

Nuevas terapias antirretrovirales en la infección por VIH

Luz Alicia González-Hernández, Mara Anais Llamas-Covarrubias, Edith Alejandra González-Vázquez, Ariel Eduardo Campos-Loza, Jorge Ivan Arce-Rosas, Emmanuel Mercado-Nuñez, Raul Soria-Rodríguez, José Alain García-Castro y Jaime Federico Andrade-Villanueva.

Autor para correspondencia

Luz Alicia González-Hernández, Unidad de VIH/SIDA, Hospital Civil de Guadalajara Fray, Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: luceroga08@gmail.com

Palabras clave: antirretrovirales, resistencia, SIDA, Virus de Inmunodeficiencia Humana

Keywords: antiretrovirals, resistance, AIDS, Human Immunodeficiency Virus

REVISTA MÉDICA MD, Año 5, número 3, febrero-abril 2014, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2014.





Nuevas terapias antirretrovirales en la infección por VIH

González-Hernández LA^a, Llamas-Covarrubias MA^b, González-Vázquez EA^c, Campos-Loza AE^a, Arce-Rosas JI^a, Mercado-Nuñez E^a, Soria-Rodríguez R^a, García-Castro JA^a, Andrade-Villanueva JF^b.

Resumen

Existen alrededor de 34 millones de personas que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y para ellos la mejor esperanza para evitar una consecuencia fatal por la infección recae en la terapia antirretroviral (ARV), la cual consiste en la combinación de tres drogas que inhiben puntos específicos del ciclo vital del virus. El beneficio de la terapia antirretroviral en reducir la morbi-mortalidad es clara, sin embargo no es curativa, ya que existen células infectadas de manera latente, llamados reservorios, los cuales evitan la erradicación de la infección.

La terapia antirretroviral, ha cambiado la historia natural de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. En la actualidad, existen más de 20 drogas antirretrovirales las cuales han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos de Norteamérica. Aun así, debido a la aparición de cepas resistentes se encuentran en desarrollo nuevos fármacos que ofrezcan opciones para estos pacientes.

Palabras clave: *antirretrovirales, resistencia, SIDA, Virus de Inmunodeficiencia Humana.*

New antiretroviral therapies in HIV infection.

Abstract

There are about 34 million people living with Human Immunodeficiency Virus (HIV), and for them the best hope to prevent a lethal infection lays in antiretroviral therapy (ARV), which consists in a combination of three drugs that inhibit specific points of the viral life cycle. The benefits in reducing morbidity and mortality conferred by antiretroviral therapy are quite obvious, however cure is not one of them, due to the fact that there are cells infected in a latent form, called reservoirs that make it impossible to eradicate infection. Antiretroviral therapy has effectively changed the natural history of infection by human immunodeficiency virus. Currently there are over 20 antiretroviral drugs in the market approved by the Food and Drug Administration. Even so, due to the emergence of resistant strains new drugs are in development in order to offer new alternatives to patients requiring them.

Key words: *antiretroviral, resistance, AIDS, Human Immunodeficiency Virus.*

^aUnidad de VIH/SIDA, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

^bCentro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara;

^cHospital Infantil de México Federico Gómez.

Autor para correspondencia Luz Alicia González-Hernández, Unidad de VIH/SIDA, Hospital Civil de Guadalajara Fray, Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: lucerogao8@gmail.com

Introducción

Existen alrededor de 34 millones de personas que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y para ellos la mejor esperanza para evitar una consecuencia fatal por la infección recae en la terapia antirretroviral (ARV), la cual consiste en la combinación de tres drogas que inhiben puntos específicos del ciclo vital del virus. El beneficio de la terapia ARV en reducir la morbi-mortalidad es clara, sin embargo no es curativa, ya que existen células infectadas de manera latente, llamados reservorios, los cuales evitan la erradicación de la infección.

