

Transmission
Microbicides
PrEP
Immune activation

Pietro Vernazza
Kantonsspital St. Gallen

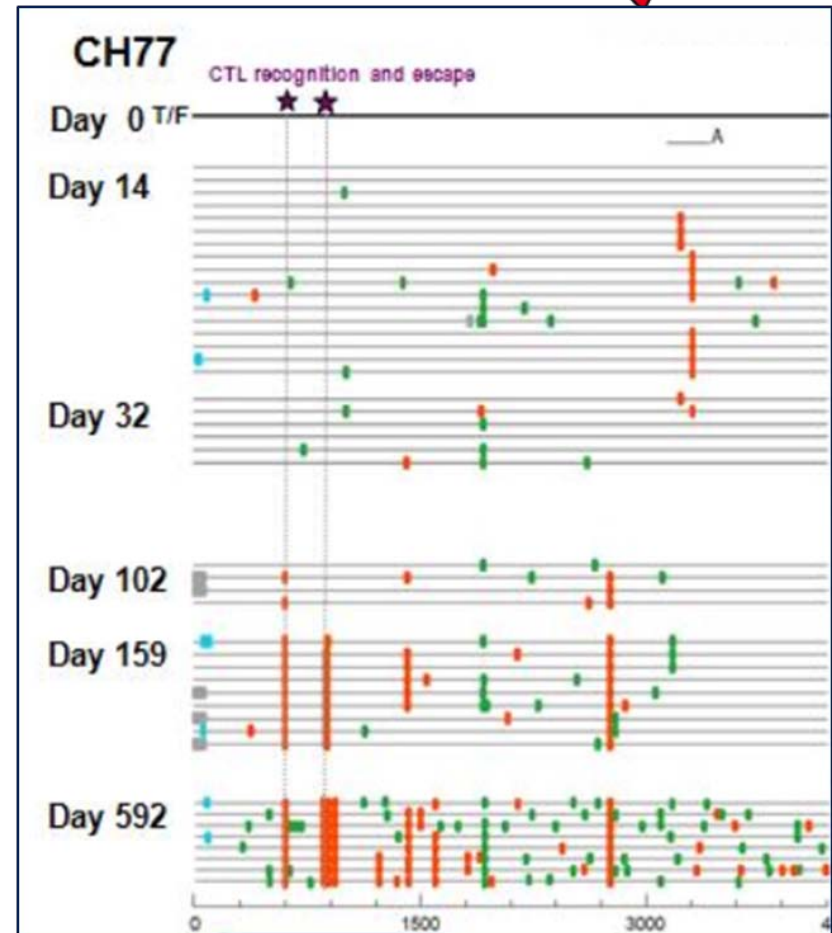
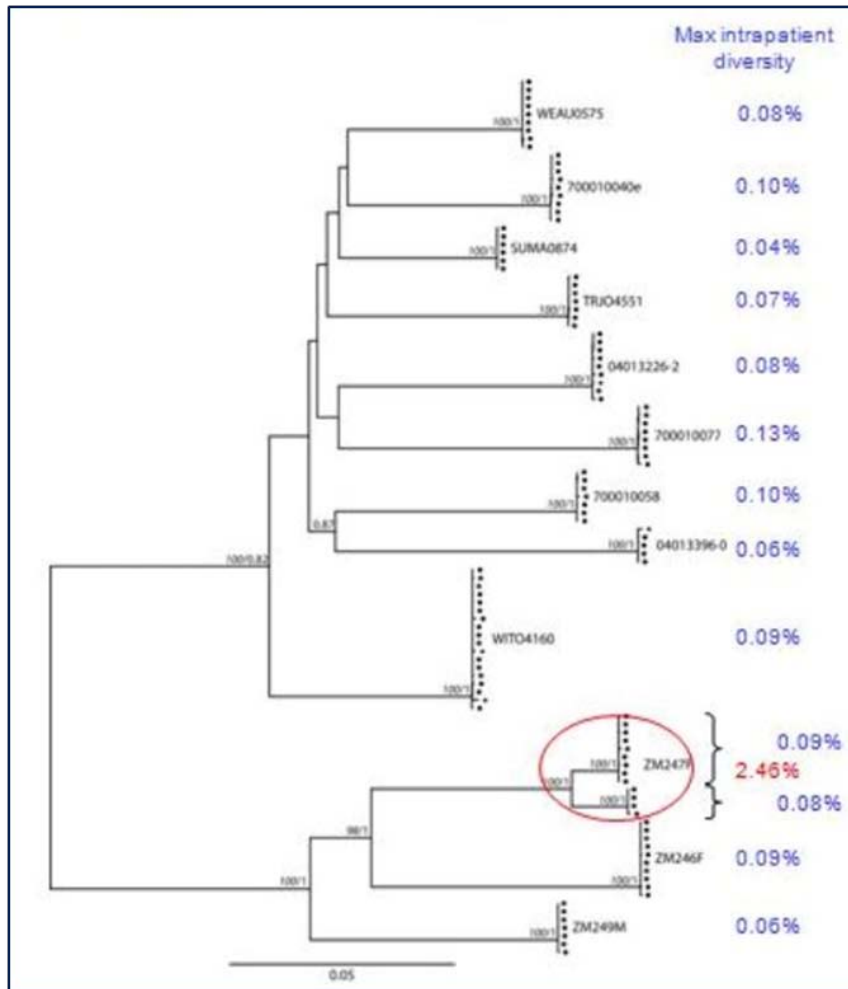


