

CURRICULUM VITAE

Jozefien De Clercq (Gent, 18/09/1992), behaalde haar master Geneeskunde aan de Universiteit Gent in 2017 en begon vervolgens aan de opleiding Inwendige Geneeskunde. In 2018 startte ze haar doctoraatsonderzoek aan het HIV Cure Research Center. In 2022 werkte ze gedurende zes maanden als onderzoeker aan de Oregon Health and Science University (OHSU) in Portland, Verenigde Staten, onder leiding van Prof. Dr. Jacob Estes. Momenteel rondt ze haar opleiding Inwendige Geneeskunde af aan het Universitair Ziekenhuis Gent, met een bijzondere interesse voor Klinische Infectiologie.

VOLLEDIGE VERSIE ONLINE



CONTACT

Jozefien De Clercq
HIV Cure Research Center
Vakgroep Inwendige ziekten en
Pediatrie
Jozefien.declercq@UGent.be

PROMOTOREN

Prof. Dr. Linos Vandekerckhove
Universiteit Gent, Vakgroep Inwendige
ziekten en Pediatrie

Prof. Dr. Sarah Gerlo
Universiteit Gent, Vakgroep Biomoleculaire
Geneeskunde

EXAMEN COMMISSIE

Prof. Dr. Ernst Rietzschel (voorzitter)
Universiteit Gent, Vakgroep Inwendige
ziekten en Pediatrie

Dr. Virginie Mortier (secretaris)
Universiteit Gent, Vakgroep Diagnostische
Wetenschappen

Dr. Simon Tavernier
Universiteit Gent, Vakgroep Biomoleculaire
Geneeskunde

Prof. Dr. Mohamed Lamkanfi
Universiteit Gent, Vakgroep Inwendige
ziekten en Pediatrie

Prof. Dr. Peter Messiaen
Universiteit Hasselt, Faculteit
Geneeskunde en Levenswetenschappen

Prof. Dr. Joeri Aerts
Vrije Universiteit Brussel, Faculteit
Geneeskunde en Farmacie

Prof. Dr. Sarah Fidler
Imperial College London, Faculty of
Medicine

BEYOND DIAGNOSIS: EARLY ANTIRETROVIRAL TREATMENT AND HIV IMMUNOPATHOGENESIS IN A BELGIAN ACUTE HIV INFECTION COHORT

Jozefien De Clercq

Dissertation submitted to obtain the degree 'Doctor in Health Sciences'
2024-2025

ACHTERGROND

Wanneer hiv-remmers, beter bekend als antiretrovirale therapie (ART), al tijdens de eerste weken van een hiv-infectie (**acute hiv-infectie**) opgestart worden, blijft het immuunsysteem gespaard van progressieve uitputting. Vroege behandeling kan ook de hoeveelheid restvirus die zich in het lichaam bevindt (het hiv-reservoir) verminderen, al kan dit het ontstaan ervan niet volledig voorkomen. Toch blijven bij mensen met hiv soms subtiele verstoringen van het immuunsysteem bestaan. De oorzaken en de timing hiervan zijn nog niet volledig duidelijk. In deze thesis onderzochten we de **impact van een zeer vroege start van ART op het immuunsysteem en het virale reservoir** en de mogelijke relatie tussen beide factoren.

RESULTATEN

Voor dit onderzoek maakten we gebruik van de **Belgische ACS-studie**, waarin 47 hiv-positieve mensen vanaf de acute hiv-infectie langdurig gevolgd werden. Hierbij verzamelden we klinische data, maar ook bloed, hersenvocht en lymfeklier- en darmweefselstalen. Onze resultaten toonden aan dat het starten van ART in deze vroege fase het immuunsysteem helpt zich beter te herstellen en snel leidt tot virale onderdrukking in het bloedplasma. Bovendien toonden we aan dat het **veilig** is om in dit stadium weefselstalen te verzamelen, wat waardevolle informatie oplevert **zonder de behandeling te vertragen** (Hoofdstuk III).

Daarnaast bestudeerden we hoe ontstekingsmarkers in het bloed evolueren na behandeling van acute hiv-infectie. De meeste markers namen af na de start van ART, maar ondanks de vroege behandeling, met een ondetecteerbare virale lading in het plasma, bleef er een **verhoogde ontstekingsactiviteit** aanwezig in vergelijking met hiv-negatieve personen, wijzende op blijvende activatie van het myeloïde immuunsysteem, interferon-signalering en inflammasoomactivatie. We vonden ook dat de **grootte en dynamiek van het hiv-reservoir** samenhangen met specifieke ontstekingsmarkers (Hoofdstuk IV).

Met hoog-dimensionale flowcytometrie ontdekten we duidelijke verschillen

tussen **immuuncellen** van vroeg behandelde hiv-positieve mensen en die van hiv-negatieve mensen. Zo zagen we een verschuiving naar meer gedifferentieerde geheugen T-cellen en **aanhoudende immuunactivatie**. Deze resultaten werden bevestigd op het niveau van genexpressie door middel van CITE-seq analyse (Hoofdstuk V).

Tot slot onderzochten we ontstekingsmarkers in **lymfeklieren en darmbiopten**. Vroege behandeling bleek effectief in het verminderen van de meeste tekenen van lokale ontsteking, maar we zagen toch een verhoogde activiteit van T-cellen in lymfeklieren, evenals een verhoogde interferon-signalering in de darm. Bovendien vonden we in de meeste lymfeklieren van vroeg behandelde mensen nog steeds viraal RNA, zelfs bij volledige onderdrukking van het virus in het plasma (Hoofdstuk VI).

CONCLUSIE

Een gedetailleerde studie van plasma, bloedcellen en lymfeklierweefsels toont aan dat ondanks zeer vroege behandeling, **hiv-positieve personen, verhoogde ontsteking en subtiele verstoringen van het immuunsysteem** blijven ervaren. Deze thesis bracht verschillende verbanden aan het licht tussen bepaalde immuunmarkers en het hiv-reservoir na een acute hiv-infectie. Deze verbanden bieden veelbelovende **aanknopingspunten voor verder onderzoek** naar een mogelijke genezing van hiv. Wat deze bevindingen op lange termijn betekenen voor mensen met hiv moet echter nog verder onderzocht worden.

BELANGRIJKSTE PUBLICATIES

De Clercq J, et al. Benefits of antiretroviral therapy initiation during acute HIV infection. Acta Clin Belg. 2022

De Clercq J, et al. Staging of immuno-virological dynamics during acute HIV infection in a Belgian prospective cohort study. J Virus Erad. 2024

De Clercq J, et al. Longitudinal patterns of inflammatory mediators after acute HIV Infection correlate to intact and total reservoir. Front Immunol. 2024