

MEDİPOL
MEGA
CİBİL MEDİPOL MEGA
HASTANELER
KOMPLEKSİ

ÜNİVERSİTE
HASTANESİ



**Kronik immünaktivasyonun komorbiditelere yol açmasının patogenezi
İnflamatuar Süreçlerin Komorbiditeler ve Uzun Dönem Sağlık Üzerine Etkisi**

Prof Dr Ali MERT

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD

(9-2021)

Konuşmamın amacı;

Konuşma sürem 45 dk

- Anti-Retroviral Tedavi (ART) ile viral yükü baskılanmış
- Kronik HIV enfeksiyonlularda
- Devam eden immün (doğal ve adaptif) aktivasyonunun
- Kronik hastalıklara yol açmasının patogenezi ni aıklamıya çalışacağım

Patogenezi kavrıyabilmek için öncelikle

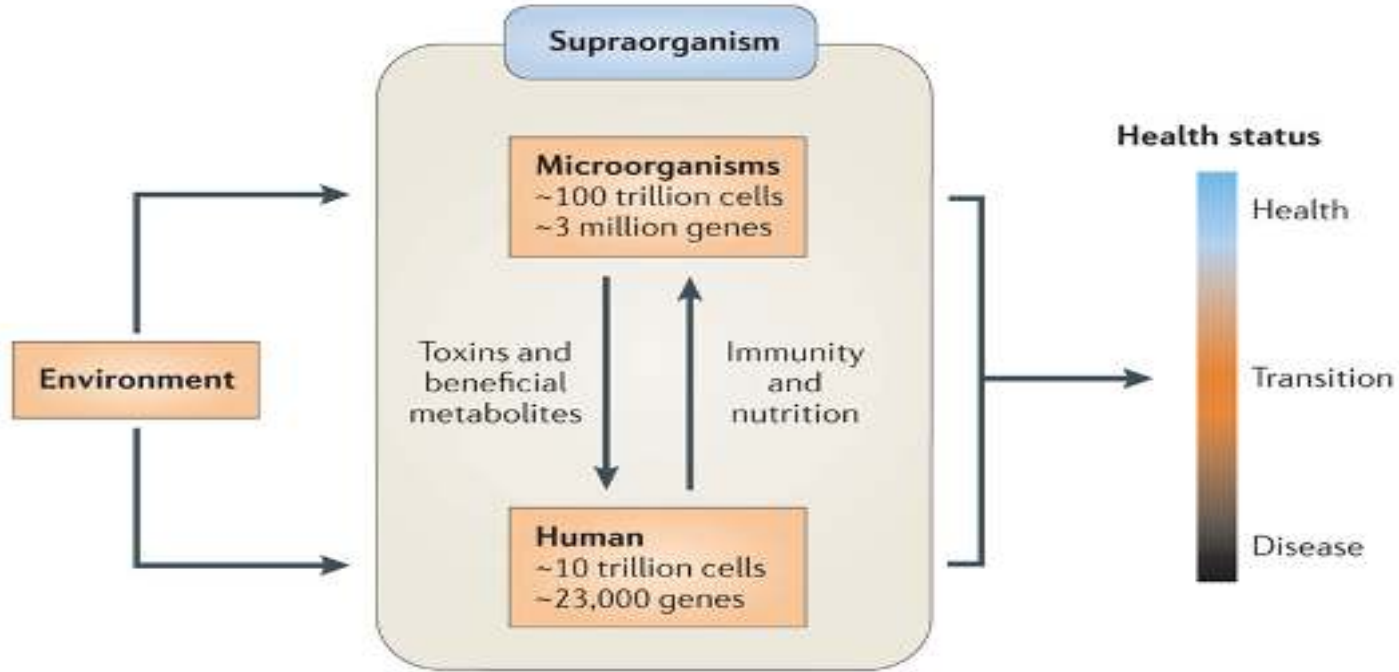
- 'Mikrobiyota'
- 'Disbiyoz'
- 'Latent HIV-1' rezervuarı' ve
- 'Barsal lenfoid doku (GALT)' terminolojileri birazcık olsun bilinmelidir

İnsan Mikrobiyotası (son görüş)

İnsan mikrobiyotası ~10 trilyon (10^{13}) bakteri içerir

İnsan vücudunda da ~10 trilyon (10^{13}) hücre vardır

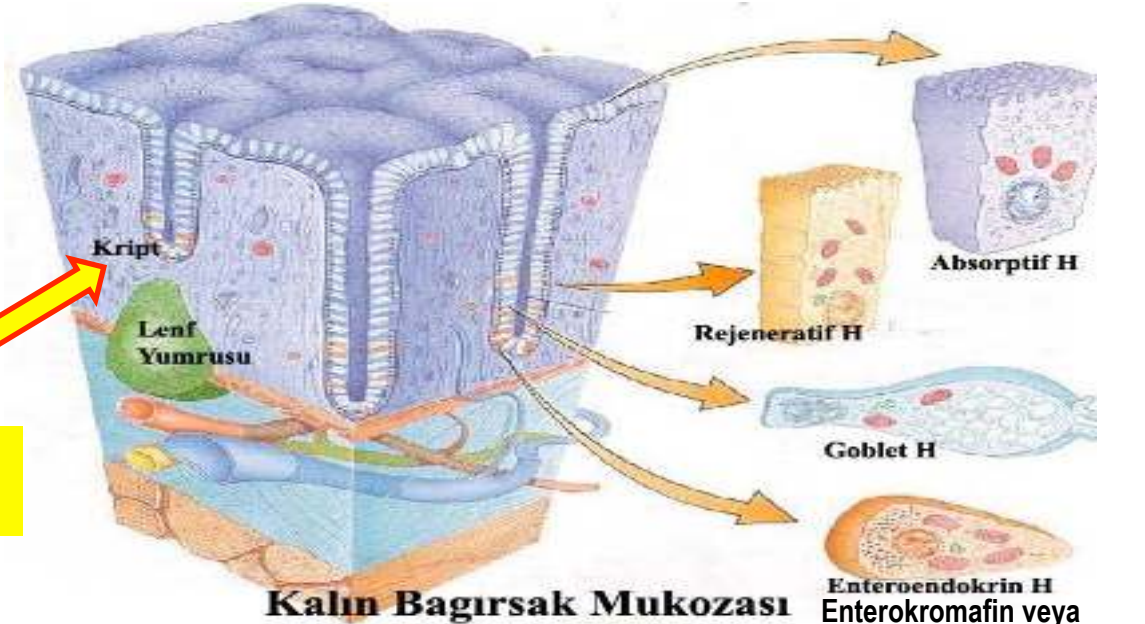
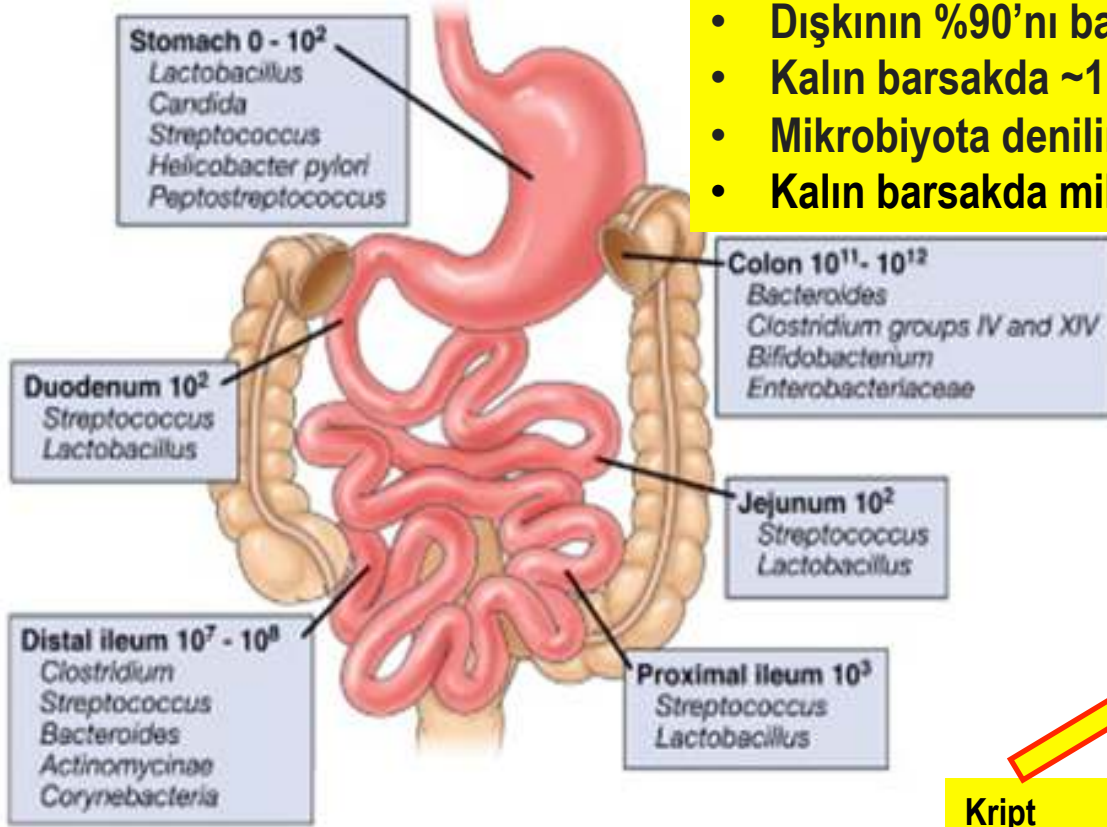
Human-Microbiota Supraorganism



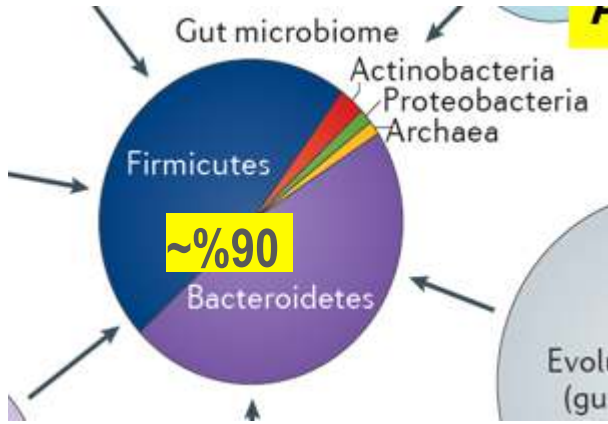
Nature Reviews | Microbiology

İnsan mikrobiyotasının çoğunluğu kalın barsaktadır

- Dışkının %90'nı bakteridir
- Kalın barsakta ~1 trilyon(10^{12}) bakteri vardır
- Mikrobiyota denilince akla kalın barsak gelmelidir
- Kalın barsakta mikrobiyota 'Kript' lere yerleşir



Sağlıklı barsak mikrobiyotası: Baskın olan 5 filum'dan oluşur Bacteroidetes>Firmicutes>Actinobacteria>Proteobacteria>Archaea



Güncel dispiyoz tanımı

- Barsak mikrobiyota çeşitlilik sayısının ve oranlarının değişmesi
- Örnek; Anaeroblar azalırken Enterobacteriaceae nin artması gibi
- Sonuç olarak barsak mukoza bütünlüğünün bozulması
- Lamina propria ve kana barsaktan sürekli bakteriyal translokasyonun olması
- Mukozal ve sistemik doğal ve adaptif immün sisteminin sürekli aktivasyonu
- Proenflamatuvar sitokinlerin sürekli salınması ve sürekli enflamasyon
- Sonuçta sürekli enflamasyon demek organların yaşlanması demektir

Filum	Order (alt sınıf)	Aile	Cins	Tür(~5000)
1-Bacteroidetes (anaerob)	Bacteroides	Bacteroidaceae	Bacteroides	B.fragilis
2-Firmicutes (anaerob)	Clostridia	<i>Ruminococcaceae</i>	Clostridium	C. difficile C.perfringens
3-Actinobacteria	Bifidobacterium			
4-Proteobacteria	Enterobacterales	Enterobacteriaceae		
5-Archaea				

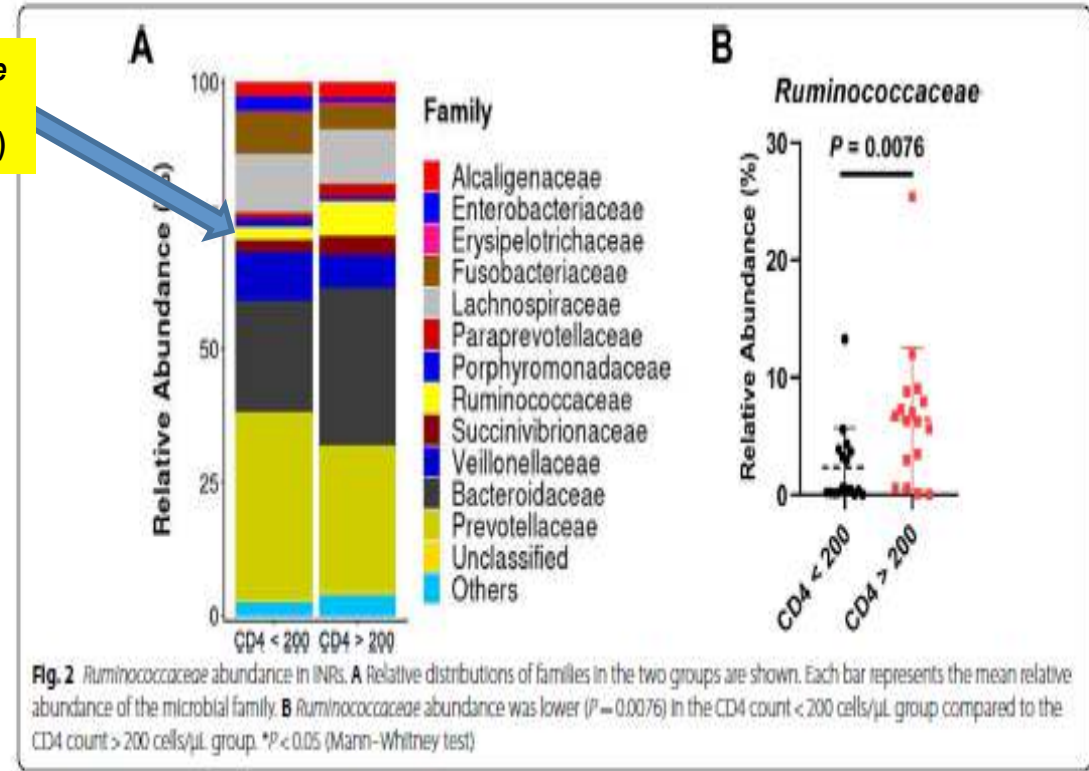
Disbiyozaya yol açan nedenler

Hall et al. Nat Rev Genet 2017
Lu et al. BMC Infect Dis 2021.



CD4<200 olanların, CD4>200 olanlara göre

1-Barsak mikrobiyomunda, *Ruminococcaceae* ailesinde anlamlı azalma saptanmıştır
2-CD4/CD8 oranı daha düşük ve enflamatuvar sitokinler(TNF-alfa ve İL-1a) daha yüksek bulunmuştur



Ruminococcaceae ailesi: Clostridia sınıfında bulunur. Tüm Ruminococcaceae ailesi zorunlu anaerobdur. However, members of the family have diverse shapes, with some [rod-shaped](#) and others [cocci](#).^[8] Aile içinde, [Faecalibacterium prausnitzii](#) i insan barsak mikrobiyotasının en çok bulunan komensal bakterisidir.

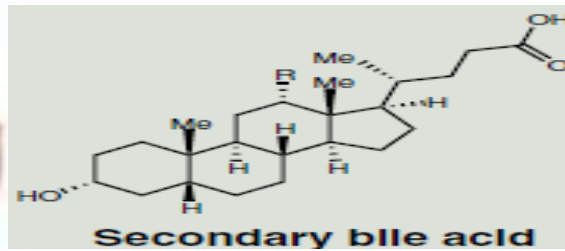
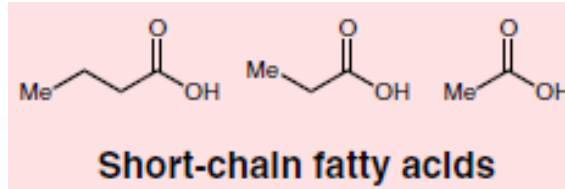
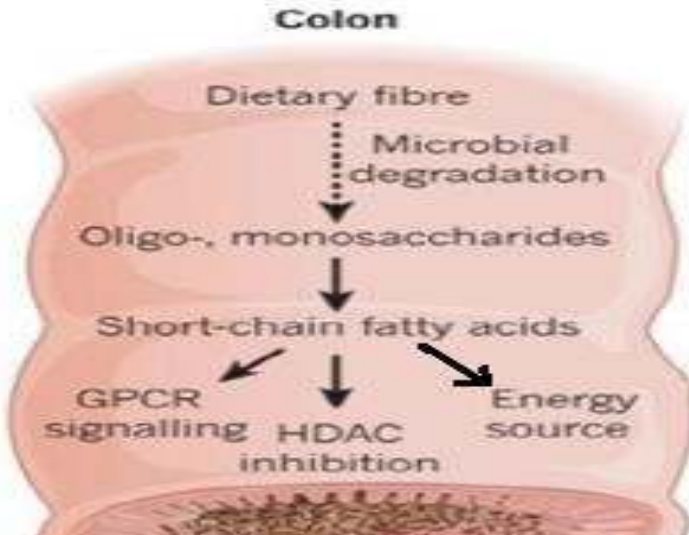
Sağlıklı olanlarda bağırsak mikrobiyota ürünleri (Metabolomik analiz)

1-Kısa zincirli yağ asitleri

2-Sekonder safra asitleri

1-Mikrobiyota alınan lifleri (selüloz) fermantasyonla kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürür. Kısa zincirli yağ asitleri Goblet hürelerinden muküs üretimini artırır ve enterosit bütünlüğünü güçlendirir; sonuç olarak translokasyonu azaltır

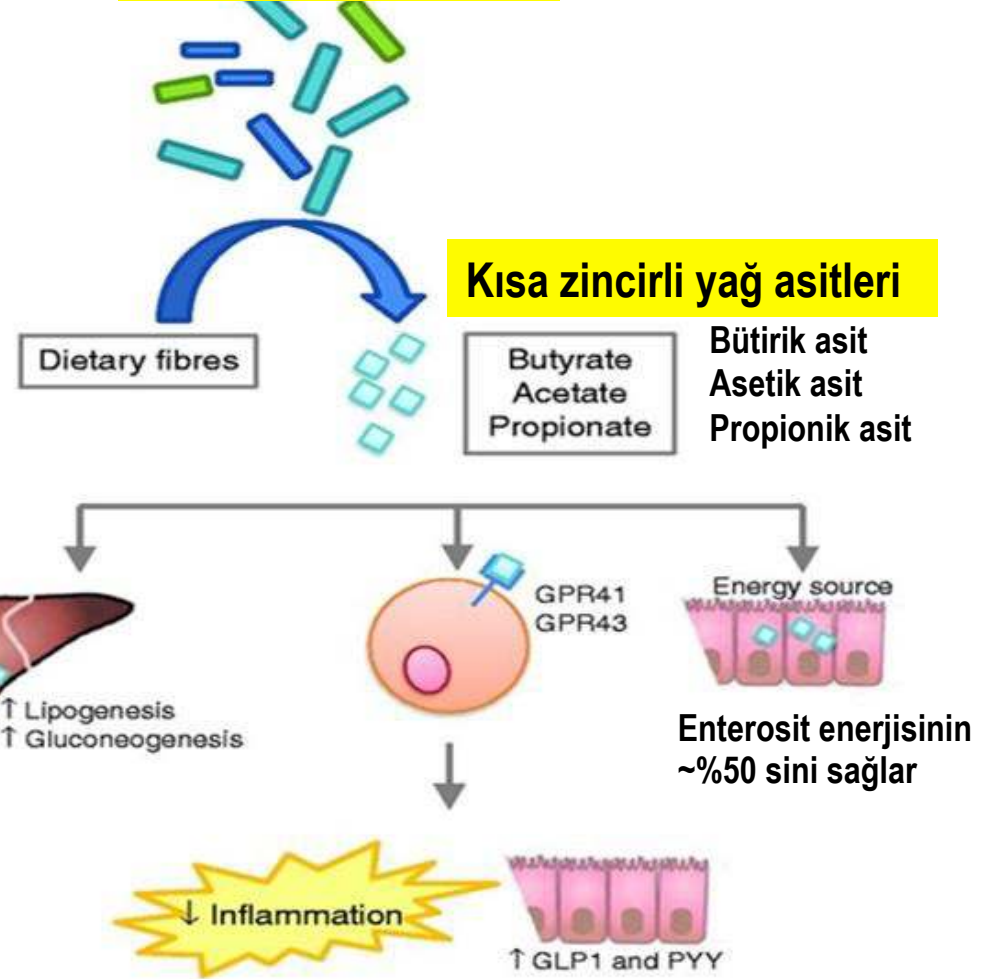
2-Mikrobiyota konjuge primer safra asitlerini dekonjuge eder ve sekonder safra asitleri oluşur



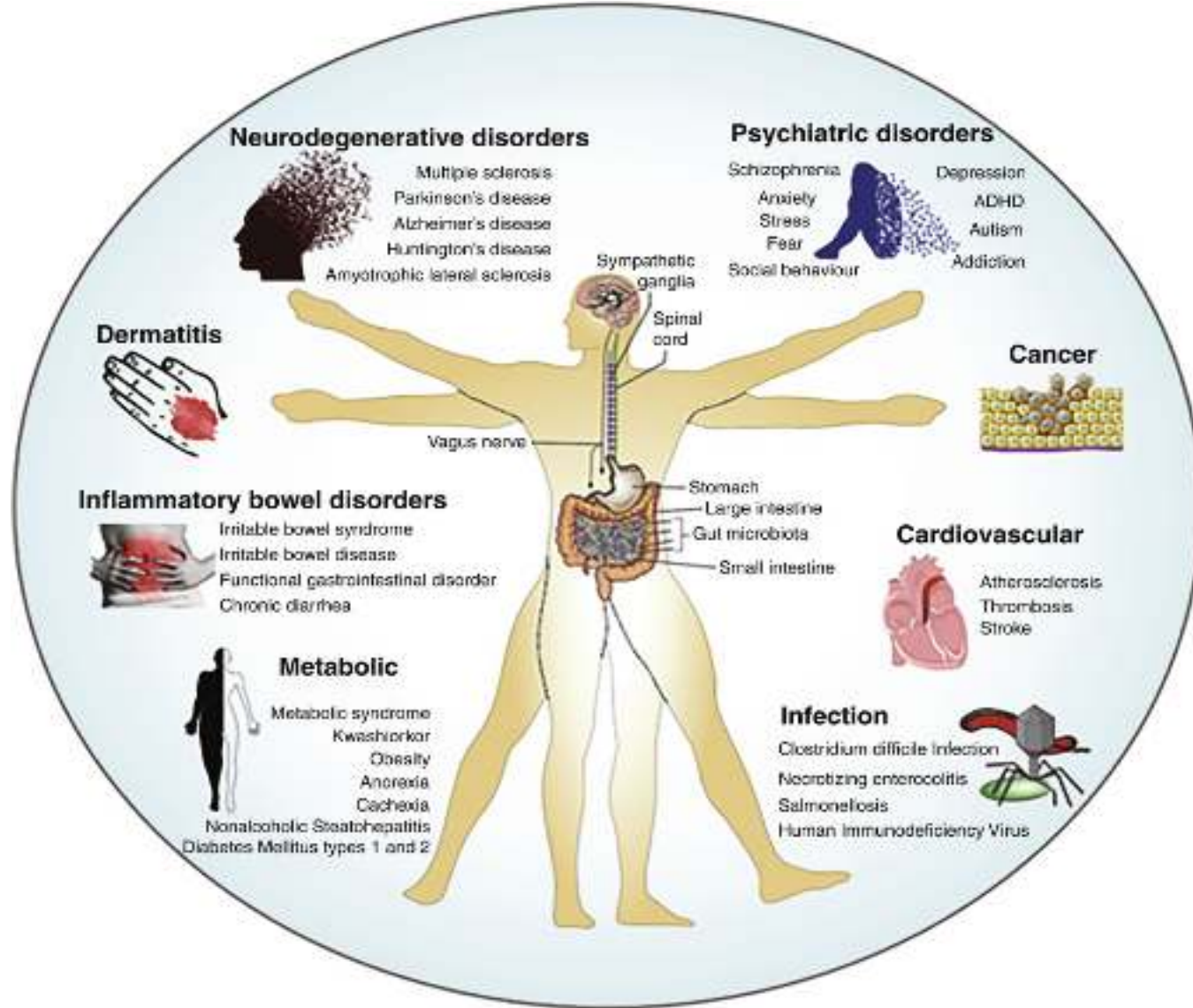
Primer Safra asitleri (Kolik asit ve Kenodeoksi kolik asit) Kc de kolesterolden sentezlenir
Glisin/taurin ile konjuge edilerek safrayla barsağa atılır

Sekonder Safra asitleri: Deoksi kolik asit ve Lito kolik asit

Barsak mikrobiyotası



Sonuç olarak disbiyoz birçok kronik hastalığın oluşmasında rol oynayabilir



Latent HIV rezervuarı

- 1-Akut HIV enfeksiyonu döneminde oluşan viremi ile
- 2-Barsak mukozasının lamina propriasında "latent HIV rezervuarı" oluşur
- 3-Tedavisiz geçen süre uzadıkça bu rezervuar artar
- 4-Latent HIV rezervuar ne kadar büyükse;
 - a-Hücresel immüdüskünlük (CD4 azlığı) ve
 - b-İmmün aktivasyon (CD8 fazlalığı) da o kadar fazla olur
- 5-Hastaların ~%25 (10-40)'inde immünojik düzelme olmaz (CD4 <500)
- 6-Bu hastalara immünojik yanıtsızlar denir (CD4 <500)
- 7-Erken tedaviye başlamak CD4 ve CD8 sayısının normalleşmesinde önemlidir
- 8-Latent HIV rezervuarı disbiyoz'dan sorumludur
- 9-Bazal CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı latent HIV rezervuarını öngördürebilir

Lu et al. BMC Infect Dis 2021

Xie et al. BMC Microbiology 2021

Zhabokritsky et al. J Antimicrob Chemother 2020

Ismail et al. Clin Infect Dis 2021

Bu söylediklerimden çıkan ana sonuçlar;

- **Kronik HIV enfeksiyonlularda**
- **Persiste eden immün aktivasyon patogenezinde**
 - 1-Latent HIV rezervuarı ve**
 - 2-Disbiyoz çok önemlidir**
- **Persiste eden immün aktivasyonu kırmak istiyorsak**
 - 1-Latent HIV rezervuarını erdike edip**
 - 2-Disbiyozu düzeltmeliyiz ???**

Latent HIV rezervuarının, HIV tedavisinde KÜR için geliştirilecek stratejilerde kritik önemi vardır

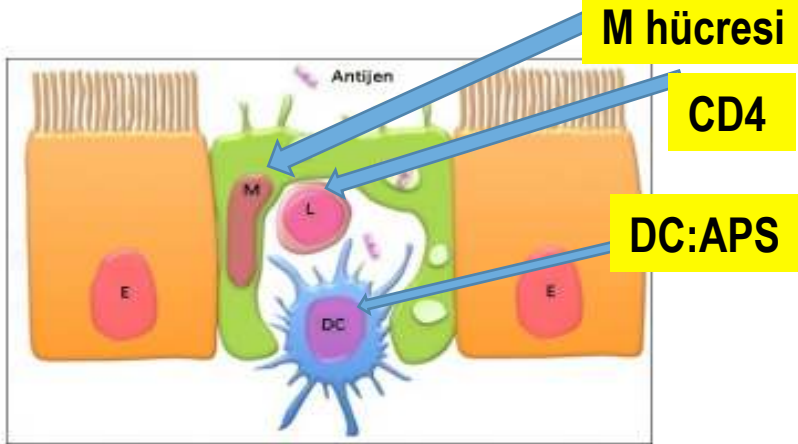
Mukozaal immün sistem: Kimlerden oluşur

1-slgA, Müsin, Enterosit, M hücresi ve

2-Lamina propriada bulunan lenfoid dokudan oluşur (MALT/GALT): DC, CD4,CD8 ve B-L

3-Bu lenfoid doku doğal ve adaptif immün sistemi içerir

- Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) insan vücudunun en büyük lenfoid dokusudur
- Mukozal bağışıklığın anahtarı enterosit içine yerleşen 'M' hücreleridir
- M hücrelerinin ana görevi
- GALT'da yer alan 'Dentritik hücreye' antijen sunmaktır
- GALT yapısını Peyer plakları oluşturur.



