

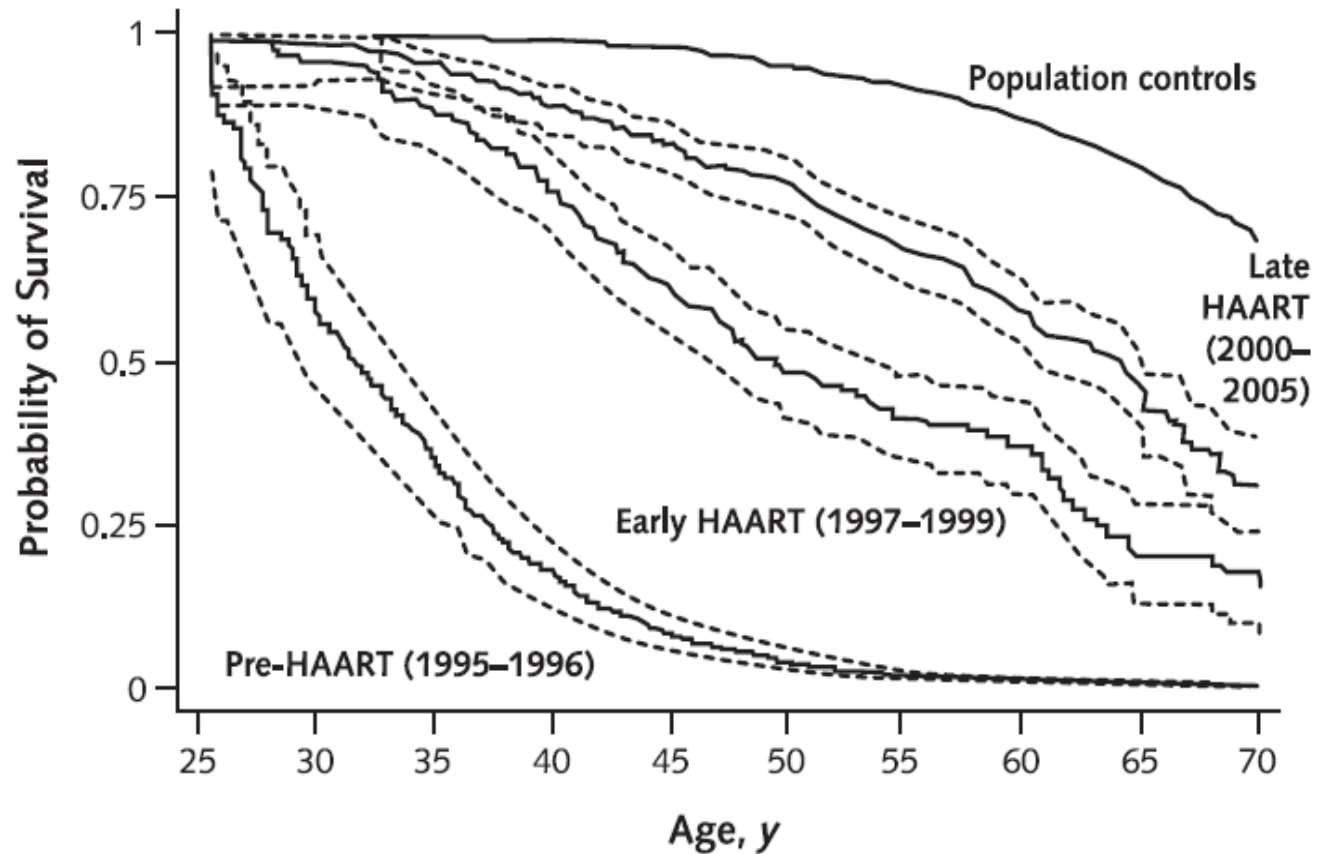


HIV και Μικροβίωμα

**ΜΗΝΑ ΨΥΧΟΓΥΙΟΥ
ΑΝΑΠΛ.ΚΑΘ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
Α΄ΠΚ, ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

Οι HIV ασθενείς υπό HAART έχουν βραχύτερη επιβίωση από τους HIV αρνητικούς μάρτυρες

Figure. Survival from age 25 years.



Η επιβίωση των ασθενών που ζουν με τον HIV σχετίζεται με...





“the ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic microorganisms that literally share our body space and have been all but ignored as determinants of health and disease.”

Laureate Joshua Lederberg

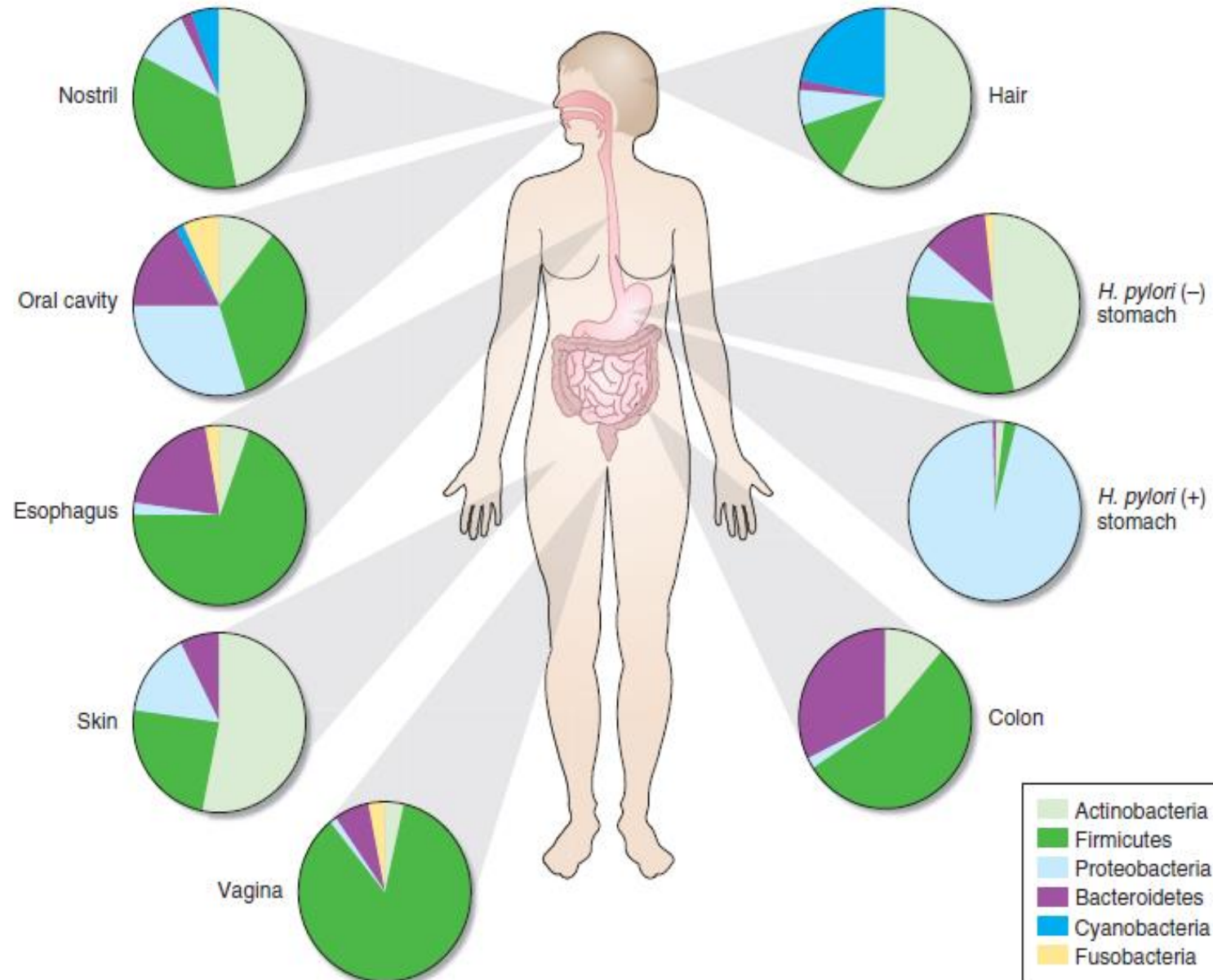


Ο HIV επηρεάζει το μικροβίωμα;

Αν ναι, πώς το μικροβίωμα ή η αλλαγή του επηρεάζει τη φυσική πορεία της HIV λοίμωξης και τη ζωή γενικότερα του ατόμου που ζει με τον HIV;

Η HAART μπορεί να επηρεάσει την ομοιοστασία του εντέρου προς το «φυσιολογικό»;

Σύσταση μικροβιώματος ανά ανατομική θέση



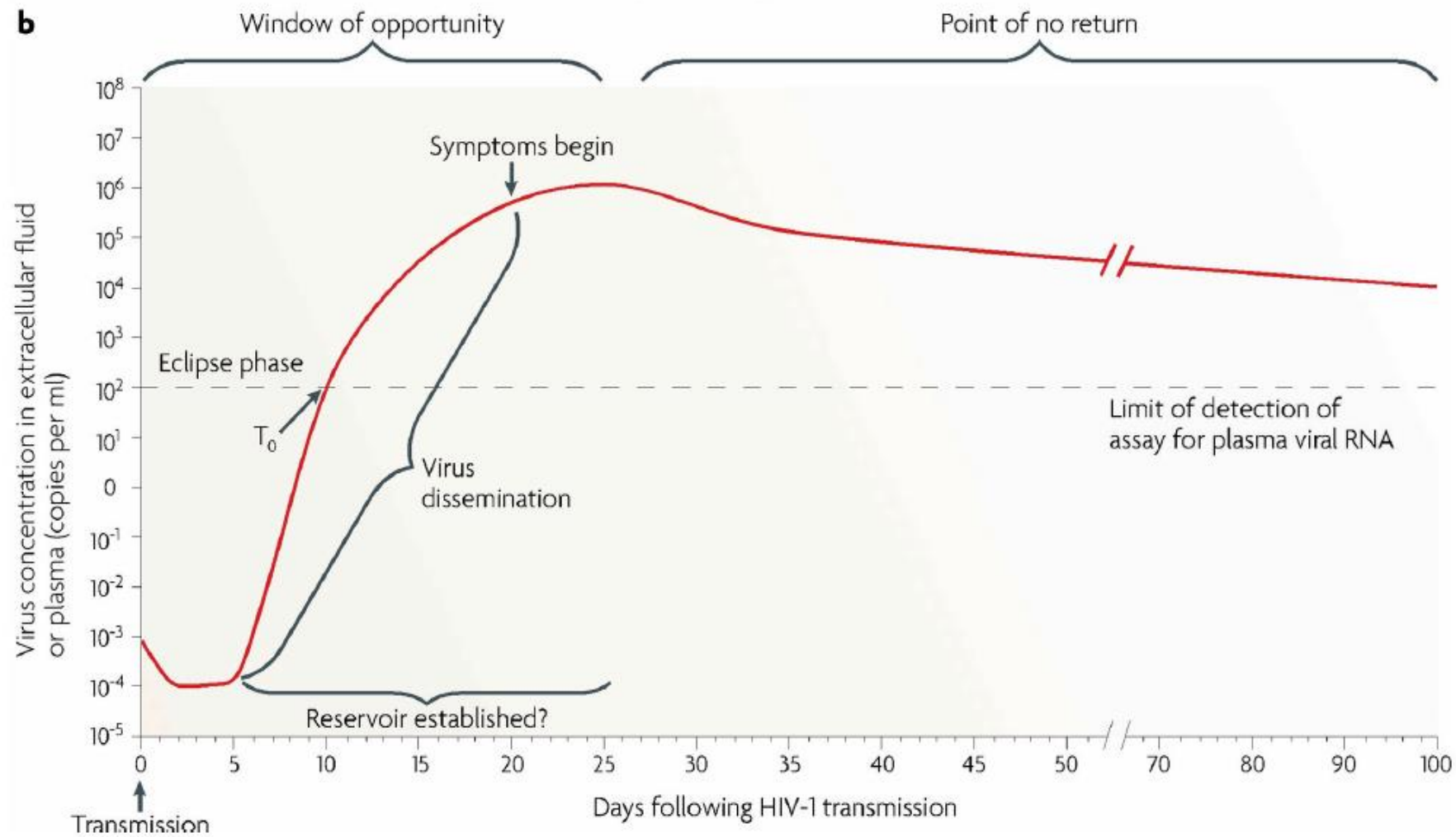
Μικροβίωμα και ανοσία

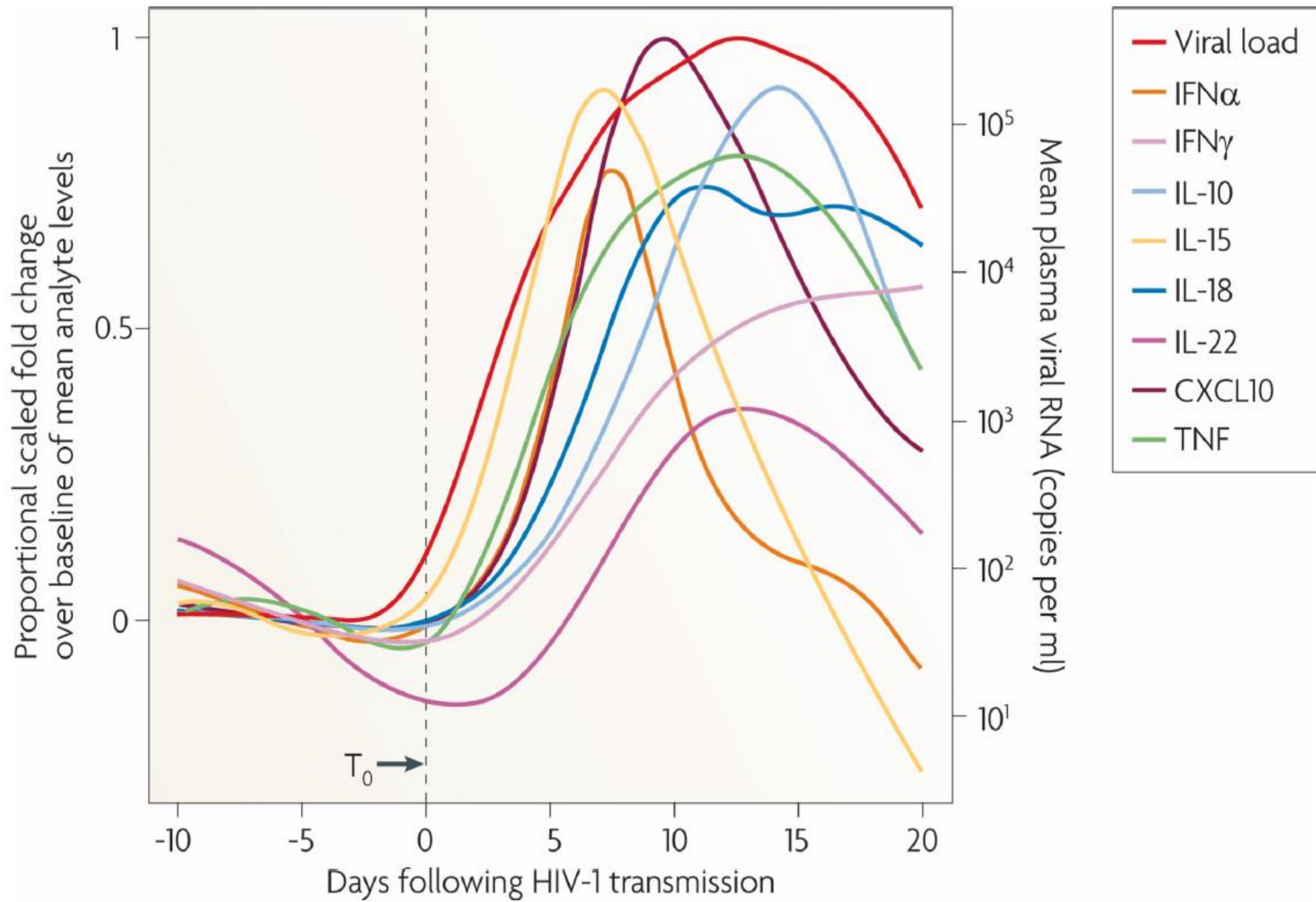
- Ο αποικισμός με συμβιωτικούς μικροοργανισμούς αρχίζει αμέσως μετά τη γέννηση
 - Ο αποικισμός φτάνει στη μέγιστη ποικιλότητα του κατά την εφηβική ηλικία και παραμένει αδρά σταθερός στην υπόλοιπη ζωή
 - Στο γήρας η ποικιλότητα μειώνεται και το μικροβίωμα γίνεται περισσότερο ασταθές
 - Το ανοσοποιητικό μας σύστημα (φυσική και επίκτητη ανοσία) χρειάζεται μικροβιακές αλληλεπιδράσεις για την ανάπτυξη του. Οι μικροβιακές κοινότητες που αποικίζουν τον ανθρώπινο μικροοργανισμό φαίνεται να έχουν ενεργό ρόλο στην ανοσιακή απόκριση
 - Τα συμβιωτικά βακτήρια συμμετέχουν στην εκπαίδευση και στη λειτουργική ρύθμιση του ανοσοποιητικού. Το μικροβίωμα προετοιμάζει τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ώστε να ανταποκριθούν ταχέως στην παρουσία παθογόνων
-

