



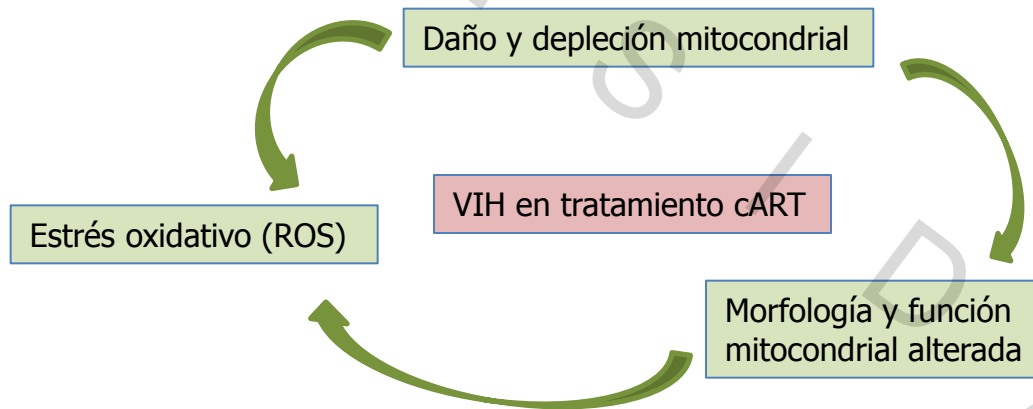
# European mitochondrial haplogroups are associated with CD4+ T-cell recovery in HIV infected patients: a retrospective study

**Luz Medrano De Dios** <sup>(1)</sup>, Mónica Gutierrez Rivas <sup>(1)</sup>, Julià Blanco <sup>(2)</sup>, Marcial García <sup>(3,4)</sup>, María Ángeles Jiménez Sousa <sup>(1)</sup>, Yolanda M Pachecho <sup>(5)</sup>, Marta Montero <sup>(6)</sup>, José Antonio Iribarren <sup>(7)</sup>, Enrique Bernal <sup>(8)</sup>, Onofre Juan Martínez <sup>(9)</sup>, José M Benito <sup>(3,4)</sup>, Norma Rallón <sup>(3,4)</sup>, Salvador Resino <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, <sup>(2)</sup>Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa-HIVACAT, Barcelona, <sup>(3)</sup>Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, <sup>(4)</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos, <sup>(5)</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla, <sup>(6)</sup>Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, <sup>(7)</sup>Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, <sup>(8)</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba, <sup>(9)</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.



## INTRODUCCIÓN



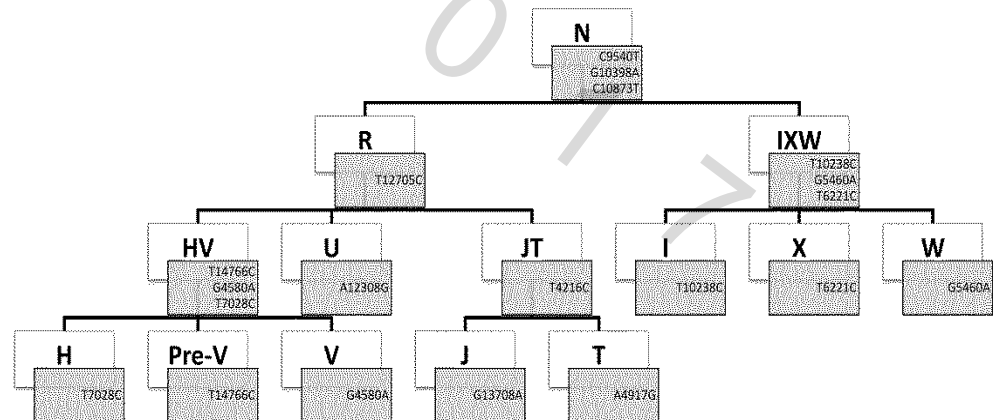
- La disfunción mitocondrial está relacionada con la infección VIH.
  - Hay depleción de ADN mitocondrial (ADNmt), aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), deficiencia de enzimas antioxidantes y aumento del daño oxidativo en pacientes con progresión a SIDA.
  - NRTIs contribuyen también a la disfunción mitocondrial.
- Los haplogrupos mitocondriales, definidos por variaciones en el mtDNA, se han asociado desenlaces clínicos en población europea infectada por VIH:
    - Pérdida de CD4+ y progresión SIDA en pacientes naive.
    - Recuperación de CD4+ en pacientes con cART.

