

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 2014/2015

VIH E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: A INTERLIGAÇÃO FISIOPATOLÓGICA E A IMPLICAÇÃO NA TERAPÊUTICA

ESTUDANTE

Rute Isabel Sousa Martins

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº aluno: 200906996

Endereço eletrónico: rute.sousa.martins@gmail.com

ORIENTADOR

Arlindo Paulo de Sá Guimas

Grau académico: Licenciatura em Medicina (pré-Bolonha)

Título profissional: Médico Especialista em Medicina Interna

AFILIAÇÃO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

RESUMO

INTRODUÇÃO: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tem um espectro clínico vasto, desde assintomática até um estado de imunossupressão com aparecimento de doenças oportunistas. A doença inflamatória intestinal estabelece-se nos indivíduos com predisposição genética, onde os fatores exógenos, endógenos e ambientais interagem, causando um estado crónico de imunidade desregulada na mucosa.

OBJETIVOS: Pretende-se com o presente trabalho, realizar uma revisão da literatura sobre a fisiopatologia de cada uma destas patologias, clarificar se existe uma ligação entre elas e de que maneira isto influencia a terapêutica de cada uma.

DESENVOLVIMENTO: A imunopatologia da doença inflamatória intestinal e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana no trato gastrointestinal representa dois extremos: auto-imunidade e imunodeficiência respetivamente. A doença inflamatória intestinal caracteriza-se por uma resposta inflamatória aumentada que é perpetuada pela ativação das células T. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é caracterizada pela depleção de linfócitos TCD4+, pelo que a prevalência e a história natural da doença inflamatória intestinal pode ser alterada por esta. A sobreposição entre estas patologias tem implicações fisiopatológicas e terapêuticas. O papel da terapêutica com anticorpo contra fator de necrose tumoral está bem estabelecida na doença inflamatória intestinal, mas pouco é conhecido sobre o seu impacto no vírus da imunodeficiência humana. Estudos clínicos recentes sugeriram uma associação positiva entre a ativação do fator de necrose tumoral e a progressão clínica do vírus da imunodeficiência humana, pelo que a evidência sugere que este fator pode vir a ser um potencial alvo terapêutico na infecção por vírus da imunodeficiência humana.

CONCLUSÃO: Os dados existentes ainda são muito escassos e é necessário fazer avanços nesta área de modo a perceber a influência de cada doença, quando ambas coexistem, o que pode abrir portas para novas terapêuticas, cujo objetivo será a restauração do equilíbrio imunológico e integridade epitelial da mucosa.

PALAVRAS-CHAVE: “Doença Inflamatória Intestinal”, “Vírus da Imunodeficiência Humana”, “Células TCD4+”, “TNF” e “Trato Gastrointestinal”

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Human immunodeficiency virus produce an infection with a wide clinical spectrum from an asymptomatic state to an immunosuppressed one with opportunistic infections. Inflammatory bowel disease states that in individuals with a genetic predisposition, the exogenous factors, interact with endogenous and environmental factors, causing an unregulated chronic state of immunity in the mucosa.

OBJECTIVES: It is intended with this work to conduct a review of the current literature on the pathophysiology of these diseases, to clarify if there is a connection between them and how this influences their therapy.

DEVELOPMENT: The immunopathology of inflammatory bowel disease and human immunodeficiency virus infection in the gastrointestinal tract represents two extremes: autoimmunity and immunodeficiency respectively. Inflammatory bowel disease begins an immune inflammatory response that will be perpetuated by the activation of T cells and the infection by the human immunodeficiency virus, is characterized by the destruction of lymphocytes TCD4 +, so the prevalence and natural history of a disease can be altered by another. The intersection of these pathologies has pathophysiological and therapeutic implications. The role of anti-tumor necrosis factor therapy are well established in inflammatory bowel disease, but little is known about their impact on the human immunodeficiency virus. Recent clinical studies have suggested a positive association between activation of tumor necrosis factor and the clinical progression of the human immunodeficiency virus, so the evidence suggests that tumor necrosis factor may prove to be a potential therapeutic target of infection by Human Immunodeficiency Virus.

CONCLUSION: Existing data are still too scarce and it is necessary to make advances in this area in order to understand the influence of each disease, when both coexist, which can open doors to new therapeutics, whose objective is the restoration of the immune and epithelial mucosal integrity.

KEY-WORDS: "Inflammatory bowel disease", "Human Immunodeficiency Virus", "TCD4+", "TNF "and" Gastrointestinal tract".

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
INTRODUÇÃO.....	6
Vírus da Imunodeficiência Humana.....	6
Enteropatia do VIH.....	6
Doença Inflamatória Intestinal.....	8
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
DESENVOLVIMENTO.....	10
Alterações fisiopatológicas no VIH e DII.....	10
Sistema imunológico da mucosa.....	10
As células epiteliais e a barreira mucosa.....	11
Os macrófagos.....	11
As células dendríticas.....	12
As células T.....	12
As células T na DII.....	13
As células T no VIH.....	14
Células TNK na Colite Ulcerosa.....	15
Células TNK no VIH.....	15
Pode ser feita uma conexão entre VIH e DII?.....	17
A implicação terapêutica da interligação entre as duas doenças.....	19
CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

ABREVIATURAS

ADN – ácido desoxirribonucleico

ARN – ácido ribonucleico

CU - colite ulcerosa

DC - doença de Crohn

DII – doença inflamatória intestinal

GALT - gut-associated lymphoid tissue

HAART - terapia antirretroviral altamente ativa

IFN - interferão

IL - interleucina

NK - células natural killer

SIDA - síndrome da imunodeficiência adquirida

TGI - trato gastrointestinal

TLR - toll like receptors

TNF - fator de necrose tumoral

TNK - células T natural killer

VIH - vírus da imunodeficiência humana

INTRODUÇÃO:

Vírus da Imunodeficiência Humana:

Desde o início da epidemia do VIH, cerca de 78 milhões de pessoas foram infetadas com o vírus e cerca de 39 milhões de pessoas morreram por sua causa. Globalmente 35 milhões de pessoas, até ao final de 2013 viviam com VIH. Estimadamente 0.8% dos adultos entre os 15-49 anos de idade estão infetados mundialmente(1).

Em Portugal, o número de casos de infeção tem vindo a diminuir de forma moderada mas consistente desde o ano 2000(2). Desde o início da epidemia, 75% dos casos notificados situam-se entre os 20 e os 44 anos(2).

