

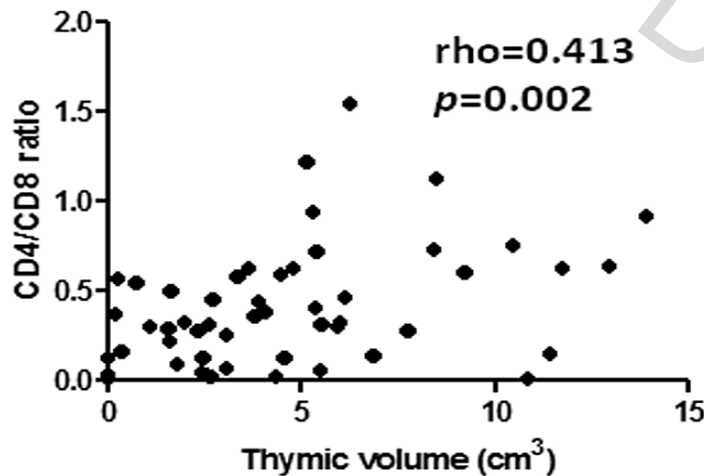
OR-08

*EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO SUPRESOR, LA EXPRESIÓN
DE OX40 EN LINFOCITOS T-CD4 DE LA MUCOSA INTESTINAL SE
ASOCIA FUERTEMENTE CON EL NADIR DE CD4*

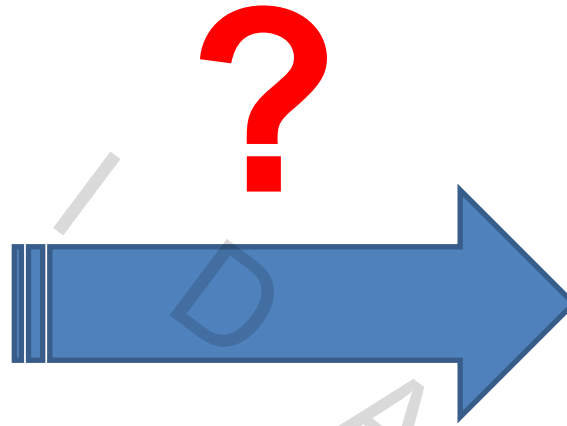
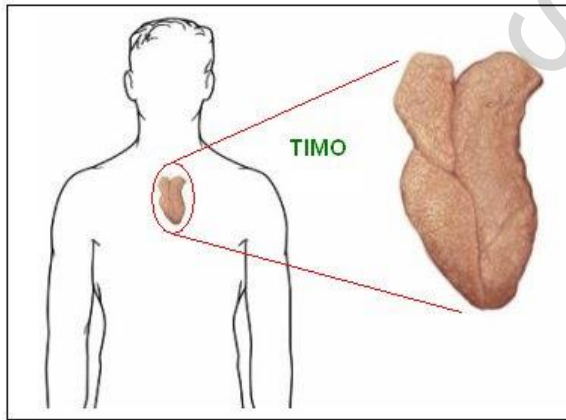
I Rosado-Sánchez, I Herrero-Fernández, S Sobrino, M Fontillón, M Leal, YM Pacheco



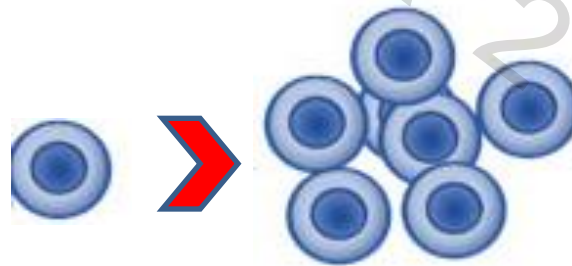
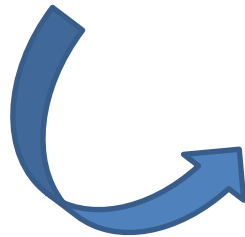
Thymic Function Impacts the Peripheral CD4/CD8 Ratio of HIV-Infected Subjects



