

BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

Biomarkers for the diagnosis of immune reconstitution syndrome

Sara Isabel Osorio Mazo^a

Recibido: 06 de junio, 2022 • Aprobado: 24 de noviembre, 2022

Cómo citar: Osorio Mazo SI. Biomarcadores para el diagnóstico del síndrome de reconstitución inmune. *cysa* [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 9 de marzo de 2023];7(1):27-35. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2770>

Resumen

Introducción: el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune es una complicación clínica dada en algunas personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) luego de empezar la terapia antirretroviral; se destaca por la producción de citoquinas proinflamatorias, que se han estudiado como posibles biomarcadores que puedan orientar para el diagnóstico y pronóstico de esta condición clínica.

Objetivo: llevar a cabo una revisión actualizada de los avances en los biomarcadores para el diagnóstico de SIRI, resaltando la importancia de las moléculas inflamatorias y los exosomas, tanto en su patogénesis como un posible Gold estándar para la confirmación de este estado inflamatorio.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos, como Science Direct, PubMed, Scopus y Medline, partiendo de los siguientes términos MeSH: síndrome inflamatorio de reconstitución, enfermedades del sistema inmune, biomarcadores, fármacos antiVIH, plasma.

Abstract

Introduction: The inflammatory syndrome of immune reconstitution (IRIS) is a clinical complication given in some people infected with the human immunodeficiency virus (HIV), after they begin antiretroviral therapy (ART), which stands out for the production of abundant proinflammatory cytokines, which have been studied as possible biomarkers that can guide the diagnosis and prognosis of this clinical condition.

Objective: Review the advances in biomarkers for the diagnosis of IRIS, and the importance of inflammatory molecules and exosomes, so their pathogenesis and as a possible Gold standard for confirmation of this inflammatory.

Methodology: A bibliographic review was carried out in databases, such as Science Direct, Pubmed, Scopus and Medline based on the following MeSH terms: Inflammatory reconstitution syndrome, Immune system diseases, Biomarkers, Anti-HIV drugs, Plasma.

^a Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
Correo-e: sara.osoriom@upb.edu.co ORCID: 0000-0001-9575-6406



Conclusión: cada vez existen más avances en la identificación de moléculas que pueden servir como biomarcadores de SIRI, buscando un oportuno diagnóstico, monitoreo de la progresión clínica, mejor respuesta al tratamiento y más hallazgos sobre la fisiopatología, pero persiste la necesidad de encontrar un Gold estándar que proporcione criterios para su sospecha y confirmación.

Palabras clave: síndrome inflamatorio de reconstitución; enfermedades del sistema inmune; biomarcadores; fármacos antiVIH; plasma.

Introducción

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es una complicación clínica caracterizada por la liberación de citoquinas proinflamatorias, que se presenta en cierta fracción de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), posterior al inicio de la terapia antirretroviral (TAR); esta va a conducir a desenmascarar o empeorar, de manera paradójica, las infecciones preexistentes¹. A pesar de la eficacia del tratamiento antirretroviral, cuyo propósito es la restauración parcial pero sustancial de la función del sistema inmune, se puede experimentar un deterioro clínico, aun cuando haya una exitosa disminución de la carga viral del VIH y recuperación de los linfocitos T CD4⁺².

Dilucidar la patogénesis de SIRI ha sido una tarea difícil e, incluso, algunos aspectos siguen sin estar claros, pero se sabe que está relacionada con hiperactivación de los linfocitos T CD4⁺, que ocasionan una respuesta inmunológica no regulada con abundante producción de factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón gamma (IFN- γ), lográndose encuadrar parámetros clínicos relacionados con su desarrollo como lo son enfermedades oportunistas y linfocitopenia CD4⁺ grave. Estos hallazgos han llevado a la descripción de altos niveles plasmáticos de biomarcadores, como citoquinas y quimiocinas, que están relacionados con la activación de la inmunidad y que se han constituido como un posible recurso para el diagnóstico o pronóstico de SIRI^{2,3}.

Conclusion: There are more and more advances in the identification of various molecules that can serve as biomarkers of IRIS, seeking timely diagnosis, monitoring of clinical progression, better response to treatment and more findings on the pathophysiology of IRIS, but the urgent need to find a gold standard that provides criteria for its suspicion and confirmation persists.

Keywords: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; Immune System Diseases; Biomarkers; Anti-HIV Agents; Plasma.

