

EFIKASI DAN KEAMANAN KOMBINASI *BROADLY NEUTRALIZING ANTIBODIES* UNTUK MENEKAN KADAR VIREMIA PADA PASIEN *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS* TIPE 1: SEBUAH TINJAUAN LITERATUR

Syafiq Maulana¹

UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Korespondensi:

Syafiq Maulana

Email Korespondensi:

syafiq.ma03@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 31 – 07 – 2024

Selesai revisi: 31 – 12 – 2024

DOI :

10.53366/jimki.v11i1.796

ABSTRAK

Pendahuluan: *Human Immunodeficiency Virus* tipe 1 (HIV-1) masih menjadi masalah kesehatan global dengan angka infeksi dan kematian yang tinggi. Terapi antiretroviral saat ini belum mampu mengeliminasi virus sepenuhnya, sehingga dibutuhkan terapi alternatif jangka panjang. Kombinasi *broadly neutralizing antibodies* (bNAbs) muncul sebagai pendekatan potensial untuk menekan viremia dan meningkatkan kontrol terhadap HIV-1 secara signifikan.

Metode: Tinjauan literatur ini dilakukan dengan menelusuri artikel ilmiah pada basis data PubMed dan ScienceDirect menggunakan kata kunci spesifik terkait bNAbs dan HIV-1. Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, menghasilkan tujuh artikel *clinical trial* yang dianalisis lebih lanjut.

Pembahasan: Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan saat ini, diketahui bahwa kombinasi bNAbs memberikan efikasi dan keamanan yang lebih baik dalam menghadapi variasi genetik HIV-1 dan mencegah munculnya resistensi. Penggunaan kombinasi *double*, *triple*, dan *quadruple* bNAbs terbukti dapat memperluas netralisasi virus dan mengoptimalkan kontrol viremia plasma jangka panjang. Profil keamanan yang baik pada uji klinis mendukung bNAbs sebagai kandidat terapi jangka panjang yang menjanjikan. Namun, sebagian besar studi yang disertakan memiliki ukuran sampel terbatas dan belum menilai jangka panjang efek terapi.

Simpulan: Terapi kombinasi bNAbs berpotensi menjadi strategi efektif dan berkelanjutan dalam penanganan HIV-1. Penelitian lanjutan berskala besar diperlukan untuk menguatkan bukti klinis dan mengoptimalkan implementasinya.

Kata Kunci: HIV-1, kombinasi bNAbs, viremia, terapi

ABSTRACT

Background: Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) remains a global health challenge with persistently high infection and mortality rates. Current antiretroviral therapy has not been able to completely eliminate the virus, highlighting the need for long-term alternative treatment strategies. The combination of broadly neutralizing antibodies (bNAbs) has emerged as a promising approach to suppress viremia and improve long-term control of HIV-1.

Methods: This literature review was conducted by searching scientific articles in the PubMed and ScienceDirect databases using specific keywords related to bNAbs and HIV-1. Article selection was based on predefined inclusion and exclusion criteria, resulting in seven clinical trial articles for further analysis.

Discussion: Current evidence shows that combination bNAbs offer improved efficacy and safety in addressing the genetic diversity of HIV-1 and preventing the emergence of resistance. The use of double, triple, and quadruple bNAb combinations has been shown to broaden viral neutralization and optimize long-term plasma viremia control. Favorable safety profiles in clinical trials support the potential of bNAbs as a promising long-term therapeutic candidate. However, most included studies had limited sample sizes and did not assess the long-term effects of the therapy.

Conclusion: Combination bNAb therapy has the potential to become an effective and sustainable strategy in the management of HIV-1. Larger-scale studies are needed to strengthen clinical evidence and optimize its implementation.

Keywords: HIV-1, bNAbs combinations, virology, therapy

1. PENDAHULUAN

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya. World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa pada tahun 2019 terdapat sekitar 38 juta individu yang terinfeksi HIV-1 di seluruh dunia, dengan 1,7 juta kasus infeksi baru dan 690.000 kematian akibat *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) (1,2).

HIV-1 memasuki sel inang melalui reseptor CD4 dan ko-reseptor CCR5 atau CXCR4, kemudian terjadi fusi membran yang melepaskan kapsid virus ke sitoplasma. Di dalam nukleus inang, enzim *reverse transcriptase*—yang bertugas menyalin RNA menjadi DNA—

memanfaatkan transfer RNA inang sebagai primer. Hasil transkripsi balik ini diintegrasikan ke dalam genom inang oleh enzim *integrase* (3). Selanjutnya, proliferasi virus mengakibatkan penipisan sel T CD4 sehingga respons imun inang menurun drastis dan meningkatkan risiko infeksi oportunistik seperti tuberkulosis, kandidiasis, dan flora normal tubuh (4).