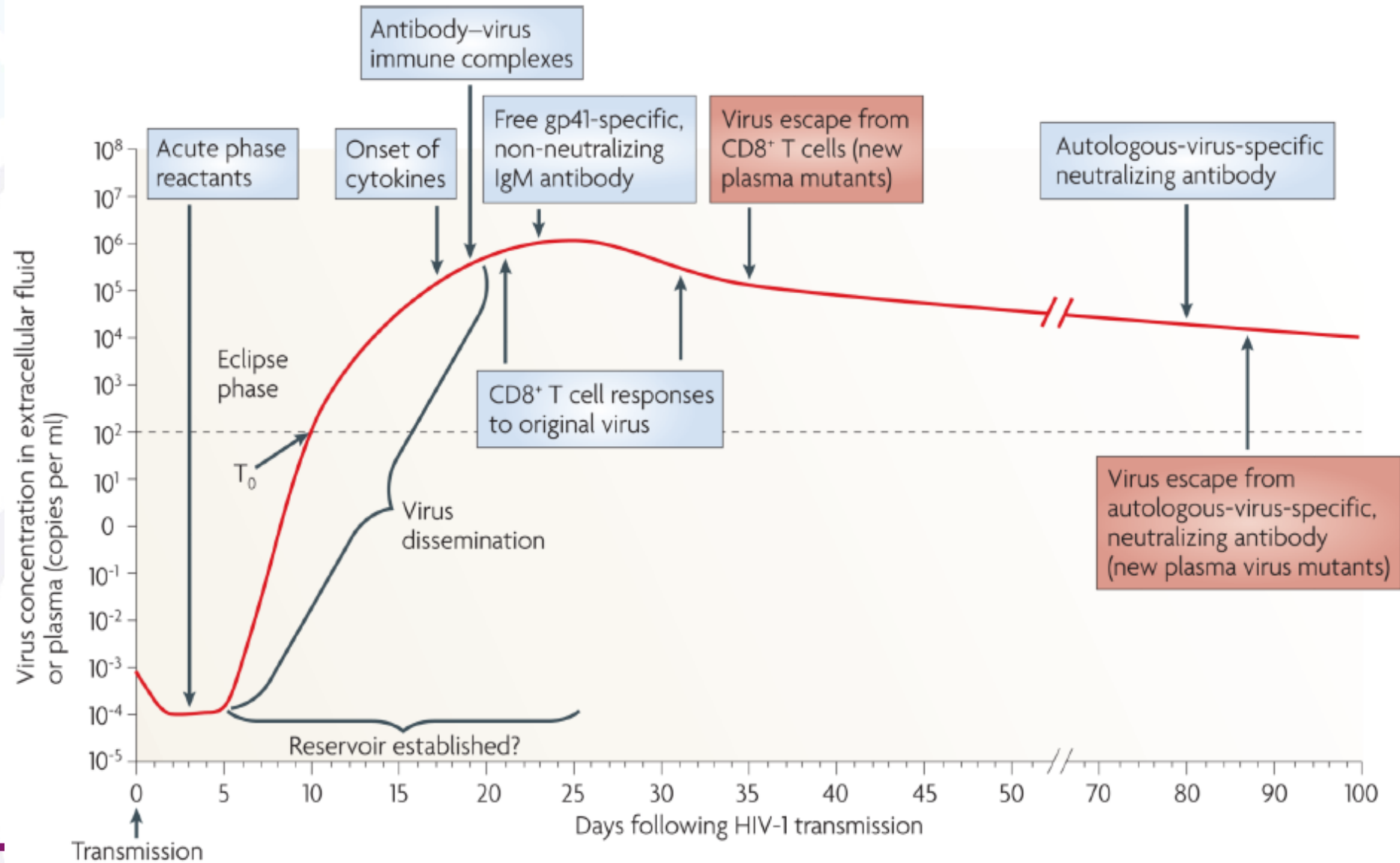
Μικροβίωμα και ανοσία

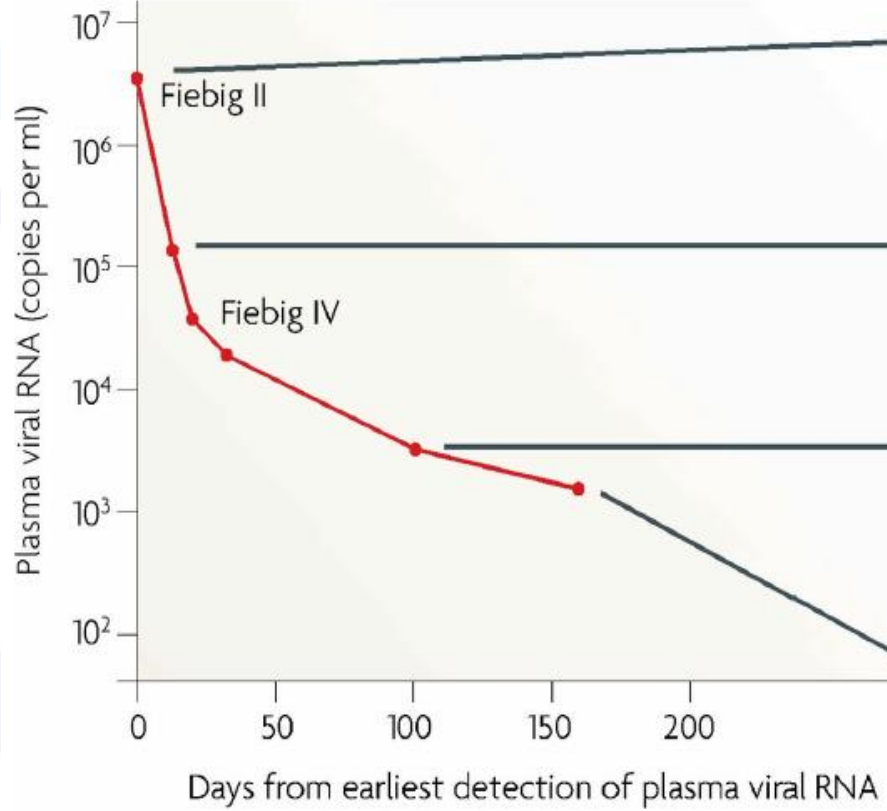
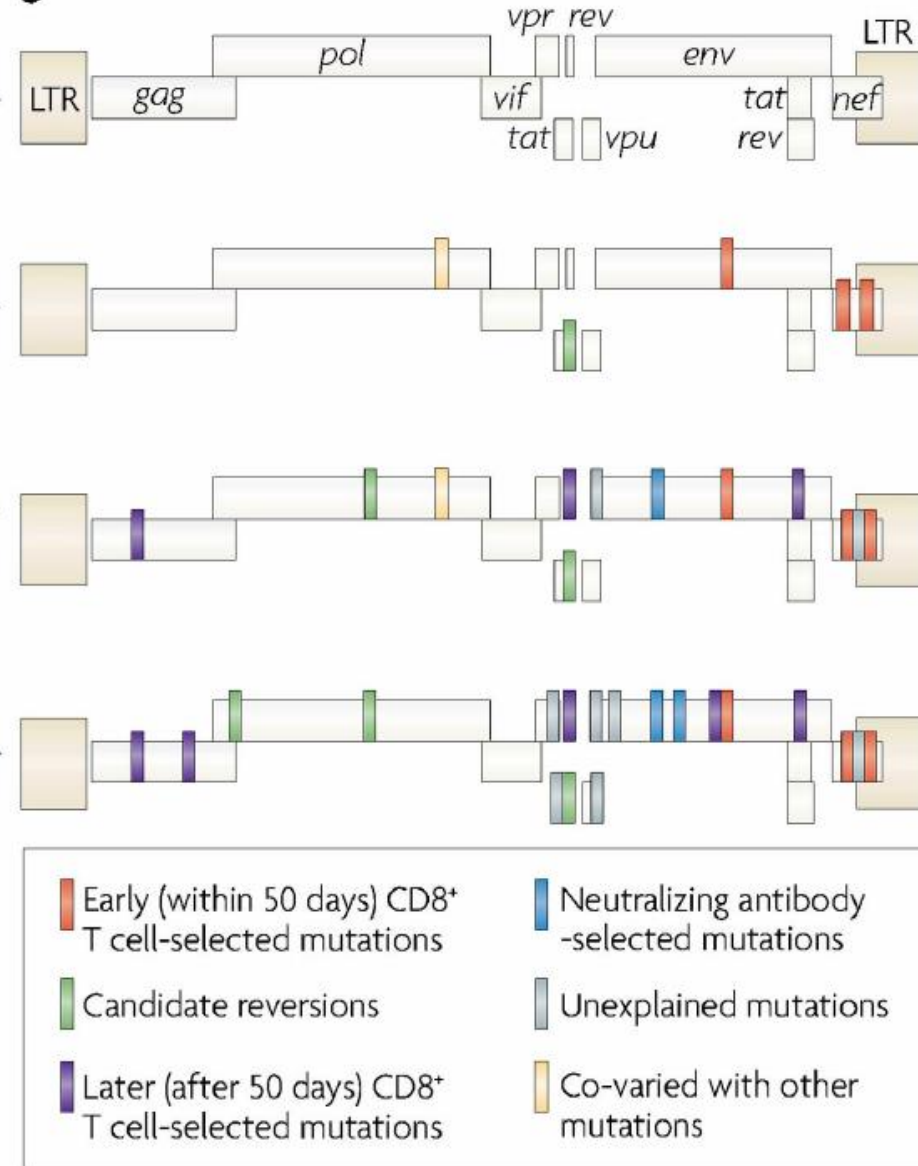
- Τα συμβιωτικά βακτήρια μπορούν να καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις και να προάγουν την ανοσολογική ανοχή
 - Ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί προνομιούχο θέση επαγωγής ρυθμιστικών T κυττάρων (Treg). Η επαγωγή των Tregs βασίζεται στη συνεργική δράση των μικροοργανισμών
 - Τα Tregs είναι σημαντικά επειδή πολλά είδη παθογόνων έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν στην παραγωγή Tregs, τα οποία εκμεταλλεύονται για να καταστείλουν την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή εναντίων τους και έτσι να επιβιώσουν
 - Μικροβιακά παράγωγα όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFA) /βουτυρικό οξύ ρυθμίζουν το μέγεθος και τη δράση του δικτύου των Tregs στο περιβάλλον του παχέος εντέρου
 - Στο φυσιολογικό έντερο τα ανοσοκύτταρα βρίσκονται σε μια κατάσταση περιορισμένης ενεργοποίησης
-

Φυσική Πορεία της HIV λοίμωξης

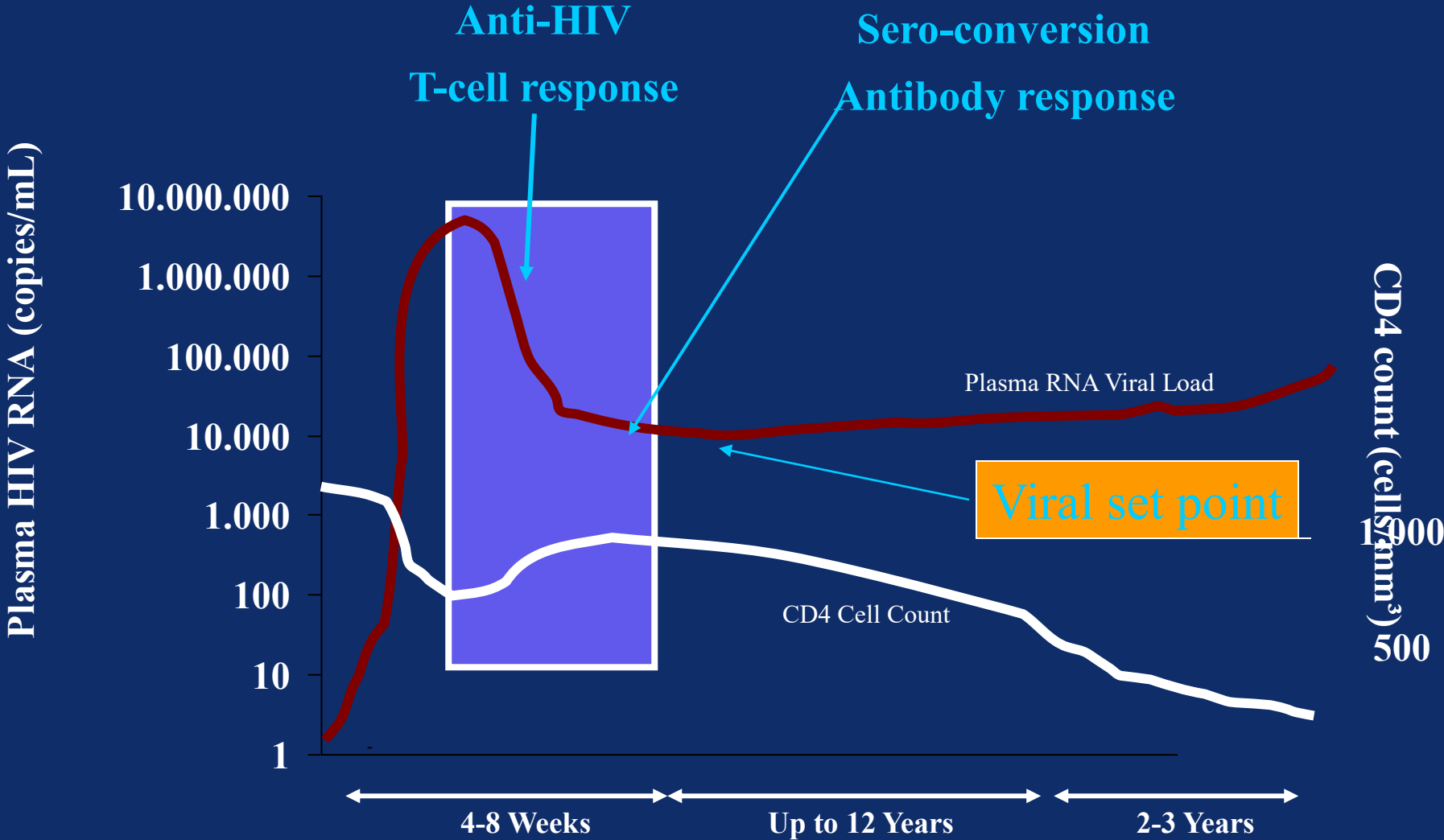






a**b**

Οξεία Πρωτογενής HIV λοίμωξη



Το AIDS οφείλεται στον υψηλό ικό πολλαπλασιασμό;

- ΝΑΙ
 - ΟΧΙ
-

Sooty Mangabeys



Μόλυνση από SIV, Υψηλός ιικός
πολλαπλασιασμός

Όχι AIDS, ελάχιστη ανοσιακή ενεργοποίηση

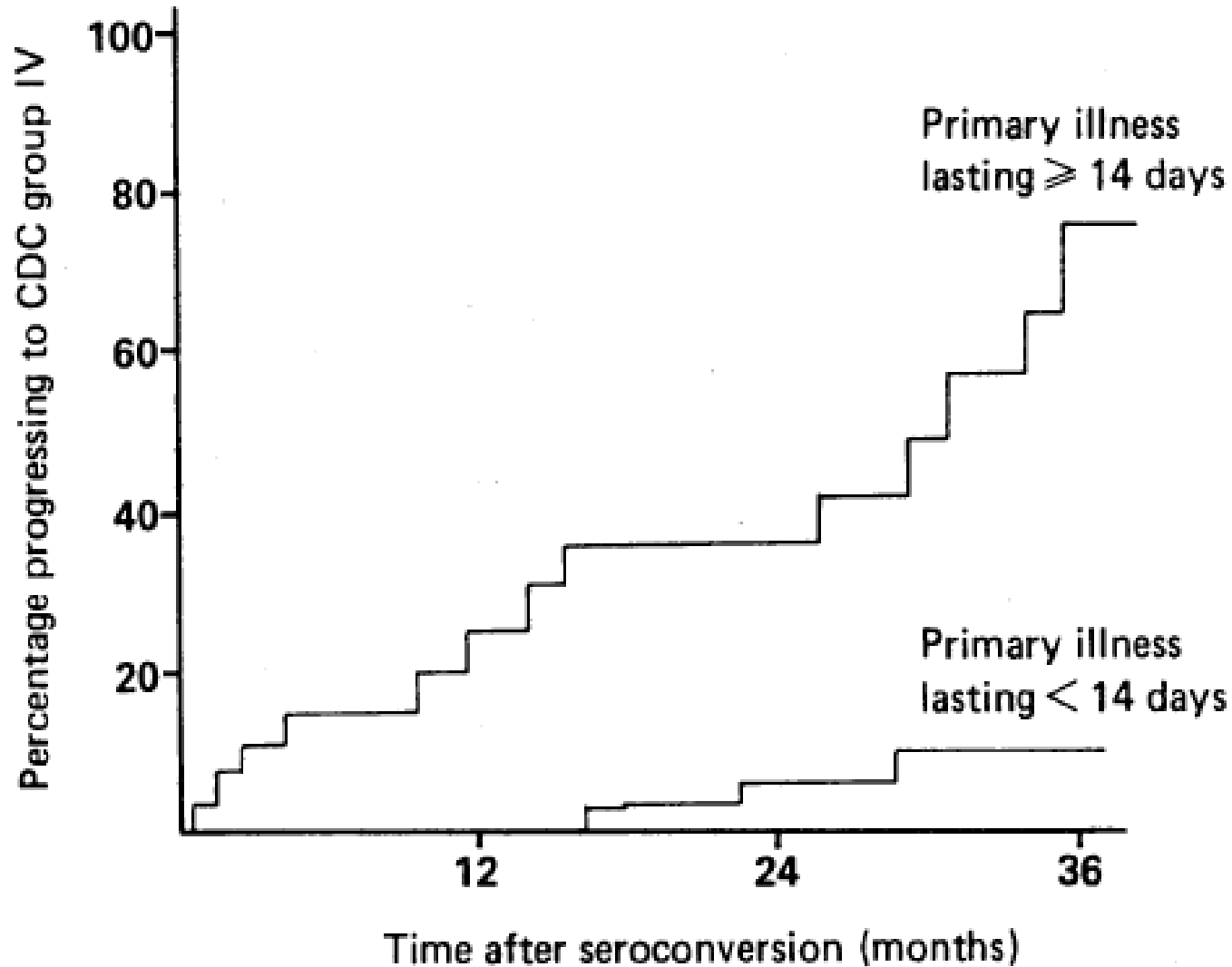
Rhesus Macaques



Μόλυνση από SIV, υψηλά επίπεδα ιικού
πολλαπλασιασμού

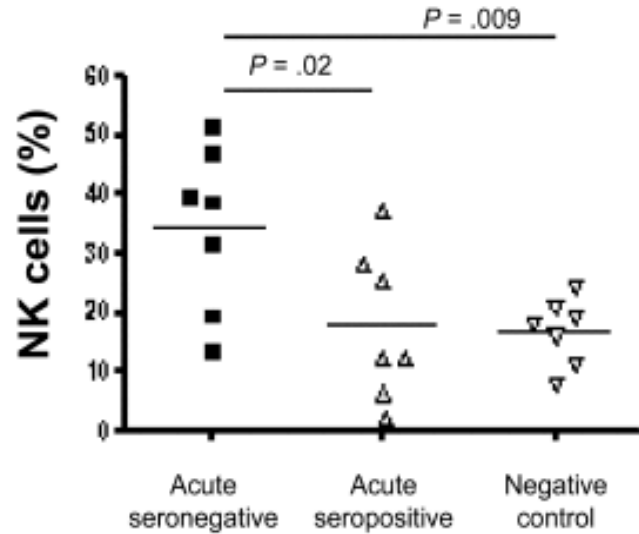
AIDS, σημαντική ανοσιακή ενεργοποίηση

Η διάρκεια του οξέος ρετροϊκού συνδρόμου είναι προγνωστικός παράγοντας της φυσικής πορείας της νόσου

