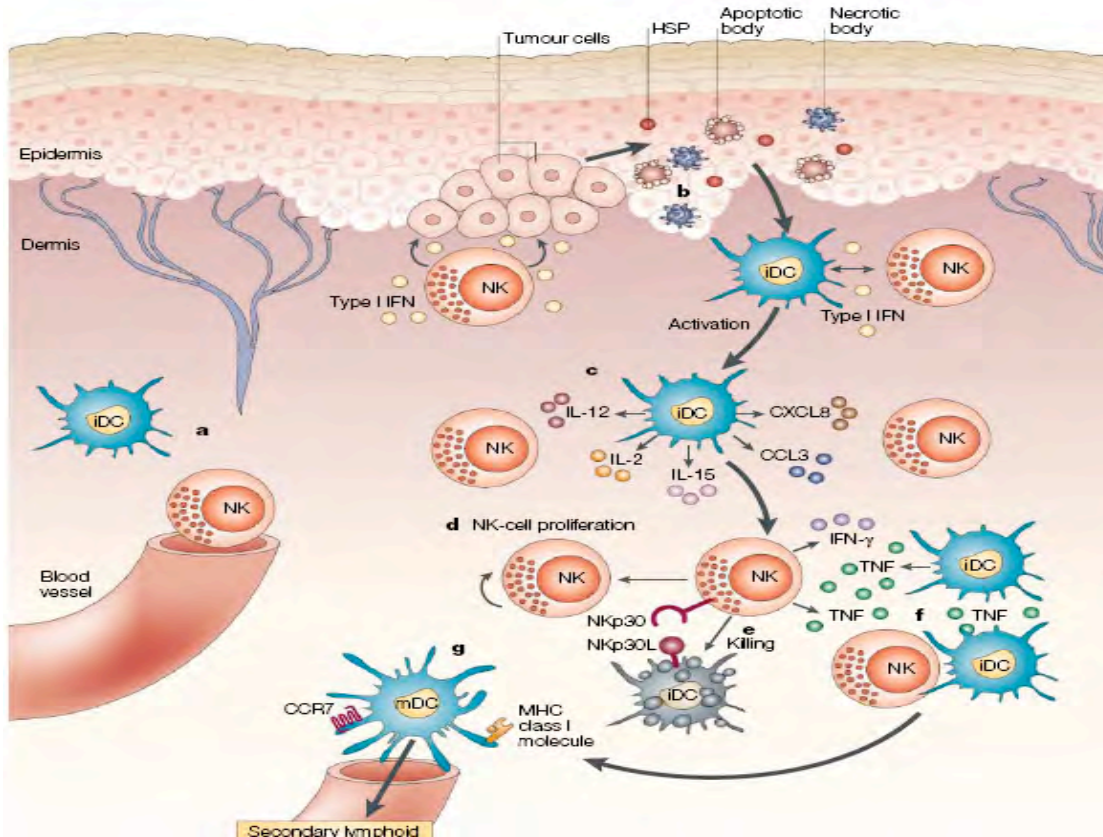
Une meilleure connaissance de l'immunité innée et de sa fonction.