O VIH-1 e VIH-2 são retrovírus da família Retroviridae. O VIH depende de uma única enzima, a transcriptase reversa, para a replicação dentro das células hospedeiras. O genoma do VIH contem genes que codificam 3 proteínas estruturais básicas e pelo menos outras 5 proteínas reguladoras, proteínas antigénicas codificadas pela região gag, a polimerase codificada pela região pol e genes env que são responsáveis pelas proteínas externas do envelope do vírus (nomeadamente gp-120)(3).

Uma das maiores consequências da infeção pelo VIH é a imunodeficiência profunda, que resulta primariamente em deficiência quantitativa progressiva e qualitativa, de um subgrupo de linfócitos T denominadas células T *helper*. Este subtipo de células T é definido fenotipicamente pela presença na sua superfície da molécula CD4 que serve como recetor primário para o VIH. Um co-recetor também tem de estar presente, juntamente com CD4 para que haja uma ligação eficiente, fusão e entrada do VIH-1 nas células alvo: há 2 co-recetores major, CCR5 e CXCR4(4).

Outras células do sistema imune são infetadas pelo VIH tais como linfócitos B e macrófagos. O defeito nas células B é em parte devida à disfunção das células TCD4+. Esta é uma das razões pelas quais a imunodeficiência pelo VIH é mista. Os macrófagos agem como um reservatório para o VIH e servem para disseminar o vírus para outros sistemas(3). Após confirmação do diagnóstico de infeção pelo VIH a terapia antirretroviral deve ser iniciada(5).

Enteropatia do VIH:

A contagem de linfócitos CD4+ no plasma não é o melhor marcador do estado imune do hospedeiro, uma vez que a maioria destas células se encontram na mucosa, particularmente no TGI, onde formam o maior alvo para a infeção para o VIH(6).

A imunodeficiência produzida pela infecção VIH, torna o hospedeiro suscetível a infecções oportunistas, nomeadamente ao citomegalovírus que é o agente etiológico da maioria das colites que ocorrem nestes indivíduos(7). Após a exclusão de patologias infecciosas e exclusão de DII(7), a colite relacionada com o VIH (enteropatia do VIH) tem sido reconhecida como diagnóstico.

A enteropatia do VIH começou a ser relatada em 1984 quando se observou que indivíduos infetados com VIH tinham anormalidades histológicas na mucosa do TGI, distúrbios da absorção e depleção linfocítica(8,9). A enteropatia do VIH ocorre em todos os estadios da infecção(10). Ainda não foi possível definir um cut-off na contagem de células TCD4+ para o qual há maior risco de desenvolver enteropatia(10).

A mucosa intestinal apresenta-se como uma interface importante de absorção e de barreira, tanto estrutural como imunológica contra a infeção. Embora seja claro que esta função de barreira esteja comprometida na infeção pelo VIH, os mecanismos específicos que levam a estas alterações na mucosa ainda estão pouco esclarecidos. Estudos feitos em macacos com o vírus da imunodeficiência símia, mostraram aumento da apoptose dos enterócitos(11) a qual pode explicar o aumento da permeabilidade intestinal. No entanto os mecanismos que são diretamente responsáveis por esta morte programada são desconhecidos. Uma das possibilidades é o efeito direto do vírus, através da gp120(10); uma segunda hipótese envolve o aumento local das concentrações de citocinas pró-inflamatórias como o TNF. Altos níveis de mediadores pró-inflamatórios como IL-6 e IFN- γ são encontradas na lâmina própria do cólon de indivíduos com VIH(10). Estas alterações podem levar à diminuição da absorção de nutrientes, malabsorção de ácidos biliares e vitamina B12, aumento da permeabilidade intestinal e estão relacionadas com anormalidades histológicas como a atrofia vilosa leve e hiperplasia críptica(9,12). Esta doença manifesta-se frequentemente por diarreia crónica e má nutrição(6,13). Todas estas alterações patológicas ocorrem mesmo na ausência de infeções oportunistas detetáveis.

A falência da função de barreira epitelial irá permitir a translocação de produtos microbianos através da parede do intestino(14). Estes produtos translocados, nomeadamente os lipolissacarídeos bacterianos, peptidoglicanos e genomas virais podem causar ativação crónica, não só do sistema imune da mucosa gastrointestinal mas também a nível sistémico (6,8), pelo que se percebe que o impacto da infeção do VIH na mucosa do TGI pode ter influência na progressão da infeção a nível sistémico.

Há duas teorias propostas para explicar o mecanismo pelo qual a translocação microbiana pode levar à ativação imune. A primeira defende que após a perda da integridade da barreira mucosa intestinal, as bactérias intestinais e endotoxinas sofrem translocação para os nódulos linfáticos mesentéricos e para a circulação portal. Desta forma ao entrarem na circulação sistémica vão invadir tecidos extraintestinais estéreis

causando infecção sistêmica e promovendo um síndrome de resposta inflamatória sistêmica(15). A segunda teoria propõe que quando há translocação bacteriana, irá ocorrer uma resposta inflamatória intestinal. O intestino torna-se assim um órgão pró-inflamatório e fatores inflamatórios provenientes desta resposta são transportados sobretudo até aos nódulos linfáticos mesentéricos, induzindo posteriormente uma resposta inflamatória sistêmica(16).

O tratamento com HAART apesar de ser efetivo na diminuição do ARN do VIH no plasma até níveis indetectáveis, o seu efeito na mucosa intestinal ainda não está claramente definido. De acordo com alguns estudos o potencial efeito benéfico da HAART na função de barreira intestinal pode estar associado com o aumento da expressão de proteínas nas *tight junctions* dos enterócitos. Desta forma a resistência à translocação é maior(17).

A eliminação do fenómeno de translocação microbiana, visto na enteropatia do VIH, pode mitigar a ativação imune sistêmica e desta forma melhorar o prognóstico em termos de morbilidade e mortalidade de doentes infetados com este vírus(17).

Doença Inflamatória Intestinal:

A DII é uma doença idiopática caracterizada pela desregulação da resposta imune do hospedeiro contra a microflora intestinal. Há dois tipos de DII: a colite ulcerosa limitada ao cólon e a doença de Crohn que pode afetar qualquer segmento do TGI. Há uma predisposição genética para DII e os doentes com esta condição têm risco aumentado de malignidade(4).