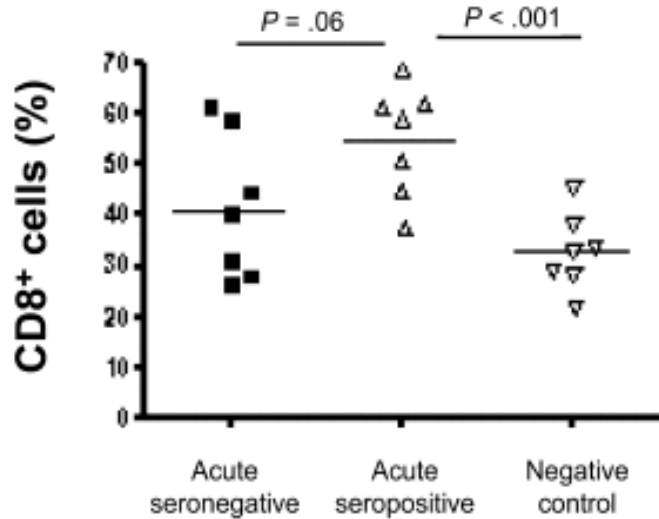


Ανοσιακή απάντηση κατά την πρωτολοίμωξη

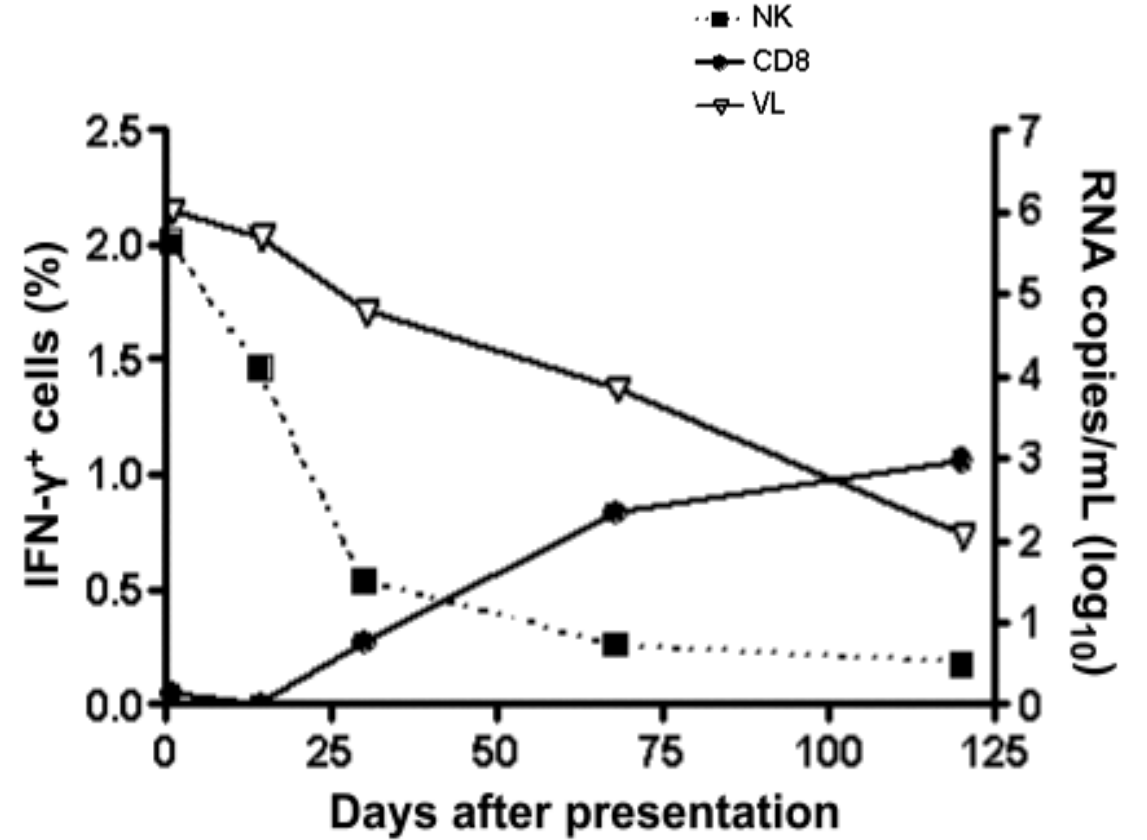
A



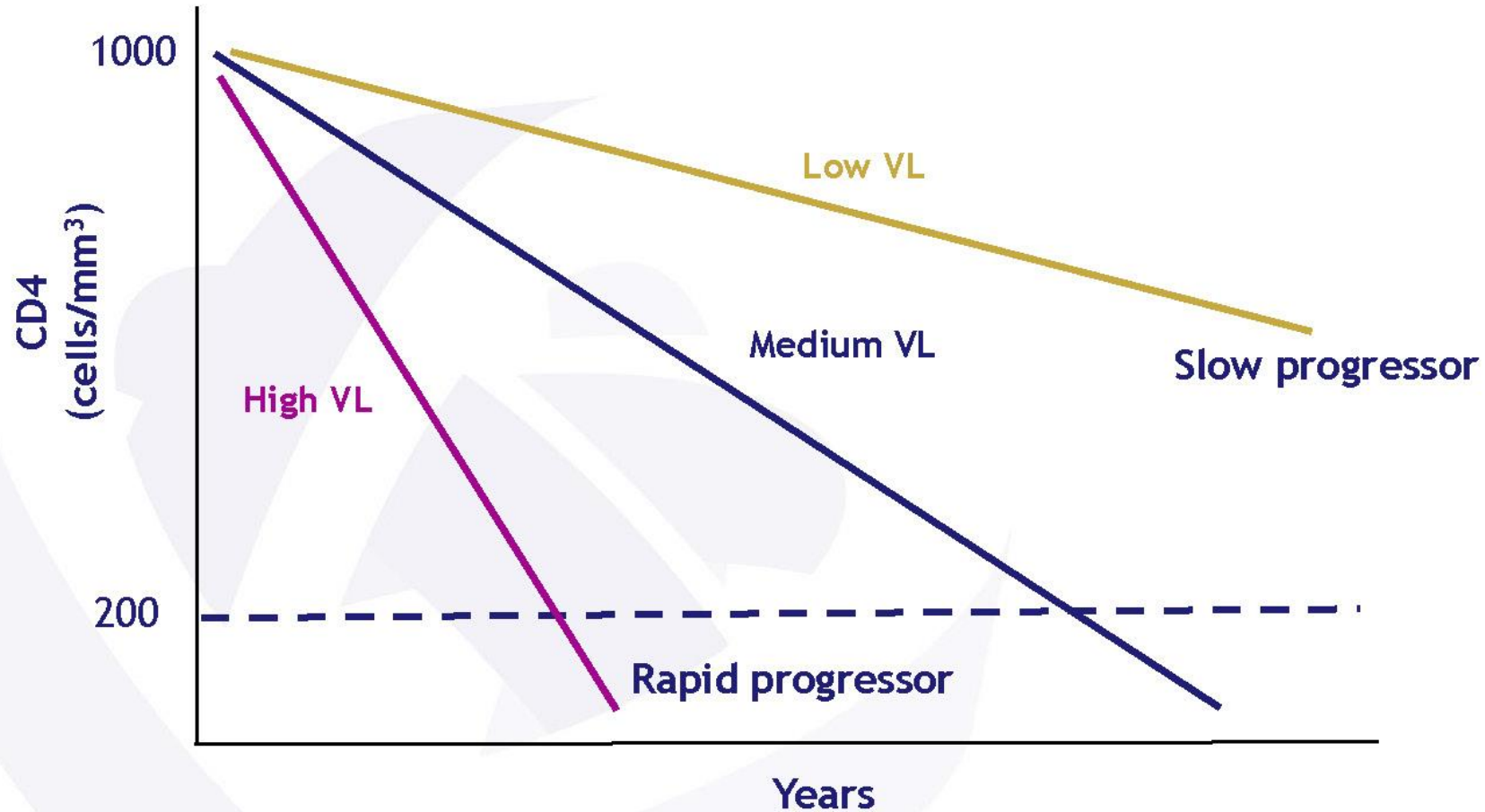
D



B



HIV pathogenesis



VL: viral load

Adapted from:
1. www.aidsetc.org/aidsetc?page=cg-207_progression_risk (accessed July 2012).
2. Egger M *et al.* *Lancet* 2002; **360**(9327):119-29

Το «set point» της ανοσιακής ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια της πρώιμης HIV λοίμωξης και η συσχέτιση με το ιικό φορτίο

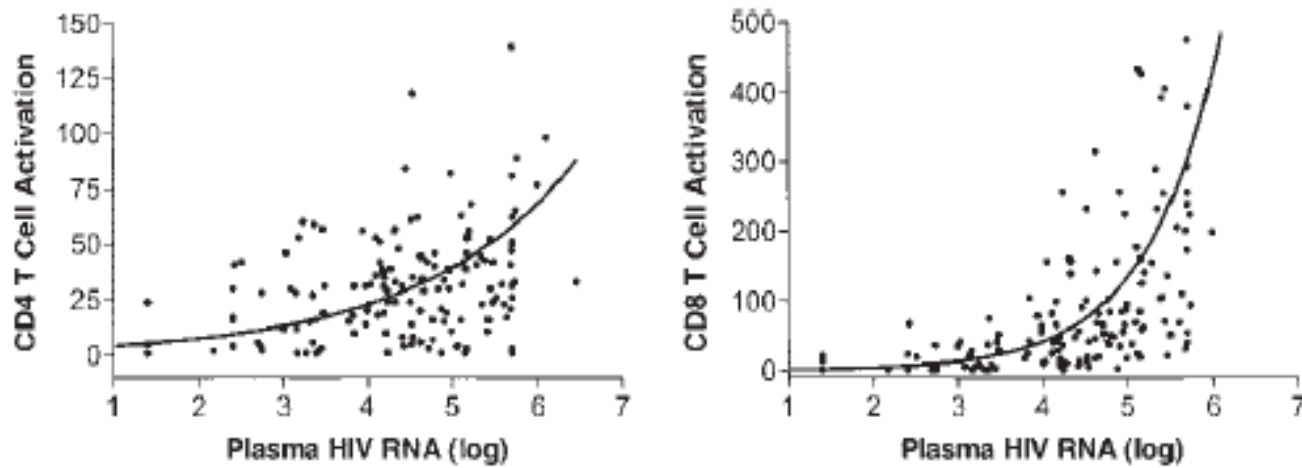
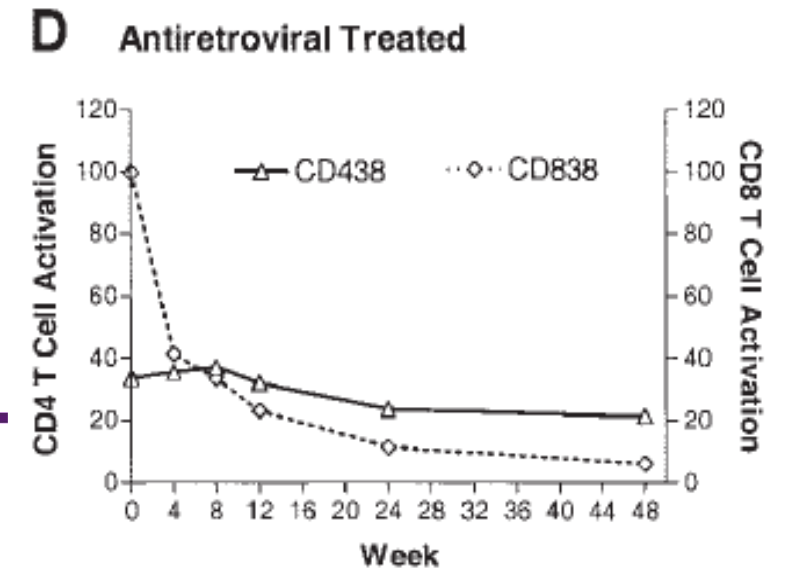
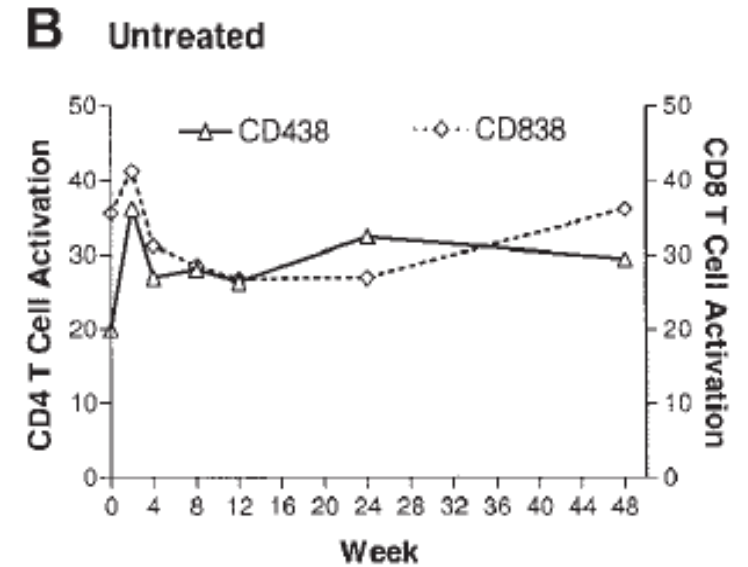
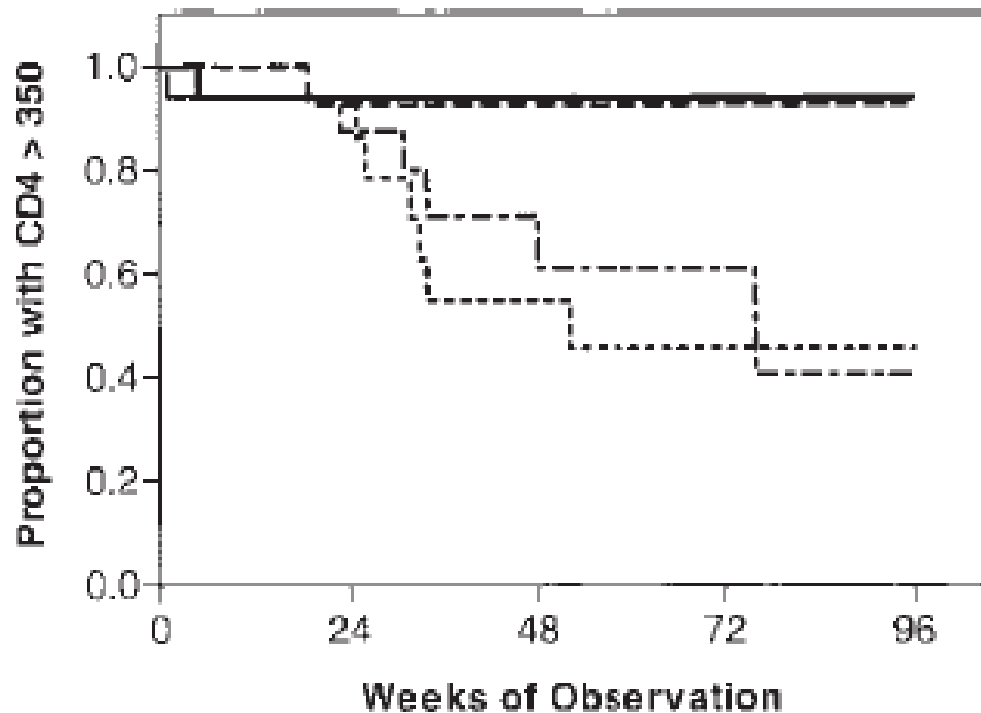


Figure 1. The relationship between T-cell activation and plasma HIV RNA levels (\log_{10} transformed) in 153 individuals recently diagnosed with HIV infection. A smooth line was generated by linear regression with quadratic equations.



