

Le relazioni pericolose: il ruolo dell'infiammazione e delle comorbidità nell'infezione da HIV e da Covid-19.

Dangerous Liaison: the role of inflammation and comorbidities in HIV infection and Covid-19.

Paolo Cirillo¹, Pasquale Iuliano¹, Alessio Vinicio Codella¹, Giuseppe De Socio², Paolo Maggi¹

¹ Clinica delle Malattie Infettive Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.

² Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia.

Riassunto

Nelle persone che vivono con HIV (PLWH) i disturbi nella regolazione dell'espressione delle citochine possono influenzare in modo determinante l'esito della patologia favorendo, da un lato, l'insorgenza precoce di comorbidità e alterando, dall'altro, la risposta immune alle infezioni. Molte evidenze hanno dimostrato peraltro che l'esito della malattia da SARS-CoV-2 è strettamente correlato alla risposta immunitaria e alla preesistenza di comorbidità.

È evidente che entrambi i virus sono in grado di attivare meccanismi infiammatori, acuti nel caso di SARS-CoV-2, cronici nel caso di HIV, mentre le comorbidità sembrano rappresentare nel primo caso una causa, nel secondo un effetto del danno dovuto al virus. La disregolazione immune dovuta ad HIV potrebbe influenzare in modo determinante la risposta a SARS-CoV-2 sebbene, al momento, non sia ancora chiaro se PLWH abbiano una prognosi peggiore o migliore in caso di COVID-19. Entrambi i casi pongono in evidenza quanto infiammazione e comorbidità siano ormai un aspetto fondamentale nella fisiopatologia di molte malattie infettive e debbano essere studiate con attenzione per le loro importanti implicazioni nella clinica e nella terapia.

Abstract

In people living with HIV (PLWH), disorders of cytokine expression regulation can affect disease outcome, promoting early development of comorbidities and impairing the immune response to infections.

A strong body of evidence showed that SARS-CoV-2 disease outcome is associated with immune response and pre-existing morbidities. Both viruses are clearly able to activate inflammatory mechanisms, acute as regards SARS-CoV-2, chronic as regards HIV, whereas comorbidities seem a cause in the former and an effect in the latter damage due to the virus.

The immune dysregulation due to HIV could critically affect response to SARS-CoV-2, although it is currently unclear whether Covid-19 prognosis is better or worse in PLWH.

Both cases bring to light that inflammation and comorbidities represent key aspects in physiopathology of many infectious diseases, with major implications in clinics and therapy.

Autore per la corrispondenza:

Paolo Maggi
Azienda Ospedaliera di Caserta
Anna e S. Sebastiano
Via Ferdinando Palasciano -
81100 Caserta

p_maggi@yahoo.com

Keywords:
HIV, COVID-19,
Inflammation, Comorbidities

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2020; 5(4): 67-71

DOI: 10.19198/JHA31503

Introduzione

Nelle persone che vivono con HIV (PLWH), disturbi nella regolazione dell'espressione delle citochine possono influenzare in modo determinante la risposta immune alle infezioni e specificamente all'infezione da nuovo coronavirus umano SARS-CoV-2. La comprensione della complessa interazione tra HIV, infezione da coronavirus e sistema immunitario dell'ospite è fondamentale per implicazioni patogenetiche e per lo sviluppo di nuove strategie per la gestione ottimale del SARS-CoV-2 nell'HIV. Al momento non è ancora chiaro se PLWH possono avere una prognosi peggiore o migliore in caso di COVID-19.

Citochine proinfiammatorie e SARS-CoV-2

Molti studi ormai confermano che i pazienti affetti da malattia severa da Covid-19 presentano una sindrome da rilascio citochinico (CRS) che rappresenta il più importante tra i fattori prognostici negativi in questi pazienti (1-3). La CRS inibisce la risposta dell'Interferone di tipo 1 nelle vie aeree e nelle cellule epiteliali alveolari permettendo così al virus una rapida replica virale, ma anche attraendo nei polmoni un numero eccessivo di cellule infiammatorie (monociti/macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche e *natural killers*) (3).

Il risultato di questi fenomeni sarà una iperattivazione della risposta innata attraverso un circolo vizioso

guidato dall'iperproduzione di citochine infiammatorie (1). Inoltre, il coinvolgimento polmonare potrebbe essere aggravato da un diffuso danno alveolare, dalle alterazioni della coagulazione, e dalla fibrinolisi polmonare dovuta all'eccessiva presenza di citochine proinfiammatorie e chemochine (7). Infine, la CRS può diffondersi alla circolazione sistemica, causando manifestazioni extrapolmonari e una sindrome da disfunzione multiorgano (1).