Pasien yang patuh menjalani terapi antiretroviral (*antiretroviral therapy*, ART) umumnya dapat menekan viremia plasma dalam tubuh (5). Akan tetapi, ART bersifat supresif, bukan kuratif; penghentian terapi sering menyebabkan lonjakan kembali (*rebound*) kadar virus (6,7). Untuk mengurangi efek samping jangka panjang dan potensi resistensi, berbagai penelitian telah

mengeksplorasi pendekatan alternatif yang mampu mempertahankan penekanan viremia tanpa bergantung sepenuhnya pada ART (8,9).

Salah satu inovasi terbaru adalah pengembangan *monoclonal antibodies* (mAb)—antibodi buatan yang dihasilkan dari sel B spesifik antigen—yang terbukti berhasil digunakan pada terapi kanker dan penyakit autoimun (10,11). Dengan kemajuan metode penyortiran sel B dan kloning gen antibodi, ditemukan pula *broadly neutralizing antibodies* (bNAbs), yaitu antibodi dengan spektrum netralisasi luas terhadap berbagai varian HIV-1 (12).

Mekanisme kerja bNAbs berfokus pada glikoprotein *envelope* (Env), sebuah trimer glikosilasi yang terdiri atas subunit gp120 dan gp41, yang membentuk “spike” pada permukaan virus dan berperan dalam penetrasi sel inang (13). Protein Env ini merupakan struktur utama yang berperan dalam penetrasi virus ke sel inang melalui permukaan membran virus. bNAbs dirancang untuk mengenali keragaman antigenik Env yang tinggi. Meskipun berbagai upaya telah dilakukan, hingga saat ini belum tersedia vaksin berbasis Env yang mampu menginduksi produksi bNAbs, antara lain akibat fleksibilitas konformasi, variabilitas urutan, dan perlindungan glikan pada trimer Env (14).

Tanpa tersedianya vaksin atau agen terapeutik yang mampu membersihkan reservoir virus persisten, strategi penekanan viremia jangka panjang saat ini masih mengandalkan penggunaan obat antiretroviral jangka panjang dan/atau bNAbs *long-acting* (15,16). Pemberian bNAbs selain dapat menetralkan virus secara langsung, mereka juga merekrut komponen

sistem imun inang dan memiliki waktu paruh yang lebih lama dibandingkan ART (17,18).

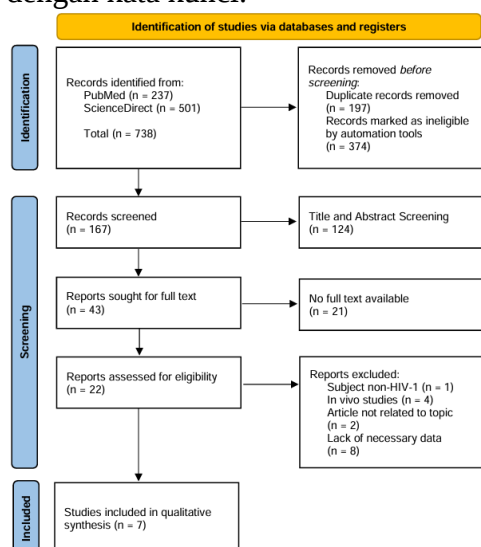
Penggunaan bNAbs tunggal pada individu dengan HIV-1 dalam konteks penghentian pengobatan analitis telah menunjukkan keberhasilan yang terbatas karena adanya virus yang resisten terhadap antibodi yang sudah ada sebelumnya dan/atau yang baru muncul (19). Untuk mengatasi ini, pendekatan kombinasi yang melibatkan penggunaan dua/lebih bNAbs yang menargetkan epitope berbeda pada Env—menunjukkan hasil yang lebih menjanjikan dalam memperluas spektrum netralisasi (20,21). Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk menyelidiki lebih lanjut efektivitas yang mencakup profil efikasi dan keamanan pengobatan HIV-1 dengan kombinasi bNAbs terhadap penekanan viremia plasma HIV-1.

2. METODE

Studi ini menggunakan metode tinjauan literatur dengan penelusuran artikel ilmiah melalui dua basis data utama, yaitu PubMed dan ScienceDirect. Strategi pencarian artikel dilakukan dengan memakai kombinasi beberapa *Medical Subject Headings* (MeSH) *terms* berikut: “bNAbs” OR “broadly neutralizing antibodies” OR “monoclonal antibodies” AND “combination” OR “double” OR “triple” OR “quadruple” AND “HIV-1” OR “HIV-1 infection” OR “human immunodeficiency virus type 1” OR “acquired immunodeficiency syndrome” OR “AIDS”.

Proses seleksi artikel dilakukan secara sistematis mengikuti pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic*

Reviews and Meta-Analyses), dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi (Gambar 1). Kriteria inklusi pada studi ini meliputi: studi *clinical trials* pada manusia, artikel-artikel yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir, menggunakan bahasa Inggris, serta tersedia dalam bentuk *full text*. Sedangkan kriteria eksklusinya meliputi: studi *in vivo*, *in vitro*, artikel review, case report, case series, artikel yang tidak dapat diakses, dan artikel yang tidak relevan dengan kata kunci.