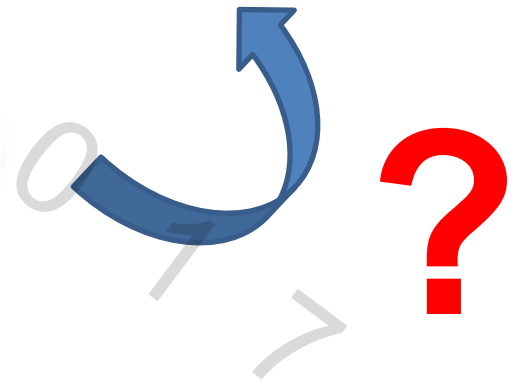
Volumen tímico basal
independientemente asociado a
CD4/CD8 \geq 1.2
a las 96 sem de TTO



Ratio CD4/CD8 periférica
Progresión clínica



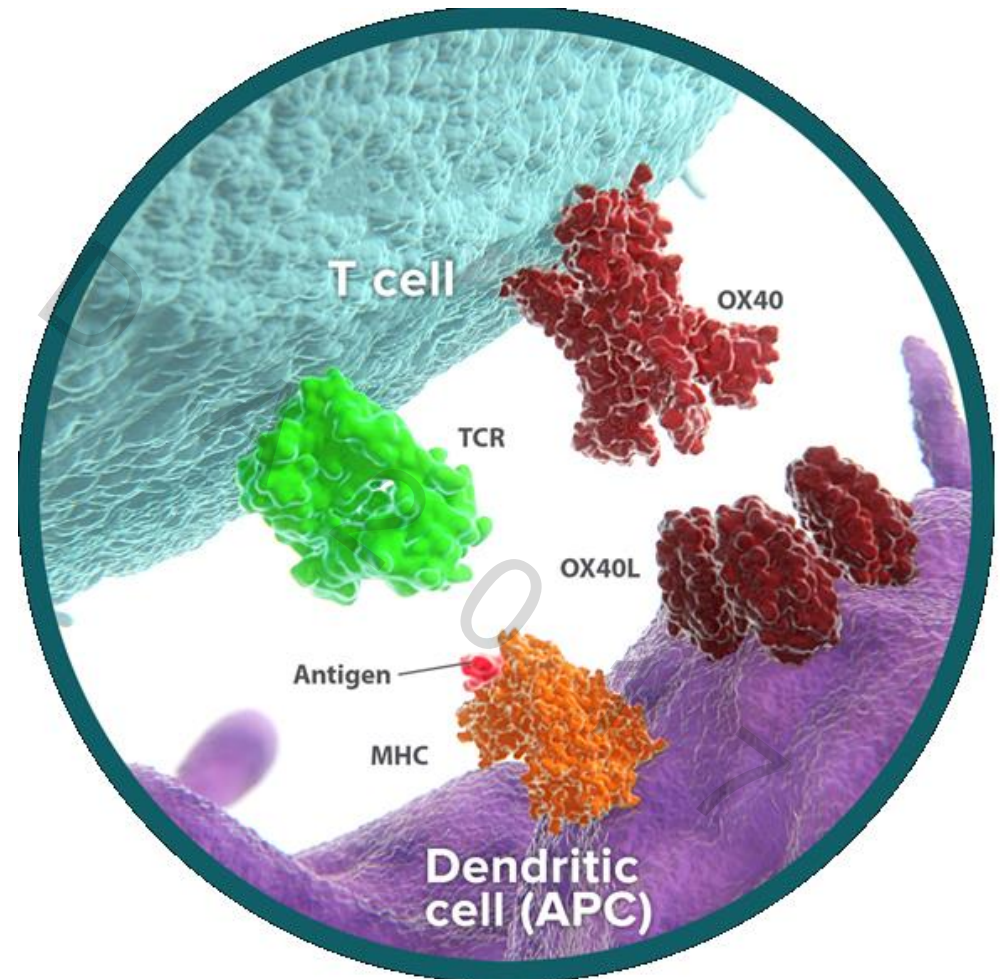
Proliferación Homeostática



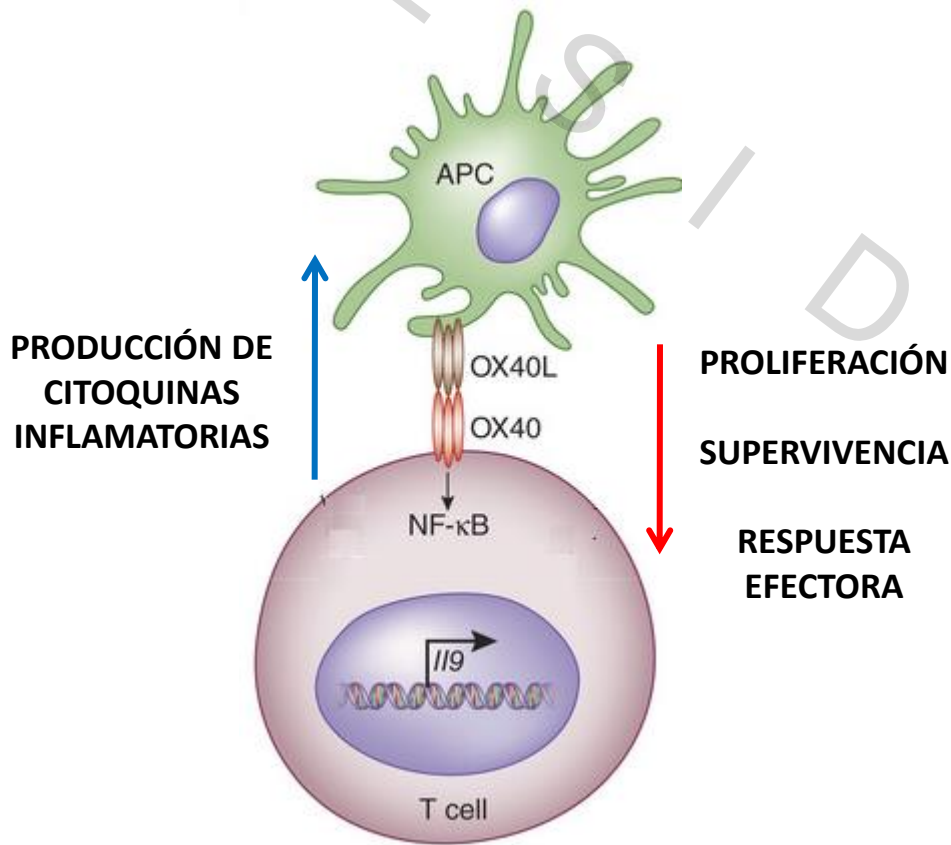
OX40 receptor

**Tumor necrosis factor receptor
superfamily, member 4 (TNFRSF4)**

CD134

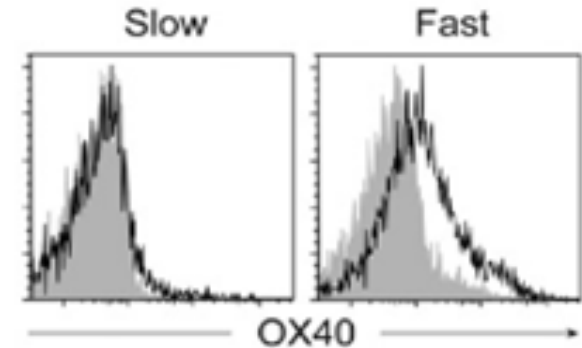


Papel de OX40 en PHR



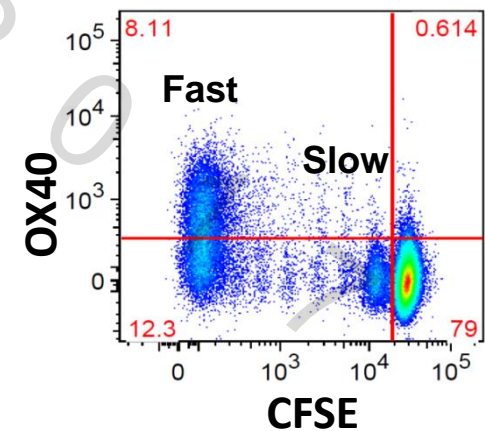
Ohshima Y, *J Immunol* 1997

Modelo *in vivo* murino



Kawabe T, *J Immunol* 2013

Modelo *in vitro* humano



