

NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR HIV

JUAN PABLO JAWORSKI^{1*}, CLAUDIA FROLA^{2, 3*}, PEDRO CAHN^{2*}¹Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas,²Fundación Huésped, ³Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina**Los tres autores contribuyeron equitativamente en la elaboración del manuscrito*

Resumen Desde su primer aislamiento en 1983, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) ha infectado a más de 77 millones de personas y solo se ha documentado un caso en el cual el virus fue removido completamente del organismo; aún resta confirmar un segundo caso informado recientemente. El tratamiento antirretroviral logra controlar la replicación viral en el plasma y en consecuencia recuperar (al menos parcialmente) la actividad del sistema inmune, con una notable reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por HIV. Sin embargo, ante la dificultad para eliminar completamente el virus del organismo, es necesario continuar el tratamiento de por vida. Esto implica la exposición a largo plazo a drogas antirretrovirales con riesgo de generar intolerancia, efectos tóxicos, brechas en la adherencia y selección de mutantes resistentes. Otro aspecto a considerar es la carga económica que implica tratar a 37 millones de personas infectadas con HIV, la mayoría de ellas en países que solo pueden afrontar esos costos con ayuda internacional. Por ello, hasta tanto se disponga de una vacuna capaz de prevenir la infección de todas las formas circulantes del HIV, es necesario desarrollar nuevas herramientas terapéuticas capaces de complementar y potenciar los efectos del tratamiento antirretroviral. Diversos ensayos preclínicos sugieren que la administración pasiva de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la glicoproteína de envoltura viral podría prevenir la infección, reducir la carga viral, estimular la respuesta inmune y favorecer la eliminación de células infectadas con HIV.

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana, HIV, tratamiento antirretroviral, anticuerpos neutralizantes, tratamiento y profilaxis de HIV

Abstract *Novel preventive and therapeutic strategies against HIV infection.* Since its first isolation in 1983, over 77 million people became infected with the human immunodeficiency virus (HIV), and only one case has been reported in which the virus was completely removed from the body. A recent second case was reported that remains to be confirmed. Antiretroviral therapy (ART) manages to control blood viral replication and, consequently, to restore –at least partially– the functions of the immune system, with a notable positive impact on the morbidity and mortality associated with the virus. However, given the difficulty in eliminating the virus from the body, treatment should be given for life. This long-term exposure to antiretroviral drugs implies the risk of generating intolerance, toxic effects, gaps in adherence and the potential selection of resistance mutations. Another limitation is the high cost of treating 37 million persons living with HIV, most of whom are living in resource-limited countries and relying on international aid initiatives. Having these challenges in mind, there is general agreement that new approaches for preventing and treating HIV infection are needed to control the epidemic, while vaccine development efforts continue. In this regard, new generation broadly neutralising monoclonal antibodies (bnMAbs) against the HIV viral envelope protein can prevent virus acquisition, reduce viremia, enhance immunity, and induce the killing of infected cells in animal models of HIV infection. Most importantly, some clinical trials have shown that bnMAbs could effectively decrease viremia and delay viral rebound in people chronically infected with HIV.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, neutralizing antibodies, HIV treatment and prophylaxis

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) destruye los linfocitos T CD4+, con el consiguiente daño en el sistema inmunitario. El síndrome de inmunodeficiencia adquirido (sida) hace referencia a la etapa final de la

infección por este virus, caracterizada por un estado inmunitario comprometido (recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/ μ l) y la presencia eventual de múltiples infecciones oportunistas concomitantes.

Con el fin de contener la pandemia es fundamental fortalecer aquellos programas dirigidos a poblaciones en alto riesgo de padecer el HIV, como hombres que tienen sexo con hombres, personas transgénero y trabajadoras/es sexuales. El concepto de prevención combinada incluye la educación sexual, la promoción de prácticas