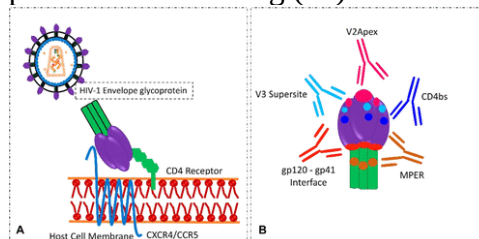
Gambar 1. Diagram alir PRISMA

Pada tahap identifikasi, diperoleh 738 artikel dari PubMed (237) dan ScienceDirect (501), dengan 197 artikel dihapus karena duplikasi. Setelah penyaringan otomatis, tersisa 167 artikel untuk skrining judul dan abstrak, menghasilkan 43 artikel yang ditinjau teks lengkapnya. Sebanyak 21 artikel tidak tersedia dalam bentuk *full text*, sehingga 22 artikel dievaluasi kelayakannya. Setelah eksklusi terhadap artikel yang tidak relevan, subjek non-HIV-1, studi *in vivo*, dan kurang data, diperoleh 7 artikel yang memenuhi kriteria untuk analisis lebih lanjut.

3. PEMBAHASAN

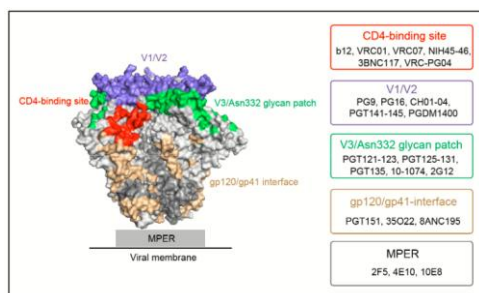
Mekanisme Patogenesis HIV-1 dan Pengenalan bNAbs

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* tipe 1 (HIV-1) dimulai ketika glikoprotein amplop (*envelope*) Env gp160 pada permukaan virus berikatan dengan reseptor CD4 sel inang, disusul dengan perubahan konformasi yang menyebabkan keterikatan ko-reseptor CCR5 atau CXCR4 serta fusi membran sel host (Gambar 1) (22). Enzim furin inang memotong gp160 secara proteolitik menjadi subunit gp120 dan gp41 untuk media penetrasi ke sel inang (23).



Gambar 1. Mekanisme patogenesis infeksi HIV-1 (22)

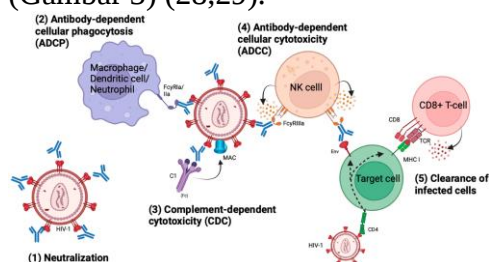
Neutralizing Antibodies (nAbs) bekerja dengan menargetkan Env dengan menghambat interaksi antara reseptor CD4 dan ko-reseptor CCR5 atau CXCR4, menstabilkan konformasi pra-fusi untuk mencegah fusi membran, serta memicu degradasi Env oleh sistem komplemen atau fagosit (24,25). Sebagian besar penderita HIV-1 awalnya memproduksi nAbs strain-spesifik yang hanya efektif menetralkan varian virus tertentu. Setelah beberapa tahun, individu yang terinfeksi HIV-1 dapat mengembangkan nAbs menjadi *broadly neutralizing antibodies* (bNAbs) yang mampu melakukan netralisasi dalam spektrum yang lebih luas (26). bNAbs dapat diklasifikasikan menjadi lima subkelas, berdasarkan epitop pengenalannya (Gambar 2) (13,27).



Gambar 2. Pengenalan epitope HIV oleh bNAbs (13)

Mekanisme Kerja bNAbs

Karakteristik utama dari antibodi terletak pada kemampuannya untuk menetralkan patogen melalui domain variabelnya, yaitu domain Fv. Pengikatan domain Fv secara efektif menghambat infeksi HIV-1 ke sel CD4+. Selain itu, antibodi juga memberikan efek antiviral melalui domain konstan, yaitu domain Fc, yang memungkinkan fagositosis dan pembunuhan oleh sel efektor melalui opsonisasi. Dengan melabeli virion bebas atau sel terinfeksi yang mengekspresikan Env, antibodi memfasilitasi pengenalan oleh sel efektor, memicu *antibody dependent cellular phagocytosis* (ADCP), *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), dan *complement dependent cytotoxicity* (CDC) (Gambar 3) (28,29).



