1. Старение = длина теломер, метилирование ДНК

Существуют четыре основных молекулярных “признака старения”: геномная нестабильность, истощение теломер, эпигенетические изменения и потеря протеостаза (Лопес-Отин, Бласко, Партридж, Серрано и Кромер, 2013). [6]

Различные исследования подтверждают, что уменьшение средней длины теломер и накопление их ультракоротких вариантов с возрастом является основой клеточного старения человеческого организма [4; 8; 1] 27 из 3 источника, в свою очередь метилирование ДНК, вероятно, является наиболее изученным эпигенетическим изменением при старении и используется для прогнозирования хронологического возраста тканей человека и отдельных людей (Hannum et al., 2013; Horvath, 2013), (Horvath, 2013) (Weidner et al., 2014) (Yuan et al., 2015), [6]

Важно отметить, что с использованием мышиных моделей, у которых отсутствует активность теломеразы, показано, что короткие теломеры ухудшают регенеративную способность тканей, приводя к потере тканевого гомеостаза и дегенеративным заболеваниям [38-41]. Аналогичным образом, люди с критически короткими теломерами из-за мутаций в теломеразе также демонстрируют нарушенную способность к регенерации и подвергаются более высокому риску развития дегенеративных заболеваний как в тканях с низкой пролиферацией (легкие, почки), так и в тканях с высокой пролиферацией (костный мозг, кожа) [42]. [3]

Различные типы при этом клеток по-разному восприимчивы к возрастным изменениям, (Rivera-Munoz et al., 2007; Shih & Krangel, 2013). [6] потому важно изучать и рассматривать конкретный интересующий пул клеток.

В частности, в экспериментах на мышах показано, что дисфункциональные теломеры в клетках ATII легких приводят к потере жизнеспособности этих клеток и индукции фиброза [44][3], пролиферативный потенциал гемопоэтических клеток человека (38) так же коррелирует с длиной их теломер. Более того, дисфункция теломер ухудшает функцию мезенхимальных клеток-предшественников и влияет на экспрессию различных цитокинов (27).[11]

Уровни метилирования ДНК в ГСК и зрелых лейкоцитах (и других тканях) глобально снижаются с возрастом мышей или человека (Bjornsson et al., 2008; Fuke et al., 2004; Taiwo et al., 2013). Сообщалось о возрастных изменениях в метилировании ДНК в ряде типов иммунных клеток человека, включая моноциты и Т-клетки CD4+ и CD8 + (Дозморов, Койт, Максимович-Маккиннон и Савалха, 2017; Рейнольдс и др., 2014; Церель и др., 2015; Чжао и др., 2016). Хотя метилирование ДНК на глобальном уровне снижается с возрастом, отдельные участки гиперметилируются (Beerman et al., 2013; Horvath et al., 2012; Taiwo et al., 2013). Гиперметилирование ключевых генов, таких как ген IL-7Ra и другие гены сигнального пути IL-7, наблюдалось как в мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMC), так и в отсортированных CD8+ Т-клетках (Ucar et al., 2017). Это репрессивное гиперметилирование обеспечивает молекулярное объяснение, по крайней мере, некоторой дисфункции CD8 + Т-клеток, наблюдаемой в пожилом возрасте,(Kim, Hong, Dan, & Kang, 2006; Kim, Hwang, Kim, & Kang, 2007) (Schluns, Kieper, Джеймсон и Лефрансуа, 2000). [6]

1. Инфекции -> старение путем… (критерии метилирование и длина теломер)

Известно, что инфекционные (Sars-cov, HBV и ВГС, сопутствующие ВИЧ или фиброзу печени) заболевания истощают регенеративный потенциал тканей и длину тепломерных участков хромосом, а также связаны с ускорением старения с при измерении DNAm. [11, 16–18]. [3] [5]

Например, исследованиями подтверждено, что ВИЧ-инфекция ускоряют эпигенетические часы 32,33 [7]. [8], [5]

Механизм может быть объяснен следующим образом: ВИЧ-инфекция стимулирует активацию клеточного иммунитета [40], что приводит к воспалительному состоянию, связанному с эпигенетическими изменениями, которые определяют ускорение старения, РНК патогена оказывает повреждающее действие на эпигоном иммунной клетки хозяина [7].

1. Длина теломер, метилирования – тяжесть заболевания = состояние ИС

Уровень старения организма изменения хроматина, т.е. состояние теломер и степень метилирования ДНК коррелирует с тяжестью заболевания, что подтверждается множеством исследований [3] [14, 15]. [2] [3]. и может быть связан с состоянием ИС организма. [6]

Рассмотрим на примере SARS-CoV-2.

Имеются данные, что молекулярные механизмы, лежащие в основе старения организма, возможно, влияют на исход инфекции SARS-CoV-2, увеличивая летальность. Одним из таких молекулярных событий, лежащих в основе старения, является прогрессирующее укорочение теломер на протяжении всей жизни, что, среди прочего, может привести к истощению пролиферативного потенциала стволовых клеток и иммунных клеток [25–27]. [3] Потенциальный механизм связан с влиянием динамики длины теломер на старение иммунной системы [[24]] и потенциальной ролью старения в тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [[3],[4],[25]]. При заражении лица с более коротким LTL до заражения потенциально будут обладать меньшей пролиферативной способностью в популяции Т-клеток, необходимой для эффективного ответа на SARS-CoV2, в сочетании со сниженным лимфопоэзом после заражения [[9],[26]]. Лица с более коротким LTL также потенциально могут уже содержать более высокую долю стареющих Т-клеток, уменьшая количество функциональных клеток, способных реагировать на инфекцию [[25]]. Кроме того, известно, что стареющие клетки приобретают провоспалительный фенотип, выделяя высокие уровни цитокинов, которые могут еще больше стимулировать воспаление у пациентов с COVID-19 [[25]]. Наши результаты также согласуются с предыдущими исследованиями, показывающими, что более короткий LTL увеличивает риск неблагоприятного исхода при других инфекциях [[27],[28]]. [9] [9]