La terapia ARV, ha cambiado la historia natural de la infección por el VIH. En la actualidad, existen más de 20 drogas ARV las cuales han sido aprobadas por la FDA y esta amplia disponibilidad de la terapia ARV ha hecho que la lucha contra el VIH sea mucho más conquistable; no obstante, existen algunos obstáculos que pueden surgir antes o durante el tratamiento, uno de los más importantes es el desarrollo de resistencia viral a los medicamentos ARV, la cual es causada por mutaciones en la estructura genética del virus, provocando cambios en las enzimas blanco de la terapia ARV, dejándolos inactivos. Por tal motivo, no se ha dejado de investigar sobre nuevas fórmulas con diferentes mecanismos de acción o sobre mejoras con los fármacos ya existentes (Figura 1).

Nuevas terapias

Tenofovir alafenamida fumarato (TAF)

El Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleótido, ampliamente

utilizado como esqueleto del tratamiento ARV y es una prodroga del tenofovir difosfato (metabolito activo del tenofovir).

El TAF, formalmente conocido como GS-734, es una nueva prodroga del tenofovir difosfato, con una estructura diferente a la del TDF. Se metaboliza a través de la enzima Cadapsina A y alcanza una mayor concentración de fármaco en las células linfoides, entre las cuales se encuentran las células T CD4+, por lo que utilizando una dosis menor se logra una eficacia antiviral similar y menores efectos adversos renales y óseos, como se demostró en el estudio 102 (fase II), realizado por el Dr. Andrew Zolopa y colaboradores, en donde se comparó la seguridad y eficacia de TAF (10 mg) vs TDF (300 mg), en 170 pacientes *naïve* y con función renal normal.

Todos los pacientes recibieron un régimen de tableta única al día, combinando elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina +TAF o elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina+ TDF. El punto primario fue ver la proporción de pacientes que lograron cargas virales indetectables para VIH (<50 copias/mL), en la semana 24 y se siguió hasta la semana 48.

Los resultados mostraron que aquellos pacientes que recibieron la coformulación con TAF, tenían una concentración cinco veces mayor de tenofovir difosfato en las células mononucleares de sangre periférica, pero alrededor del 90% menor nivel en plasma comparado con los que recibieron la coformulación con TDF.

En la semana 24, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos sobre la respuesta virológica e inmunológica, ni en el metabolismo de los lípidos o la glucosa; sin embargo, los del grupo con TAF presentaron

