

Espektro zabaleko antigorputzen rola GIBaren aurkako terapian eta prebentzioan

(The Role of Broadly Neutralizing Antibodies in HIV Treatment and Prevention)

Beatriz Apellániz¹ eta Sara Insausti^{2,3*}

¹Fisiologia Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU)

²Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU)

³Biofisika Institutua (UPV/EHU, CSIC)


LABURPENA: Terapia antirretobiral konbinatuaren (ART) erabilera iraultza bat izan zen GIBaren infekzioaren tratamenduan eta prebentzioan. Hala ere, terapia hau ez da gai birusa organismotik erabat ezabatzeke, eta GIB infekzio kasu berrien munduko tasak mantso jaisten jarraitu du. Beraz, GIBaren prebentzio eta tratamendurako ikuspegi berriak aztertzeke beharra dago. Antigorputzak GIBaren aurkako aukera terapeutiko gisa proposatuak izan dira, epitopo biralak blokeatzeaz gain ostalariaren immunitate sistemarekin elkar ekiteko gaitasuna dutelako. Azken urteotan, GIBaren fusio proteinaen eskualde desberdinak ezagutzen dituzten espektro zabaleko zenbait antigorputz neutralizatzaile (bnAb) saio klinikoetan ebaluatuak izan dira. Lan honetan, GIBaren testuinguruan bnAb-ek eskaintzen dituzten aukerak eta beren garapen klinikoan ager daitezkeen oztopoak aztertuko dira.

HITZ GAKOAK: GIB, antigorputza, immunoterapia, entsegu kliniko.

ABSTRACT: *The introduction of combination antiretroviral therapy (ART) brought about a revolution in HIV infection treatment and prevention. However, ART is unable to completely eliminate established infections, and the global rates of new HIV cases have continued to decline at a slow pace. Therefore, there is a pressing need to explore new approaches for both preventing and treating HIV. Antibodies have emerged as a promising therapeutic option against HIV due to their ability to specifically target viral epitopes and leverage the body's immune responses. Over the past few years, several Broadly Neutralizing Antibodies (bnAbs) with different envelope specificities have undergone clinical evaluation. In this work, we will focus on the potential clinical applications of bnAbs in the context of HIV, specifically those that have entered clinical trials, and address the existing obstacles in the clinical development of these antibodies.*

KEYWORDS: HIV, antibody, immunotherapy, clinical trial.

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Sara Insausti Gonzalez, Biokimika eta Biologia Molekularra Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, Barrio Sarriena s/n 48940 Leioa (Bizkaia).  <https://orcid.org/0000-0003-0871-1344> sara.insausti@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Apeñaniz, Beatriz; Insausti, Sara (2023). << Espektro zabaleko antigorputzen rola GIBaren aurkako terapian eta prebentzioan >>, Ekaia, 46, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.25020>)

Jasoa: irailak 12, 2023; Onartua: azaroak 27, 2023

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

1983. urtean, Luc Montagnier eta Pasteur Institutuko lankideek giza eretrovirus berri bat isolatu zuten limfadenopatia akutuz jotako paziente batetik [1]. Eretrovirus hau Hartutako Immunoeskasiaren Sindromearen (HIES) eragile bezala deskribatua izan zen [2], eta Giza Immunoeskasiaren Birusa (GIB) izena eman zitzaion [3]. Orduetik, munduan 84.2 milioi pertsona kutsatu ditu GIBak, eta 40 milioi pertsona inguru hil dira hiesak eragindako gaitzen ondorioz [4].

Birusak eragindako infekzioa sei aste inguru irauten dituen fase akutu batekin hasten da. Fase honetan birusaren erreplikazio azkarra ematen da, eta birusak batez ere infektatzen dituen $CD4^+$ motako T linfuzitoen behar-kada azkarrak eta birus karga altuak definitzen dute. Zelula hauek immunitate sistemaren erantzunak koordinatzeko ezinbesteko funtzioa betetzen dute, beste immunozito batzuekin, hala nola makrofagoekin, B linfuzitoekin eta T $CD8^+$ linfuzitoekin elkar eraginez [5].

Lehen faseari sintomarik gabeko denboraldi batek jarraitzen dio. Bitarte horretan, maila baxuagoan bada ere, birusaren erreplikazioak martxan dirau, immunitate sistema kronikoki aktibatuta mantenduz. Honen eraginez, $CD4^+$ zelulen zenbaketak behar-zko joeran jarraituko du. Azkenean, T linfuzitoen murrizketak babesik gabe utziko du banakoa, hiesaren bereizgarri diren “infekzio oportunistak” deiturikoei bidea irekiz [6].

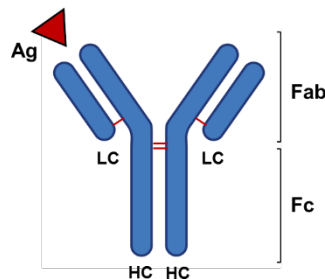
GIBaren transmisio eta epidemiologiaren, zein immunologiaren arloan egindako aurrerapenak handiak izan badira ere, orain arte ez da hiesa sendatuko duen botikarik lortu, ez eta GIBaren aurkako txertorik ere. Izan ere, GIBa zelula ostalariaren genomak integratzen da, hiesa sendatzeko oztopo nagusia diren gordailu egonkorak eratuz [7]. Gordailu hauek GIBaren material genetiko erreplikakorra latentzia egoeran mantentzen duten zenbait zelula eta gune anatomikoz osaturik daude. Gordailu zelularrek (batez ere atsedenean dauden, edota oroimenezko $CD4^+$ zelulak) GIBaren DNA beren genomak integraturik dute, baina transkribatzen ez denez, immunitate sistemarentzat edo tratamendu desberdinentzat ikusezina da. Tratamendua geldituz gero, ordea, gordailuek berriro aktibatu eta infekzio ziklo berriak hasteko gaitasuna dute.

Gaur egun infekzioa kontrolatzeko erabiltzen den ART tratamendua (ingelesetik, *Antiretroviral Therapy*) botika ezberdinen konbinaziotik dator. Besteak beste, integrasa edota alderantzizko eretrotranskriptasa entzimaren inhibitzaileak erabiltzen dira (Bictegravir + Tenofovir alafenamida + emtricitabina tamaina txikiko botiken konbinazioa, adibidez) [8]. ARTri esker, hiesa gaixotasun kroniko bilakatzea lortu da. Tratamenduaren eskuragarritasuna, ordea, ez da unibertsala; horrez gain, ARTa ez

da latentzia fasean dagoen birusa ezabatzeko gai, eta gaixoeak bizitza guztian zehar jaso behar dute tratamendua, albo-ondorio ugariarekin. Hortaz, tratamendurako estrategia berriak bilatzea nahitaezkoa bihurtu da, antigorputz neutralizatzaileen erabilera, besteak beste.