As maiores taxas de DII encontram-se nos países desenvolvidos e as mais baixas nos países em desenvolvimento. Anualmente e mundialmente, a prevalência de DII é de 396 casos por 100,000 pessoas(4). A idade de distribuição de DII tem dois picos; o maior pico de incidência ocorre na segunda década de vida, mas a maioria dos diagnósticos ocorre entre os 15-40 anos, e o segundo pico ocorre entre os 55-65 anos. Aproximadamente 10% dos doentes com DII têm idade menor que 18 anos(18).

Normalmente existe homeostasia entre a flora comensal, as células do epitélio do intestino e as células imunes residentes, mas cada um destes pode ser afetado por fatores ambientais específicos (por exemplo tabaco, antibióticos, enteropatogéneos) e por fatores genéticos, que num hospedeiro suscetível vão-se acumulando e levam à perda da homeostasia culminando num estado crónico de inflamação. Apesar da ativação do sistema imune da mucosa representar uma resposta apropriada a um agente infeccioso, a procura deste agente tem até agora sido infrutífera na DII; por isso, ela é atualmente

considerada uma resposta imune inapropriada à microbiota comensal com ou sem componente de autoimunidade(4).

A DII ativa tem uma infiltração pronunciada, na lâmina própria, de células do sistema imune inato (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células TNK) e células do sistema imune adaptativo (células B e T). O aumento do número destas células e da sua ativação na mucosa elevam os níveis locais de TNF- α e IL-1 β , IFN- γ e citocinas da via das células Th17(19).

O tratamento atual da DII é conseguido pelo uso de agentes imunomoduladores.

Uma potencial relação fisiopatológica entre VIH e DII permanece controversa e poucos são os estudos a relatarem a relação entre ambas as patologias. Nesta revisão bibliográfica pretende-se fazer uma abordagem da literatura publicada sobre estas doenças, no que diz respeito à sua fisiopatologia e tentar perceber se é possível fazer uma interligação e quais as implicações que esta poderá ter no tratamento de cada uma.

MATERIAIS E MÉTODOS:

A pesquisa foi realizada na Pubmed – Medline entre 1988 e 2015. As palavras-chaves utilizadas foram “Doença Inflamatória Intestinal”, “Virus da Imunodeficiência Humana”, “células TCD4+”, “TNF”, “Trato Gastrointestinal” (os termos foram pesquisados em inglês). Foi feita uma seleção dos artigos encontrados com base no título e nos conteúdos do resumo. Só foram selecionados artigos escritos em língua inglesa. As referências citadas nos artigos selecionados foram também revistas para identificar fontes de pesquisa adicionais.

DESENVOLVIMENTO

Alterações fisiopatológicas no VIH e DII:

Em ambas as patologias há um compromisso na imunidade inata.

A barreira mucosa, do trato respiratório, genital e gastrointestinal serve como primeira linha de defesa contra o ambiente externo, e o sistema imune da mucosa (MALT) tem um papel importante em proteger o hospedeiro de antígenos ambientais e infecções microbianas, sendo o seu maior componente no sistema gastrointestinal, o GALT (presente desde a cavidade oral até ao reto)(20).

A infecção pelo VIH, que inicialmente leva a uma depleção das células TCD4+(21), torna o TGI suscetível a infecções oportunistas. No outro lado do espectro está a DII que surge devida a uma confluência de fatores genéticos, ambientais e imunológicos caracterizados por aumento da imunidade normal(22), que leva a que o sistema imune entérico se torne intolerante a comensais e a outros antígenos levando a inflamação da mucosa(23).

Por estas razões os doentes afetados por ambas as doenças oferecem uma perspetiva única sobre o funcionamento do sistema imune da mucosa.

Sistema imunológico da mucosa:

Além de manter uma barreira física, a mucosa intestinal é responsável por gerar as respostas imunes (quer inatas, quer adquiridas) que ocorrem no GALT (que contém mais de 40% de todos os linfócitos do organismo)(24). Do ponto de vista funcional o sistema imune da mucosa pode ser dividido em locais de indução e locais efetores. Nos locais indutores (p.ex: nódulos mesentéricos, placas de Peyer e folículos linfóides isolados), os antígenos são coletados e as respostas imunes são induzidas. Nos locais efetores, que incluem o epitélio e a lâmina própria, são os locais onde as células da imunidade adaptativa se diferenciam e exercem as suas funções. As populações de linfócitos podem ser divididas naquelas presentes no epitélio (predominantemente células TCD8+) e aquelas na lâmina própria (predominantemente linfócitos TCD4+, CD8+, células NK e células B)(24).

A defesa inata é composta por: camada mucosa e células epiteliais que conferem resistência física e química, pelos macrófagos que fazem fagocitose mas também atuam como células apresentadoras de antígenos, células dendríticas que são a ligação entre a imunidade inata e adquirida e as células NK(25).

As células epiteliais e a barreira mucosa:

As células epiteliais unidas entre si pelas *tight junctions* formam uma barreira física contra a penetração de patógenos; esta barreira é reforçada pela presença de uma camada superficial de muco (composto por glicoproteínas conhecidas como mucinas, nomeadamente a MUC2) e glicocálice na região apical das células epiteliais intestinais(20).

Tanto a DII como o VIH comprometem estes mecanismos embora de forma diferente.

Doentes com CU têm síntese de mucina diminuída bem como uma MUC2 defeituosa(26) e estudos de microscopia eletrónica mostram dano nas *tight junctions* das células epiteliais na DII(26). Em ambos os casos isto vai permitir que as bactérias atinjam o epitélio do intestino, alterando a cascata de ativação imune e levando a dano celular.

Da mesma forma, o VIH tem um efeito tanto direto, na integridade das células epiteliais, como indireto, através da depleção de subtipos de linfócitos. Estudos *in vitro* demonstram destruição das proteínas que unem as células epiteliais, com aumento da permeabilidade após exposição ao VIH-1 ou ao seu envelope glicoproteico gp-120(27). Além disso há também a depleção preferencial de células Th17 (a ser discutido mais adiante) que normalmente reforça a barreira imunológica intestinal através da estimulação da proliferação celular epitelial e pelo recrutamento de neutrófilos(28). Tais vulnerabilidades contribuem para a translocação microbiana que é uma das potenciais causas que poderá explicar a inflamação persistente e a progressão da infeção VIH e da DII(17,20).

Os macrófagos:

Perante lesão tecidual ou invasão microbiana, os macrófagos são recrutados e ativados em resposta ao IFN- γ e aos produtos microbianos. Os macrófagos ativados vão mediar a resposta inflamatória ao secretar citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 e TNF- α , assim como quimiocinas para recrutar células polimorfonucleares, células T e outros macrófagos(29).