Rosado-Sánchez I, *Lab Invest* (aceptado)

HIPÓTESIS

La expresión de OX40 en linfocitos T CD4 de la mucosa intestinal, como marcador subrogado de Proliferación Homeostática Rápida (PHR), podría asociarse con la función tímica y con variables de progresión clínica

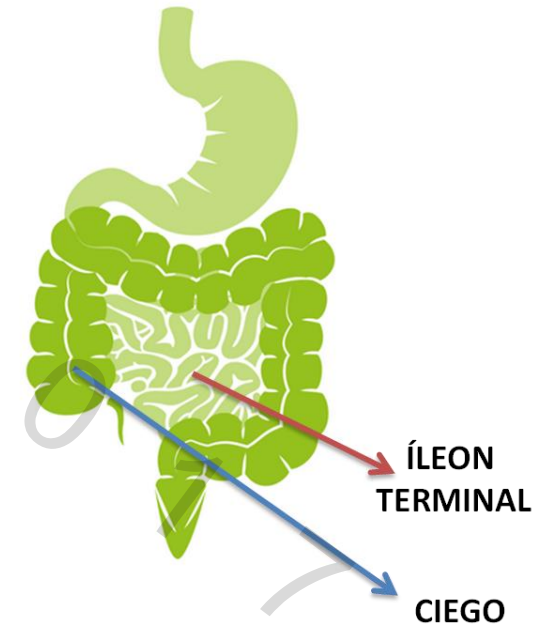
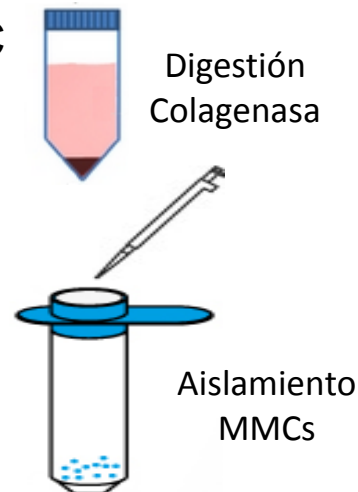
OBJETIVO

Cuantificar la expresión de OX40 en las células T CD4 de la mucosa intestinal y analizar potenciales asociaciones con función tímica y con variables de progresión clínica

METODOLOGÍA (I)

- Cohorte de **sujetos VIH**: varones, con CV indetectable y con indicación de colonoscopia (HVR, 2014-2016)
- **Exclusión**: cáncer y patología inflamatoria intestinal
- Comité de Ética HUVR/HUVM

- PBMCs y Biopsias IT y C



HETEROGENEIDAD DEL GALT

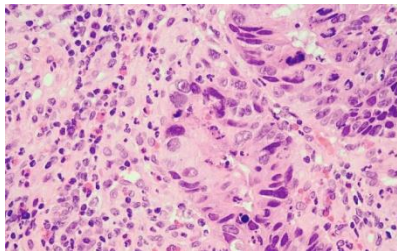
Scott CL, *Mucosal Immunol* 2014

METODOLOGÍA (II)

- **Citometría de flujo (OX40)**
- **Función tímica** en PBMCs (ratio δ/β TRECs)

Ferrando-Martínez S, *J Immunol Methods* 2010

- Cuantificación **grado inflamación mucosa (H/E)**



- Destrucción del epitelio (0-3)
- Destrucción de las glándulas / criptas (0-3)
- Dilatación glándulas / criptas (0-3)
- Reducción / pérdida de globets (0-3)
- Infiltración mucosa (0-3)