GALT'da doğal ve adaptif immün yanıtların koordinasyonu
Bakterilere karşı korumada önemlidir

Enterositler

Müküs(müsün) barier (Goblet hücreleri yapar)
slgA:GALT, antijene spesifik IgA üretip, mukozal yüzeye salgılar

Barsak lümeninde antijen

Enterosit

Enterosit; Peptid AB'ler yapar

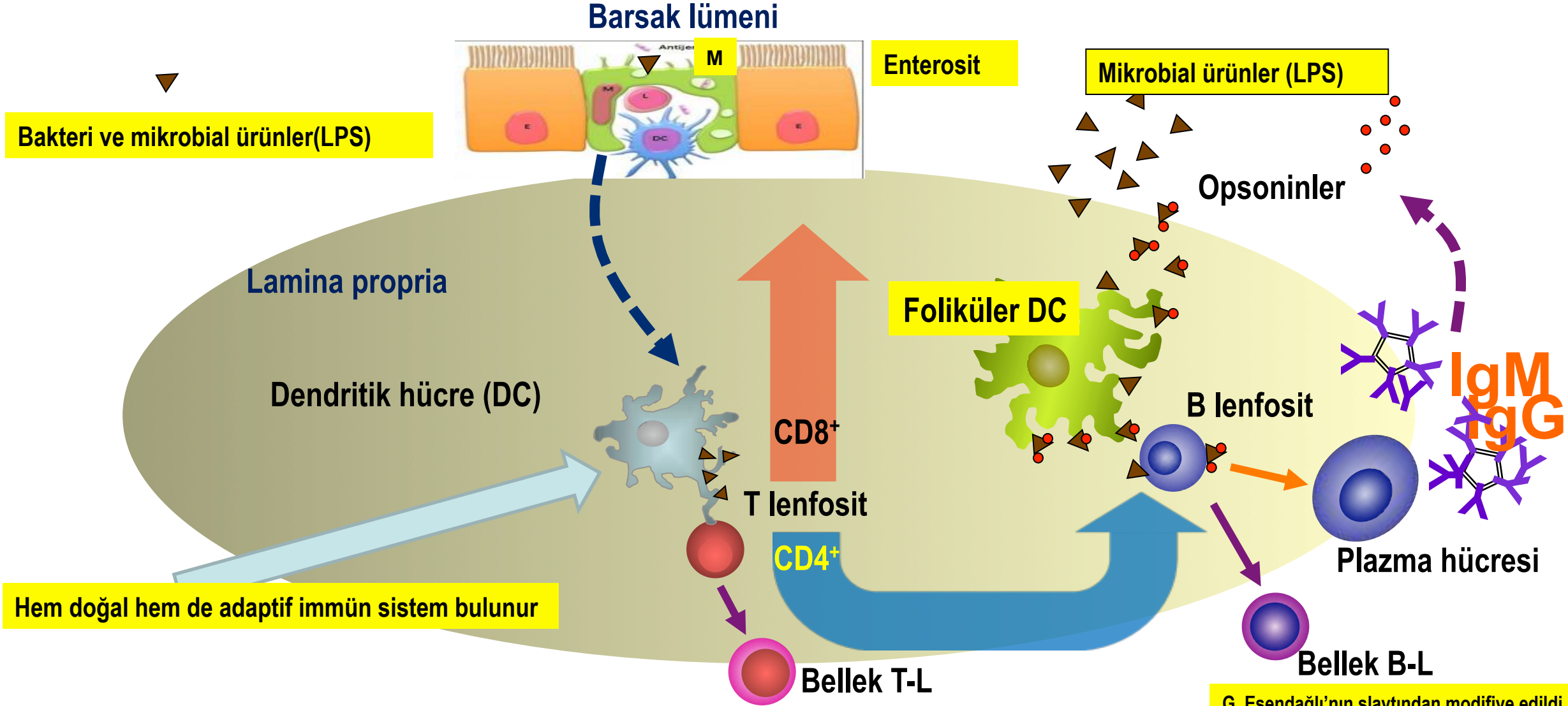
antibiotics

İntraepitelyal T-lenfositleri;
lymphocyte

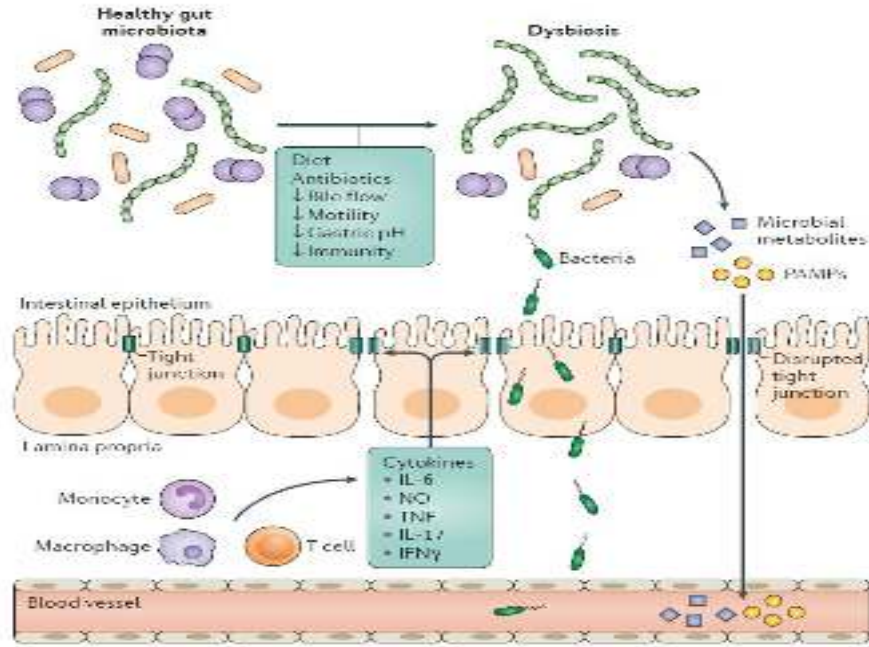
İntraepitelyal T lenfositleri;
Farklılaşması sonucu gama delta T hücreleri
Mikrobiyal lipitleri tanır

Mukozal immün sistem

(GALT'da doğal ve adaptif immün yanıtın uyum içinde çalışması)
Mikrobiyota translokasyonuna karşı sürekli bir koruma sağlar



HIV-lilerde mukozal immün sistem bozulmuştur; sonuç mikrobiyal translokasyon artar



Marchetti G, et al. Clin Micro rev 2013; 26:2-18

(mikrobiyal translokasyon)

- Normalde transloke olan bakteriler ve LPS gibi ürünleri lamina propria ve mezenterik LN da fagosite edilir
- Fizyolojik düzeylerde mukozal doğal ve adaptif immün sistem aktivasyonu oluşur
- Kana ise sınırlı sayıda mikrobiyal translokasyon oluşmaktadır
- Akut HIV enfeksiyonunda viremi döneminde tüm dokulara yayılan virüs; GALT'a da bol miktarda yerleşir
- Lamina propriada buluna latent HIV rezervuarı CD4 sayısını kana göre daha çok azaltır
- Düşük Cd4 sayısı disbiyozu yol açmaktadır
- Disbiyoz mukozal bütünlüğün bozulmasına yol açıyor
- Mukozal bütünlük bozulunca abartılı kronik mikrobiyal translokasyon başlıyor
- Bakteri ve LPS nin lamina propria ve kana geçmesiyle doğal ve adaptif immünite sürekli aktive olur

İnce barsakda HIV enfeksiyonunun yol açtığı patolojik hasarlar (Akut/Kronik/AIDS döneminde)

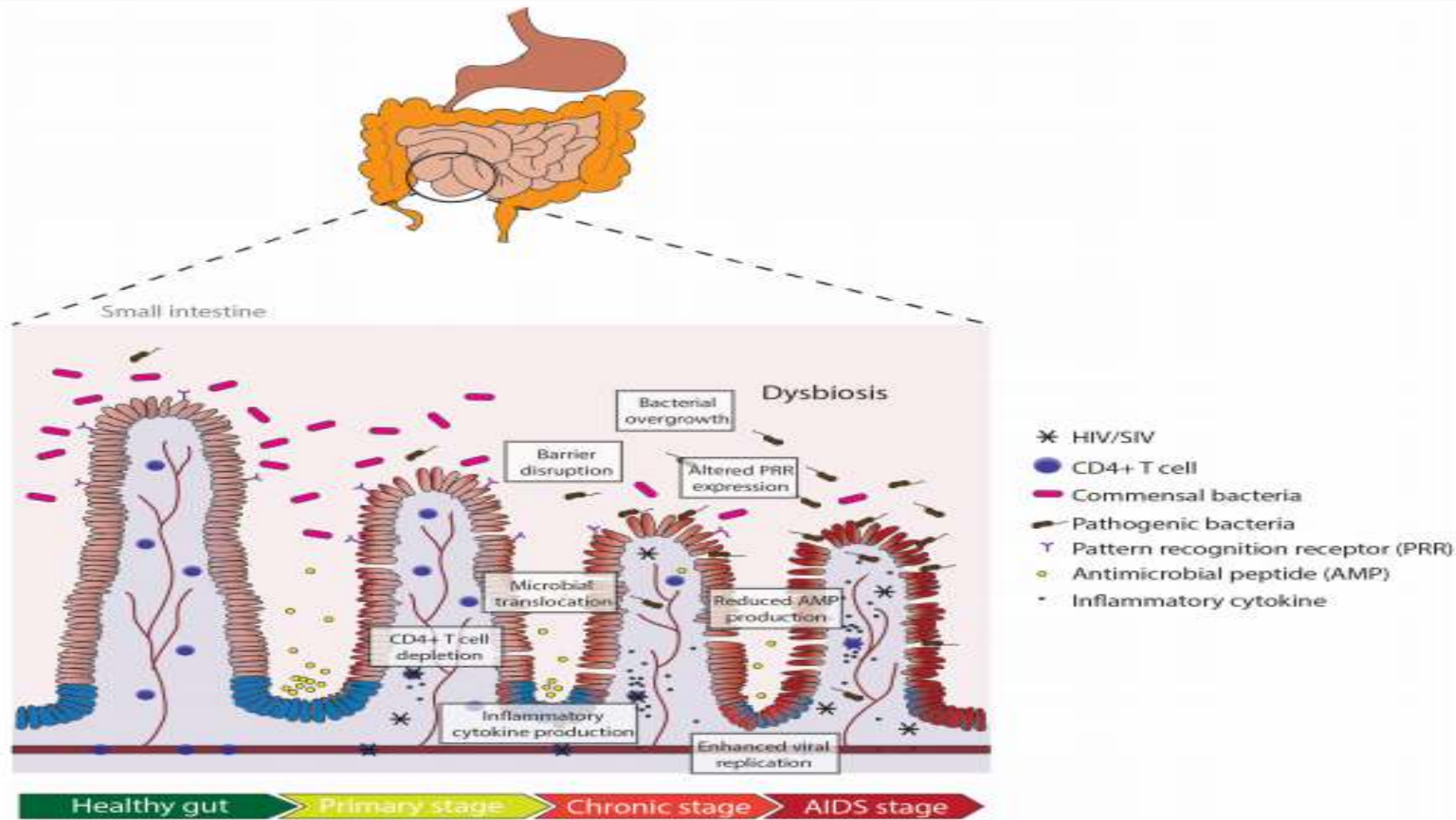


FIGURE 1 | Pathologic manifestations of the small intestine in HIV or SIV infection in the gut. Depletion of CD4⁺ T cells occurs in early HIV infection (primary stage). Production of inflammatory cytokines in the primary stage leads to intestinal barrier disruption and microbial translocation, exacerbating the inflammatory milieu and increasing viral replication. Dysregulation in mucosal immunity and reduced anti-microbial peptide (AMP) production leads to bacterial overgrowth and altered pattern recognition receptor (PRR) expression in chronic HIV infection. Persistent gut inflammation in response to the cascade of mucosal events leads to enhanced viral replication and severe depletion of CD4⁺ T cells in the AIDS stage.

**Kronik HIV enfeksiyonlularda;
ART ile viral yükün baskılanması sonucu immün sistemde;**

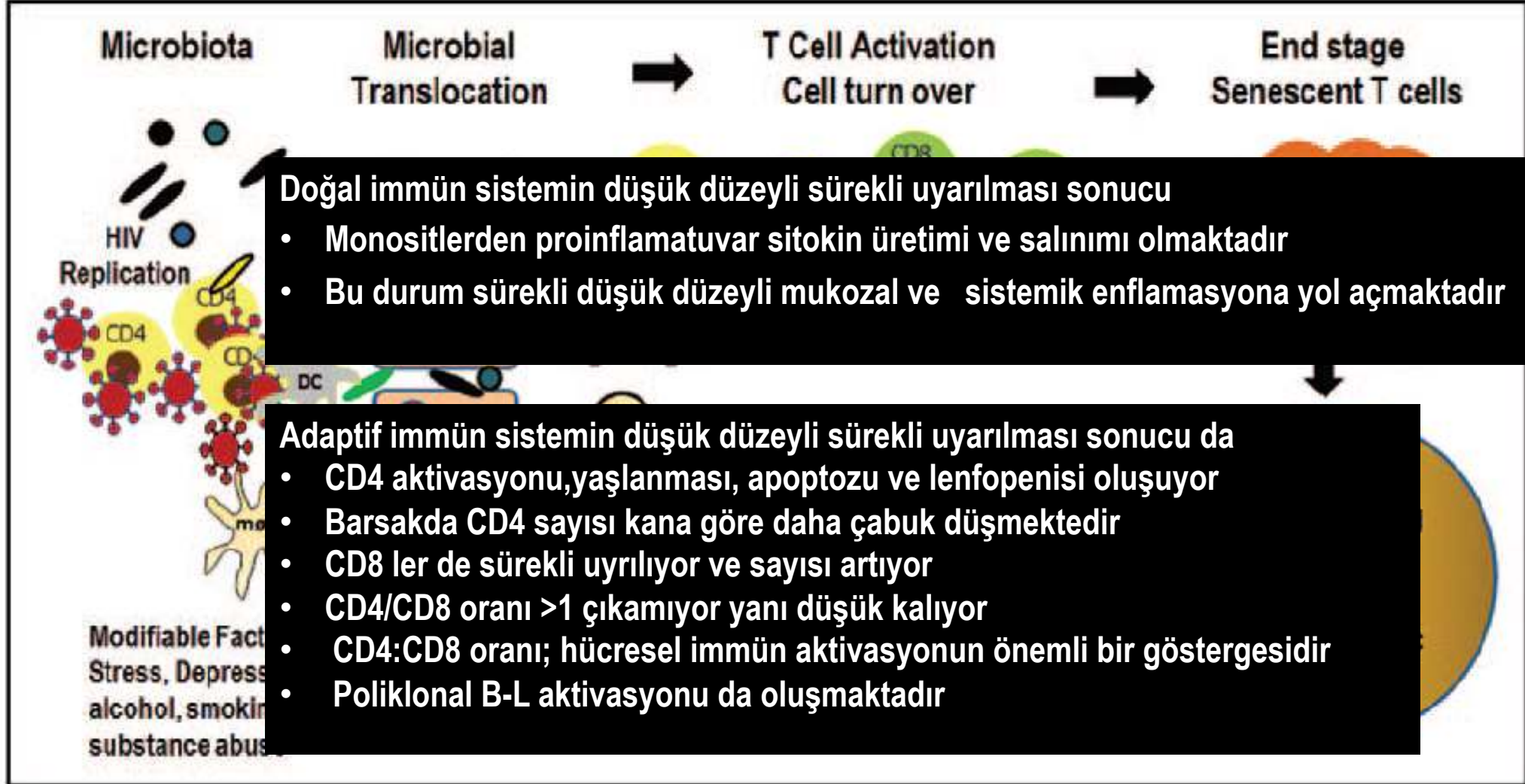
Hücrel immün düşüklük kolu CD4 sayısının >500 çıkması sonucu tama yakın düzelir

**Bu düzeme sonucunda;
İmmüdüşüklük ile ilişkili
Fırsatçıl enfeksiyonlar ve kanserler görülmez**

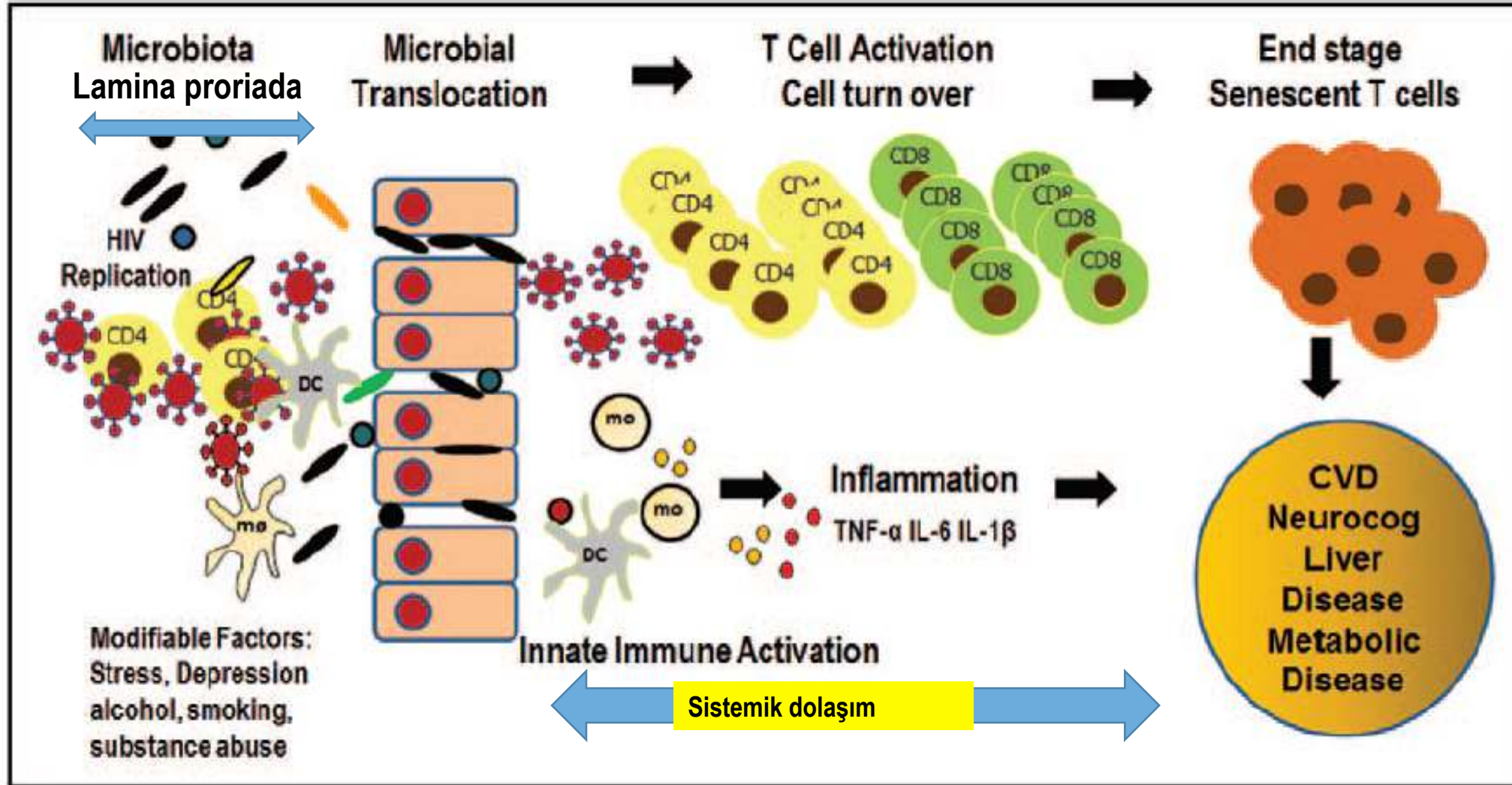
İmmün aktivasyon kolu ise çoğu zaman düşük düzeyli devam etmektedir

**Bunun sonucu;
HIV liler daha erken yaşlanmakta (50Y)
Komorbiditeler daha fazla ve daha erken yaşta görülmektedir**

**Barsak lümeninden mikrobiyal translokasyonun;
Doğal ve adaptif immün sistemi sürekli uyarması sonucu**



**Barsak lümeninden mikrobiyal translokasyonun;
Hem mukozal hem de sistemik Doğal ve adaptif immün sistemi sürekli uyarması sonucu**



Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda immün aktivasyon göstergeleri

1-İnflamasyon göstergesi: **hs-CRP, IL-6, TNF- α , β 2-mikroglobulin, IFN- μ , sCD27**

2-Koagülasyon göstergesi: **d-dimer** (yüksekliği ASKVH ile ilişkilidir)

3-Mikrobiyal translokasyon göstergesi:

LPS : GNB yıkım ürünü

sCD14 : Monosit aktivasyonunun ve LPS için bir coreceptor göstergesidir

sCD163: Monocyte/macrophage aktivasyonunun bir göstergesidir

I-FABP (Intestinal Fatty Acid-Binding Protein):

Enterosit'lerde sentezlenir ve sitoplazmasında depolanır (intraselüler protein)

Enterosit hasarının sistemik göstergesidir

IFABP'ler enterositlerde bulunur ve kısa zincirli yağ asitlerini bağlar

Enterositler bu yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanmaktadır

Barsaktaki kısa zincirli yağ asitleri mikrobiyota ürünüdür

İntestinal kısa zincirli yağ asitleri: Butirik asit, Asetik asit, Propionik asit

INST'lerin kilo aldırma nedeni enterosit hasarını düzeltmeleri ve IFABP azaltmaları olabilir

Bakteriyal DNA (16s Ribozomal RNA subüniti)

5-cVCAM-1 (circulating vascular cell adhesion molecule-1)

6-**CD4/CD8** oranı (immünaktivasyonun göstergesi)

Enflamasyon ve barsak permeabilite göstergeleri

I-FABP, pg/mL
sCD14, ng/mL
sCD163, ng/mL
IL-6, pg/mL

Komorbiditelere yol açan sitokinler ve inflamatuvar göstergeler

Metabolik sendrom¹



- TNF α (üretim göstergesi olan artmış sTNFR-1 düzeyi)
- MS'un;
1-Aterojenik dislipidemisi (diyabetojenik dislipiemi) ve
2-Lipodistrofisi ile ilişkilidir

ASKVH²⁻⁴



- IL-6 ve hs-CRP ASKVH'ğin bilinen öngördürücüsüdür
- Diğerleri: sCD14 ve sCD163

Nörokognitif bozukluk^{2,3}



- BOS ve kanda artmış IL-6, TNF- α , CRP, sCD14
- IP-10ve neopterin nörokognitif bozukluklardan sorumlu^{2,3}

KBH^{2,3}



- Artmış IL-6, TNF- α ve CRP;
Renal tubular epithelial hücre apoptosisi ile ilişkilidir
- Tübülointerstisyel aralıkta T-L nin toplanması;
tübüler hasar ve KBH na yol açmaktadır

OP^{2,3}



- Artmış TNF- α : Osteoklastik aktiviteyi artırır
- TNF- α ve IL-1 osteoblastik fonksiyonu inhibe eder ve osteoblast apoptozunu stimüle eder (NO aracılığı ile)

Kanser^{2,3}



- Düşük CD4 sayısı Ca riskini arttırmaktadır
- ROS and proinflamatuvar sitokinler (TNF- α ...), hücre proliferasyonu, apoptoz ve karsinogenez de yer alan genlerin ekspresyonun yol açmaktadır.

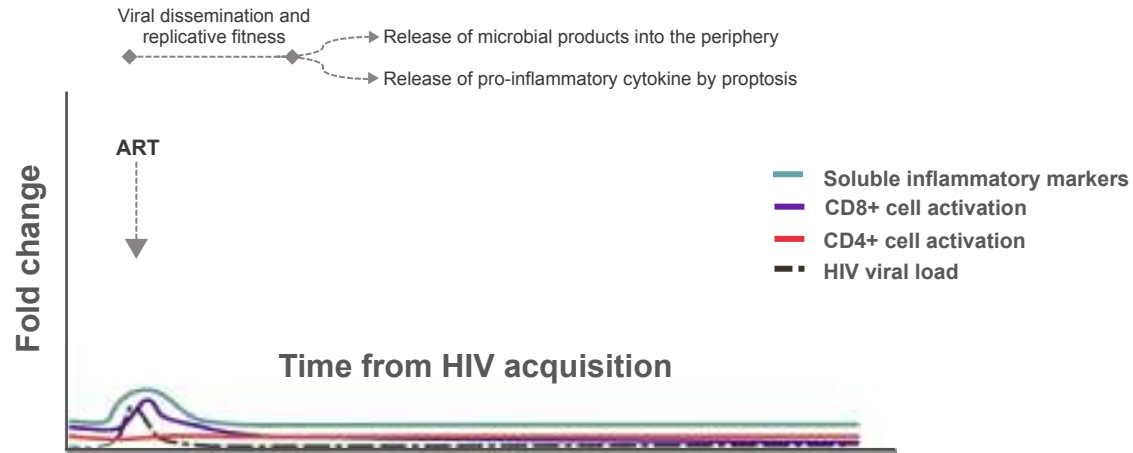
ART, antiretroviral therapy; CCL2, chemokine ligand 2; CCTA, cardiac CT angiograph; CD4+, cluster of differentiation 4 cells; CRP, c-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; hsCRP, high sensitivity c-reactive protein; IL-1/6, interleukin 1/6; IP-10, interferon gamma inducible protein-10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; sCD14, soluble CD14; sCD163, soluble CD163; sTNFR-1, soluble tumour necrosis factor receptor 1; TNF- α , tumour necrosis factor α .

1. Psomas C, et al. *EBioMedicine* 2016;8:265–76; 2. Sokoya T, et al. *Mediators of Inflammation* 2017; Article ID 6825493; 3. Hunt PW. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:139–47; 4. McKibben R, et al. *J Infect Dis*. 2015;211:1219–28.

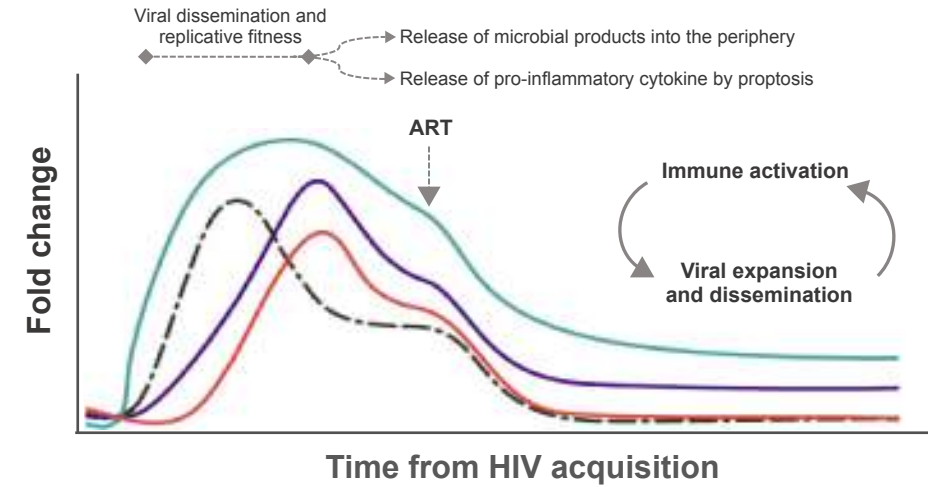
Erken ART başlama geç başlamaya göre immün aktivasyonu daha çabuk düzeltmektedir

- Akut HIV enfeksiyonunda erken tedavi ile inflamatuvar göstergelerin çoğu normalleşebilir
- Erken ART başlama geç başlamaya göre CD4 rezervuarlarını daha çok korumaktadır
- Bu nedenle tedaviye erken ve 3 ayı molekül içeren tek tb lik rejimlerle başlanmalıdır

Akut enfeksiyonda ART başlanması



Kronik enfeksiyonda ART başlanması



ART, antiretroviral therapy; CD4, cluster of differentiation 4 cells; CD8, cluster of differentiation 8 cells.