Το «set point» της ανοσιακής ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια της πρώιμης HIV λοίμωξης προδικάζει την επακόλουθη ανοσιακή έκπτωση ανεξάρτητα από το ιικό φορτίο



— 1st Quartile
 - - - 2nd Quartile
 - · - · 3rd Quartile
 ····· 4th Quartile



Χαμηλή ανοσιακή ενεργοποίηση

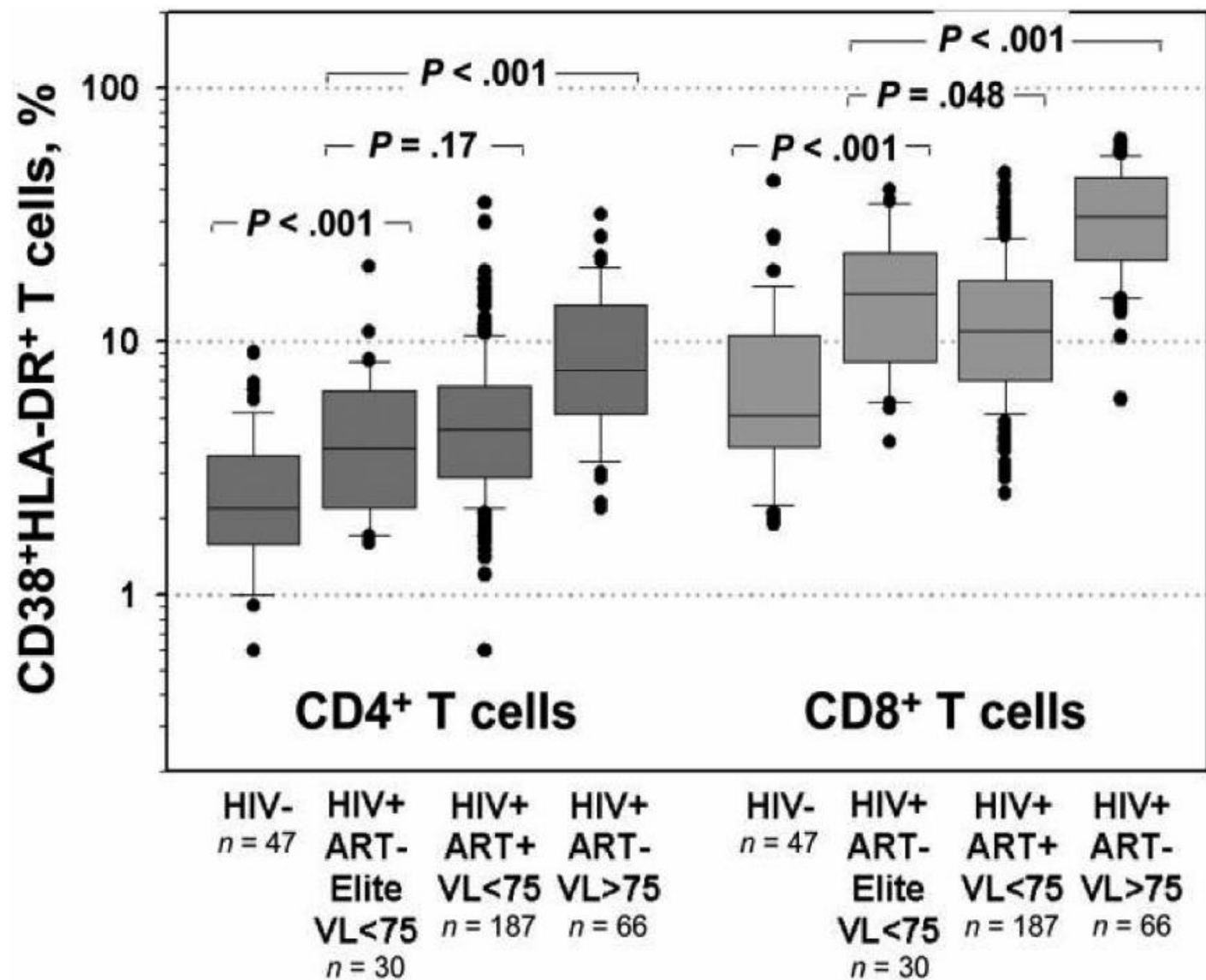


Υψηλή ανοσιακή ενεργοποίηση

Table 2. Factors associated with immunologic progression in untreated HIV infection

| Parameter | Hazard ratio | 95% confidence interval | <i>P</i> |
|--|--------------|-------------------------|----------|
| Baseline CD8 ⁺ T-cell activation quartile | 2.12 | 1.25-3.73 | .006 |
| Baseline CD4 ⁺ T-cell activation quartile | 1.47 | 0.91-2.38 | .115 |
| Baseline log ₁₀ plasma HIV RNA quartile | 2.31 | 1.34-4.00 | .003 |
| Baseline CD4 ⁺ T-cell count quartile | 0.43 | 0.22-0.84 | .02 |

Οι elite controllers έχουν υψηλότερα επίπεδα CD8 ενεργοποιημένων κυττάρων από τους ασθενείς υπό HAART με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο



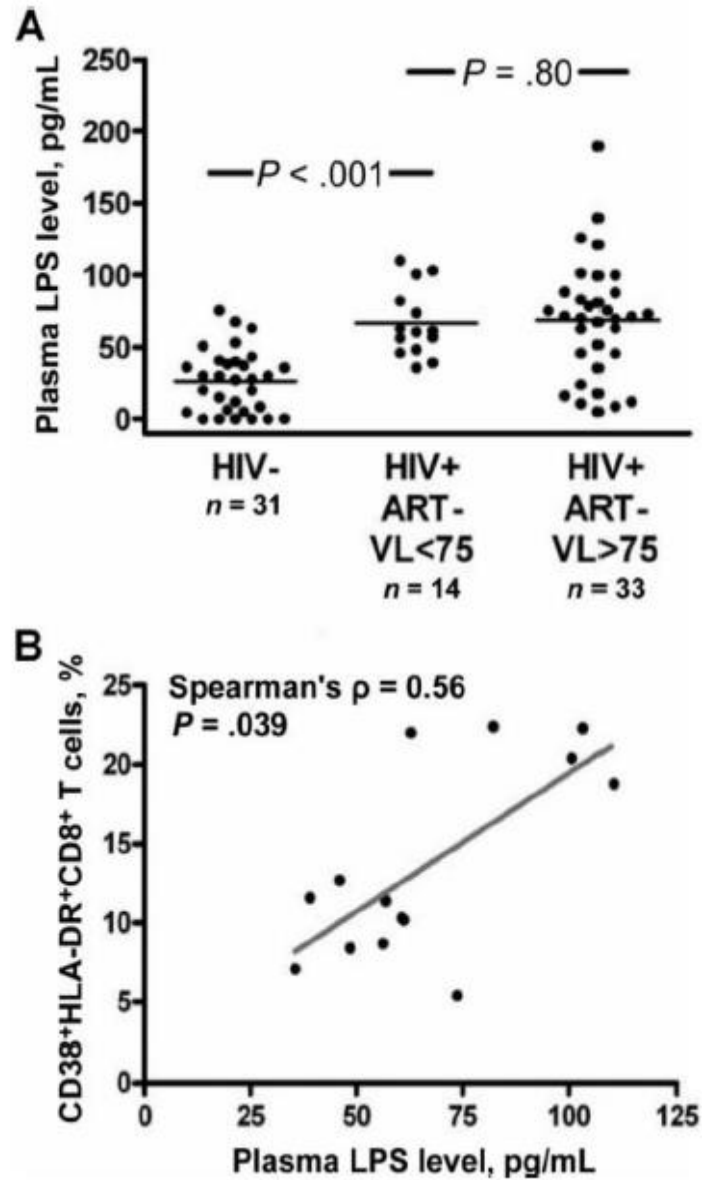
Αντική ανοσία



Ανοσιακός έλεγχος

**Ανοσιακή έκπτωση
Χρόνια ανοσολογική ενεργοποίηση**

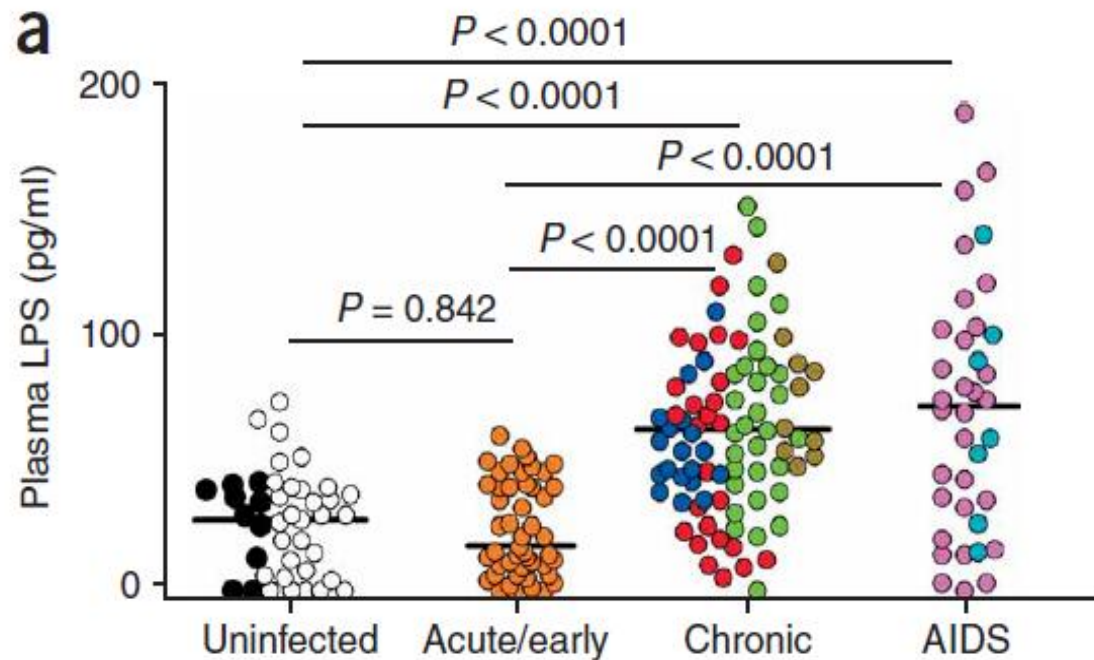
Άλλοι μηχανισμοί που ευθύνονται για την ανοσιακή ενεργοποίηση

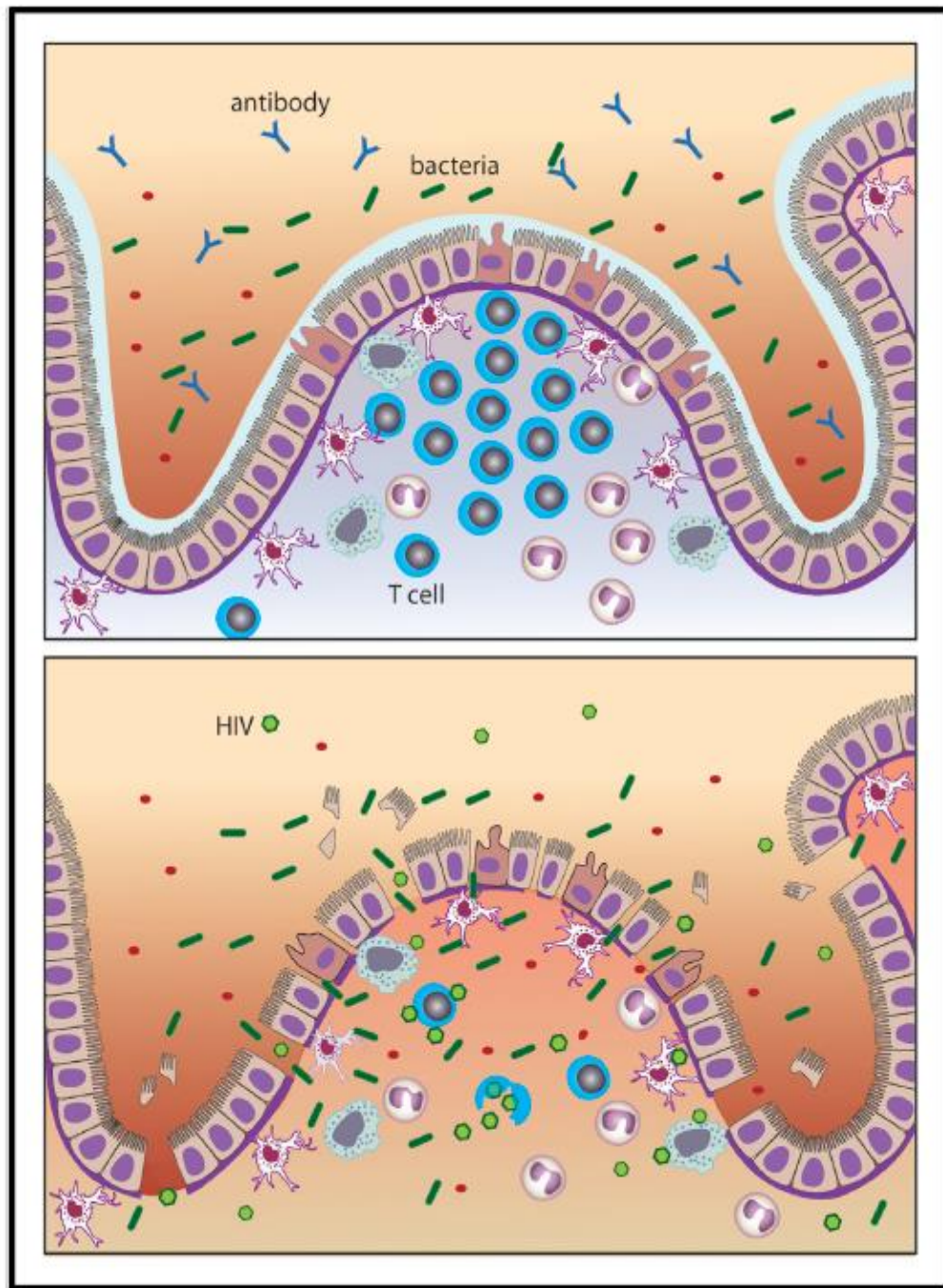


- Οι elite controllers έχουν υψηλότερα επίπεδα LPS από τους HIV αρνητικούς
- Υψηλότερα επίπεδα LPS συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα CD8 ενεργοποιημένων κυττάρων στους elite controllers

Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection

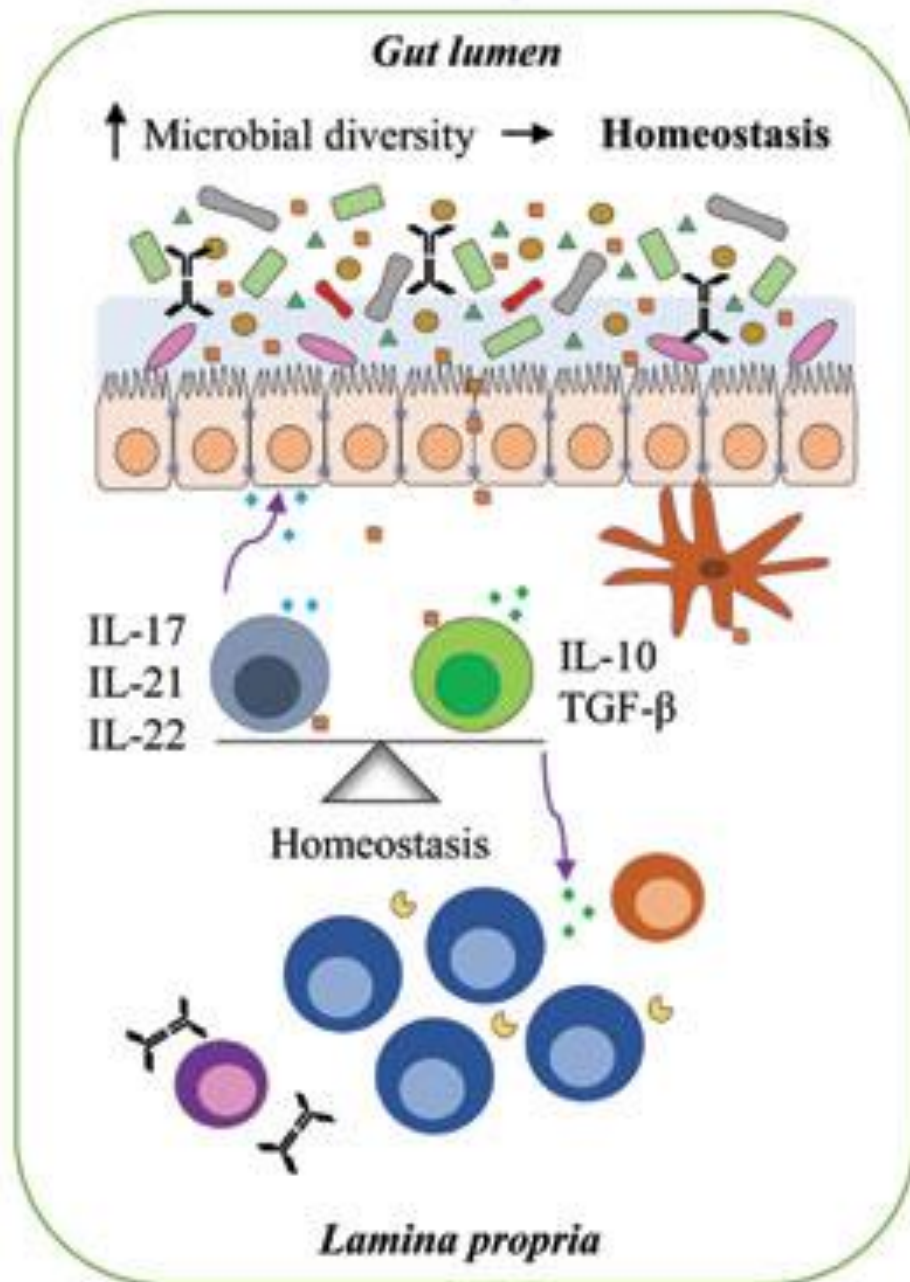
Jason M Brenchley¹, David A Price¹, Timothy W Schacker², Tedi E Asher¹, Guido Silvestri³, Srinivas Rao⁴, Zachary Kazzaz¹, Ethan Bornstein¹, Olivier Lambotte⁵, Daniel Altmann⁶, Bruce R Blazar⁷, Benigno Rodriguez⁸, Leia Teixeira-Johnson⁸, Alan Landay⁹, Jeffrey N Martin¹⁰, Frederick M Hecht¹⁰, Louis J Picker¹¹, Michael M Lederman⁸, Steven G Deeks¹⁰ & Daniel C Douek¹



