

## **Manuscript title**

Increasing procoagulant activity of circulating microparticles in patients living with HIV.

## **Abstract**

### **Objectives**

Individuals with HIV have a higher risk for non-AIDS diseases associated with procoagulant status. Microparticles are elevated in disorders that are associated with thrombosis (e.g. cardiovascular disease). We investigated the association between microparticle levels in untreated and treated subjects with HIV, and determined the dependence on immune status, viral replication, and duration of antiretroviral therapy.

### **Patients and methods**

The study was conducted among 144 subjects with HIV, including 123 subjects on antiretroviral therapy and 21 subjects before the initiation of treatment. A control group of 40 healthy HIV-negative adults matched for age and sex was used for comparisons of microparticle levels. Subjects on treatment were divided into five groups depending on the period of antiretroviral exposure. Statistically significant differences were determined by the Kruskal-Wallis test and ML chi-square test. The relationship of microparticles with other parameters was analyzed by Spearman's coefficient of correlation.

### **Results**

Microparticle levels were significantly higher in subjects with HIV without treatment and on treatment compared with HIV-negative controls ( $P < 0.001$ ). The amount of microparticles was similar between the groups on treatment ( $P = 0.913$ ). No association between microparticle level and CD4+ count, CD4+/CD8+ ratio, number of HIV-1 RNA copies or duration of exposure to antiretroviral treatment was found.

### **Conclusions**

Increased levels of microparticles might occur by processes independent of viral replication and CD4+ cell count, and microparticle release might persist even during viral suppression by antiretroviral treatment. Elevated microparticle levels might occur in response to other triggers.

### **Keywords**

Antiretroviral therapy, coagulation, HIV, microparticles, non-AIDS diseases

## **Titre de l'article**

L'augmentation de l'activité procoagulante des microparticules circulantes chez les patients vivant avec le VIH.

## **Résumé**

### **Objectif**

Les personnes vivant avec le VIH ont un risque plus élevé de contracter des maladies non liées au SIDA, associée à l'état procoagulant. On a constaté un niveau élevé des microparticules dans les maladies liées à la thrombose (p.e. maladies cardiovasculaires). Nous avons examiné la relation entre le niveau des microparticules chez les personnes non traitées et celles traitées avec VIH ainsi que la dépendance de ce niveau envers l'état immunitaire, la réplication virale et la durée du traitement antirétroviral.

### **Patients et méthodes**

L'étude concernait 144 individus vivant avec VIH, dont 123 individus déjà traités par les antirétroviraux et 21 individus avant le début du traitement. Pour pouvoir comparer le niveau des microparticules, nous avons disposé d'un groupe de contrôle de 40 adultes sains, séronégatifs pour VIH. Ensuite, on a divisé les individus traités en cinq groupes selon la durée de la prise des antirétroviraux. Les différences significatives étaient déterminées par le test de Kruskal-Wallis et testées par le test du  $\chi^2$  de Pearson

### **Résultats**

Le niveau des microparticules était significativement plus élevé chez les personnes séropositives non traitées de même que traitées que chez celles négatifs pour VIH ( $P < 0,001$ ). Le niveau de microparticules était similaire chez les groupes des personnes traités ( $P = 0,913$ ). On n'a découvert aucune relation entre le niveau des microparticules et le nombre des lymphocytes CD4+, ni le rapport CD4+/CD8+, ou celui de copies d'ARN du VIH-1 et la durée du traitement par des antirétroviraux.

### **Conclusions**

Le niveau élevé des microparticules peut être le résultat des processus indépendants de la réplication virale et du nombre des lymphocytes CD4+ et subsiste ainsi aussi pendant la suppression du virus suite d'un traitement antirétroviral. Ce niveau élevé de microparticules peut être la réaction sur d'autres facteurs d'activation (p.e. changements métaboliques ou formes réactives d'oxygène).

### **Mots-clés**

coagulation, maladies non liées au SIDA, microparticules, traitement antirétroviral, VIH

Velmi hodnotím, že jste zpracovala celý text a pečlivě ověřovala, výsledek je velmi dobrý. Některé z poznámek budeme ještě komentovat na semináři.

## **Název článku**

Zvýšená prokoagulační aktivita cirkulujících mikropartikulí u pacientů žijících s HIV.

## **ABSTRAKT**

### **Cíl**

Lidé s HIV mají vyšší riziko non-AIDS onemocnění, která jsou asociována s prokoagulačním stavem. Bylo zjištěno, že mikropartikule jsou zvýšeny u chorob, ke kterým má vztah trombóza (např. kardiovaskulární choroby). Zjišťovali jsme vztah mezi hladinou mikropartikulí u neléčených a léčených jedinců s HIV a závislost na imunitním stavu, virové replikaci a délce antiretrovirové léčby.

### **Pacienti a metody**

Do studie bylo zařazeno 144 jedinců s HIV, včetně 123 jedinců na antiretrovirové léčbě a 21 jedinců před zahájením léčby. Pro srovnání hladiny mikropartikulí byly k dispozici výsledky kontrolní skupiny 40 zdravých HIV-negativních dospělých. Jedinci s léčbou byli následně rozděleni do pěti skupin podle délky expozice antiretrovirovým lékům. Statisticky významné rozdíly byly determinovány kruskal-Wallis testem a byly testovány ML chi-square testem.

### **Výsledky**

Hladiny mikropartikulí byly významně vyšší u jedinců s HIV bez léčby a s léčbou než u HIV-negativních kontrol ( $P < 0,001$ ). Hladina mikropartikulí byla podobná u skupin s léčbou ( $P = 0,913$ ). Nebyl zjištěn žádný vztah mezi hladinou mikropartikulí a počtem CD4 lymfocytů, poměrem CD4/CD8, počtem kopi HIV-1 RNA a délkou expozice antiretrovirové léčbě.

### **Závěry**

Zvýšená hladina mikropartikulí může být důsledkem procesů, které jsou nezávislé na virové replikaci a počtu CD4 lymfocytů a přetrvávají i během virové suprese v důsledku antiretrovirové léčby. Zvýšená hladina mikropartikulí může být reakce na jiné aktivační faktory (např. metabolické změny nebo reaktivní formy kyslíku).

### **Klíčová slova**

Antiretrovirová terapie, koagulace, HIV, Mikropartikule, non-AIDS nemoci