Gambar 3. Mekanisme efektor bNAbs(30)

Penggunaan bNAbs diketahui dapat membantu membersihkan reservoir virus HIV-1 karena kemampuannya menargetkan daerah konservasi (epitop yang kurang bervariasi) pada glikoprotein Env. Antibodi ini juga mampu menembus lapisan glikan pada permukaan HIV-1, sehingga meningkatkan afinitas

pengikatan terhadap Env dan memperkuat aktivasi sistem imun untuk menghancurkan virus maupun sel terinfeksi (30).

Perkembangan Penggunaan bNAbs sebagai Terapi HIV-1

Penelitian awal pada tahun 1990-an mengidentifikasi *monoclonal antibodies* (mAbs) pertama yang mampu menetralkan HIV-1 (31). Meskipun antibodi tersebut menunjukkan potensi netralisasi, namun penelitian lanjutan pada manusia menghasilkan efikasi yang kurang optimal. Seiring waktu, kemajuan teknologi, terutama melalui teknik kloning dan sekuensing antibodi dari sel tunggal, memungkinkan isolasi serta pengembangan klinis bNAbs yang memiliki cakupan netralisasi lebih luas dan efikasi terapeutik yang lebih baik (15). Pendekatan ini berbeda dengan ART, yang menargetkan replikasi virus; bNAbs menetralkan partikel virus bebas dan mengeliminasi sel terinfeksi melalui mekanisme efektor yang dimediasi reseptor Fc (13).

Salah satu contoh agen yang dikembangkan adalah Ibalizumab (iMab), yaitu mAbs anti-CD4 generasi pertama yang bekerja dengan mencegah interaksi antara gp120 dan reseptor CD4, untuk menghambat masuknya HIV-1 ke dalam sel inang (32). Uji klinis terhadap iMab menunjukkan profil keamanan dan efektivitas yang baik, meskipun terdapat laporan mengenai perkembangan resistensi virus (33).

Beberapa mAbs lain seperti 2G12, 2F5, 4E10, VRC01, dan 3BNC117 telah diuji secara klinis dengan menunjukkan variasi dalam hal efektivitas dan keamanan pada individu terinfeksi HIV-1 (34,35). Uji klinis pertama yang melibatkan

penghentian terapi antiretroviral secara analitik (*analytical treatment interruption*, ATI) dan transfer pasif antibodi tunggal seperti VRC01 serta 3BNC117, menunjukkan bahwa penggunaan bNAbs mampu menekan kadar viremia plasma meskipun tidak semua peserta bisa mempertahankan kontrol jangka panjang terhadap infeksi (19,36).

Studi lanjutan yang melibatkan tiga kali pemberian kombinasi dua bNAbs, yaitu 3BNC117 dan 10-1074, selama enam minggu, memperlihatkan penurunan kadar virus plasma secara signifikan setelah penghentian ART pada pasien HIV-1 (17). Hasil-hasil tersebut membuka peluang untuk pengembangan uji klinis berikutnya yang berfokus pada evaluasi dampak jangka panjang kombinasi bNAbs untuk menekan kadar viremia, pengurangan reservoir virus, dan modulasi sistem imun pada individu yang terinfeksi HIV-1.

Kombinasi bNAbs sebagai Strategi untuk Meningkatkan Efikasi Terapi HIV-1

Variasi urutan dari HIV-1 Env merupakan tantangan besar dalam strategi imunisasi pasif menggunakan bNAbs, karena individu dapat terpapar oleh virus yang beragam dengan sensitivitas netralisasi yang berbeda (37). Selain itu, pola resistensi spesifik terhadap beberapa bNAbs dapat menyulitkan penggunaannya di wilayah geografis tertentu yang didominasi oleh subtipe HIV-1 tertentu. Sebagai contoh, klade CRF01_AE merupakan subtipe utama yang beredar di Asia Tenggara, di mana virus dari klade ini menunjukkan tingkat resistensi tinggi terhadap bNAbs yang menargetkan epitop V3-glikan, seperti PGT121 dan 10-1074 (38). Virus dari klade B

juga diketahui memiliki tingkat resistensi yang lebih tinggi terhadap bNAbs yang menargetkan epitop V2-glikan dibandingkan dengan virus dari klade C. Oleh karena itu, strategi imunisasi pasif berbasis bNAbs diperkirakan memerlukan kombinasi beberapa antibodi untuk memperluas cakupan dan potensi netralisasi terhadap isolat virus yang beragam serta mencegah timbulnya resistensi (39).

Kombinasi *double*, *triple*, dan *quadruple* dari bNAbs telah digunakan untuk meningkatkan netralisasi virus secara signifikan dibandingkan dengan pemberian bNAbs tunggal (40). Beberapa studi terbaru menyatakan adanya potensi kombinasi bNAbs untuk mencapai penekanan viremia jangka panjang pada individu yang terinfeksi HIV-1 (Lampiran 1). Kombinasi bNAbs dari kelas berbeda diketahui dapat memperkuat kemampuan netralisasi virus serta memberikan efek tambahan dalam mengendalikan evolusi virus. Misalnya, kombinasi 3BNC117 dan 10-1074 terbukti lebih efektif dalam menekan viremia dibandingkan dengan penggunaan bNAbs tunggal (17,21,41,42). Studi juga menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat menunda *rebound* virus secara signifikan hingga 21 minggu pada pasien HIV-1 dengan viremia terkontrol, serta menunda rebound hingga tiga bulan pada individu dengan viremia aktif (17,41).