Fonction des NK

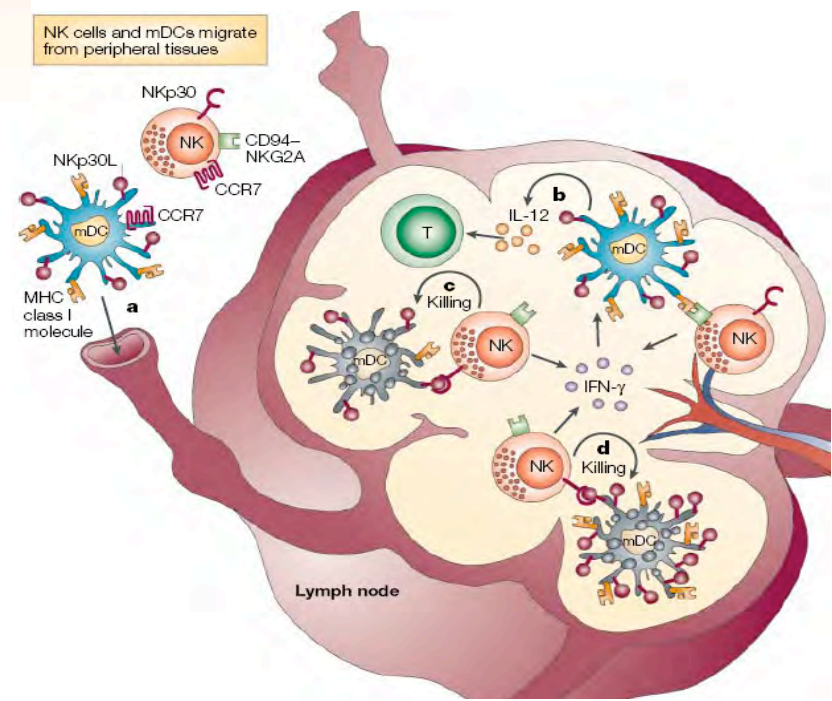


Immunité innée & réponse T adaptative



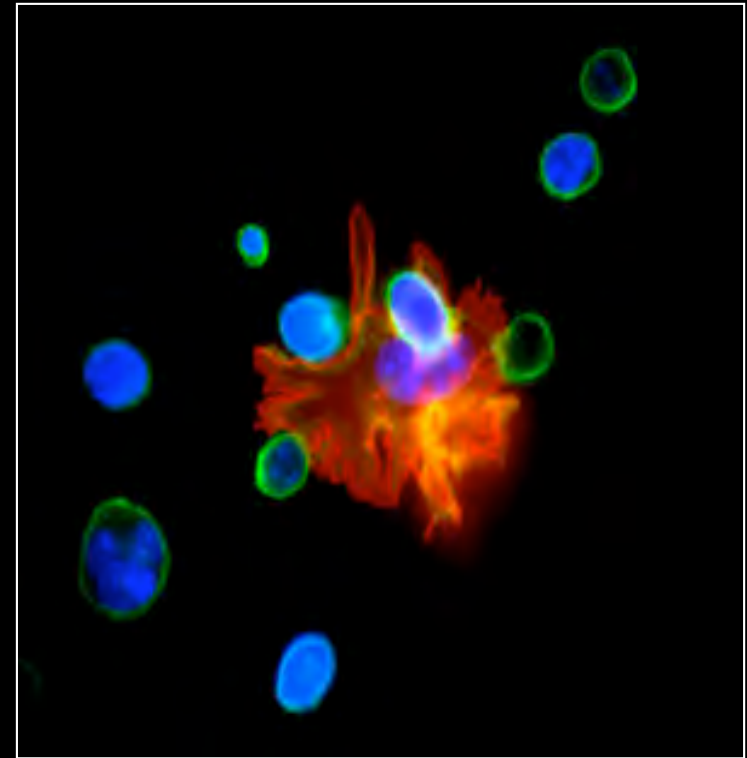
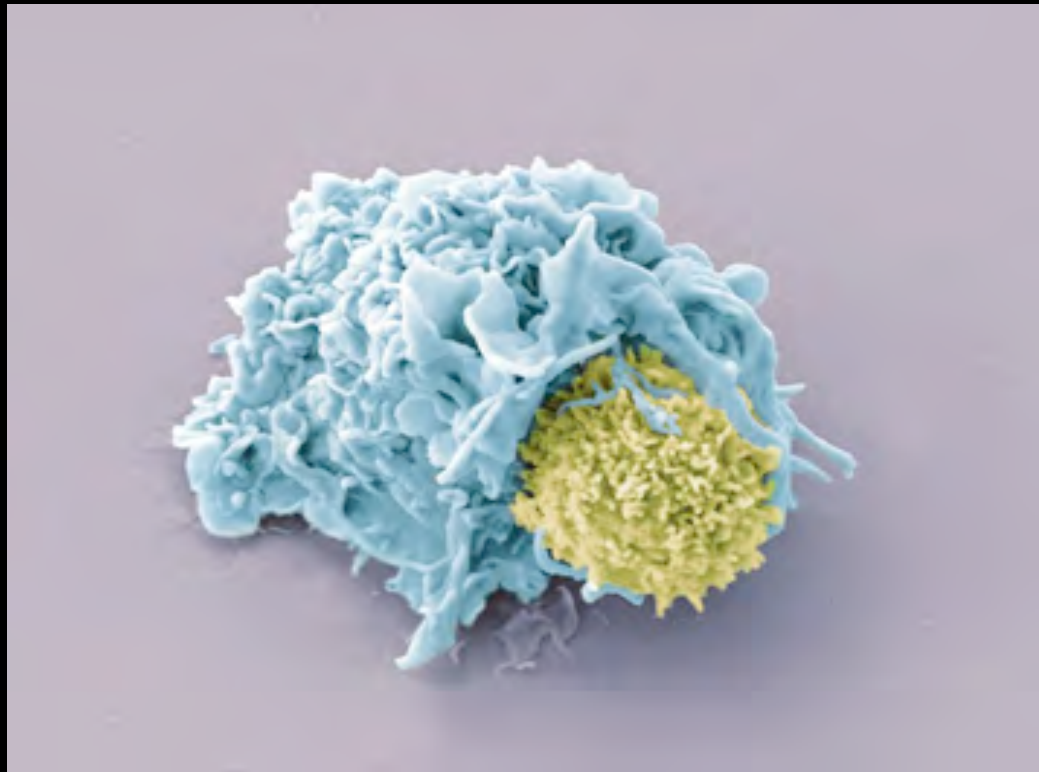
Interaction DC-NK au niveau du derme: activation & migration vers les ganglions

NK cells and mDCs migrate from peripheral tissues



Interaction NK-DC-T:
 -activation DC et initiation de la réponse T
 - élimination DC par NK

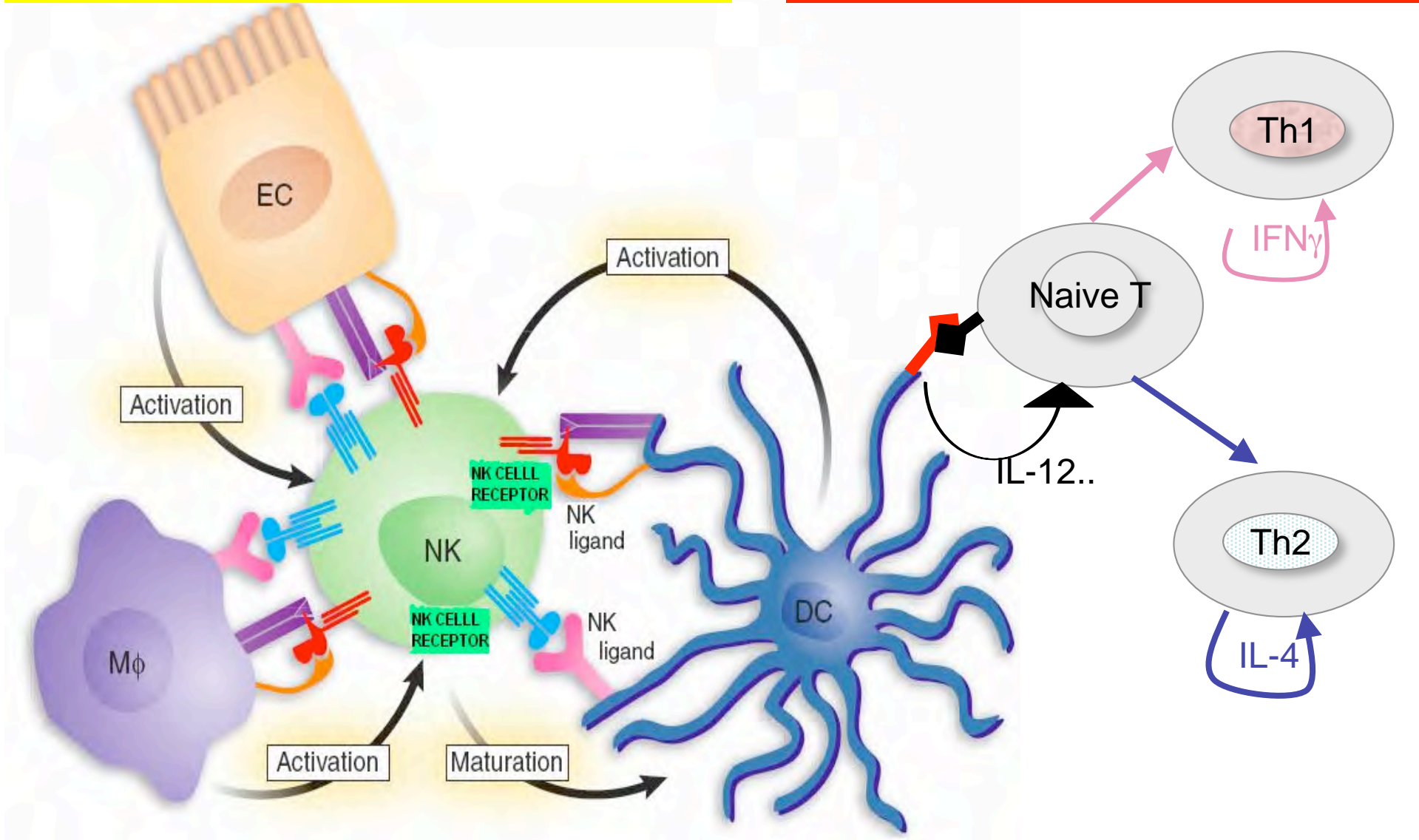
Rôle déterminant de la qualité de la communication entre cellules de l'immunité