Los biomarcadores de inflamación, que pueden estar asociados, se encuentran en el plasma que sirve de herramienta diagnóstica y es objeto de múltiples estudios, ya que el diagnóstico y predicción de este síndrome continúa siendo un desafío en la actualidad, debido a que las herramientas disponibles son subóptimas y estos métodos de detección imprecisos dificultan el manejo de los pacientes; ante lo cual, resulta imperativo encontrar recursos más minuciosos que favorezcan una diagnosis temprana.⁴ La relevancia de abordar la problemática que gira en torno a la identificación de este síndrome radica en su incidencia, que es aproximadamente de un 7 % a un 16 %, con una mortalidad de hasta un 4.5 % y que, además, se relaciona con diversos procesos patológicos, entre ellos infecciones causadas por microorganismos patógenos, que son muy comunes en el contexto colombiano y latinoamericano, como por ejemplo los causantes de tuberculosis: *Mycobacterium avium complex* y *Mycobacterium tuberculosis*^{5,6}.

Múltiples estudios⁷⁻¹⁰ han arrojado diversas propuestas para definir los casos de SIRI, considerando el tiempo de desarrollo del cuadro inflamatorio, carga viral, presentación clínica e, incluso, se han tratado de establecer criterios mayores y menores para generar un panorama más orientador; no obstante, persiste la dificultad de establecer un estándar de oro, razón por la cual, los avances en el reconocimiento de los diferentes biomarcadores plasmáticos, que surgen derivados de la patogenia de este síndrome se proponen como un recurso significativo con implicaciones diagnósticas⁵.

Materiales y métodos

Se implementó una revisión bibliográfica en diversas bases de datos como Science Direct, PubMed, Scopus y Medline, partiendo de los siguientes términos MeSH: síndrome inflamatorio de reconstitución, enfermedades del sistema inmune, biomarcadores, fármacos antiVIH, plasma.

Discusión

Definición, epidemiología y diagnóstico

Cuando se hace referencia al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, se entiende como un grupo de trastornos de tipo inflamatorio que están relacionados con la descompensación singular de procesos, principalmente infecciosos ya instaurados en el paciente, posterior al inicio de una terapia que busca combatir dicho proceso patológico ya existente^{11,12}. Si bien, lo más común es que se produzca con el inicio de la terapia antirretroviral del VIH, existen otras situaciones en las que se describe este fenómeno, que en el ámbito de infeccioso se encuentra posterior al tratamiento de la tuberculosis o la lepra lepromatosa y de lo no infeccioso, después de la suspensión de corticosteroides sistémicos, tras suspender abruptamente la terapia con factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), luego de que se da la remisión de una neutropenia, después de la quimioterapia citotóxica, entre otros^{13, 14}.

La mayoría de la epidemiología que se encuentra respecto a este síndrome está relacionada con el SIRI en el contexto del VIH. Su incidencia no tiene datos muy actuales; sin embargo, se sabe que en pacientes que inician terapia antirretroviral, las estimaciones van desde menos del 10 % hasta más del 50 %^{1, 6}. Otras cifras más recientes informan una incidencia de entre el 7 y el 16 %, con una mortalidad del 4,5 %^{5, 9}.

Por otro lado, otras fuentes de información al respecto exponen que alrededor del 20 % de las personas con infección por VIH-1 que comienzan la TAR y que,

además, se encuentran con una reducción grave de células T CD4+, experimentan SIRI en los primeros 90 días de consumo del tratamiento¹⁵.

El diagnóstico de SIRI ha sido un reto para el personal de la salud, debido a la falta de definiciones establecidas que no solo cobijen la presentación clínica del síndrome, sino que también incluyan infecciones oportunistas puntuales, y es por esto que surge la Red Internacional para Estudio de SIRI asociado al VIH (INSHI), que plantea criterios tales como: pacientes infectados con VIH que se encuentren en tratamiento con TAR efectivo, acompañados de síntomas inflamatorios, con un cuadro clínico que sea inconsistente con otra etiología y asociación temporal entre el inicio del tratamiento y los síntomas⁶.