2. GIBaren AURKAKO ANTIGORPUTZ NEUTRALIZATZAILEAK

Antigorputzak infekzio edo txertatze baten ondoren zelula plasmatikoeak edo oroimenezko B zelulek sortutako biomolekula naturalak dira. Glukoproteina hauek Y formako hetero-dimeroak dira, 25 kDako bi kate arinez eta gutxienez 50 kDako bi kate astunez osatuak, immunoglobulina-isotipoaren arabera (1. Irudia). Kate astuna eta arina hainbat disulfuro zubik eta elkarrekintza ez-kobalentez egonkortzen dituzte. Antigorputzak osagai funtzionaletan ere bana daitezke: antigenoa (ag) ezagutzeko espezifikotasuna duten bi batuketa guneak (Fab) gorputz arrotz edo antigeno bati lotzeko dira. Hauek eskualde kristalizagarri (Fc) izeneko egitura bati loturik daude. Lotura honek Fc domeinuarekiko konformazio-malgutasun handia ematen die Fab besoei, eta, hala, edozein antigenorekin elkar ekintza sendoak izan ditzake, haren orientazioa edozein dela ere. Fc domeinua, bestalde, zenbait zelula immuneren Fc hartzaileekin eta osagarriaren C1q proteinarekin batzen da besteak beste, funtzio efektoreak burutuz eta antigorputzaren ezaugarri farmako-zinetikoak baldintzatuz [9].



1. irudia. Antigorputz baten egitura orokorra eta osagaiak. *BioRender.com*-ekin egina.

GIBaren aurkako antigorputzak, birusaren Env fusio proteina trimerikoaren aurka zuzentzen dira GIB partikularen gainazalean, bilgarrian aurkitzen den antigeno biral bakarra baita. T linfozito laguntzaileetan adierazten den CD4 hartzailea ezagutu eta itu zelulara sartzeko Env proteina baliatzen du birusak [10]. Hortaz, GIBaren aurkako antigorputzek infekzioa blokeatzen dute; birusa “neutralizatzen” dute, eta hori dela eta oso interesgarriak dira antirretobiral gisa erabiltzeko edo txertoen bidez indutitzen saiatzeko.

GIBaren aurkako antigorputz neutralizatzaile hauek (nAb) infekzioa gertatu eta zenbait astetara garatzen dira infektatutako banakoetan. Erantzun goiztiar hau, ordea, gaixo bakoitzak dituen andui

espezifikoen aurka izan ohi da (erantzun autologoa); eta ez da eraginkorra zirkulazioan dauden birus heterologoen aurka [10]. Antigorputz neutralizatzaile hauen agerpenak birus mutanteen sorrera gidatzen du, eboluzio prozesu partekatu bati hasiera emanez: ostalariaren immunitate sistemak eragiten duen presioak birus dibertsitate handia sorrarazten du indibiduo bakarraren baitan, eta honek, batzuetan, espektro zabaleko antigorputz neutralizatzaileen (ingelesetik, bnAbs edo *Broadly Neutralizing Antibodies*) garapena eragin dezake [11]. Izan ere, GIBarekin infektatutako subjektuen %25 inguruk espektro zabalagoa duten erantzunak garatzen dituzte hurrengo hilabete eta urteetan. Antigorputz hauen bidez espektro zabala eta potentzia altua eskuratzeko, ezinbestekoa da denbora luzez etengabe antigeno biralekin kontaktuan egotea; horregatik, urteak igaro ondoren soilik sortzen dira [12].

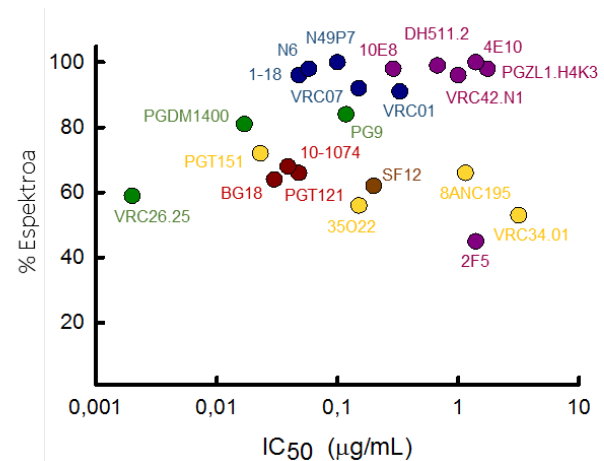
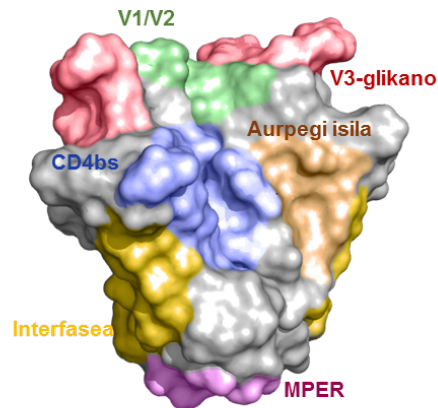
Zenbait andui neutralizatzeke gaitasuna duten antigorputzak ohikoak diren arren, pazienteen %1ak soilik dauka klado gehien aurkako potentzia altuko aktibitatea. “Eliteko neutralizatzaile” deituriko gaixo hauek [13] sortzen dituzten antigorputzak edo espektro zabaleko antigorputz neutralizatzaileak gai dira, modu pasiboan txertatuta, primateak eta gizatiartutako saguak birusaren infekzioetik babesteko [14,15].

2.1. Env trimeroaren eskualde zaurgarriak

GIBaren aurkako antigorputz eraginkorrak garatzeko erronka, birusak berak dituen aparteko ihes-mekanismoei zor zaie [16]. Batetik, akatsak zuzentzeko gaitasunik ez duenez, alderantzizko transkriptasak aldakortasun izugarria sortzen du birusaren sekuentzian [17]. Honen isla da mundu osoan zehar aurkitzen diren GIB klado eta andui desberdinen, zein paziente bakoitzean garatzen diren aldaera guztien aldakortasun genetiko handia. Bestetik, Env dentsitate baxuak (8-14 espikula/birioi) [18,19] antigenoen *crosslinking*-aren menpekota den B zelulen aktibazio prozesua zailtzen du. Hauen artean ohikoak dira, gainera, immunitate sistemaren erantzuna desbideratzen duten Env glukoproteinaren aldaera ez-funtzional immunodominatzaileak [20]. Azkenik, ondo tolestutako trimeroetan dauden eskualde funtzionalak, oso kontserbatuak izan arren, esterikoki ezkutaturik egon ohi dira, besteak beste Env proteinaren gainazala estaltzen duen glikano geruzaren azpian, edota mintz lipidikoan txertaturik, sistema immuneak epitopo hauen ezagutzea eta hortaz, antigorputzen garapena zailduz.