Influence de l'immunité innée sur l'immunité adaptive

Communication NK-APC

→ Activation de la réponse T



NK & INFECTION VIH

Altérations de la communication par le VIH

- Diminution des fonctions NK chez les patients infectés par le VIH
- Maintien de la fonction NK chez des patients SIDA présentant un faible nombre de CD4+ T mais sans infection secondaire
- Perturbations du répertoire NK observées lors de l'infection VIH.
- Corrélation entre le maintien de l'activité NK et une faible charge virale plasmatique, en relation avec une plus forte expression des NCRs

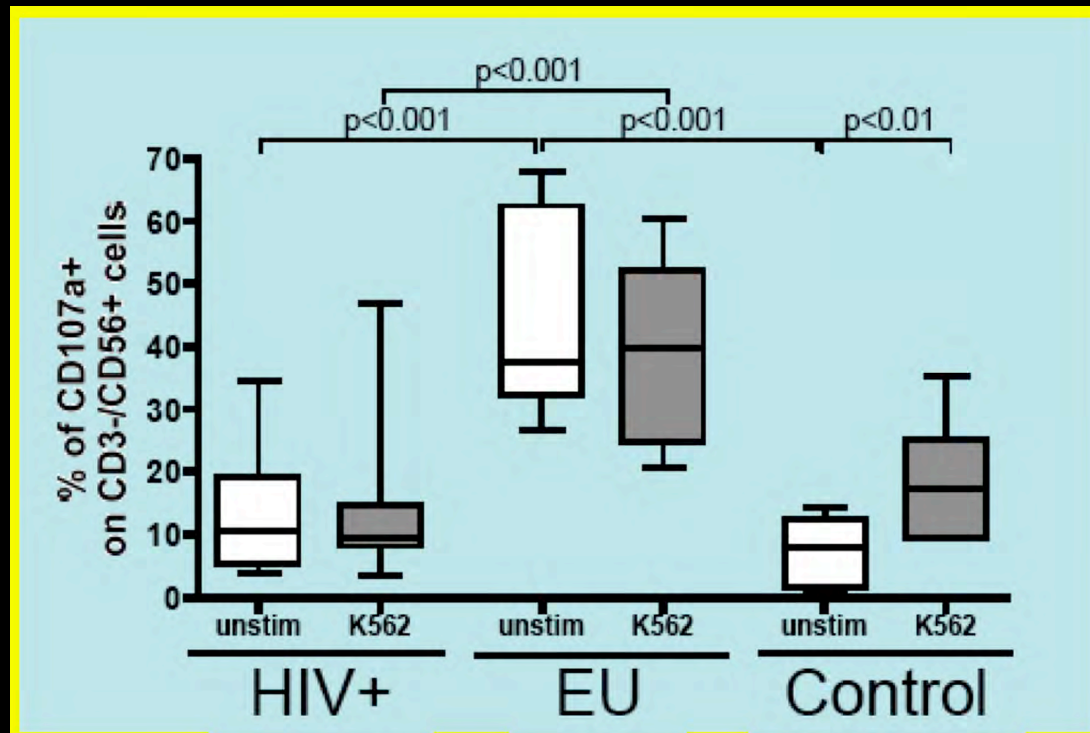
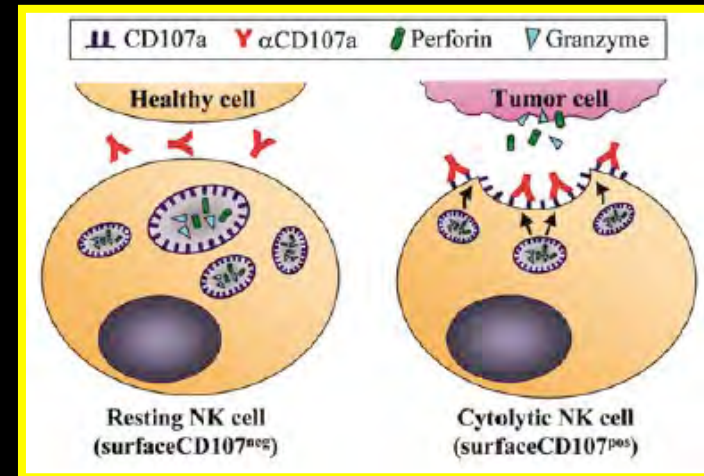
Immunité Innée & Protection?

▪ Rôle des cellules NK dans la prévention de la progression du SIDA.