Os macrófagos infetados com VIH são reservatórios virais e pensa-se que a transmissão persistente do vírus ocorre entre macrófagos e as células TCD4+(30). A interação entre os macrófagos residentes do intestino e VIH contribui para a cronicidade da infeção e facilita a progressão para SIDA(31).

Na DII, os macrófagos intestinais exibem sobretudo um fenótipo pró-inflamatório com produção de citocinas como a IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- α (29). O TNF- α tem um

papel direto na disfunção da barreira epitelial induzindo a apoptose das células vilosas e a secreção adicional de quimiocinas que recrutam neutrófilos e células T.

Os mediadores inflamatórios presentes na DII, podem diminuir ou aumentar a suscetibilidade dos macrófagos, à infecção pelo VIH. Porcheray et al. (2006) (32), referiu nos seus estudos, que um ambiente pró-inflamatório (como o da DII) contribui para a resistência dos macrófagos à infecção pelo VIH, através da demonstração *in vitro* da menor expressão de CCR5 e CD4 na superfície destas células. No entanto as citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos macrófagos na DII (nomeadamente IL-12, IL-23) levam à ativação de linfócitos TCD4+, aumentando a sua suscetibilidade à infecção pelo VIH(25).

O efeito dos macrófagos infetados com VIH na patogénese da DII é desconhecido.

As células dendríticas:

As células dendríticas são fagócitos especializados em capturar e processar antígenos para apresentar às células T efectoras. As células dendríticas intestinais expressam TLR e respondem a estímulos microbianos com o recrutamento de Th1, Th2 e Th17(33).

Os doentes com DII têm células dendríticas que expressam altos níveis de TLR2 e TLR4 (que interagem com peptidoglicanos bacterianos) assim como CD40, um importante mediador da inflamação nos modelos experimentais de colite(33). Estes achados sugerem que as células dendríticas na DII reconhecem mais intensamente os produtos bacterianos com uma resposta imune, também aumentada; o tratamento com anticorpos anti-TNF- α leva à diminuição da expressão de CD40 nestas células(33).

As células dendríticas, através da expressão de moléculas de adesão intracelulares específicas e de outros recetores, facilitam a infecção das células TCD4+ da mucosa pelo VIH, na forma de “sinapse infecciosa” ou seja célula dendrítica/células T que irá ajudar a promover a propagação da infecção para as células adjacentes(20).

É a indução da imunidade das células T que é responsável pela via comum entre as duas doenças, servindo como evento inicial da inflamação na DII e para a propagação da infecção do VIH.

As células T:

Todos os antígenos estranhos ao organismo são apresentados às células TCD4+; As células TCD4+, também chamadas de células *Thelper* têm um papel importante no combate de infeções e neoplasias. A desregulação da sua função contribui para o

desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas. As células *Thelper* são divididas em subgrupos definidos pelas citocinas que produzem. As citocinas serão as responsáveis pela função efetora das células T, pela ativação de respostas imunes ou por efeitos diretos nos tecidos.

As Th1 secretam IFN- γ e TNF- α e são importantes para respostas a patógenos intracelulares (como vírus e bactérias)(34). As Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 e são responsáveis por respostas contra infecções por parasitas e estimulam células B a produzir anticorpos (ao apresentar o antígeno às células B)(34). As Th17 permitem o controle de bactérias extracelulares ao estimularem a infiltração de neutrófilos nos tecidos(34). A expressão de cada um destes grupos deve ser sempre regulada para manter a homeostasia imune do intestino(35).

As células T na DII:

Recentemente tem aumentado a evidência que a inflamação da mucosa associada à DC estaria relacionada com as células Th1. Observações de tecidos isolados na mucosa de doentes com DC mostrou aumentos do IFN- γ e níveis de IL-4 baixos a normais. A evidência inicial de que uma resposta Th1 estava aumentada nestes doentes, foi mostrada após o isolamento de células apresentadoras de antígenos na lâmina própria dos doentes com DC, que produziam uma grande quantidade de IL-12, uma citocina que atua diretamente na diferenciação das células Th1 levando à produção de TNF- α e IFN- γ ; além disto foi também demonstrado que as células T dos indivíduos com DC mas não com CU, mostravam ativação de fatores intranucleares, como STAT4 e T-bet, sendo que o primeiro é ativado diretamente pela IL-12 e o segundo é ativado por vias indirectas por este mesmo fator (25,36,37).

Outra citocina que se mostrou muito importante foi a IL-23 (que partilha um cadeia igual com a IL-12, a p40). Esta citocina que, à semelhança da IL-12, é produzida por células apresentadoras de antígenos tem um papel na diferenciação de outro subgrupo de células TCD4+. A IL-23 está envolvida na manutenção/expansão das células Th17, que por sua vez é responsável pela secreção de IL-17, IL-6 e TNF- α . Estas citocinas estão envolvidas na produção de inflamação tecidual: TNF- α produz lesão direta nos tecidos, enquanto que a IL-6 aumenta a resistência à apoptose das células T ativadas e a IL-17 vai atuar em outras populações celulares, induzindo a secreção de quimiocinas inflamatórias para o recrutamento de neutrófilos(37). Estudos em seres humanos que utilizaram anticorpos contra a IL-12p40(38) mostraram que houve uma diminuição tanto da IL-12 como a IL-23 e consequentemente também houve uma diminuição da produção de IFN- γ , IL-17, IL-6 e TNF- α produzidas pelas células T. Os dados apresentados suportam a presença de uma

resposta Th1 e Th17, na DC pelo que, para que a terapêutica seja eficaz, terá que afetar cada uma destas linhagens.

No caso da CU, não se sabe quais as células TCD4+ envolvidas, uma vez que observações, de células extraídas da mucosa de doentes com CU mostrou que a produção de IFN- γ e de IL-4 não estava em excesso. Apesar de IL-4 estar de facto diminuída, a secreção de IL-5, outra citocina produzida pelas células Th2 estava aumentada. Esta última observação foi a única pista para um possível envolvimento preferencial das células Th2 na CU, sugerindo que a resposta de Th2 apenas explica parcialmente a patogénese da doença(36,37,39)

As células T no VIH:

A perda de linfócitos TCD4+ na mucosa intestinal, ocorre nas fases iniciais da infeção pelo VIH, sendo até mais pronunciada na mucosa intestinal do que no sangue periférico(8,39). A infeção destas células leva à sua destruição e consequentemente produz um estado global de imunodeficiência.