1. Krebs SJ, Ananworanich J. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:163–72; 2. IAS-USA Guidelines. Available at: www.iasusa.org/content/antiretroviral-drugs-treatment-and-prevention-hiv-infection-adults-2018-recommendations. Last accessed: July 2020.



Yaşam biçimi değişikliğinin immün aktivasyona etkisi ?

I-Egzersiz

- Anti-inflamatuvar etkisi olabilir²
- ASKVH riskini azalttığı gösterilmiştir
- HIV-ilişkili immün aktivasyona etkisi yoktur ²

II-Diyet: Akılcı beslenme ve sağlıklı kiloyu koruma

- Kilo alma ART sonrası sitokinlerin daha yavaş düşmesine yol açmaktadır (IL-6, sTNF-RII, IP-10 and sCD163)³

3-Sigara ve alkol

- Sigara içenlerde dolaşımdaki β 2-microglobulin, cyclophilin A ve RANTES artmıştır⁵
- Alkol tüketiminin barsak bütünlüğünün bozulması ve artmış enflamasyonla ilişkili bulunmuştur⁴

4-Yeterli uyku (görüşüm)

5-Aralıklı açlık (>14 s) (görüşüm)

HIV 'de KÜR için gelecek HIV tedavi stratejileri ne olmalıdır ?

I-Güncel ART

a-‘Latent HIV rezervuarı’ nı eredike edemiyor

b-Hastaların %25 inde pariferik kanda CD4 sayılarını normalleştiremiyor

c-GALT'da CD4 sayılarını normalleştiremiyor

II-KÜR için gelecek HIV tedavi stratejileri nasıl olmalı ?

‘Latent HIV rezervuarı’ nı eredike edecek stratejiler geliştirilmelidir

FK yönden barsak lenfoid dokuya yeterli ulaşabilecek ARV ilaçlara gereksinim var ?

Olgu:~3 yıldır izleniyor

- 21Y yeni tanılı enfeksiyonu (MSM)
- Asemptomatik
- HBsAg (-), HCV (-), VDRL 1/32 (+), TPHA >1/2560

1-T-L(CD3+): %60-80
Helper/inducer T hücresi (CD4+): %60-70
Suppressor/cytotoxic T hücresi(CD8+): %30-40 (400-1500 hücre/micrL
2-B-L(CD20+): %10-20
3-NK hücresi(CD56+): %5-10

Tarih	CD4	HIV-RNA	CRP (N<3 mg/L)	IL-6 (N<7pg/mL)	D-dimer (N<500 ng/mL)	CD4/CD8	ART
1-8-2018	290	600.000	3.5				Genvoya
1-9-208		160					
1-3-2019	350	<50					
1-9-2020	550	<50	1.7				Biktarvy
1-8-2021	809	<50	1	1.5	222	809 / 2725 = 0.29	

CD45-SS grafiğindeki hücre-bölge dağılımı (yaklaşık olarak) şu şekildedir:
- Lenfosit : %42.1 - Monosit : %14.0
- Granülosit : %42.0 - Bazofil : %1.2
-45 negatif : %0.7
CD45-SS grafiğinde, bölge oranları belirtildiği gibidir ve belirgin atipik yerleşimli / artmış yoğunlukta hücre popülasyonu izlenmemektedir.

Örnekte, (I) CD45-SS grafiğindeki lenfosit bölgesi, gazlı ortama ve (II) ilgili ispot-SS grafiğindeki belirtilen pozitif popülasyonu karşı alan gövde bölge yapılmıştır.
Mutlak sayı değerleri, hemogramdaki total lökosit sayısı ile (II) sütununda bildirilen yüzde değerin çarpımı olarak (III) sütununda bildirilmiştir.

	(I)	(II)	(III)
-CD3 :	% 84.4	% 37.0	(Mutlak sayı : 3.44T / mm ³)
-CD4 :	% 21.8	% 8.7	(Mutlak sayı : 809 / mm ³)
-CD8 :	% 66.6	% 29.3	(Mutlak sayı : 2.725 / mm ³)
-CD45 :	% 100		

Normal lenfosit sayısı:1000-5000 microL

T-lenfositler(CD3+):%80 (%60-80)

CD4: 500-1500

CD4/CD8≥1

CD8:15-1000

B-L(CD20+):%10-20 (100-600 /micrL)

NK-hücresi (CD56+): %5-10 (50-400 micrL)

Sonuç olarak-1;

- ART ile virolojik yükü baskılanmış ve CD4 sayıları normalleşmiş HIV'lilerde bile
- İmmün aktivasyon sürüp gitmektedir
- Bu durum erken yaşlanmayı yani komorbiditeleri hızlandırmaktadır

Düşük düzeyli sürüp giden immün aktivasyonun en önemli göstergesi CD4:CD8 oranının <1 olmasıdır



- ART ne kadar erken başlanırsa immün aktivasyonu da okadar çok baskılanır
- Tedavi başında CD4 ne kadar düşükse immün aktivasyon baskılanması da okadar güçdür

- 3 lü ART rejimi; 2'li ART rejimine göre immün aktivasyonu daha fazla baskılıyor gibi
- ART rejimlerinin; İmmün aktivasyon göstergeleri üzerindeki etkileri için daha çok çalışmalara gereksinim vardır

Sonuç olarak-2;

- İmmün aktivasyonun en önemli göstergesi CD4/CD8 oranının <1 olmasıdır
- Hastalarda bazal CD4 sayısının yanında CD8 sayısı da bakılmalıdır
- İzlemede CD4 >500 çıktığında CD8 sayısı tekrarlanmalıdır
- Sonrasında CD4/CD8 oranı >1 çıkana kadar yılda bir tekrarlanmalıdır
- Kanda viral yükü baskılamakla sorun bitmiyor
- CD4/CD8 oranı >1 çıkmadan 3 lü molekülden 2 li moleküle geçmek ne kadar doğru ?

İlginiz için teşekkürler



**Ben toprak oldum yoluna
Sen aşırı gözetirsin
Şu karşıma göğüs geren
Taş yürekli dağlar mısın**

**Karlı dağların başında
Salkım salkım duran bulut
Saçın çözüp benim için
Yaşın yaşın ağlar mısın**

**Gelecekte immün aktivasyonun;
Farklı basamaklarına etkili tedavilerle immün aktivasyon kontrol altına alınabilir mi ?**

Anti-inflamatuvar ilaçlar

- Aspirin:
KAH da sekonder korunma dozu (KG)
- COX2 inhibitörleri
- Prednizolon:
5 mg/gün (KG)
- Kolşisin: 0.5 mg/gün (KG)

**Mikrobiyal translokasyonu azaltmak için
Disbiyoz modifikasyonu(pre/pro/simbiyotik'lerle)**

- Barsak bakteri yükünü ↓
- Endotoksin(LPS) yükü ↓
- İntestinal bütünlüğü ↑ (D vitamini)
- Barsak inflamasyonu ↓
- IFABP ↓

Immune iyileşme ↑

- Sitokin terapileri (IL-2, IL-7, IL-21)
- Lenfoid doku fibrozisini ↓
- TNF blokerleri
- ACE inhibitörleri
- ARB ler

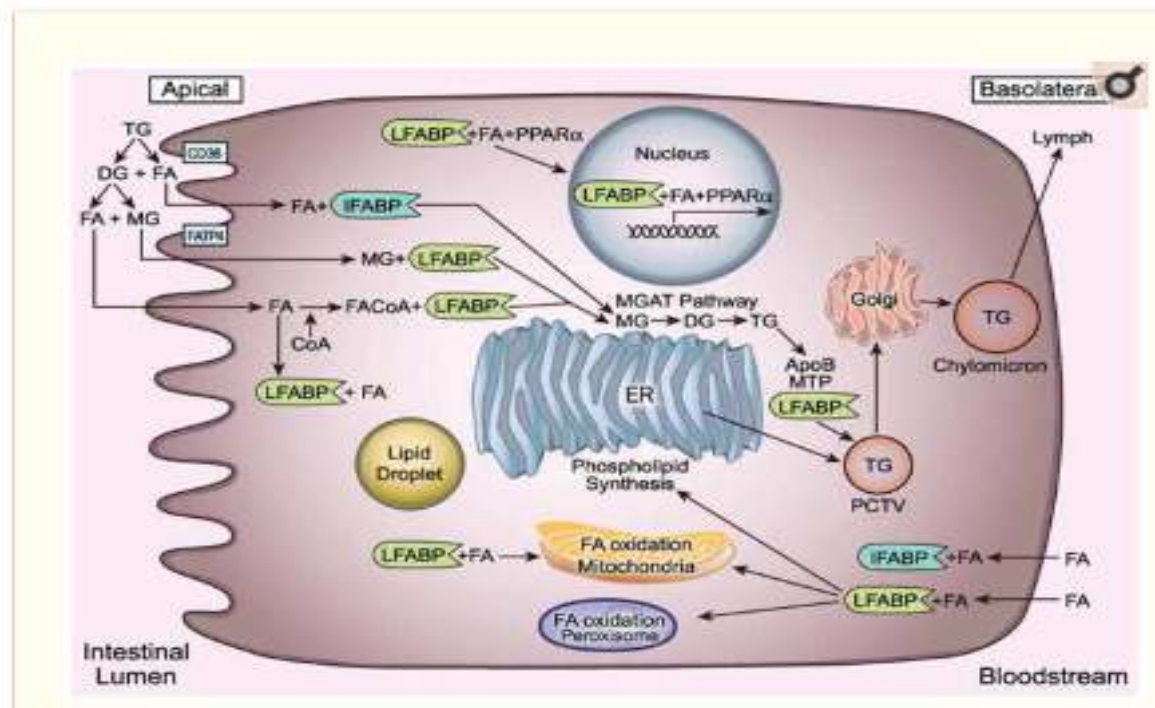


Figure 2

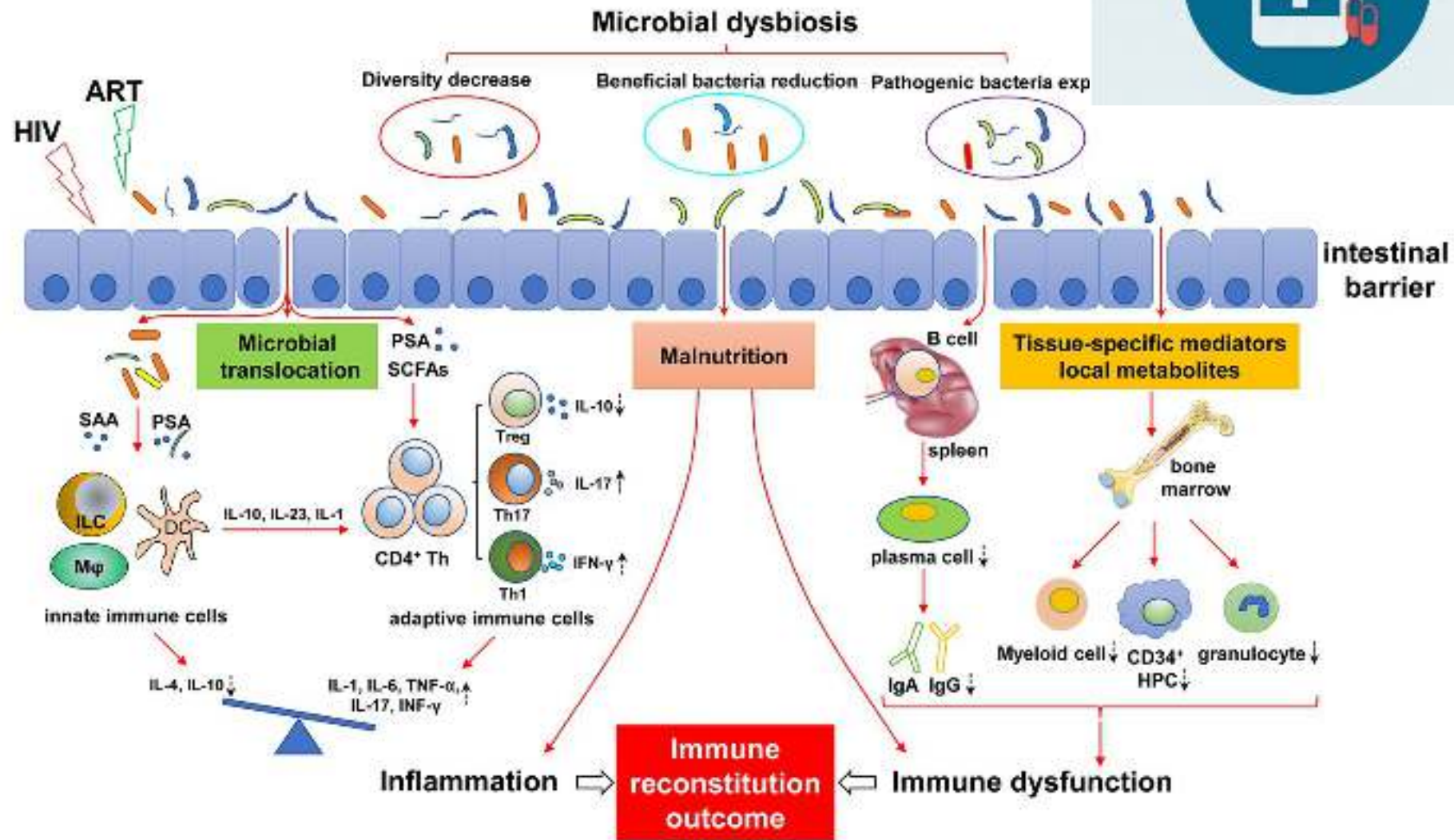
Function of LFABP and IFABP in intestinal enterocytes

In the intestinal lumen, dietary triacylglycerols (TG) are hydrolyzed by lipases to diacylglycerols (DG) and fatty acids (FA); the DGs are hydrolyzed to monoacylglycerols (MG) and FAs [99]. FAs and MGs are transported across the apical membrane of the enterocyte by diffusion or facilitated transport by CD36 (cluster of differentiation 36) or other putative transporters such as FATP (fatty acid transport protein) [99]. In the cytosol, IFABP specifically binds FA while LFABP binds FAs, fatty acyl-CoAs, and MGs [3,16]. In the endoplasmic reticulum (ER), FAs and MGs are resynthesized to TGs. LFABP is part of a complex along with microsomal triglyceride transport protein (MTP), CD36, and ApolipoproteinB48 (ApoB48), which is responsible for budding of prechylomicron transport vesicles (PCTV) from the ER [35,57]. PCTV then reach the Golgi apparatus where mature chylomicrons are formed. Chylomicrons leave the enterocyte via the basolateral side of the cell and enter the lymphatic system for delivery to the general circulation [99]. LFABP may also traffick FA to PPARα, promoting the expression of oxidative genes [40,41]. FAs and MGs from the circulation enter the enterocyte via the basolateral membrane where they can be bound to IFABP (FA) or LFABP (FA and MG). Unlike dietary derived lipids, bloodstream derived FAs and MGs are primarily oxidized or incorporated into PL [72,73].

Figure 2

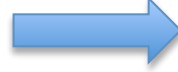
Function of LFABP and IFABP in intestinal enterocytes

In the intestinal lumen, dietary triacylglycerols (TG) are hydrolyzed by lipases to diacylglycerols (DG) and fatty acids (FA); the DGs are hydrolyzed to monoacylglycerols (MG) and FAs [99]. FAs and MGs are transported across the apical membrane of the enterocyte by diffusion or facilitated transport by CD36 (cluster of differentiation 36) or other putative transporters such as FATP (fatty acid transport protein) [99]. In the cytosol, IFABP specifically binds FA while LFABP binds FAs, fatty acyl-CoAs, and MGs [3,16]. In the endoplasmic reticulum (ER), FAs and MGs are resynthesized to TGs. LFABP is part of a complex along with microsomal triglyceride transport protein (MTP), CD36, and ApolipoproteinB48 (ApoB48), which is responsible for budding of prechylomicron transport vesicles (PCTV) from the ER [35,57]. PCTV then reach the Golgi apparatus where mature chylomicrons are formed. Chylomicrons leave the enterocyte via the basolateral side of the cell and enter the lymphatic system for delivery to the general circulation [99]. LFABP may also traffick FA to PPAR α , promoting the expression of oxidative genes [40,41]. FAs and MGs from the circulation enter the enterocyte via the basolateral membrane where they can be bound to IFABP (FA) or LFABP (FA and MG). Unlike dietary derived lipids, bloodstream derived FAs and MGs are primarily oxidized or incorporated into PL [72,73].



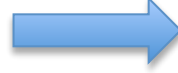
Mikrobiyom saptama yöntemleri → Yeni nesil sekanslama yöntemleri

Dışkı bakterilerini cins ve tür düzeyinde belirler
(2 haftada sonuç)



16S/18S-ITS
rRNA

Bakteriyal genomik materyali belirler



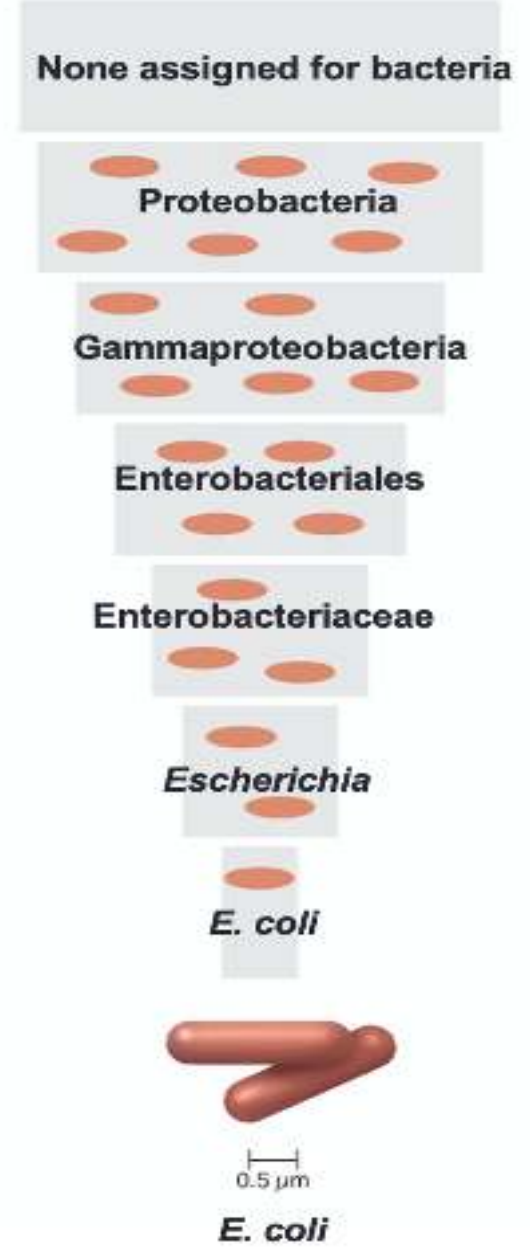
Shotgun metagenome
(metagenom dizileme)

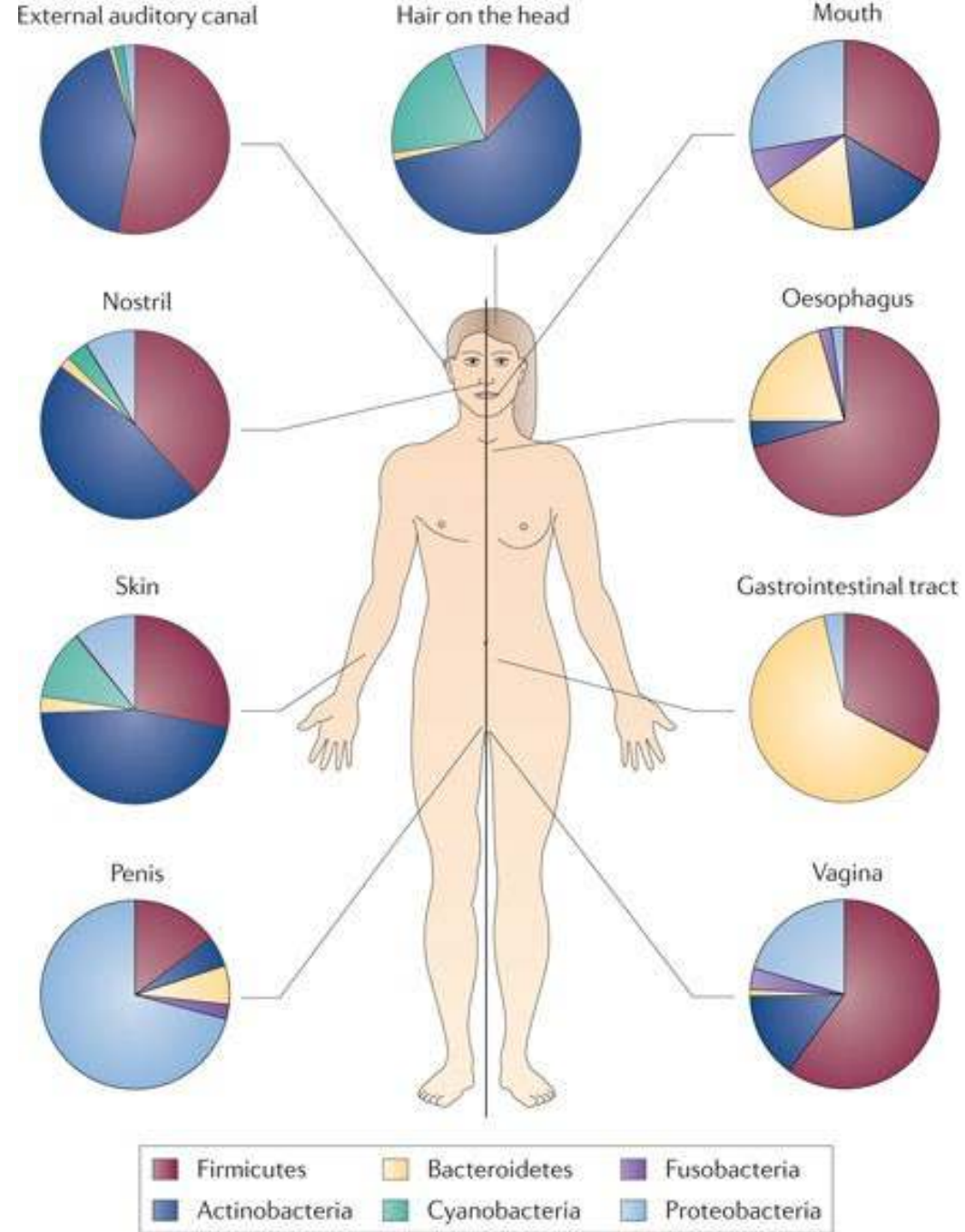
- Mikrobiyota cevabı
- Konakçıyla moleküler etkileşimi
- Metabolit profili



Meta-OMICs

Taksonomi (Filogenetik ağaç= Soy ağacı)





CRP ve hs-CRP

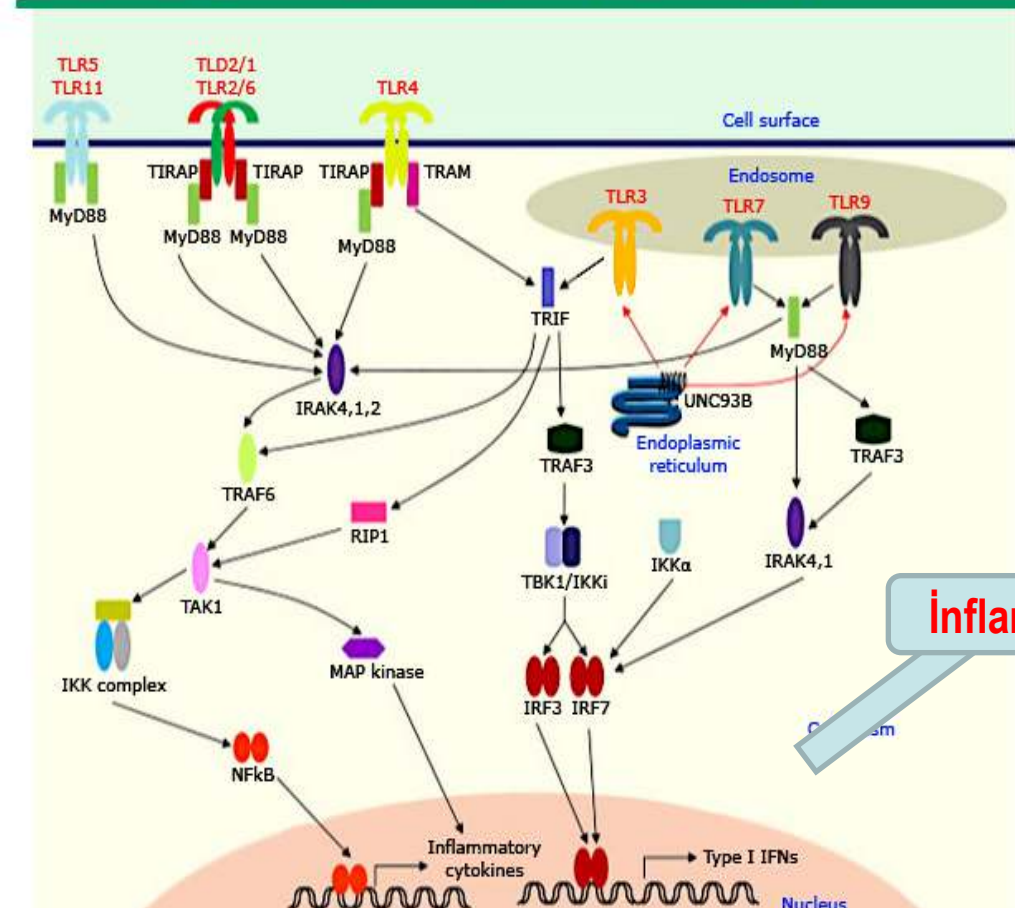
- Normal erişkin toplumuda CRP dağılımı: %60:0-3 mg/L / %30: 3-10 / %10 >10 mg/L
- CRP nin normal değeri; yaş, cins, ırk ve metabolik hastalıklardan etkilenir
- **hs-CRP: Normal değeri ≤ 3 mg/L**
- **ASKVH için risk olan hs-CRP değeri: 3-10 mg/L**
- 2 hf ara ile tekrarlanmalıdır
- DM, Obezite, Sigara içme: hs-CRP yi yükseltebilir

Mikrobiyal translokasyon sonucu monositlerden pro-enflamatuvar sitokin üretimi ve salınımı

GNB ve ürünü LPS ; makrofaj/monosit CD14'üne bağlanır
Toll-like receptors: Organization and signaling pathways

Bakteriyal translokasyon

GNB (E coli) (LPS nin; Lipit A'sı)'lar için TLR4



MAP: Mitojenle aktifleşmiş protein

Proenflamatuvar sitokinler

IL-1, TNF- α (ikisi önemli) ve IL-6

Kc'de: hCRP \uparrow

İnflamazom

TLR (Toll-like receptors)'ler ökaryotik hücrelerin membran yüzeyinde bulunan mikrobiyal antijenleri (ligand) tanıyan reseptörlerdir(pattern recognition receptors; PRR'ler). Bu reseptörler mikrobiyal antijenleri tanırlar ve yanıt verirler. Reseptörler için ligand mikropların yapılarıdır (LPS, TA). Oluşan immün yanıt innate (doğal) immün yanıttır (nonspesifik immün yanıt). Bu lenfosit

Inflamazomlar;

Eksojen ve endojen uyaranlara cevap olarak oluşan proinflamatuvar sitokinlerin işlenmesi ve salgılanması sürecini düzenlerler

**Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda;
İmmün göstergeler HIV-negatiflere göre daha yüksek seyretmektedir**