Biologie der HIV-Transmission

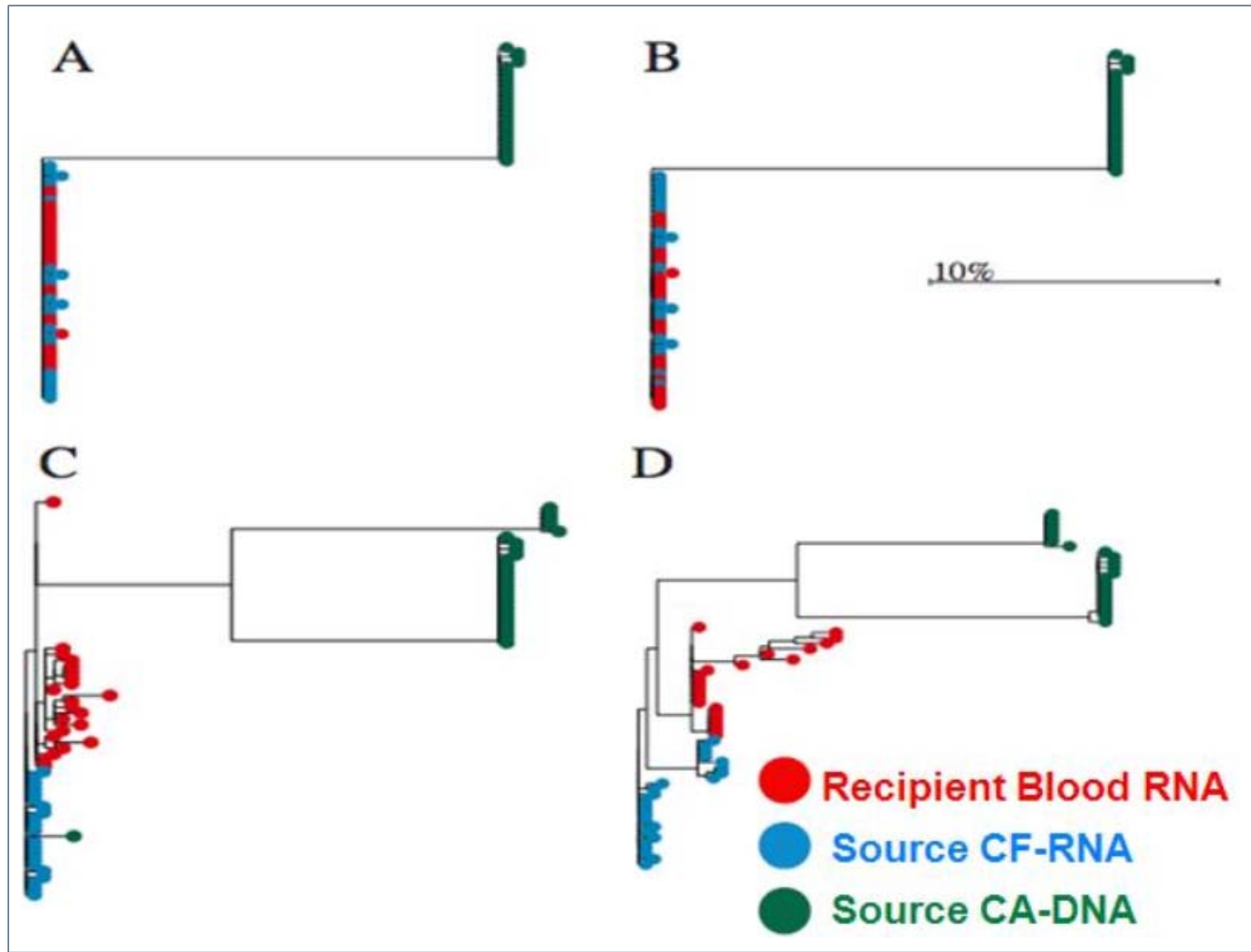


- Gonzales et al: Full genome Sequence PHI
 - Transmission mit einem Virus
 - Selten 2 gleichzeitig
 - Evolution beginnt sofort (Stochastic pattern) und
 - Wird rasch durch Selektionsprozess modifiziert
- Buttler et al: **Zell-freies Virus sexuell übertragen**
 - 4 Transmissionspaare (Dg während PHI)
 - „Donor“ (Sperma) + „Recipient“ (Plasma)
 - Aminosäuren-Sequenz Seminal Cells/Plasma
 - Conclusion (cell-free) basiert auf 4 Fällen