Dibertsitate genetiko handiak eta birusaren ihes mekanismo ugariak immunitate sistemaren erantzuna zailtzen badute ere, bnAb ugari isolatu dira azken hamarkadan zenbait emaileren odoletik. Antigorputz hauek espektro eta potentzia zabala dute, eta Env glukoproteinaren egitura-funtzioa mantentzeko ezinbestekoak diren eskualde kontserbakorrak dituzte iturri bezala: CD4 hartzailearen batuketara gunea (CD4bs), V3 eta V1/2 begiztez eta inguruko glikanoez osatutako eskualdeak, MPER

domeinua, Env-aren aurpegi isila, gp41-gp120 monomeroen interfasea eta fusio peptidoa (FP) (2. Irudia).



2. irudia. GIBaren Env glukoproteinaren gainazaleko bnAb-en batuketa guneak. Ezkerrean, Env-en gainazalean aurkitzen diren sei eskualde zaurgarriak eta eskuinean gune hauek ezagutzeko gai diren antigorputz neutralizatzaileen potentzia (IC₅₀ balioa, µg/mL-tan) eta hauen espektoaren arteko alderaketa (Neutralizazio portzentaia andui-isolatuek osatutako panel esanguratsuan).

Beren aurkikuntzatik, GIBaren aurkako bnAb ahaltsuak infekzioaren prebentzio eta tratamendurako proposatuak izan dira. Ahalmen neutralizatzaileaz gain, GIBaren aurkako antigorputzek zelula infektatuak garbi ditzakete Fc-aren menpeko erantzun immunearen bitartez [21], baita zelularteko transmisioa inhibititu ere [22]. Horrez gain, organismoan duten erdibizitza luzeak, aldeko segurtasun profilak eta ostalariaren immunitate sistemarekin elkarrekiteko duten gaitasunak immunoterapiari erabiltzeko hautagai interesgarriak bihurtu ditu.

3. ANTIGORPUTZ MONOKLONALAK ETA GIBAREN AURKAKO IMMUNOTERAPIA

1985az geroztik, 100 baino gehiago dira klinikan erabiltzeko onartuak izan diren antigorputzak edota hauetatik eratorriak [23]. Batez ere minbizi desberdinak eta gaixotasun autoimmuneak artatzeko erabiltzen badira ere, gaixotasun infekziosoen esparruan gero eta indar gehiago hartzen hasi dira. COVID-19 pandemiak ere eragina izan du arlo honetan, SARS-CoV-2 birusa neutralizatzeko gai diren antigorputz monoklonalen aurkikuntza eta garapena asko bizkortuz [24].

GIBaren infekzio erresistenteen aurka onartutako lehen antigorputz monoklonala zelula ostalarietan aurkitzen den CD4 hartzaileari batzen zaion Ibalizumab antigorputza izan zen [25]. Orduetik,

GIBaren domeinu desberdinak itu dituzten beste zenbait antigorputz monoklonal aztertu dira entsegu klinikoetan, populazio eta testuinguru desberdinetan (ikusi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) (1. Taula).

1. Taula. Amaitutako entsegu klinikoen laburpena

Ikerketa mota	Antigorputza	Itua	NCT	Fasea
Antigorputzak haurren GIB infekzioaren mantenuan.	VRC01LS, 10-1074	CD4bs, V3	03707977	2
Antigorputzen segurtasuna, PK eta eraginkortasuna GIB+ helduetan.	3BNC117, 10-1074	CD4bs, V3	02825797	1
Antigorputzen segurtasuna, PK eta eraginkortasuna GIB+ helduetan.	3BNC117LS, 10-1074LS	CD4bs, V3	04250636	1
ART eten ondoko Romidepsin+ 3BNC117 tratamendua GIB+ helduetan.	3BNC117, Romidepsin	CD4bs	02850016	2
Antigorputzen konbinaketaren segurtasuna, PK eta eraginkortasuna ARTan eta eten ondoren GIB+ helduetan.	3BNC117, 10-1074	CD4bs, V3	03526848	1
Antigorputz konbinaketaren segurtasuna eta PK GIB- heldu osasuntsuetan	3BNC117, 10-1074	CD4bs, V3	02824536	1
Antigorputzen segurtasuna eta PK GIB- heldu osasuntsuetan	3BNC117-LS	CD4bs	03254277	1
Antigorputzen segurtasuna eta PK GIB- heldu osasuntsuetan, rHuPH20rekin konbinatuta	N6LS, rHuPH20	CD4bs	03538626	1
Antigorputzen segurtasuna eta PK GIB- heldu osasuntsuetan	CAP256V2LS	V1-V2	04408963	1
Antigorputz konbinaketaren segurtasuna eta PK GIB- heldu osasuntsuetan	PGT121, PGDM1400, 10-1074, VRC07LS	V3, CD4bs, V1-V2	03928821	1
Antigorputz konbinaketaren segurtasuna, eraginkortasuna eta PK GIB+ helduetan	PGDM1400, PGT121, VRC07-523LS	V3, CD4bs, V1-V2	03205917	1
Antigorputzen segurtasuna, PK eta eraginkortasuna ART eten ondoren GIB+ helduetan.	3BNC117	CD4bs	02446847	2
Antigorputzen segurtasuna, PK eta eraginkortasuna GIB+ helduetan.	3BNC117	CD4bs	02588586	2

Segurtasuna, PK eta birus gordailuetan eragina TLR9-agonista eta antigorputzen konbinaketaz GIB+ helduetan	Lefitolimod, 3BNC117, 10-1074	CD4bs, V3	03837756	2
Antigorputzen segurtasuna eta PK GIB- heldu osasuntsuetan	VRC01	CD4bs	01950325	1
Antigorputzen segurtasuna, PK eta eraginkortasuna GIB+ helduetan.	VRC01LS, VRC07-523LS	CD4bs	02840474	1

Hurrengo lerroetan infektatu gabeko helduekin eta GIBaz infektatutako helduekin egindako entsegu hauen nondik norakoak eta horietatik ateratako ondorioak laburbilduko dira.

3.1. Antigorputz neutralizatzaileak GIBaren tratamenduan

GIBarekin infektatutako banakoen tratamenduaren emaitzak aztertzean, hauek populazio heterogeneo bat osatzen dutela kontuan hartu behar da. Batetik, ART hartzen ari diren banakoak izan daitezke [26–29] edota tratamendua gelditu berri dutenak [26, 27, 29] eta azkenik, infekzio kronikoa duten eta ART hartzen ari ez direnak [28–32].

Tratatu gabeko GIB infekzioa zuten pazienteekin egindako lehen saio klinikoak CD4 batuketa gunearen aurkako 3BNC117 eta VRC01, eta V3 begizta ezagutzen duen 10-1074 antigorputzekin burutu ziren [30,33,34]. Aurrerago, V3 glikano begiztaren aurkako PGT121, CD4ren batuketa gunea itu duen VRC07-523LS eta V1-V2 begiztari lotzen zaion PGDM-1400 antigorputzak ere aztertu ziren, banaka eta konbinaturik administratuz [35]. Antigorputz hauen infusioa orokorrean segurua eta ondo toleratua izan zen 20-30 mg/kg-ko dosien ondoren, eta antigorputz neutralizatzaileak 8-16 astez mantendu ziren pazienteen odolean, 10 µg/mL baino kontzentrazio altuagotan. Antigorputzek, gainera, esperotako neutralizazio aktibitatea mantendu zuten odolean, eta ez zuten, inongo kasutan, medikamentuaren aurkako antigorputzen (ADA, ingelesetik, *anti-drug antibody*) garapena induzitu.