Ante la carencia de un *Gold* estándar, la sospecha de este síndrome depende, principalmente, de datos clínicos y exámenes de laboratorio como: medición de la carga viral de VIH en plasma, el recuento de los linfocitos T CD4+, plaquetas, función renal, función hepática, lactato, y reactantes de fase aguda, como la PCR y hemoleucograma, que no son confirmatorios y, por tanto, SIRI puede convertirse en un desafío y tiene el potencial de ser mal diagnosticado como toxicidad medicamentosa, microorganismos causantes de enfermedades oportunistas o mala adherencia a la terapia⁶⁻⁸.

Patogénesis

La fisiopatología del síndrome de reconstitución inmune no está integralmente dilucidada; sin embargo, se sabe que se relaciona con alteraciones en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa del hospedador, puntualmente, con una activación desregulada de los linfocitos T CD4+ y una mayor producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF, el interferón gamma (INF- γ) por parte de los monocitos, interleuquinas 6 y 8, factor estimulante colonias de granulocitos y macrófagos que son de la inmunidad innata³.

El objetivo de la terapia antirretroviral es lograr una reconstitución del sistema inmunitario; no obstante, en ocasiones, cuando la inmunosupresión se resuelve, puede ocurrir que la cascada inflamatoria se sale de control por acción tanto de estas células inmunes como no inmunes, llevando a un deterioro del estado del paciente que es la clínica inconfundible del SIRI¹⁰. Todo comienza con la activación de las células inmunes, ya sea por la replicación del VIH o las coinfecciones, donde, en este primer caso, hay participación de los receptores tipo toll (TLR), quienes ayudan a activar a los monocitos y a la respuesta de las células dendríticas, repercutiendo en la acción de los linfocitos T CD4+ y T CD8+, siendo estas células inmunes adaptativas importantes en la progresión de la enfermedad³. Dentro de las modificaciones que ocurren en la cascada inmunológica que se encuentra en este síndrome, se observa una modificación en la función y una redistribución en subgrupos de linfocitos T helper CD4+, tales como: Th1, Th2, Th17 y Th reguladores (Threg), que al activarse inducen al daño de las células y tejidos adyacentes¹⁰.

Cuando las células T efectoras tienen una exposición persistente a un antígeno se produce un fenómeno de agotamiento que disminuye su proliferación y la secreción de sus citoquinas, haciendo cada vez más difícil controlar la replicación viral y, con esto, llevando a la progresión del síndrome¹⁶. Por otro lado, con la pérdida de la homeostasis el metabolismo celular también se altera, favoreciendo a múltiples modificaciones, por ejemplo, a que los T CD4+ expresen más el transportador de glucosa 1 (GLUT-1) porque tienen altas demandas de carbohidratos, lo que lleva a que haya más agotamiento a nivel celular^{10, 17-20}.

Finalmente, se ha de destacar que existe una asociación firmemente establecida entre el SIRIS crónico (derivado del VIH), las alteraciones del metabolismo de la inmunidad celular y el desarrollo de enfermedades no definitivas del SIDA, como el trastorno neurocognitivo asociado al VIH, enfermedades cerebrovasculares y la enfermedad renal crónica¹⁸.

Avances en la identificación de biomarcadores asociados con IRIS¹

Encontrar biomarcadores clínicamente aplicables para realizar el diagnóstico de SIRI o hallar personas con riesgo de padecerlo sigue siendo una tarea inconclusa, sin embargo, estas moléculas se siguen planteando como un recurso importante que, conforme se comprende la patogénesis del síndrome relacionada con etiologías específicas, se ha logrado, paulatinamente, establecer una relación más estrecha y documentada respecto a los marcadores asociados a inflamación, agotamiento de células T, y que se aumentan durante los procesos infecciosos, incluidos IL-6, IL-8, factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), CD14, TNF, INF, entre otros^{21, 22}.

Estudios como el de Hammound et al.²³ han indagado sobre cambios inmuno metabólicos en pacientes infectados por VIH sin TAR previa, con linfopenia grave y coinfecciones mediante tomografía de emisión con positrones con F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), logrando relacionar el aumento de esta molécula con el desarrollo de SIRI y otros biomarcadores de inflamación, hallando además que en la actividad aumentada de las células inmunes de médula ósea y bazo se encuentran implicados el SIRI por micobacterias y la alta viremia por VIH^{24, 25}.