Recibido: 11-IV-2019

Aceptado: 29-IV-2019

Dirección postal: Juan Pablo Jaworski, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Las Cabañas y de los Reseros (S/N), 1686 Hurlingham, Buenos Aires, Argentina

e-mail: jaworski.juan@inta.gob.ar

de sexo seguro, la promoción del uso y distribución de preservativos, la circuncisión (en áreas de alta prevalencia), el tratamiento de otras infecciones transmitidas sexualmente y la profilaxis pre-exposición (PrEP). En aquellos países donde la población de usuarios de drogas endovenosas es alta, es necesario implementar terapias de sustitución de opioides y sitios de inyección seguros. En todo centro de atención, se debe resaltar la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano, ya que se ha demostrado que quien tiene su carga viral indetectable por al menos 6 meses y es adherente a la medicación no transmite la infección a su pareja, fundando el concepto de I = I (Indetectable = Intransmisible). Por último, se debe considerar que el estigma y la discriminación aumentan la vulnerabilidad, dificultan la prevención, el tratamiento y el cuidado de las personas que viven con el HIV.

Drogas antirretrovirales para el control y la prevención del HIV

Ante la falta de una vacuna efectiva, el tratamiento antirretroviral (TARV) constituye la estrategia preventiva y terapéutica más efectiva contra el HIV. Las drogas antirretrovirales interactúan con diversos componentes virales interfiriendo así con su ciclo biológico. Con adecuada adherencia al tratamiento, estas drogas suprimen la carga viral de las personas que viven con el HIV hasta alcanzar niveles indetectables, tanto en el plasma como en las secreciones genitales. A nivel individual, esto se traduce en una mejora inmunológica y clínica, así como también en una disminución de la mortalidad por patologías secundarias, como las infecciones oportunistas y ciertas neoplasias¹. Además, la supresión de la carga viral provocada por el TARV elimina el riesgo de transmisión horizontal y vertical del HIV². Estos principios constituyen las bases fundamentales de la estrategia denominada "tratamiento como prevención". Por ello debemos resaltar la importancia de comenzar el tratamiento inmediatamente, una vez que el paciente esté resuelto a iniciarlo³.

En la actualidad, y gracias a la variada disponibilidad de drogas que permiten el control virológico, los objetivos están enfocados en la simplificación de los esquemas terapéuticos. En este sentido, la tendencia se dirige hacia regímenes de dos fármacos y a tratamientos con drogas de larga vida media, que permitirían posologías semanales, mensuales o semestrales. La implementación de la biterapia se ha asociado con un menor número de abandonos debido a su mejor tolerabilidad y seguridad, lo que facilita la adherencia al tratamiento⁴⁻⁷. Además, esta estrategia podría reducir el costo del tratamiento, tanto para personas sin tratamiento previo (*naïve*), como para aquellas que se encuentran bajo un régimen de triple terapia con niveles indetectables de carga viral. En el contexto del envejecimiento de las personas que viven

con HIV, la terapia dual se presenta como una alternativa efectiva para prevenir la aparición de efectos secundarios y comorbilidades asociadas al tratamiento prolongado con antirretrovirales. Si bien los esquemas preferenciales siguen siendo la combinación de tres principios activos frente al HIV, las guías internacionales y locales listan la biterapia como una alternativa^{8, 9}.

Otro obstáculo al tratamiento del HIV es la emergencia de resistencia a los antirretrovirales. Para los pacientes que ya no poseen combinaciones efectivas posibles, es importante el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. Uno de ellos es ibalizumab (TMB-355), un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el receptor CD4 de los linfocitos T colaboradores¹⁰, en lugar de hacerlo directamente sobre el virus. Estudios recientes han demostrado una reducción en la carga viral de infectados con HIV multi-resistente, a partir de la utilización de ibalizumab como parte del TARV. Otro aspecto novedoso de este fármaco es que ha sido aprobado para su dosificación inyectable cada dos semanas. De esta manera, comienzan a tomar relevancia antirretrovirales de acción prolongada. El principal inconveniente de este compuesto es su exorbitante costo.

La posibilidad de realizar un tratamiento con administración mensual o bimestral sería una opción para quienes presentan problemas de adherencia. En esta línea de investigación, se están realizando estudios clínicos que permitan la aprobación de drogas inyectables de acción prolongada, tanto para el tratamiento de la infección como su uso en PrEP al HIV^{11, 12}. El estudio ATLAS (NCT02951052) ha demostrado la no inferioridad del esquema inyectable de dos drogas de liberación prolongada (cabotegravir y rilpivirina) cada 4 semanas en comparación con el mantenimiento del régimen TARV actual. En la misma línea, el estudio FLAIR (NCT03299049) utiliza el mismo régimen de drogas, pero con intervalos de 8 semanas, esta vez en pacientes *naïve* tras 24 semanas de inducción por vía oral. Con un modelo similar, se están desarrollando nuevos estudios (NCT02720094 y NCT03164564) dirigidos a poblaciones en alto riesgo, que incorporan este tipo de posología como PrEP con la finalidad de optimizar la adherencia.