Biyogöstergeler ¹	HIV status		
	HIV negative (n = 524), Median (IQR)	Virologically suppressed* (n = 540), Median (IQR)	P- value**
hs-CRP (mg/L)	1.0 (0.6–1.9)	1.5 (0.7–3.5)	<0.001
d-dimer (mg/L)	0.24 (0.20–0.38)	0.23 (0.20–0.36)	0.078
sCD14 (ng/mL)	1356 (1080–1738)	1576 (1305–2011)	<0.001
sCD163 (ng/mL)	252 (182–342)	289 (207–419)	<0.001

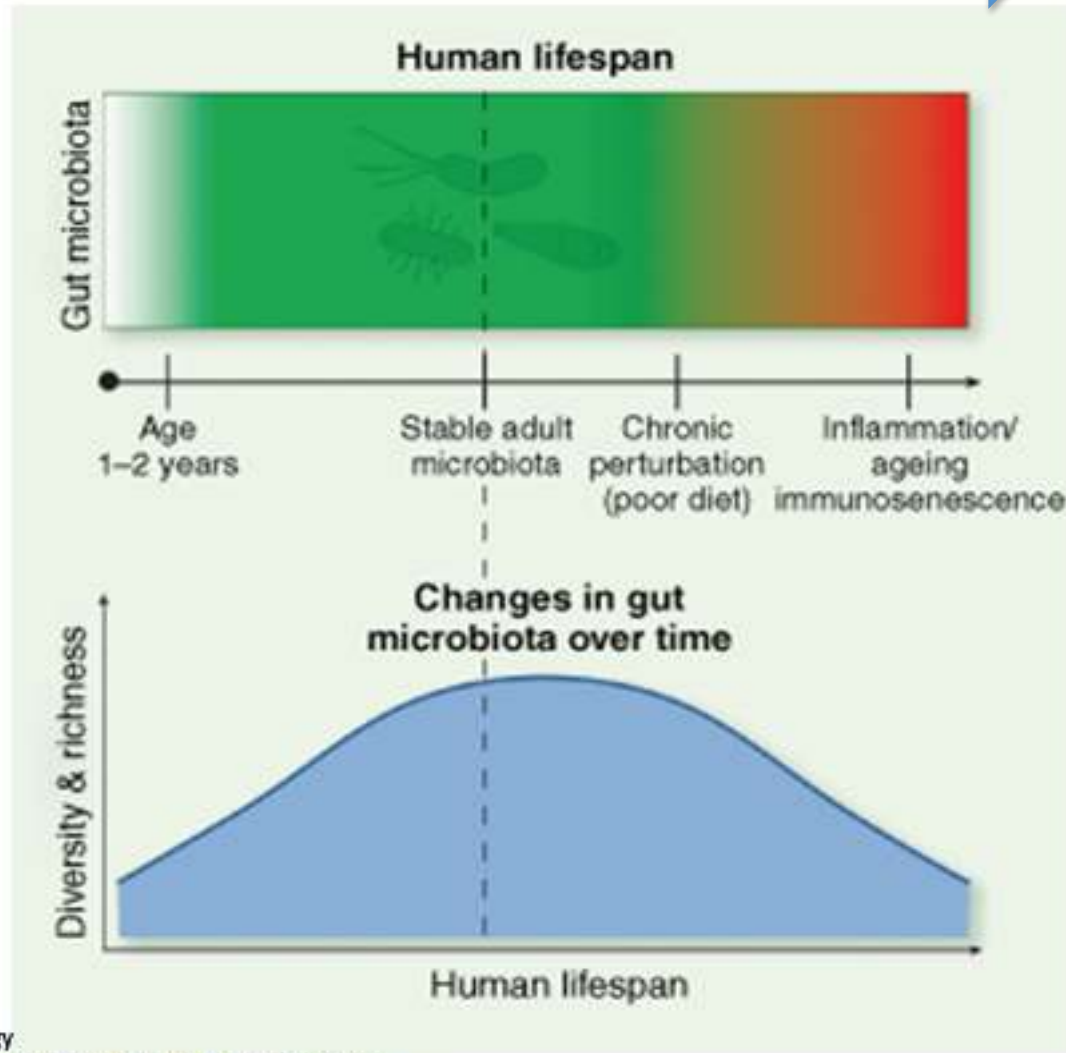
- Düşük düzeyli kronik immün aktivasyon CD4 lenfopenisi, disfonksiyonu ve apoptozuyla ilişkilidir ^{2,3}
- ART nin immün aktivasyon parametreleri üzerindeki etkisi için daha çok çalışmalara gereksinim vardır ²

*95.7% on ART – time since ART was first initiated, 10.4 years (4.4–14.5 years); **Wilcoxon rank-sum test.

ART, antiretroviral therapy; CD4, cluster of differentiation 4 cells; Hs-CRP, high-sensitivity c-reactive protein; IQR, interquartile range; PLHIV, people living with HIV; sCD14/sCD163, soluble CD14/CD163.

1. Schouten S, et al. *HIV/AIDS* 2014; 59:1787–97; 2. Lichtfuss GF, et al. *Biomark Med* 2011;5:171–86; 3. Younas M, et al. *HIV Med* 2016;17:89–105.

Yaşlanmayla disbiyoz gelişir ve gittikçe artar



Clinical & Experimental Immunology

Volume 179, Issue 3, pages 363-377, 16 FEB 2015 DOI: 10.1111/cei.12474

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cei.12474/full#cei12474-fig.0001>

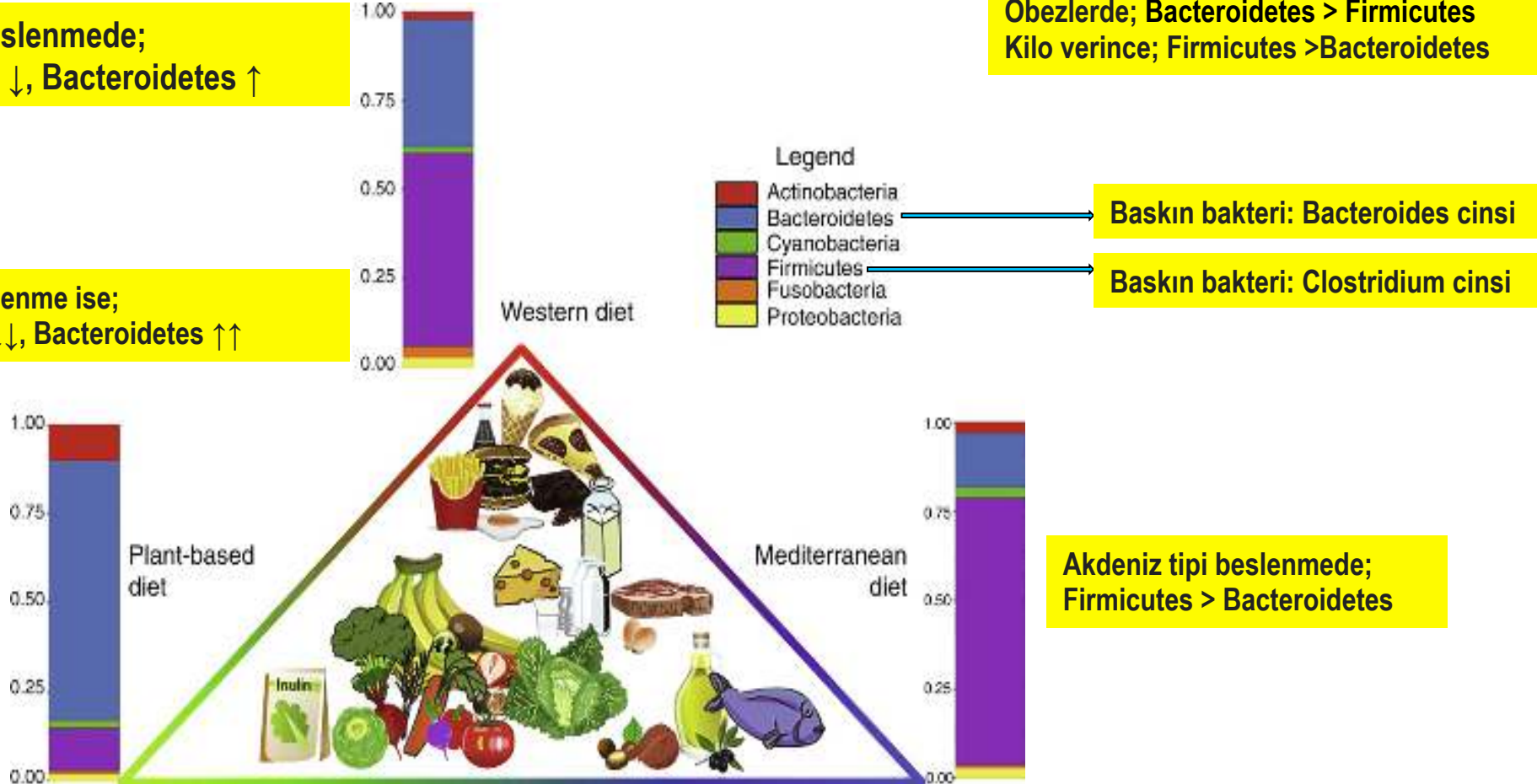
Farklı diyetlerin barsak mikrobiyotasına etkisi

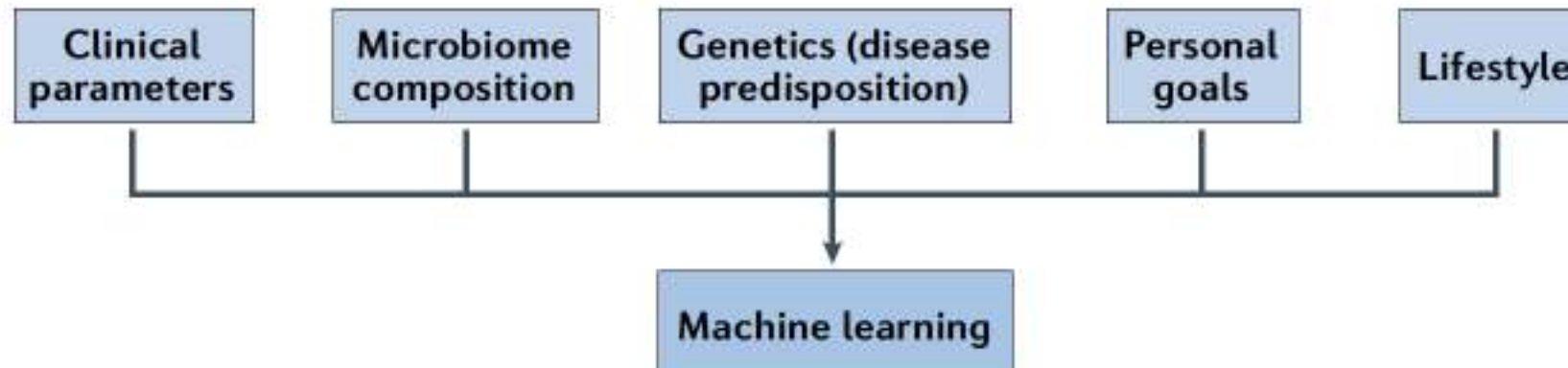
Balık ve zeytin yağı Firmicutes'ü, bitkisel beslenme ise Bacteroidetes'leri arttırmaktadır

Batı tipi beslenmede;
Firmicutes ↓, Bacteroidetes ↑

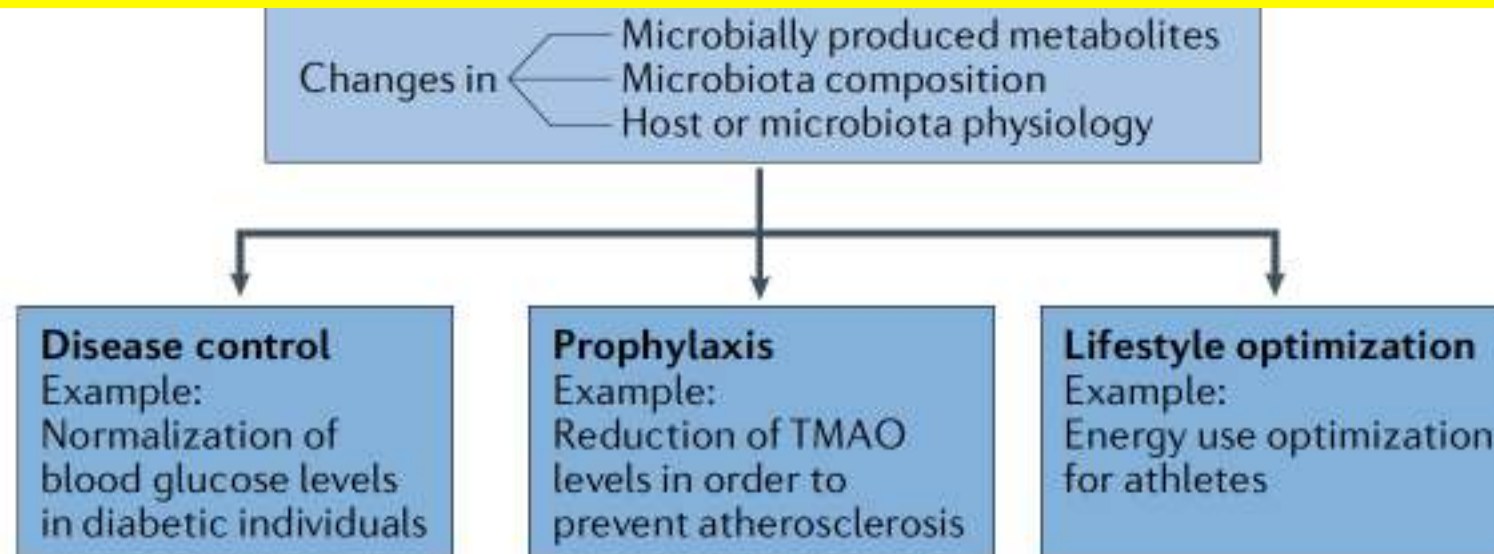
Bitkisel beslenme ise;
Firmicutes ↓↓, Bacteroidetes ↑↑

Obezlerde; Bacteroidetes > Firmicutes
Kilo verince; Firmicutes > Bacteroidetes

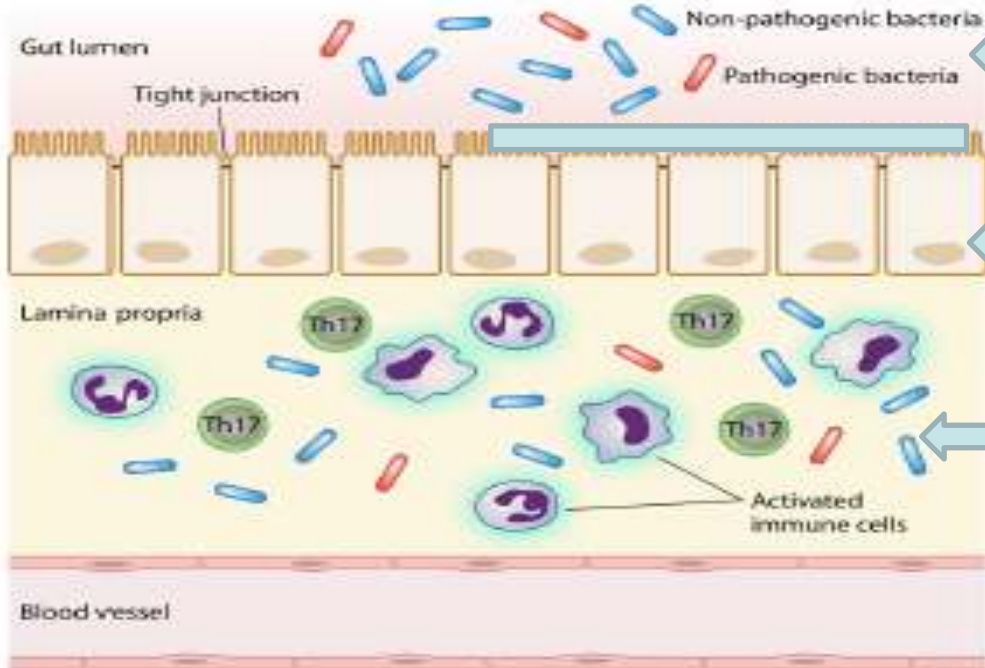




**Gelecekte mikrobiyota-bazlı diyet planı ???
(Bireyselleştirilmiş diyetle mikrobiyom belirlemenin önemi)**



A. Healthy HIV-negative subject



Barsak lümeni

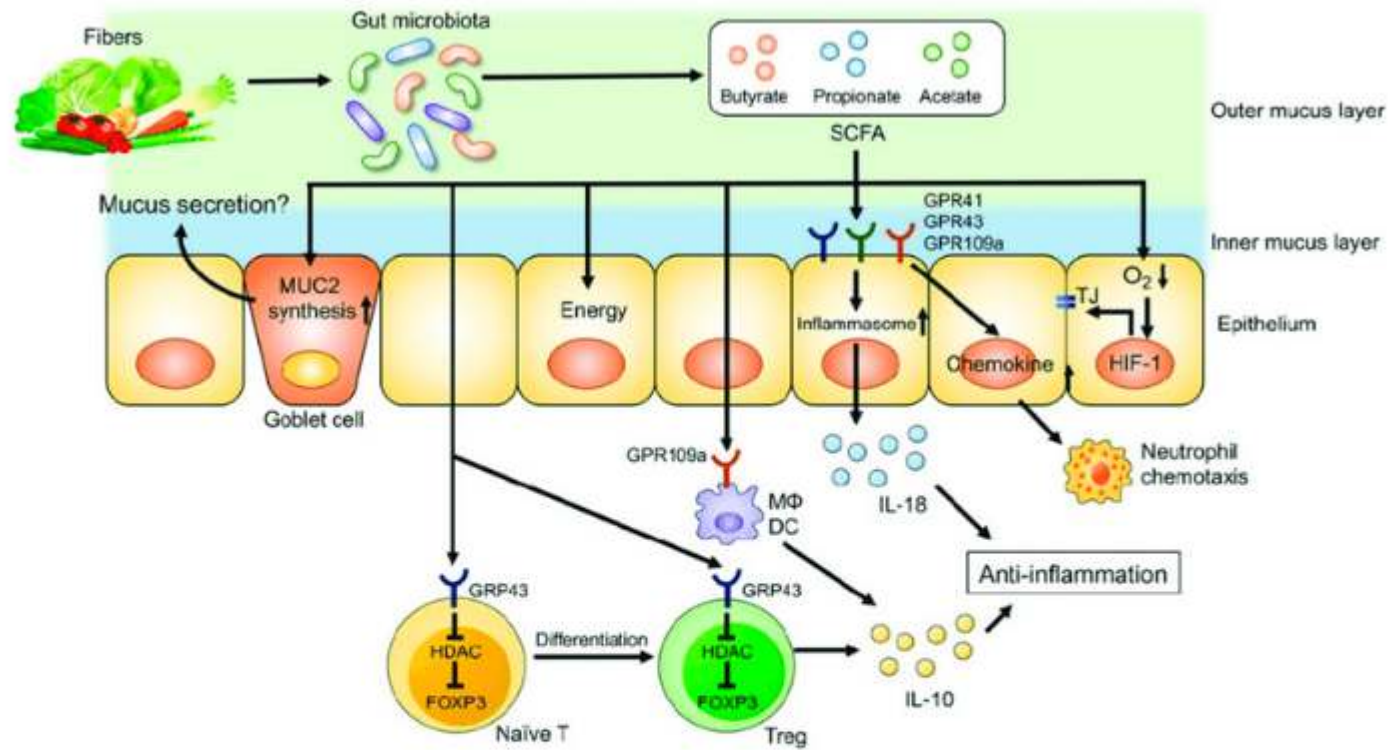
Müküs barrier (Goblet hücreleri yapar) + sIgA

Enterosit

Barsak lenfoid doku (MALT; GALT):
M hücresi, CD4, CD8 ve Dentritik hücrelerden oluşur
Barsak mukozal immüniteyi oluşturur

- Sağlıklı kişilerde müküs içinde bakteri ve lökosit bulunmaz; intestinal inflamasyondan öncesi müküs barieri bozular
- *Müküs barieri bozulunca bakteriler müküse yapışır; müküs içinde bakteri ve lökositler artar
- Sağlıklı kişilerde barsak mukozanın bütünlüğü tamdır ve barsak mukozal immünite normaldir
- Bu durum barsak bakterilerinin lümeden lamina propriaya kontrollü geçişini sağlar
- Transloke olan bakteriler ve LPS gibi ürünleri lamina propria ve mezenterik LN da fagosite edilir
- Fizyolojik düzeylerde mukozal immün sistem aktivasyonu oluşur
- Kana ise sınırlı sayıda mikrobiyal translokasyon oluşmaktadır
- Barsak lümeninde bakteriler vitaminler ve kısa yağ asitleri sentezlerler
- Bakteriler dışkının %90 nını oluşturur ($10^{11}/\text{mL}$); aneroblar baskın; bakteriyel çeşitlilik yüksek (~5000 tür)

*Müküs barierini bozanlar: İBH, İBS, Çölyak hastalığı (glüten), HIV, safra tuzları, sigara, stres....

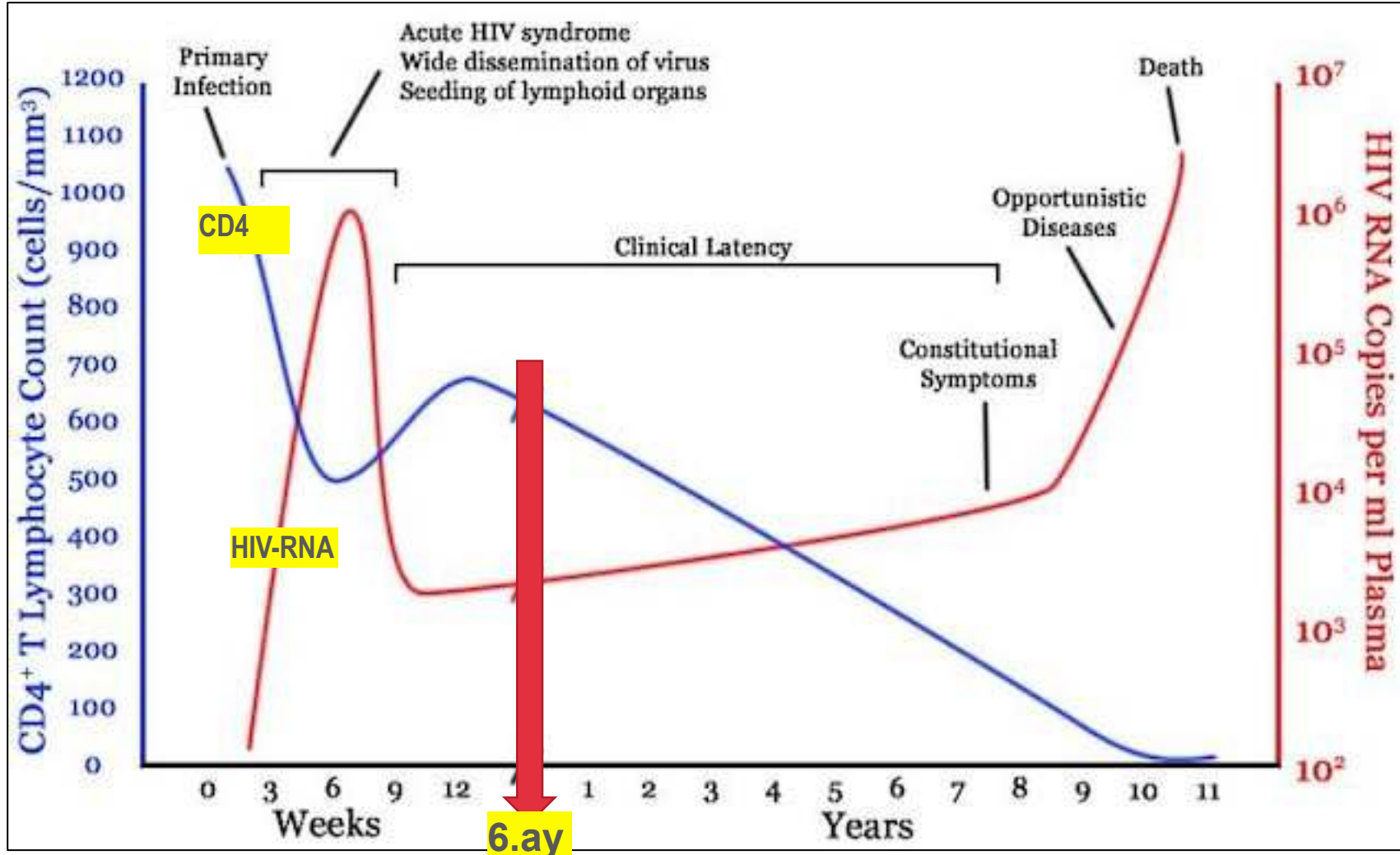


The role of fiber-derived short chain fatty acids (SCFAs) in regulation of intestinal homeostasis. SCFAs serve as energy substrates for colonocytes. In addition, SCFAs regulate intestinal barrier function and immune system through G-protein-coupled receptors (GPRs) signaling. SCFAs promote the differentiation of regulatory T (Treg) cells and the production of interleukin (IL)-10 through GPR43. Furthermore, SCFA facilitate inflammasome activation in colonic epithelial cells through GPR43, stimulating IL-18 production that is critical for anti-inflammation and epithelial repair. SCFAs also regulate intestinal barrier function via enhancing the expression of tight junction proteins and the synthesis of mucin (MUC)2. DC, dendritic cells; FOXP3, forkhead box P3; HDAC, histone deacetylases; Mφ, macrophages; TJ, tight junctions. [Adapted with permission [22]].

**Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda;
Düşük düzeyli sürüp giden immün aktivasyonun ana nedeni**

- Barsak, LN, MSS ve testis gibi bazı anatomik bölgelere ARV ilaçlar yeterince geçemez
- Özellikle barsakta Latent HIV rezervuarında HIV'in sürüp giden replikasyonudur
- Bu nedenle viral yük bu bölgelerde yeterince baskılanamaz ve replikasyon sürüp gider
- Replike olan HIV; doğal ve adaptif immün yanıtı sürekli uyarır

**Tedavisiz HIV enfeksiyonlularda ;
İmmün düşüklük gittikçe derinleşeceğinden fırsatçı enfeksiyon ve kanserlerden ölüm olur**



- HIV-RNA'nın en düşük olduğu dönem; akut HIV enfeksiyonunun ilk viremi yaptığı an, bir de akut HIV'in son birkaç haftası.
- HIV-RNA'nı en yüksek olduğu dönemler ise; akut HIV'in 6. haftası, bir de AIDS dönemi
- CD4 ise baştan itibaren sürekli yavaş yavaş azalır

Sunum planı

1-Barsak mikrobiyotası ve disbiyoz

2-Barsakta latent HIV-1 rezervuarı ve disbiyoz

3-HIV immün yanıt ve barsak mikrobiyomu

4-HIV de barsak mikrobiyom disbiyozu ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır

HIV ilişkili immün aktivasyonun en önemli göstergeleri

Van Welzen BJ et, al. Front Immunol 2021
*Mussini et al. Lancet HIV 2015

(biyomarkır)

Solübl göstergeler	Biolojik ve klinik özellikleri
IL-6	Monosit, DC ve makrofajlardan salınır Kronik enflamasyonda serum düzeyi yüksektir ve özellikle ASKVH la ilişkilidir
TNF-a	Monosit ve T-L'den salınır / sitokin salınımını uyarır / komorbiditelere yol açar
IFN-g	Tüm lenfosit alt gruplarından salgılanır ve özellikle akut HIV enfeksiyonunda anti-viral etksi var
D-dimer	FYÜ dür ve ASKVH ilerleyişi ile ilgilidir
sCD14	Monosit aktivasyon göstergesidir; mikrobiyal translokasyonun dolaylı göstergesidir
LPS	Mikrobiyal translokasyon göstergesidir
Bakterial 16sDNA	Mikrobiyal translokasyon göstergesidir
Sellüler göstergeler	
HLA-DR (+)	CD4 ve CD8 lerde MHC sınıf II nin reseptörü / T,L aktivasyon göstergesi
CD38	Lenfosit ve makrofajlarda bulunur / T-L aktivasyon göstergesidir
CD4/CD8 oranı	Viral yük baskılandıkça yıllar içinde CD4 sayısı normal değerlere ulaşır CD8 sayısı ise aksine yüksek kalabilir Düşük CD4/CD8 oranı: T-L aktivasyonu, yaşlanması, disfonksiyonu ve inflamasyonla ilişkilidir Düşük CD4/CD8 oranının persiste etmesi: Kötü prognoz göstergesidir Bir çalışmada (n=3236)* 5 yıllık bir süreçte olguların ~1/3 ünde CD4/CD8 oranı normalleşmiştir (≥ 1) Bu çalışmada düşük oran (<0.3) komorbiditeler için risk faktörü olarak bulunmuştur

Tedavi deneyimli HIV'lilerde, üçlü rejimden ikili rejime deęiřtirme

- Bu deęiřtirme immün aktivasyonu arttırabilir mi ?
- Bir çalışmada arttırdığı gösterilmiş
- Tüm bu soruların yanıtı için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır

*Most common 2DCs patients were switched to 3TC + ATV/r, 3TC + DRV/r, 3TC + DTG, ETV + RAL, DRV/r + RAL, ATV/r + RAL; **Patients switched to 3TC + DRV/r.