La posibilidad de emplear FDG-PET se sustenta en la sobreexpresión del Glut-1 que sucede cuando hay un aumento de la demanda nutricional de los macrófagos y los linfocitos, en especial de las células T CD4, ya que se ha visto que la glucólisis es la vía metabólica principal entorno a la fisiopatología de la reconstitución inmune e incluso, existe una relación importante de la expresión de este transportador de glucosa en la tuberculosis²⁶. Lo anterior, se correlacionó además con INF- γ , TNF, CD14 y mieloperoxidasa (MPO), que estaban aumentados en los pacientes del estudio y que ayuda, entonces, a comprender el papel del inmunometabolismo en la instauración de la condición clínica en cuestión²⁷.

Investigaciones como la de Pei et al.³ también se han centrado en las vías metabólicas y biomarcadores inflamatorios, logrando arrojar datos que permiten una mejor caracterización del síndrome, al punto de concluir que las alteraciones en vías de aminoácidos y lípidos que están implicadas en el SIRI, se pueden corresponder específicamente con marcadores, como por ejemplo, ácidos grasos que se relacionaron sCD14 e IL2, la histidina con sPD-1, que es una proteína que se encuentra en las células T, y otros²⁸⁻³⁰. Así mismo, al momento de analizar estos biomarcadores se consideró la variable del tiempo: antes del TAR, durante el evento inflamatorio y tiempo después, a raíz de lo cual se obtuvo como resultado que CD14, el gen portador de piruvato mitocondrial 1 (MPC1), GMCSF, TNF, y las IL 6 y 8 se encontraban elevadas específicamente durante el evento de SIRI³.

En cuanto a la predisposición genética existente para que un paciente presente SIRI, la cisteinil glicina oxidasa, que es metabolito dipéptido que participa en la regulación del estrés oxidativo, se vio en niveles altos en la activación inmune crónica posterior a la administración de la TAR, de manera que indica hiperactividad inmune y cierta predisposición³¹. Por su parte, el quinolinato se ha descrito como un metabolito que permite diferenciar el IRIS, que tiene que ver con el triptófano y la inmunorregulación como enfermedades neurodegenerativas en pacientes en estadio SIDA^{29,32}. La histidina sufre un fenómeno inhibitorio inducido por el INF- γ e IL-12p70³³. La tirosina se vio enlazada a la MPO e IL-8, importantes para la respuesta de los neutrófilos que van a mediar parte de esa respuesta inmune exagerada³⁴.

No solo las citoquinas y quimiocinas han sido consideradas como posibles marcadores sino que, de hecho, se han estudiado los exosomas, que son vesículas extracelulares cuya función es transportar una carga de proteínas y de ácidos nucleicos variable acorde a su origen celular y procesos biológicos, como activación inmune, estrés e inflamación^{35,36}. Si bien los exosomas cumplen una tarea fisiológica, se pueden hallar impli-

cados en patologías y, en concordancia con esto, se ha demostrado que los pacientes VIH positivo los tienen en una cantidad abundante en plasma, con sus respectivos marcadores: CD9, CD63 y HSP70, y que, además, poseen la proteína Notch4, que está implicada en su activación inmune al expresarse en las células dendríticas³¹. Esto conduce a que en personas VIH positivas que reciben TAR se encuentren exosomas circulantes, los cuales transportan una carga proteína implicada en la activación del sistema inmune al modular las células mieloides y efecto redox, por lo que podrían participar en el SIRI e, incluso, ser útiles a nivel diagnóstico³¹.

Otros niveles solubles de moléculas han sido medidos y planteados como un perfil indicador del inicio del SIRI en paciente VIH, obteniendo que sTIM-3 se ve aumentado en el estado inflamatorio, puesto que es un marcador de agotamiento de las células T CD4+, junto con el PD-1. sTIM-3 puede asociarse a la restauración del recuento de T CD4+ y su ligando Gal-9, que se relaciona con la transcripción de VIH, no aumenta en SIRI, pero sí está enlazado con el interferón gamma INF- γ ; este último, si bien suele estar elevado en los pacientes VIH, disminuye ante el TAR². Por otra parte, un hallazgo relevante fue el aumento de sTNF- α al inicio del síndrome de reconstitución inmune, de manera que sTIM-3 y sTNF- α en plasma podrían usarse como marcadores, ya que solo se necesita una muestra de sangre³⁷.