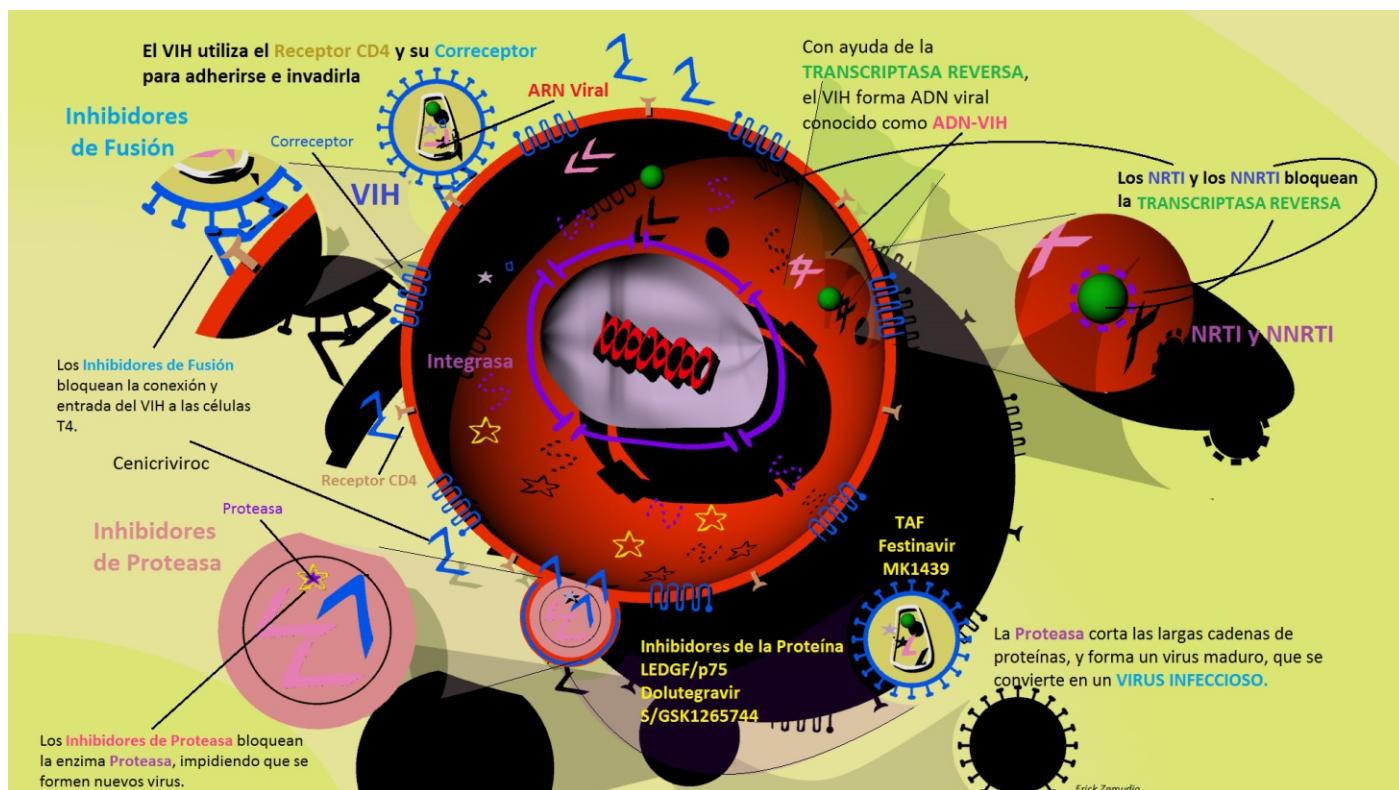


Figura 1. Esquema celular de los sitios de acción de la terapia antirretroviral.

incrementos en los niveles de creatinina sérica significativamente inferiores a los observados con TDF (0.07 y 0.12 mg/dL, respectivamente), y reducciones en la tasa de filtración glomerular también inferiores (de 4.9 y 11.8 mL/min, de forma respectiva). Además, las pruebas de absorciometría dual de rayos X (conocido como DEXA), mostraron una menor reducción de la densidad mineral ósea en el grupo con TAF tanto en la columna vertebral (0.8 con TAF vs 2.5% con TDF), como en la cadera (0.3 con TAF vs 2.0% con TDF).¹

Por otro lado, un estudio *in vitro* demostró que TAF no interactúa con los transportadores aniónicos orgánicos renales (OAT1, OAT3), los cuales se han sugerido como etiología de la disfunción renal observada en los pacientes tratados con TDF.²

Estos estudios dieron soporte para el desarrollo de futuras evaluaciones de la coformulación con TAF, como son los estudios 104 y 111, los cuales se encuentran en marcha, como estudios fase III, a 96 semanas, con los que se pretende demostrar de forma más precisa la eficacia y seguridad del fármaco, inclusive en pacientes con problemas renales.^{1,2}

Festinavir (BMS986001)

Es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de la timidina, similar a la estavudina, pero con menor potencial de toxicidad mitocondrial, ya que inhibe 100 veces menos la γ-polimerasa del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNm). Festinavir parece no tener efecto sobre el ADNm de las células renales tubulares proximales, ni de los adipocitos, tampoco tiene efecto sobre los niveles celulares de adenosintrifosfato (ATP) o en la producción de lactato, lo cual sugiere que no generará las toxicidades metabólicas, ni renales asociadas a estavudina.³

MK-1439

El MK-1439, es un nuevo inhibidor de la Transcriptasa reversa no análogo de nucleósido (ITRNN), con algunas características deseables como: buena absorción, dosificación una vez al día, que puede ir coformulado con otros ARV, con poca toxicidad y que mantiene una buena actividad antiviral en cepas con mutaciones de resistencia clásicas a otros ITRNN y su actividad es mayor que la de los ITRNN de nueva generación (como etravirina y rilpivirina).^{3,5}