Вторым молекулярным маркером старения являе6тся степень метилирования ДНК в различных локусах. Так, паттерны DNAm в иммунных клетках могут обеспечивать сигнатуру тяжелой формы COVID-19, представленную несбалансированной эпигенетической гармонизацией программ воспаления и транскрипции генов IFN, о которых сообщалось в различных исследованиях экспрессии генов SARS-CoV-2.10-12 Эти данные подтверждают гипотезу о том, что SARS-CoV-2 изменяет эпигеном иммунных клеток в 2-кратной волне путем импринтинга отключения IFN программы транскрипции и внедрение неограниченного иммунного ответа, тренируемого воспалительными цитокинами, приводящего к тяжелой форме COVID-19. [7]

1. Протекторы метилирования и длины теломер

Оглядываясь на влияние инфекционных заболеваний на состояние молекулярных механизмов старения ИС, возникает вопрос о наличие протекторов метилирования и укорочения хромосом.

Стратегии активации теломеразы замедляют старение и связанные с возрастом патологии [50], [3] (Bodnar et al., 1998). (Armanios et al., 2007; Blasco et al., 1997; Garcia-Cao et al , 2006; Эррера и др., 1999; Митчелл и др., 1999; Цакири и др., 2007; Вуллиами и др., 2001; Ямагучи и др., 2005). [10] а также оказывают терапевтический эффект при заболеваниях, связанных с короткими теломерами [44], возникает соблазн предположить, что такая терапия активации теломеразы может улучшить некоторые тканевые патологии [51] после преодоления вирусной инфекции. [3]

Другими активными веществами, задерживающими старение являются рапамицин - средство, снижающего активность киназы mTOR (Harrison et al., 2009). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19587680/> [10]

И IL-6 и IGF-1. Было продемонстрировано, что в линиях клеток IL-6 и IGF-1 повышают активность теломеразы посредством AKT-опосредованного фосфорилирования hTERT без изменения экспрессии hTERT на уровне мРНК или белка (33), что указывает на то, что этот механизм может применяться для поддержания TL. [11]

Недавняя работа Фахи и его коллег [39] показали, что эпигенетический возраст можно обратить вспять с помощью клинического протокола, направленного на регенерацию тимуса, и что это изменение сохранялось после прекращения лечения (Horvath [4], Фенотип [36], Ханнум [3], и GrimAge [37]) [5]

Благодаря растущей области открытия эпигенетических лекарств (Tough, Tak, Tarakhovsky, & Prinjha, 2016), есть надежда, что юношеский иммунитет может быть восстановлен в пожилом возрасте. [6]

1. Дальнейшие исследованя

Таким образом, наши результаты вышеизложенных исследований поощряют дальнейшее изучение потенциальной причинной связи TL с неблагоприятными исходами инфекционных заболеваний. Между тем необходимо выяснить биологические механизмы, посредством которых более короткий LTL может увеличить риск неблагоприятных исходов инфекций, посредством исследований на различных популяциях. Так же необходимо проделать дополнительную работу в этой области, чтобы действительно подтвердить причинную роль каждого из изменений хроматина, рассмотренных выше, причем конечной целью в этом контексте является сохранение иммунитета, а не увеличение продолжительности жизни как таковой.

Список литературы

1. Visvikis-Siest, S. The future of telomere length in personalized medicine / S. Visvikis-Siest – Text : direct // Frontiers in Bioscience. 2018. Vol. 23. № 9. – P. 1628-1654.

2. И.в, М. ДЛИНА ТЕЛОМЕР, ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2022. Т. 24. № 4. – С. 84-89.

3. Sanchez-Vazquez, R. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease // Aging (Albany NY). 2021. Т. 13. № 1. – С. 1-15.

4. Smirnova, T. [Telomere length in the population of long-lived persons of North-West region of Russia] // Tsitologiia. 2012. Т. 54. – С. 439-45.

5. DNA Methylation and Immune Cell Markers Demonstrate Evidence of Accelerated Aging in Patients with Chronic Hepatitis B Virus or Hepatitis C Virus, with or without Human Immunodeficienct Virus Co-infection | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic. – URL: https://academic.oup.com/cid/article/73/1/e184/5904184?login=false (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

6. Epigenomic drivers of immune dysfunction in aging - Keenan - 2019 - Aging Cell - Wiley Online Library. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acel.12878 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

7. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood reveals an epigenetic signature associated with severe COVID-19 | Journal of Leukocyte Biology | Oxford Academic. – URL: https://academic.oup.com/jleukbio/article/110/1/21/6884634?login=false (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

8. Intercellular telomere transfer extends T cell lifespan | bioRxiv. – URL: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.09.331918v1.abstract (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

9. Shorter leukocyte telomere length is associated with adverse COVID-19 outcomes: A cohort study in UK Biobank - eBioMedicine. – URL: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00278-4/fulltext (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

10. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer | EMBO Molecular Medicine. – URL: https://www.embopress.org/doi/full/10.1002/emmm.201200245 (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.

11. Telomere length is positively associated with the expression of IL‑6 and MIP‑1α in bone marrow mesenchymal stem cells of multiple myeloma. – URL: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.6885?text=fulltext (дата обращения: 08.11.2023) – Текст: электронный.