En pacientes con VIH avanzado y coinfección por *Mycobacterium tuberculosis*, se han realizado estudios para esclarecer las características fisiopatológicas que clínicamente sean medibles y aporten utilidad. Se ha encontrado que los pacientes que desarrollan SIRI posterior a la terapia antirretroviral, tenían conteos más bajos de linfocitos CD34 respecto a la población control que no desarrolló el síndrome. Adicionalmente, semanas tras el inicio de la TAR, los linfocitos CD4 permanecían bajos y los linfocitos T CD8 más altos, con una relación CD4/CD8 inferior respecto al grupo de pacientes con tuberculosis (TBC) sin SIRI.

De manera que, TBC-SIRI muestran niveles más bajos de CXCR3, pero hay un claro perfil de células CD8+ y, dependiendo de las frecuencias de estas poblaciones celulares, podría existir o no más riesgo de presentar este cuadro^{16,38}.

Marcadores de proliferación celular como el KI67 han permitido demostrar que las personas con TB-SIRI poseen mayores cantidades de células T CD4+ proliferativas, así como niveles altos de marcadores de activación (HLA-DR), mientras que otros marcadores como sCD163, asociado con pronóstico de VIH y sCD14++, que es indicador de activación de monocitos y sCD16-, son predictores potenciales de TBC-SIRI.^{21,30,39} Cabe destacar respecto a los biomarcadores de estas dos infecciones, que estudios como el de Nosik et al. proponen un marcador para la detección temprana, que consiste en altos niveles de IL-6 en el contexto de bajas concentraciones de IL-4, IL-10 y IL-1Ra como potencial molécula predictiva; esto sustentado en que se produce un cambio de secreción de citoquinas clase Th1 a Th2 y, consecutivamente, con TBC-VIH se suprimen ambas respuestas⁴⁰.

Conclusión

El presente artículo de revisión permitió abordar múltiples elementos valiosos para la comprensión del síndrome de reconstitución inmune desde los avances relacionados con su predicción, basada en biomarcadores clínicos e imagenológicos que permitan el diagnóstico oportuno, un control minucioso que monitoree la progresión clínica, mejor respuesta terapéutica y una comprensión más amplia de su fisiopatología, que finalmente conduzcan a reducir la morbilidad y mortalidad potenciales. Fue posible analizar los progresos en torno a la identificación de diversas moléculas como IL-6, IL-8, CD14, TNF, INF- γ , MPO, IL-12p70, IL-2, PD-1, sTIM-3, Gal-9, sTNF- α , IL-4, IL-10 y exosomas, que reflejan el progreso de la especificidad que se está logrando gracias a la aplicación de conceptos fisiológicos y correlaciones clínicas a las herramientas proporcionadas por la biología molecular. Pero, aunque estén

disponibles numerosas publicaciones en materia de diagnóstico del SIRI, que cada vez llegan a resultados claves para orientar al personal sanitario, continúa la necesidad de establecer un *Gold* estándar que unifique criterios y facilite la sospecha de esta entidad clínica.

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de interés para la publicación del presente artículo.

Financiación

Ninguna fuente de financiación.

Bibliografía

1. Mahomed N, Reubenson G. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in children. SA J Radiol. 2017;21(2):1257. doi: 10.4102/sajr.v21i2.1257
2. Ramon-Luing LA, Ocaña-Guzman R, Téllez-Navarrete NA, Preciado-García M, Romero-Rodríguez DP, Espinosa E, et al. High Levels of TNF- α and TIM-3 as a Biomarker of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in People with HIV Infection. Life (Basel). 2021;11(6):527. doi: 10.3390/life11060527
3. Pei L, Fukutani KF, Tibúrcio R, Rupert A, Dahlstrom EW, Galindo F, et al. Plasma Metabolomics Reveals Dysregulated Metabolic Signatures in HIV-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Front Immunol. 2021; 12:693074. doi: 10.3389/fimmu.2021.693074
4. Tibúrcio R, Barreto-Duarte B, Naredren G, Queiroz ATL, Anbalagan S, Nayak K, et al. Dynamics of T-Lymphocyte Activation Related to Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons With Advanced HIV. Front Immunol. 2021;12:757-843. doi: 10.3389/fimmu.2021.757843