Se ha reportado que la mutación Y188L asociada a efavirenz y a nevirapina, confiere resistencia a MK-1439.⁶ Cuando se mide la resistencia, a través del promedio de veces de cambio (*fold-change*) del IC50, el potencial de cambio con las mutaciones más frecuentemente transmitidas con el uso de otros ITRNN como son: la K103N, la Y181C y la G190A, es menor a tres veces (1.5-fold, 2.5-fold y 2.7-fold, respectivamente).³

Un estudio aleatorizado, fase IIa, que incluyó a 18 pacientes VIH positivos, *naïve* a tratamiento ARV, realizado por el Dr. Matt Anderson y cols, demostró que el MK-1439 en monoterapia por 7 días, fue bien tolerado, observando al finalizar los siete días de tratamiento con MK-1439, un descenso en la viremia de 1.37 y 1.26 log copias/mL, con 25 mg y 200 mg diarios, respectivamente, y no se evidenció la generación de cepas resistentes al MK-1439.⁴ Además, sólo

tres efectos adversos se consideraron potencialmente asociados a MK-1439, los cuales fueron: cefaleas, diaforesis nocturna y pérdida del apetito, de intensidad leve a moderada y no se reportaron casos de exantema cutáneo, alteraciones bioquímicas o efectos adversos a nivel del sistema nervioso central y, con pocas interacciones medicamentosas.⁵

Inhibidores de la proteína LEDGF/p75 (LEDGIN)

Los inhibidores del factor de crecimiento derivado de la cubierta epitelial (LEDGIN, por sus siglas en inglés, *Lens epithelium-derived growth factor inhibitors*), son un nuevo tipo de inhibidores de la integrasa cuya actividad se basa en la inhibición de una proteína celular llamada LEDGF (por sus siglas en inglés, *Lens epithelium-derived growth factor*) o proteína p75, la cual tiene dos dominios: el C-terminal, que se une a la integrasa y el N-terminal que se une a la cromatina; por lo tanto, es la encargada de fijar la integrasa al genoma de la célula del hospedero.⁷ LEDGF, es un co-activador transcripcional y es esencial como co-factor de la integrasa y su presencia provoca una correcta integración del genoma viral a la cromatina del hospedero. La proteína LEDGF no es imprescindible para la replicación del VIH, pero sí muy importante, ya que potencia su integración al genoma.⁸

Estudios *in vitro* han demostrado que los LEDGIN, tales como: CX05168, CX05045, CX14442⁹ CX06387⁹ y Mut101¹⁰, inducen dimerización de la proteína integrasa e inhibición alóstérica (no del sitio catalítico) de la integrasa con el ADN, mostrando un efecto en la integración y la pos-integración durante la replicación del VIH, inhibiendo la formación proviral y dañando la infectividad de las partículas virales.^{3,8,11}

Datos preliminares revelan una baja toxicidad y ausencia de resistencia cruzada con raltegravir y elvitegravir.⁹ Además, se ha reportado un sinergismo cuando se utilizan en conjunto con otros inhibidores de la integrasa.³ Aunque es un mecanismo novedoso aún es muy prematuro y se requieren de muchos estudios más para conocer realmente su eficacia y seguridad.

Inhibidores de la Fusión

Albuvirtide, es un nuevo inhibidor de la fusión, péptido modificado del ácido 3-maleimidopropionico, el cual se une a la proteína de envoltura gp41, relacionado al enfuvirtide.

Debido a que se conjuga de manera reversible a la albúmina, su vida media es prolongada, de alrededor de once días, indicando que quizás sea posible administrarlo semanalmente de forma intravenosa. Estudios iniciales fase I, muestran que una dosis de 320 mg produce una reducción de aproximadamente 1 log10 copias/mL, observando algunas reacciones en el sitio de la inyección con dosis más altas.³

