



What's hot?

사람면역결핍바이러스 감염과 장내세균총: 면역 활성화와 대사 질환과 연관된 마이크로바이옴 연구 고찰

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 감염내과

주은정

Human Immunodeficiency Virus Infection and Gut Microbiota: A Review on Gut Microbiome Associated with Immune Activation and Metabolic Diseases

Eun-Jeong Joo

*Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of
Medicine, Seoul, Korea*

This review provides the complex interaction between human immunodeficiency virus (HIV) infection and gut microbiota. HIV infection exerts chronic effects by impairing the immune system, closely linked with alterations in gut microbiota. While advances in highly active antiretroviral therapy have achieved HIV undetectable in the bloodstream, persistent microbial translocation in the gut microbiota despite antiviral treatment leads to systemic immune activation and chronic inflammation in people living with HIV (PLHIV). There is the need for elucidating which specific microbes and their byproducts that contribute to immune activation and chronic inflammation in PLHIV. Furthermore, gaining a deeper understanding of the connection between HIV infection and metabolic disorders holds significant potential for addressing and managing conditions like premature aging and metabolic diseases. Monitoring alterations in gut microbiota composition shows promise in developing diagnostic markers and therapeutic potential for metabolic disorders in PLHIV. (Korean J Med 2023;98:208-211)

Keywords: HIV; Microbiota; Gastrointestinal microbiome; Metabolic diseases; Metagenome

Received: 2023. 9. 18

Revised: 2023. 9. 27

Accepted: 2023. 9. 28

Correspondence to Eun-Jeong Joo, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-8533, Fax: +82-2-2001-1596, E-mail: iamjoo@hanmail.net

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

사람의 장내에는 다양한 종류의 세균이 공생하며, 이들은 주로 대장에서 미생물 군집(microbiota)의 형태로 존재한다. 이러한 장내 미생물은 소화와 영양 흡수에 주로 기여하며 장기적으로 면역, 대사, 감염에도 영향을 미친다[1]. 미생물 군집이 인체의 건강에 미치는 영향을 분석하는 연구로서 이전에는 16 rRNA 분석법에 기반한 환경 속 미생물을 식별하는 미생물 군집 연구가 일반적이었다면, 2010년대 전후에는 미생물 군집의 유전자(gene)와 유전체(genome)뿐만 아니라 숙주의 환경에서 만들어 내는 생성물까지도 포함하는 인체 마이크로바이옴(microbiome) 연구로까지 확대되고 있다. 인체 마이크로바이옴을 기반으로 한 질병과 건강에 미치는 영향에 대한 연구가 중요한 성과를 거두며, 이로써 지금까지 치료가 극도로 어려웠던 난치성 질환을 치료할 수 있는 혁신적인 기술로 많은 기대를 모으고 있다.

사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염은 인체의 면역 시스템을 손상시키는 만성 난치성 바이러스 감염으로 장내 미생물 군집에 영향을 미치고, 이로 인해 대사 질환과 관련된 여러 가지 영향이 나타날 수 있다[2]. HIV 관련 마이크로바이옴 연구는 HIV 감염 감수성, HIV 환자의 질병 진행 속도와 치료 후 면역 회복 정도, HIV 병태생리 중 하나인 만성적인 염증 등 다양한 영역에서 연구되고 있다. 이번 종설에서는 HIV 감염과 장내세균총의 변화, 감염인의 만성 질환에 대해 살펴보고자 한다.

본론

HIV 초감염과 장관면역, 장내세균총의 변화

급성 바이러스 감염인 코로나19의 경우 초기에는 뚜렷한 *Bacteroides* 감소가 관찰되나, 회복 단계에서는 빠르게 *Bacteroides* 집락이 증가하여 장내 세균 다양성이 다시 회복되는 경향이 있다고 보고되었다[3]. 특히 SARS-CoV-2 RNA가 음성 전환 후, 바이러스가 체내에 더 이상 존재하지 않는 상태에서는 장내세균총에 미치는 영향은 없는 것으로 확인되었다[4]. 대부분의 바이러스 감염은 급성기 감염을 거쳐서 면역 획득 후 자연 소실되지만, HIV 감염은 HIV 항원 특이적 면역 형성에 실패하면서 만성 감염으로 이행하는 특징을 가지고 있다. HIV 바이러스는 하부 직장과 대장의 장내상피세포와 1차면역 제거