È interessante osservare che le concentrazioni di citochine proinfiammatorie, come i recettori dell'Interleuchina-2, l'Interleuchina-6, e il TNF- α , risultavano elevati nella maggior parte dei casi severi rispetto ai casi con patologia moderata. Questo conferma che la tempesta citochinica è alla base del livello di severità della malattia (1). Anche la SARS del 2003 era stata caratterizzata da una esuberante risposta infiammatoria e da danno polmonare (1). Uno studio, infatti, che aveva utilizzato un modello animale di SARS aveva dimostrato che la rapida replica del SARS-CoV e il ritardato segnale dell'Interferone tipo 1 determinavano elevati livelli di citochine/chemochine polmonari.

Il ruolo del diabete e dell'iperglicemia

Molte evidenze confermano che l'iperglicemia impatta su diverse componenti della risposta immunitaria, inclusi la funzione cellulare immunitaria e la regolazione delle citochine (4). Il trattamento con tocilizumab (TCZ), utilizzato nelle fasi iniziali della pandemia per trattare casi moderati o severi di polmonite da Covid-19 per la sua capacità di legare i recettori dell'Interleuchina-6 (IL-6Rs) e di ridurre il rilascio di citochine, ha consentito di chiarire alcune importanti correlazioni tra diabete e malattia da SARS-CoV-2. Si è infatti osservato che, nonostante questa terapia, i pazienti diabetici mostravano un decorso della malattia più severo rispetto ai non diabetici. In uno studio condotto da Marfella et al. (5) su 475 pazienti positivi per Covid-19, si è osservato che i soggetti iperglicemici, anche non diabetici, mostravano valori di Interleuchina-6 cinque volte superiori rispetto ai normoglicemici, e che tali livelli elevati persistevano nonostante la terapia con TCZ. Degno di nota è il fatto che, in un'analisi di regressione di Cox aggiustata per fattori di rischio, TCZ negli iperglicemici non attenuava il rischio di un esito sfavorevole, a differenza dei normoglicemici. Negli iperglicemici, inoltre, i livelli più elevati di Interleuchina-6 riducevano gli effetti di TCZ mentre,

aggiungendo i livelli di Interleuchina-6 all'analisi di Cox, la significatività si perdeva. Infine, lo studio evidenziava come una condizione di iperglicemia, tanto nei pazienti diabetici, quanto nei non diabetici, non consentiva di ottenere un effetto ottimale di TCZ. Questi dati sono in accordo con precedenti osservazioni di Capes et al. (6) che avevano evidenziato come pazienti non diabetici, ma in stress iperglicemico ricoverati per infarto del miocardio, presentavano un maggior rischio di mortalità intra-ospedaliera rispetto ai pazienti diabetici.

Diversi meccanismi possono spiegare queste osservazioni. I pazienti diabetici sono spesso già in trattamento con insulina o antidiabetici orali al momento della malattia acuta (6), e questi trattamenti possono ridurre la produzione di radicali liberi e l'attivazione di meccanismi infiammatori, ma anche ridurre la coagulabilità grazie alla ridotta produzione del *Plasminogen Activator Inhibitor type-1* (PAI-1) e di molecole *proinsuline-like* (7). D'altro canto, alti livelli di Interleuchina-6 possono ostacolare gli effetti di TCZ negli iperglicemici anche non diabetici.

Iperensione arteriosa e disturbi della coagulazione

L'ipertensione è la più comune comorbilità in pazienti con infezione da Covid-19 (8). Questa correlazione tra ipertensione e prognosi clinica è stata studiata approfonditamente in trial clinici recenti (8,9). Un ruolo centrale sembra essere giocato dall'*Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) coinvolto, da un lato, nei *pathways* molecolari dell'ipertensione e, dall'altro, nei meccanismi di ingresso del virus nella cellula-ospite (9). Infatti, la proteina Spike (S) di SARS-CoV-2 ha un'alta affinità recettoriale per ACE2, che è espresso principalmente nelle cellule endoteliali del polmone e delle vie aeree superiori (5). Inoltre, gli inibitori dell'ACE (ACEi) e gli *angiotensin receptor blockers* (ARB) si sono dimostrati capaci di sovraesprimere i livelli di ACE2, che media parzialmente i loro effetti protettivi sull'apparato cardiovascolare (10).