Inhibidores de la Maduración de segunda generación

Los inhibidores de la maduración (IM) bloquean la replicación del VIH, durante las etapas finales del ciclo vital del virus dentro de una célula humana infectada, ya que interfieren en la producción de la proteína de la cápside del VIH (que proviene de la proteína codificada por el gen *gag*). Los IM impiden la división de la proteína de la cápside viral (CA), de CA-SP1 a CA madura; esta división es necesaria para la producción de una proteína de estructura interna

madura denominada p24. Sin esta proteína, cualquier partícula de VIH liberada de la célula infectada no sería infecciosa.^{12,13}

Los IM, actúan en o muy cerca del sitio de clivaje del CA-SP1 (del complejo ensamblado de la proteína gag inmadura) y bloquea el acceso de la proteasa a ese sitio. Bevirimat (BVM, PA-457), un IM de primera generación, mostró en diferentes estudios su seguridad y efectividad para reducir la carga viral; sin embargo, la respuesta no fue uniforme en todos los pacientes, encontrando mediante análisis genéticos que un polimorfismo de nucleótido simple en la región SP1 del gen *gag*, era determinante para tener o no, una respuesta con BVM.

Este polimorfismo involucra el cambio de un aminoacido con 7 repeticiones (de Valina (V) por Alanina (A)) en la región SP1, en el codón 370 del gen *gag* (conocido como: V7A). Alrededor del 50% de los VIH contienen el V7 y son susceptibles al IM, sin embargo el otro 50% contienen el A7 y son resistentes al IM.¹²

DFH Pharma, identificó análogos de BVM que mantienen actividad contra virus polimorficos A7. Llamados IM de 2da. Generación, estructuralmente similares a BVM pero con una modificación heteroátomo C28, que demostraron a través de ensayos in vitro ser 10 veces más potentes que el BVM,¹³ lo cual estimula a investigaciones futuras utilizando estas formulas.

Antagonista dual del CCR5 y CCR2

Cenicriviroc (CVC), es un novedoso antagonista dual de los correceptores CCR5 y CCR2. Un análisis intermedio del estudio 202, fase IIb, multicéntrico, a 24 semanas de tratamiento, comparando el CVC a diferentes dosis vs el efavirenz (EFV), evaluaron la seguridad y el porcentaje de sujetos que alcanzaron la indetectabilidad a la semana 24, asimismo, evaluaron biomarcadores inmunológicos y de inflamación.

Se incluyeron un total de 143 pacientes, *naïve* a tratamiento ARV, con virus tropismo R5; de los cuales de manera aleatoria recibieron: 100 mg/día de CVC (n=59) o 200 mg/día de CVC (n=56) o Efv (n=28), todos en combinación con Truvada. Se obtuvo una respuesta virológica satisfactoria en el 76%, 73% y 71% para los grupos con: CVC 100 mg, CVC 200 mg y Efv, respectivamente (sin significancia estadística). Sin embargo, las tasas de no respondedores virológicos fueron significativamente más elevadas en los grupos de pacientes que tomaron CVC (12 y 14%, respectivamente) que en el grupo que tomó Efv (4%). Esta discrepancia se debe, en gran parte, a la falta de datos a 24 semanas (contabilizados como fracasos), porque varios participantes de los grupos de CVC interrumpieron el tratamiento antes de lo previsto.

El gran número de abandonos entre las personas que tomaron CVC –que dio lugar a una mayor tasa de fracasos– fue muy probablemente secundario a que al inicio del protocolo, solo contaban con tabletas de 50 mg, así que el número de pastillas que tenían que tomar estos pacientes eran altas, dificultando el cumplimiento de la pauta terapéutica. Actualmente, ya se cuenta con una nueva formulación con una dosis más elevada y se está trabajando en una combinación a dosis fija con otros agentes ARV.

No hubo diferencias entre los grupos, en cuanto al incremento en los linfocitos T CD4+, ni en los estudios de seguridad de laboratorio, a excepción de los niveles del colesterol total y el colesterol LDL, que disminuyeron de manera significativa en los grupos que recibieron CVC y al aumento de ambos, junto con el colesterol HDL en el grupo con Efv. Además la discontinuación por efectos adversos fue significativamente mayor para el grupo con Efv (0% para CVC 100 mg, 2% para CVC 200 mg y 18% para Efv).