La eficacia del uso de agentes antirretrovirales como PrEP (tenofovir/emtricitabina, por vía oral) ha sido establecida en ensayos clínicos, en mujeres transgénero y hombres que mantienen sexo con hombres, la población heterosexual y usuarios de drogas intravenosas. A partir de estos resultados, se ha generado su recomendación formal por parte de múltiples organismos y entidades científicas¹³. Es importante destacar que la estrategia de selección de potenciales candidatos para estos estudios debe incluir personas en las que se ha descartado la infección por HIV y que se encuentran en riesgo marcado de adquirirla. Dado que el éxito de la PrEP está íntimamente relacionado con la adherencia a la medicación, los servicios asistenciales que brindan PrEP deben

analizar cada caso puntual, además de brindar acceso permanente a las pruebas para el HIV y otras infecciones de transmisión sexual, entre ellas el virus de hepatitis B, indicando cuando sea oportuno la aplicación de las vacunas correspondientes. El incremento global en la cobertura del TARV ha logrado disminuir el número de muertes asociadas con el sida, en gran medida por la reducción de nuevas infecciones. Sin embargo, existen aún varios obstáculos que deben ser superados.

Terapia y profilaxis con anticuerpos neutralizantes

El HIV posee diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmune, entre los cuales se destacan el silenciamiento en la forma proviral, su elevada tasa de mutación y el daño hacia el sistema inmune. Sin embargo, debido a la naturaleza crónica de esta infección, las personas que viven con el HIV logran desarrollar una respuesta inmune, aunque insuficiente, contra el virus. El 1% de los infectados con HIV producen anticuerpos capaces de neutralizar más del 80% de las variantes circulantes del virus con una formidable potencia¹⁴. Debido a la elevada tasa de mutación del virus, estos anticuerpos proporcionan un limitado beneficio clínico a los individuos que los sintetizan. Sin embargo, como se describe a continuación, la administración pasiva de anticuerpos ha demostrado un efecto positivo en la evolución de la infección. En la última década, se ha aislado un gran número de anticuerpos monoclonales con amplio espectro neutralizante (bnMAbs, por sus siglas en inglés)¹⁵, los cuales han sido evaluados tanto en ensayos preclínicos como clínicos.

Ensayos preclínicos con bnMAbs

Diversos estudios realizados en modelos animales para el HIV, mostraron que la administración pasiva de bnMAbs bloqueaba la infección causada por este virus¹⁶. Estos resultados sugieren que una vacuna capaz de estimular una respuesta humoral similar podría prevenir la infección con el HIV. Adicionalmente, otros estudios demostraron que la terapia combinada con bnMAbs logró suprimir la replicación viral, evitando la aparición de cepas resistentes¹⁷. Administrados tempranamente a macacos infectados con el virus de la inmunodeficiencia del simio portando la glicoproteína de envoltura del HIV-1-Env (SHIV) (SHIV: *simian human immune deficiency virus*, Env: *envelope glycoprotein*), esos bnMAbs lograron interferir con el establecimiento del reservorio viral¹⁸.

En conjunto, estos trabajos demostraron que el efecto de la inmunoterapia con bnMAbs excede a la capacidad de los anticuerpos de neutralizar partículas virales libres. A través de su interacción con receptores de la fracción constante (Fc) de anticuerpos, presentes en células NK

y fagocitos, los bnMAbs pueden inducir citotoxicidad y fagocitosis celular, provocando la muerte de células infectadas con el virus^{19,20}. Por otra parte, los bnMAbs pueden potenciar la respuesta inmune humoral y celular contra el HIV^{21,22} a través de su capacidad para contener la replicación viral desmedida, la formación de complejos inmunes y ejerciendo una fuerte presión de selección sobre el gen que codifica para la glicoproteína de envoltura Gp160.