의 실패로 초기 감염 형태로 인체 내 정착하여, 장내림프절과 혈관을 따라 전신 감염으로 전파되는 경로를 가지고 있다. 따라서 초기 감염과 만성 감염 과정에는 장내세균총의 변화와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 급성 HIV 감염에서는 HIV에 비(非)특이적인(non-specific) 특징으로 장내 미생물이 다양(richness)해지는 조성 변화(composition change)를 보인다. 만성 감염으로 진행하면서 *Akkermansia*, *Anaerovibrio*, *Bifidobacterium* 및 *Clostridium*의 수가 감소하는 HIV에 특이적인 장내 세균 변화를 보이는데, 이러한 미생물 변화는 만성 염증과 대사 장애와 관련이 있다[5].

HIV 감염인의 조기 노화

HIV 감염은 1996년부터 시작된 고강도 항레트로바이러스 치료(highly active antiretroviral therapy, HAART) 발전에 힘입어, 치료 1-3개월 만에 혈액 내 미검출 상태로 음성 전환되어 만성 감염의 경과를 취하게 되며, 일반인의 삶의 질과 비교하여 생존율에 별다른 차이가 없다. 그러나 HIV 감염으로 초래되는 만성 염증과 면역 활성화(immune activation)는 “염증노화(inflammaging)”의 형태로 삶의 질에 큰 영향을 미치는 일종의 조기 노화(premature ageing)가 발생하며, 이로 인한 만성 질환을 경험하는 HIV 감염인이 늘고 있다[6]. 유럽에서 시행한 MARK-AGE 연구에서는 생물학적 나이를 측정하는 과정에서 HIV 감염자들이 일반인들에 비해 13살 이상 빨리 노화가 진행되는 것으로 확인되었다[7]. 이러한 조기 노화의 원인으로는 항바이러스 치료제로 인한 텔로미어 소모(telomere attrition)와[8] 미토콘드리아 기능 이상(mitochondrial dysfunction)이 의심되지만[9], 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않았다. 마이크로바이옴 영역에서는 HIV 감염이 장내 세균 조성을 변화시키고, 궁극적으로 장내 세균의 대사와 면역 조절 기능에 영향을 주는데, 장내 미생물 불균형(dysbiosis)으로 초래된 면역 활성화와 만성 염증이 HIV 감염인의 조기 노화와 관련되어 있는지 분석하는 다양한 미생물 군집 연구가 진행 중이다[10].

HIV 감염인의 비감염성 대사 질환 증가와 마이크로바이옴 연구 필요성

비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver)은 대사 증후군(metabolic syndrome)과 함께 국내 유병 인구가 증가하고 있는 대표적인 대사 질환으로, 심혈관 질환, 당뇨병과 암 발생

을 증가시킨다. HIV 감염인에서도 비알코올성 지방간은 현저히 증가하고 있고, 이로 인해 당뇨병과 심혈관 질환의 발생 위험이 높아지고 있다[11,12]. HIV 감염인에서 증가하고 있는 대사 질환은 앞서 설명한 면역 활성화와 만성 염증이 공통적인 원인으로 지적되지만, 장내세균총의 변화와도 밀접한 관련이 있다. 국내 건강한 일반인을 대상으로 비알코올성 지방간을 분석한 코호트 연구에서는 장내 미생물 조성이 담즙산 생합성 경로를 조절하며, 상기 기능에 이상이 생김으로써 지방간의 지속성에 영향을 미친다고 발표되었다[13]. 또한 만성 B형 간염에서도 장내세균총의 변화와 지질대사가 서로 상호작용함을 시사하는 연구 결과가 있다[14]. 이러한 연구들을 통해 HIV 감염자에서 지방간 증가 역시 장내세균총의 변화와 밀접한 연관이 있을 것으로 추정된다. HIV 관련 장내세균총 연구는 주로 남성과 남성 사이의 항문 성관계와 관련이 있는 특정 세균의 변화에 중점을 두었지만, 최근의 연구에서는 HIV와 연관된 미생물 특성이 염증 표지자 변화를 포함하여 만성 질환, 대사 질환 발생과 다양한 측면에서 연관되어 있음을 보고하고 있다[15,16]. 다만 HIV 감염인의 지방간 발생에 정확히 어떤 미생물과 그 부산물이 영향을 미치는지에 대한 명확한 연구가 아직 부족하다.