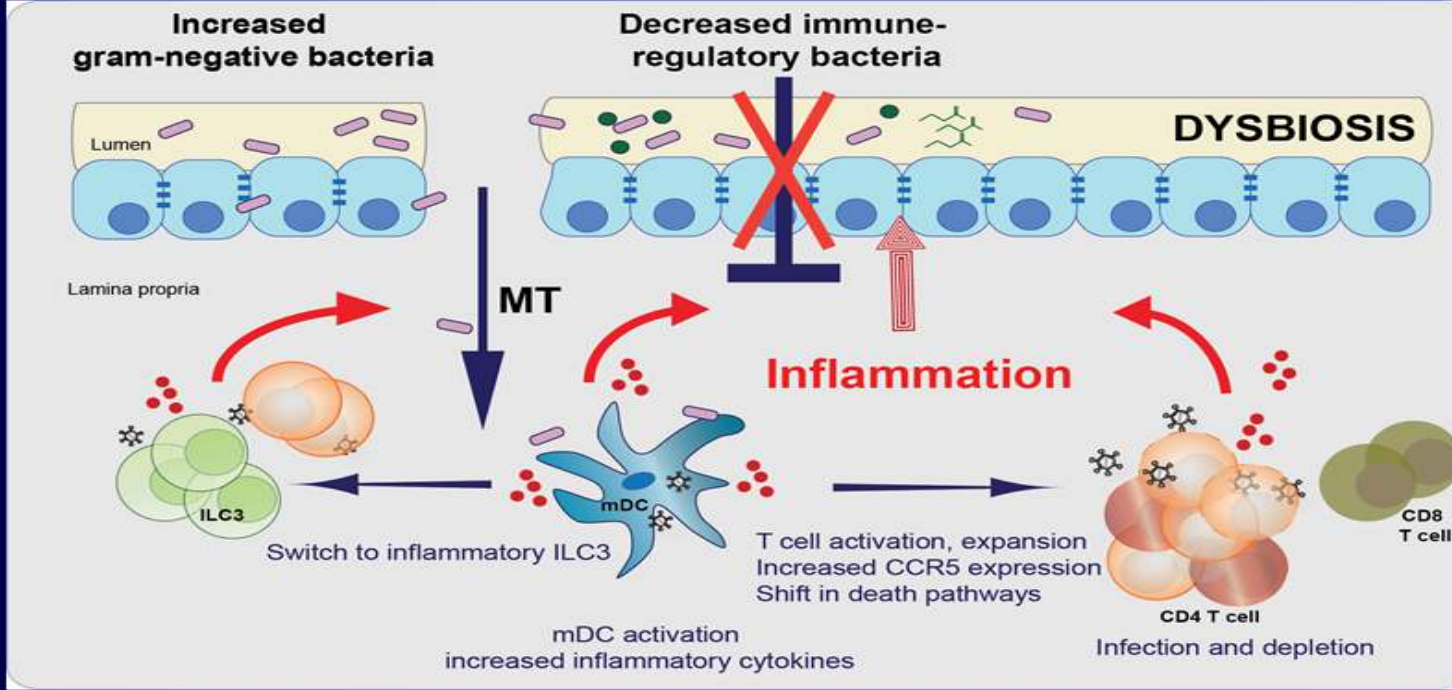
2DC, two-drug combination; 3TC, lamivudine; ATV/r, atazanavir/ritonavir. CD4, cluster of differentiation 4 cells; CD8, cluster of differentiation 8 cells; DRV/r, darunavir/ritonavir; DTG, dolutegravir; EMA, European Medicines Agency; ETV, etravirine; PLHIV, people living with HIV; RAL, raltegravir; TT, triple therapy.

1. Cahn P, et al. *AIDS* 2018, #TUAB0106LB; 2. Hernandez B, et al. HIV & Hepatitis Nordic Conference 2018, P9; 3. Mussini C, et al. *BMC Med* 2018;16:79; 4. Fontecha M, et al. *Infect Dis* 2019;4;293–8; 5. Vallejo A, et al. *HIV Medicine* 2019;10.1111/hiv.12749; 6. Serrano-Villar S, et al. *AIDS* 2020. Oral OAB0304; 7. Quiros-Roldan E, al. *BMC Infect Dis* 2018;18;2–11; 8. Baldin G, *Int. J. Antimicrob. Agent* 2019;54;728–34; 9. Capetti A, et al. *AIDS* 2018;32;1083–4.



Mikrob-immün hücre etkileşimlerinin HIV-1 barsak patogenezinin katkısı: Bir çalışma modeli

ence



1-Patojenik özellikleri olan bakterilerde artma (Prevotella, Acinetobacter gibi)

2-Anti-enflamatuvar özellikleri olan bakterilerde azalma (Firmicutes: Kısa zincirli yağ asidi (bütürat) sentezler

Bütürat: Bitkisel liflerin bakterilerle fermantasyonu sonucu oluşur

Kolon enterositlerinin enerji kaynağıdır

Treg diferansiyasyonu, APC ve T hücre fonksiyonlarında regülasyon yapar

İmmün sistem

	Doğal immünite İnnate: inside/ born/doğal/non-spesifik	Adaptif (spesifik) İmmünite	Alternatif C yolağı (C3b ile olan opsonizasyon)*
Defans sıralaması	İlk	İkinci	
Zamanlama	İvedi Yanıt (0 – 96 s)	Uzun Dönem Yanıt (>96s)	
Hücreler	NK, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, mast hücreleri, bazofiller, özinofiller + Bariyer Bağışıklığı İnhibitör R'ler; NK hücrelerinin kendi hücrelerimiz yok etmesini önler	T ve B Lenfositler	
Antijen bağımlılığı	Bağımsız 1000 antijeni tanır TLR	Bağımlı 1 milyar antijeni tanır	

*Klasik yolak: antijen-antikor kompleksi yolağıdır(doğal immünite değil)

Doğal immünite özelliğı olan sitokinler: Proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-1 ve IL-6)

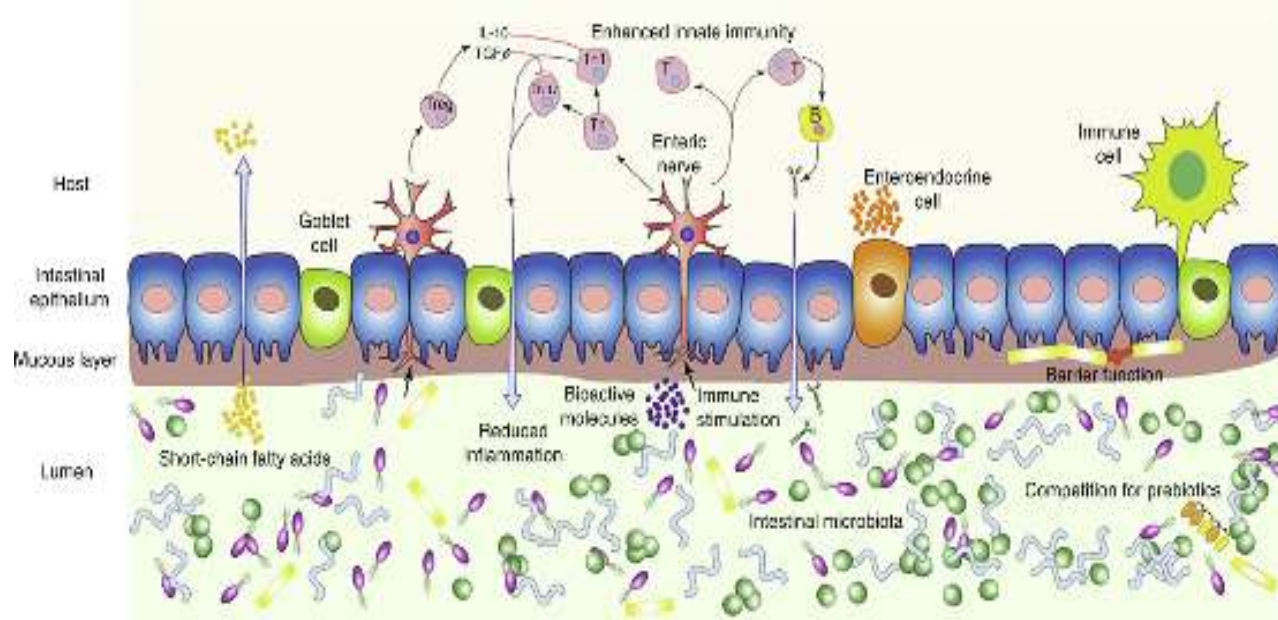
Aşırı yüksekliğı sepsis ve septik şoka yol açan sitokin; TNF-alfa (IL-1 ve IL-6 yardımcıdır)

NK hücreleri; IFN-gama salgılar ve makrofajları uyarır (doğal immünite)

T-hücreleri: IFN-gama salgılar (adaptif immünite)

Barsak mikrobiyomu ve immün sistem etkileşimi:

Barsak mikrobları konakla çeşitli yollarla (mikrobiyal metabolitlerle) etkileşir
Sonuçta immün sistem değişir ve barsak permeabilitesi artmaktadır
Konakta barsak mikrobiyomunu diyetle etkiler



Yaşlanma

- Yaşlandıkça çoğu biyolojik işlevler olumsuz yönde değişir
- Yaşlanma; çoğu hastalıklara duyarlılığı arttıran ilerleyici bir süreçtir
- Yaşlanmayla organların yaşlanmaları homojen değil heterojendir
- Yaşlanma; öngürülebilir değişikliklere yol açar
- Yaşlanmayla komorbiditeler artar (HTN/ASKVH/OP/T2DM/Obezite/Alzheimer has, Ca...)
- Yaşlanmada 3 önemli faktör rol oynar
 - 1-Genetik miras (%25)
 - 2-Yaşam biçimi: Kaliteli uyku, Akılcı beslenme, Egzersiz, Bağımlılıklardan uzak durma
Yeterli uyku (beyinde amiloid birikimini bile önüyor)
 - 3-Çevresel faktörler (%50) (epigenetik DNA modifikasyonu): HIV enfeksiyonu

Yaşlılık sınırı normal toplumda 65 iken HIV'lilerde niçin 50 yaş ?

Mukozaal immün sistem:

1-Mukoza bütünlüğü: Müsin, slgA ve Enterosit

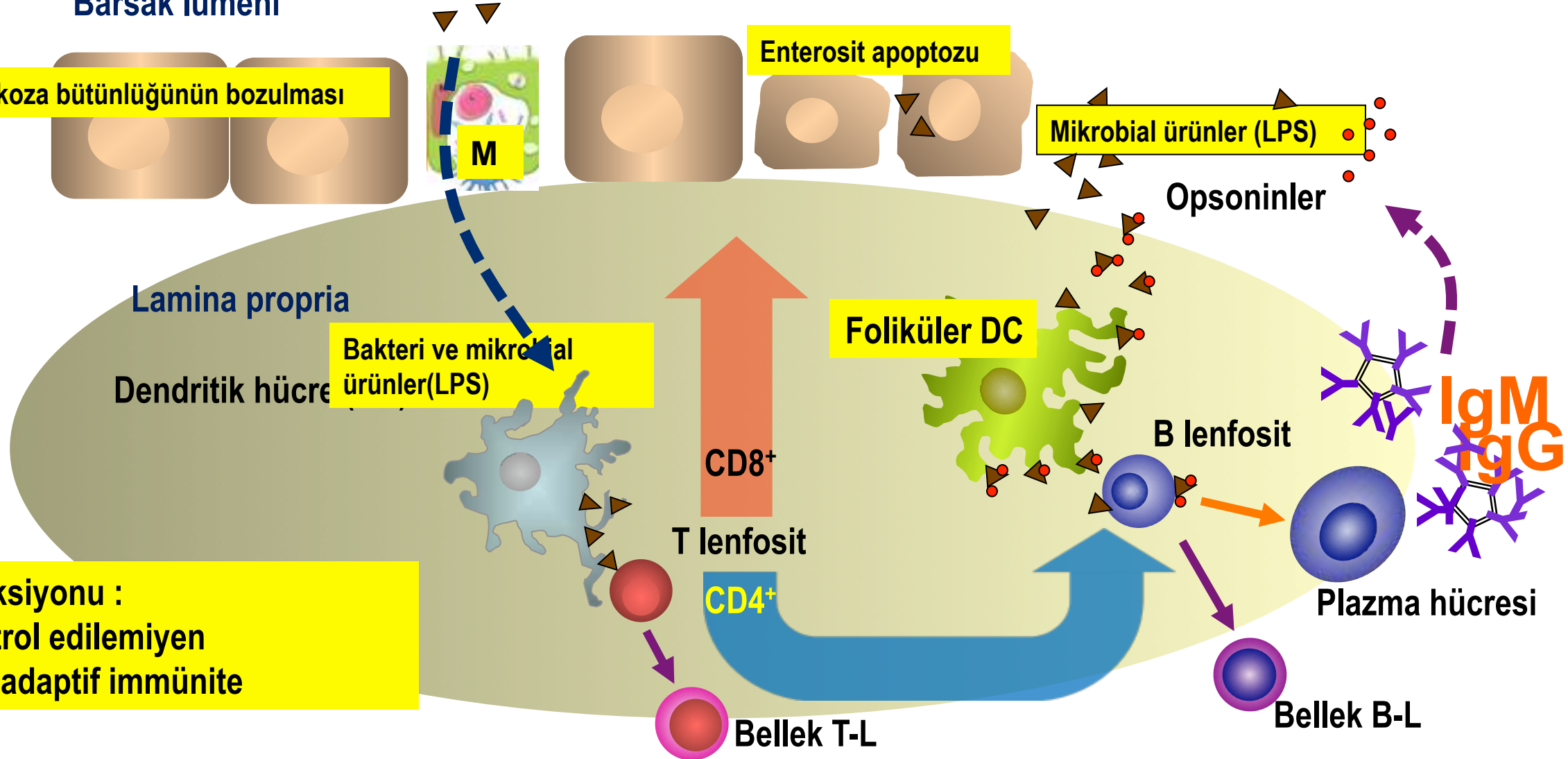
2-Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT/GALT): M hücresi, DC, CD4,CD8 ve B-L

Mikrobiyal translokasyon

G. Esendağlı

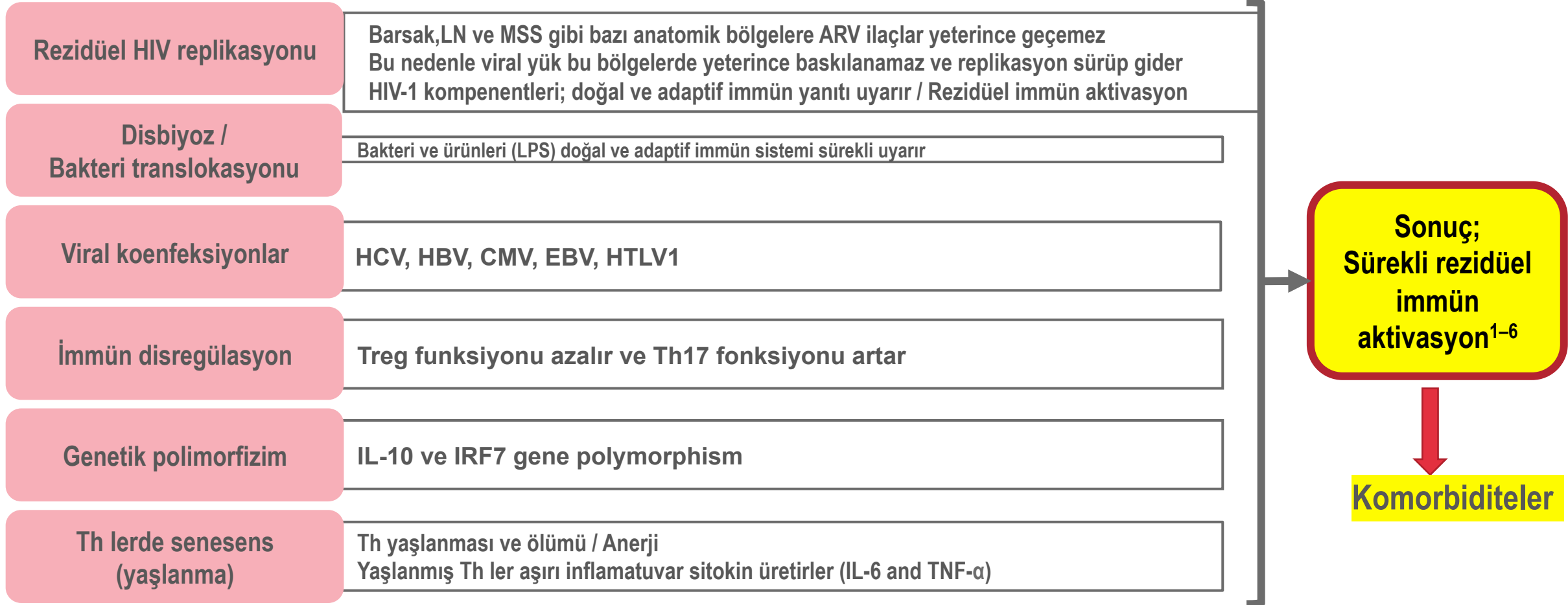
Barsak lümeni

Barsak mukoza bütünlüğünün bozulması

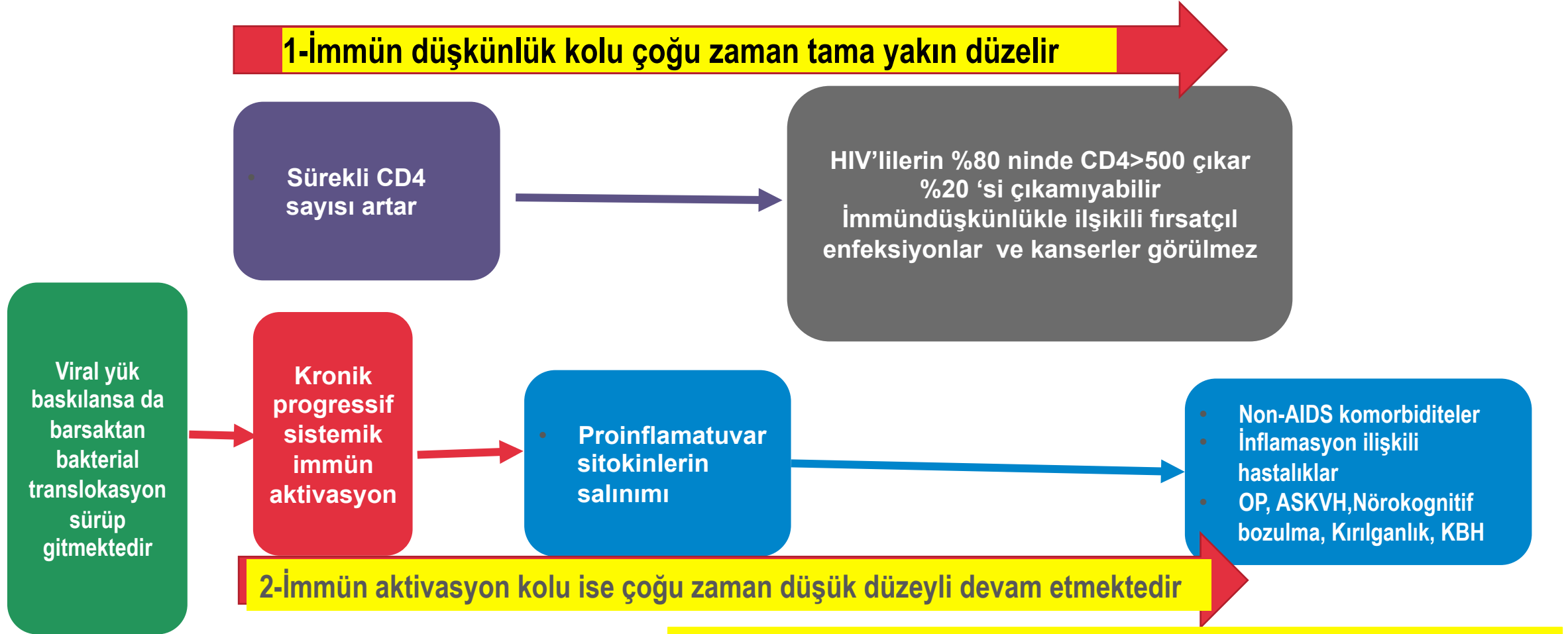


HIV enfeksiyonu :
Tam kontrol edilemeyen
doğal ve adaptif immünite

Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda; Düşük düzeyli sürüp giden immün aktivasyonun nedenleri

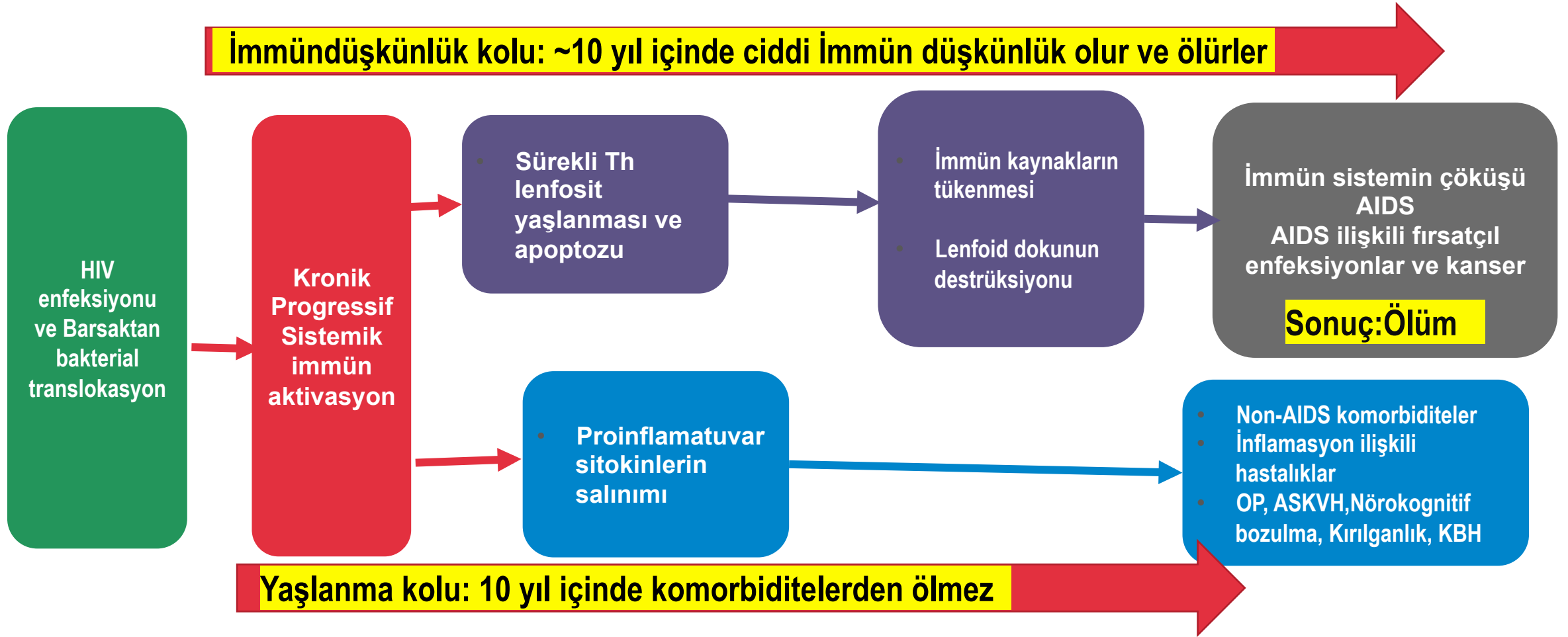


Kronik HIV enfeksiyonlularda; ART ile viral yükün baskılanması sonucu immün sistemde;

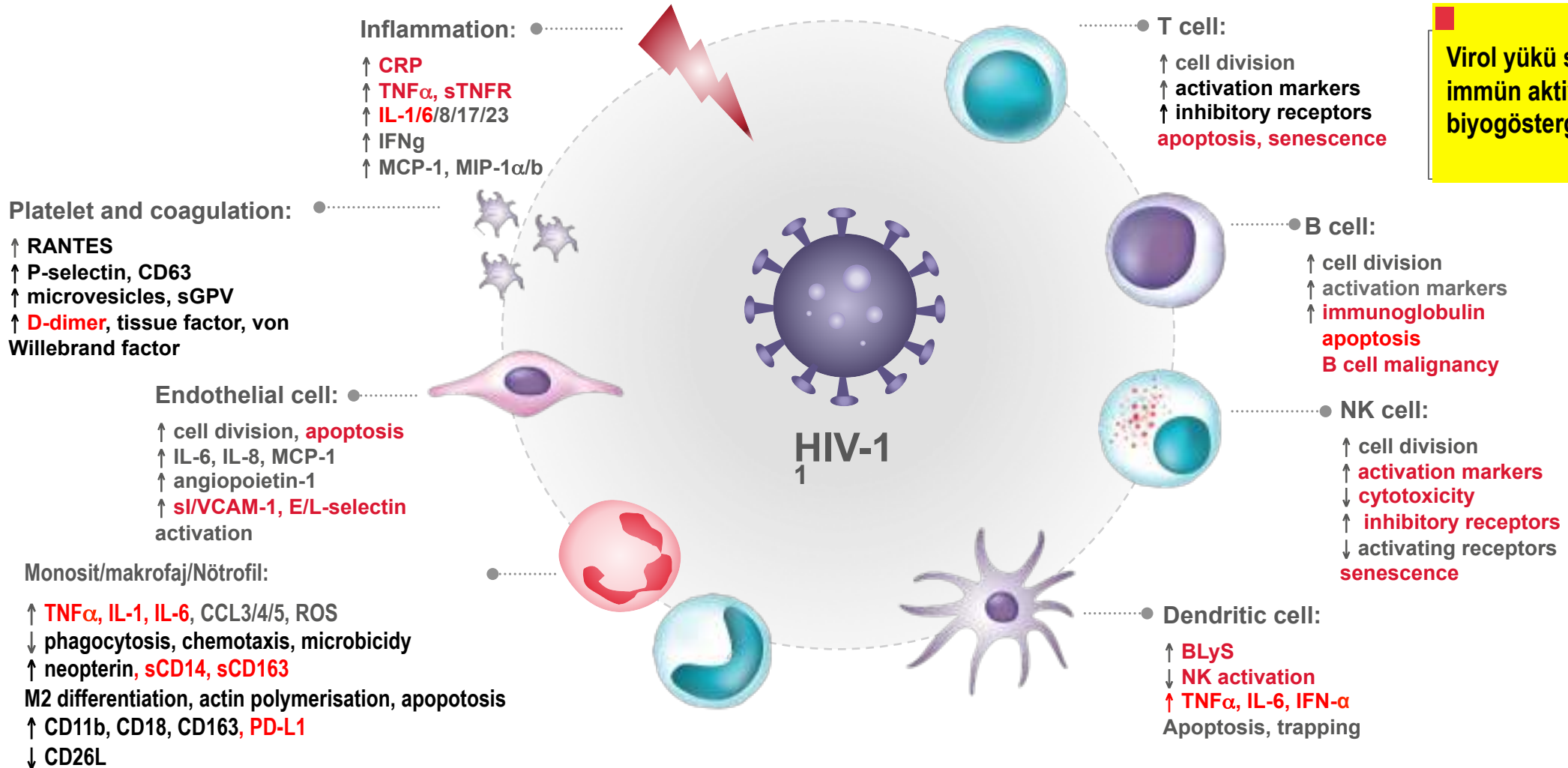


Sonuç olarak HIV liler daha erken yaşta komorbiditelerden öleceklerdir
Amaç; düşük düzeyli immün aktivasyonu nasıl önlenebilir?