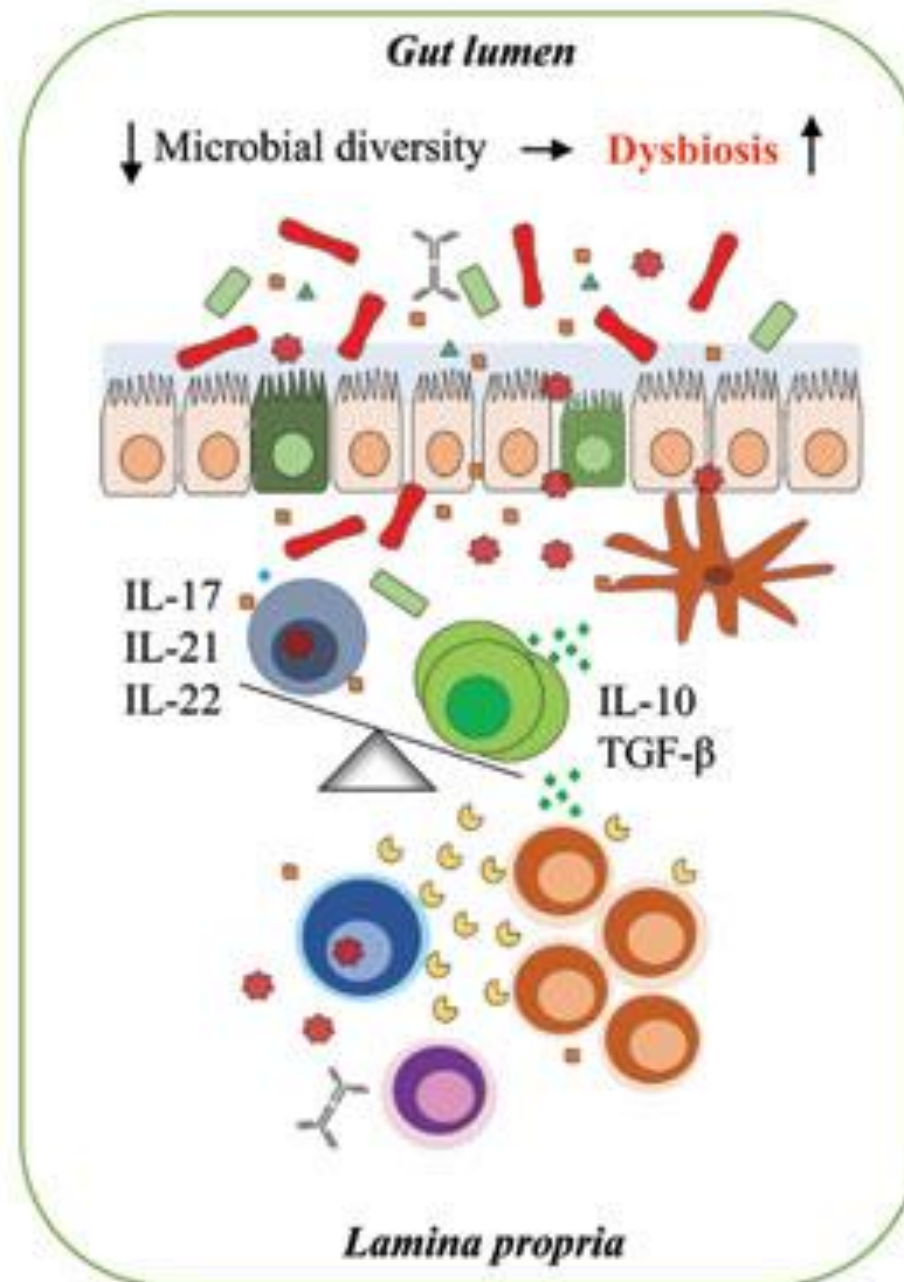


- Microbial translocation

Healthy gut



HIV infection



Μηχανισμός παθογένειας

- Μικροβιακή ανισορροπία (dysbiosis) : αύξηση μη κυρίαρχων μικροβιακών ειδών και μείωση φυσιολογικής χλωρίδας
- Μη παθογόνα συμβιωτικά μικρόβια οργανισμού → μετατρέπονται σε ευκαιριακά παθογόνα
- Μικροβιακή αλλόθεση (microbial translocation) : μετακίνηση μικροβίων ή/και μικροβιακών προϊόντων πχ. Τοξινών στον οργανισμό χωρίς την ύπαρξη βακτηραιμίας

Μικροβίωμα γαστρεντερικού σωλήνα

α-diversity σε HIV(+)

Bacteroides,
Bacteroidetes
Firmicutes

Το εύρος της ποικιλίας
μικροοργανισμών και η σχετική τους
αφθονία σε μια μικροβιακή κοινότητα
πχ σε μια ανατομική θέση ενός ατόμου

Prevotella,
Proteobacteria

Μικροβίωμα γαστρεντερικού σωλήνα

Η μείωση της ποικιλότητας σε περιοχές όπου υπάρχει φυσιολογικά μεγάλη ποικιλία, οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις = Microbial diversity set point



Bacteroides,
Bacteroidetes
Firmicutes



Prevotella,
Proteobacteria

Μικροβίωμα στοματικής κοιλότητας

HIV → ευκαιριακές λοιμώξεις στοματικής κοιλότητας όπως λοίμωξη από *Candida* spp. και ιικές λοιμώξεις όπως από HSV

HIV (+) ασθενείς → αυξημένη “ποικιλία” στοματικού μικροβιώματος



Candida,
Lactobacillus,
S. mutans,
Streptococcus
sobrinus

Μικροβίωμα γεννητικών οργάνων

- Επίδραση στη μετάδοση του HIV

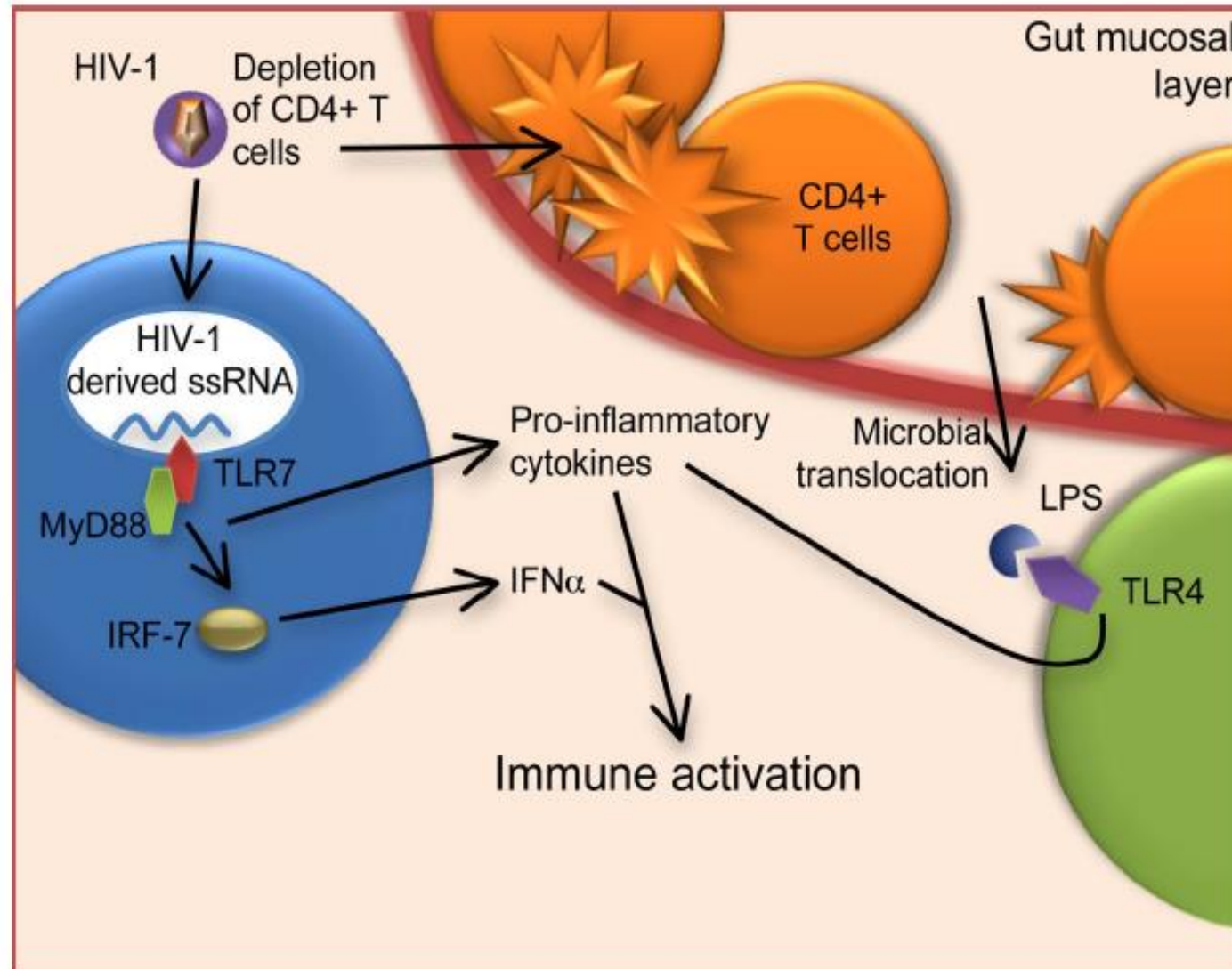
Ιδιαίτερα στις γυναίκες

Βακτηριακή κολπίτιδα → ανισορροπία στα συμβιωτικά
βακτήρια του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος



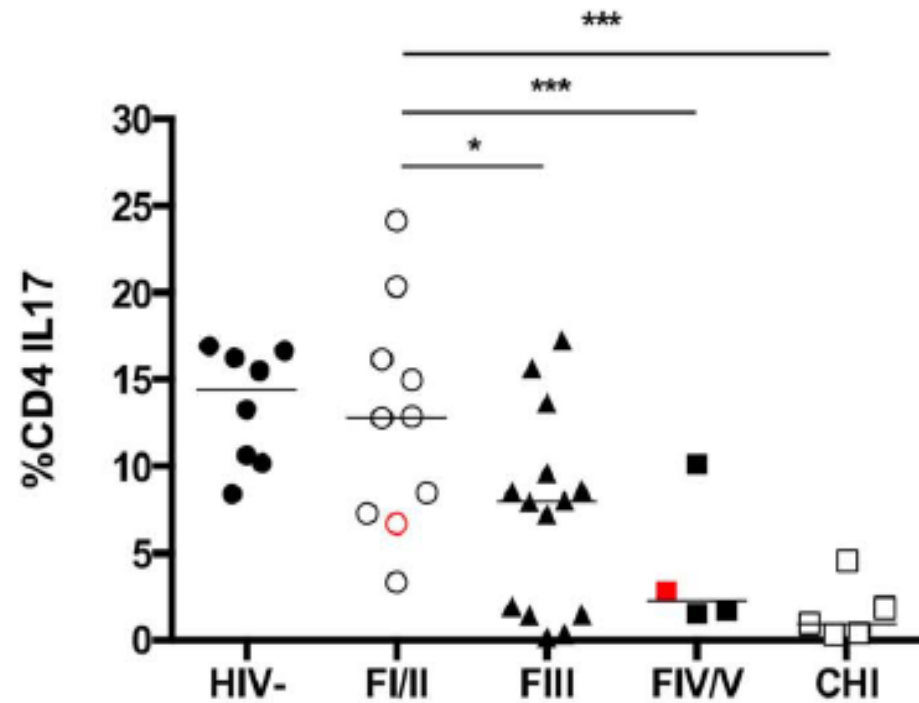
HIV (+) γυναίκες με βακτηριακή κολπίτιδα → 3
φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μετάδοσης HIV

Ανοσιακή ενεργοποίηση στην HIV λοίμωξη

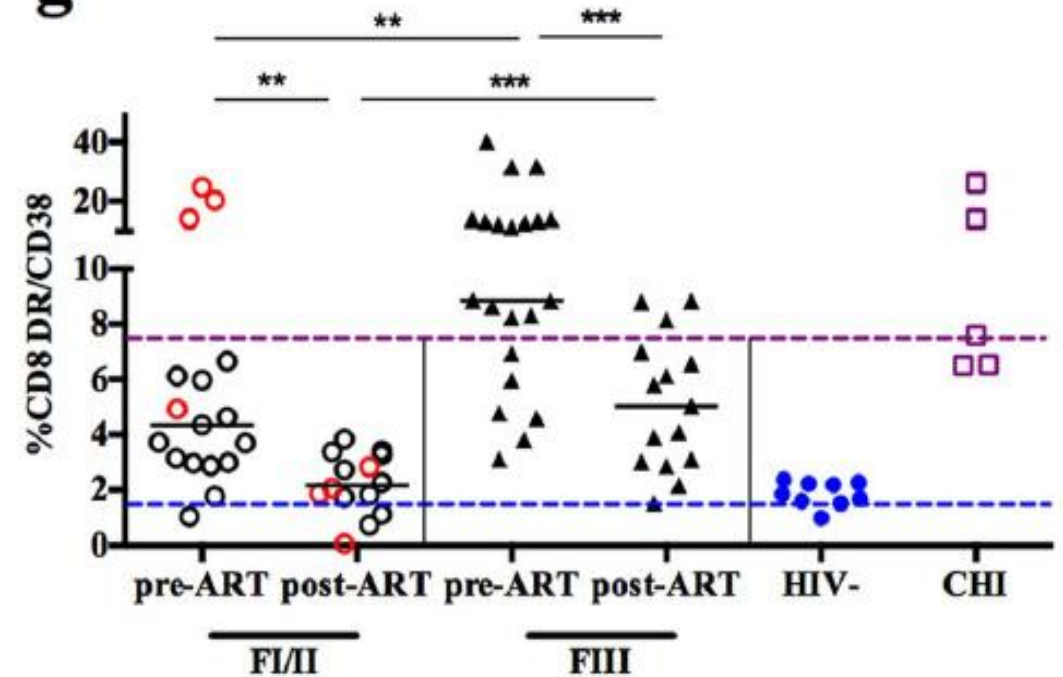


Έναρξη της HAART στη διάρκεια της πρώιμης οξείας λοίμωξης προλαμβάνει την απώλεια των Th17 κυττάρων και αναστρέφει την αρχικά παρατηρούμενη βλεννογονική και συστηματική φλεγμονή

e



g

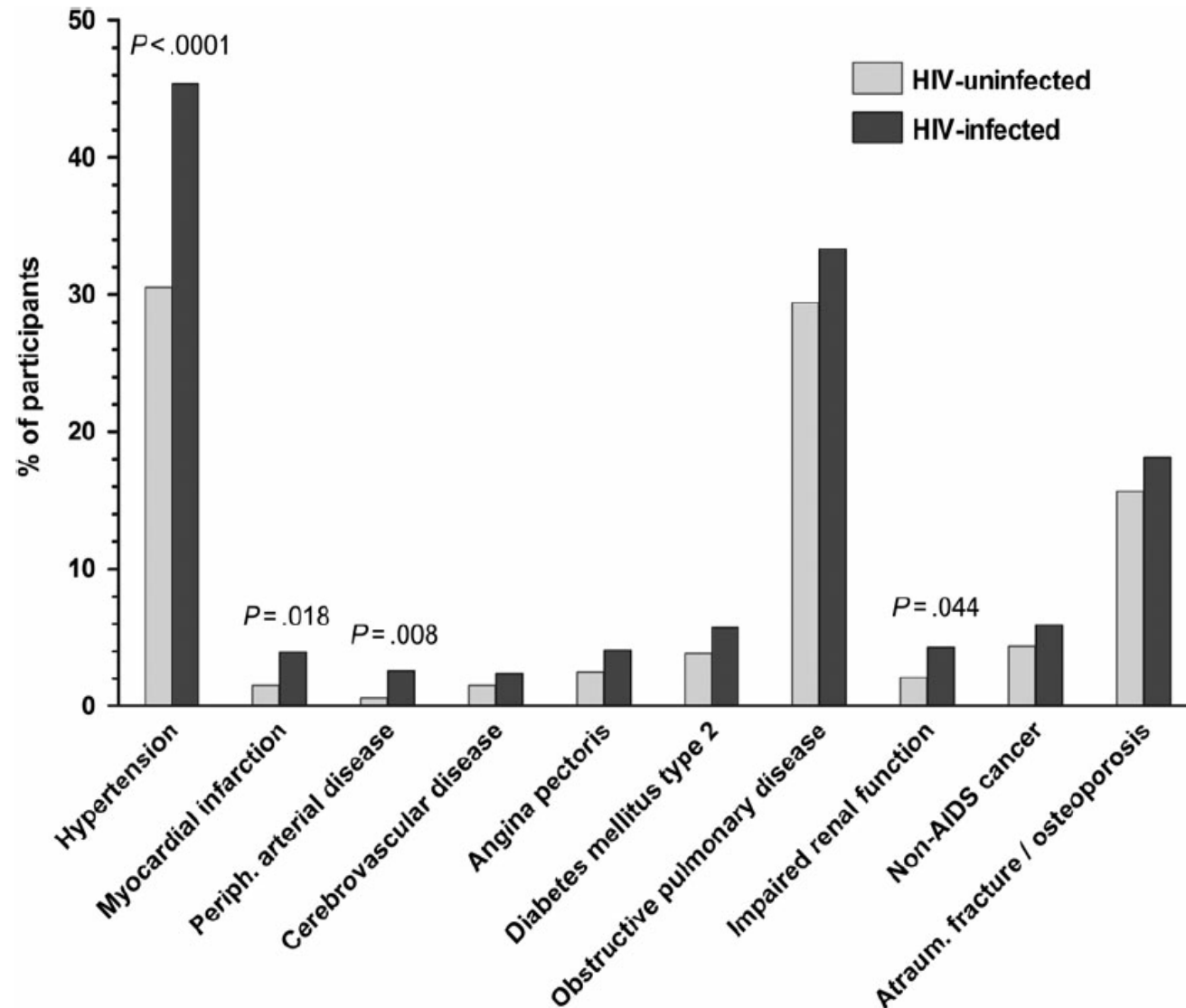


Δείκτες φλεγμονής και Θνητότητα σε ασθενείς με HIV

Table 4. Risk of Death Associated with Biomarker Levels at Study Entry for the Drug Conservation (DC) and Viral Suppression (VS) Treatment Groups

| Biomarker | Type of Analysis | DC | | VS | | p-Value for Interaction ^b |
|-------------------|-----------------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------------------|
| | | OR ^a (95% CI) | p-Value | OR ^a (95% CI) | p-Value | |
| hsCRP (μg/ml) | Univariate | 2.0 (1.2–3.4) | 0.01 | 1.8 (0.7–4.6) | 0.18 | 0.41 |
| | Adjusted ^c | 2.3 (1.2–4.4) | 0.01 | 2.7 (0.9–7.9) | 0.08 | 0.44 |
| Amyloid A (mg/l) | Univariate | 1.6 (1.0–2.5) | 0.06 | 1.2 (0.6–2.3) | 0.67 | 0.08 |
| | Adjusted ^c | 1.6 (0.9–2.8) | 0.11 | 1.5 (0.6–3.8) | 0.40 | 0.11 |
| Amyloid P (μg/ml) | Univariate | 0.7 (0.5–1.1) | 0.14 | 0.8 (0.4–1.4) | 0.43 | 0.22 |
| | Adjusted ^c | 0.8 (0.5–1.3) | 0.40 | 0.7 (0.3–1.6) | 0.46 | 0.31 |
| IL-6 (pg/ml) | Univariate | 3.7 (2.1–6.4) | <0.0001 | 2.8 (1.3–6.1) | 0.008 | 0.56 |
| | Adjusted ^c | 3.8 (2.1–7.2) | 0.0002 | 2.4 (1.1–5.2) | 0.03 | 0.33 |
| D-dimer (μg/ml) | Univariate | 3.6 (1.7–7.3) | 0.0005 | 2.6 (0.7–9.1) | 0.14 | 0.38 |
| | Adjusted ^c | 5.9 (1.9–18.7) | 0.002 | 7.1 (0.8–63.2) | 0.08 | 0.30 |
| F1.2 (pmol/l) | Univariate | 1.0 (0.6–1.6) | 0.98 | 0.8 (0.3–2.2) | 0.71 | 0.34 |
| | Adjusted ^c | 0.8 (0.4–1.5) | 0.47 | 0.7 (0.2–2.2) | 0.55 | 0.16 |