Transmission: Selektion / Evolution



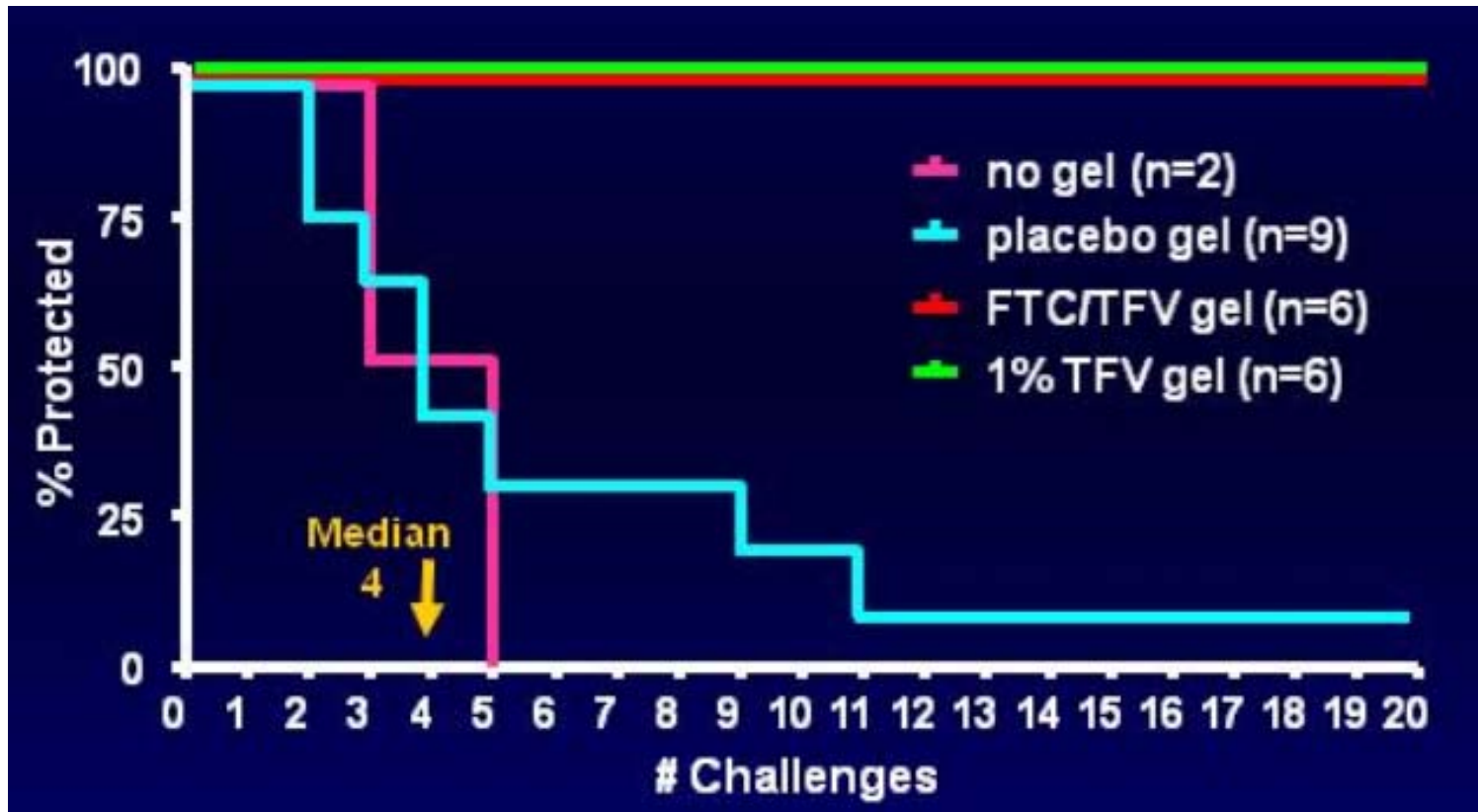
Cell-free HIV more likely transmitted



Vaginale Mikrobizide im Tierversuch



- **Dobard et al:** TDF vs. TDF/FTC als VM
 - Makakken, 2x/Woche, 30', R5-SHIV, 20x



Topisches TVD kaum resorbiert



Plasma FTC and TFV levels 30 min after gel application

20 measurements for each animal
HPLC Mass Spectrometry LOD 10ng/ml

	TFV	FTC
FTC/TFV arm (n=6)	120	120
TFV arm (n=6)	120	-
Total measurements	240	120



Drug	Total amount in gel	% detection	Median drug level	Estimated % absorbed
1% TFV	30 mg	60%	25.4 ng/ml	.029%
5% FTC	150 mg	95%	70 ng/ml	.026%