A suscetibilidade para a maior infeção dos linfócitos da mucosa relativamente aos linfócitos periféricos, reflete diferenças fenotípicas nos alvos celulares do VIH: as células da mucosa são predominantemente células que já foram ativadas sendo sobretudo consideradas células de memória, enquanto que as células periféricas (no sangue ou outros tecidos) estão predominantemente na sua forma *naïve*. Além disto os linfócitos da mucosa expressam o co-recetor CCR5 em maior quantidade relativamente às células da periferia(40).

McGowan et al. (2004)(41) demonstrou em estudo que há correlações significativas entre a expressão de citocinas na mucosa e a maior carga viral detetada, nomeadamente a maior expressão de IFN- γ , TNF- α , IL-10 e IL-12, entre outras. Em contraste os indivíduos infetados com VIH mas com carga viral na mucosa indetetável tinham redução da expressão destas mesmas citocinas. Estes achados de expressão generalizada das citocinas, sobretudo produzidas pelas Th1 e pelas Th2, associada a altas cargas virais não é de surpreender. Sendo os linfócitos TCD4+ os mais afetados por esta infeção na mucosa, maior nível de replicação dentro destas células, é esperado e secundariamente maiores cargas virais detetáveis.

Na infeção pelo VIH ocorre translocação de produtos microbianos através da parede do TGI (que está imunologicamente e estruturalmente danificada) até à circulação sistémica. Estes produtos microbianos são bioativos e contribuem para a ativação imune durante a fase crónica da infeção. As células Th17 têm um papel importante na imunidade antibacteriana, particularmente na superfície das mucosas, mas estas células são

preferencialmente depletadas na mucosa. Brenchley et al.(2008)(42), mediu a expressão de CCR5 das células Th1 e Th17 na mucosa de indivíduos infectados pelo VIH. Este estudo revelou que a maioria dos níveis de expressão de CCR5 medidos nos doentes com VIH eram expressos pelas células Th1, e que só uma minoria do CCR5 expresso, era das células Th17. Através deste estudo mostrou-se que as células Th17 são preferencialmente depletadas o que pode sugerir um papel direto do vírus na sua destruição. Consequentemente a perda deste subtipo de células irá afetar a integridade do TGI.

Células TNK na Colite Ulcerosa:

A patogenia da CU é menos definida do que a DC no que diz respeito à importância das células Th1/Th2. As células TCD4⁺ NK são um subgrupo das células T, com marcadores usuais das células NK, e são importantes nas respostas mediadas pela imunidade inata com a capacidade de reconhecer antígenos glicolipídeos, apresentados pelo complexo de histocompatibilidade de classe I relacionado com a glicoproteína CD1d.

A descoberta da importância destas células na patogenia da CU ocorreu com o estudo da colite induzida pela oxazolona, patologia com histologia semelhante à CU e que é causada pela IL-13 produzida pelas células TNK(37,43). Baseado nestes achados, foi demonstrado que a CU está igualmente associada à produção de IL-13 pelas células TNK e que estas células são responsáveis pela reatividade contra antígenos das células epiteliais do TGI(43). Estas alterações imunológicas podem explicar o facto pelo qual a CU é diferente da DC na medida em que a primeira é um processo mais superficial marcado por anormalidades no epitélio. Além disto, no contexto da CU estas células mostram-se capazes de atuar como células funcionalmente citotóxicas, contribuindo também para a produção de IFN- γ (37).

Estes achados podem ser úteis para criar uma estrutura básica de entendimento da patogénese imune da CU; é possível que todo este processo possa ser resultado não só da atuação das células Th2, mas também da ativação de células TNK.

Células TNK no VIH:

Uma vez que o VIH é capaz de infectar qualquer célula que expresse CD4 na sua superfície é razoável pensar que as células TNK são um alvo do vírus(44).

A mudança mais proeminente, observada durante a infeção do VIH nas células TNK é a sua depleção rápida da circulação, de tal forma que 3 estudos já demonstraram que a

infecção pelo VIH diminui significativamente as células TNK a uma taxa mais rápida do que as células TCD4+(45–47)

A rápida depleção destas células na fase aguda da infecção é devida à ação direta pelo vírus, e a depleção durante a fase crónica provavelmente será devida tanto à indução de apoptose como devida à lise contínua devida à sua grande efetividade contra o VIH(44). Porém o vírus não causa apenas a depleção seletiva das células TNK, mas também interfere com a sua ativação pelas células apresentadoras de antígenos, e por isso a infecção destas células pelo VIH, leva à diminuição da expressão de CD1d e consequentemente diminuição da sua função(48).

Uma vez que estas células têm funções importantes a nível da imunorregulação, a sua perda pela infecção do VIH, por um lado facilita o estabelecimento da infecção persistente, e por outro, contribui para o enfraquecimento das defesas do hospedeiro, contribuindo para o surgimento de doenças oportunistas sobretudo em fases mais avançadas da infecção.

Pode ser feita uma conexão entre VIH e DII?

A relação fisiopatológica entre a infeção pelo VIH e pela DII permanece ainda por clarificar. Os estudos que correlacionam estas patologias são escassos e em alguns estudos levanta-se a hipótese de que poderá haver alguma ligação entre a contagem de células TCD4+ diminuída no VIH e a redução da atividade da DII (49–52), enquanto que outros concluem que poderá mesmo não existir um paralelismo entre ambas e que cada uma terá a sua história natural sem interferências(53,54).

Dois casos clínicos publicados, descreveram DII na presença de imunodeficiência significativa: Sturgess et al.(1992)(53), descreveu um doente VIH positivo com uma contagem de 170 células TCD4+/mm³ e que foi diagnosticado com CU. Lautenbach et al. (1997)(54), apresentou um caso clínico de um doente VIH positivo e que desenvolveu DC com contagem de TCD4+ em 100células/mm³. Estes casos desafiaram a relação que se pensava existir entre as baixas contagens de células TCD4+ e a consequente remissão da DII.

