
Information sheet for [Tietjen *et al.*, "Inhibition of NF- \$\kappa\$ B-dependent HIV-1 replication by the marine natural product bengamide A." *Antiviral Research*. 2018 Apr; 152:94-103.](#)

Volunteer donation of blood, generously provided by anonymous volunteers, helped us to better understand the role of bengamide A in blocking the transcription of HIV proviruses. These results were published in *Antiviral Research* in April 2018.

1) What was the goal of our study?

Our study reports the screening of a small library of pure compounds from marine natural products to discover 6 of them that may be new HIV inhibitors. One of these, bengamide A, inhibits HIV in cell lines and primary lymphocytes (cells that populate the fighting immune system) at concentrations similar to licensed antiretroviral (ART) drugs. Bengamide A acts by blocking a process called cellular "NF- κ B signalling", which is required for transcription (copying) of HIV proviruses following integration into host genomic DNA.

2) How is this study related to a cure for HIV?

Therapies to cure HIV will likely exploit mechanisms of action that are different from those of existing HIV drugs. While our study does not directly investigate whether bengamide A can contribute to an HIV cure, it supports the hypothesis that blocking NF- κ B signalling may help to stabilize HIV proviruses in a latent or quiet state for an extended period of time. Such approaches may be useful toward the long-term goal of drug-free HIV remission, or a "functional" HIV cure by keeping HIV from copying itself in cells where it can linger even when ART is effective.

3) Why are participant samples important to this research?

Drug discovery screens are frequently performed with laboratory grown cell lines, which are easier to work with in experiments but only partially reflect the native cellular environment in real people in which HIV replicates. Many compounds that potently inhibit HIV in cell lines can have little or no activity in primary lymphocytes. Our study shows that the activity of bengamide A on HIV replication in lymphocytes donated by study participants is comparable to that in cell lines. This validation would not have been possible without the generous participation of blood donors.

4) What was learned? What next?

Going forward, we want to investigate whether bengamide A can silence HIV proviruses and keep them in a latent state without transcribing or copying. We also want to elucidate the molecular mechanisms of action of the other 5 natural product "hits" identified in this screen. These studies can help improve our understanding of HIV pathogenesis and latency and potentially inform future HIV drug development.

Feuillet d'information pour l'étude de [Tietjen et al., "Inhibition of NF-κB-dependent HIV-1 replication by the marine natural product bengamide A." *Antiviral Research*. 2018 Apr; 152:94-103.](#)

Les dons volontaires de sang nous ont aidé à mieux comprendre le rôle du bengamide A dans le blocage de la transcription des provirus du VIH. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Antiviral Research* en avril 2018.

1) Quel était l'objectif de notre étude?

Notre étude rapporte le criblage d'une petite banque de composés purs provenant de produits naturels marins, et a permis d'en découvrir 6 qui pourraient être de nouveaux inhibiteurs du VIH. L'un d'entre eux, le bengamide A, inhibe le VIH dans les lignées cellulaires et les lymphocytes primaires (cellules qui peuplent le système immunitaire) à des concentrations similaires à celles des médicaments antirétroviraux (ART) homologués. Le bengamide A agit en bloquant un processus appelé « signalisation cellulaire NF-κB », nécessaire à la transcription (copie) des provirus du VIH après intégration dans l'ADN génomique de l'hôte.

2) Comment cette étude est-elle reliée à une guérison du VIH?

Les thérapies futures visant à guérir le VIH exploiteront probablement des mécanismes d'action différents de ceux des médicaments anti-VIH existants. Bien que notre étude ne cherche pas directement à savoir si le bengamide A peut contribuer à la guérison du VIH, elle soutient l'hypothèse que le blocage de la signalisation NF-κB peut aider à stabiliser les provirus du VIH dans un état latent ou silencieux pendant une période prolongée. De telles approches pourraient être utiles pour atteindre l'objectif à long terme d'une rémission du VIH sans médication, ou une guérison du VIH « fonctionnelle » en empêchant le VIH de se copier dans les cellules où il peut s'attarder même lorsque les traitements antirétroviraux sont efficaces.

3) Pourquoi les échantillons de patients sont-ils importants pour cette recherche?

Des criblages de composés pour la recherche médicale sont fréquemment effectués avec des lignées cellulaires cultivées en laboratoire, qui sont plus faciles à utiliser dans des expériences mais ne reflètent que partiellement l'environnement cellulaire natif chez les personnes vivant avec le VIH. De nombreux composés qui inhibent de façon efficace le VIH dans les lignées cellulaires peuvent avoir peu ou pas d'activité dans les lymphocytes primaires. Notre étude montre que l'activité du bengamide A sur la réplication du VIH dans les lymphocytes donnés par les participants à l'étude est comparable à celle des lignées cellulaires. Cette validation n'aurait pas été possible sans la généreuse participation des donateurs de sang.

4) Qu'est-ce qui a été appris? Quelle est la suite?

Pour la suite, nous voulons examiner si le bengamide A peut inhiber les provirus du VIH et les garder dans un état latent, sans transcription. Nous voulons également élucider les mécanismes moléculaires d'action des 5 autres produits naturels identifiés dans ce criblage. Ces études peuvent nous aider à mieux comprendre la pathogenèse et la latence du VIH et ainsi potentiellement influencer le développement futur de médicaments anti-VIH.