▪ Rôle des NK dans la prévention de l'infection:

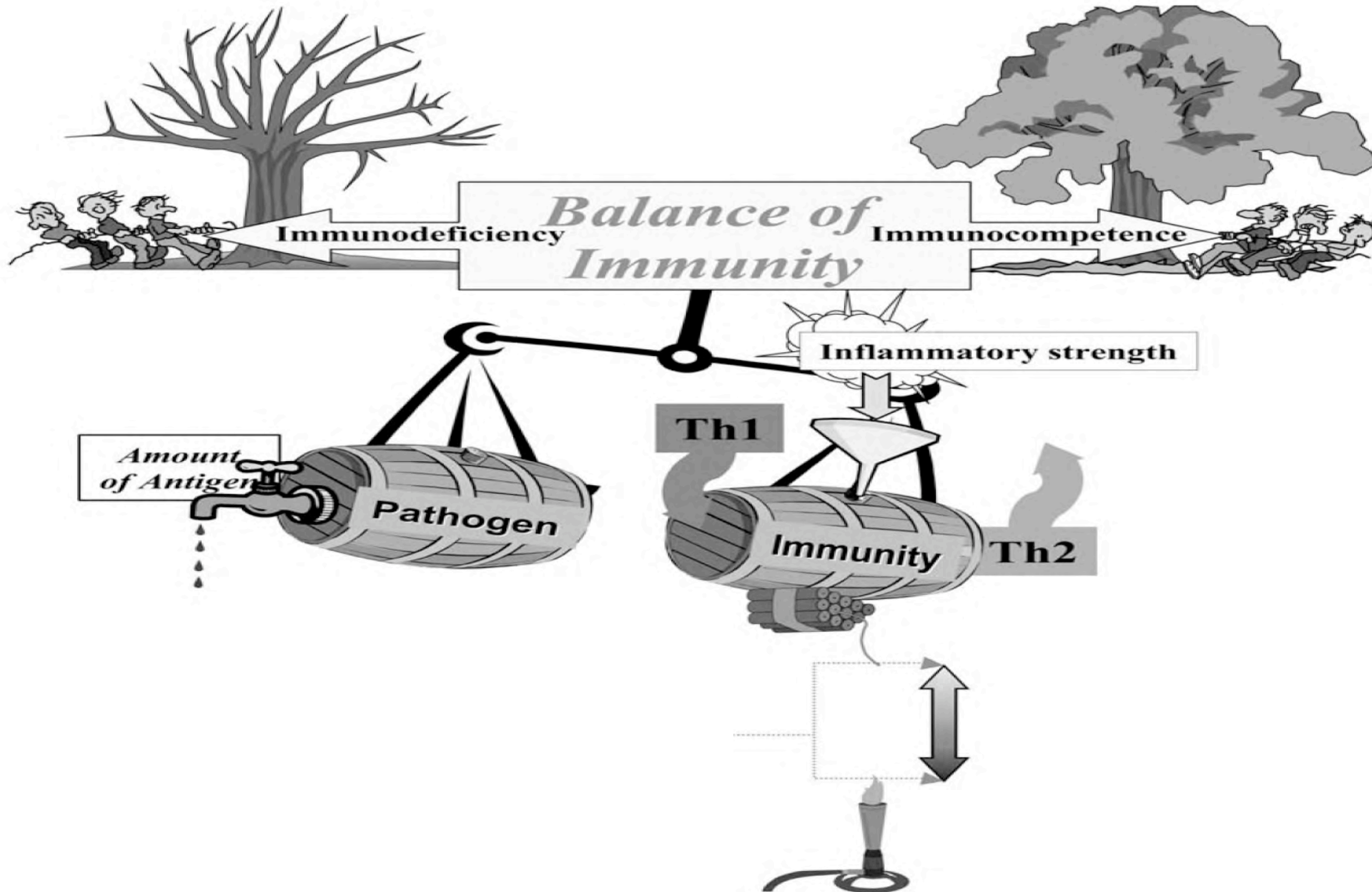
Haut niveau d'activation NK chez des ENI (S.Ravet, D.Scott-Algara et al.submitted)

Uhrberg M.
Leukemia 2005



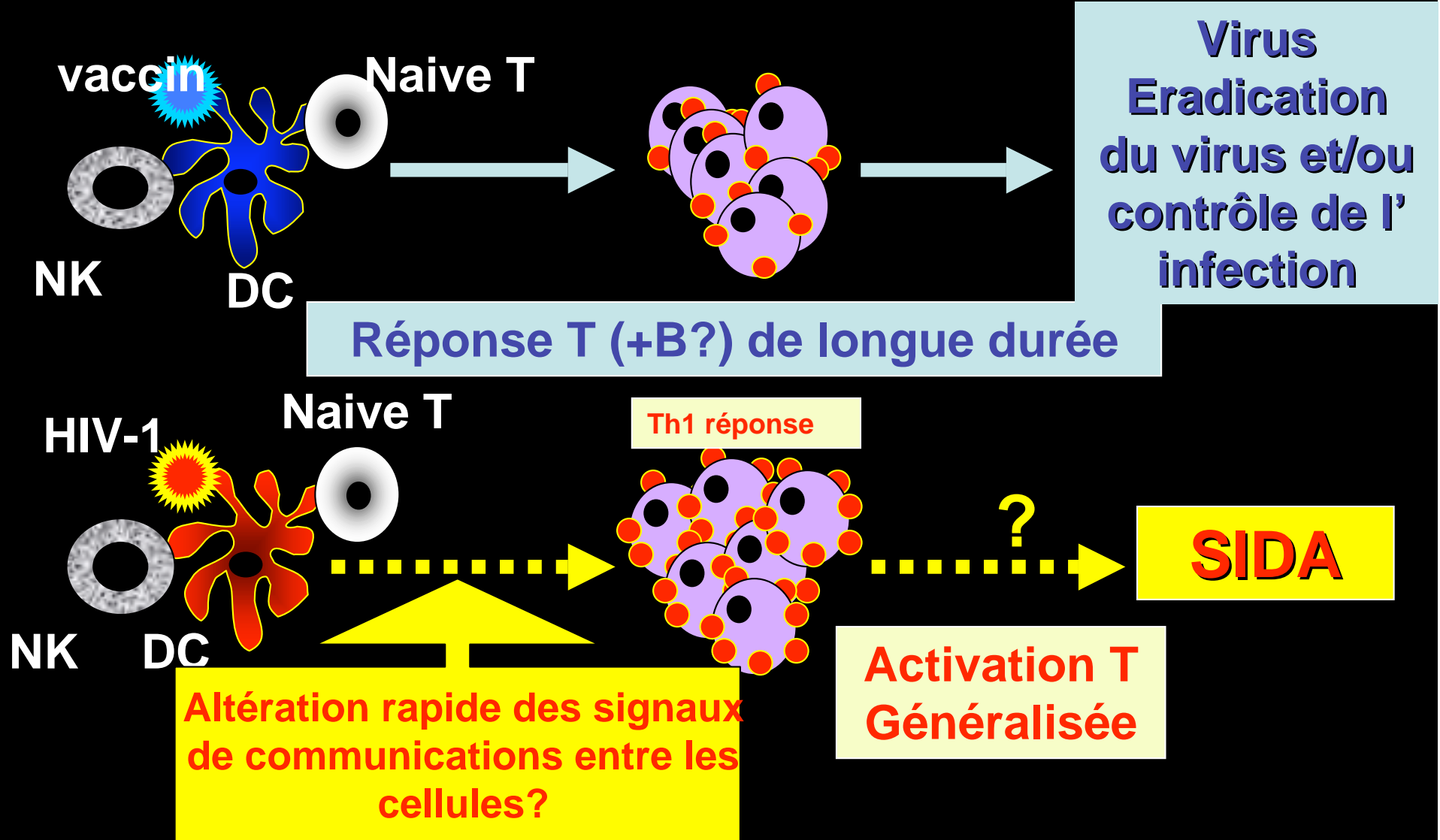
Protection ou VIH/SIDA?