Por outro lado outros estudos mostraram que uma relação entre a contagem de células TCD4+ diminuída no VIH pode estar relacionada com a diminuição da atividade da DII. Um dos primeiros casos relatados foi em 1988 por James(49), que descreveu o caso de um doente com DC ativa, com exacerbações frequentes, mas que após adquirir a infeção pelo VIH entrou em remissão. Yoshida et al.(1996)(51) através de uma série de casos clínicos, estudou 6 doentes: 4 doentes que desenvolveram DII (2 CU, 1 DC e 1 colite indeterminada) após a infeção por VIH e 2 doentes que já tinham CU previamente à seroconversão por VIH. A contagem absoluta de células TCD4+ nos doentes com VIH e que posteriormente desenvolveram DII, ao diagnóstico foi de 210-700 células/mm³; nos doentes que tinham CU prévia à infeção pelo VIH, um deles tinha recaídas com contagens celulares de 440-530 células/mm³ e o outro tinha múltiplas recaídas (sem valores apontados). Ambos, após a infeção pelo VIH, mostraram diminuição na contagem de células CD4+ e diminuição da atividade da doença de base. Com este estudo Yoshida et al.(51) concluiu que a atividade da DII pode ficar quiescente com depressões significativas de células TCD4+, mas que também permanece ativa com contagens mais altas. Pospai et al.(1998)(50) apresentou uma série de casos clínicos, com 4 doentes com DC, já diagnosticada, com recaídas frequentes e que após terem sido infetados com o VIH tiveram uma remissão estável da DII nos anos de estudo. Após a infeção pelo VIH, os doentes não apresentaram doenças oportunistas e permaneceram livres de sinais e sintomas de DC ativa, à medida que ocorria a progressão da imunodeficiência provocada pelo VIH. Dois dos doentes que estavam a fazer corticosteróides como tratamento da DC, após a infeção

pelo VIH, obtiveram remissão espontânea o que levou a que esta terapêutica fosse interrompida.

Mais recentemente, Viazis et al.(2009)(52), fizeram um estudo retrospectivo de caso-controlo, onde foram examinados 20 doentes com DII (14 com DC e 6 com CU) e VIH e 40 controlos seronegativos com DII. A duração do estudo teve uma média de 8,4 anos e as taxas de recaídas foram comparadas entre os dois grupos. Dos 20 doentes do grupo VIH positivo/DII, 14 estavam a fazer HAART logo no início do estudo. Foi observado que o grupo VIH positivo teve taxas de recaída de 0.016/ano de follow-up, enquanto o grupo controlo teve taxas de 0.053/ano de follow-up. Estas diferenças foram estatisticamente significativas. Relativamente ao grupo VIH/DII, 14 dos doentes estiveram imunossuprimidos durante o *follow-up* (o estudo definiu imunossupressão como contagens de TCD4+ abaixo de 500 células/mm³) e nenhum destes sofreu recaídas da DII, enquanto que 3 dos 6 doentes restantes deste grupo (que nunca estiveram imunossuprimidos), tiveram recaídas durante o período de *follow-up*. No mesmo estudo as curvas de sobrevivência mostraram que o tempo decorrido até à primeira recaída da DII, foi mais longo para o grupo de doentes com DII infetados pelo VIH. Estes resultados sugeriram que isto era devido a contagens de CD4+ mais baixas, registadas nestes doentes, uma vez que os doentes que não estiveram imunossuprimidos tinham taxas de recaídas maiores.

Apesar da amostra populacional ser pequena e as taxas de remissão pequenas, o que pode ser impedir a generalização destes resultados para outras populações, isto mostrou uma evidência de um possível papel protetor do VIH na DII, uma vez que reduz as taxas de recaída nos doentes com DII, o que pode ser atribuído às contagens inferiores de CD4+.

A implicação terapêutica da interligação entre as duas doenças

O uso de agentes biológicos e imunomoduladores na DII melhorou em muito o tratamento da doença e a mortalidade como resultado da infecção pelo VIH, diminuiu significativamente devido ao uso de HAART. No entanto o tratamento atual do VIH é sobretudo direcionado, para impedir a replicação do agente infeccioso e não diretamente para a mediação imunológica subjacente.

Apesar do tratamento atual destas doenças ser eficaz para cada uma isoladamente, ainda não é bem conhecido qual o impacto do tratamento em cada uma delas quando ambas coexistem. Tanto o papel do TNF- α como o da IL-12/23 tem sido bastante estudado em ambas as doenças, e fármacos que bloqueiam estas citocinas são muito mais usados no tratamento da DII(19). No entanto é claro, que estes agentes aumentam a suscetibilidade à infeção(25,55).

Uma deficiência nas citocinas IL-12 e IL-23 está associada à infeção pelo VIH e pensa-se que pode contribuir para a maior suscetibilidade às infeções oportunistas e ao aumento da replicação viral. Estas interleucinas têm sido estudadas como potenciais alvos numa vacina contra o VIH, no entanto é previsível que terapias anti-IL12/23 possam potenciar a infeção pelo VIH(56).

O papel do TNF- α na infeção por VIH ainda não está claramente definido, mas pensa-se que esta citocina esteja relacionada com a maior replicação viral. No entanto ainda há questões acerca da segurança dos fármacos anti-TNF, uma vez que eles bloqueiam um componente adicional da imunidade, em doentes que já estão em risco de desenvolver infeções oportunistas. Este risco, no entanto, foi sobretudo observado em doentes que estavam a ser tratados concomitantemente com outros imunossuppressores, que tinham contagens de células TCD4+ inferiores a 200 células/mm³ ou carga viral maiores do que 60 cópias/mm³ e que não estavam a fazer HAART(57,58).

Vários estudos já foram publicados sobre o uso de anti-TNF em doentes VIH positivos. Aboulafia et al(2000)(59), descreveram um caso, onde o uso de entanercept num doente VIH positivo e com Psoríase, com contagens de células TCD4+ inferiores a 200/mm³, foi descontinuado devido às infeções microbianas recorrentes. No entanto também já foram relatados casos que apoiam o uso desta terapêutica nos doentes VIH. Beltrán et al (2006)(58) relataram um caso de uma mulher caucasiana de 42 anos previamente infetada com VIH, a fazer HAART e que desenvolveu mais tarde DII; após tentativa de controlo desta última doença com corticosteróides, foi introduzido infliximab; no seguimento verificaram que apesar de não haver alteração no número de cópias do VIH, a DII sofreu remissão clínica e endoscópica, tudo sem que houvesse deterioração do controlo da infeção VIH.

Relativamente aos imunomoduladores tal como a azatioprina, a sua segurança no VIH também não é bem conhecida. Um estudo descreveu 7 indivíduos infetados com VIH que receberam azatioprina por várias indicações, durante cerca 12 meses; apesar de todos os doentes terem sofrido uma diminuição na contagem de leucócitos, nenhum desenvolveu infeções oportunistas sérias ou neoplasias(60).Na revisão bibliográfica não foram encontrados estudos que mostrassem o efeito do tratamento com corticosteróides em doentes com VIH e DII.