5. Hidrón A, González Á. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. *Infectio* [Internet]. 2012; 16:51–8. Disponible en doi:10.1016/S0123-9392(12)70027-9
6. Wong CS, Richards ES, Pei L, Sereti I. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infection: taking the bad with the good. *Oral Dis.* 2017;(7):822-7. doi: 10.1111/odi.12606
7. Sereti I, Sheikh V, Schaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, Wang J, et al. Prospective International Study of Incidence and Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Death in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Severe Lymphopenia. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(3):652–60. doi.org/10.1093/cid/ciz877
8. Suryana KA. Challenge in Diagnosis of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (TB-IRIS). *HIV AIDS (Auckland).* 2020;12:263-9. doi: 10.2147/HIV.S254105
9. Thambuchetty N, Mehta K, Arumugam K, Shekappa UG, Idiculla J, Shet A. The Epidemiology of IRIS in Southern India: An Observational Cohort Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2017;16(5):475-80. doi: 10.1177/2325957417702485
10. Rateni L, Ghersevich S. Relación inmunoendócrina en infecciones crónicas. Síndrome de Reconstitución Inmune en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *ByPC* [Internet]. 2021;83(3):35-41. Disponible en: <http://revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/42>
11. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):167-70. doi: 10.1093/jac/dki444
12. Bowen L, Nath A, Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:167-76. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00013-X
13. Cadena J, Thompson GR 3rd, Ho TT, Medina E, Hughes DW, Patterson TF. Immune reconstitution inflammatory syndrome after cessation of the tumor necrosis factor alpha blocker adalimumab in cryptococcal pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(3):327-30. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.03.019
14. Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, Wong SS, Ma ES, Chan RM. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis.* 2000;30(6):882-92. doi: 10.1086/313809
15. Seddiki N, French M. COVID-19 and HIV-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Emergence of Pathogen-Specific Immune Responses Adding Fuel to the Fire. *Front Immunol.* 2021;12:649567. doi: 10.3389/fimmu.2021.649567
16. Hsu DC, Breglio KF, Pei L, Wong CS, Andrade BB, Sheikh V, et al. Emergence of Polyfunctional Cytotoxic CD4+ T Cells in Mycobacterium avium Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2018;67(3):437-46. doi 10.1093/cid/ciy016
17. Briceño O, Peralta A, Garrido D, Romero K, Chávez M, Alvarado de la Barrera C, et al. Characterization of CD31 expression in CD4+ and CD8+T cell subpopulations in chronic untreated HIV infection. *Immunology Letters.* 2021;235: 22-31. doi.org/10.1016/j.imlet.2021.04.004
18. Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *Journal of Dermatology* 2018;45(1):3-9

19. Rateni L, Lupo S, Racca L, Palazzi J, Ghersevich S. Assessing endocrine and immune parameters in human immunodeficiency virus-infected patients before and after the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):64-71
20. Verbeek E, Colditz I, Blache D, Lee C. Chronic stress influences attentional and judgement bias and the activity of the HPA axis in sheep. *PLoS ONE.* 2019;1.
21. Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tibúrcio R, Cubillos-Angulo JM, Demitto FO, Akrami KM, et al. Systemic Inflammation Associated With Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Persons Living With HIV. *Life (Basel).* 2021;11(1):65. doi: 10.3390/life11010065
22. Ravimohan S, Tamuhla N, Nfanyana K, Steenhoff AP, Letlhogile R, Frank I, et al. Robust Reconstitution of Tuberculosis-Specific Polyfunctional CD4+ T-Cell Responses and Rising Systemic Interleukin 6 in Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):795–803. doi: 10.1093/cid/civ978
23. Hammoud D, Boulougoura A, Papadakis G, Wang J, Dodd L, Rupert A, et al. Increased Metabolic Activity on F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Human Immunodeficiency Virus–Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;68(2):229-38. doi 10.1093/cid/ciy454
24. Akkaya B, Roesler AS, Miozzo P, Theall BP, Al Souz J, Smelkinson MG, et al. Increased Mitochondrial Biogenesis and Reactive Oxygen Species Production Accompany Prolonged Cd4(+) T Cell Activation. *J Immunol.* 2018;201(11):3294–306. doi: 10.4049/jimmunol.1800753
25. Ricciardi S, Manfrini N, Alfieri R, Calamita P, Crosti MC, Gallo S, et al. The Translational Machinery of Human Cd4+ T Cells Is Poised for Activation and Controls the Switch From Quiescence to Metabolic Remodeling. *Cell Metab.* 2018;28(6):895–906.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.009
26. Collins JM, Walker DI, Jones DP, Tukvadze N, Liu KH, Tran VT, et al. High-Resolution Plasma Metabolomics Analysis to Detect Mycobacterium Tuberculosis-Associated Metabolites That Distinguish Active Pulmonary Tuberculosis in Humans. *PloS One.* 2018;13(10):e0205398. doi: 10.1371/journal.pone.0205398
27. Russo PST, Ferreira GR, Cardozo LE, Bürger MC, Arias-Carrasco R, Maruyama SR, et al. CemiTool: A Bioconductor Package for Performing Comprehensive Modular Co-Expression Analyses. *BMC Bioinf.* 2018;19(1):56. doi: 10.1186/s12859-018-2053-1
28. Moffett JR, Arun P, Puthillathu N, Vengilote R, Ives JA, Badawy AA, et al. Quinolate as a Marker for Kynurenine Metabolite Formation and the Unresolved Question of NAD(+) Synthesis During Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2020;11:31. doi: 10.3389/fimmu.2020.00031
29. Yap SH, Abdullah NK, McStea M, Takayama K, Chong ML, Crisci E, et al. HIV/Human Herpesvirus Co-Infections: Impact on Tryptophan-Kynurenine Pathway and Immune Reconstitution. *PloS One.* 2017;12(10):e0186000. doi: 10.1371/journal.pone.0186000
30. Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Silveira-Mattos PS, Nogueira B, Shi R, Wei W, et al. Changes in Inflammatory Protein and Lipid Mediator Profiles Persist After Antitubercular Treatment of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Cytokine.* 2019;123:154759. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154759