Penelitian lain yang melibatkan kombinasi tiga bNAbs serta studi pada pasien anak juga mendokumentasikan keberhasilan dalam mempertahankan penekanan virus dan menunda rebound virus pada individu yang sensitif terhadap bNAbs (20,43). Studi terbaru yang menggunakan kombinasi bNAbs

modifikasi berupa 3BNC117-LS dan 10-1074-LS—varian dengan waktu paruh diperpanjang—juga menunjukkan kemampuan menekan viremia selama 26 minggu, dengan efek samping yang minimal (44).

Limitasi Studi dan Prospek bnAbs untuk Terapi HIV di Masa Depan

Penggunaan kombinasi bnAbs optimal beserta dosisnya dapat bervariasi sesuai indikasi klinis. Indikasi pencegahan infeksi HIV-1 memerlukan kombinasi dua hingga tiga bnAbs untuk mencapai kapasitas netralisasi yang memadai (45). Namun, untuk indikasi terapeutik membutuhkan dosis bnAbs lebih tinggi guna mengatasi keragaman varian virus, baik yang bereplikasi aktif maupun yang tersimpan dalam reservoir laten (19).

Identifikasi profil sensitivitas bnAbs pada pasien HIV-1 berguna dalam merancang kombinasi antibodi yang paling efektif, mirip metode genotipisasi yang digunakan untuk optimasi regimen ART kombinasi. Namun demikian, penentuan fenotip sensitivitas virus terhadap bnAbs pada pasien memerlukan biaya tinggi, prosedur laboratorium yang kompleks, serta berisiko gagal mendeteksi varian virus minor yang telah resisten sejak awal (46,47).

Sebagai alternatif, strategi untuk pengembangan masa depan dapat menggunakan pemodelan prediktif berdasarkan sekuensing *Env quasispecies* pasien untuk menentukan pola sensitivitas bnAbs dan mengoptimalkan kombinasi *cocktails*. Namun, kombinasi regimen bnAbs tersebut akan memiliki kompleksitas tambahan dalam manufaktur, pengembangan produk, dan implementasi klinis yang perlu diatasi (48,49). Hal ini termasuk profil farmakokinetik khas pada

setiap bnAbs yang dapat menimbulkan tantangan dalam formulasi dan pengiriman, untuk mempertahankan kadar semua antibodi tetap optimal (12).

Hasil studi *review* dari Rai dan Chun, 2022 juga melaporkan terkait beberapa kelemahan dari penggunaan bnAbs dibanding ART konvensional adalah bahwa sebagian besar individu yang terinfeksi membawa reservoir virus yang resisten terhadap antibodi yang sudah ada sebelumnya (9). Sebagian besar individu yang terinfeksi HIV-1 menyimpan reservoir virus yang telah resisten terhadap satu atau lebih bnAbs yang saat ini tersedia. Dalam beberapa studi terdahulu, peserta tidak diskriminasi terlebih dahulu terhadap keberadaan virus resisten sebelum pemberian bnAbs. Akibatnya, individu yang telah memiliki resistensi terhadap salah satu dari dua bnAbs yang diberikan, gagal menekan viremia plasma secara berkelanjutan.

Untuk mengatasi hal tersebut, pengembangan metode skrining yang andal, berkapasitas tinggi (*high-throughput*), dan relevan secara klinis menjadi sangat penting. Tujuannya adalah untuk mengidentifikasi individu dengan reservoir HIV-1 yang resisten sebelum mereka diikuti dalam protokol terapi bnAbs. Di masa mendatang, kombinasi bnAbs generasi baru yang memiliki cakupan netralisasi lebih luas, kemanjuran antivirus lebih tinggi, serta waktu paruh yang lebih panjang, diharapkan dapat memberikan efek terapeutik yang lebih optimal. Pendekatan ini berpotensi menghasilkan imunitas jangka panjang dan mengurangi beban penggunaan obat pada pasien HIV-1.

4. KESIMPULAN

Broadly neutralizing antibodies (bNAbs) telah menunjukkan efikasi dan keamanan yang menjanjikan dalam uji klinis sebagai terapi infeksi HIV-1. Kombinasi bNAbs efektif menekan viremia plasma serta mencegah timbulnya resistensi virus. Penelitian lanjutan perlu difokuskan pada peningkatan profil farmakokinetik, seperti perpanjangan waktu paruh dan optimalisasi domain reseptor Fc, guna memperkuat aktivasi fungsi efektor imun, termasuk *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC). Selain itu, uji klinis berskala besar juga diperlukan untuk memperkuat bukti ilmiah dan mendukung penerapan terapi bNAbs secara luas pada populasi pasien yang beragam.