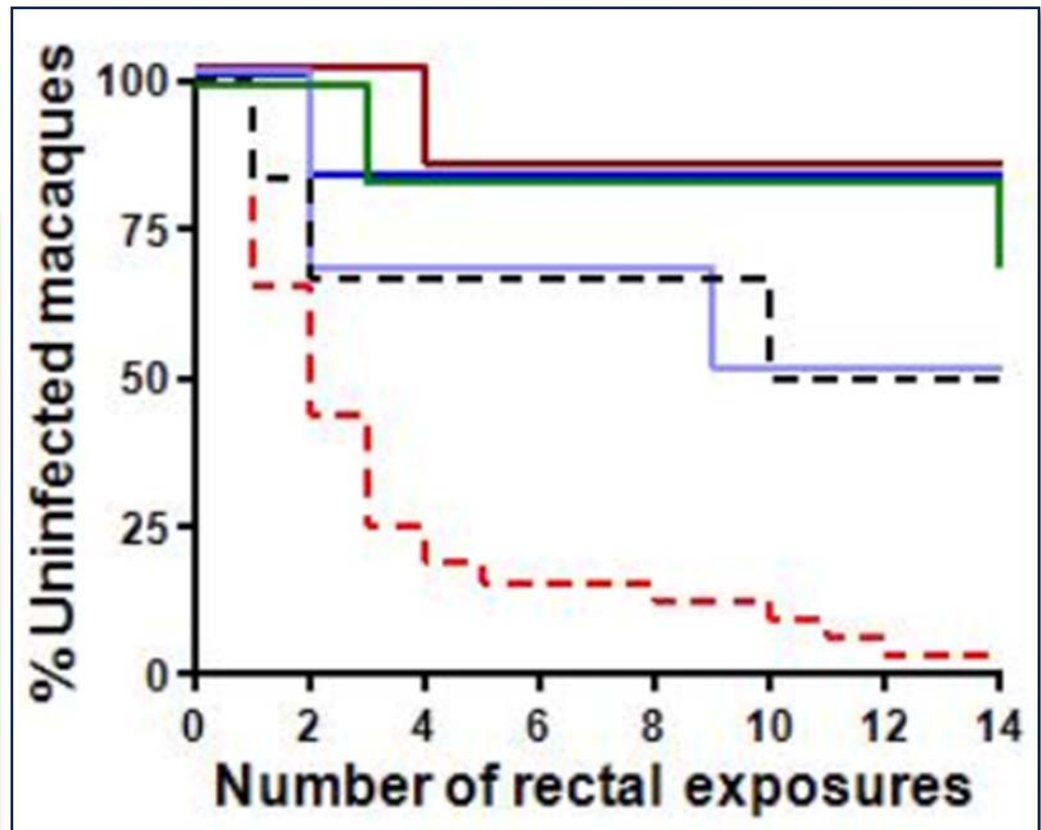
Intermitt. PREP (TVD): Wie dosieren?



- Makakken, rektal exponiert, intermitt. Truvada
 - 1x/wo, 14x mit low dose R5-SHIV

• PREP-Schema

- **-22h +2h** n=6
- **-3d +2h** n=6
- **-7d +2h** n=6
- **-2h +22h** n=6
- **+2h+26h** n=6
- **Control** n=9



„Neue“ biologische Erkenntnisse?



HIV-RNA im Sperma

A) Tx-Start (n=25)

