

---

## Information sheet for [Baxter et al., «Single-cell characterization of viral translation-competent reservoirs in HIV-infected individuals» Cell Host & Microbe, Sept 2016](#)

Blood and biological samples, generously provided by anonymous volunteers, were central in this study. We want the public to learn how this study turned out and how the role of the volunteers was important to the outcome. This information sheet discusses the discovery of a new technique to identify those cells where HIV hides in people on antiretroviral treatment with an undetectable viral load.

HIV **reservoirs** are the cells and tissues where HIV lies dormant (“asleep”), even when a person is taking effective antiretroviral therapy and has an undetectable viral load. For the most part, HIV lives and replicates in a type of white blood cell, commonly known as a CD4 T cell. While antiretroviral therapy is generally successful in controlling the viral load in people with HIV and preventing progression to AIDS, currently available antiretrovirals don't completely kill all HIV-infected cells. A very small amount of virus remains dormant in the HIV reservoirs, causing chronic inflammation and able to restart HIV replication if the person living with HIV go off go off treatment. Research to cure HIV must target all cell reservoirs, CD4 cells and others.

### **1) What does our study show?**

A major challenge in the HIV research field has been the lack of technologies available to identify “sleeping” CD4 T cells very precisely. This study presents a new way to identify such cells accurately.

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

HIV can remain dormant in reservoir cells and tissues for years and can be reactivated if people stop their treatment. In order to develop new therapies against the remaining HIV reservoir, researchers need to find exactly where the virus is hiding among an individual's total population of CD4 cells. One of the strategies that holds a promise in the search for the cure for HIV is a “**shock and kill**” strategy. This strategy would eliminate the dormant HIV in two stages. Firstly, new experimental drugs called “**latency-reversing agents**” would “wake” HIV from its dormant state. Once awake and active, HIV becomes visible to the immune system and to antiretroviral drugs that can eliminate it. In order for the “shock and kill” approach to work, we need to know more about the types of CD4 T cells in which these latency-reversing agents will work. Our study could also help identify other cells in addition to CD4 T cells where the virus can hide.

### **3) Why are patient samples important to this research?**

To obtain results which are relevant to “the real world”, our study needed to analyze the white blood cells of volunteers directly, not cells grown in a laboratory. We obtained samples from individuals before they started treatment or while they were taking antiretroviral therapy. We also examined samples from participants not infected with HIV for comparison and accuracy. To conduct our studies, we needed large numbers of blood cells, because it is difficult to find infected CD4 T cells in people with an undetectable viral load. We could not have discovered these results without the participation of volunteers.

### **4) What was learned? What next?**

Our team developed a new technique for detecting these reservoirs – a way of taking a “photo” of each individual cell which was hiding the virus. This breakthrough approach is 1,000 times more accurate than current technologies. We are now capable of accurately detecting infected CD4 T cells, which represent 1 in a million CD4 T cells in someone with undetectable viral load. We were capable of finding the “needle in the haystack” in almost all of the blood samples we analyzed. Next, we described the unique features of these cells that set them apart. We then tested two drugs that are experimental to shock HIV: one called bryostatin and the other a derivative of a substance known as ingenol. We found that these two drugs wake up different populations of CD4 T cells, thus reactivating different cells we store in the laboratory (we don't know if these drugs are safe enough and work in people yet and they do not work in other types of cells where HIV can hide). This level of accuracy in our ability to show how different drugs target different reservoirs opens the door to the concept of individualized monitoring for people with HIV. Ultimately our research findings may facilitate the development of **personalized HIV therapies**. Next, we plan to evaluate the effectiveness of these experimental latency-reversing drugs to identify and awaken viral reservoirs in monkeys. Then we may proceed to clinical trials in people with HIV.

---

## **Information pour l'étude de [Baxter et al.](#), «Single-cell characterization of viral translation-competent reservoirs in HIV-infected individuals» *Cell Host & Microbe*, sept 2016**

Les dons volontaires de sang et d'échantillons biologiques ont été centraux dans cette étude. Nous aimerions que le public en apprenne plus sur ce qu'a révélé cette recherche et comment les dons volontaires ont été importants pour son accomplissement. Cette fiche d'information traite de la mise au point d'une nouvelle technique pour identifier les cellules dans lesquelles le VIH se cache chez les personnes sous traitement antirétroviral ayant une charge virale indétectable.