No entanto parece ser difícil tirar conclusões definitivas destes estudos e é importante que, no caso de se iniciar tanto imunomoduladores ou biológicos para DII em doentes com infeção pelo VIH haja uma coordenação entre os vários especialistas médicos e que sejam explicados ao doente todas as implicações e riscos destas terapêuticas.

CONCLUSÃO

É aparente que tanto a DII como a infeção por VIH alteram a imunidade inata e a adquirida da mucosa intestinal. No entanto a dificuldade está em perceber onde é que as alterações celulares de uma doença influenciam a outra e se estas podem ser protetoras ou prejudiciais, levando à remissão ou a recaídas, respetivamente. Na imunidade inata, os macrófagos, que na DII são ativados perante um ambiente inflamatório, vão ter os recetores CCR5 e CD4 diminuídos, facto que os torna mais resistentes à infeção pelo VIH. Na resposta adaptativa a infeção do VIH afeta todos os subtipos de células T helper, apesar de mostrar preferência na depleção de células Th17 e TNK. Apesar de a DC ser diferente da CU no que diz respeito à resposta pelas células Th1/Th17 vs Th2/TNK é possível inferir que ambas as doenças poderão ser atenuadas pelo infeção VIH.

Cada patologia por si só é bastante comum, no entanto a prevalência relatada de doentes com VIH e DII tende a ser muito baixa. Viazis et al(52) afirmou que numa base de dados hospitalares, com 21 anos de *follow-up* (1988-2009), na revisão de mais de 1600 doentes com DII, apenas 20 tinham DII e infeção por VIH. Esta baixa prevalência pode ser justificada em parte, pelo difícil diagnóstico clínico de infeção concomitante de VIH e DII, uma vez doentes com VIH podem ter infeções oportunistas, nomeadamente doenças com etiologia infecciosa que podem mimetizar a clínica de DII.

Com o reconhecimento de uma sobreposição parcial dos processos fisiopatológicos de ambas patologias, é possível tentar desenvolver novos alvos terapêuticos para os doentes com infeção VIH. Estas terapias terão como objectivo restaurar a integridade imunológica e epitelial da mucosa.

Apesar da maioria de doentes com VIH ser tratado eficazmente com HAART, para aqueles doentes que são refratários ao tratamento, ou que desenvolvem doenças oportunistas imunomediadas é importante estudar o efeito de outros fármacos, nomeadamente imunossuppressores, no tratamento de doentes que por base têm uma patologia já imunodepressora. Deste modo, a terapêutica anti-TNF, em doentes VIH positivos selecionados, nomeadamente pelas suas contagens de células TCD4+, pode surgir como uma opção terapêutica viável, se a doença de base assim o permitir.

Na revisão bibliográfica é notável a falta de estudos sobre a fisiopatologia da DII em doentes VIH.

É necessário que sejam feitos estudos, com período de *follow-up* longo em doentes VIH e DII que iniciam HAART durante o estudo, para tentar perceber se a reconstituição imune por esta terapia, implica maior ou menor taxa de recaídas da DII.

Estudos futuros são igualmente necessários para definir o curso clínico dos doentes com ambas as patologias, para tentar perceber como os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a cada doença, podem influenciar a outra. Por último, será importante perceber se realmente as células TCD4+ terão um papel central na remissão de DII após infecção por VIH e deste modo tomar as melhores decisões terapêuticas para o tratamento destes doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. Available from: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
2. Portugal - Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números - 2014 [Internet]. Available from: <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-infecao-vih-sida-e-tuberculose-em-numeros-2014.aspx>
3. McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. Current medical diagnosis and treatment 2014. 2014.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 2015.
5. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. 2014 Jul 23;312(4):410.
6. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient: Review: diarrhoea in HIV-positive patients. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Sep;34(6):587–603.
7. Johnson L, Jarvis JN, Wilkins EGL, Hay PE. Thalidomide Treatment for Refractory HIV-Associated Colitis: A Case Series. Clin Infect Dis. 2008 Jul;47(1):133–6.
8. Brenchley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. Mucosal Immunol. 2008 Jan;1(1):23–30.
9. Dikman AE, Schonfeld E, Srisarajivakul NC, Poles MA. Human Immunodeficiency Virus-Associated Diarrhea: Still an Issue in the Era of Antiretroviral Therapy. Dig Dis Sci [Internet]. 2015 Mar 14 [cited 2015 May 26]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-015-3615-y>
10. Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis: Curr Opin HIV AIDS. 2008 May;3(3):356–61.
11. Li Q, Estes JD, Duan L, Jessurun J, Pambuccian S, Forster C, et al. Simian Immunodeficiency Virus–Induced Intestinal Cell Apoptosis Is the Underlying Mechanism of the Regenerative Enteropathy of Early Infection. J Infect Dis. 2008 Feb;197(3):420–9.
12. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS Enteropathy and Treatment of Gastrointestinal Opportunistic Pathogens. Gastroenterology. 2009 May;136(6):1952–65.
13. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the Immunocompromised Patient. Gastroenterol Clin North Am. 2012 Sep;41(3):677–701.
14. Sankaran S, George MD, Reay E, Guadalupe M, Flamm J, Prindiville T, et al. Rapid Onset of Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Primary Human Immunodeficiency Virus Infection Is Driven by an Imbalance between Immune Response and Mucosal Repair and Regeneration. J Virol. 2008 Jan 1;82(1):538–45.
15. Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. Arch Surg Chic Ill 1960. 1990 Mar;125(3):403–4.
16. Senthil M, Brown M, Xu D-Z, Lu Q, Feketeova E, Deitch EA. Gut-lymph hypothesis of systemic inflammatory response syndrome/multiple-organ dysfunction syndrome: validating studies in a porcine model. J Trauma. 2006 May;60(5):958–65; discussion 965–7.