Tedavisiz HIV'liler de; sistemik immün aktivasyonun yol açtığı 2 yolak ve sonuçları



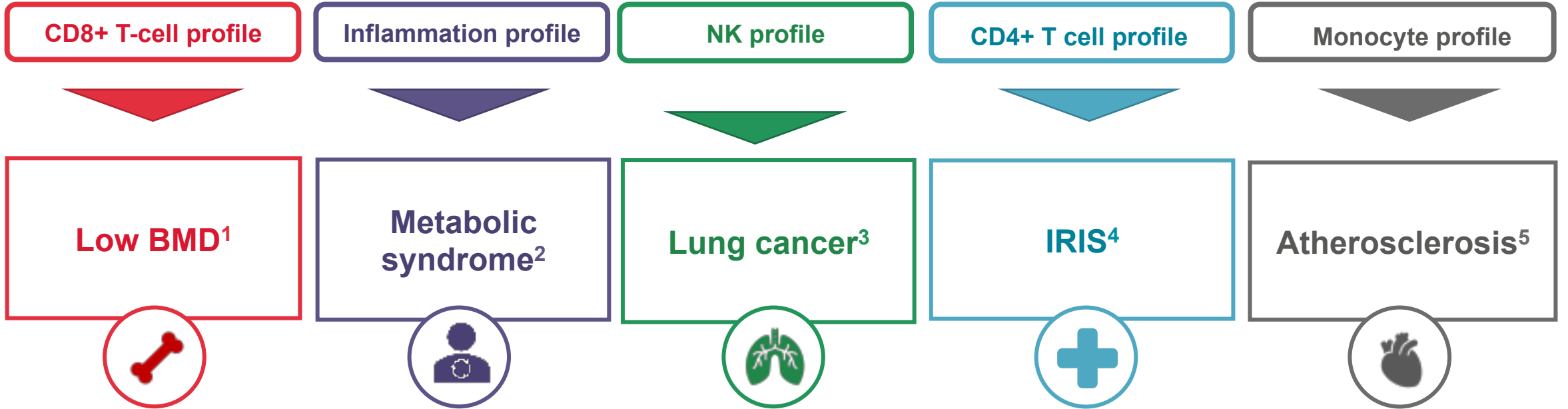
Tedavisiz veya virolojik yükü baskılanmış HIV lilerde Sistemik immün aktivasyonun devam ettiği gösterilmiştir



Virol yükü süprese HIV lilerde immün aktivasyon biyogöstergeleri persiste eder

Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda immün aktivasyon

İmmün aktivasyon ile ilişkili komorbiditeler



BMD, bone mineral density; CD4, cluster of differentiation 4 cells; CD8, cluster of differentiation 8 cells; IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome; NK, natural killer; PLHIV, people living with HIV.
1. Gazzola L, et al. *J Transl Med* 2013;11;1–10; 2. Psomas C, et al. *EBioMedicine* 2016;10:318–22; 3. Leal F, et al. *Front Immunol* 2017; 8:1–10; 4. Antonelli L, et al. *Blood* 2010;116:3818–27.
5. McKibben R, et al. *JID* 2015;211:1219–28.

Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda immün aktivasyon

CD4/CD8 oranı (Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda) İmmün aktivasyonun rutin ve küresel bir göstergedir Özgül komorbiditeleri öngördürebilir

- Viral yükü baskılanmış hastalarda, CD4 sayısı immün disfonksiyonu gerçek anlamda göstermiyebilir
- CD4 sayısı normala gelmesine karşın immün aktivasyon devam etmektedir¹

CD4:CD8 oranı diğer immün aktivasyon göstergeleriyle koreledir

- CD4+ T-L aktivasyonu (DR+, PD-1+)²
- CD8+ T-L aktivasyonu (DR+,CD38+, yaşlanma)³
- Monosit aktivasyonu (sCD14)³
- İnflamasyon (CRP, IL-6)³

Düşük CD4:CD8 oranı özgül komorbiditelerle ilişkilidir:



Sarkopeni⁴



KBH ⁴



Akc Ca ve KOAH⁵



Nörokognitif bozukluk⁵



ASKVH gelişimi⁴



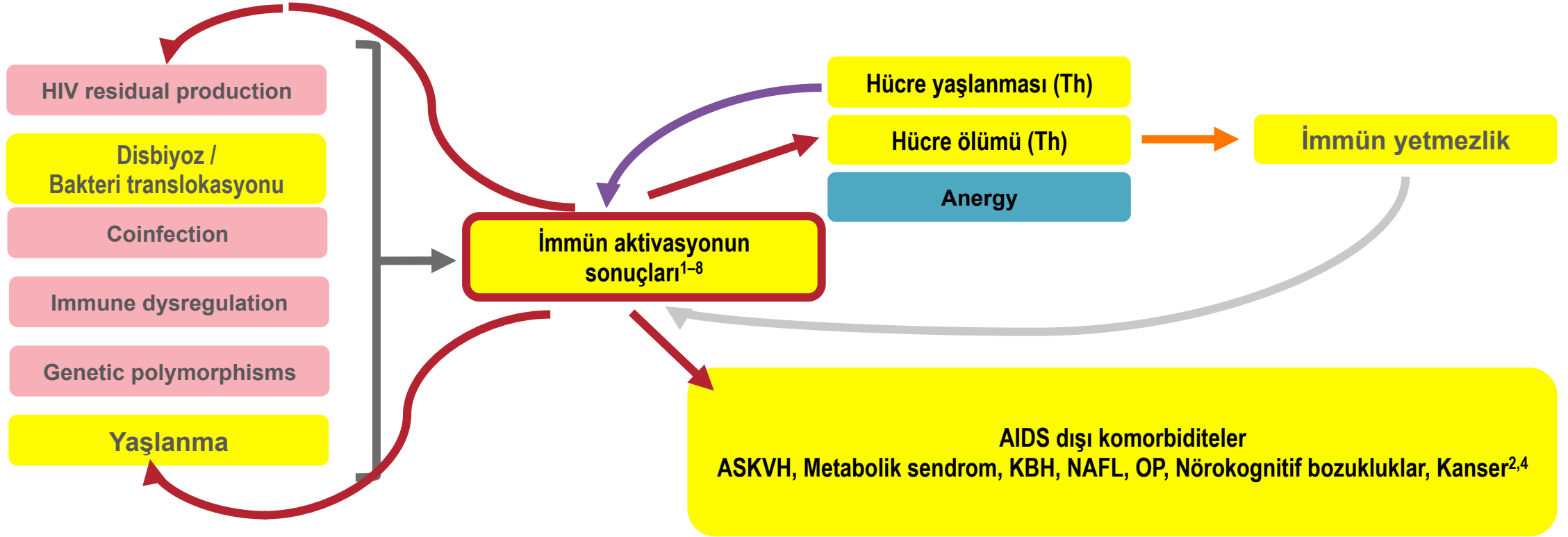
AIDS dışı mortalite ³

CD4, cluster of differentiation 4 cells; CD8, cluster of differentiation 8 cells; CD38, cluster of differentiation 38; CRP, c-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IL-6,interleukin 6; PLHIV, people living with HIV; sCD14, soluble cluster of differentiation 14; PD-1, programmed cell death protein 1.

1. McBride JA, et al. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006624; 2. Buggert M, et al. *J Immunol* 2014;192:2099; 3. Serrano-Villar S, et al. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004078; 4. Serrano-Villar S, et al. *HIV Med* 2014;15:40–9; 5. McBride JA, et al. *PLoS Pathog* 2014;10:31004078.

Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda immün aktivasyon

Viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda düşük düzeyli immün aktivasyon devam eder



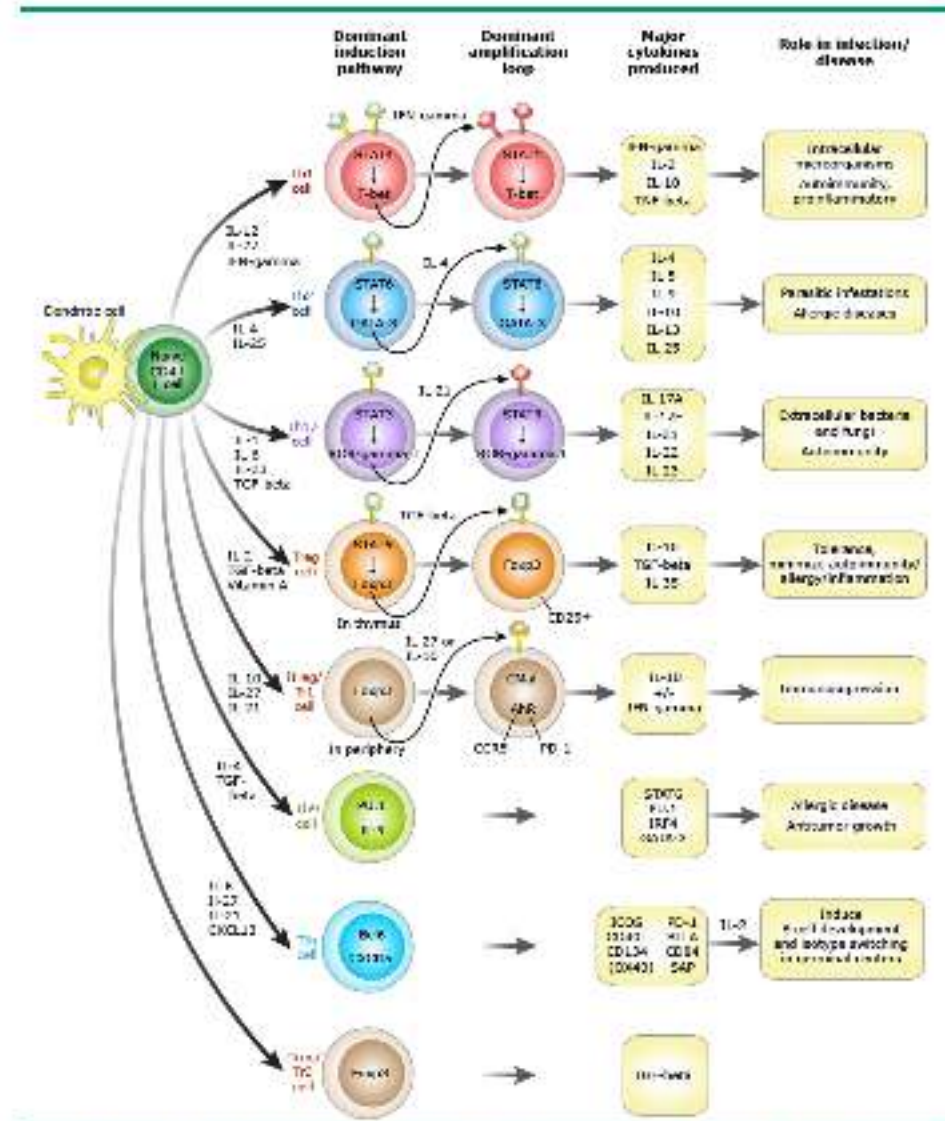
- İmmün aktivasyon T4 lenfopeniye, CD4:CD8 oranında azalmaya, immün yetersizlik ilişkili hastalıklara yol açabilir ¹⁻⁵
 - Virolojik yanıtlıların ~%15 (6-24) inde CD4 sayısı normal düzeylere çıkmaktadır ⁴

ART, antiretroviral therapy; CD4, cluster of differentiation 4/8 cells; CD8, cluster of differentiation 8 cells; PLHIV, people living with HIV.

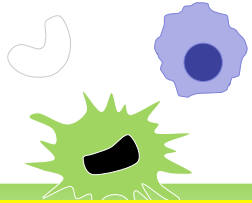
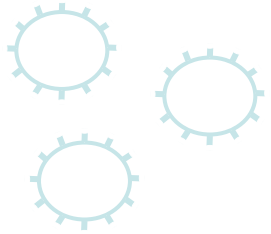
1. Deeks SG, et al. *Blood* 2004;104:942-7; 2. Younas M, et al. *HIV Med* 2016;17:89-105; 3. Corbeau P. *Blood* 2011;117:5582-90; 4. Psomas C, et al. *EBioMedicine* 2016;8:265-76; 5. Chun TK, et al. *J Infect Dis* 2002;185:1672-6; 6. Dillon et al. *Mucosal Immunol* 2014;7:983-94; 7. Vujkovic-Cvijin et al. *Sci Transl Med*, 2013;5:193ra91; 8. Dubourg G, et al. *BMJ Open Gastroenterol* 2016;28;3:e000080.

Doğal CD4(+) T-L (Th) alt grupları (8 tane)

Designation	Induced by	Transcription factor	Produces
Th1	IL-12	T-beta	IFN-gamma TNF-alpha
Th2	IL-4	GATA-3	IL-4 IL-5 IL-6 IL-13
Th3	IL-4 IL-10 TGF-beta	FoxP3	TGF-beta
Th9	IL-4 TGF-beta	GATA-3 IRF-4 PU.1	IL-9
Th17	IL-1 beta IL-6 IL-21 IL-23	ROR-gammaT	IL-17
Th22	IL-6 IL-12 IL-23 TNF-alpha		IL-22
Treg	IL-2 TGF-beta	FoxP3	IL-10 TGF-beta
Tfh	IL-12 IL-23 TGF-beta	Bcl-6	IL-21 B cell help



Th: T helper / Treg: Regulatory T-L / Tfh: T follicular helper / Bcl: B cell lymphoma



Makrofaj, Monosit,
Dentritik hücre
aktivasyonu ve viral
antijenleri alması
↓
IL-6 salgılaması

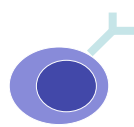


T_H Cytokine production

T_{reg} Regulation of inflammation

CTL Killing of infected cells

T_{FH} Induction of antibodies



B cell



Plasma cell



● Memory T cell

● Memory B cell

- **HIV enfeksiyonlularda;**

Doğal immn sistemin kronik sürekli dk düzeyli aktivasyonu sonucu;

1-Kronik inflamasyon srp gitmekte

2-HIV ile infekte makrofajlardan sitokinler (TNF-alpha, IL-1, IL-2, endothelin -1, alpha interferon) salınmaktadır

3-Endotel disfonksiyonu ve endotel hasarı olumakta

4-Aterojenik dislipidemi (diabetojenik dislipidemi) gelimekte: TG \uparrow , LDL N, HDL \downarrow

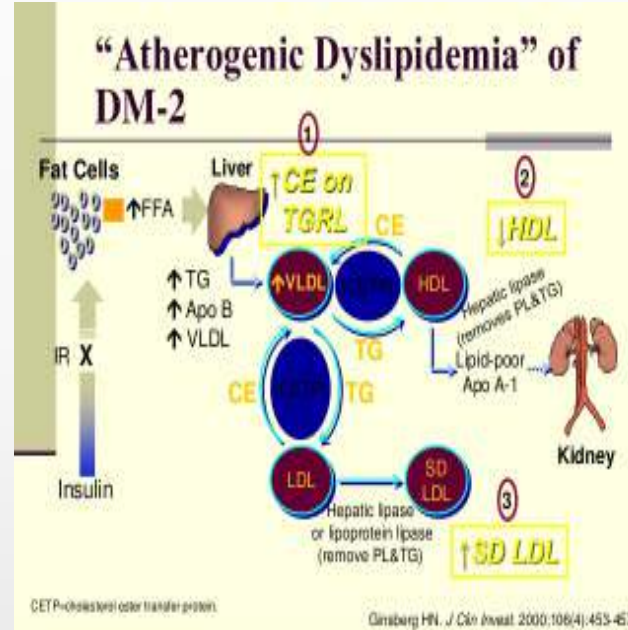
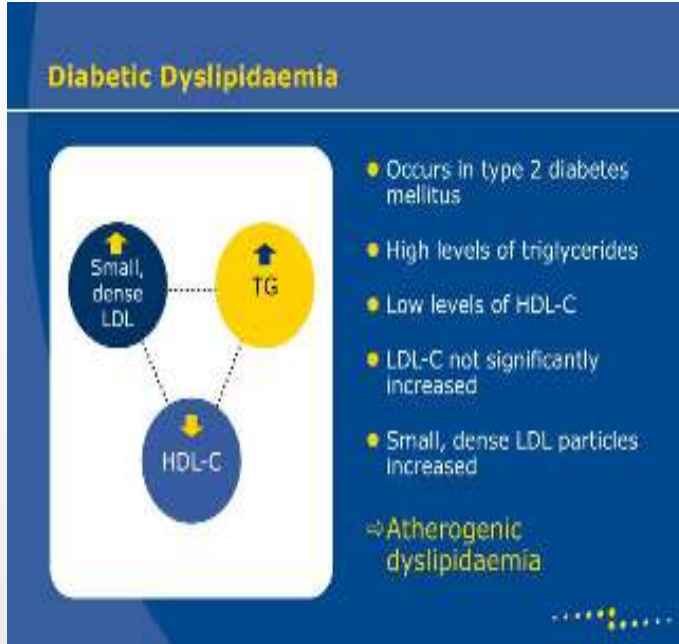
5-Sonuç olarak ASKVH riski artmaktadır

HIV'lilerde KAH;

Hem daha erken yaşta görülür hem de (x2) daha sıklıdır

HIV enfeksiyonu da T2DM ve MS gibi insülin direnci sendromuna yol açar
İnsülin direnci sendromunun dislipidemisine ise;

Aterojenik dislipidemi veya Diabetejenik dislipidemi denir



How and how often should clinicians screen for dyslipidemia?

- LDL is primary treatment target
- Triglycerides are secondary target

$$\text{LDL} = \frac{\text{Total cholesterol} - \text{Triglycerides} - \text{HDL}}{5}$$

Best after > 8 hours fasting

Measure LDL directly if TG > 4.52 mmol/L (400 mg/dL)

Annals of Internal Medicine in the clinic

1-TG ↑

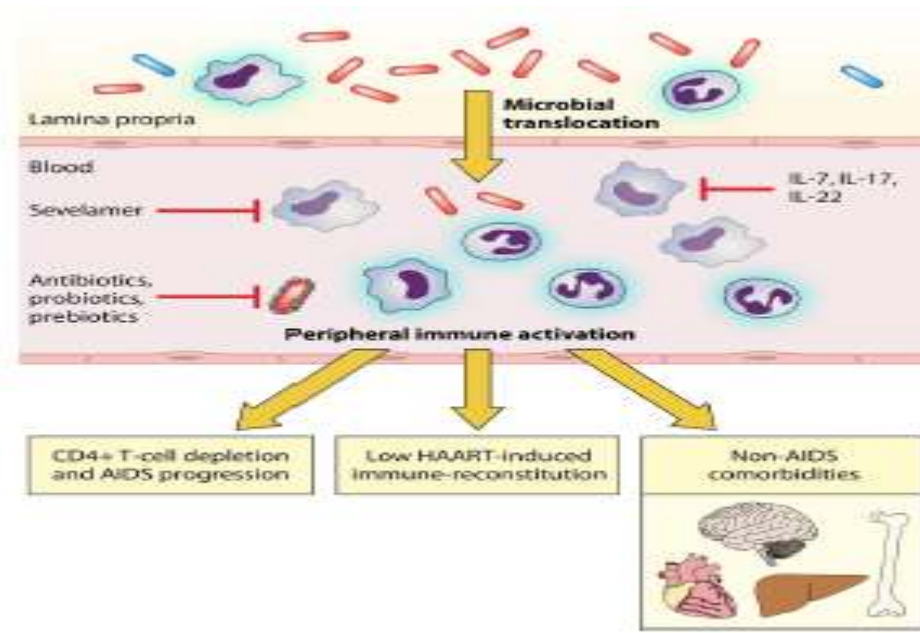
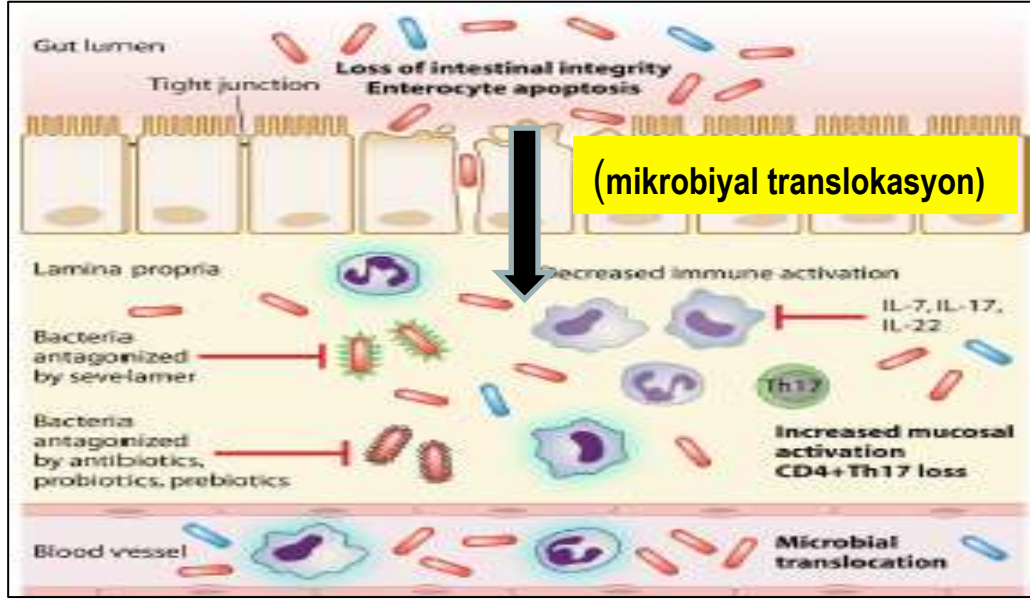
2-HDL ↓

3-LDL N

Küçük (small), yoğun (dense) LDL ↑

Endotelden hızla geçer ve oksidasyona duyarlıdır; ateroskleroz yapar

HIV-lilerde mukozal immün sistem bozulmuştur; sonuç mikrobiyal translokasyon artar



- HIV'lilerde barsak mukozal bütünlüğün bozulması mukozal dokuda bulunan CD4 (özellikle Th17) lenfositlerin azalmasıyla başlar
- Disbiyoz oluşması ve mukozal bütünlüğün bozulması abartılı kronik mikrobiyal translokasyon oluşmasına yol açar
- Bakteri ve bakteri ürünlerinin (LPS) lamina propria ve kana geçmesiyle doğal ve adaptiv immünite sürekli aktive olur
- Bakteriler ve LPS doğal immün sistemi yani makrofajları TLR (LPS; TLR-4'e bağlanır) yolağı ile uyarmaktadır
- Bu uyarma sonucunda makrofajlarda sitokin üretimi ve salınımı olmaktadır
- Sürekli düşük düzeyli proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ise sistemik enflamasyona yol açmaktadır
- Kronik adaptif immün sistem aktivasyonu ise; poliklonal B-L aktivasyonuna ve
- CD4- lenfositlerin klonal ekspansiyonuna, fonksiyonlarının bozulmasına ve yaşlanmalarına yol açmaktadır.
- Mikrobiyal translokasyon ürünleri serumda ölçülebilmektedir (LPS, sCD14, IFABP)
- IFABP (intestinal yağ asidi bağlayan protein): Enterosit hasarının bir göstergesidir
- sCD14: Monosit aktivasyonunun bir göstergesidir
- Plasmada 16S rRNA'nın kantitatif ölçümü (bakteri türünü de belirler) de translokasyonda kullanılmaktadır (RT-PCR)

- ART ile viral yükü baskılanmış HIV enfeksiyonlularda
- CD4 sayıları normal değerlere gelmiş olsa da (%20 olguda gelemmez)
- Kronik ve ilerleyici düşük düzeyli immün aktivasyon sürüp gitmektedir
- Sürüp giden immün aktivasyon inflamatuvar süreçlere yol açmaktadır
- Bu inflamatuvar süreçlerin uzun dönem sağlık üzerine etkisi ise
- Tüm organlarda değişen derecelerde yaşlanmanın olmasıdır
- Organ yaşlanmaları da komorbiditelerin artmasına yol açmaktadır

Konuşma sürem 30 dk

Konuşmamın amacı;

Bu söylediklerimin immün ve inflamatuvar patogenezi açıklamaya çalışacağım

Framingham Risk Skorlaması

Kronik HIV'lilerde;

Tanı konulduğu andan başlamak üzere (yaştan bağımsız)

Yılda bir TA / Lipit profili / DM taraması yapılır

E >40 Y, K >50 Y ise Framingham risk skorlaması ile her yıl KAH riski

- **Yaşa bağımlı tarama: Risk olmasa da taranır**
Erkek >45 Y, Kadın >55 Y ise Framingham Risk Skorlaması yapılır
- **<45 Y tarama için ≥ 2 risk faktörü olanlarda yapılır**

AACE Guidelines 2012

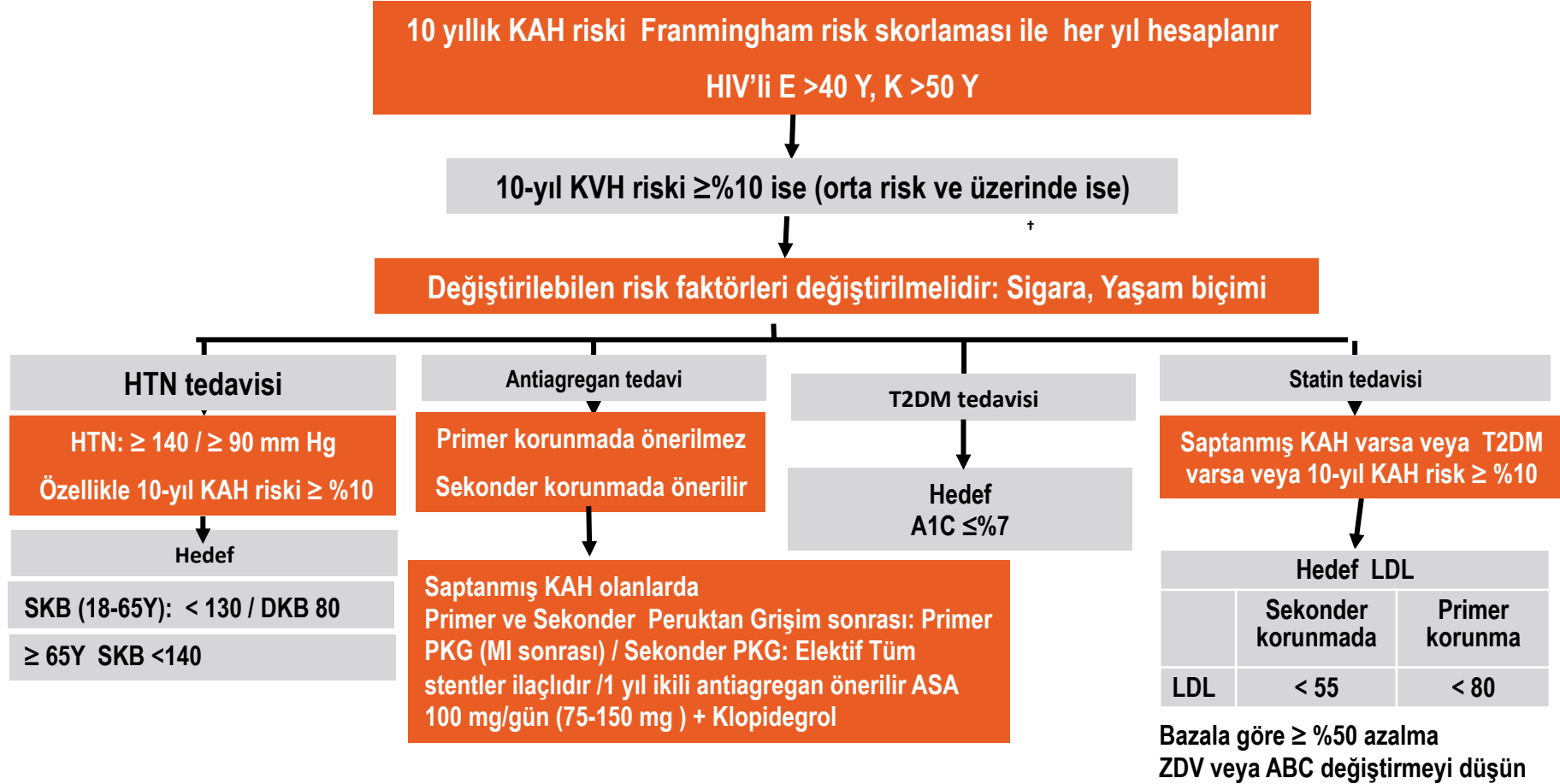
Koroner Arter Hastalığı (KAH): Sunum planı