Συννοσηρότητες και HIV



Συννοσηρότητες και HIV

AGEhIV Cohort

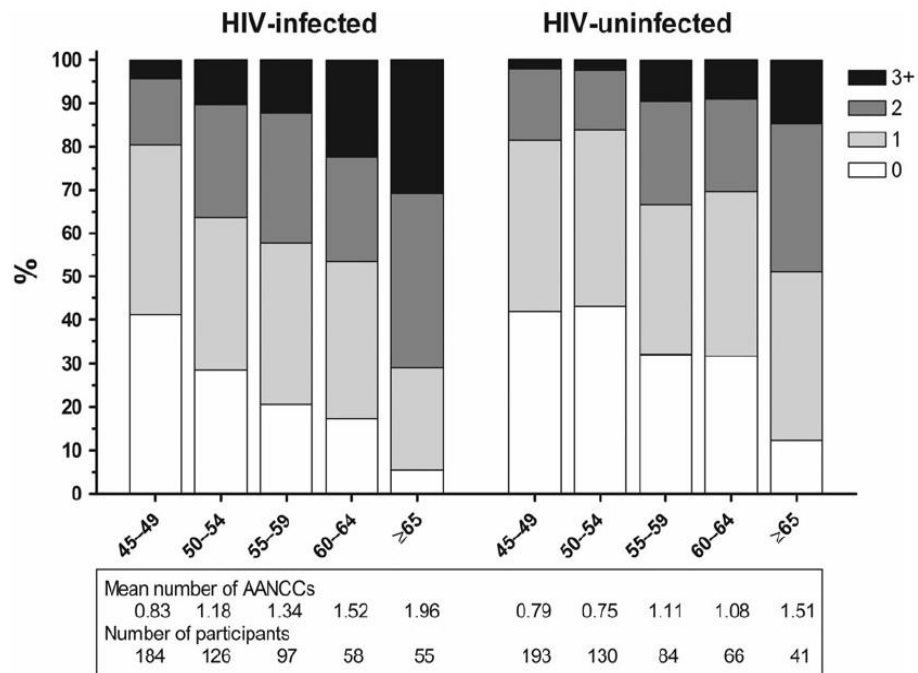


Figure 1. Distribution of the number of age-associated noncommunicable comorbidities stratified by age across both study groups. Abbreviations: AANCC, age-associated noncommunicable comorbidities; HIV, human immunodeficiency virus.

| Marker | HIV-Uninfected Participants (n = 524) | HIV-Infected Participants (n = 540) | P Value |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| hs-CRP, mg/L | 1.0 (0.6–1.9) | 1.5 (0.7–3.5) | <.001* |
| hs-CRP >10 mg/L | 1.6% | 6.7% | <.001** |
| D-dimer, mg/L | 0.24 (0.20–0.38) | 0.23 (0.20–0.36) | .078* |
| D-dimer >0.5 mg/L | 14.1% | 13.2% | .659** |
| sCD14, ng/mL | 1356 (1080–1738) | 1576 (1305–2011) | <.001* |
| sCD163, ng/mL | 252 (182–342) | 289 (207–419) | <.001* |

Soluble Markers of Inflammation and Coagulation but Not T-Cell Activation Predict Non-AIDS-Defining Morbid Events During Suppressive Antiretroviral Treatment

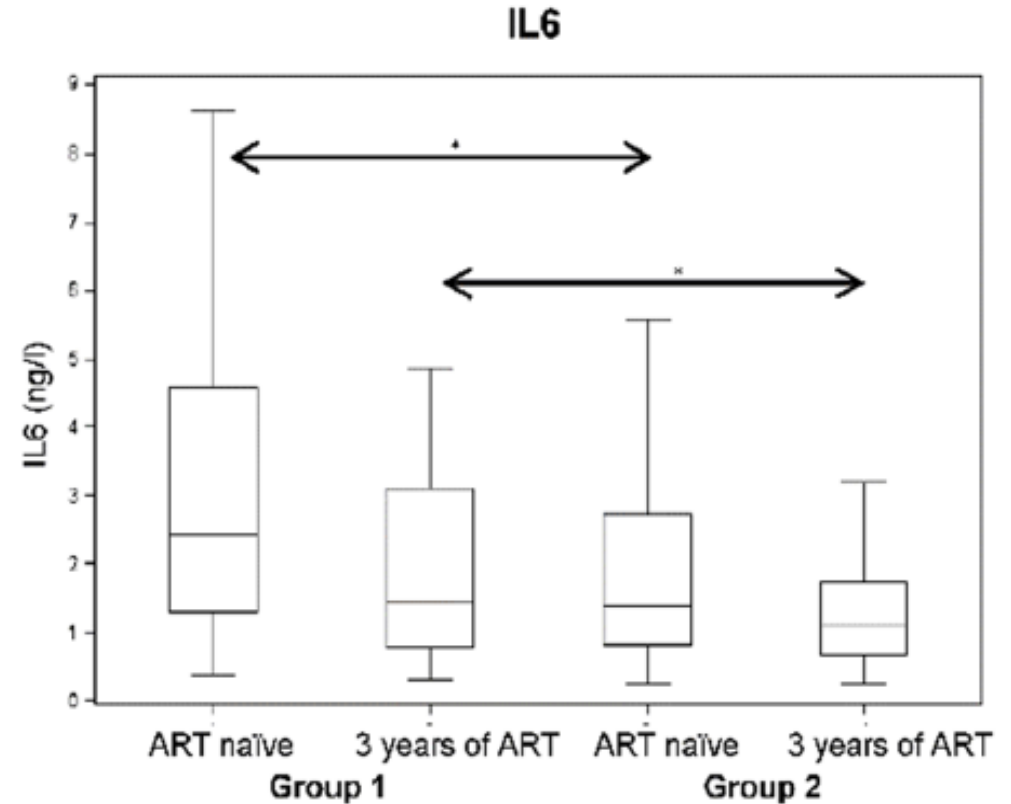
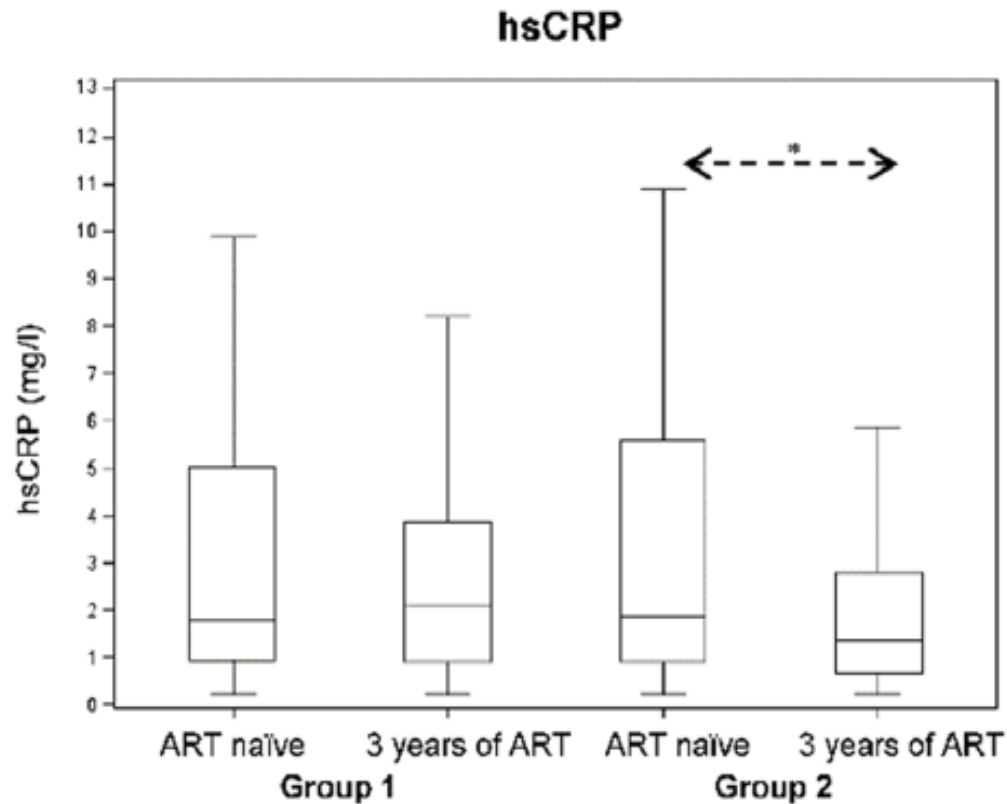
Allan R. Tenorio,¹ Yu Zheng,³ Ronald J. Bosch,³ Supriya Krishnan,³ Benigno Rodriguez,⁴ Peter W. Hunt,⁵ Jill Plants,² Arjun Seth,⁴ Cara C. Wilson,⁶ Steven G. Deeks,⁵ Michael M. Lederman,⁴ and Alan L. Landay²

| Baseline Marker | OR per 1 IQR Increase | P Value | OR at baseline for: | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------|-----------|-------|
| | | | Death | Cancer | MI/Stroke | |
| IL-6 | | 1.62 (1.23–2.14) | <.001 | 2.90* | 1.32 | 1.53 |
| | | 1.65 (1.24–2.19) | <.001 | 2.81* | 1.37 | 1.45 |
| IP-10 | | 1.13 (0.83–1.54) | .428 | 1.08 | 1.01 | 1.48 |
| | | 1.16 (0.85–1.58) | .362 | 1.15 | 1.06 | 1.41 |
| sTNFR-I | | 1.69 (1.21–2.36) | .002 | 3.31* | 1.32 | 2.04* |
| | | 1.78 (1.26–2.52) | .001 | 3.37* | 1.46 | 2.04* |
| sTNFR-II | | 1.68 (1.21–2.33) | .002 | 2.69* | 1.31 | 2.16* |
| | | 1.88 (1.32–2.68) | <.001 | 4.11* | 1.62 | 2.24* |
| Soluble CD14 | | 1.83 (1.30–2.59) | <.001 | 2.38 | 1.61 | 1.82* |
| | | 2.00 (1.39–2.88) | <.001 | 3.31* | 1.81 | 1.81 |
| D-dimer | | 1.39 (1.07–1.82) | .014 | 1.95 | 1.25 | 1.51 |
| | | 1.40 (1.08–1.83) | .012 | 2.28 | 1.25 | 1.46 |

| Year 1 Marker | | OR per 1 IQR Increase | P Value | OR at Year 1 for: | | |
|---------------|------------|-----------------------|---------|-------------------|--------|-----------|
| | | | | Death | Cancer | MI/Stroke |
| IL-6 | Unadjusted | 1.82 (1.37–2.44) | <.001 | 4.71** | 1.65* | 1.66 |
| | Adjusted | 1.82 (1.35–2.45) | <.001 | 6.22** | 1.68* | 1.56 |
| IP-10 | Unadjusted | 1.24 (0.96–1.60) | .105 | 1.19 | 1.16 | 1.41 |
| | Adjusted | 1.20 (0.92–1.56) | .182 | 1.10 | 1.24 | 1.36 |
| sTNFR-I | Unadjusted | 1.74 (1.31–2.33) | <.001 | 2.24** | 1.76* | 2.02** |
| | Adjusted | 1.68 (1.25–2.24) | <.001 | 2.09* | 1.74* | 2.02** |
| sTNFR-II | Unadjusted | 1.70 (1.27–2.27) | <.001 | 3.08* | 1.63 | 2.03** |
| | Adjusted | 1.63 (1.21–2.20) | .001 | 2.57* | 1.71* | 2.09** |
| Soluble CD14 | Unadjusted | 1.35 (0.99–1.83) | .056 | 1.76 | 1.14 | 1.44 |
| | Adjusted | 1.33 (0.98–1.81) | .069 | 1.54 | 1.13 | 1.39 |
| D-dimer | Unadjusted | 1.58 (1.20–2.09) | .001 | 2.36* | 1.51 | 1.73* |
| | Adjusted | 1.52 (1.15–2.02) | .004 | 2.80* | 1.39 | 1.69* |
| KT ratio | Unadjusted | 1.30 (1.06–1.60) | .010 | 2.16* | 1.17 | 1.41 |
| | Adjusted | 1.30 (1.05–1.60) | .015 | 1.95 | 1.26 | 1.37 |

| Pre-event Marker | OR per 1 IQR Increase | P Value | OR at Pre-event for: | | | |
|------------------|-----------------------|------------------|----------------------|---------|-----------|--------|
| | | | Death | Cancer | MI/Stroke | |
| IL-6 | Unadjusted | 2.52 (1.84–3.44) | <.001 | 27.86** | 2.63** | 2.23** |
| | Adjusted | 2.42 (1.76–3.33) | <.001 | 27.88* | 2.27** | 2.20* |
| IP-10 | Unadjusted | 1.44 (1.12–1.86) | .005 | 1.87 | 1.62* | 1.68 |
| | Adjusted | 1.36 (1.05–1.75) | .019 | 1.72 | 1.56 | 1.60 |
| sTNFR-I | Unadjusted | 2.18 (1.58–2.99) | <.001 | 3.72* | 2.98** | 2.10** |
| | Adjusted | 2.12 (1.54–2.92) | <.001 | 3.84* | 2.81** | 2.04* |
| sTNFR-II | Unadjusted | 2.05 (1.52–2.78) | <.001 | 2.98* | 2.54** | 2.23** |
| | Adjusted | 1.98 (1.46–2.67) | <.001 | 3.72* | 2.38** | 2.14* |
| Soluble CD14 | Unadjusted | 1.78 (1.29–2.46) | <.001 | 2.72 | 1.47 | 1.82 |
| | Adjusted | 1.73 (1.25–2.40) | <.001 | 3.00 | 1.35 | 1.81 |
| D-dimer | Unadjusted | 2.56 (1.83–3.60) | <.001 | 20.08* | 3.79** | 2.46** |
| | Adjusted | 2.50 (1.77–3.53) | <.001 | 30.18 | 3.66** | 2.44** |

HAART και συστηματική φλεγμονή



Group 1: CD4 < 200 κατά την έναρξη HAART
Group 2: CD4 > 200 κατά την έναρξη HAART

Ghislain M, et al. PLoS One 2015; December 4

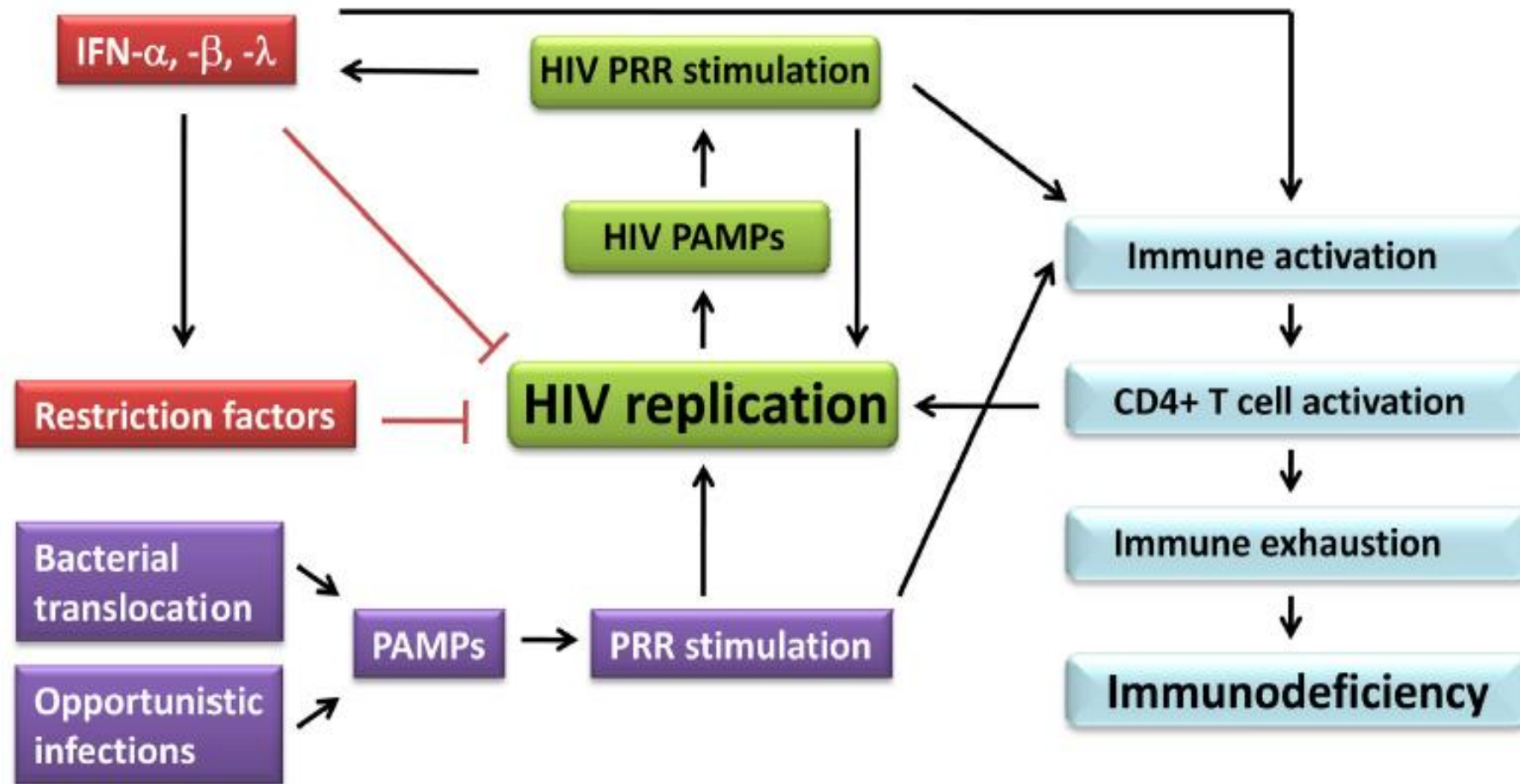


Figure 5 HIV and Innate Immune Activation - Impact on Viral Control and Immunopathology. HIV infection results in constitutive activation of the innate immune system due to PAMPs derived from HIV, translocated bacteria, or opportunistic pathogens. This stimulates antiviral activities, but also potentially contributes to chronic immune activation. For a more detailed discussion, see text.