DAFTAR PUSTAKA

1. Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health*. 2021 Sep;11(3):296–301.
2. WHO. HIV data and statistics [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>
3. Swinkels HM, Justiz Vaillant AA, Nguyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/>
4. Wong K, Nguyen J, Blair L, Banjanin M, Grewal B, Bowman S, et al. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus-Mycobacterium tuberculosis Co-Infection. *J Clin Med*. 2020 Nov;9(11):3575.
5. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet*. 2013 Nov 2;382(9903):1525–33.
6. Chun TW, Moir S, Fauci AS. HIV reservoirs as obstacles and opportunities for an HIV cure. *Nat Immunol*. 2015 Jun;16(6):584–9.
7. Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*. 2019 Dec;576(7787):397–405.
8. Chun TW, Eisinger RW, Fauci AS. Durable Control of HIV Infection in the Absence of Antiretroviral Therapy: Opportunities and Obstacles. *JAMA*. 2019 Jul 2;322(1):27–8.
9. Rai MA, Chun T. Combination anti-HIV antibodies to achieve antiretroviral therapy-free virological suppression in infected individuals. *Clin Transl Med*. 2022 Sep 13;12(9):e1057.
10. Kumar D, Gauthami S, Bayry J, Kaveri SV, Hegde NR. Antibody Therapy: From Diphtheria to Cancer, COVID-19, and Beyond. *Monoclon Antibodies Immunodiagn Immunother*. 2021 Apr;40(2):36–49.
11. Walker LM, Burton DR. Passive immunotherapy of viral infections: “super-antibodies” enter the fray. *Nat Rev Immunol*. 2018 May;18(5):297–308.
12. Walsh SR, Seaman MS. Broadly Neutralizing Antibodies for HIV-1 Prevention. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2024 Jul 5];12. Available from:

- <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.712122/full>
13. Zhang Z, Li S, Gu Y, Xia N. Antiviral Therapy by HIV-1 Broadly Neutralizing and Inhibitory Antibodies. *Int J Mol Sci.* 2016 Nov 18;17(11):1901.
 14. Gils MJ van, Sanders RW. Broadly neutralizing antibodies against HIV-1: templates for a vaccine. *Virology.* 2013 Jan 5;435(1):46–56.
 15. Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Med.* 2019 Apr;25(4):547–53.
 16. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1112–23.
 17. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, Pai JA, Butler AL, Millard K, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature.* 2018 Sep;561(7724):479–84.
 18. Nishimura Y, Gautam R, Chun TW, Sadjadpour R, Foulds KE, Shingai M, et al. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. *Nature.* 2017 Mar 23;543(7646):559–63.
 19. Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, Kreider EF, Lu CL, Lorenzi JCC, et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. *Nature.* 2016 Jul 28;535(7613):556–60.
 20. Julg B, Stephenson KE, Wagh K, Tan SC, Zash R, Walsh S, et al. Safety and antiviral activity of triple combination broadly neutralizing monoclonal antibody therapy against HIV-1: a phase 1 clinical trial. *Nat Med.* 2022;28(6):1288–96.
 21. Sneller MC, Blazkova J, Justement JS, Shi V, Kennedy BD, Gittens K, et al. Combination anti-HIV antibodies provide sustained virologic suppression. *Nature.* 2022 Jun;606(7913):375–81.
 22. Kumar S, Singh S, Luthra K. An Overview of Human Anti-HIV-1 Neutralizing Antibodies against Diverse Epitopes of HIV-1. *ACS Omega.* 2023 Feb 15;8(8):7252–61.
 23. Stephenson KE, Barouch DH. Broadly Neutralizing Antibodies for HIV Eradication. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13:31–7.
 24. Griffith SA, McCoy LE. To bnAb or Not to bnAb: Defining Broadly Neutralising Antibodies Against HIV-1. *Front Immunol.* 2021 Oct 19;12:708227.
 25. Wang H, Gristick HB, Scharf L, West AP, Galimidi RP, Seaman MS, et al. Asymmetric recognition of HIV-1 Envelope trimer by V1V2 loop-targeting antibodies. *eLife.* 2017;6:e27389.
 26. McCoy LE, McKnight Á. Lessons learned from humoral responses of HIV patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 May;12(3):195–202.
 27. West AP, Scharf L, Scheid JF, Klein F, Bjorkman PJ, Nussenzweig MC. Structural insights on the role of antibodies in HIV-1 vaccine and therapy. *Cell.* 2014 Feb 13;156(4):633–48.
 28. Irani V, Guy AJ, Andrew D, Beeson JG, Ramsland PA, Richards JS. Molecular properties