17. Assimakopoulos SF, Dimitropoulou D, Marangos M, Gogos CA. Intestinal barrier dysfunction in HIV infection: pathophysiology, clinical implications and potential therapies. *Infection*. 2014 Dec;42(6):951–9.
18. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46–54.e42.
19. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2066–78.
20. Paiardini M, Frank I, Pandrea I, Apetrei C, Silvestri G. Mucosal immune dysfunction in AIDS pathogenesis. *AIDS Rev*. 2008 Mar;10(1):36–46.
21. Olsson J, Poles M, Spetz A-L, Elliott J, Hultin L, Giorgi J, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection is associated with significant mucosal inflammation characterized by increased expression of CCR5, CXCR4, and β -chemokines. *J Infect Dis*. 2000;182(6):1625–35.
22. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Oct 31;491(7422):119–24.
23. Xu X-R. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3255.
24. Paul WE, editor. *Fundamental immunology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1283 p.
25. Ho TH, Cohen BL, Colombel J-F, Mehandru S. Review article: the intersection of mucosal pathophysiology in HIV and inflammatory bowel disease, and its implications for therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(10):1171–86.
26. Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM. Mucosal barrier, bacteria and IBD: possibilities for therapy. [cited 2015 May 29]; Available from: http://www.researchgate.net/profile/Barry_Campbell4/publication/263477770_Mucosal_barrier_bacteria_and_inflammatory_bowel_disease_possibilities_for_therapy/links/54cb80590cf2598f71171f55.pdf
27. Nazli A, Chan O, Dobson-Belaire WN, Ouellet M, Tremblay MJ, Gray-Owen SD, et al. Exposure to HIV-1 Directly Impairs Mucosal Epithelial Barrier Integrity Allowing Microbial Translocation. Hope TJ, editor. *PLoS Pathog*. 2010 Apr 8;6(4):e1000852.
28. Kim CJ, McKinnon LR, Kovacs C, Kandel G, Huibner S, Chege D, et al. Mucosal Th17 Cell Function Is Altered during HIV Infection and Is an Independent Predictor of Systemic Immune Activation. *J Immunol*. 2013 Sep 1;191(5):2164–73.
29. Mowat A. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunol Rev* [Internet]. 2014 [cited 2015 May 29]; Available from: <http://eprints.gla.ac.uk/93404/1/93404.pdf>
30. Groot F, Welsch S, Sattentau QJ. Efficient HIV-1 transmission from macrophages to T cells across transient virological synapses. *Blood*. 2008 May 1;111(9):4660–3.
31. Koppensteiner H, Brack-Werner R, Schindler M. Macrophages and their relevance in Human Immunodeficiency Virus Type I infection. *Retrovirology*. 2012;9(82):1742–4690.
32. Porcheray F, Samah B, Léone C, Dereuddre-Bosquet N, Gras G. Macrophage activation and human immunodeficiency virus infection: HIV replication directs macrophages towards a pro-inflammatory phenotype while previous activation modulates macrophage susceptibility to infection and viral production. *Virology*. 2006 May;349(1):112–20.

33. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of Intestinal Dendritic Cells in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):50–65.
34. Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med*. 2009;15(5):199–207.
35. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. *Immunol Rev*. 2006;212(1):256–71.
36. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1996 Aug 1;157(3):1261–70.
37. Fuss IJ. Is the Th1/Th2 paradigm of immune regulation applicable to IBD?: *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14:S110–2.
38. Fuss IJ, Becker C, Yang Z, Groden C, Hornung RL, Heller F, et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jan;12(1):9–15.
39. Schneider T, Jahn HU, Schmidt W, Riecken EO, Zeitz M, Ullrich R. Loss of CD4 T lymphocytes in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 is more pronounced in the duodenal mucosa than in the peripheral blood. Berlin Diarrhea/Wasting Syndrome Study Group. *Gut*. 1995;37(4):524–9.
40. Poles MA, Elliott J, Taing P, Anton PA, Chen ISY. A Preponderance of CCR5+ CXCR4+ Mononuclear Cells Enhances Gastrointestinal Mucosal Susceptibility to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *J Virol*. 2001 Sep 15;75(18):8390–9.
41. McGowan I, Elliott J, Fuerst M, Taing P, Boscardin J, Poles M, et al. Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(2):1228–36.
42. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2826–35.
43. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):550–64.
44. Li D, Xu X-N. NKT cells in HIV-1 infection. *Cell Res*. 2008;18(8):817–22.
45. Motsinger A, Haas DW, Stanic AK, Van Kaer L, Joyce S, Unutmaz D. CD1d-restricted human natural killer T cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus 1 infection. *J Exp Med*. 2002;195(7):869–79.
46. Van der Vliet HJJ, von Blomberg BME, Hazenberg MD, Nishi N, Otto SA, van Benthem BH, et al. Selective Decrease in Circulating V 24+V 11+ NKT Cells During HIV Type 1 Infection. *J Immunol*. 2002 Feb 1;168(3):1490–5.
47. Sandberg JK, Fast NM, Palacios EH, Fennelly G, Dobroszycki J, Palumbo P, et al. Selective Loss of Innate CD4+ V 24 Natural Killer T Cells in Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Virol*. 2002 Aug 1;76(15):7528–34.
48. Mureithi MW, Cohen K, Moodley R, Poole D, Mncube Z, Kasmar A, et al. Impairment of CD1d-Restricted Natural Killer T Cells in Chronic HIV Type 1 Clade C Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Dec 13;110306081558090.

49. James SP. Remission of Crohn's disease after human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology*. 1988 Dec;95(6):1667–9.
50. Pospai D, René E, Fiasse R, Farahat K, Beaugery L, Lammens P, et al. Crohn's disease stable remission after human immunodeficiency virus infection. *Dig Dis Sci*. 1998 Feb;43(2):412–9.
51. Yoshida EM, Chan NH, Herrick RA, Amar JN, Sestak PM, Willoughby BC, et al. Human immunodeficiency virus infection, the acquired immunodeficiency syndrome, and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1996 Jul;23(1):24–8.
52. Viazis N, Vlachogiannakos J, Georgiou O, Rodias M, Georgiadis D, Papastamopoulos V, et al. Course of inflammatory bowel disease in patients infected with human immunodeficiency virus: *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Mar;16(3):507–11.
53. Sturges I, Greenfield SM, Teare J, O'Doherty MJ. Ulcerative colitis developing after amoebic dysentery in a haemophiliac patient with AIDS. *Gut*. 1992 Mar;33(3):408–10.
54. Lautenbach E, Lichtenstein GR. Human immunodeficiency virus infection and Crohn's disease: the role of the CD4 cell in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Sep;25(2):456–9.
55. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):20–34.
56. Villinger F, Ansari AA. Role of IL-12 in HIV infection and vaccine. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21(3):215–8.
57. Emer JJ. Is There a Potential Role for Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Human Immunodeficiency Virus? *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2009 Apr;2(4):29–35.
58. Beltrán B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut*. 2006 Nov;55(11):1670–1.
59. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ocas UI. Etanercept for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Associated Psoriatic Arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000 Oct;75(10):1093–8.
60. Chamberlain FE, Dinani N, Singh GKJ, Bower M, Nelson M. Azathioprine can be safely used in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2014;28(3):447–8.