Debido a su particular biodistribución, los bnMAbs podrían acceder a sitios donde los antirretrovirales no penetran con facilidad, como los centros germinales en los linfonódulos, y ejercer allí su efecto antiviral.

Supresión viral prolongada en pacientes infectados con HIV

Hasta la fecha, tres bnMAbs han sido evaluados clínicamente en detalle: VRC01 y 3BNC117, dirigidos al sitio de unión al receptor CD4 en Env, y 10-1074, dirigido a glicanos presentes en el *loop* V3 de Env. En estos ensayos clínicos, los bnMAbs fueron bien tolerados y no provocaron efectos adversos serios en los pacientes. Además, la monoterapia con bnMAbs provocó una reducción significativa de la carga viral en pacientes *naïve* crónicamente infectados con HIV, así como también un retraso en el rebote de la viremia en pacientes en los que se interrumpió el tratamiento en el momento de iniciar la terapia con bnMAbs²³⁻²⁷. El nivel de respuesta estuvo asociado a la presencia de variantes virales sensibles en cada individuo al inicio de la terapia. En la mayoría de los casos, la utilización de un único bnMab provocó la aparición y/o selección de variantes virales resistentes, limitando así la eficacia del tratamiento.

Al momento de redactar este trabajo no existe un anticuerpo que por sí solo neutralice todas las variantes virales del HIV. Por este motivo, a fin de aumentar la eficacia de este tratamiento, es necesario combinar dos o más bnMAbs dirigidos a diferentes regiones de Env. Recientemente, dos ensayos clínicos mostraron que la administración conjunta de 3BNC117 y 10-1074 logró suprimir la carga viral por meses en pacientes crónicamente infectados con HIV, demostrando así una mayor eficacia de la inmunoterapia combinada^{28,29}.

Desafíos y limitaciones de la terapia con bnMAbs

Junto con el desarrollo de resistencia, los obstáculos a superar están relacionados con el elevado costo de producción, la vía de administración, la biodistribución y la compartimentalización en el organismo. Estas limitaciones han impulsado el diseño racional por bioingeniería de nuevos anticuerpos. Como una alternativa a la combinación de bnMAbs, se ha desarrollado una serie de anticuerpos dirigidos hacia dos o más determinantes antigénicos en

Env. Uno de estos, *tri-specific-bnMAbs*, mostró la mayor potencia y espectro neutralizante entre los descriptos hasta ahora, siendo capaz de neutralizar > 99% de las 208 variantes virales analizadas³⁰. Asimismo, la modificación de la Fc de diversos bnMAbs ha logrado aumentar considerablemente su vida media (VRC01-LS podría ser administrado por vía subcutánea cada seis meses)³¹ y su función efectora³². Estos bnMAbs, serían más eficaces destruyendo células latentemente infectadas con el HIV, y podrían provocar una reducción en el reservorio viral y la cura funcional de la infección. Si bien estas variantes deben aún ser probadas en ensayos clínicos, se estima que estos avances permitirían reducir el número de aplicaciones y dosis y, consecuentemente, reducir los costos del tratamiento.

Anticuerpos neutralizantes en la prevención de HIV

Dos ensayos clínicos que se están realizando actualmente a nivel global buscan evaluar la eficacia de VRC01 para prevenir la infección con HIV en 4200 personas que poseen un alto riesgo de contraer HIV³³. Estos ensayos permitirán además definir los niveles de anticuerpos necesarios para proteger a la población de la infección por el HIV, y de este modo evaluar mejor las nuevas vacunas. Asimismo, otros ensayos están evaluando la eficacia de este anticuerpo en la prevención de transmisión del HIV de madre a hijo.