Por otra parte, los niveles de un marcador de activación de los monocitos, el sCD14, considerado como un factor independiente de mortalidad en VIH, mostró un descenso estadísticamente significativo en los grupos con CVC y un incremento en el grupo con Efv, sugiriendo que también dispone de actividad inmunomoduladora, lo que podría reducir la inflamación asociada a la infección, lo cual requiere de futuras evaluaciones al respecto.¹⁴

Inhibidor del acoplamiento o de la entrada

El BMS-663068, en una prodroga del inhibidor del acoplamiento, BMS-626529.¹⁵ Con un novedoso mecanismo de acción, previene una interacción inicial entre el virus y la célula del hospedero, tras unirse directamente a la proteína viral, gp120, previo a la unión con el receptor CD4 (pre-CD4), bloquea la conformación final consolidada entre la gp120 y el receptor celular CD4.^{16,17}

El BMS-626529 es predominantemente metabolizado a través de, una vía de hidrólisis mediada por esterasas con la colaboración de una vía oxidativa mediante la isoenzima CYP3A4. El BMS-626529 no es inhibidor, ni inductor de las enzimas CYP.

Un análisis de farmacocinética demostró que, la coadministración del BMS-663068 a 600 mg cada 12 hrs más 100 mg de ritonavir (RTV) cada 24 hrs o más Atazanavir 300 mg/RTV 100 mg cada 24 hrs, aumenta moderadamente la concentración de BMS-626529, medido a través de Concentración máxima (Cmax), Área bajo la curva (AUC) y la concentración a las 12 hrs (C12). Además, se observó que la prodroga BMS-663068 no afectó la exposición del RTV, siendo seguro y bien tolerado cuando se combina con inhibidores potentes del CYP3A4, como lo es el, RTV o el Atazanavir/RTV, sugiriendo que la combinación de dichos fármacos no requieren ajuste de dosificación.¹⁸

El fármaco es activo en virus con tropismo R5 y/o X4 o dual y no tiene resistencia cruzada con otros inhibidores de la entrada.¹⁹ Sin embargo, se ha descrito que algunos polimorfismos naturales en ciertos sitios de la envoltura en sepas minoritarias, confieren resistencia al fármaco, como lo es la sustitución M42L. Por lo que el uso de este fármaco requerirá quizás de, un escrutinio previo de estos polimorfismos asociados a resistencia y por lo tanto, que el medicamento quede reservado para aquellos pacientes que no porten esos polimorfismos y que no comprometan el efecto antirretroviral.³

En la actualidad se están llevando a cabo otros estudios multicéntricos, con este fármaco, para demostrar su eficacia y seguridad, por lo que próximamente se tendrán mayores datos.

Inhibidores del sitio catalítico de la Integrasa

El Dolutegravir (DTG) es un nuevo, potente inhibidor de la integrasa, que no requiere de potenciación farmacocinética, administrándose 50 mg una vez al día, con una mejor barrera genética.

DTG ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes *naïve* al tratamiento, a través del estudio, SPRING-2, un ensayo clínico doble ciego, fase III, multicéntrico, el cual incluyó a 822 pacientes con VIH, *naïve* a tratamiento. Los participantes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir 50 mg de DTG una vez al día o 400 mg de raltegravir (RTG) dos veces al día; además de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósido/nucleótido, seleccionados por el investigador de entre las conformaciones: abacavir/lamivudina (utilizado en un 40% de los pacientes) o tenofovir/emtricitabina (usado en un 60% de los pacientes).

Los resultados a 48 semanas, mostraron que en aquellos pacientes que tenían cargas virales basales elevadas ($>100,000$ copias/mL), las tasas de respuesta virológica fueron del 82% en el grupo que recibió DTG y del 75% en el grupo con RTG. Las tasas correspondientes a pacientes con viremias basales $<100,000$ copias/mL, fueron del 90% y del 89%, respectivamente. A los dos años de tratamiento, un 88% de las personas que recibieron DTG permanecieron indetectables (<50 copias/mL) en comparación con un 85% de los pacientes a los que se administró RTG.