Oro har, antigorputz bakarrarekin egindako hasierako azterketek emaitza antzekoak kaleratu zituzten: infekzio aktiboa zuten banakoetan txertatu ondoren, birus kargaren berehalako jaitsiera eragiten zuten, eta pazienteek biremia maila baxutan mantendu zuten 28 egunez [30,35,36]. 4 asteren buruan, ordea, berragertze birala eman zen orokorrean, batez ere 10-1074 antigorputzaren kasuan, aldaera erresistenteen hautespen azkarra eragin baitzuen. Erresistentzien agerpenak antigorputzen monoterapiak dituen mugak nabarmendu zituen.

Jarraian, bi edota hiru antigorputzen konbinazioak erabiliz egindako entseguek, pazienteen birusaren karga ia desagerrarazteaz gain, hiru hilabetez maila baxuan mantentzea lortu zuten [28,35]. Berragertze birala, batez ere, 10-1074, PGDM-1400 eta PGT121 antigorputzarekiko erresistentzia erakusten zuten aldaeren ondorioz eman zen, konbinazioan txertatutako gainerako antigorputzen odoleko kontzentrazioa jaistearekin batera. Datu hauek aditzera ematen dutenez, antigorputzen konbinazioek, neutralizazio espektro zabala eskaintzeaz gain, titulu altuei (antigorputz kontzentrazio altua odolean) eutsi behar diete birusaren kontrola mantentzeko.

ART tratamendua eten berria zuten eta beraz, bi detektaezina zuten pazienteekin egindako ikerketetan emaitza itxaropentsuagoak lortu ziren. 3BNC117 eta 10-1074 antigorputz konbinazioarekin tratatu ostean, pazienteetan berragertze birala 21 eta 28.5 asteren ondoren eman zen, bataz beste [37]. Hala ere, ez zen agertu erresistentzia bikoitzeko aldaerarik. Bi antigorputzen konbinazioa, beraz, eraginkorra izan daiteke haiekiko sentikorrak diren GIB anduiak dituzten banakoetan karga birala maila detektaezinetan mantentzeko denbora luzez. Antigorputz jakinekiko sentikorrak diren aldaerak dituzten pazienteak hautatzea, ordea, erronka handia da oraindik ere.

3.2. Antigorputz neutralizatzaileak GIBaren prebentzioan

Prebentzioa izan daiteke GIBaren aurkako antigorputz neutralizatzaileek erabilgarritasun handiena erakusten duten alorra. Erabilera honek esposizio aurreko eta ondorengo profilaxiak (PrEP eta PEP, hurrenez hurren) barne hartzen ditu. Antigorputzen bidezko lehen prebentzio-saiakuntzetan (AMP, ingelesetik, *Antibody Mediated Prevention*), CD4 hartzailearen batuketa gunea ezagutzen duen VRC01 antigorputzak GIBaren infekzioa ekiditeko duen gaitasuna probatu zen banako osasuntsuei bi hilabetez behin infusioak eginez (HVTN/704/HPTN 085 eta HVTN 703/HPTN 081 entsegua) [37]. Tamalez, bi azterketetako batek ere ez zuen frogatu VRC01 antigorputzaren eraginkortasuna, ez baitzen plazeboarekin alderatuta estatistikoki esanguratsua izan. Datuen bigarren mailako analisi batek, ordea, %75eko eraginkortasuna erakutsi zuen antigorputz honekiko sentikorrak diren birus aldaerek eragindako infekzioaren murrizketan [38].

AMP ikerketako lehen emaitzek, beraz, esposizio aurreko profilaxian antigorputzek eskain ditzaketen aukerak zein ahuleziak agerian utzi zituzten. Alde batetik, frogatu zuten 3000 parte-hartzaile baino gehiagori zain barnetik antigorputz hau behin eta berriz ematea bideragarria dela, eta VRC01 antigorputzak sentikorrak diren GIBaren aldaerez kutsatzea ekiditeko babes eskaintzen duela. Bestetik, ikerketak argitara ekarri zuen prebentziorako erabiltzen den antigorputza aukeratzearen garrantzia, hauen espektroa behar bezain zabala izanez gero antigorputzen bidezko profilaxia eraginkorra izan

daitekeela iradokiz. Gaur egun, GIBaren prebentzioan erabiltzeko espezifikotasun desberdina duten antigorputzen konbinazioak biltzen dituzten ikerketak diseinatzen ari dira. Epiteo desberdinei zuzendutako antigorputzen nahasketa egokiak banakoa andui zirkulatuzaileen sorta zabalago baten kontra babestuko duela espero da, aldi berean ihes-aldaren arriskua murriztuz.

3.3. Antigorputz neutralizatzaileak GIBaren sendaketan

Birusaren aurkako jarduera zuzenaz gain, antigorputzen erabilera aztertua izaten ari da GIBaren sendaketa osoa lortzeko estrategietan. ARTan erabiltzen diren botikak ez bezala, antigorputzak immunitate sistemaren parte dira eta hau modulatzeko gaitasuna dute, funtzio efektoreak sustatuz Fc domeinuaren bidez [39]. Antigorputzak gai dira birusen eta zelula infektatuen garbitzea bizkortzeko eta, antigenoekin konplexuan, immunitate sistemaren erantzunak garatzen laguntzen duten immunogeno ahaltuak dira [39–41].

Dena den, orain arte egindako entsegu klinikoek ez dute antigorputzek pazienteen birus-gordailuetan eraginik izan dutenik frogatzea lortu [29,31]. Hurrengo saioetan erabiliko diren ahalmen handiko antigorputz konbinazioz osatutako tratamendu luzeek gordailu hauek murrizteko gaitasuna duten edo ez ikusteko dago. Bestetik, efektuak ikusi ahal izateko, antigorputzak latentzian dauden birusak “esnatzeko” gaitasuna duten beste immunomodulazio-estrategia batzuekin erabiltzea proposatu da, birusen aurkako immunitatea aktibatzen duten TLR hartzaileen agonistak (NCT03837756, NCT05281510), zitokinak edo kontrol puntuak blokeatzeko gai diren inhibitzaileak kasu.