Comment faire pencher la balance du bon côté...

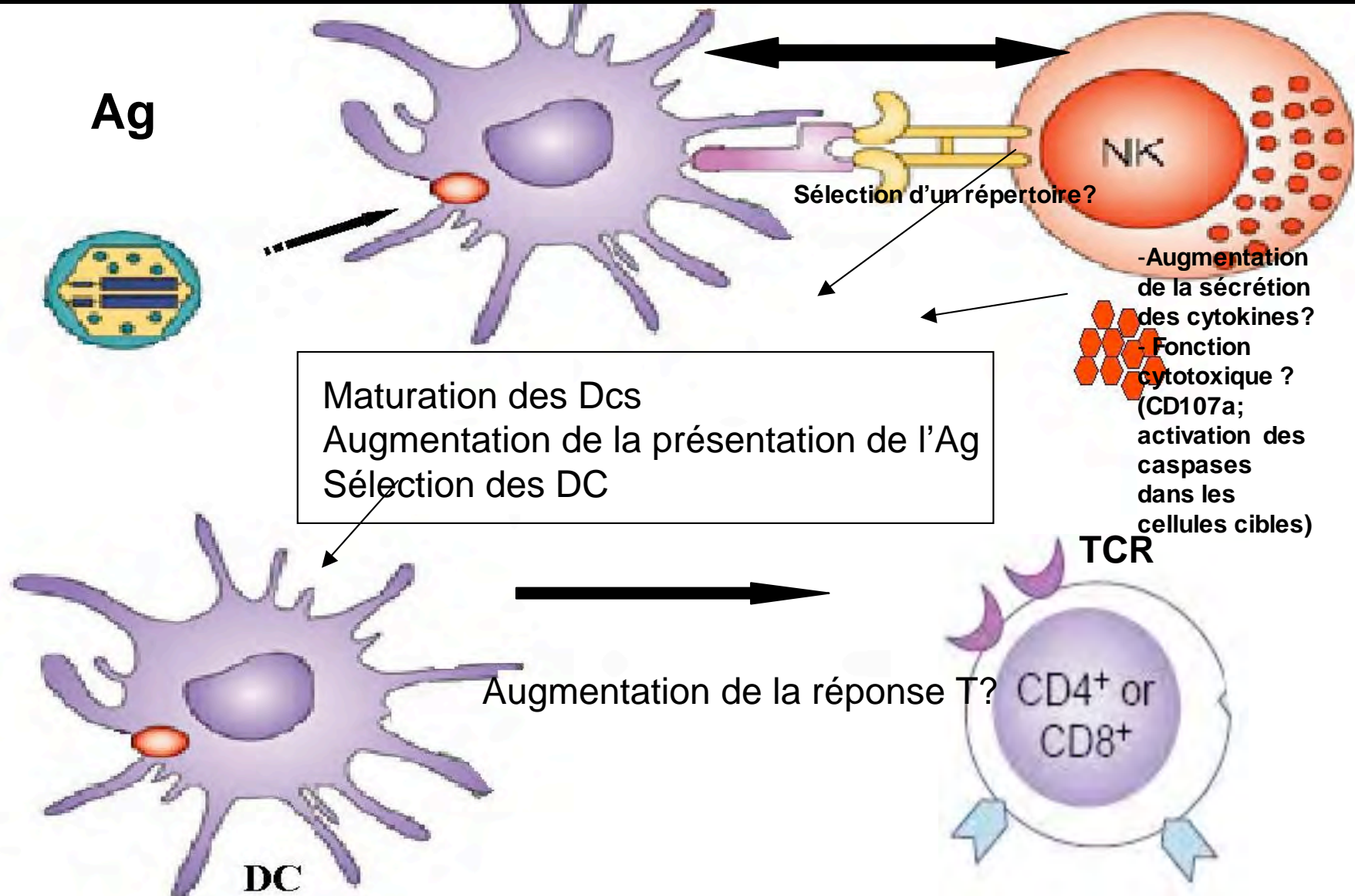


Interactions NK-DC-T:

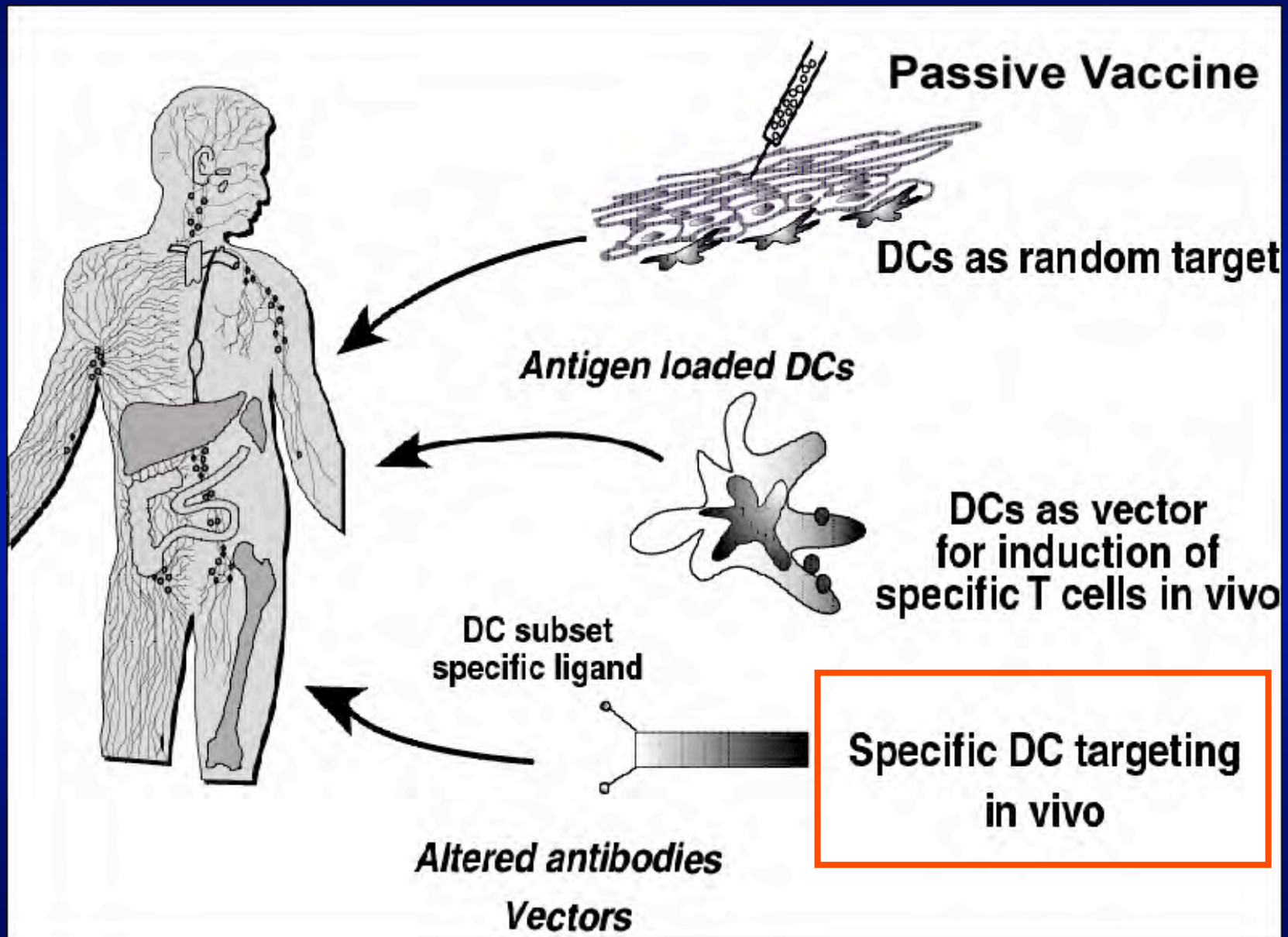
Rôle de signaux précoces dans le contrôle de l'infection?



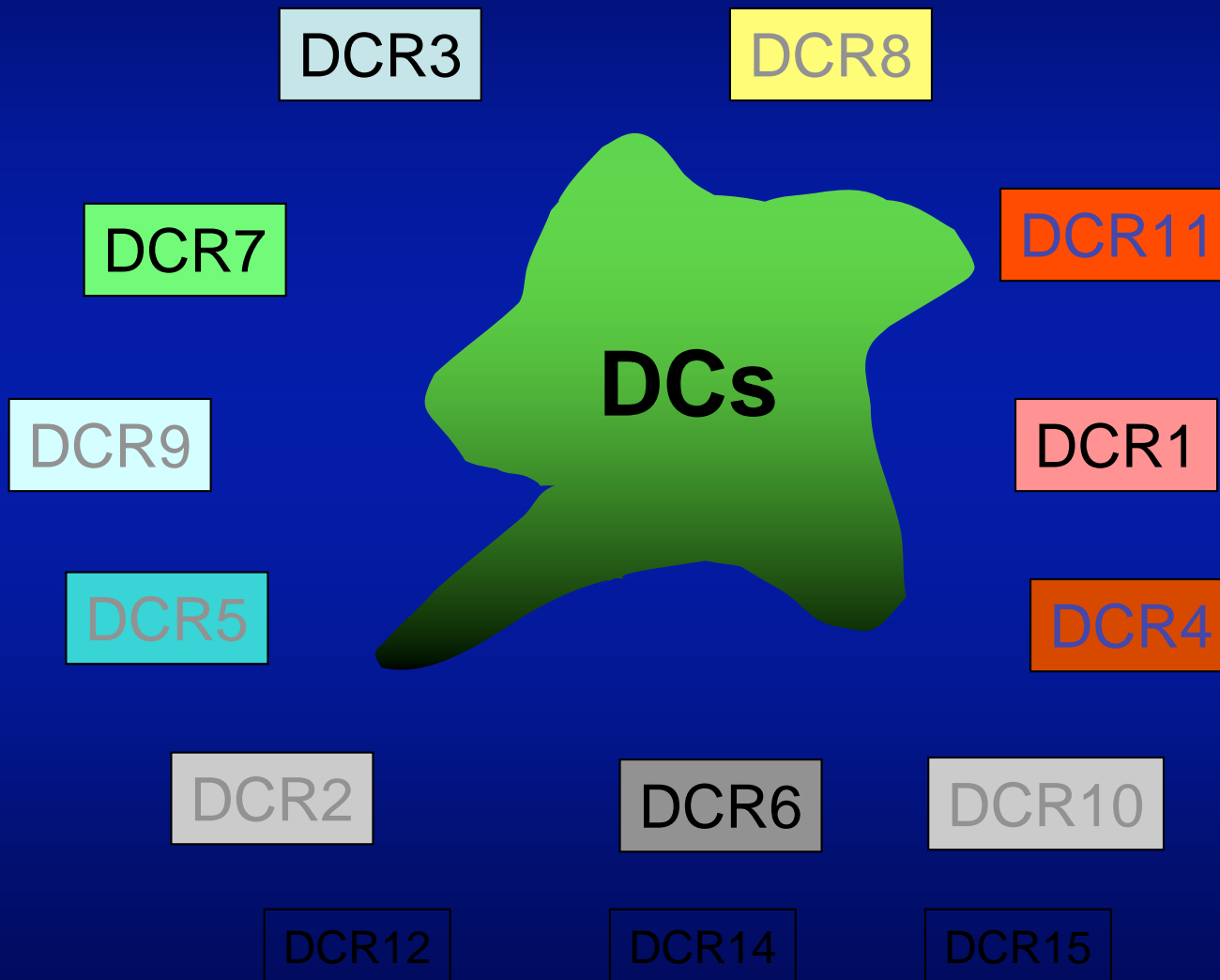
Réponse NK altérée en réponse à l'infection d'APC mais bénéfique en réponse à des APC exposées à un vaccin?