Les **réservoirs** du VIH sont les cellules et les tissus dans lesquels le VIH se trouve en dormance («endormi»), même lorsqu'une personne prend un traitement antirétroviral efficace et possède une charge virale indétectable. Dans la plupart des cas, le VIH vit et se réplique dans un type de globule blanc communément appelé une cellule T CD4. Alors que le traitement antirétroviral réussit généralement à contrôler la charge virale chez les personnes vivant avec le VIH et à prévenir la progression vers le SIDA, les antirétroviraux actuellement disponibles ne tuent pas complètement toutes les cellules infectées par le VIH. Une très petite quantité de virus reste dormante dans les réservoirs de VIH, provoquant une inflammation chronique et capable de redémarrer la réplication du VIH si la personne cesse le traitement. La recherche pour guérir le VIH doit cibler tous les réservoirs cellulaires, c'est-à-dire les cellules CD4 et autres.

### **1) Qu'est-ce que notre étude démontre ?**

Un défi majeur dans le domaine de la recherche sur le VIH a été le manque de technologies disponibles pour identifier les cellules T CD4 «endormies» de manière très précise. Cette étude présente une nouvelle façon d'identifier ces cellules avec précision.

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

Le VIH peut rester en dormance dans les cellules et les tissus du réservoir pendant des années et peut être réactivé si les gens arrêtent leur traitement. Afin de développer de nouvelles thérapies contre le réservoir du VIH qui demeure toujours présent, les chercheurs doivent identifier exactement où le virus se cache parmi la population totale de cellules CD4 chez un individu. L'une des stratégies prometteuses au niveau de la recherche en vue d'une guérison du VIH est une **stratégie de «shock and kill»**. Cette stratégie éliminerait le VIH dormant en deux étapes. Tout d'abord, les nouveaux médicaments expérimentaux appelés **«réverseurs de la latence»** (ou *«latency-reversing agents»*) «réveilleraient» le VIH de son état dormant. Une fois éveillé et actif, le VIH devient visible pour le système immunitaire et pour les médicaments antirétroviraux qui peuvent l'éliminer. Pour que l'approche *«shock and kill»* fonctionne, nous devons en savoir davantage sur les types de cellules T CD4 dans lesquelles ces «réverseurs de la latence» fonctionneront. Notre étude pourrait également aider à identifier d'autres cellules en plus des cellules T CD4 dans lesquelles le virus peut se cacher.

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

Pour obtenir des résultats pertinents aux cas actuels d'infection par le VIH, notre étude devait analyser des globules blancs provenant directement de volontaires, et non de cellules cultivées dans un laboratoire. Nous avons obtenu des échantillons d'individus avant le début de leur traitement ou pendant la prise de thérapie antirétrovirale. Nous avons également examiné des échantillons de participants non infectés par le VIH aux fins de comparaison et de précision. Pour mener nos études, nous avons besoin d'un grand nombre de cellules du sang, car il est difficile de trouver des cellules T CD4 infectées chez des personnes ayant une charge virale indétectable. Nous n'aurions pas pu révéler ces résultats sans la participation de volontaires.

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

Notre équipe a développé une nouvelle technique pour détecter ces réservoirs - une façon de prendre une «photo» de chaque cellule individuelle cachant le virus. Cette approche révolutionnaire est 1,000 fois plus précise que les technologies actuelles. Nous sommes maintenant capables de détecter avec précision les cellules T CD4 infectées, ce qui représente 1 cellule parmi un million de cellules T CD4 chez quelqu'un ayant une charge virale indétectable. Nous avons pu trouver «l'aiguille dans la botte de foin» dans presque tous les échantillons de sang que nous avons analysés. Nous avons ensuite décrit les caractéristiques uniques distinguant ces cellules. De plus, nous avons testé deux médicaments expérimentaux pour réveiller le VIH: l'un que l'on nomme bryostatine et l'autre étant un dérivé d'une substance connue sous le nom d'ingénol. Nous avons constaté que ces deux médicaments réveillent différentes populations de cellules T CD4, réactivant ainsi différentes cellules que nous entreposons dans le laboratoire (nous ne savons pas encore si ces médicaments sont suffisamment sécuritaires et fonctionnent chez les personnes et ils ne fonctionnent pas chez d'autres types de cellules dans lesquelles le VIH peut se cacher). Ce degré de précision au niveau de notre capacité à démontrer comment différentes drogues visent différents réservoirs ouvre la porte au concept de surveillance individualisée pour les personnes vivant avec le VIH. Ultimement, nos résultats de recherche pourraient faciliter le développement de **thérapies personnalisées pour traiter le VIH**. Ensuite, nous prévoyons évaluer l'efficacité de ces médicaments expérimentaux pour sortir le VIH de sa latence afin d'identifier et réveiller les réservoirs viraux chez des singes. Nous pourrions par la suite procéder à des essais cliniques chez des personnes vivant avec le VIH.