Vacunas terapéuticas

Las vacunas terapéuticas contra el HIV buscan estimular la respuesta inmune de personas infectadas con este virus, para así modular la progresión clínica de la enfermedad y evitar la evolución al sida. Asimismo, se busca mantener niveles de carga viral indetectable sin la necesidad de tomar antirretrovirales diariamente. Antes mencionamos cómo las drogas antirretrovirales de liberación lenta y los bnMAbs de larga vida media podrían contribuir a esta estrategia. Otros desarrollos consisten en la utilización de vectores virales que codifican para la síntesis de bnMAbs, la estimulación *ex vivo* de linfocitos T y la administración de citoquinas para potenciar y redireccionar la respuesta inmune. También se encuentran en evaluación una serie de estrategias conocidas como “*shock and kill*” para atacar el reservorio viral y poder eliminar el virus del organismo. El fundamento de estas últimas radica en la reactivación de la expresión viral en células latentemente infectadas con HIV, para luego inducir su eliminación. Si bien en la actualidad existe un gran número de vacunas terapéuticas en desarrollo y evaluación, ninguna de ellas se encuentra aprobada para su utilización en pacientes.

Consideraciones finales

La historia del TARV ha mostrado avances sin precedentes en el campo de la medicina. Solo 6 años mediaron entre la descripción de los primeros casos de sida (1981) y la aprobación de la primera droga con actividad antirretroviral demostrada, la zidovudina (1987); hoy contamos con 32. Las formulaciones actuales permiten prescribir terapia combinada de 2 o 3 drogas en tableta única o en 2 tabletas al día. La eficacia de los regímenes actuales, especialmente los basados en inhibidores de la integrasa, supera el 90%, con excelente tolerancia y más fácil adherencia al tratamiento. A pesar de la falta de una vacuna eficaz, el incremento global en la cobertura con el TARV ha logrado disminuir el número de muertes asociadas al sida y el de nuevas infecciones.

Si bien el TARV suprime eficazmente la carga viral, el HIV reaparece rápidamente una vez que el tratamiento es interrumpido, incluso luego de años de supresión viral. Por este motivo, la posibilidad de combinar el TARV con otras terapéuticas dirigidas contra el reservorio viral ha cobrado interés en el último tiempo. Una década atrás fue informado el primer caso de cura de HIV, en un paciente sometido a terapia con células madre (un segundo caso de similares características requiere aún ser confirmado)³⁴. Sin embargo, la complejidad y los riesgos asociados a estas intervenciones impiden su generalización. Por otra parte, los bnMAbs podrían potenciar al TARV debido a su capacidad para neutralizar partículas virales libres, potenciar la respuesta inmune e inducir la destrucción de células infectadas con el HIV. Los primeros ensayos clínicos con bnMAbs han demostrado que la inmunoterapia combinada puede contener la carga viral por períodos prolongados sin la aparición de resistencia. El desafío actual consiste en optimizar todos los recursos disponibles para diseñar mejores regímenes terapéuticos y profilácticos hasta tanto se logre desarrollar una vacuna efectiva contra todas las variantes circulantes del HIV.

El futuro de esta epidemia depende de la voluntad política de los gobiernos para cumplir las metas de ONUSIDA, lo que implica diagnosticar al 90% de las personas que viven con el virus, tratar al 90% de éstos y mantener con carga viral indetectable al 90% de los tratados. Esta estrategia de “tratamiento como prevención”, asociada a la expansión de la PrEP permitiría controlar la epidemia en poco más de una década. Ninguna enfermedad infecciosa ha sido erradicada en ausencia de una vacuna preventiva eficaz y/o una estrategia de curación. En camino hacia ambos objetivos, un enfoque integral que combine la excelencia de las drogas antirretrovirales disponibles con estrategias de realce de la actividad del sistema inmune (Por ej., la inmunoterapia con bnMAbs o una vacuna terapéutica), asociadas a un contexto social libre de estigma