THE THREE APPROACHES TO VACCINATION



Candidate Molecules for DC-Targeting



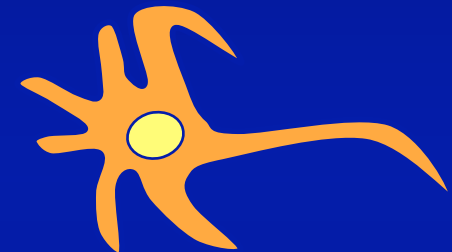
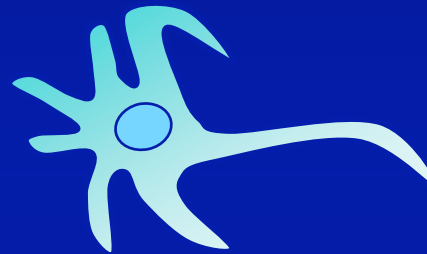
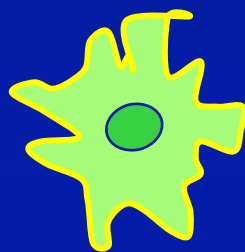
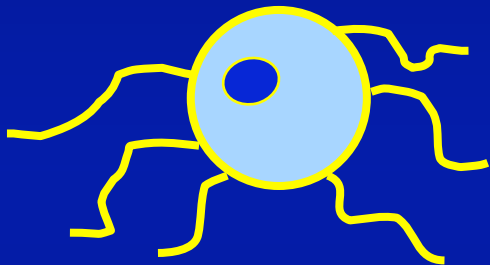
DC Subsets Express Specific Internalizing C-type Lectins