Valores 0-15

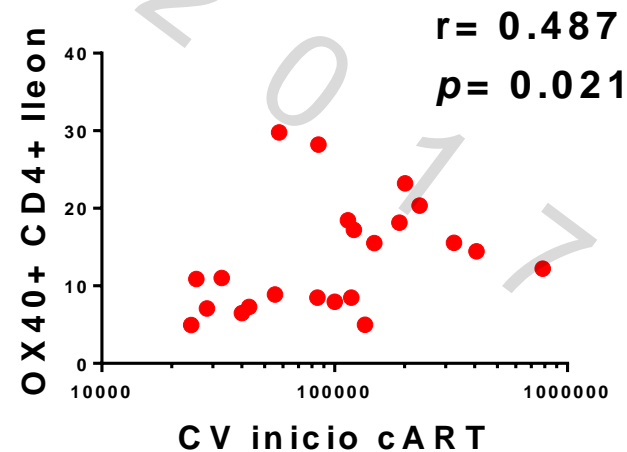
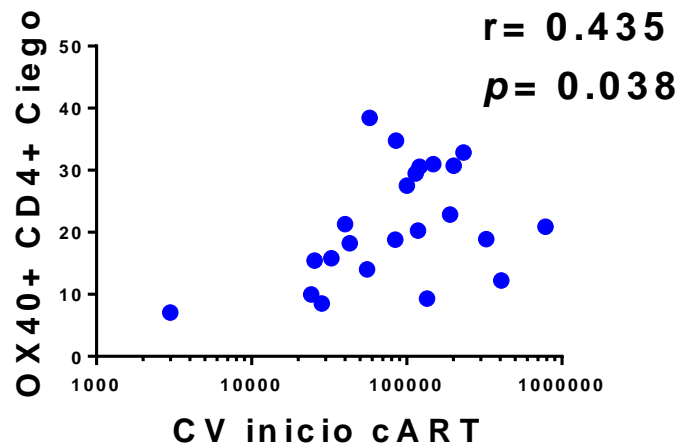
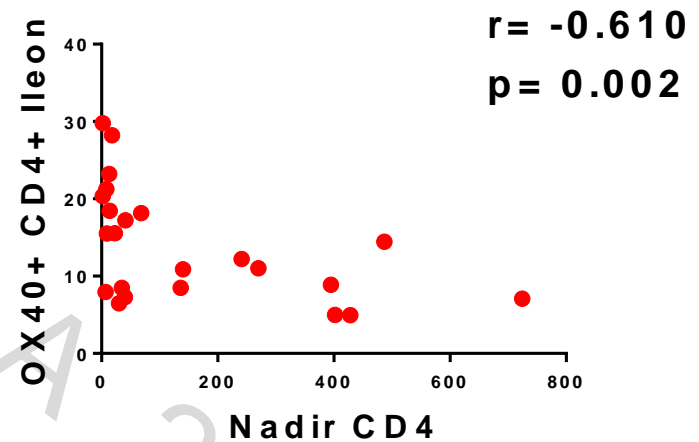
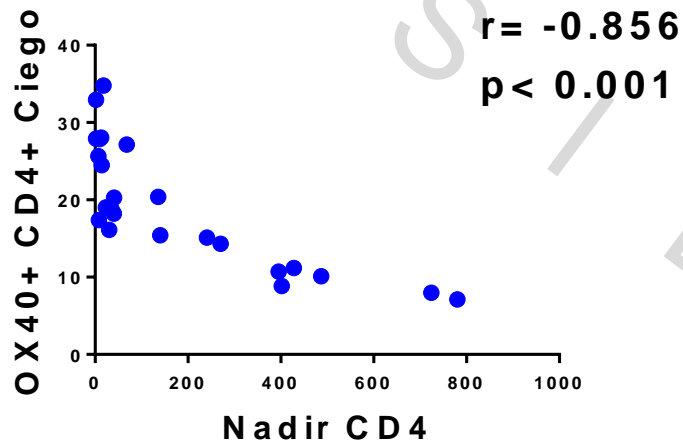
- Análisis datos (**Coeficiente de correlación de Spearman**)