El DTG inhibe el transportador renal responsable de la secreción tubular de creatinina, lo que no parece afectar la tasa real de filtración glomerular; los cambios observados desde el nivel basal hasta la semana 48 fueron equivalentes en ambos grupos y no se produjeron interrupciones como consecuencia de la toxicidad renal.²⁰

Por otro lado, el estudio SAILING (ING111762), comparó DTG vs RTG en personas con experiencia previa a tratamiento ARV, pero *naïve* a inhibidores de integrasa. Fue un estudio doble ciego, fase III, con asignación aleatoria a recibir DTG 50 mg cada 24 hrs o RTG 400 mg cada 12 hrs, en ambos casos junto a un máximo de dos fármacos, de los que al

menos uno tenía que ser totalmente activo frente al virus. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al número de agentes completamente activos, al uso de Darunavir y al nivel de carga viral (menor o mayor a 50,000 copias/mL).

Tras un análisis interino a las 24 semanas, se observó que el 79% de los integrantes del grupo con DTG y el 70% de aquellos con RTG tuvieron una carga viral indetectable. La diferencia alcanzó el umbral de significancia estadística establecido para considerar la superioridad de DTG (Una diferencia del 9.5%; con un IC95%: 3.4-15.9; $p = 0.003$). Además, ocurrieron más fallas virológicas en el grupo con RTG (9%) vs el grupo con DTG (4%), con un significativamente menor número de pacientes que fallaron debido al desarrollo de mutaciones a la integrasa en el grupo con DTG (0.6%) comparado con el grupo que recibió RTG (2.8%) $p=0.016$.

Los principales efectos adversos fueron diarrea e infecciones del tracto respiratorio superior, sin embargo, fueron similares en ambos grupos. En sujetos coinfecados con VHB o VHC, que recibieron DTG, tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar síndrome de reconstitución inmune o de elevaciones transitorias de las transaminasas, particularmente en aquellos pacientes en los que no se administró terapia para el VHB. El estudio sigue en curso y está programado a 48 semanas.²¹

S/GSK1265744

Es un inhibidor de la integrasa de nueva generación análogo al DTG, con una alta barrera genética. En presentación oral y parenteral (intramuscular o subcutánea) de acción prolongada, con una vida media de 21 a 50 días (usando la tecnología de nanosuspensión, 200mg/mL), soportando una dosificación mensual, haciéndolo un agente promisorio para la profilaxis pre-exposición.²² Un estudio demostró que 10 días de monoterapia con una sola dosis de S/GSK1265744, disminuyó la carga viral 2.5 Log10 copias/mL, manteniendo además, una actividad substancial en cepas resistentes a raltegravir y elvitegravir.²³