Plasmacytoid DC

Blood mDC

Interstitial DC

Langerhans Cell



DCR 4

DCR 16

DCR 2

DCR 1

DCR 1

DCR 1

DCR 6

DCR 6

DCR 9

DCR 9

DCR9

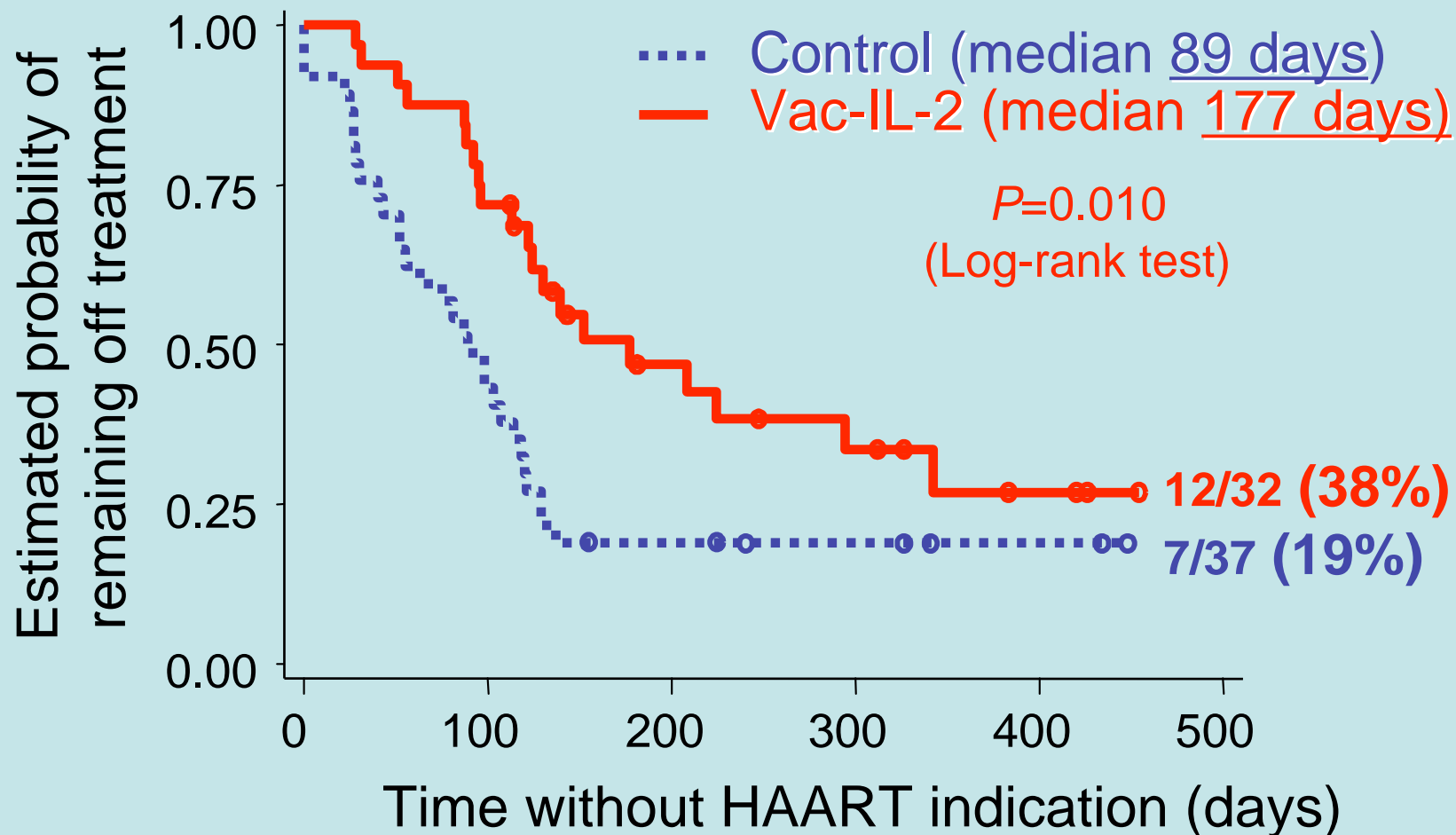
DCR 9

Therapeutic Vaccinations

- **Aims**: To prevent severe (or ultimate) complications of chronic HIV-1 infection by strengthening or broadening specific T (and/or B) immune responses to control the infection
- **Principal Strategies**: immunization of patients on HAART with prophylactic candidates, in particular to reduce long term therapy.
- **2003-2005**: 16 trials completed (including one passive immunization with HuMab)

ANRS 093: an example of Hope

Cumulative time without HAART longer in vaccinated patients..



Future Vaccins anti-VIH basés sur de nouveaux concepts scientifiques

Un vaccin ciblant à la fois l'infection **et les signaux pathogènes précoces induits en réponse à l'infection dans des sites effecteurs (*muqueuse comprise*)**

?????

CONCLUSIONS

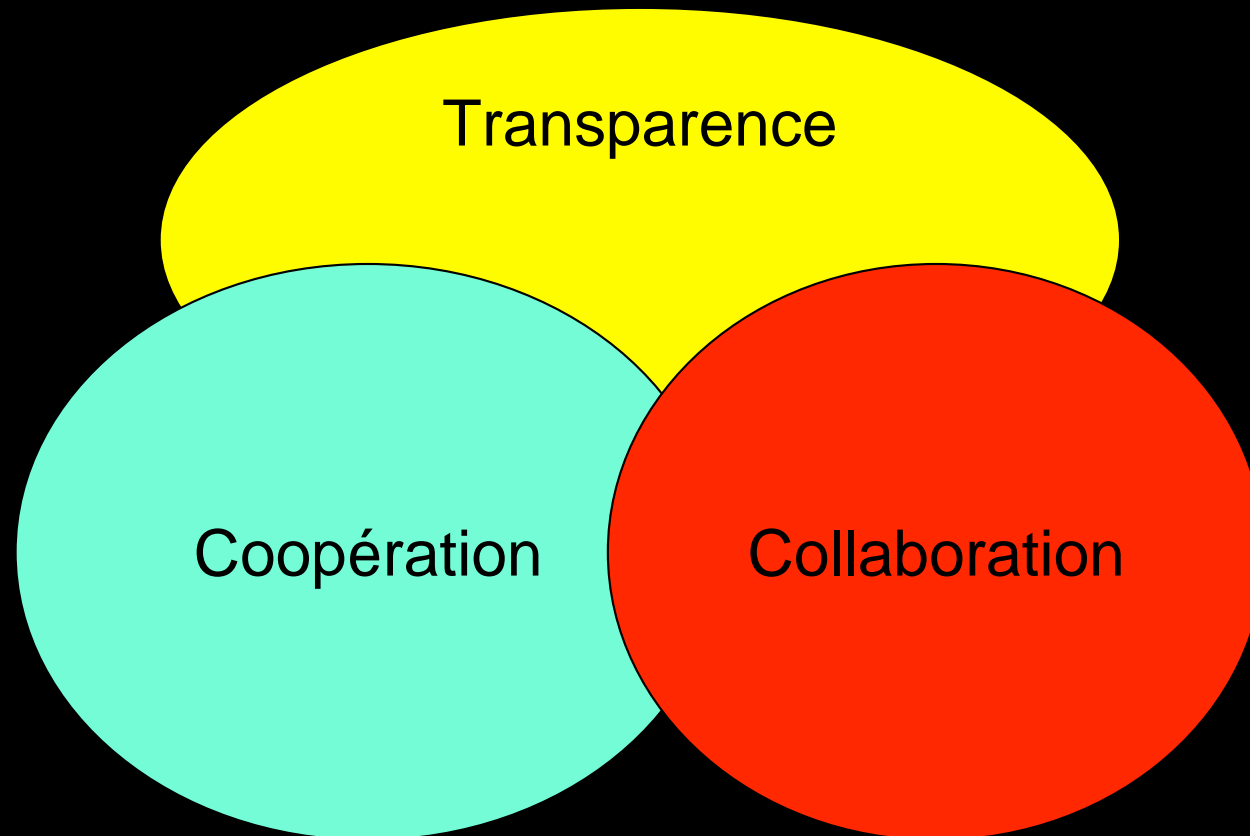
La recherche vaccinale anti-VIH est le domaine où on peut espérer de grands progrès au cours de ce 21ème siècle...

Si et uniquement, si..



Elle repose sur des données scientifiques solides de recherche fondamentale qui est et restera le ciment des progrès en recherches appliquées...

Trois autres éléments fondamentaux au succès de toute recherche...



Au niveau international:





Global HIV Vaccine Enterprise

- Concept of global commitment to transparency, enhanced collaboration and cooperation (2003).
- Alliance of independent entities committed to accelerating HIV vaccine development through scientific plan:

Shared scientific plan (2004): 6 priorities

Vaccine discovery, Lab standardization, Product development and manufacturing, Clinical trials capacity, Regulatory capacity Intellectual property

Increased resources: Target significant new resources to priority areas in scientific plan

Greater collaboration: Promote more efficient, faster ways for researchers to share information

Implementation (2005)