1-Prevalans / Risk faktörleri

2-Tarama endikasyonları ve Tarama yöntemi

3-Primer ve Sekonder korunma

KAH'dan korunma (Primer ve Sekonder korunma)



**Primer korunmada (KAH riski \geq %20) ASA artık önerilmiyor
Statin ler ise orta risklilerde bile öneriliyor**

SKB 10 mmHg ↓, TK 40 mg/dL ↓, ASA kullanımı: Her biri KAH riskini %25 azaltmaktadır
Sigarayı bırakma ise %50 azaltmaktadır / Her birinin katkısı additiv dir

Kronik HIV enfeksiyonlu hastalarda immün ve vasküler inflamatuvar göstergeler

- HIV lilerde etkili ART ile immünolojik ve virolojik kontrole karşın ASKVH kontrollerden daha fazla
- HIV enfeksiyonu inflamasyon ve immün disregülasyon sonucu aterogenezis, endotel disfonksiyonu hiperkuagübliteye yol açıyor
- İnflamasyon, endotel fonksiyon ve koagülasyon göstergeleri (solübl ve hücresele göstergeler)
- Bu göstergeler klinik kullanım için henüz valide edilmemiştir
- Aktif inflamasyon endoteli etkiliyerek tromboza eğilimi atrrılmaktadır (IL-6, CRP)

CRP / IL-6

- En çok çalışılan inflamatuvar göstergedir
- Geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak ASCVH için bir risk faktörüdür
- HIV infeksiyonlularda kontrollere göre daha yüksektir
- HIV viral yük ve CD4 sayısı ile CRP arasında ilişki yoktur
- ART rejimlerini nin CRP üzerine etkileri tartışmalı
- Abakavir-lamivudin + Efavirenz CRP artırabilir

T-lenfosit aktivasyonu

- HIV infeksiyonunda T-L ler (CD4 ve CD8) aktifleşmesi kuraldır
- Etkili ART tedavisine rağmen aktifleşmeleri azalsa da HIV öncesi döneme düşmez
- HIV infeksiyonlularda; T-L aktifleşmesi ile ASCVH arasında ilişki tam kurulamamıştır

Monosit aktivasyonu

- HIV infeksiyonlularda monosit aktifleşmesi ASCVH'la ilişkili olabilir
- İnflamasyonda aktive monosit ve makrofajlar sCD163 ce CD14 salgılanır (innate immün sistem)

Endotel aktivasyonu

- Endotel aktivasyon (disfonksiyonu) ölçütleri; ICAM-1 ve VCAM-1 artmaktadır

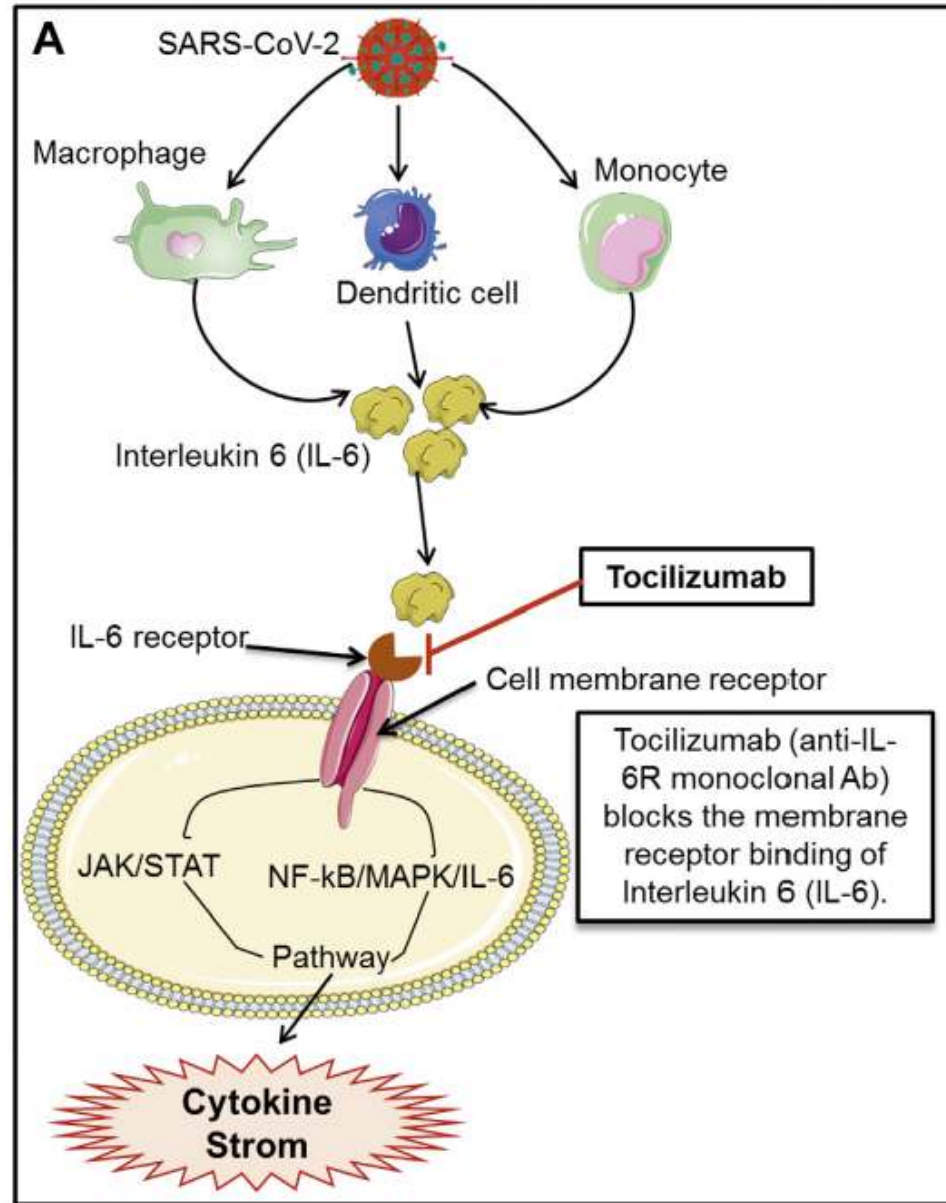
Koagülasyon anormallikleri

- Endotel den vWF ve solubl trombomodülin salınır
- D-dimer ASCVH için bağımsız risk faktörüdür
- ART nin koagülasyon üzerin etkisi açık değildir
- Monositlerden TF (doku faktörü) salınmaktadır

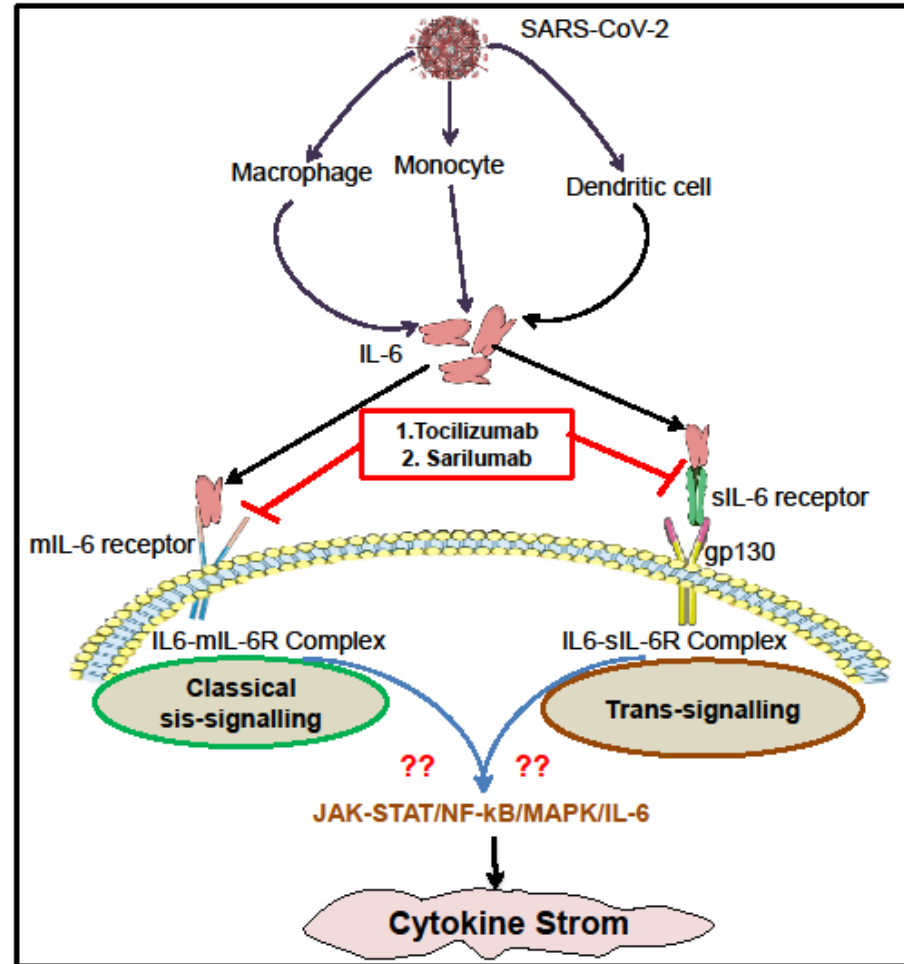
Contributions of important cytokines, chemokines, colony stimulating factors, and growth factors to immunologic responses

Immunomodulatory factor	Response	Effect on response	IRB/IRIS equivalent or clinical disease	Targeted agents	Diseases/Indications
Cytokines					
IL-1	Macrophages Monocytes	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ Immune activation molecule expression 	None reported	anti-IL-1 (Anakinra) + Canakinumab (CZ) + Rilonacept (ACT) IL-1 receptor antagonist + Anakinra (CZ) + IL-1Ra (Anakinra)	Crohn's disease, rheumatoid arthritis (RA), + Familial Mediterranean fever (FMF) + Psoriasis, hidradenoma (HDA) + Acute and chronic sinusitis, otitis media, tonsillitis (MRE) Deficiency of IL-1 receptor antagonist (DIRA) Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) Systemic sclerosis (SSc) Systemic lupus erythematosus (SLE) Rheumatoid arthritis (RA) Familial Mediterranean fever
IL-2	T-cells	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function 	Mycobacteriosis + Polyarteritis nodosa + Sarcoidosis	anti-IL-2 receptor antibodies + Apremilast (AT) anti-CD25 (Ipilimumab, Tremelimumab) + Canakinumab (CZ)	Sarcoidosis, Crohn's disease, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) Multiple sclerosis
IL-3	T-cells	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function 	None reported	None reported	None
IL-4	Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	None reported	None
IL-5	Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	Canakinumab (CZ) Mepolizumab (MP) Reslizumab (RZ)	Crohn's disease, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)
IL-6	Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	Tocilizumab (TC) + Anakinra (CZ)	Crohn's disease, Cytotoxic drug-induced colitis, Giant cell arteritis, Hypophysitis, juvenile idiopathic arthritis (JIA), Rheumatoid arthritis, Systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)
IL-17	Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	anti-IL-17 (Secukinumab) + Ustekinumab (UC)	Crohn's disease, Rheumatoid arthritis, Psoriasis, Psoriasis (Ps)
IL-22	T-cells	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function 	None reported	None reported	None
IL-18	T-cells Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	None reported	None reported
IL-23	T-cells Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	Guselkumab (GS) Risankizumab (RZ) anti-IL-23 receptor (Tremelimumab) + Ustekinumab (UC)	Crohn's disease, Rheumatoid arthritis, Psoriasis, Psoriasis (Ps)
IL-25	Macrophages Monocytes	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	Mirikizumab (MZ) Canakinumab (CZ) Mepolizumab (MP) + IL-1Ra (Anakinra)	Crohn's disease, Rheumatoid arthritis, Rheumatoid arthritis (RA)
Chemokines	T-cells Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	None reported	Plerixafor (PLX) CXCR4 antagonist CCR5 antagonist (Maraviroc) CCR2 antagonist (Cemdisiran) CXCR3 antagonist (Plerixafor) CXCR4 antagonist (Plerixafor)	Crohn's disease, Rheumatoid arthritis, Rheumatoid arthritis (RA), Rheumatoid arthritis (RA), Rheumatoid arthritis (RA), Rheumatoid arthritis (RA), Rheumatoid arthritis (RA), Rheumatoid arthritis (RA)
CSFs	T-cells	<ul style="list-style-type: none"> ↑ T-cell proliferation, survival, and function ↑ T-cell-induced production of IL-2 and IFN-γ ↑ T-cell-induced gene expression, cell maturation 	IRB (IL-3, IL-6, IL-11, IL-15) + Canakinumab (CZ) + Polyarteritis nodosa	None reported	None reported

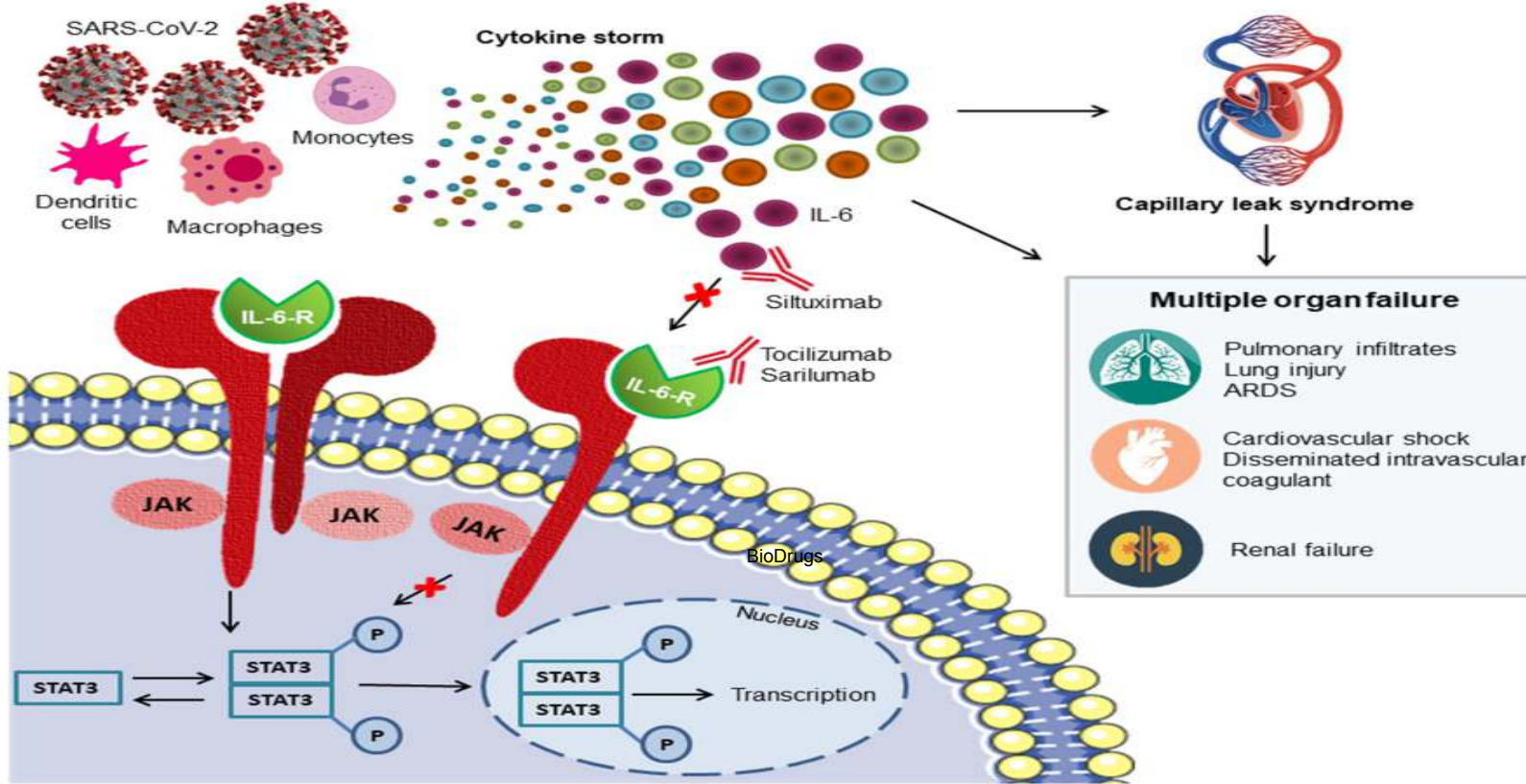
Sitokin salınım sendromu (sitokin fırtınası)



Probable mechanism of action of IL6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected individuals.

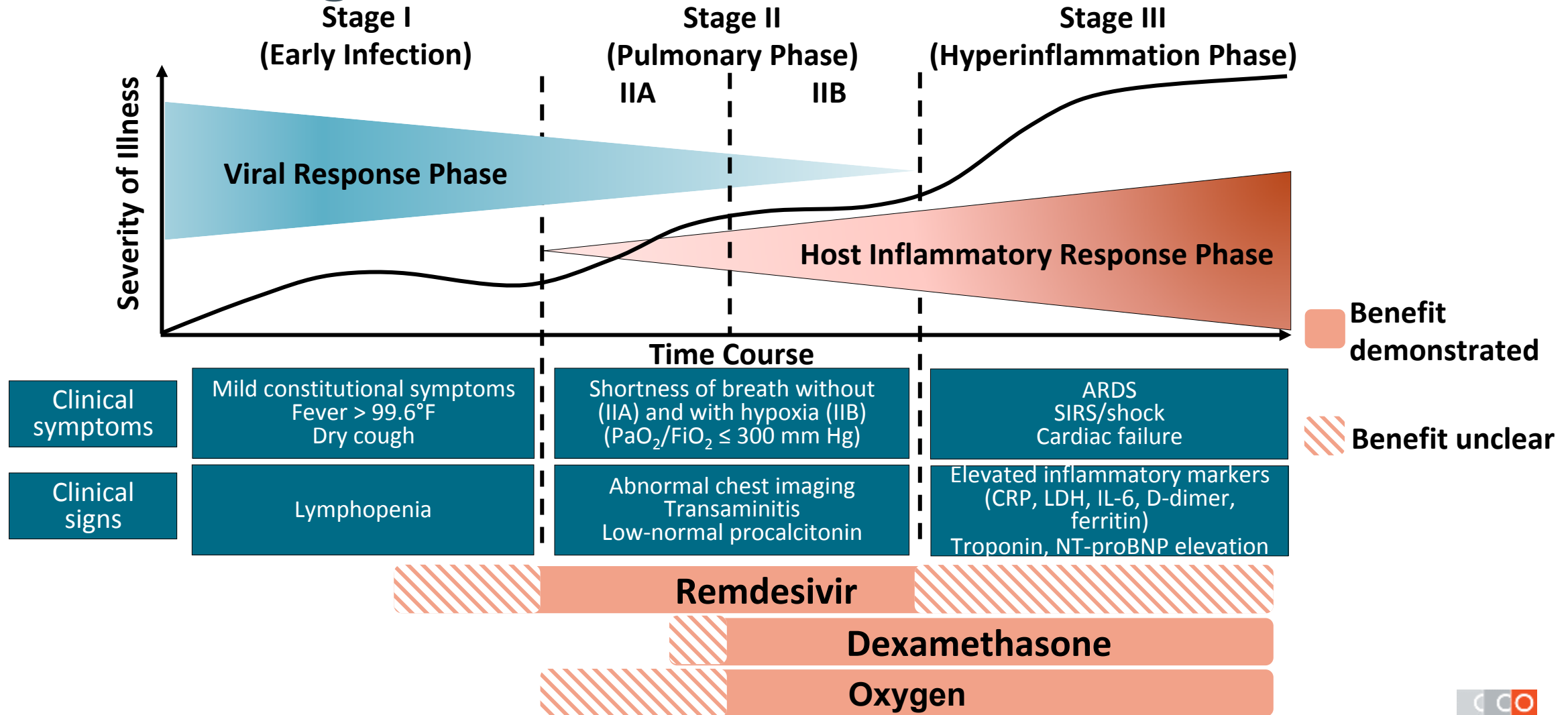


SARS-CoV-2'nin uyardığı sitokin salınım sendromu



- Anti-IL-6 ve anti-IL-6R ilaçlarının etki mekanizmaları:
- IL-6/IL-6R sinyalizasyon yolağı: IL-6 solubl (sIL-6R) ve membran IL-6 (mIL-6R) reseptörlerine bağlanır
- Membran altına yerleşmiş reseptör ilişkili JAKs ları uyarır
- JAKs lar sonuçta auto-phosphorylation and/or transphosphorylation uğrar(on target tyrosine residues)
- JAKs ların aktivasyonu sitokin aracılıklı sinyalizasyonu başlatır; transkripsiyon faktörlerini (STATs) aktifleştirir
- Aktive STATs nükleusta hedef genlerini uyarır veya baskılar
- **JAK** Janus kinase / **STAT** Signal Transducer and Activator of Transcription

COVID-19 Therapies Predicted to Provide Benefit at Different Stages



Statinler

**Etkinlik: 20 mg Rosuvastatin = 40 mg Atorvastatin (bu 2 statini bilmemiz yeterlidir)
Bu dozlarda LDL yi %50 azaltır; dozları 2 katına çıkma %5 düşürmektedir
Bu nedenle doz arttırma önerilmez; gerekirse ezetimibe eklenir**

Statin	Günlük doz mg	ART ile birlikte statin kullanımı PI/r ile birlikte	NNRTI ile birlikte	Yan etkiler
1-Rosuvastatin	5-40	Düşük dozla başla (maks 20 mg)	Düşük dozla başla (maks 20 mg)	GİS semptomları Baş ağrısı İnsomnia Rabdomiyaliz (nadir) DILI İç Hasta uzm: Rapor çıkartır Rosu 10 mg Ator 20 mg Ezetimib (Ezetrol) 10 mg
2-Atorvastatin	10-80	Düşük dozla başla (maks 40 mg)	Yüksek doz düşün	
3-Pravastatin	20-80	Yüksek doz düşün DRV/r kullanılırsa; pravastatini düşük dozla başla	Yüksek doz düşün	
4-Fluvastatin	20-80	Yüksek doz düşün	Yüksek doz düşün	
5-Simvastatin	10-40	Kontrendike		

Orta yükseklikte olan TG 'in tedavi edilmesinin faydası bilinmiyor
Çok yüksek ise (> 900 mg/dL) pankreatit riskini arttırır

ART ile LDL'yi düşüren ilaçların etkileşimi

İlaç sınıfı	İlaç	Doz	Yan etkiler	ART ile etkileşim
I-Statin	a			NNRTI ve PIs/Cobistat / Ritonavir ile Etkileşim var
II-İntestinal kolesterol emilim inhibitörü	Ezetimib	10 mg/gün	GİS semptomları	Etkileşimi yok
III-PCSK9 inhibitörü	Evolocumab	140 mg / 2 hf bir veya 420 mg ayda bir SC	Yok	Etkileşimi yok

KAH'dan primer korunmada kliniğe götürülecek 10 bilgi

1-Sağlıklı yaşam biçimi	Ömür boyu (en önemlisi) / Uyku hijyeni çok önemlidir
2-KAH risk değerlendirmesi (10 yıllık)	40-75 Y arasında olanlarda
3-Sağlıklı beslenme	Mevsim salata, Mevsim meyva Fındık, Baklagil (Sınıf I) Protein: Balık, Kümes hayvanları ve baklagiller tercih edilmelidir
4-Fiziksel aktivite (yürüyüş)	Orta –yoğunluklu yürüyüş:150 dk/hf (Sınıf I)
5-T2DM'lilerde KAH 'dan primer korunma	Metformin (sınıf IIa) + SGLT-2i veya GLP-1RA (sınıf IIb)
6-Aspirin	Primer korunmada önerilmez
7-Statin: Primer tedavide önerilir	LDL \geq 190 mg/dL: Yüksek yoğunluklu statin (Sınıf I) T2DM (40-75 Y): Orta yoğunluklu statin (Sınıf I) Orta-yüksek riskli ASCVH:Orta yoğunluklu statin (Sınıf I)
8-HTN (Sınıf I)	ASCVH riski olmayanlarda hedef değer <140/90 (Sınıf I) T2DM /KBH/KAH orta-yüksek risklilerde hedef değer <130/80
9-Sigara	Bırakılmalıdır
10-Obezite ve kilo kaybı	

Kronik HIV enfeksiyonlu hastalarda immün ve vasküler inflamatuvar göstergeler

- Monosit/makrofaj aktivasyon ve endotel inflamasyon göstergeleri HIV-ilişkili aterosklerotik KVH la ilişkilidir
- Barsak bütünlüğü (gut integrity) göstergeleri (intestinal yağ asidini bağlayan protein)
- Monosit/makrofaj aktivasyon göstergeleri: Soluble ve CD14 ve CD163
- Endotel inflamasyon göstergeleri: [soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) ve soluble vascular adhesion molecule 1 (sVCAM-1)].
- HIV'lilerde inflamatuvar göstergeler geleneksel CVH risk faktörleri hesaba katıldığında bile HIV-negatiflere göre önemli derecede daha yüksek prevalanslara sahiptir
- Bu yükseklik viral yük yükseldikçe ve CD4 sayısı düştükçe daha belirgindir
- ART tedavisi uzadıkça (>4 yıl) sVCAM-1 ve sICAM-1 düzeyleri düşmektedir
- HIV enfeksiyonu ART tedavisine karşın monosit/makrofaj aktivasyon ve endotel inflamasyonunun ana açıklayıcısıdır

Differences between naïve and memory T cells

	Naïve	Effector	Memory
Surface phenotype	CD45RA	CD45RA/RO	CD45RO
	CD44 lo	CD44 hi	CD44 hi
	Integrins lo	Integrins hi	Integrins hi
	CD29 lo	CD29 hi	CD29 hi
	CD25 lo	CD25 hi	CD25 lo
Response to stimulation			
Antigen/APC	Low		High
Cytokine production	Mainly IL-2		Th1/Th2
Low concentration anti-CD3 Ab	No		Yes
Anti-CD2 Ab	Low		High
Need for costimulation	High		Low

CD: cluster of differentiation; CD45RA: marker of naïve (nonactivated) T cells; CD45RO: marker of memory (activated) T cells; lo: low expression; hi: high expression; APC: antigen-presenting cell; IL-2: interleukin 2; Th1/Th2: T helper cell type 1/T helper cell type 2; Ab: antibody.