- of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. *Mol Immunol.* 2015 Oct;67(2 Pt A):171–82.
29. Bruel T, Guivel-Benhassine F, Amraoui S, Malbec M, Richard L, Bourdic K, et al. Elimination of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies. *Nat Commun.* 2016 Mar 3;7(1):10844.
 30. Thavarajah JJ, Hønge BL, Wejse CM. The Use of Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs) in HIV-1 Treatment and Prevention. *Viruses.* 2024 Jun;16(6):911.
 31. Gama L, Koup RA. New-Generation High-Potency and Designer Antibodies: Role in HIV-1 Treatment. *Annu Rev Med.* 2018 Jan 29;69:409–19.
 32. Hou W, Fang C, Liu J, Yu H, Qi J, Zhang Z, et al. Molecular insights into the inhibition of HIV-1 infection using a CD4 domain-1-specific monoclonal antibody. *Antiviral Res.* 2015 Oct;122:101–11.
 33. Pace CS, Fordyce MW, Franco D, Kao CY, Seaman MS, Ho DD. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2013 Jan 1;62(1):1–9.
 34. Lu CL, Murakowski DK, Bournazos S, Schoofs T, Sarkar D, Halper-Stromberg A, et al. Enhanced clearance of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies against HIV-1 in vivo. *Science.* 2016 May 20;352(6288):1001–4.
 35. Pegu A, Yang Z yong, Boyington JC, Wu L, Ko SY, Schmidt SD, et al. Neutralizing antibodies to HIV-1 envelope protect more effectively in vivo than those to the CD4 receptor. *Sci Transl Med.* 2014 Jul 2;6(243):243ra88.
 36. Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, Justement JS, Overton ET, Petrone ME, et al. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption. *N Engl J Med.* 2016 Nov 24;375(21):2037–50.
 37. Kong R, Louder MK, Wagh K, Bailer RT, deCamp A, Greene K, et al. Improving neutralization potency and breadth by combining broadly reactive HIV-1 antibodies targeting major neutralization epitopes. *J Virol.* 2015 Mar;89(5):2659–71.
 38. Bricault CA, Yusim K, Seaman MS, Yoon H, Theiler J, Giorgi EE, et al. HIV-1 Neutralizing Antibody Signatures and Application to Epitope-Targeted Vaccine Design. *Cell Host Microbe.* 2019 Jan 9;25(1):59-72.e8.
 39. Doria-Rose NA, Bhiman JN, Roark RS, Schramm CA, Gorman J, Chuang GY, et al. New Member of the V1V2-Directed CAP256-VRC26 Lineage That Shows Increased Breadth and Exceptional Potency. *J Virol.* 2016 Jan 1;90(1):76–91.
 40. Wagh K, Bhattacharya T, Williamson C, Robles A, Bayne M, Garrity J, et al. Optimal Combinations of Broadly Neutralizing Antibodies for Prevention and Treatment of HIV-1 Clade C Infection. *PLOS Pathog.* 2016 Mar 30;12(3):e1005520.
 41. Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T,

- Pai JA, Nogueira L, Butler AL, et al. Safety and anti-viral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. *Nat Med*. 2018 Nov;24(11):1701–7.
42. Gaebler C, Nogueira L, Stoffel E, Oliveira TY, Breton G, Millard KG, et al. Prolonged viral suppression with anti-HIV-1 antibody therapy. *Nature*. 2022 Jun;606(7913):368–74.
 43. Shapiro RL, Ajibola G, Maswabi K, Hughes M, Nelson BS, Niesar A, et al. Broadly Neutralizing Antibody Treatment Maintained HIV Suppression in Children with Favorable Reservoir Characteristics in Botswana. *Sci Transl Med*. 2023 Jul 5;15(703):eadh0004.
 44. Eron JJ, Little SJ, Crofoot G, Cook P, Ruane PJ, Jayaweera D, et al. Safety of teropavimab and zinlirvimab with lenacapavir once every 6 months for HIV treatment: a phase 1b, randomised, proof-of-concept study. *Lancet HIV*. 2024 Mar;11(3):e146–55.
 45. Lorenzi JCC, Cohen YZ, Cohn LB, Kreider EF, Barton JP, Learn GH, et al. Paired quantitative and qualitative assessment of the replication-competent HIV-1 reservoir and comparison with integrated proviral DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 6;113(49):E7908–16.
 46. Hake A, Pfeifer N. Prediction of HIV-1 sensitivity to broadly neutralizing antibodies shows a trend towards resistance over time. *PLOS Comput Biol*. 2017 Oct 24;13(10):e1005789.
 47. Magaret CA, Benkeser DC, Williamson BD, Borate BR, Carpp LN, Georgiev IS, et al. Prediction of VRC01 neutralization sensitivity by HIV-1 gp160 sequence features. *PLoS Comput Biol*. 2019 Apr;15(4):e1006952.
 48. Kerwin BA, Bennett C, Brodsky Y, Clark R, Floyd JA, Gillespie A, et al. Framework Mutations of the 10-1074 bnAb Increase Conformational Stability, Manufacturability, and Stability While Preserving Full Neutralization Activity. *J Pharm Sci*. 2020 Jan;109(1):233–46.
 49. Patel A, Gupta V, Hickey J, Nightlinger NS, Rogers RS, Siska C, et al. Coformulation of Broadly Neutralizing Antibodies 3BNC117 and PGT121: Analytical Challenges During Preformulation Characterization and Storage Stability Studies. *J Pharm Sci*. 2018 Dec;107(12):3032–46.