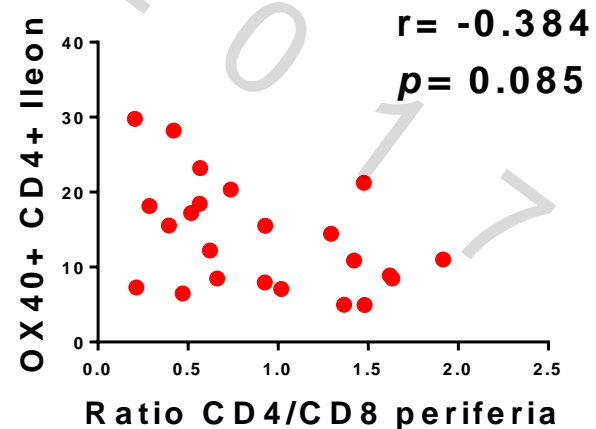
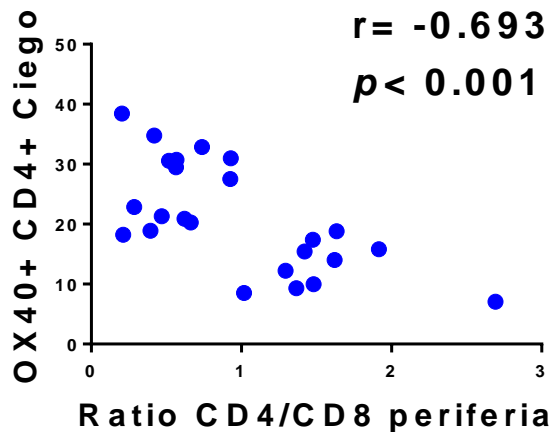
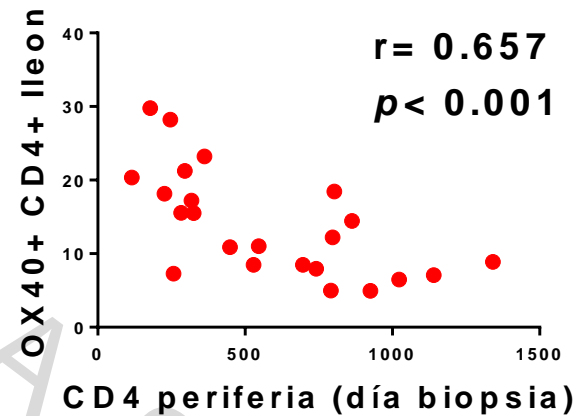
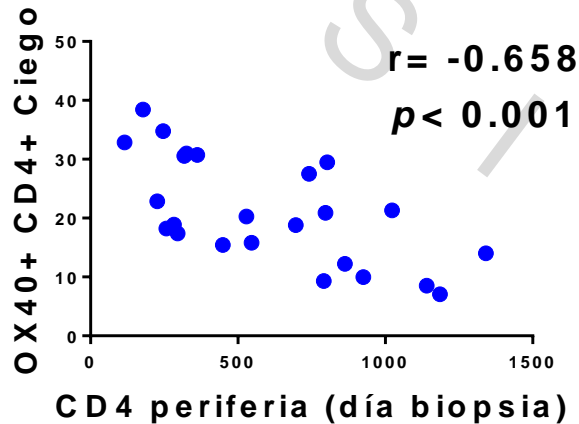
RESULTADOS (I)

	n = 24
Edad (años)	51 [45-57]
CD4 (cells/mm ³)	538 [286-848]
Ratio CD4/CD8	0.83 [0.48-1.46]
Nadir CD4 (cells/mm ³)	41 [13-364]
CV inicio cART (log HIV RNA copias/ml)	5.0 [4.6-5.3]
Tiempo CV indetectable (años)	6 [5-12]
% OX40+CD4+ Ciego	18.5 [12.0-26.8]
% OX40+CD4+ Ileon	10.1 [6.7-16.2]
Ratio δ/β TRECs	14.9 [0.0-40.8]
Inflamación Ciego	3 [1-6]
Inflamación Ileon	4 [1-6]