31. Chettimada S, Lorenz DR, Misra V, Dillon ST, Reeves RK, Manickam C, et al. Exosome Markers Associated With Immune Activation and Oxidative Stress in HIV Patients on Antiretroviral Therapy. *Sci Rep*, 2018;8(1):7227. doi: 10.1038/s41598-018-25515-4
32. Lee S, Byakwaga H, Boum Y, Burdo TH, Williams KC, Lederman MM, et al. Immunologic Pathways That Predict Mortality in HIV-Infected Ugandans Initiating Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*, 2017;215(8):1270–4. doi: 10.1093/infdis/jix113
33. Dwivedy A, Ashraf A, Jha B, Kumar D, Agarwal N, Biswal BK. De Novo Histidine Biosynthesis Protects Mycobacterium Tuberculosis From Host IFN-Gamma Mediated Histidine Starvation. *Commun Biol*, 2021;4(1):410. doi: 10.1038/s42003-021-01926-4
34. Silva CAM, Graham B, Webb K, Ashton LV, Harton M, Luetkemeyer AF, et al. A Pilot Metabolomics Study of Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Int J Infect Dis*, 2019;84:30–8. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.015
35. Geyer PE, Kulak NA, Pichler G, Holdt LM, Teupser D, Mann M. Plasma Proteome Profiling to Assess Human Health and Disease. *Cell Syst*, 2016;2(3):185-95. doi: 10.1016/j.cels.2016.02.015
36. Teow SY, Nordin AC, Ali SA, Khoo AS. Exosomes in Human Immunodeficiency Virus Type I Pathogenesis: Threat or Opportunity? *Adv Virol*. 2016;2016:9852494. doi: 10.1155/2016/9852494
37. Rallón N, García M, García-Samaniego J, Cabello A, Álvarez B, Restrepo C, et al. Expression of PD-1 and Tim-3 markers of T-cell exhaustion is associated with CD4 dynamics during the course of untreated and treated HIV infection. *PLoS One*, 2018;13(3):e0193829. doi: 10.1371/journal.pone.0193829
38. Duffy FJ, Weiner J 3rd, Hansen S, Tabb DL, Suliman S, Thompson E, et al. Immunometabolic Signatures Predict Risk of Progression to Active Tuberculosis and Disease Outcome. *Front Immunol*, 2019;10:527. doi: 10.3389/fimmu.2019.00527
39. Dutta NK, Tornheim JA, Fukutani KF, Paradkar M, Tiburcio RT, Kinikar A, et al. Integration of Metabolomics and Transcriptomics Reveals Novel Biomarkers in the Blood for Tuberculosis Diagnosis in Children. *Sci Rep*, 2020;10(1):19527. doi: 10.1038/s41598-020-75513-8
40. Nosik M, Ryzhov K, Rymanova I, Sobkin A, Kravtchenko A, Kuimova U, et al. Dynamics of Plasmatic Levels of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in HIV-Infected Individuals with M. tuberculosis Co-Infection. *Microorganisms*. 2021;9(11):2291. doi: 10.3390/microorganisms9112291

