



**Titolo del progetto:**

**Reciprocal Interactions among Virological, Inflammatory Signatures and Translocating microbiome composition in dictating the long-term immunovirological outcome in virologically suppressed HIV+ patients with known duration of infection (RIVISITHIV)**

Responsabile	Prof.ssa Miriam Lichtner
Tipo (Progetto di Ateneo, Progetto Esterno competitivo/Non competitivo, Studio Clinico, Linea di ricerca)	Bando PRIN 2022 (D.D. n. 104 del 02-02-2022) Disposizioni scorrimento della graduatoria (DD. N. 1401 del 18-09-2024) Decreto approvazione della graduatoria n. 18517 dell'8 ottobre 2024. Settore ERC LS6 "Immunity, Infection and Immunotherapy"
Enti Finanziatori	Ministro dell'università e della ricerca
Ambito di Ricerca	<b>Scienze della vita, malattie infettive, immunità adattativa e traslocazione microbica.</b>
Durata	24 mesi
Inizio	04/02/2025
Fine	03/02/2027
Budget Totale	€ 33.842,00
Cofinanziamento	€ 8.141,00
Sede	NESMOS, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso
Gruppo di Ricerca	Prof.ssa Miriam Lichtner
Partner di Progetto	Coordinatore: Università degli Studi di Milano Partner: Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Obiettivi/Risultati Attesi	<p>L'obiettivo generale del progetto è quello di investigare se la durata dell'infezione da HIV identifichi specifici fenotipi infiammatori circolanti e profili patogenetici prima dell'inizio della terapia antiretrovirale (ART) e se tali schemi influenzino il grado di infiammazione persistente, la carica virale e la risposta immunitaria alla terapia antiretrovirale a breve e lungo termine.</p> <p>Il progetto si articola in tre obiettivi principali:</p>



1. PA1 - Esaminare il clustering temporale di un ampio range di marcatori infiammatori prima e durante la ART nei soggetti HIV+ in generale e successivamente stratificandoli in base alla durata dell'infezione prima dell'inizio della terapia antiretrovirale
2. PA2 - Studiare se c'è una relazione tra la durata dell'infezione da HIV non trattata e markers infiammatori periferici, markers di persistenza virale e recupero immunitario dopo diversi anni di ART.
3. PA3 – Investigare se l'impatto della durata dell'infezione da HIV non trattata sull'infiammazione nel follow-up è mediato da tre principali fattori misurati all'inizio dell'ART e durante il regime soppressivo: i) marcatori circolanti di danno intestinale e profilo immunitario del microbioma traslocato ii) carico virale HIV/HCMV iii) attivazione immunitaria correlata al CMV

#### Risultati Attesi

- Attraverso PA1 descriveremo i cambiamenti nel profilo infiammatorio definiti attraverso la quantificazione di diversi cluster di citochine/chemiocine (CC) nel plasma delle persone HIV+ dopo l'inizio della cART e in base alla durata dell'infezione da HIV. I nostri risultati forniranno informazioni su come i cluster CC infiammatori variano nel breve e nel lungo termine dopo l'inizio della ART in individui con diversa durata dell'infezione da HIV.
- Attraverso PA2, descriveremo se il profilo infiammatorio nelle persone HIV+, con una diversa durata dell'infezione, influenza il carico virale persistente dell'ambiente infiammatorio e il recupero di CD4+ dopo cART sia nel breve che nel lungo termine.
- PA3 definirà il ruolo che il danno intestinale, la traslocazione microbica e i profili patogenetici di HIV e HCMV esercitano nel sostenere l'infiammazione durante il regime ART.
- Infine, capiremo se i 3 meccanismi svolgono un ruolo diverso in base alla durata dell'infezione da HIV prima dell'inizio della ART, poiché si ipotizza che lo stadio dell'infezione da HIV possa avere un impatto sui driver dell'infiammazione.



Sintesi dell'attività  
di Ricerca

Anche quando si inizia una terapia antiretrovirale efficace (ART) precocemente, all'inizio dell'infezione, le persone che vivono con l'HIV (PLWH) non riescono a recuperare completamente lo stato di salute e continuano a mostrare un aumento di morbilità e mortalità e condizioni non AIDS-relate, che è stata collegata a una condizione pro-infiammatoria duratura che oltrepassa il controllo virale mediato dalla cART. I principali fattori che provocano un'alterazione della condizione immunitaria residua sono il carico persistente di HIV, il danno intestinale con aumentata traslocazione microbica sistemica, in particolare di elementi microbici disbiotici e la co-infezione da citomegalovirus umano (HCMV). Nonostante i dati precedenti suggeriscano che lo squilibrio immunitario sia già presente nelle fasi iniziali (o più precoci) dell'infezione e non si attenua con la terapia antiretrovirale, persiste un'importante lacuna di conoscenza, su come la durata dell'infezione da HIV, dalla sierconversione all'inizio della terapia antiretrovirale, potrebbe influenzare i principali fattori pro-infiammatori, a sua volta descrivendo un carico virale residuo differenziale e squilibri immunitari durante la terapia antiretrovirale. Con questa domanda in mente, esamineremo: l'associazione tra la durata dell'infezione da HIV non trattata dalla sierconversione all'inizio della terapia antiretrovirale e il livello di diversi cluster di marcatori immunitari (pro-infiammatori, Th17, Th1/Th2, citochine/chemochine di danno tissutale) e di persistenza virale (HIV-DNA, HIV RNA associato alle cellule) dopo una terapia antiretrovirale a breve (<1 anno), a medio (>1<2 anni) e a lungo termine (>4 anni) (Obiettivo 1-2); valutare il contributo dei tre fattori pro-infiammatori sopra menzionati nel sostenere il livello di infiammazione e il carico virale durante la terapia antiretrovirale, sempre in base alla durata dell'infezione da HIV dalla sierconversione all'inizio della terapia antiretrovirale (Obiettivo 3). I principali fattori dell'infiammazione saranno valutati tramite i) marcatori circolanti di danno intestinale, traslocazione microbica e analisi dettagliata della traslocazione microbica; ii) HIV-DNA, HIV RNA associato alle cellule; iii) Pattern viro-immunologico dell'HCMV (quantificazione e sequenziamento del DNA dell'HCMV, cellule T specifiche dell'HCMV e genetica di CMV).

Altre Informazioni

Nel complesso, persistono diverse lacune di conoscenza, sul se e come la durata dell'infezione da HIV, dalla sierconversione all'inizio della ART, potrebbe influenzare i fattori pro-infiammatori sopra menzionati, descrivendo a loro volta profili viro-immunologici e recupero di CD4+ durante la terapia antiretrovirale

Per tale motivo riteniamo che la nostra ricerca contribuirà a colmare questa lacuna scientifica, poiché metterà in atto il ruolo effettivo che un inizio precoce della terapia, rispetto a quello cronico, potrebbe avere nel garantire un migliore controllo sull'infiammazione residua durante la terapia antiretrovirale e sul carico virale.

Le potenziali applicazioni che otterremo da questi risultati saranno molteplici: a parte la rilevanza scientifica, l'applicazione principale sarà quella clinica.



	<p>Infine, i nostri risultati potrebbero effettivamente fornire informazioni da sfruttare nella gestione clinica delle PLWH, in termini di i) follow-up dei pazienti e ii) strategie terapeutiche.</p>
Link utili di approfondimento	<p><a href="https://www.fondazioneicona.org/index.php">https://www.fondazioneicona.org/index.php</a> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37752816/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37752816/</a> <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828874/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828874/</a></p>