Tuttavia, secondo recenti evidenze, la terapia a base di ACEi/ARB non sembra aumentare il rischio di infezione da Covid-19 in pazienti ipertesi (10) per cui attualmente non si raccomanda l'interruzione della terapia con ACEi/ARB, anche perché ciò potrebbe determinare disfunzioni endoteliali (10). Infatti, si ipotizza che la stessa disfunzione endoteliale generata dall'iper-infiammazione può causare alterazioni della coagulazione e, di

conseguenza, aggravare la prognosi della malattia (5,9).

Strettamente correlato alla problematica dell'ipertensione e del danno vascolare è il ruolo del gruppo sanguigno. È noto, infatti, da tempo che il gruppo sanguigno AB0 gioca un ruolo funzionale in alcune malattie infettive di origine virale come l'infezione da virus Norwalk (11) o nella SARS (12). Nell'infezione da Covid-19 si è notato che pazienti con gruppo sanguigno non-0 presentano un rischio più elevato di malattia rispetto quelli con gruppo 0 (13). È peraltro noto che il gruppo sanguigno AB0 è in grado di influenzare i processi coagulativi (14,15). I meccanismi patogenetici alla base di questi fenomeni non sono stati pienamente indagati, sebbene essi possano avere grande interesse per la comunità scientifica e per le possibili applicazioni cliniche. Sardu et al., in uno studio prospettico, ha confrontato il gruppo 0 vs. non-0 in pazienti ipertesi affetti da Covid-19 (16). In questi pazienti è stato studiato lo stato trombotico e infiammatorio, il danno cardiaco e i decessi. Dallo studio è emerso che i pazienti di gruppo non-0 presentavano valori significativamente differenti di tempi di protrombina attivata, D-dimeri, indici trombotici (fattore Von Willebrand e fattore VIII). Inoltre, i pazienti con gruppo non-0 presentavano un più alto tasso di danno cardiaco e di mortalità. All'analisi multivariata, Interleuchina-6 e gruppo sanguigno non-0 risultavano predittori indipendenti di danno cardiaco nei pazienti ipertesi con Covid-19. D-dimeri, interleuchina-6 e gruppo non-0 erano predittori indipendenti di morte in tali pazienti.

Inflammation and comorbidity in HIV

È ormai noto che i livelli di attivazione immunitaria e di infiammazione rimangono elevati nei PLWH in terapia antiretrovirale, anche dopo un mantenimento duraturo della soppressione virale (17,18).

In particolare, l'infiammazione persistente rende i PLWH più suscettibili di comorbilità cardiovascolari, renali, neurocognitive, neoplastiche.

I *biomarkers* di immunoattivazione e di infiammazione (Interleuchina-6, sCD14, sCD163, D-dimeri, recettori solubili del TNF 1 e 2) giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione delle comorbilità (17,18).

Sebbene manchino ancora evidenze definitive che stabiliscano un ruolo causale dell'infiammazione nell'insorgere di comorbilità nei PLWH in soppressione virale, diverse linee di evidenza supportano questa ipotesi.

Un trial recente condotto utilizzando l'inibitore

dell'Interleuchina -1 beta canakinumab, in soggetti con patologie cardiache, non infetti da HIV, ha dimostrato che la riduzione dell'infiammazione diminuiva gli eventi cardiovascolari e la mortalità per cancro (19). Inoltre, studi comparativi tra infezione da *simian immunodeficiency virus* (SIV) progressiva e non progressiva, suggeriscono che l'infiammazione indotta da SIV contribuisce allo sviluppo di comorbilità cardiovascolari e non (20). L'infiammazione persistente e il cosiddetto "*inflammaging*" (l'incremento dell'infiammazione con l'avanzare dell'età) sono stati individuati come un'importante causa di *frailty* (21,22), un fenotipo geriatrico correlato all'invecchiamento precoce. Non è ancora del tutto chiaro se il profilo infiammatorio, associato al rischio aumentato di comorbilità, correlato all'età è differente tra PLWH e popolazione generale, e se i loro mediatori potenziali e *pathways* sono simili.

Diversi mediatori di infiammazione cronica in PLWH sono stati identificati, inclusi la replica virale a basso livello di HIV durante la ART soppressiva, la disbiosi microbica e la traslocazione intestinale, le coinfezioni con citomegalovirus (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV), Human gammaherpesvirus 8 (HHV-8), virus dell'epatite C (HCV), le alterazioni del profilo lipidico (colesterolo e/o trigliceridi elevati, lipidi infiammatori ossidati), lo stile di vita. Ciascuno di questi potenziali mediatori è stato correlato alle comorbilità in HIV (1,23).