4. ETORKIZUNERAKO URRATSAK

Antigorputzek zenbait abantaila aurkezten dituzte ART estandarraren aldean, beren segurtasun-profila eta aldeko ezaugarri farmako-zinetikoak direla eta. Molekula hauen albo-ondorio apalek eta erdibizitza luzeak tratamenduak urtean bitan edo gutxiagotan dosifikatzeko aukera irekitzen du. Antigorputzek, bestalde, bakarrik edo beste immunomodulazio-estrategia batzuekin konbinatuta, GIBaren aurkako immunitatea hobetu dezakete, latentzia fasean dauden birusaren gordailuak aktibatze bidea irekiz eta hauen ezabatzea posible eginez. Gaur arte GIBaren tratamendu zein prebentzioan egindako saio klinikoek etorkizunean eman beharreko pausuak zehazteko emaitza itxaropentsuak agerian utzi dituzte.

Lehenik eta behin, bai tratamendu bezala eta baita prebentzioan ere, monoterapiak alde batera utzi eta antigorputz nahasketa egokiak garatzea ezinbestekoa dela erakusten dute, GIBa bezalako patogeno

aldakorrek, tratamenduaren potentzia oso altua izanda ere, ihes-aldaerak sortzeko gaitasuna dutelako. Arrakasta klinikorako oztupoak gainditu ditzaketen konbinazio-estrategiak diseinatzean, beraz, espezifikotasun desberdina duten antigorputzen arteko osagarritasun-mailak kontu handiz aztertu beharko dira.

Bide horretan, ingeniartza genetikoaren erabiliz optimizatutako antigorputzak ere saio klinikoetan sartuz joan dira, haien eraginkortasun tarteak gehiago zabal daitezkeen aztertzeko. Horietako batzuk bio-erabilgarritasuna emendatzeko Fc domeinuan mutazioak (LS) dituzten antigorputzak dira (NCT05079451, NCT04319367 saioak). Bestetik, antigorputz multiespezifikoak ere sartu dira klinikan: horietako bat SAR441236 antigorputz trispezifikoa da, CD4bs, V1/V2 begizta eta MPER domeinuarekiko espezifikotasunak dituena [42]. Env glukoproteinaz gain CD4 hartzaile zelularra ezagutzen duen 10E8.4/iMab, [43] antigorputz bi-espezifikoarekin (NCT03875209) eta MGD014, Env eta CD3c katea ezagutzen dituen DART-arekin (afinitate bikoitzeko antigorputz domeinu aldakorrek dituen molekula) [44] (NCT03570918), egindako entsegu klinikoak amaitu berri dira, oraindik emaitzak argitaratu ez diren arren. Ikusteko dago molekula berri hauek antigorputz naturalek erakusten duten aldeko segurtasun-profilei eutsiko dieten, eta ez ote duten erdi-bizitza eta eraginkortasunari eragingo dieten aurkako erantzunik induzituko.

Azkenik, antigorputzen erabilera beste terapia batzuekin konbinatzearen balioa aztertzen ari da. Horietako aukera bat antigorputz neutralizatzaileak ekintza luzeko beste botika antirretobiral batzuekin konbinatuta ematea litzateke. Testuinguru honetan, eragin luzeko antigorputz bat edo batzuk antzeko dosifikazio tarteak duen ekintza luzeko botika antirretobiral batekin lotzea litzateke egokiena. Estrategia hau dagoeneko saio klinikoetan aztertua izaten ari da, Lenacapavir botika eta 3BNC117 eta 10-1074 antigorputzak batetik eta ohiko ARTa eta VRC07-523LS konbinatzen dituzten nahasketa berriek birus karga maila detektaezinean mantentzeko gaitasuna duten edo ez ikertzeko (NCT04811040 eta NCT03739996 entseguak). Ildo beretik, antigorputzak birus latenteak aktibatzeke gai diren agente immunomodulatzailerekin ere konbinatuak izan dira. Lefitolimod (TLR9 agonista) 3BNC117 eta 10-1074 antigorputzekin konbinatua izan da NCT03837756 entseguan, eta N-803 (IL-15 super-agonista) zitokina VRC07-523LS eta 10-1074arekin NCT04340596 entseguan. Saio kliniko hauen emaitzak argitaratzeko daude.

5. ESKER ONAK

Artikulu hau Sara Insaustik jasotako doktorego ondoko Europar Batasunaren *NextGenerationEU* diru laguntzari esker idatzi da.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] BARRE-SINOUSSE, F., CHERMANN, J. C., REY, F., NUGEYRE, M. T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VEZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W. eta MONTAGNIER, L. 1983. «Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). » *Science*, **220**, 868-871.
- [2] GALLO, R. C., SALAHUDDIN, S. Z., POPOVIC, M., SHEARER, G. M., KAPLAN, M., HAYNES, B. F., PALKER, T. J., REDFIELD, R., OLESKE, J., SAFAI, B. eta ET AL. 1984. «Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. » *Science*, **224**, 500-503.
- [3] COFFIN, J., HAASE, A., LEVY, J. A., MONTAGNIER, L., OROSZLAN, S., TEICH, N., TEMIN, H., TOYOSHIMA, K., VARMUS, H., VOGT, P. eta ET AL. 1986. «What to call the AIDS virus? » *Nature*, **321**, 10.
- [4] <http://www.unaids.org/es/> 2023-01-20
- [5] SIMON, V., HO, D. D. eta ABDOL KARIEM, Q. 2006. «HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. » *Lancet*, **368**, 489-504.
- [6] CHEN, J., ZHOU, T., ZHANG, Y., LUO, S., CHEN, H., CHEN, D., LI, C. eta LI, W. 2022. «The reservoir of latent HIV. » *Front Cell Infect Microbiol*, **12**, 945956.
- [7] GANDHI, R. T., BEDIMO, R., HOY, J. F., LANDOVITZ, R. J., SMITH, D. M., EATON, E. F., LEHMANN, C., SPRINGER, S. A., SAX, P. E., THOMPSON, M. A., BENSON, C. A., BUCHBINDER, S. P., DEL RIO, C., ERON, J. J., JR., GÜNTARD, H. F., MOLINA, J. M., JACOBSEN, D. M. eta SAAG, M. S. 2023. «Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. » *JAMA*, **329**, 63-84.
- [8] SELA-CULANG, I., KUNIK, V. eta OFRAN, Y. 2013. «The structural basis of antibody-antigen recognition. » *Front Immunol*, **4**, 302.
- [9] WILEN, C. B., TILTON, J. C. eta DOMS, R. W. 2012. «Molecular mechanisms of HIV entry. » *Adv Exp Med Biol*, **726**, 223-242.
- [10] WEI, X., DECKER, J. M., WANG, S., HUI, H., KAPPES, J. C., WU, X., SALAZAR-GONZALEZ, J. F., SALAZAR, M. G., KILBY, J. M., SAAG, M. S., KOMAROVA, N. L., NOWAK, M. A., HAHN, B. H., KWONG, P. D. eta SHAW, G. M. 2003. «Antibody neutralization and escape by HIV-1. » *Nature*, **422**, 307-312.
- [11] LIAO, H. X., LYNCH, R., ZHOU, T., GAO, F., ALAM, S. M., BOYD, S. D., FIRE, A. Z., ROSKIN, K. M., SCHRAMM, C. A., ZHANG, Z., ZHU, J., SHAPIRO, L., MULLIKIN, J. C., GNANAKARAN, S., HRABER, P., WIEHE, K., KELSOE, G., YANG, G., XIA, S. M., MONTEFIORI, D. C., PARKS, R., LLOYD, K. E., SCEARCE, R. M., SODERBERG, K. A., COHEN, M., KAMANGA, G., LOUDER, M. K., TRAN, L. M., CHEN, Y., CAI, F., CHEN, S., MOQUIN, S., DU, X., JOYCE, M. G., SRIVATSAN, S., ZHANG, B., ZHENG, A., SHAW,