## OBJETIVO

Analizar la asociación de los diferentes haplogrupos mitocondriales con la recuperación de células T CD4 + en pacientes infectados por VIH en cART.

## **METODOLOGÍA**

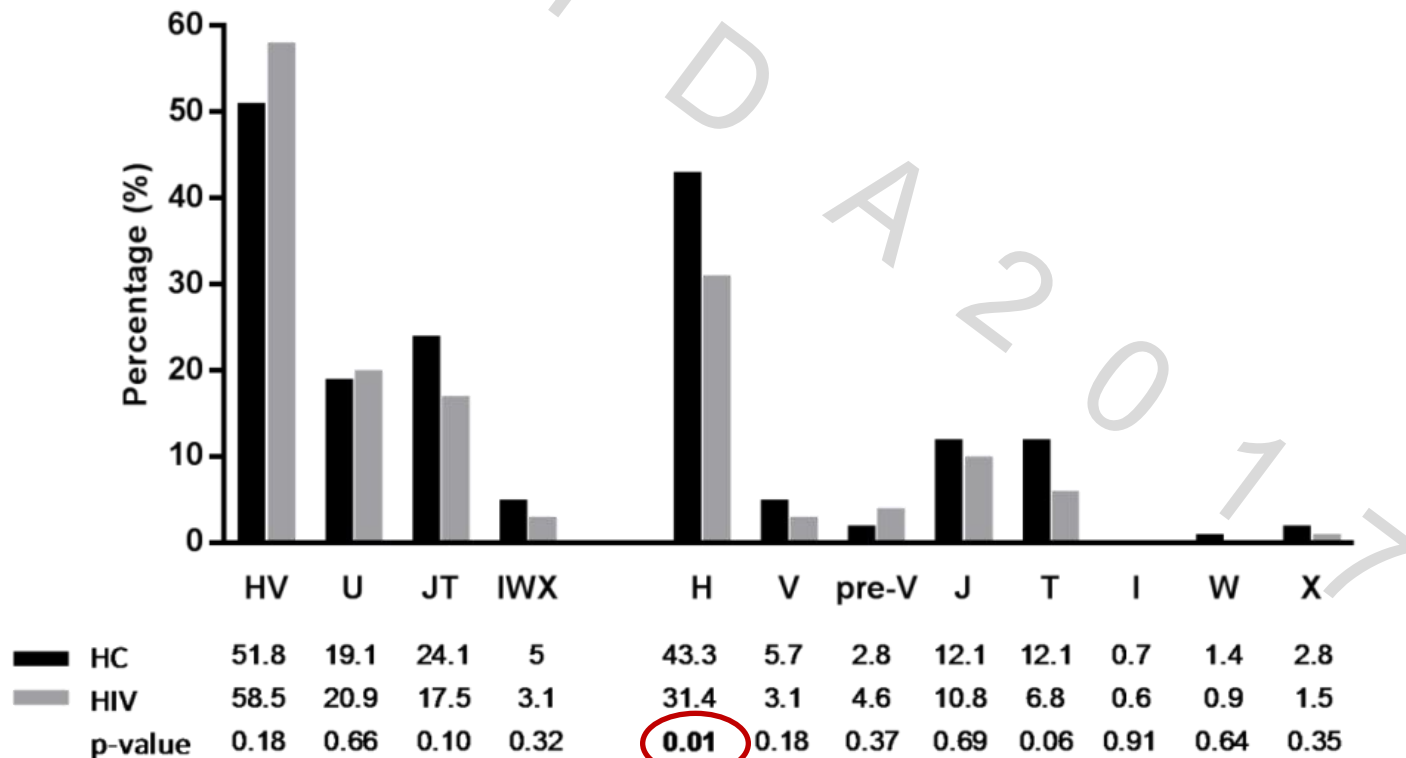
- Estudio retrospectivo:
  - 324 pacientes VIH+ en tratamiento (cART).
  - Pacientes de CoRIS e Instituto de investigación IrsiCaixa-HIVCAT.
  - Muestras procedentes del Biobanco VIH.
  - 141 controles sanos procedentes del centro de transfusiones (Madrid)
- Criterios de inclusión:
  - cART naïve al entrar en la cohorte.
  - HIV-RNA > 200 copias/mL y CD4+ < 200 células/μL.
  - Supresión viral durante los 2 años posteriores al inicio del cART.
  - Monitorización de niveles de CD4+.
- Las muestras fueron genotipadas en el CEGEN:
  - 14 mtDNA polimorfismos.
  - Plataforma MassARRAY.
  - Selección de pacientes dentro del cluster mitocondrial N (europeo).