Nella popolazione generale, fumo di tabacco, uso di droghe ricreative, alimentazione scorretta, scarsa attività fisica, fattori genetici e coinfezione con CMV sono correlati ad un maggior grado di infiammazione e allo sviluppo di malattie correlate con l'età, come il diabete, le malattie cardiovascolari, epatiche, il declino cognitivo. È importante sottolineare che molti dei fattori predisponenti le comorbilità e l'invecchiamento precoce sono maggiormente presenti nei PLWH (24-27).

L'attività immune e infiammatoria residua e altri importanti fattori predisponenti delle comorbilità possono differire tra maschi e femmine (28), etnie (29) ed aree geografiche (30). Molti tuttavia sono gli aspetti ancora da chiarire, ad esempio perché alcune patologie correlate all'età, come il tumore del colon, della prostata o della mammella, non presentano una maggior incidenza in PLWH, o perché pazienti che iniziano il trattamento con alti livelli di CD4+ sono protetti per alcune comorbilità, come quelle cardiovascolari o neurocognitive, ma non per le infezioni e per le neoplasie correlate alle infezioni (31).

La disregolazione del sistema immune dovuto all'HIV, alle coinfezioni o ai mediatori dell'infiammazione può

generare l'attivazione inappropriata e la ritenzione tissutale di cellule immuni. I monociti attivati capaci di esprimere pro-coagulanti, come il *tissue factor*, i CD8+ T maturi e attivati che possono invadere gli endoteli esprimendo recettori come i *fractalkine receptor* (CX3CR1), i *lymphocyte function-associated antigen 1* (LFA-1), i *macrophage-1 antigen* (Mac-1) (32,33), i *C-C chemokine receptor type 2* (CCR2), e i CCR5 (35), sono stati trovati in PWH, e possono essere responsabili di comorbidità, soprattutto cardiovascolari (35-39). L'alterata migrazione di cellule immuni attivate e la loro ritenzione tissutale possono ulteriormente influenzare lo sviluppo di altre patologie d'organo terminali. Il subset delle cellule T può essere ritenuto inappropriatamente nelle cellule linfonodali dei PLWH (40), contribuendo all'infiammazione linfonodale, alla fibrosi e all'alterata ricostituzione delle cellule immuni (41,42).

Conclusioni

Al termine di questa breve e inevitabilmente non esaustiva disamina dei rapporti tra due importanti patologie virali, l'infiammazione e le comorbidità, possiamo dire che si tratta in entrambe le patologie di correlazioni estremamente rilevanti, sebbene con molti punti ancora da chiarire.

È evidente che entrambi i virus sono in grado di attivare meccanismi infiammatori, acuti nel caso di SARS-CoV-2, cronici nel caso di HIV, sebbene le comorbidità sembrino rappresentare nel primo caso una causa, nel secondo un effetto del danno dovuto al virus. Indubbiamente entrambi i casi pongono in evidenza quanto infiammazione e comorbidità siano ormai un aspetto fondamentale nella fisiopatologia di molte malattie infettive, e debbano essere studiate con attenzione per le loro importanti implicazioni nella clinica e nella terapia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. *Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality*. Int J Antimicrob Agents 2020; 55: 105954.
2. Maddaloni E, Buzzetti R. *Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the inter- action of two pandemics*. Diabetes Metab Res Rev 2020; 36: e33213321.
3. Bingwen L, Min L, Zhiguang Z, Xuan G, Yufei X. *Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?* J Autoimmunity 2020; 111: 102452.
4. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. *Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress*. Circulation 2002; 106: 2067–72.
5. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. *Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients*. Diabetes Metab 2020; 46: 403-5.
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. Lancet 2000; 355: 773–8.
7. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. *Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control*. Diabetes Med 1993; 10: 27–32.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. New Engl J Med 2020; 382: 1708-20.
9. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. *Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence*. J Clin Med 2020; 9: 1417.
10. Sardu C, Maggi P, Messina V, et al. *Could anti-hypertensive drug therapy affect the clinical prognosis of hypertensive patients with COVID-19 infection? Data from centers of southern Italy*. J Am Heart Assoc 2020; 9: e016948.
11. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. *Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection*. Nat Med 2003; 9: 548–53.
12. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, et al. *ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome*. JAMA 2005; 293: 1450–1.
13. Zhao J, Yang Y, Huang H et al. *Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility*. Medvis preprint. doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096.
14. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, et al. *ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE)*. J Thromb Haemost 2007; 5: 1455–61.
15. Storry JR, Olsson ML. *The ABO blood group system revisited: a review and update*. Immunohematology 2009; 25: 48–59.
16. Sardu C, Marfella R, Maggi P, et al. *Implications of ABO blood group in hypertensive patients with covid-19*. BMC Cardiovasc Disord 2020; 20: 373.
17. Bowman E, Funderburg NT. *Lipidome Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk in HIV Infection*. Curr HIV/AIDS Rep 2019; 16: 214–23.
18. De Francesco D, Wit FW, Burkle A, et al; *The Co-mor-Bidity in Relation to AC. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts?* AIDS 2019; 33: 259–68.