- G. M., HAHN, B. H., KEPLER, T. B., KORBER, B. T., KWONG, P. D., MASCOLA, J. R. eta HAYNES, B. F. 2013. «Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus. » *Nature*, **496**, 469-476.
- [12] BURTON, D. R. eta MASCOLA, J. R. 2015. «Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. » *Nat Immunol*, **16**, 571-576.
- [13] SIMEK, M. D., RIDA, W., PRIDDY, F. H., PUNG, P., CARROW, E., LAUFER, D. S., LEHRMAN, J. K., BOAZ, M., TARRAGONA-FIOL, T., MIRO, G., BIRUNGI, J., POZNIAK, A., MCPHEE, D. A., MANIGART, O., KARITA, E., INWOLEY, A., JAOKO, W., DEHOVITZ, J., BEKKER, L. G., PITISUTTITHUM, P., PARIS, R., WALKER, L. M., POIGNARD, P., WRIN, T., FAST, P. E., BURTON, D. R. eta KOFF, W. C. 2009. «Human immunodeficiency virus type 1 elite neutralizers: individuals with broad and potent neutralizing activity identified by using a high-throughput neutralization assay together with an analytical selection algorithm. » *J Virol*, **83**, 7337-7348.
- [14] GAUTAM, R., NISHIMURA, Y., PEGU, A., NASON, M. C., KLEIN, F., GAZUMYAN, A., GOLIJANIN, J., BUCKLER-WHITE, A., SADJADPOUR, R., WANG, K., MANKOFF, Z., SCHMIDT, S. D., LIFSON, J. D., MASCOLA, J. R., NUSSENZWEIG, M. C. eta MARTIN, M. A. 2016. «A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges. » *Nature*, **533**, 105-109.
- [15] JULG, B., SOK, D., SCHMIDT, S. D., ABBINK, P., NEWMAN, R. M., BROGE, T., LINDE, C., NKOLOLA, J., LE, K., SU, D., TORABI, J., PACK, M., PEGU, A., ALLEN, T. M., MASCOLA, J. R., BURTON, D. R. eta BAROUCH, D. H. 2017. «Protective Efficacy of Broadly Neutralizing Antibodies with Incomplete Neutralization Activity against Simian-Human Immunodeficiency Virus in Rhesus Monkeys. » *J Virol*, **91**.
- [16] JOHNSON, W. E. eta DESROSIERS, R. C. 2002. «Viral persistence: HIV's strategies of immune system evasion. » *Annu Rev Med*, **53**, 499-518.
- [17] PRESTON, B. D., POIESZ, B. J. eta LOEB, L. A. 1988. «Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. » *Science*, **242**, 1168-1171.
- [18] ZANETTI, G., BRIGGS, J. A., GRUNEWALD, K., SATTENTAU, Q. J. eta FULLER, S. D. 2006. «Cryo-electron tomographic structure of an immunodeficiency virus envelope complex in situ. » *PLoS Pathog*, **2**, e83.
- [19] ZHU, P., LIU, J., BESS, J., JR., CHERTOVA, E., LIFSON, J. D., GRISE, H., OFEK, G. A., TAYLOR, K. A. eta ROUX, K. H. 2006. «Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. » *Nature*, **441**, 847-852.
- [20] MOORE, P. L., CROOKS, E. T., PORTER, L., ZHU, P., CAYANAN, C. S., GRISE, H., CORCORAN, P., ZWICK, M. B., FRANTI, M., MORRIS, L., ROUX, K. H., BURTON, D. R. eta BINLEY, J. M. 2006. «Nature of nonfunctional envelope proteins on the surface of human immunodeficiency virus type 1. » *J Virol*, **80**, 2515-2528.
- [21] IGARASHI, T., BROWN, C., AZADEGAN, A., HAIGWOOD, N., DIMITROV, D., MARTIN, M. A. eta SHIBATA, R. 1999. «Human immunodeficiency virus type 1 neutralizing antibodies accelerate clearance of cell-free virions from blood plasma. » *Nat Med*, **5**, 211-216.

- [22] MALBEC, M., PORROT, F., RUA, R., HORWITZ, J., KLEIN, F., HALPER-STROMBERG, A., SCHEID, J. F., EDEN, C., MOUQUET, H., NUSSENZWEIG, M. C. eta SCHWARTZ, O. 2013. «Broadly neutralizing antibodies that inhibit HIV-1 cell to cell transmission. » *J Exp Med*, **210**, 2813-2821.
- [23] CARTER, P. J. eta RAJPAL, A. 2022. «Designing antibodies as therapeutics. » *Cell*, **185**, 2789-2805.
- [24] PANTALEO, G., CORREIA, B., FENWICK, C., JOO, V. S. eta PEREZ, L. 2022. «Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress. » *Nat Rev Drug Discov*, **21**, 676-696.
- [25] EMU, B., FESSEL, J., SCHRADER, S., KUMAR, P., RICHMOND, G., WIN, S., WEINHEIMER, S., MARSOLAIS, C. eta LEWIS, S. 2018. «Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. » *N Engl J Med*, **379**, 645-654.
- [26] COHEN, Y. Z., LORENZI, J. C. C., KRASSNIG, L., BARTON, J. P., BURKE, L., PAI, J., LU, C. L., MENDOZA, P., OLIVEIRA, T. Y., SLECKMAN, C., MILLARD, K., BUTLER, A. L., DIZON, J. P., BELBLIDIA, S. A., WITMER-PACK, M., SHIMELIOVICH, I., GULICK, R. M., SEAMAN, M. S., JANKOVIC, M., CASKEY, M. eta NUSSENZWEIG, M. C. 2018. «Relationship between latent and rebound viruses in a clinical trial of anti-HIV-1 antibody 3BNC117. » *J Exp Med*, **215**, 2311-2324.
- [27] BAR, K. J., SNELLER, M. C., HARRISON, L. J., JUSTEMENT, J. S., OVERTON, E. T., PETRONE, M. E., SALANTES, D. B., SEAMON, C. A., SCHEINFELD, B., KWAN, R. W., LEARN, G. H., PROSCHAN, M. A., KREIDER, E. F., BLAZKOVA, J., BARDSLEY, M., REFSLAND, E. W., MESSER, M., CLARRIDGE, K. E., TUSTIN, N. B., MADDEN, P. J., ODEN, K., O'DELL, S. J., JAROCKI, B., SHIAKOLAS, A. R., TRESSLER, R. L., DORIA-ROSE, N. A., BAILER, R. T., LEDGERWOOD, J. E., CAPPARELLI, E. V., LYNCH, R. M., GRAHAM, B. S., MOIR, S., KOUP, R. A., MASCOLA, J. R., HOXIE, J. A., FAUCI, A. S., TEBAS, P. eta CHUN, T. W. 2016. «Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption. » *N Engl J Med*, **375**, 2037-2050.
- [28] BAR-ON, Y., GRUELL, H., SCHOOF, T., PAI, J. A., NOGUEIRA, L., BUTLER, A. L., MILLARD, K., LEHMANN, C., SUÁREZ, I., OLIVEIRA, T. Y., KARAGOUNIS, T., COHEN, Y. Z., WYEN, C., SCHOLTEN, S., HANDL, L., BELBLIDIA, S., DIZON, J. P., VEHRESCHILD, J. J., WITMER-PACK, M., SHIMELIOVICH, I., JAIN, K., FIDDIKE, K., SEATON, K. E., YATES, N. L., HOROWITZ, J., GULICK, R. M., PFEIFER, N., TOMARAS, G. D., SEAMAN, M. S., FÄTKENHEUER, G., CASKEY, M., KLEIN, F. eta NUSSENZWEIG, M. C. 2018. «Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. » *Nat Med*, **24**, 1701-1707.
- [29] MENDOZA, P., GRUELL, H., NOGUEIRA, L., PAI, J. A., BUTLER, A. L., MILLARD, K., LEHMANN, C., SUÁREZ, I., OLIVEIRA, T. Y., LORENZI, J. C. C., COHEN, Y. Z., WYEN, C., KÜMMERLE, T., KARAGOUNIS, T., LU, C. L., HANDL, L., UNSON-O'BRIEN, C., PATEL, R., RUPING, C., SCHLOTZ, M., WITMER-PACK, M., SHIMELIOVICH, I., KREMER, G., THOMAS, E., SEATON, K. E., HOROWITZ, J., WEST, A. P., JR., BJORKMAN, P. J., TOMARAS, G. D., GULICK, R. M., PFEIFER, N., FÄTKENHEUER, G.,