Referencias bibliográficas

- 1.A. Zolopa, R Ortiz, P. Sax, *et al*. Comparative Study of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for HIV Treatment. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 99LB.
- 2.Rujuta Bam, S Yant, and T Cihlar. Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Is Not a Substrate for Renal Organic Anion Transporters (OAT) and Does Not Exhibit OAT-dependent Cytotoxicity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 540.
- 3.Saag MS. New and Investigational Antiretroviral Drugs for HIV Infection: Mechanisms of Action and Early Research Findings. *Top Antivir Med*. 2012 Dec;20(5):162-7.
- 4.Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, *et al*. Safety and Antiviral Activity of MK-1439, a Novel NNRTI, in Treatment-naïve HIV+ Patients. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 100.
- 5.Anderson M, Gilmarti J, Robberechts M, *et al*. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of MK-1439, a Novel HIV NNRTI, in Healthy Subjects. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 527.
- 6.Lai M, Feng M, Lu M, *et al*. Antiviral activity and in vitro mutation development pathways of MK-1439: a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. 52nd Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy (ICAAC). September 9-12, 2012. San Francisco. Abstract H-551.
- 7.Ferris AL. 2009. Lens epithelium-derived growth factor fusion proteins redirect HIV-1 DNA integration. *PNAS* 107:3135-3140.
- 8.B Desimmeie, Frauke Christ, W Thys, J Demeulemeester, D Borrenberghs, R Schrijvers, J Hofkens, N Bannert, and Z Debyser. Viral Particles Produced in Presence of LEDGIN Are Impaired for Infectivity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 104.
- 9.Christ F, Voet A, Marchand A, *et al*. First-in-class Inhibitors of LEDGF/p75-integrase Interaction and HIV replication. 17th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI2010). San Francisco. February 16-19, 2010. Abstract 49.
- 10.E Le Rouzic, D Bonnard, S Chasset, J-M Bruneau, F Chevreuil, F Le Strat, S Emiliani, B Ledoussal, F Moreau, and Richard Benarous. Mut101 Integrase-LEDGF Inhibitor Impairs HIV-1 Replication at Two Different Steps, Integration and Production of Infectious Virions after Integration. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 547.
- 11.Stephen Yant, L Tsai, C O'Sullivan, T Cihlar, and M Balakrishnan. Non-Catalytic Site Integrase Inhibitors Target the Integrase Domain during Virus Production and Induce a Reverse Transcription Block. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 103.
- 12.Lalezari, McCallister S, Gigliotti M, *et al*. A phase 2 safety and efficacy study of bevirimat in heavily treatment experienced HIV+ patients identifies the target phase 3 study profile. 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). October 25-28, 2008. Washington, DC. Abstract H-891.
- 13.E Urano, S Ablan, D Martin, T Nitz, E Freed, and Carl Wild. Potent Antiviral Activity of 2nd Generation Maturation Inhibitors Against Bevirimat-resistant Polymorphic HIV-1 Isolates. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, March 3-6, 2013. Abstract 102.

- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 105.
14. Gathe J, Cade J, DeJesus E, et al. Week-24 Primary Analysis of Cenicriviroc vs Efavirenz, in Combination with Emtricitabine/Tenofovir, in Treatment-naïve HIV-1+ Adults with CCR5-tropic Virus. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 106LB.
15. Nowicka-Sans B, et al. Antiviral Activity of a New Small Molecule HIV-1 Attachment Inhibitor, BMS-626529, the Parent of BMS-663068. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 518, Boston, 2011.
16. Nettles R, et al. Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BMS-663068: A Potentially First-in-class Oral HIV Attachment Inhibitor. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 49, Boston, 2011.
17. David Langley, R Kimura, P Sivaprakasam, N Zhou, I Dicker, T Wang, J Kadow, N Meanwell, and M Krystal. Homology Models of the Attachment Inhibitor BMS-626529 Bound to gp120 Suggests a Unique Mechanism of Action. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 542.
18. L Zhu, C Hwang, V Shah, M Hruska, P Hu, B Vakkalagadda, M Furlong, X Xu, G Hanna, and Richard Bertz. Pharmacokinetic Interactions Between BMS-663068, Prodrug of the HIV-1 Attachment Inhibitor BMS-626529, and Ritonavir or Ritonavir-boosted Atazanavir. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 534.
19. Z Li, N Zhou1, Y Sun, N Ray, M Lataillade, G Hanna, M Krystal. Activity of the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529 against HIV-1 envelopes resistant to other entry inhibitors. XIX International AIDS Conference, Washington DC, USA. July 22-27, 2012. Abstract TUPE015.
20. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir (DTG; S/GSK1349572) is non-inferior to raltegravir (RAL) in antiretroviral naïve adults: 48 week results from SPRING-2 (ING113086). XIX International AIDS Conference. Washington, DC, July 22-27, 2012.
21. Pozniak A, Mingrone H, Shuldyakov A, et al. Dolutegravir vs raltegravir in ART-experienced, integrase-naïve subjects: 24-week interim results from SAILING (ING111762). 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 179LB.
22. Chasity Andrews, A Gettie1, K Russell-Lodrigue, L Moss, H Mohri1, W Spreen, C Cheng-Mayer, Z Hong, M Markowitz, and D Ho. Long-acting Parenteral Formulation of GSK1265744 Protects Macaques against Repeated Intrarectal Challenges with SHIV. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 24LB.