y discriminación, nos permite mirar hacia el futuro con cauto, pero renovado optimismo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 416-23.
2. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in sero-different couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016; 316: 171-81.
3. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.
4. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas J, et al. Non-inferior efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) versus DTG plus tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) fixed-dose combination in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection - 48-week results from the GEMINI studies. 22nd International AIDS Conference, July 23-27, Amsterdam, The Netherlands. En: http://www.natap.org/2018/IAC/IAC_05.htm; consultado marzo 2019.
5. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 572-80.
6. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018; 391: 839-49.
7. Sued O, Figueroa MI, Gun A, et al. Dual therapy with darunavir/ritonavir plus lamivudine for HIV-1 treatment initiation: week 24 results of the randomized ANDES study. *IAS2017* (2017). En: <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/5615>; http://www.viraled.com/modules/info/files/files_598ddf90f0d3e.pdf; consultado marzo 2019.
8. DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. En: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL003510.pdf>; consultado marzo 2019.
9. SADI. Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2016-2017 versión 2.0.2. En: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/400-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral-2016-version-2-0-1>; consultado marzo 2019.
10. Weinheimer S, Cohen Z, Marsolaïs C, Lewis S. Ibalizumab susceptibility in patient HIV isolates resistant to antiretrovirals | CROI Conference. En: <http://www.croiconference.org/sessions/ibalizumab-susceptibility-patient-hiv-isolates-resistant-antiretrovirals>; consultado: 6 marzo, 2019.
11. Kerrigan D, Mantsios A, Grant R, et al. Expanding the menu of HIV prevention options: A qualitative study of experiences with long-acting injectable cabotegravir as PrEP in the context of a Phase II Trial in the United States. *AIDS Behav* 2018; 22: 3540-9.
12. Kerrigan D, Mantsios A, Gorgolas M, et al. Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a Phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain. *PLoS One* 2018; 13: e0190487.
13. WHO. HIV/AIDS: Pre-exposure prophylaxis, 2017. En: <http://www.who.int/hiv/topics/prep/en/>; consultado marzo 2019.
14. Simek MD, Rida W, Priddy FH, et al. 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* 2009; 83: 7337-48.
15. Jaworski JP, Cahn P. Preventive and therapeutic features of broadly neutralising monoclonal antibodies against HIV-1. *Lancet HIV* 2018; 5: e723-e731.
16. Gautam R, Nishimura Y, Pegu A, et al. A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges. *Nature* 2016; 533: 105-9.
17. Shingai M, Donau OK, Plishka RJ, et al. Passive transfer of modest titers of potent and broadly neutralizing anti-HIV monoclonal antibodies block SHIV infection in macaques. *J Exp Med* 2014; 211: 2061-74.
18. Hessel AJ, Jaworski JP, Epson E, et al. Early short-term treatment with neutralizing human monoclonal antibodies halts SHIV infection in infant macaques. *Nat Med* 2016; 22: 362-8.
19. Lu CL, Murakowski DK, Bournazos S, et al. Enhanced clearance of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies against HIV-1 in vivo. *Science* 2016; 352: 1001-4.
20. 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.
21. Ng CT, Jaworski JP, Jayaraman P, et al. Passive neutralizing antibody controls SHIV viremia and enhances B cell responses in infant macaques. *Nat Med* 2010; 16: 1117-9.
22. Schoofs T, Klein F, Braunschweig M, et al. HIV-1 therapy with monoclonal antibody 3BNC117 elicits host immune responses against HIV-1. *Science* 2016; 352: 997-1001.
23. Bar K J, Sneller MC, Harrison LJ, et al. Effect of HIV antibody VRC01 on viral rebound after treatment interruption. *N Engl J Med* 2016; 375: 2037-50.
24. Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015; 522: 487-91.
25. Lynch RM, Boritz E, Coates EE, et al. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015; 7: 319ra206.
26. Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. *Nature* 2016; 535: 556-60.
27. Caskey M, Schoofs T, Gruell H, Settler A, et al. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. *Nat Med* 2017; 23: 185-91.
28. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature* 2018; 561: 479-84.
29. Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, et al. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. *Nat Med* 2018; 24: 1701-7.

30. Xu L, Pegu A, Rao E, et al. Trispecific broadly neutralizing HIV antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. *Science* 2017; 358: 85-90.
31. Gaudinski MR, Coates EE, Houser KV, et al. Safety and pharmacokinetics of the Fc-modified HIV-1 human monoclonal antibody VRC01LS: A Phase 1 open-label clinical trial in healthy adults. *PLoS Med* 2018; 15: e1002493.
32. Diskin R, Scheid JF, Marcovecchio PM, et al. Increasing the potency and breadth of an HIV antibody by using structure-based rational design. *Science* 2011; 334: 1289-93.
33. Gilbert PB, Juraska M, deCamp AC, et al. Basis and statistical design of the passive HIV-1 antibody mediated prevention (AMP) test-of-concept efficacy trials. *Stat Commun Infect Dis* 2017; 9: 20160001.
34. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019; 568: 244-8.