LAMPIRAN 1. KARAKTERISTIK HASIL STUDI

Penulis	Tahun	bNAbs	Populasi	Kesimpulan
Bar-On et al. (41)	2018	3BNC117 + 10-1074	Pasien HIV-1 yang telah dan/atau tidak menjalani ART, n = 7	Studi ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi bNAbs dengan dosis 30 mg/kg tidak menyebabkan efek samping yang berarti. Pada empat orang yang virusnya sensitif terhadap kedua antibodi, terapi ini mengurangi rata-rata virus HIV-1 sebanyak 2,05 kali lipat selama tiga bulan setelah infusi pertama. Tidak ada yang mengalami resistensi terhadap kedua antibodi ini.
Mendoza et al. (17)	2018	3BNC117 + 10-1074	Pasien HIV-1 yang menjalani ART, n = 11	Studi ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi bNAbs dengan dosis 30 mg/kg ditoleransi dengan baik dan berhasil menekan virus HIV-1 selama 15-30 minggu pada individu dengan reservoir virus yang sensitif terhadap antibodi tersebut.
Gaebler et al. (42)	2022	3BNC117 + 10-1074	Pasien HIV-1 yang telah dan/atau tidak menjalani ART, n = 17	Studi ini menunjukkan bahwa 13 dari 17 (76%) pasien HIV-1 mencapai penekanan virologis selama 20 minggu setelah pemberian kombinasi bNAbs dengan dosis 30 mg/kg. Namun, pada mereka yang mencapai penekanan virologis jangka panjang, virus kembali muncul ketika konsentrasi serum salah satu bNAbs turun di bawah level terapeutik yang diperlukan (10µg/ml).
Sneller et al. (21)	2022	3BNC117 + 10-1074	Pasien HIV-1 yang menjalani ART, n = 14 Pasien HIV-1 yang tidak menjalani ART, n = 5	Studi ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi bNAbs dengan dosis 30 mg/kg mampu mempertahankan penekanan lengkap viremia plasma hingga 43 minggu setelah penghentian pengobatan analitik. Hasil yang serupa terlihat pada peserta studi yang belum pernah menerima ART, tetapi memiliki virus sensitif.

Julg et al. (20)	2022	VRC07-523LS + PGDM1400 + PGT121	Pasien dengan HIV-1 negatif, n = 24 Pasien HIV-1 yang tidak menjalani ART, n = 5	Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa PGDM1400 yang diberikan secara intravena aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada dosis hingga 30 mg/kg, baik saat diberikan sendiri maupun dalam kombinasi dengan PGT121 dan VRC07-523LS. Satu kali infus intravena dengan dosis 20 mg/kg dari masing-masing dari ketiga antibodi ini mengurangi tingkat RNA HIV-1 plasma pada individu dengan viremia; namun, virus kembali muncul pada semua partisipan dalam waktu median 20 hari setelah mencapai titik bawah ambang terapeutik.
Shapiro et al. (43)	2023	VRC01LS + 10-1074	Pasien anak dengan HIV-1 yang telah menjalani ART sebelum usia 7 hari n = 25	Sebanyak 11 dari 25 anak (44%) berhasil menekan viremia plasma HIV-1 selama 24 minggu dengan kombinasi bNAbs. Empat belas anak lainnya (56%) mengalami peningkatan viremia dalam 4 minggu setelah pengobatan. Studi ini juga menunjukkan bahwa anak-anak yang memiliki provirus HIV-1 yang rentan terhadap 10-1074, reservoir DNA HIV-1 yang lebih rendah di sel mononuklear darah tepi, penekanan viral yang berkelanjutan sepanjang masa awal kehidupan, serta hasil negatif kualitatif PCR DNA HIV-1 dan serologi HIV-1 negatif pada awal studi, cenderung mempertahankan penekanan virus saat hanya menggunakan bNAbs.
Eron et al. (44)	2024	3BNC117-LS + 10-1074-LS	Pasien HIV-1 yang menjalani ART, n = 21	Studi ini menunjukkan bahwa kombinasi bNAbs yang digunakan (dalam dosis 10 mg/kg atau 30 mg/kg) ditoleransi dengan baik tanpa efek samping serius. HIV-1 tetap terkendali selama setidaknya 26 minggu. Dua kejadian adverse (grade 3) terjadi, yaitu eritema dan selulitis di tempat suntikan, yang semuanya telah membaik. Hanya satu peserta yang mengalami rebound virus, akan tetapi dapat berhasil ditangani menggunakan ART.