결 론

장내세균총이 인체의 각 기능에 미치는 영향들은 소화 흡수와 관련된 것은 물론, 장기관의 세포 증식 조절과 장관에서의 면역작용과 개체의 보호, 그리고 비만과 지질대사에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. “오믹스(omics)”란 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics), 대사체학(metabolomics) 및 전사체학(transcriptomics) 등, 접미사 “-omics”로 끝나는 다양한 생물학 집합체를 뜻한다. HIV 감염은 장내 미생물 조성을 변화시켜 미생물 전위와 면역 활성화가 지속적으로 일어나며, 이런 변화는 장내세균총의 면역과 대사 기능에 영향을 주어 HIV 감염인의 만성 질환으로 이어지고 있다. 다양한 오믹스 기술과의 결합을 통해 HIV 감염과 관련된 마이크로바이옴 특성 및 미생물 생태계 작동 기전 분석이 가능해지게 된다면, HIV 감염자들을 대상으로 비감염성 합병증을 관리하는 대안적인 치료 전략으로 활용될 수 있을 것이다.

중심 단어: 사람면역결핍바이러스; 장내세균총; 마이크로바이옴; 대사 질환; 메타게놈

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All contributions are to Eun-Jeong Joo.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

REFERENCES

1. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut* 2021;70:1174-1182.
2. Bourgi K, Wanjalla C, Koethe JR. Inflammation and metabolic complications in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:371-381.
3. Kim HN, Joo EJ, Lee CW, et al. Reversion of gut microbiota during the recovery phase in patients with asymptomatic or mild COVID-19: longitudinal study. *Microorganisms* 2021;9:1237.
4. Park SK, Lee CW, Park DI, et al. Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples from patients with asymptomatic and mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1387-1394.e2.
5. Rocafort M, Noguera-Julian M, Rivera J, et al. Evolution of the gut microbiome following acute HIV-1 infection. *Microbiome* 2019;7:73.
6. Lagathu C, Cossarizza A, Béréziat V, Nasi M, Capeau J, Pinti M. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV: potential mechanisms and biomarkers. *AIDS* 2017;31 Suppl 2:S105-S119.
7. De Francesco D, Wit FW, Bürkle A, et al. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts? *AIDS* 2019;33:259-268.
8. Rodríguez-Centeno J, Esteban-Cantos A, Montejano R, et al. Effects of tenofovir on telomeres, telomerase and T cell ma-

- turational subset distribution in long-term aviraemic HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:1125-1132.
9. Schank M, Zhao J, Moorman JP, Yao ZQ. The impact of HIV- and ART-induced mitochondrial dysfunction in cellular senescence and aging. *Cells* 2021;10:174.
10. Tincati C, Merlini E, Ancona G, Marchetti G. Biomarkers of aging in HIV: inflammation and the microbiome. *Eur Geriatr Med* 2019;10:175-182.
11. Han WM, Apornpong T, Su Lwin HM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis as predictors of new-onset diabetes mellitus in people living with HIV: a longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis* 2023 Jul 21 [Epub]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad433>.
12. Park S, Park SY, Lee E, Kim TH, Lee E. The role of age in sub-clinical atherosclerosis in Asian people living with human immunodeficiency virus. *Infect Chemother* 2022;54:308-315.
13. Kim HN, Joo EJ, Cheong HS, et al. Gut microbiota and risk of persistent nonalcoholic fatty liver diseases. *J Clin Med* 2019;8:1089.
14. Joo EJ, Cheong HS, Kwon MJ, Sohn W, Kim HN, Cho YK. Relationship between gut microbiome diversity and hepatitis B viral load in patients with chronic hepatitis B. *Gut Pathog* 2021;13:65.
15. Li SX, Armstrong A, Neff CP, Shaffer M, Lozupone CA, Palmer BE. Complexities of gut microbiome dysbiosis in the context of HIV infection and antiretroviral therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:600-611.
16. Vujkovic-Cvijin I, Sortino O, Verheij E, et al. HIV-associated gut dysbiosis is independent of sexual practice and correlates with noncommunicable diseases. *Nat Commun* 2020;11:2448.