- SEAMAN, M. S., KLEIN, F., CASKEY, M. eta NUSSENZWEIG, M. C. 2018. «Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. » *Nature*, **561**, 479-484.
- [30] CASKEY, M., KLEIN, F., LORENZI, J. C., SEAMAN, M. S., WEST, A. P., JR., BUCKLEY, N., KREMER, G., NOGUEIRA, L., BRAUNSCHWEIG, M., SCHEID, J. F., HORWITZ, J. A., SHIMELIOVICH, I., BEN-AVRAHAM, S., WITMER-PACK, M., PLATTEN, M., LEHMANN, C., BURKE, L. A., HAWTHORNE, T., GORELICK, R. J., WALKER, B. D., KELER, T., GULICK, R. M., FÄTKENHEUER, G., SCHLESINGER, S. J. eta NUSSENZWEIG, M. C. 2015. «Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. » *Nature*, **522**, 487-491.
- [31] CASKEY, M., SCHOOF, T., GRUELL, H., SETTLER, A., KARAGOUNIS, T., KREIDER, E. F., MURRELL, B., PFEIFER, N., NOGUEIRA, L., OLIVEIRA, T. Y., LEARN, G. H., COHEN, Y. Z., LEHMANN, C., GILLOR, D., SHIMELIOVICH, I., UNSON-O'BRIEN, C., WEILAND, D., ROBLES, A., KÜMMERLE, T., WYEN, C., LEVIN, R., WITMER-PACK, M., EREN, K., IGNACIO, C., KISS, S., WEST, A. P., JR., MOUQUET, H., ZINGMAN, B. S., GULICK, R. M., KELER, T., BJORKMAN, P. J., SEAMAN, M. S., HAHN, B. H., FÄTKENHEUER, G., SCHLESINGER, S. J., NUSSENZWEIG, M. C. eta KLEIN, F. 2017. «Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. » *Nat Med*, **23**, 185-191.
- [32] LYNCH, R. M., BORITZ, E., COATES, E. E., DEZURE, A., MADDEN, P., COSTNER, P., ENAMA, M. E., PLUMMER, S., HOLMAN, L., HENDEL, C. S., GORDON, I., CASAZZA, J., CONAN-CIBOTTI, M., MIGUELES, S. A., TRESSLER, R., BAILER, R. T., MCDERMOTT, A., NARPALA, S., O'DELL, S., WOLF, G., LIFSON, J. D., FREEMIRE, B. A., GORELICK, R. J., PANDEY, J. P., MOHAN, S., CHOMONT, N., FROMENTIN, R., CHUN, T. W., FAUCI, A. S., SCHWARTZ, R. M., KOUP, R. A., DOUEK, D. C., HU, Z., CAPPARELLI, E., GRAHAM, B. S., MASCOLA, J. R. eta LEDGERWOOD, J. E. 2015. «Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. » *Sci Transl Med*, **7**, 319ra206.
- [33] MAYER, K. H., SEATON, K. E., HUANG, Y., GRUNENBERG, N., ISAACS, A., ALLEN, M., LEDGERWOOD, J. E., FRANK, I., SOBIESZCZYK, M. E., BADEN, L. R., RODRIGUEZ, B., VAN TIEU, H., TOMARAS, G. D., DEAL, A., GOODMAN, D., BAILER, R. T., FERRARI, G., JENSEN, R., HURAL, J., GRAHAM, B. S., MASCOLA, J. R., COREY, L. eta MONTEFIORI, D. C. 2017. «Safety, pharmacokinetics, and immunological activities of multiple intravenous or subcutaneous doses of an anti-HIV monoclonal antibody, VRC01, administered to HIV-uninfected adults: Results of a phase I randomized trial. » *PLoS Med*, **14**, e1002435.
- [34] SCHEID, J. F., HORWITZ, J. A., BAR-ON, Y., KREIDER, E. F., LU, C. L., LORENZI, J. C., FELDMANN, A., BRAUNSCHWEIG, M., NOGUEIRA, L., OLIVEIRA, T., SHIMELIOVICH, I., PATEL, R., BURKE, L., COHEN, Y. Z., HADRIGAN, S., SETTLER, A., WITMER-PACK, M., WEST, A. P., JR., JUELG, B., KELER, T., HAWTHORNE, T., ZINGMAN, B., GULICK, R. M., PFEIFER, N., LEARN, G. H., SEAMAN, M. S., BJORKMAN, P. J., KLEIN, F., SCHLESINGER, S. J., WALKER, B. D., HAHN, B. H., NUSSENZWEIG, M. C. eta CASKEY, M. 2016. «HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. » *Nature*, **535**, 556-560.
- [35] JULG, B., STEPHENSON, K. E., WAGH, K., TAN, S. C., ZASH, R., WALSH, S., ANSEL, J., KANJILAL, D., NKOLOLA, J., WALKER-SPERLING, V. E. K., OPHEL, J., YANOSICK,