## RESULTADOS

**Figure 1.** Frequencies of mtDNA haplogroups in HIV infected patients and healthy controls. P-values were calculated by Chi-square test.

Abbreviations: HIV, Human immunodeficiency virus; HC, healthy controls.



- Estratificación pacientes en BAJA recuperación de CD4+ (<9.65 CD4+ cel/mm<sup>3</sup> por mes) y ALTA recuperación de CD4+ (≥9.65 CD4+ cel/mm<sup>3</sup> por mes).

**Table 1.** Clinical and epidemiological characteristics of HIV infected patients.

Characteristics	All patients	Low CD4+ recovery	High CD4+ recovery	p-value
No.	324	162	162	
Male	264 (81.5%)	138 (85.2%)	126 (77.8%)	0.086
Age (years)	41.0 (34.7; 49.2)	43 (36.4; 51.3)	39.9 (33.8; 46.5)	0.001
Length of HIV infection (years)	1 (1.0; 1.0)	1 (1.0; 2.0)	1 (1.0; 1.0)	0.117
CD4+ cell at baseline (cells/ $\mu$ L)	105 (41.0; 159.0)	93.3 (37.5;147.0)	114.5 (41.5;165.0)	0.230
Hepatitis C infection	29 (8.9 %)	16 (9.9%)	13 (8.0%)	0.559
Hepatitis B infection	14 (4.3 %)	8 (4.9%)	6 (3.7%)	0.585
cART regimen				
PI-based	103 (31.9%)	45 (28.0%)	58 (35.8%)	0.469
NNRTI-based	165 (51.1%)	88 (54.7%)	77 (47.5%)	
PI+NNRTI-based	38 (11.8%)	20 (12.4%)	18 (11.1%)	
Others	17 (5.3%)	8 (5.0%)	9 (5.6%)	
HIV transmission route				
IDU	51 (17.1 %)	30 (20.8%)	21 (13.4%)	0.219
Homosexual transmission	152 (50.8%)	68 (47.2%)	84 (54.2%)	
Heterosexual transmission	96 (32.1%)	46 (31.9%)	50 (32.3%)	

**Table 2.** Association between mtDNA haplogroups and CD4+ T cell recovery in HIV patients.

	Low CD4+ recovery	High CD4+ recovery	p-value (a)	aOR (95%CI)	p-value (b)
<b>Cluster</b>					
<b>HV</b>	54.9% (89/162)	61.7% (100/162)	0.216	1.17 (0.73-1.86)	0.510
<b>U</b>	23.5% (38/162)	18.5% (30/162)	0.276	0.8 (0.45-1.41)	0.438
<b>JT</b>	18.5% (30/162)	16.7% (27/162)	0.662	1 (0.55-1.84)	0.997
<b>Haplogroups</b>					
<b>H</b>	25.9% (42/162)	37.0% (60/162)	0.032	1.65 (1.00-2.71)	0.049
<b>J</b>	12.3% (20/162)	9.3% (15/162)	0.372	0.77 (0.37-1.61)	0.484
<b>T</b>	6.2% (10/162)	7.4% (12/162)	0.659	1.57 (0.60-4.13)	0.361

P-values were calculated by univariate (a) and multivariate (b) binary logistic regression model adjusted by the most important clinical and epidemiological characteristics

Abbreviations: aOR, adjusted Odds Ratio; 95%CI, 95% of confidence interval.

## **CONCLUSIÓN**

El haplogrupo mitocondrial H parece influir en la recuperación de CD4 en pacientes VIH que comienzan con cART y con niveles de CD4 menor de 200 cel/mm<sup>3</sup>