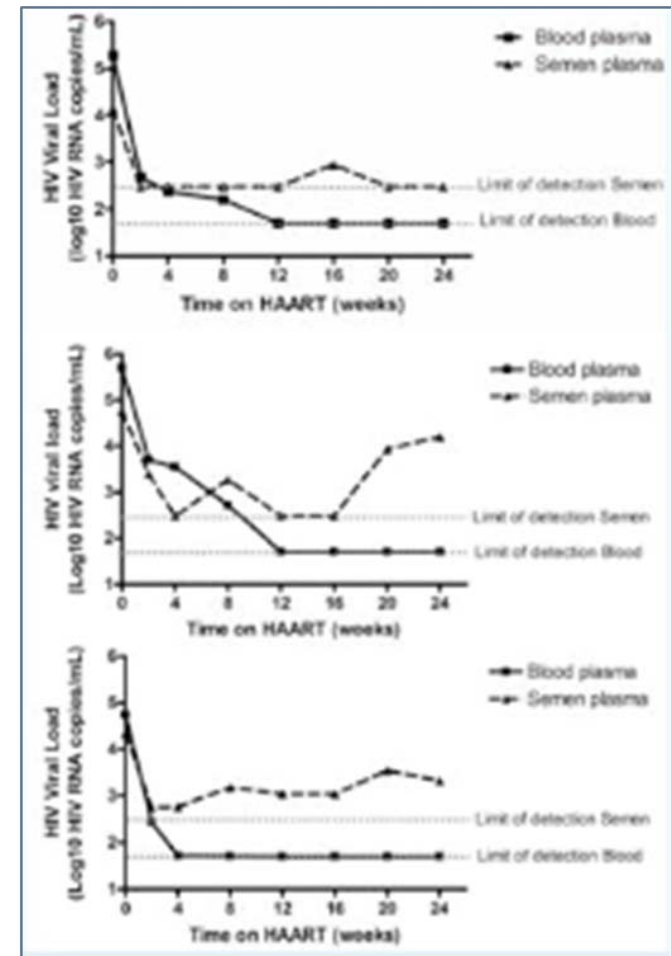
6 Monate Follow-up

B) Chron. HAART

n=13; Sperma HIVRNA
4 positiv, low level

C) Franz. Reproduktionsmed.

n=264



HIV-RNA im Sperma (Forts)



HIV-Reprouduktionsklinik, Paris

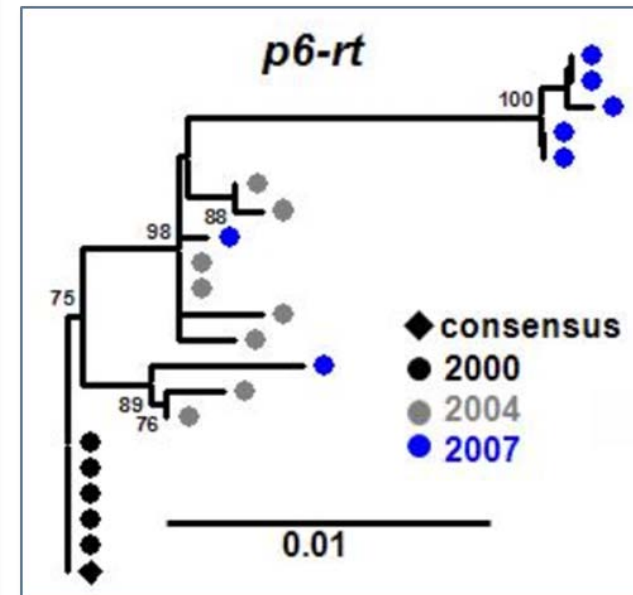
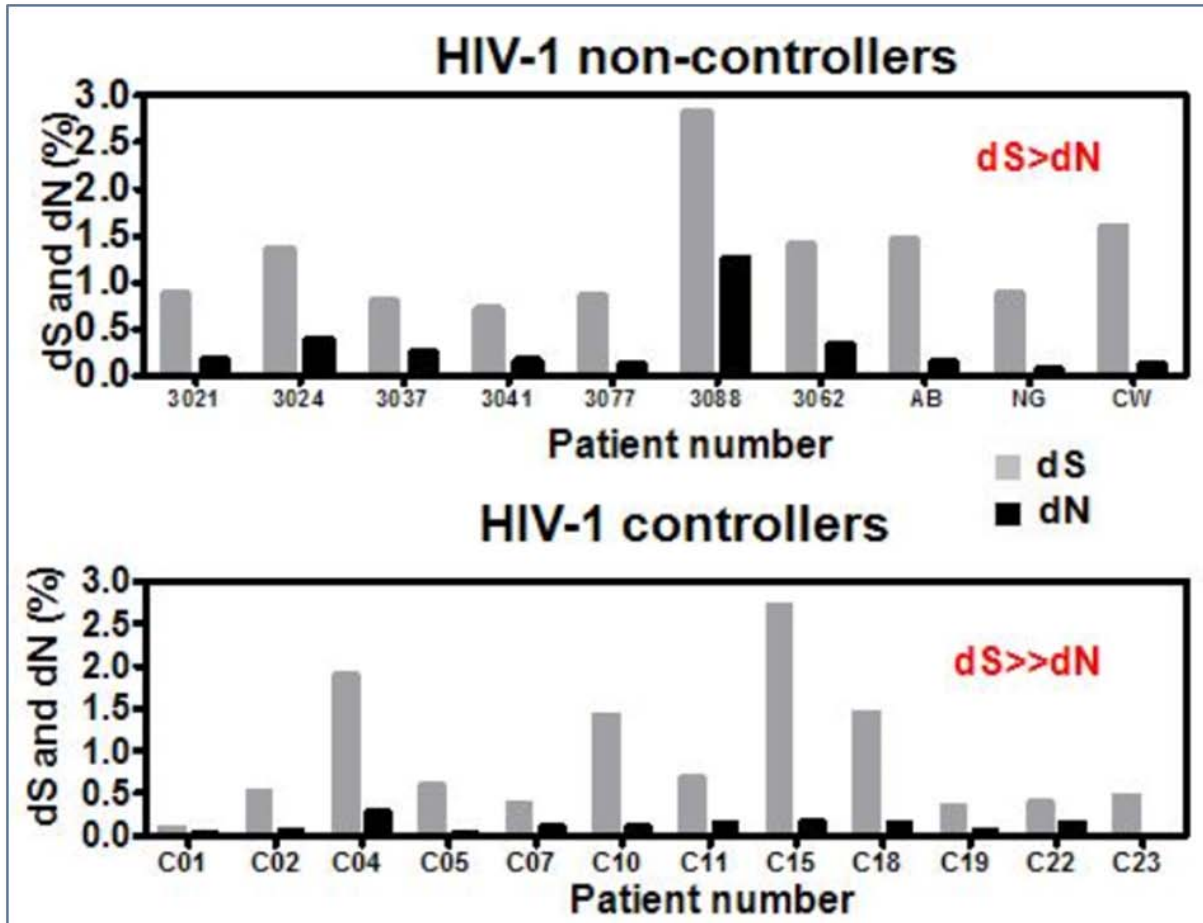
Patient	Age (ys)	CD4 (cell/mm ²)	HIV-1 RNA (cp/mL)		Circular cells (10 ⁵ /mL)	Antiretroviral treatment	Drug concentration (ng/mL)	
			blood	Seminal			Blood	Seminal
1	39	368	<40	940	0.4	ZDV+3TC+IDV/r	NA	NA
2	39	529	<40	257	3.4	3TC EFV LPV/r	1594 3486 9656	726 <10 <30
3	55	360	<40	1230	6.6	ZDV 3TC LPV/r	<10 <10 <30	<10 388 <30
4	43	779	<40	255	1.5	TDF FTC ATV	81 <10 <30	87 <10 <30
5	47	526	<40	802	11	ZDV 3TC IDV/r	<10 626 2726	<10 3516 1756
6	40	500	<40	267	12	FTC+ATV/r	NA	NA
7	43	692	<40	620	3.7	TDF FTC EFV	15 <10 1219	95 163 <10