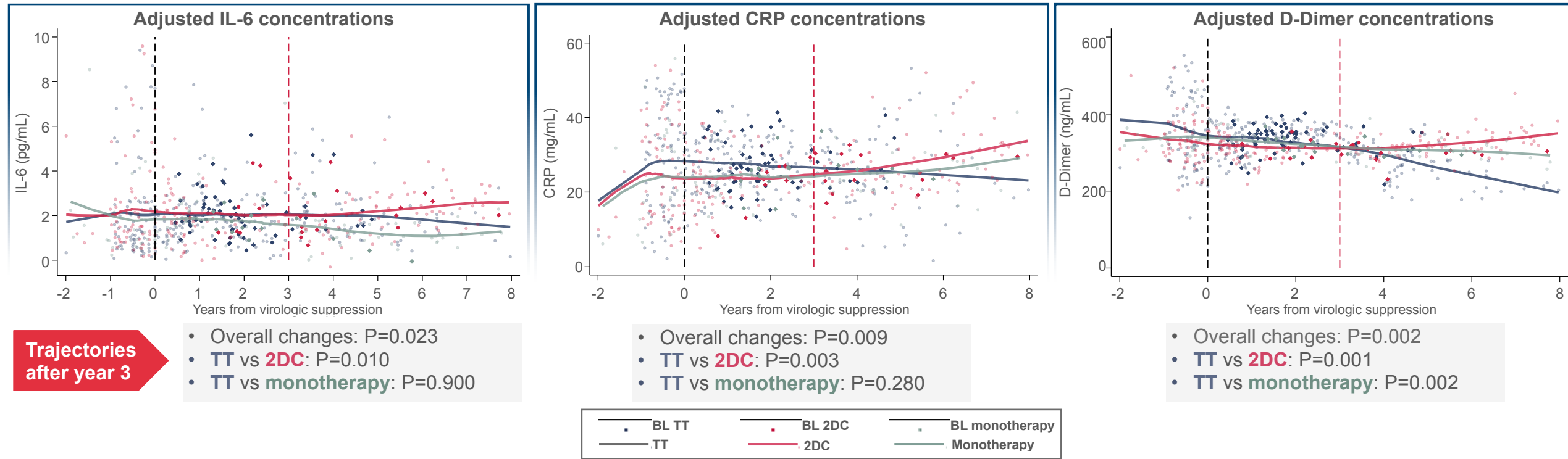
Costimulatory molecules in T cell activation and regulation

T cell molecule	Ligand	Functions
CD4	MHC class II	TCR coreceptor, adhesion, activation (associates with Lck tyrosine kinase)
CD8	MHC class I	TCR coreceptor, adhesion, activation (associates with Lck tyrosine kinase)
CD28	CD80, CD86 (B7-1, B7-2)	Adhesion, major costimulatory pathway
CD2 (LFA-2)	CD58 (LFA-3)	Adhesion, activation
CD11a/CD18 (LFA-1)	CD54 (ICAM-1)	Adhesion
CD5	CD72	Adhesion, activation, maintenance of T and B regulatory cell homeostasis
CD27	CD70	Adhesion, activation
CD154 (CD40L)	CD40	Expressed on activated T cells, important stimulator of antigen-presenting cell function and B cell immunoglobulin class-switching
CD69	S1PR1	C type lectin, early T cell activation marker, triggers calcium-mediated activation
CD134 (OX40)	OX40 ligand	Adhesion, activation
ICOS	ICOS-L	Generation of T follicular helper cells
CD25 (IL-2R)	IL-2	Enables proliferation of activated T cells
CTLA-4	CD80, CD86 (B7-1, B7-2)	Downregulates T cell activation
CD279 (PD-1)	PD-L1, PD-L2	Downregulates T cell activation

CD: cluster of differentiation; MHC: major histocompatibility complex; TCR: T cell receptor; B7: B lymphocyte activation antigen; LFA: leukocyte function antigen; ICAM: intercellular adhesion molecule; S1PR1: sphingosine-1-phosphate receptor 1; OX40: tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 (TNFRSF4) or CD134; ICOS: inducible T cell costimulatory; IL-2R: interleukin 2 receptor; CTLA: cytotoxic T lymphocyte associated; PD: programmed death.

SWITCHING TO 2DCS VS MAINTAINING TRIPLE THERAPY MAY IMPACT INFLAMMATORY MARKER TRAJECTORIES

Piecewise Linear Mixed Models for IL-6, CRP and D-Dimer



IL-6, CRP, and D-Dimer:

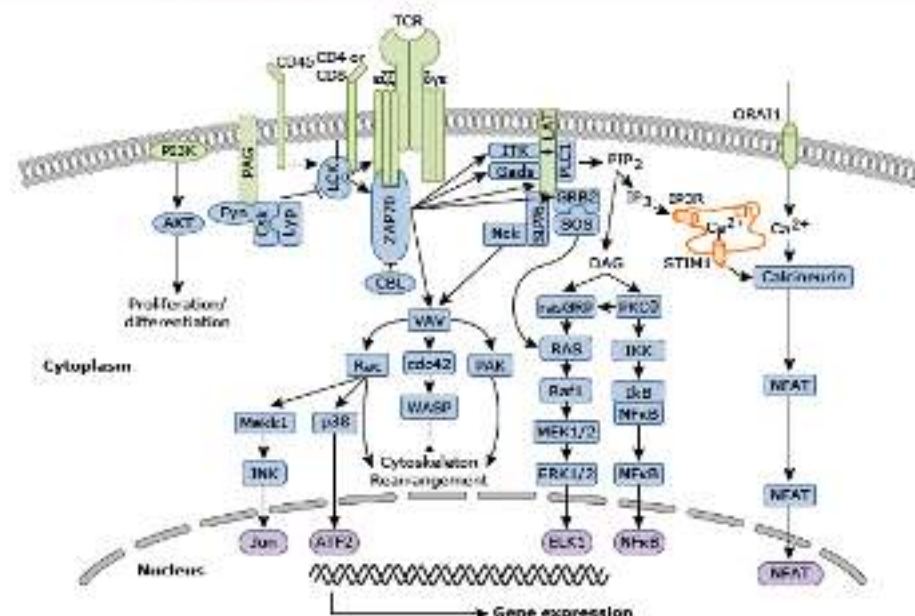
- TT: decreased over time
- 2DCs: increased 2–3 years after switch; significant after 3 years

Study limitations:

- Low monotherapy sample size may limit statistical calculations
- Unmeasured confounding ART adherence could impact inflammatory markers measured

*148 PLHIV with 612 prospectively stored samples and up to 8 years of follow-up, inclusion: longer follow-up and at least 3 samples. 4 studied markers CRP, IL6, D-Dimer and iFABP. No difference in trajectories over time of iFABP. ART, antiretroviral therapy; 2DC, two-drug combination; BL, baseline; IL-6, interleukin-6; CoRIS, Cohorte de la red de Investigacion en Sida; CRP, C-reactive protein; iFABP, Intestinal fatty-acid binding protein; PLHIV, people living with HIV; TT, triple therapy. Serrano-Villar S, et al. *AIDS* 2020. Oral OAB0304.

T cell receptor signaling



A schematic representation of the pathways activated after ligation of the TCR as well as some of the molecules involved in this process.

TCR: T cell receptor; CD: cluster of differentiation; PI3K: phosphatidylinositol; AKT: a serine/threonine kinase, also known as protein kinase B; PAG: phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains; Pyn: a tyrosinase kinase protooncogene; Csk: cytoplasmic tyrosine kinase; Lyp: lymphoid phosphatase; LCK: lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase; ZAP70: zeta-chain-associated protein kinase; CBL: Casitas B-lineage lymphoma protooncogene; VAV: a protooncogene; Rac: RAS-related botulinum toxin substrate; MEK1: mitogen-activated protein kinase extracellular signal-regulated kinase 1; JNK: C-Jun kinase (mitogen-activated protein kinase 8); p38: 38 KD-protein (mitogen-activated protein kinase 14); ATF2: activating transcription factor 2; cdc42: cell division cycle 42; WASP: Wiskott-Aldrich syndrome protein; PAK: p21 activated kinase; LAT: linker for activation of T cells; ITK: interleukin-2-inducible T cell kinase; Gads: glutamate decarboxylase; Nck: an adapter protein; SLP76: SH2 domain-containing leukocyte protein 76; PLC1: phospholipase C, gamma-1; GRB2: growth factor receptor-bound protein 2; SOS: a guanine nucleotide exchange factor for Ras; DAG: diacylglycerol; rasGRP: rasGuanyl nucleotide-releasing protein; RAS: rat sarcoma viral oncogene homolog; Raf1: V-Raf1 murine leukemia viral oncogene homolog 1; MEK1/2: MAPK/ERK kinase 1; ERK1/2: extracellular signal regulated kinase 1/2; ELK1: member of ET3 oncogene family; PKCθ: protein kinase theta; IKK: IκB kinase; IκB: inhibitor of kappa light chain gene enhancer in B cells; NFκB: nuclear factor kappa-B; PIP₂: phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; IP₃: inositol 1,4,5-trisphosphate; IP3R: IP3 receptor; Ca²⁺: ionized calcium; STIM1: stromal interaction molecule 1; ORAI: orai calcium release-activated calcium modulator 1; NFAT: nuclear factor of activated T cells.

FURTHER RESEARCH WITH LONGER FOLLOW-UP IS NEEDED TO UNDERSTAND 2DC IMPACT ON IA IN TREATMENT-EXPERIENCED PLHIV

Pooled SWORD-1 and SWORD-2 studies* Switch to DTG+RPV vs baseline at Week 100 ^{a1,2}		
Parameter	Change from BL in early switch to DTG/RPV	p-value
IL-6	Increased	0.002
sCD163	Tended to increase	0.001
sCD14	Tended to increase	0.001
sVCAM-1	Decreased	0.001
FABP-2	Decreased	0.001
CRP	Unchanged	NR
D-Dimer	Unchanged	0.037

Study limitations:

- No comparator arm after Week 48
- Selected patients with no history of VF and a long duration of undetectability before study inclusion

TANGO study** Switch to DTG/3TC vs maintaining TAF-based regimen at Week 48 ³		
Parameter	DTG/3TC to TAF-based regimen ratio (95% CI) ^b	P-value
IL-6	Increased in 2DCs	0.006
sCD14	Decreased in 2DCs	0.048
sCD163	Similar in both arms	0.508
CRP	Similar in both arms	0.341
D-Dimer	Similar in both arms	0.440

Study limitations:

- Short follow-up
- Selected patients with no history of VF and a long duration of undetectability before study inclusion

*Primary endpoint: switch to DTG+RPV was noninferior to remaining on TT at Week 48

Research with longer follow-up is needed to understand the clinical impact of immune activation; currently the clinical relevance is unknown⁴⁻⁸

^aAt Week 52, participants randomised to CAR switched to DTG+RPV; ^bRatio is the estimated adjusted ratio (Week 48 to baseline) in each group calculated using MMRM applied to change from baseline in loge-transformed data adjusting for the following: treatment, visit, baseline third agent class, CD4+ cell count (continuous), age (continuous), sex, race, body mass index (continuous), smoking status, hepatitis C virus coinfection status, loge-transformed baseline biomarker (continuous), treatment-by-visit interaction, and baseline value-by-visit interaction, with visit as the repeated factor.

2DC, two-drug combination; 3TC, lamivudine; ART, antiretroviral therapy; BL, baseline; CAR, current ART regimen; CD4, cluster of differentiation 4 cells; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; DTG, dolutegravir; FABP-2, fatty acid binding protein 2; IA, immune activation; IL-6, interleukin-6; MMRM, mixed model for repeated measures; PLHIV, people living with HIV; RPV, rilpivirine; sCD163/14, soluble cluster of differentiation 163/14; sVCAM-1, circulating vascular cell adhesion molecule-1; NR, not reported; TAF, tenofovir alafenamide; TT, triple therapy; VF, virological failure. 1. Hernandez et al. HIV & Hepatitis Nordic Conference 2018 #P9; 2. Boswell, R et al. *Ann Pharmacother* 2018;52:681-9; 3. van Wyk J, et al. *Clin Infect Dis* 2020. Epub ahead of print; 4. Mussini C, et al. *BMC Med* 2018;16:79; 5. Fontecha M, et al. *Infect Dis* 2019;4:293-8; 6. Molano MC, et al. HIV Glasgow 2018, P-113; 7. Vallejo A, et al. *HIV Medicine* 2019;10.1111/hiv.12749; 8. Campillo-Gimenez L, et al. *AIDS* 2015;29:853-56.

Temel bilgiler

- Sitokin: Hormon benzeri glikoproteinlerdir
- Kemokin: İmmün hücrelerin göçünü sağlayan sitokine denir
- Zaman çoğu biyolojik işlevleri değiştirir
- Yaşlanma: İlerleyici, öngürülebilir değişikliklere yol açan ve çoğu hastalıklara duyarlılığı arttıran bir süreçtir
- Yaşlanmada tüm organlar homojen yaşlanmaz; heterojendir
- Yaşlanmayla HTN ve KAH riski artar (ölen yaşlıların otopsilerinde %70 KAH saptanmıştır)
- Yaşlanmada 3 önemli faktör rol oynar
 - 1-Genetik miras (%25)
 - 2-Yaşam biçimi
 - 3-Çevresel faktörler (%50) (epigenetik DNA modifikasyonu): HIV enfeksiyonu

Konuşmamın amacı;

- HIV dentritik hücrelerde bulunan CD4 moleküline GP-120 ile bağlanmaktadır
- Dentritik hücreler anogenital mukozda ve lenfoid dokularda (tonsiller, lenf nodları, dalak) bulunmaktadır
- İnflamatuar süreçlerin komorbiditeler ve uzun dönem sağlık üzerine etkisi
- ART ile viral yükü baskılanmış
- CD4 sayısı normalleşmiş veya normalleşmemiş hastalarda



ART INITIATION AT CD4+ COUNT >500 CELLS/MM³ VERSUS DEFERRED ART INITIATION HAS A FAVOURABLE IMPACT ON CLINICAL OUTCOMES IN PLHIV

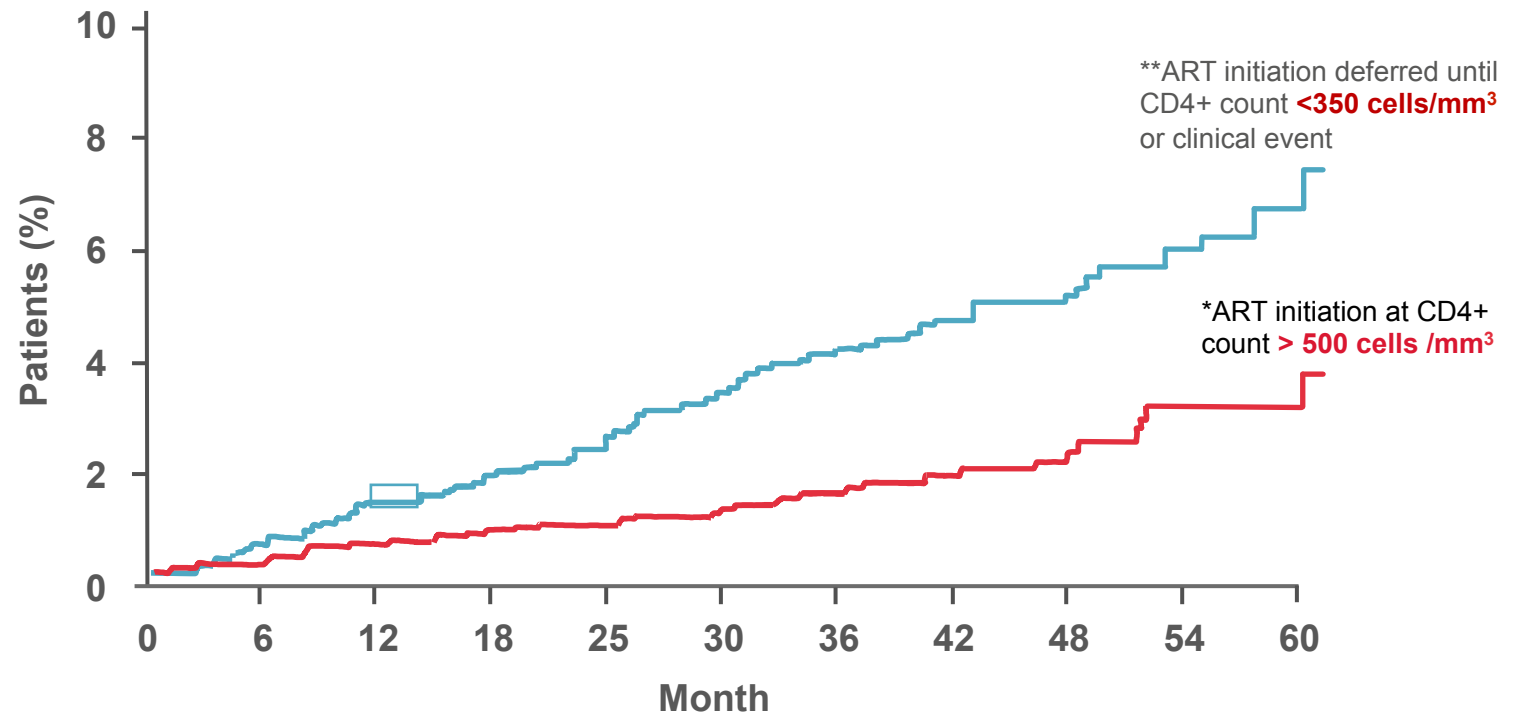
START Study:

Earlier ART initiation* vs deferred ART initiation** in PLHIV, stratified by CD4+ cell count (N=4685)

ART initiation at CD4+ count >500 cells/mm³ was significantly superior to deferring ART and demonstrated:

- Longer time to first primary event^a (HR 0.43; 95% CI: 0.30–0.62, p<0.001)
- Lower rates of serious AIDS- and non-AIDS-related events:
 - Serious AIDS-related event: 0.28 (0.15–0.50) p<0.001
 - Serious non-AIDS-related event: 0.61 (0.38–0.97) p=0.04

START: time to first primary event^{†1}



*ART initiation at CD4+ count >500 cells/mm³; **ART initiation deferred until CD4+ count <350 cells/mm³ or clinical event; [†]Earlier ART group study participants met no criteria for starting ART according to WHO guidelines and the deferred ART group was not started on ART until WHO criteria for starting ART were met.

^aSerious AIDS-related or serious non-AIDS-related event, including death

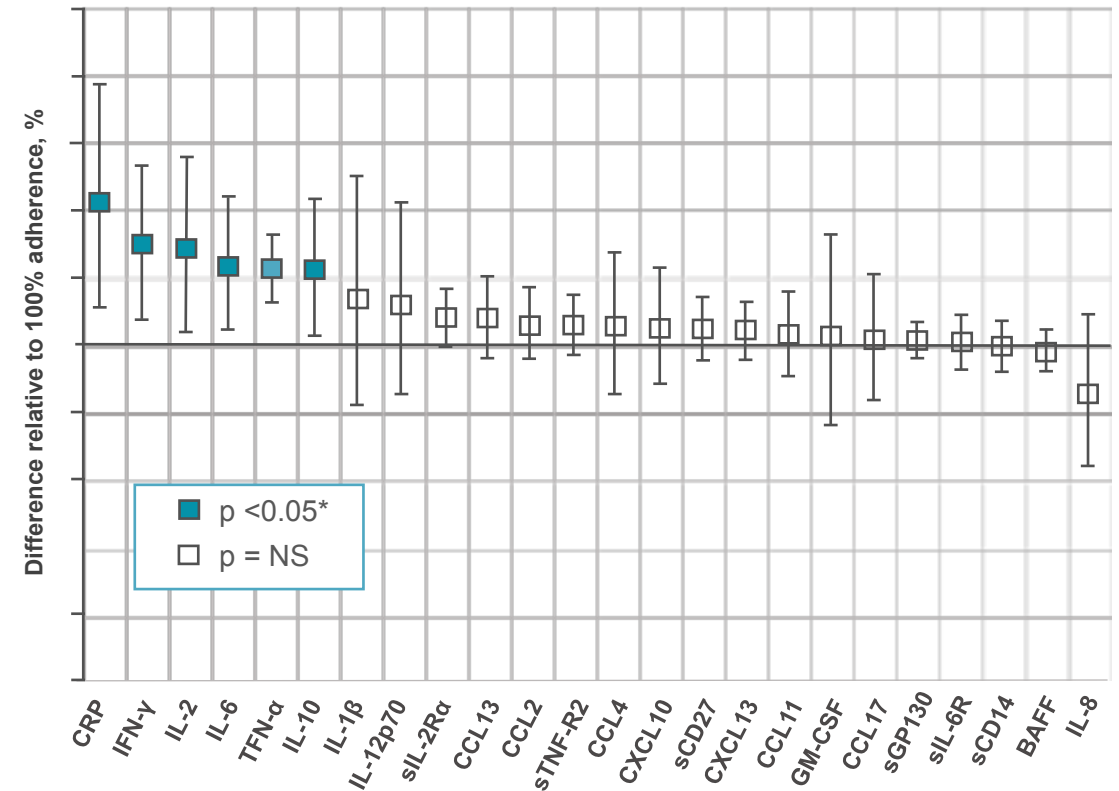
ART, antiretroviral therapy; CD4, cluster of differentiation 4 cells; CD8, cluster of differentiation 8 cells; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PLHIV, people living with HIV; WHO, World Health Organization. The INSIGHT START Study Group. *N Engl J Med* 2015;373:795–807.



Multicentre AIDS cohort study of HIV infection in MSM^{1,2}

- **Inclusion criteria (N=924)**
 - Available serum biomarker concentrations
 - Reported ART
 - HIV RNA <50 copies/mL
- **Adherence to ART measured using self-reported data collected at each study visit**
 - <100% adherence was associated with higher levels of TNF- α , IFN- γ , CRP, IL-2, IL-6 and IL-10

Difference in biomarker concentration relative to 100% adherence



*TNF- α hazard ratio statistically significant after adjustment for multiple tests, using the Benjamini-Hochberg procedure to control the false discovery rate at 5%.

ART, antiretroviral therapy; BAFF, B cell-activating factor; CCL2/4/11/13/17, C-C motif chemokine ligand 2/4/11/13/17; CRP, c-reactive protein; CXCL10/13, C-X-C motif chemokine 10/13; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ , interferon gamma; IL-2/6/10, interleukin 2/6/10; MSM, men who have sex with men; NS, not significant; RNA, ribonucleic acid; sGP130, soluble glycoprotein 130; sIL-2R α /6R, soluble interleukin 2 receptor alpha/6 receptor; sTNF-R2, serum-soluble tumour necrosis factor receptor 2; TNF- α , tumour necrosis factor α .

1. Castillo-Mancilla J, et al. *Clin Infect Dis* 2016;63:1661–7; 2. Castillo-Mancilla J, et al. *CROI* 2016, #283.



CONSIDERATIONS FOR SWITCHING ART REGIMENS IN VIROLOGICALLY SUPPRESSED PLHIV

Switching to an ART with better tissue penetration



Some ARTs have better lymph node penetration:

- Greater EVG lymphoid tissue and node penetration compared with DTG and RAL¹
- Greater TAF lymphoid tissue penetration compared with TDF²
- Only pharmacodynamic evaluations are available, further investigation into virologic response is needed²



MVC-containing ART regimens may lead to greater gut penetration compared with EFV-containing regimens:³

- May be beneficial for reducing immune activation⁴
- Further study needed – greater MVC penetration into gut-associated tissues may reduce immune activation in some settings; however, increasing tissue T cell activation and CCR5 ligand plasma levels may outweigh potential benefits⁴
- Not included in the EACS⁵, DHHS⁶ and IAS⁷ guidelines

Intensification of a triple ART regimen with RAL

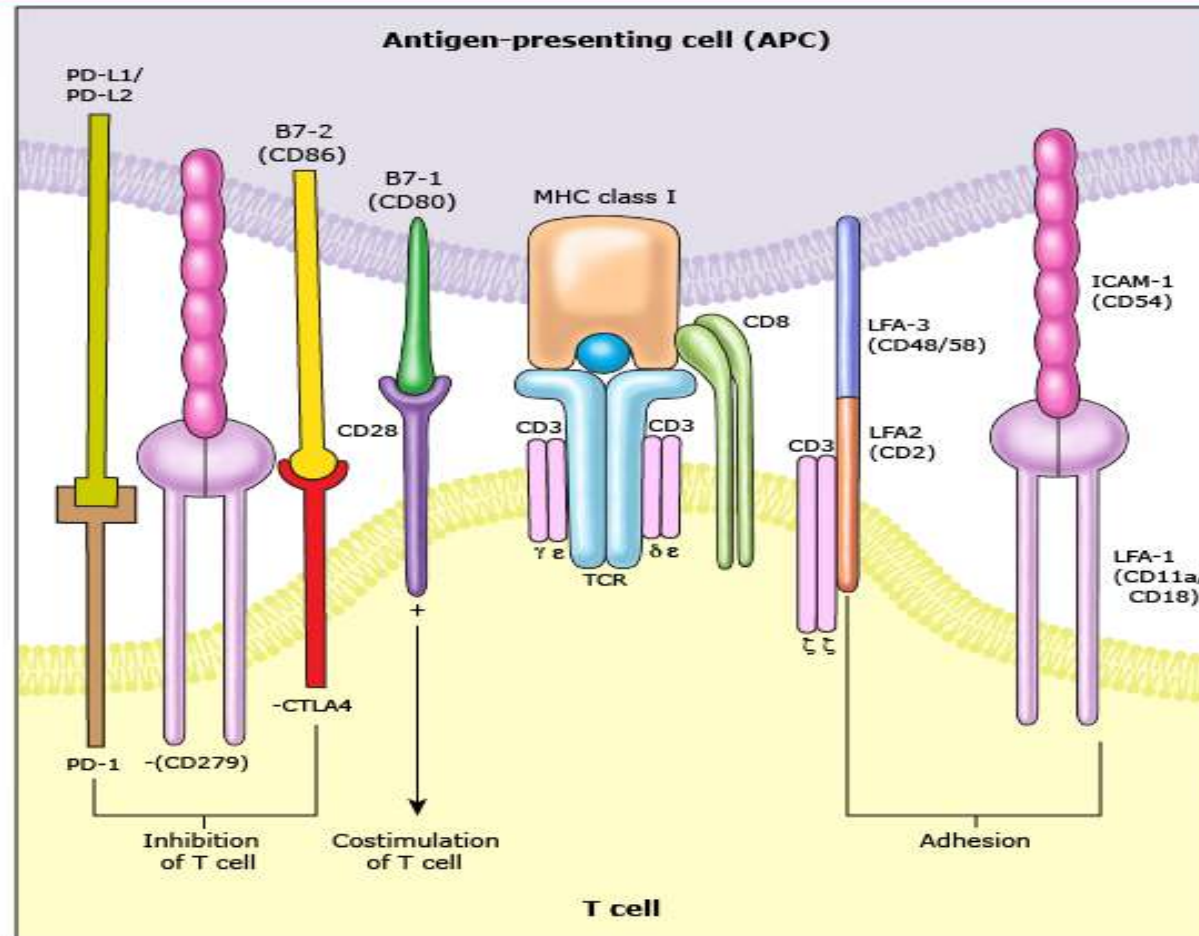


- Intensification with the addition of RAL to ART has a beneficial effect decreasing CD8+ T-cell activation and D-dimer levels⁸
- Short-term data (12 weeks) showed intensification of standard ART was well tolerated and reduced plasma HIV VL faster than ART alone; however, there was no discernible clinical benefit and no effect on mortality or rates of IRIS⁹
- RAL intensification* is not currently recommended by EACS⁵, DHHS⁶ and IAS⁷ guidelines

*Intensification defined as the addition of RAL to a triple therapy ART.

ART, antiretroviral therapy; CCR5, C-C chemokine receptor type 5; CD8+, cluster of differentiation 8 cells; DHHS, Department of Health and Human Services; DTG, dolutegravir; EACS, European AIDS Clinical Society; EFV, efavirenz; EVG, elvitegravir; IAS, International AIDS Society; IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome; MVC, maraviroc; PLHIV, people living with HIV; RAL, raltegravir; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; VL, viral load. 1. Fletcher CV, et al. CROI 2018 #27; 2. Fletcher CV, et al. CROI 2019 #103; 3. Serrano-Villar S, et al. *PLoS Pathog* 2016;12:e100538; 4. Hileman C, Funderburg N. *Curr HIV/AIDS Rep* 2017;14:93–100; 5. EACS Society Guidelines, Version 9.1, October 2018. Available at: www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf. Last accessed: July 2020; 6. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Last accessed: July 2020; 7. Saag M, et al. *JAMA* 2018;320:379–96. 8. Massanella M, et al. *PLoS One* 2014;9:e114142; 9. Kityo C, et al. *PLoS Med* 2018;15:e1002706.

Immunologic synapse



APCs are illustrated as presenting a peptide bound to human leukocyte antigen (HLA) forming an "immunologic synapse" with the T cell immunoreceptor. CD8-positive T cells bind to MHC class I APCs, and CD4-positive T cells bind to MHC class II-positive APCs. Notice the presence of secondary messenger systems such as the CD28 and B7 molecules (CD80/B7-1 and CD86/B7-2), which also come into apposition to allow a T cell response. Local adhesion molecules are thought to help stabilize the synapse.

MHC: major histocompatibility complex; CD: cluster of differentiation; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1; LFA-1: lymphocyte function-associated antigen 1; TCR: T cell receptor