- K., BORDUCCHI, E. N., MAXFIELD, L., ABBINK, P., PETER, L., YATES, N. L., WESLEY, M. S., HASSELL, T., GELDERBLUM, H. C., DECAMP, A., MAYER, B. T., SATO, A., GERBER, M. W., GIORGI, E. E., GAMA, L., KOUP, R. A., MASCOLA, J. R., MONCZOR, A., LUPO, S., ROLLE, C. P., ARDUINO, R., DEJESUS, E., TOMARAS, G. D., SEAMAN, M. S., KORBER, B. eta BAROUCH, D. H. 2022. «Safety and antiviral activity of triple combination broadly neutralizing monoclonal antibody therapy against HIV-1: a phase 1 clinical trial. » *Nat Med*, **28**, 1288-1296.
- [36] GAEBLER, C., NOGUEIRA, L., STOFFEL, E., OLIVEIRA, T. Y., BRETON, G., MILLARD, K. G., TURROJA, M., BUTLER, A., RAMOS, V., SEAMAN, M. S., REEVES, J. D., PETROUPOULOS, C. J., SHIMELIOVICH, I., GAZUMYAN, A., JIANG, C. S., JILG, N., SCHEID, J. F., GANDHI, R., WALKER, B. D., SNELLER, M. C., FAUCI, A., CHUN, T. W., CASKEY, M. eta NUSSENZWEIG, M. C. 2022. «Prolonged viral suppression with anti-HIV-1 antibody therapy. » *Nature*, **606**, 368-374.
- [37] COREY, L., GILBERT, P. B., JURASKA, M., MONTEFIORI, D. C., MORRIS, L., KARUNA, S. T., EDUPUGANTI, S., MGODI, N. M., DECAMP, A. C., RUDNICKI, E., HUANG, Y., GONZALES, P., CABELLO, R., ORRELL, C., LAMA, J. R., LAHER, F., LAZARUS, E. M., SANCHEZ, J., FRANK, I., HINOJOSA, J., SOBIESZCZYK, M. E., MARSHALL, K. E., MUKWEKWERERE, P. G., MAKHEMA, J., BADEN, L. R., MULLINS, J. I., WILLIAMSON, C., HURAL, J., MCEL RATH, M. J., BENTLEY, C., TAKUVA, S., GOMEZ LORENZO, M. M., BURNS, D. N., ESPY, N., RANDHAWA, A. K., KOCHAR, N., PIWOWAR-MANNING, E., DONNELL, D. J., SISTA, N., ANDREW, P., KUBLIN, J. G., GRAY, G., LEDGERWOOD, J. E., MASCOLA, J. R. eta COHEN, M. S. 2021. «Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. » *New England Journal of Medicine*, **384**, 1003-1014.
- [38] SEATON, K. E., HUANG, Y., KARUNA, S., HEPTINSTALL, J. R., BRACKETT, C., CHIONG, K., ZHANG, L., YATES, N. L., SAMPSON, M., RUDNICKI, E., JURASKA, M., DECAMP, A. C., EDLEFSEN, P. T., MULLINS, J. I., WILLIAMSON, C., ROSSENKHAN, R., GIORGI, E. E., KENNY, A., ANGIER, H., RANDHAWA, A., WEINER, J. A., ROJAS, M., SARZOTTI-KELSOE, M., ZHANG, L., SAWANT, S., ACKERMAN, M. E., MCDERMOTT, A. B., MASCOLA, J. R., HURAL, J., MCEL RATH, M. J., ANDREW, P., HIDALGO, J. A., CLARK, J., LAHER, F., ORRELL, C., FRANK, I., GONZALES, P., EDUPUGANTI, S., MGODI, N., COREY, L., MORRIS, L., MONTEFIORI, D., COHEN, M. S., GILBERT, P. B. eta TOMARAS, G. D. 2023. «Pharmacokinetic serum concentrations of VRC01 correlate with prevention of HIV-1 acquisition. » *EBioMedicine*, **93**, 104590.
- [39] BOURNAZOS, S., WANG, T. T., DAHAN, R., MAAMARY, J. eta RAVETCH, J. V. 2017. «Signaling by Antibodies: Recent Progress. » *Annu Rev Immunol*, **35**, 285-311.
- [40] HORWITZ, J. A., BAR-ON, Y., LU, C. L., FERA, D., LOCKHART, A. A. K., LORENZI, J. C. C., NOGUEIRA, L., GOLIJANIN, J., SCHEID, J. F., SEAMAN, M. S., GAZUMYAN, A., ZOLLA-PAZNER, S. eta NUSSENZWEIG, M. C. 2017. «Non-neutralizing Antibodies Alter the Course of HIV-1 Infection In Vivo. » *Cell*, **170**, 637-648.e610.
- [41] LU, C. L., MURAKOWSKI, D. K., BOURNAZOS, S., SCHOOLS, T., SARKAR, D., HALPER-STROMBERG, A., HORWITZ, J. A., NOGUEIRA, L., GOLIJANIN, J., GAZUMYAN, A., RAVETCH, J. V., CASKEY, M., CHAKRABORTY, A. K. eta

- NUSSENZWEIG, M. C. 2016. «Enhanced clearance of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies against HIV-1 in vivo. » *Science*, **352**, 1001-1004.
- [42] XU, L., PEGU, A., RAO, E., DORIA-ROSE, N., BENINGA, J., MCKEE, K., LORD, D. M., WEI, R. R., DENG, G., LOUDER, M., SCHMIDT, S. D., MANKOFF, Z., WU, L., ASOKAN, M., BEIL, C., LANGE, C., LEUSCHNER, W. D., KRUIP, J., SENDAK, R., KWON, Y. D., ZHOU, T., CHEN, X., BAILER, R. T., WANG, K., CHOE, M., TARTAGLIA, L. J., BAROUCH, D. H., O'DELL, S., TODD, J. P., BURTON, D. R., ROEDERER, M., CONNORS, M., KOUP, R. A., KWONG, P. D., YANG, Z. Y., MASCOLA, J. R. eta NABEL, G. J. 2017. «Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. » *Science*, **358**, 85-90.
- [43] HUANG, Y., YU, J., LANZI, A., YAO, X., ANDREWS, C. D., TSAI, L., GAJJAR, M. R., SUN, M., SEAMAN, M. S., PADTE, N. N. eta HO, D. D. 2016. «Engineered Bispecific Antibodies with Exquisite HIV-1-Neutralizing Activity. » *Cell*, **165**, 1621-1631.
- [44] TUYISHIME, M., DASHTI, A., FAIRCLOTH, K., JHA, S., NORDSTROM, J. L., HAYNES, B. F., SILVESTRI, G., CHAHROUDI, A., MARGOLIS, D. M. eta FERRARI, G. 2021. «Elimination of SHIV Infected Cells by Combinations of Bispecific HIVxCD3 DART(®) Molecules. » *Front Immunol*, **12**, 710273.