Immunaktivierung



- **Keine residuelle Replikation unter HAART**
 - 3 PHI: High–Med– Low ImmuneActivation
 - Mucosa-Bx: PHI & 1-2 Jahre nach HAART
 - ➔ Unabhängig von IA-Status: Keine Evolution
- **Elite-Controllers (EC) haben Evolution und IA**
 - 21 EC (HIV-RNA<50, >4 J.)
 - HIV-RNA (single copy assay): 0.7 cp/ml !
 - HIV-RNA verändert sich über die Zeit
 - Evol'rate wie non-Controllers (1.3% vs 0.9%/y)
 - Evolution untersteht Selektionsdruck

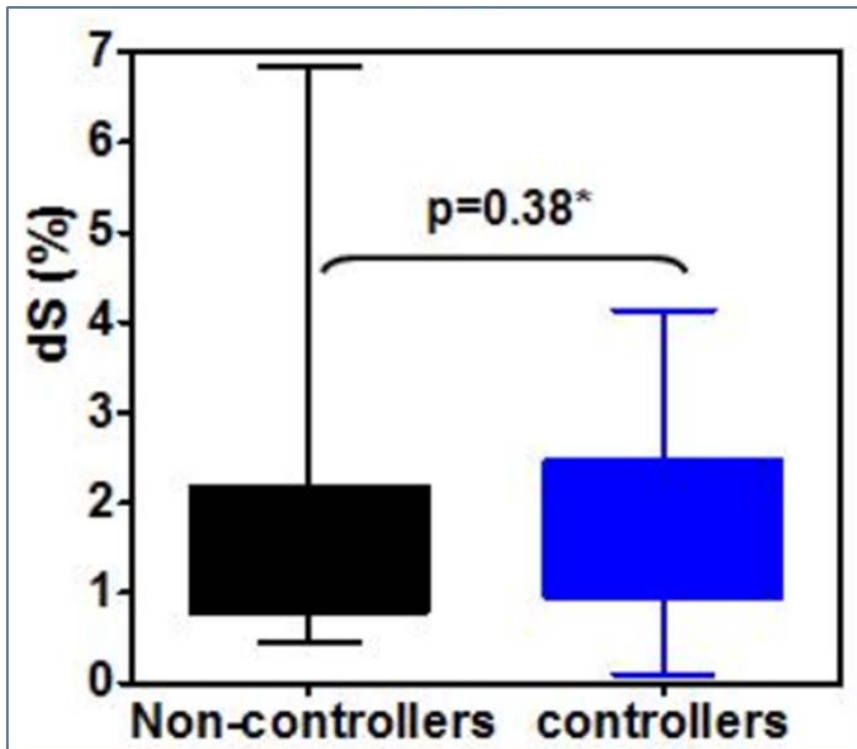
Evolution in EC



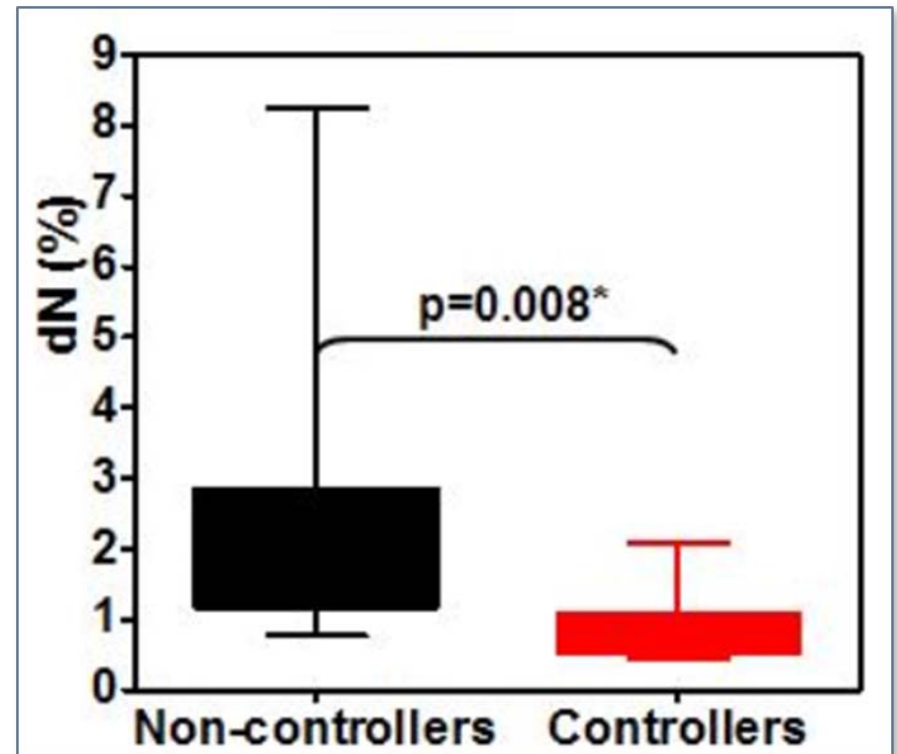
Selektionsdruck in Elite Controllern



Synonymous



Non Synonymous



Characterization of 3 patients studied