RESULTADOS (II)

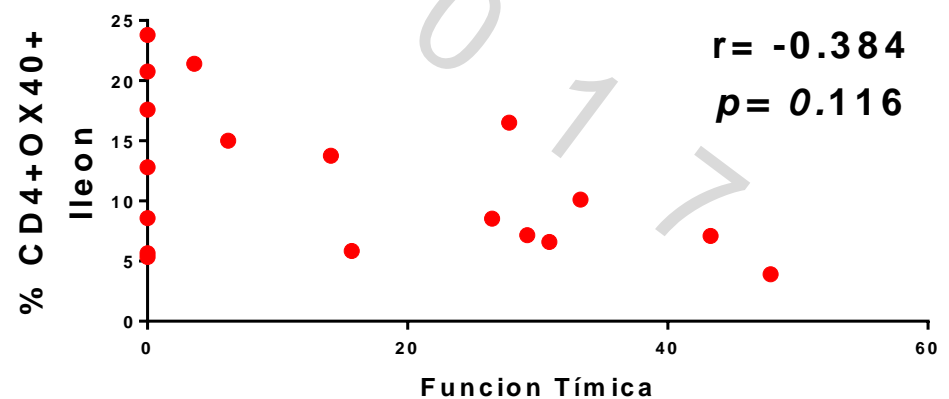
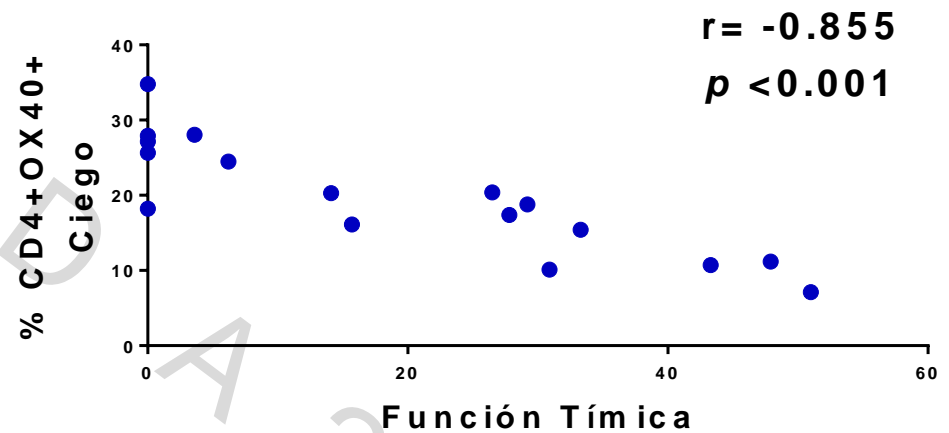
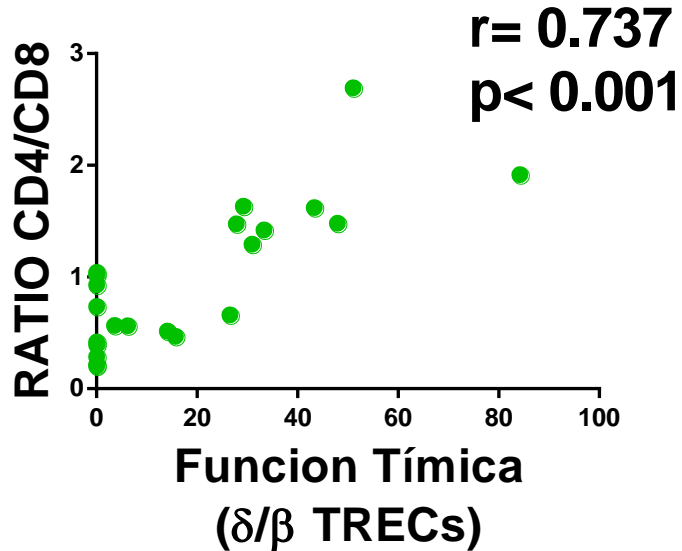
OX40 se asocia con parámetros clínicos PRE-TTO