Gut Epithelial Barrier Dysfunction and Innate Immune Activation Predict Mortality in Treated HIV Infection

Peter W. Hunt,¹ Elizabeth Sinclair,¹ Benigno Rodriguez,² Carey Shive,² Brian Clagett,² Nicholas Funderburg,³ Janet Robinson,² Yong Huang,⁴ Lorrie Epling,¹ Jeffrey N. Martin,^{1,5} Steven G. Deeks,¹ Curtis L. Meinert,⁶ Mark L. Van Natta,⁶ Douglas A. Jabs,^{6,7} and Michael M. Lederman²

Conclusions. Gut epithelial barrier dysfunction, innate immune activation, inflammation, and coagulation—but not T-cell activation, senescence, and exhaustion—independently predict mortality in individuals with treated HIV infection with a history of AIDS and are viable targets for interventions.

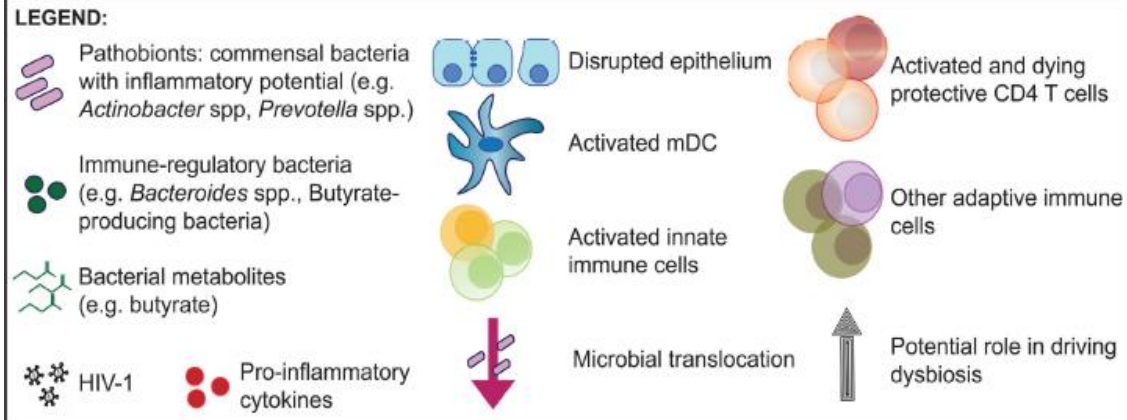
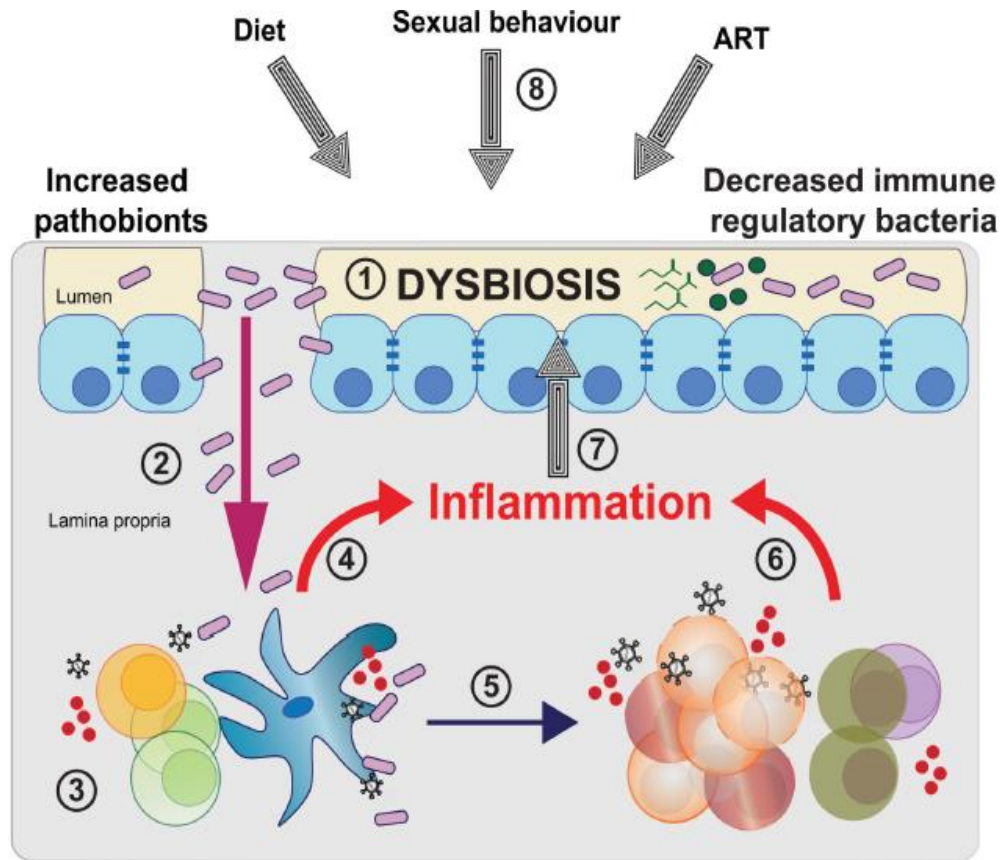
Μικροβίωμα και HIV

- Decreased bacterial diversity –higher levels of markers of systemic microbial translocation (LPS, LBP) and monocyte activation (sCD14, sCD63)
 - Lower bacterial diversity – CD4 T cell counts
 - Aging and HIV both demonstrate dysbiosis of microbiome
-

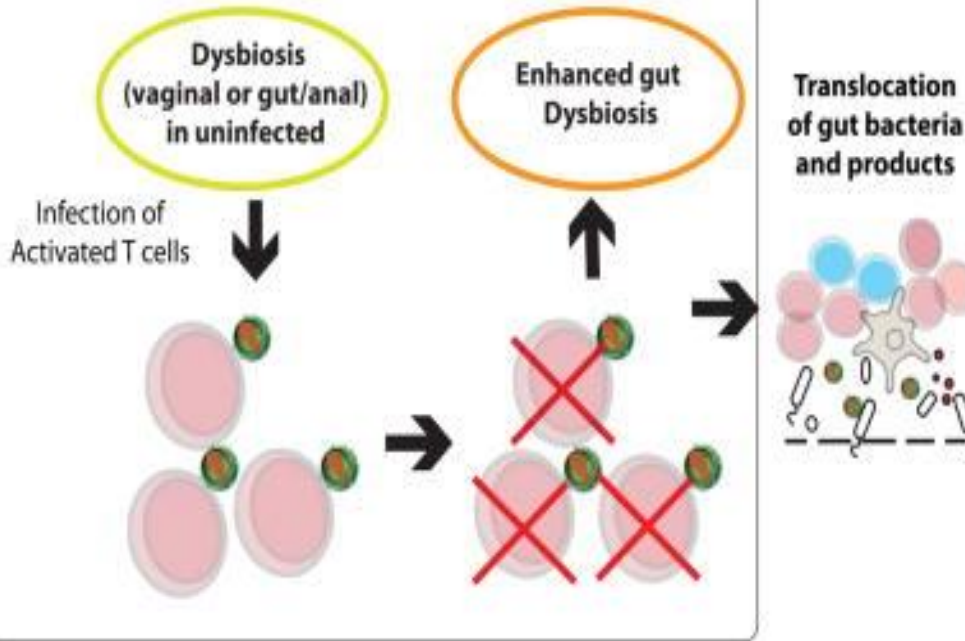
HIV - Παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν το μικροβίωμα

- Οξεία vs Χρόνια λοίμωξη vs elite controllers vs AIDS
 - Θεραπεία vs όχι θεραπεία
 - Φύλο
 - Εθνικότητα, Φυλή
 - Γεωγραφική προέλευση
 - Σεξουαλική ταυτότητα και συμπεριφορά
 - Διατροφή
 - Ηλικία
-

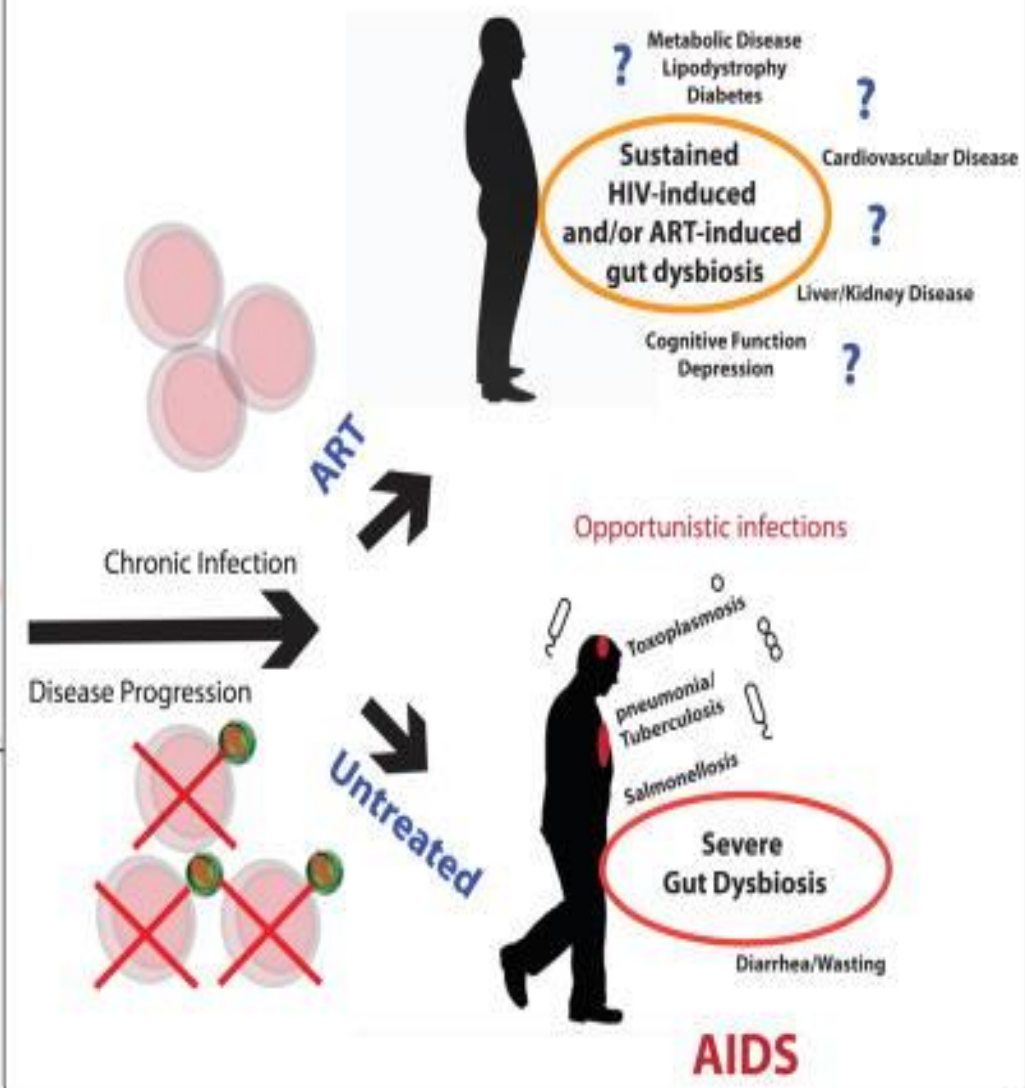
IBD
Obesity
Diabetes
Rheumatic
Diseases
Atherosclerosis
Cardiovascular
Disease



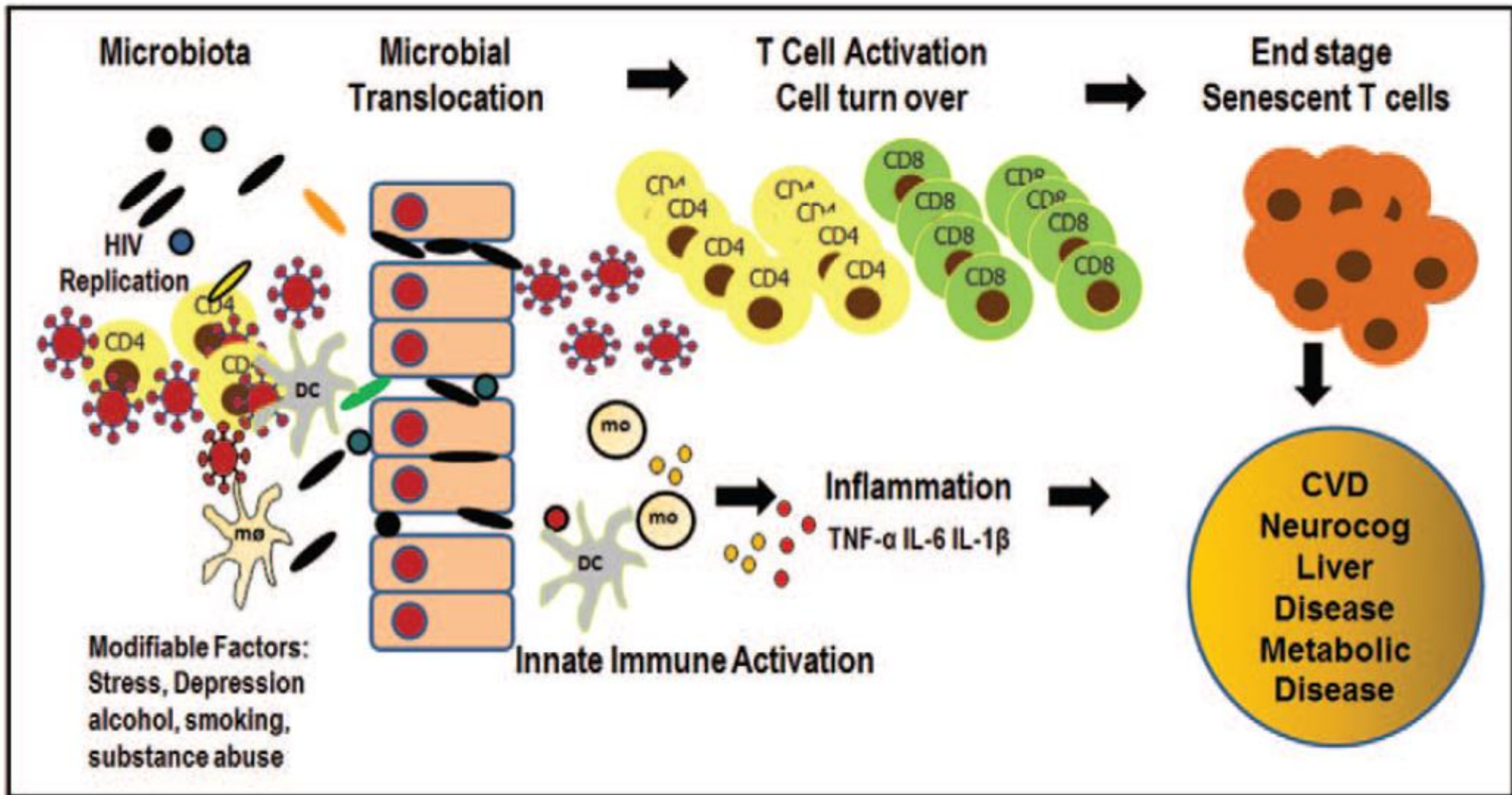
HIV Disease Transmission and Early Infection



Chronic Disease and Late Stage Infection



AIDS

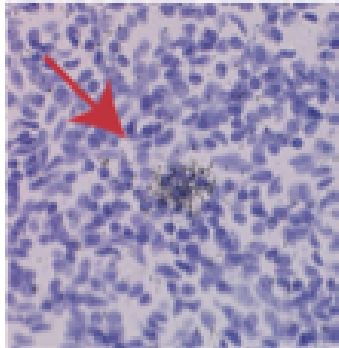


HIV Replication and Immune Status Are Independent Predictors of the Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals

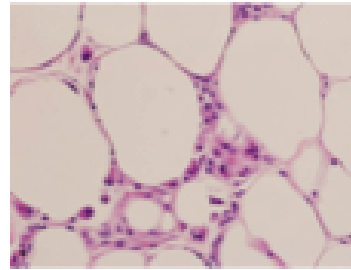
Sylvie Lang,^{1,3} Murielle Mary-Krause,^{1,3} Anne Simon,⁵ Marialuisa Partisani,⁹ Jacques Gilquin,⁷ Laurent Cotte,¹⁰ Franck Boccard,^{2,4,8} and Dominique Costagliola^{1,3,6}, for the French Hospital Database on HIV (FHDH)–ANRS C04^a

Conclusions. Independently of cardiovascular risk factors and antiretroviral therapy, HIV replication, a low CD4 T-cell nadir and a high current CD8 T-cell count are associated with an increased risk of MI in HIV-infected individuals. This suggests new paths for interventions to diminish the risk of MI in HIV-infected patients.