19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119–31.
20. Pandrea I, Cornell E, Wilson C, et al. *Coagulation biomarkers predict disease progression in SIV-infected nonhuman primates*. *Blood*. 2012; 120: 1357–66.
21. Margolick JB, Bream JH, Martinez-Maza O, et al. *Frailty and Circulating Markers of Inflammation in HIV+ and HIV-Men in the Multicenter AIDS Cohort Study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 407–17.
22. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. *Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy*. *J Infect Dis* 2013; 208: 249–59.
23. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. *HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 1279–86.
24. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. *Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study*. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 727–34.
25. Ikeda ML, Barcellos NT, Alencastro PR, et al. *Alcohol Drinking Pattern: A Comparison between HIV-Infected Patients and Individuals from the General Population*. *PLoS One* 2016; 11: e0158535.
26. Garin N, Velasco C, De Pourcq JT, et al. *Recreational drug use among individuals living with HIV in Europe: review of the prevalence, comparison with the general population and HIV guidelines recommendations*. *Front Microbiol* 2015; 6: 690.
27. Castro JG, Alcaide ML. *High Rates of STIs in HIV-Infected Patients Attending an STI Clinic*. *South Med J* 2016; 109: 1–4.
28. Scully EP. *Sex Differences in HIV Infection: Mystique Versus Machismo*. *Pathog Immun* 2018; 3: 82–113.
29. Hackler E 3rd, Lew J, Gore MO, et al. *Racial Differences in Cardiovascular Biomarkers in the General Population*. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012729.
30. Kityo C, Makamdop KN, Rothenberger M, et al. *Lymphoid tissue fibrosis is associated with impaired vaccine responses*. *J Clin Invest* 2018; 128: 2763–73.
31. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. *Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection*. *J Infect Dis* 2016; 214 Suppl 2: S44–50.
32. Kulkarni M, Bowman E, Gabriel J, et al. *Altered Monocyte and Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression Is Linked to Vascular Inflammation in Human Immunodeficiency Virus Infection*. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw224.
33. Bowman ER, Kulkarni M, Gabriel J, et al. *Altered Lipidome Composition Is Related to Markers of Monocyte and Immune Activation in Antiretroviral Therapy Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and in Uninfected Persons*. *Front Immunol* 2019; 10: 785.
34. D'Antoni ML, Mitchell BI, McCurdy S, et al. *Genicriviroc inhibits trans-endothelial passage of monocytes and is associated with impaired E-selectin expression*. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 1241–52.
35. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et al. *Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 299–306.
36. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, et al. *Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults*. *AIDS* 2018; 32: 1651–60.
37. Erlandson KM, Ng DK, Jacobson LP, et al. *Inflammation, Immune Activation, Immunosenescence, and Hormonal Biomarkers in the Frailty-Related Phenotype of Men with or at Risk for HIV Infection*. *J Infect Dis* 2017; 215: 228–37.
38. Funderburg NT, Zidar DA, Shive C, et al. *Shared monocyte subset phenotypes in HIV-1 infection and in uninfected subjects with acute coronary syndrome*. *Blood* 2012; 120: 4599–608.
39. Pallikkuth S, Pahwa R, Kausalya B, et al. *Cardiac morbidity in HIV infection is associated with checkpoint inhibitor LAG-3 on CD4 T cells*. *PLoS One* 2018; 13: e0206256.
40. Mudd JC, Murphy P, Manion M, et al. *Impaired T-cell responses to sphingosine-1-phosphate in HIV-1 infected lymph nodes*. *Blood* 2013; 121: 2914–22.
41. Zeng M, Southern PJ, Reilly CS, et al. *Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy*. *PLoS Pathog* 2012; 8: e1002437.
42. Shive CL, Mudd JC, Funderburg NT, et al. *Inflammatory cytokines drive CD4+ T-cell cycling and impaired responsiveness to interleukin 7: implications for immune failure in HIV disease*. *J Infect Dis* 2014; 210: 619–29.