RESULTADOS (III)**OX40 se asocia con parámetros clínicos POST-TTO**

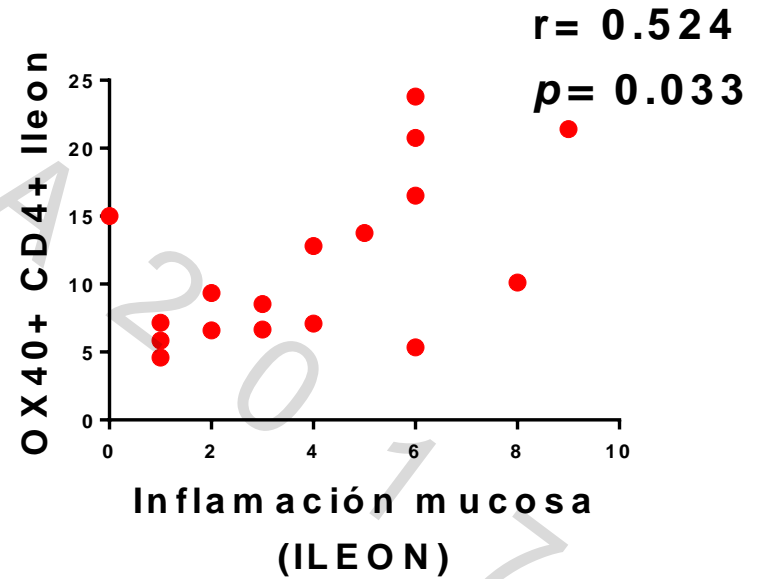
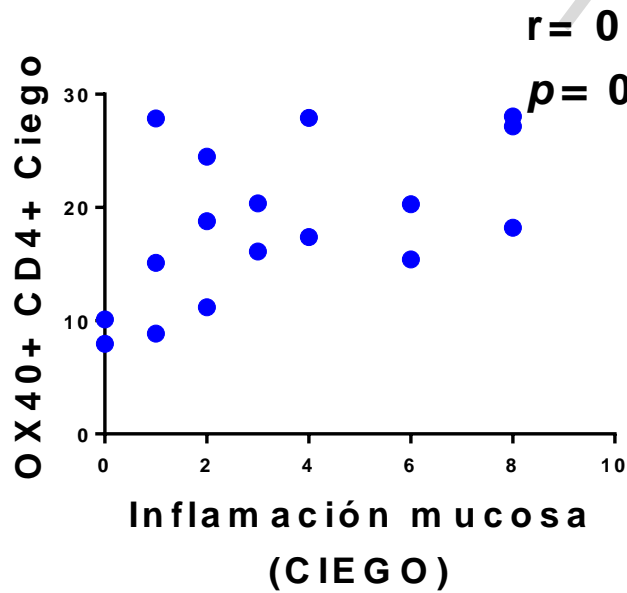
RESULTADOS (IV)

OX40 se asocia con la función tímica



RESULTADOS (V)

OX40 se asocia con la inflamación de la mucosa



CONCLUSIONES

- ❖ La expresión de **OX40 en los linfocitos T CD4 de la mucosa intestinal** podría reflejar una **huella permanente** de la presión homeostática a la que se ve sometido el sistema. Esta huella no revierte pese a tto supresor y se relaciona con la función tímica.
- ❖ La **Proliferación Homeostática Rápida** (PHR), con OX40 como marcador subrogado, podría ser el mecanismo que media el impacto de la función tímica en la progresión clínica, probablemente por su **potencial pro-inflamatorio** en la mucosa intestinal.