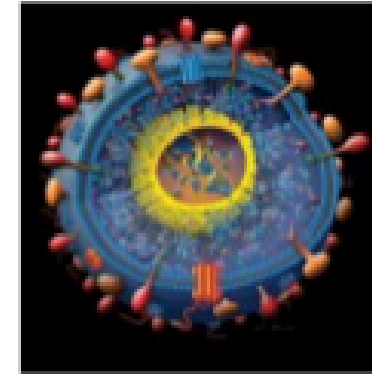
**HIV production
HIV replication**



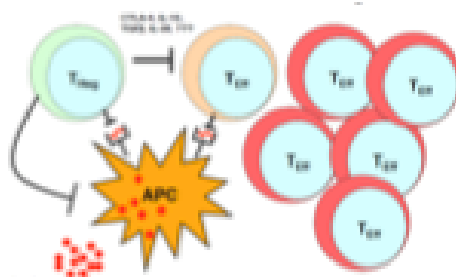
**HIV-associated fat
Metabolic syndrome**



**CMV
Excess pathogens**



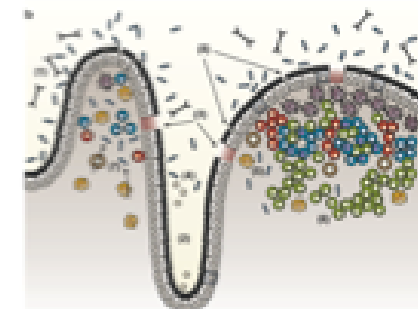
**Loss of regulatory
cells**



Inflammation
↑ Monocyte activation
↑ T cell activation
Dyslipidemia
Hypercoagulation

**Co-morbidities
Aging**

**Microbial
translocation**



Οι HIV ασθενείς παρουσιάζουν πολλά από τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους HIV (-) ασθενείς

| | Elderly* uninfected patients | Untreated HIV infection |
|--|------------------------------|-------------------------|
| Inverted CD4/CD8 ratio | ✓ | ✓ |
| ↑ CD28 ⁻ , CD8 ⁺ , CD57 ⁺ T cells | ✓ | ✓ |
| ↑ CMV-specific CD8 cells | ✓ | ✓ |
| ↓ IL-2, ↑ IFN-γ (CD8 ⁺ T cells) | ✓ | ✓ |
| ↑ IL-6 | ✓ | ✓ |
| ↓ Thymic output | ✓ | ✓ |
| ↓ Naive/memory T cells | ✓ | ✓ |
| ↓ T cell proliferation | ✓ | ✓ |
| ↑ T cell activation | ~ | ✓ |
| ↓ T cell repertoire | ✓ | ✓ |
| ↓ Telomeres for T cells | ✓ | ✓ |

* Defined as ≥70 years in ref 2

1. *Curr Pharm Des* 2013;19:1680–98; 2. Deeks SG. *Annu Rev Med* 2011;62:141–55

Η HAART μπορεί να αντιστρέψει κάποιες από τις βλάβες που προκάλεσε ο HIV στο ανοσιακό σύστημα

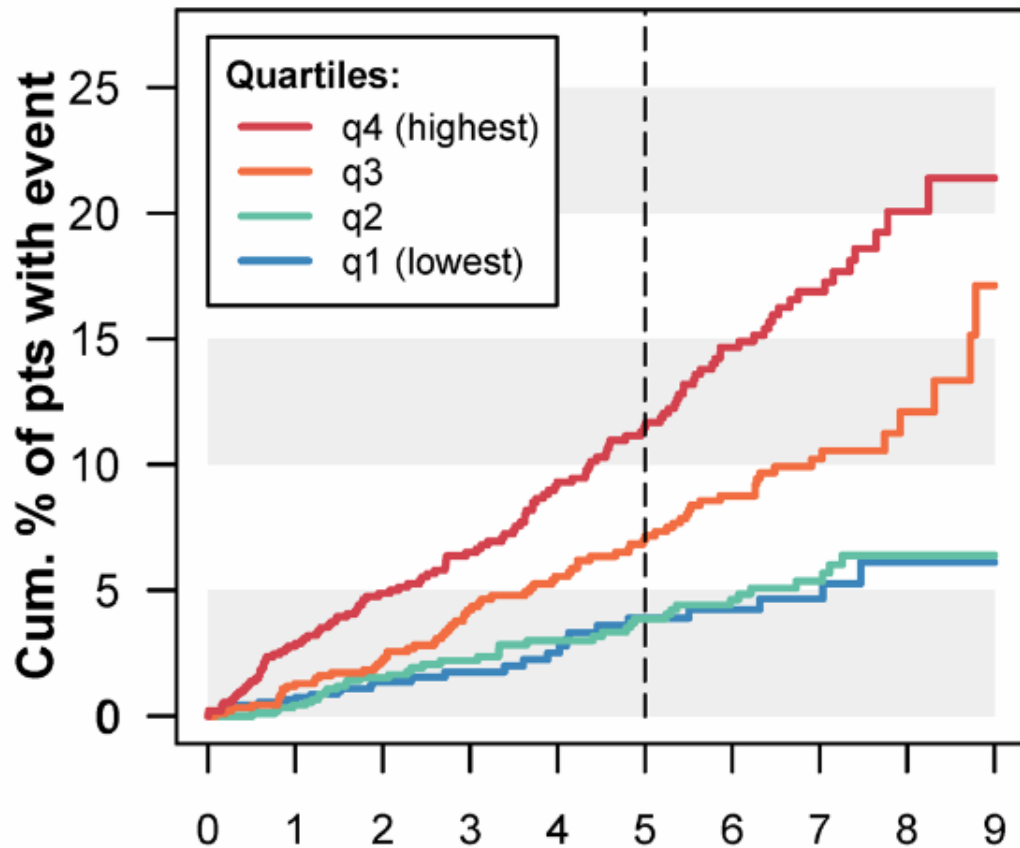
| | Uninfected patients aged ≥70 years | Untreated HIV infection | Long-term HAART |
|--|------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Inverted CD4/CD8 ratio | ✓ | ✓ | Unknown |
| ↑ CD28 ⁻ , CD8 ⁺ , CD57 ⁺ T cells | ✓ | ✓ | Unknown |
| ↑ CMV-specific CD8 cells | ✓ | ✓ | ✓ |
| ↓ IL-2, ↑ IFN-γ (CD8 ⁺ T cells) | ✓ | ✓ | Unknown |
| ↑ IL-6 | ✓ | ✓ | Possible |
| ↓ Thymic output | ✓ | ✓ | Unknown |
| ↓ Naive/memory T cells | ✓ | ✓ | Possible |
| ↓ T cell proliferation | ✓ | ✓ | Possible |
| ↑ T cell activation | ~ | ✓ | Possible |
| ↓ T cell repertoire | ✓ | ✓ | Possible |
| ↓ Telomeres for T cells | ✓ | ✓ | ~ |

1. *Curr Pharm Des* 2013;19:1680–98; 2. *Annu Rev Med* 2011;62:141–55;
 3. *J Infect Dis* 2013;207:1157–65; 4. *Front Genet* 2013;3:1–10

Η ART μειώνει την ΦΛΕΓΜΟΝΗ

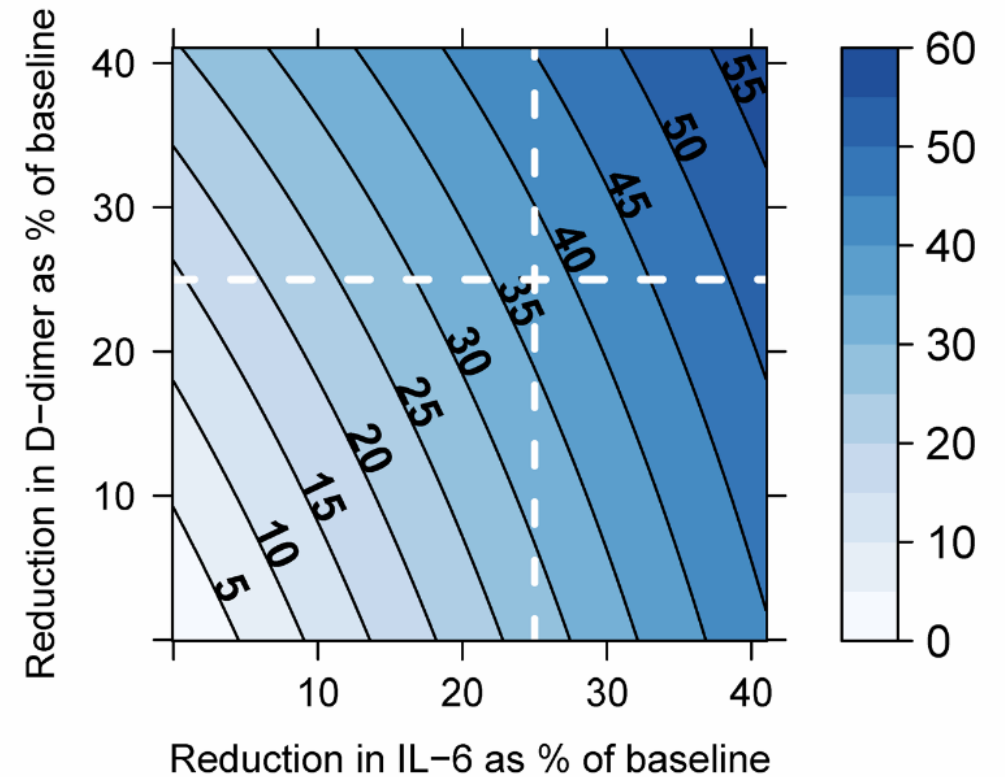
Μπορεί να μειώσει την νοσηρότητα και τη θνητότητα σε ασθενείς ιολογικά κατεσταλμένους;

D. IL-6 & D-Dimer Score Quartiles



Years

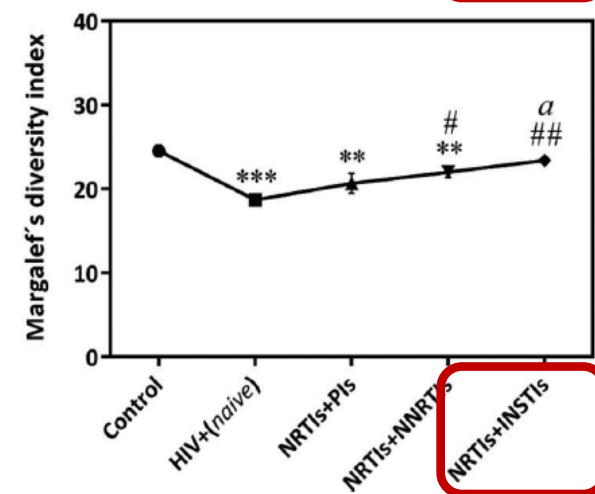
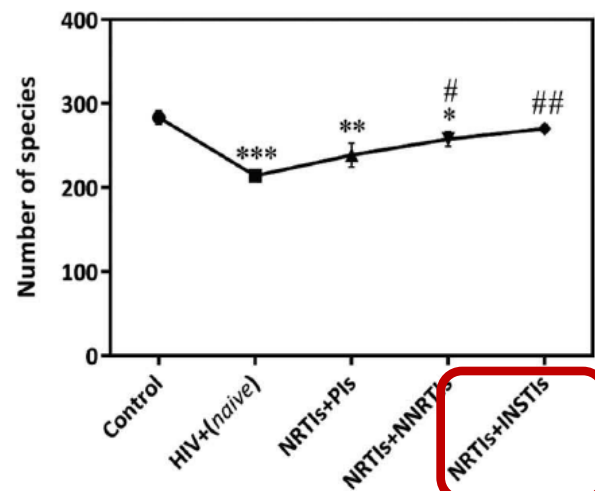
A. Estimated Reduction in the Risk of SNA/Death



Grund B, et al PLOS ONE 2016

Research article

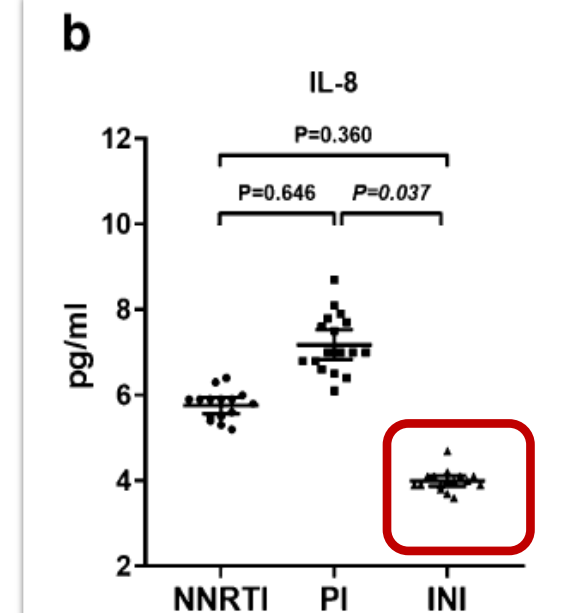
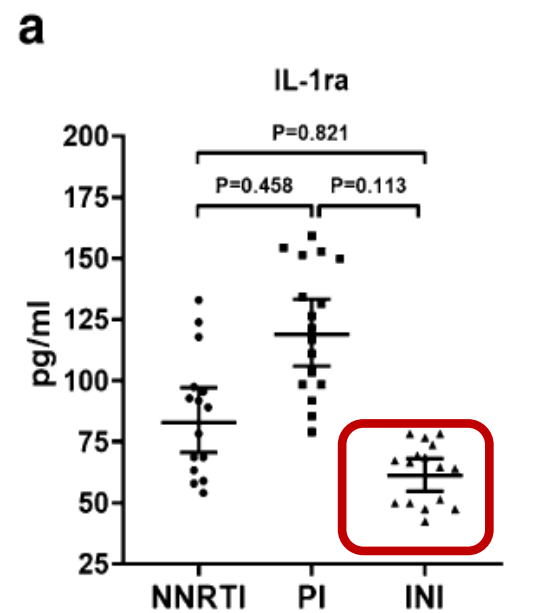
Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients



RESEARCH

Open Access

A comparison between different anti-retroviral therapy regimes on soluble inflammation markers: a pilot study



Ασθενής #1

- Άνδρας 45 ετών, διάγνωση HIV τον 11/2018
- Στάδιο CDC κατά τη διάγνωση C3, πυρετική κίνηση, **μυκητιασική οισοφαγίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, πιθανή διάγνωση T λεμφώματος (αναμονή βιοψιών λεμφαδένων μεσοθωρακίου/μυελού)**
- CD4: 40/μl, CD4/CD8: 0.07 VL:5,71x10⁵ c/ml, wild type
- Έναρξη **TDF/FTC+ RAL**, προφυλάξεις, θεραπεία οισοφαγίτιδας, αναμονή για έναρξη θεραπείας λεμφώματος
- **Unmasking IRIS: διάσπαρτη MAC λοίμωξη με μυκοβακτηριδαιμία (και όχι λέμφωμα), CMV αμφιβληστροειδίτιδα**
- Έναρξη clarithromycin, ethambutol, rifabutin [[προγραμματισμός θεραπείας >1 έτος]+ ganciclovir/valganciclovir]
- Ιολογική καταστολή και σταδιακή ανοσολογική αναδόμηση
- Ολοκλήρωση της anti-MAC θεραπείας μετά από **2,5 έτη**, CD4 379/μl, CD4/CD8:0.24 HIV-RNA<20c/ml

Low pre-ART CD4 count is associated with increased risk of clinical progression or death even after reaching 500 CD4 cells/ μ L on ART.

N Pantazis¹, V Pappas², V Papastamopoulos³, S Metallidis⁴, A Antoniadou⁵, G Adamis⁶, M Psychogiou⁷, M Chini⁸, H Sambatakou⁹, G Chrysos¹⁰, N V Sipsas¹¹, C Gogos¹², E Barbunakis¹³, P Panagopoulos¹⁴, O Katsarou¹⁵ and G Touloumi¹, on behalf of the AMACS



Οι ασθενείς που ξεκινούν ART με CD4<200c/ μ L έχουν αυξημένο κίνδυνο για κλινική πρόοδο της νόσου/ θάνατο ακόμη και αφού φτάσουν ή ξεπεράσουν τα 500 CD4c/ μ L

Nadir CD4, CD4 κατά την έναρξη της ART

Figure 1. Cumulative incidence of AIDS/AIDS death or SNAEs, after baseline (i.e. 500 CD4 cells/ μ L), by CD4 cell count at cART initiation

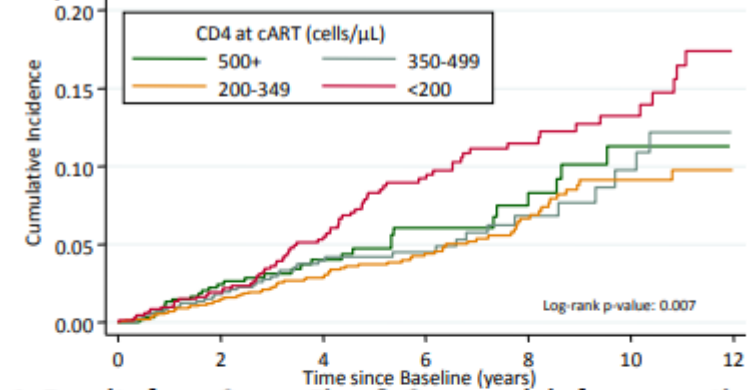


Table 1. Results from Cox or Fine & Gray models for competing risks. All estimates are adjusted for potential confounders.

| CD4 at cART (cells/ μ L) | aHR | 95% CI | p | aHR | 95% CI | p |
|------------------------------|---|---------------------|------------------|---|---------------------|--------------|
| | <i>AIDS/AIDS-death or SNAE</i> | | | <i>SNAE (AIDS/AIDS-death as competing risk)</i> | | |
| 350-499/500+ | 1.27 | (0.79, 2.05) | 0.331 | 1.19 | (0.71, 2.01) | 0.504 |
| 200-349/500+ | 1.34 | (0.87, 2.06) | 0.192 | 1.08 | (0.68, 1.73) | 0.747 |
| <200/500+ | 2.23 | (1.42, 3.48) | <0.001 | 1.83 | (1.13, 2.94) | 0.007 |
| | <i>AIDS/AIDS-death (SNAE as competing risk)</i> | | | <i>Total mortality</i> | | |
| 350-499/500+ | 1.18 | (0.38, 3.72) | 0.772 | 1.00 | (0.49, 2.03) | 0.99 |
| 200-349/500+ | 2.02 | (0.79, 5.17) | 0.145 | 1.21 | (0.65, 2.25) | 0.54 |
| <200/500+ | 3.16 | (1.16, 8.62) | 0.025 | 2.03 | (1.05, 3.93) | 0.03 |

Source of funding: Grant through Gilead Sciences Hellas, Athens

Long-term evolution of CD4⁺ cell count in patients under combined antiretroviral therapy

Nikos Pantazis^a, Vasilios Papastamopoulos^b, Vasilios Pappas^c,
 Simeon Metallidis^d, Georgios Adamis^e, Anastasia Antoniadou^f,
 Mina Psychogiou^g, Maria Chini^h, Helen Sambatakouⁱ,
 Nikolaos V. Sipsas^j, Charalambos Gogos^k, Georgios Chrysos^l,
 Periklis Panagopoulos^m, Olga Katsarouⁿ, Achilleas Gikas^o,
 Giota Touloumi^a, on behalf of the AMACS*

AIDS 2019, Vol 33 No 10

