1. Старение = длина теломер, метилирование ДНК
2. Инфекции -> старение путем… (критерии метилирование и длина теломер)
3. Длина теломер, метилирования – тяжесть заболевания = состояние ИС
4. Протекторы метилирования и длины теломер

<https://cyberleninka.ru/article/n/dlina-telomer-tyazhest-techeniya-koronavirusnoy-infektsii-i-prezhdevremennoe-starenie-obzor-literatury>

ДЛИНА ТЕЛОМЕР, ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) [1]

Появились работы, доказывающие, что степень тяжести течения заболевания связана с биологическим возрастом пациентов, а не с календарным [3]. Также имеются исследования, установившие связь ускоренного старения и тяжести течения новой коронавирусной инфекции [3]. Одновременно с этим предполагается, что укорочение длины теломер у пациентов, перенесших COVID-19, может привести к снижению общей продолжительности жизни населения на 3-9 лет в различных странах [5].  
Существует большое количество различных исследований, доказывающих, что уменьшение средней длины теломер и накопление их ультракоротких вариантов с возрастом является основой клеточного старения человеческого организма [11, 12, 13].

Следует отметить, что подробные данные о связи тяжести протекания COVID-19 с длиной теломер, наличием их коротких вариантов и скоростью их укорочения у мужчин и женщин, приведены в научной работе Sanchez-Vazquez R. с соавторами, опубликованной в январе 2021 года в журнале Aging [14, 15].

Теломерная ДНК, состоящая из повторов -TTAGGG-, входит в семейство полигуанозиновых (G-богатых) ДНК-олигонуклеотидов, обладающих противовоспалительной активностью [18; 19]. Укорочение теломер лежит в основе прогрессирующего распада противовоспалительного внеклеточного резервуара теломерной ДНК, который у молодых людей подавляет провоспалительную активность митохондриальной ДНК. Высвобождение последней является естественным механизмом ответа на повреждение клеток и в настоящее время считается основным локальным и системным триггером воспаления [8, 11, 12, 20]. Из-за возрастного укорочения теломер у пожилых людей количество внеклеточной теломерной ДНК также снижается и частично замещается провоспалительными гибридами ДНК/РНК. Это возрастное несоответствие у пожилых людей способствует развитию гипервоспаления. Дальнейшие исследования механизмов взаимодействия внеклеточной ДНК (на примере митохондриальной ДНК и теломерной ДНК) могут помочь понять связь между старением, воспалением и патогенезом COVID-19.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835063/>

В этой связи наше внимание привлек тот факт, что распространенным исходом инфекции SARS-CoV-2, по-видимому, является индукция фиброзоподобных фенотипов в легких и почках, что позволяет предположить, что вирусная инфекция, возможно, истощает регенеративный потенциал тканей [11, 16–18].

В отличие от гриппозной инфекции, которая вызывает высокую смертность у младенцев [19–24], инфекция SARS-CoV-2 вызывает низкую смертность у младенцев или детей, но приводит к прогрессивному увеличению смертности с увеличением возраста, достигая 15% смертности у лиц старше 80 лет (см. https://covid19.isciii.es/ для данных о смертности в Испании). Эти данные свидетельствуют о том, 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].

Мы показали, используя мышей с дефицитом теломеразы с критически короткими теломерами, что коротких теломер достаточно, чтобы ослабить способность стволовых клеток к регенерации различных тканей, включая кожу, головной и костный мозг [38-41]. У людей мутации в теломеразе или теломер-связывающих белках также могут приводить к очень коротким теломерам и появлению патологий, характеризующихся потерей регенеративной способности тканей и наличием фиброза в легких, печени или почках, а также атрофией кишечника и аплазией костного мозга [42].

В частности, ранее мы продемонстрировали, что короткие или дисфункциональные теломеры лежат в основе легочного фиброза на мышиных моделях заболевания [43]. В частности, индукции дисфункции теломер, особенно в альвеолярных клетках II типа (ATII), путем удаления важного белка, защищающего теломеры в этих клетках, TRF1, достаточно для индуцирования прогрессирующего и летального фенотипа легочного фиброза у мышей, который сопровождается индукцией повреждения теломерной ДНК, гибели клеток и старения [43]. Эти результаты демонстрируют, что дисфункциональные теломеры в клетках ATII легких приводят к потере жизнеспособности этих клеток и индукции фиброза. Также в подтверждение этой идеи мы продемонстрировали, что методы лечения, направленные на удлинение теломер, такие как генная терапия теломеразой с использованием аденоассоциированных векторов (AAV9-TERT), могут остановить прогрессирование легочного фиброза, связанного с короткими теломерами, на мышиных моделях заболевания путем увеличения длины теломер в клетках ATII, а также их пролиферативного потенциала [44], демонстрируя таким образом важность достаточно длинных теломер для обеспечения регенерации тканей.

Таким образом, здесь мы решили оценить, коррелирует ли длина теломер у пациентов с COVID-19 с развитием более тяжелых патологий COVID-19. Мы измерили длину теломер в лимфоцитах периферической крови пациентов с COVID-19 в возрасте от 29 до 85 лет. Мы обнаружили, что укорочение теломер связано с повышенной тяжестью заболевания. Лица с более низкими процентилями длины теломер и более высокими процентилями коротких теломер имеют более высокий риск развития тяжелых патологий COVID-19. В этом исследовании приняли участие в общей сложности 89 пациентов (61 женщина и 28 мужчин в возрасте от 29 до 85 лет) из полевого госпиталя IFEMA, расположенного в связи с чрезвычайной ситуацией в Мадриде, Испания. Все эти образцы были переданы в БиоБанк CNIO, что позволяет использовать их для биомедицинских анализов в соответствии с требованиями действующего законодательства Испании.

Данные COVID-19 по всему миру показывают, что у пациентов старших возрастных групп наблюдается более высокая тяжесть заболевания и более высокая смертность. У пациентов мужского пола также наблюдается более высокая смертность, чем у пациентов женского пола (см. Отслеживание данных по COVID-19 с разбивкой по полу, доступное по адресу: http://globalhealth5050.org/covid19). Это позволяет предположить, что молекулярные механизмы старения, возможно, усугубляют патологические последствия заражения вирусом SARS-CoV-2. Укорочение теломер и накопление повреждений ДНК, образующихся в результате коротких теломер, было предложено в качестве одного из основных признаков старения [27]. В частности, известно, что короткие теломеры приводят к хромосомной нестабильности и потере жизнеспособности клеток путем индуцирования репликативного старения и / или апоптоза [26]. Важно отметить, что с использованием мышиных моделей, у которых отсутствует активность теломеразы, мы и другие показали, что короткие теломеры ухудшают регенеративную способность тканей, приводя к потере тканевого гомеостаза и дегенеративным заболеваниям [40]. 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].

Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 поражает различные типы клеток в организмах, включая регенеративные типы клеток, такие как альвеолярные клетки II типа (ATII) в легких [8–13, 49], здесь мы предполагаем, что у людей с короткими теломерами нарушен регенеративный ответ на инфекцию SARS-CoV-2, что приводит к более тяжелым и прогрессирующим патологиям, таким как фиброзоподобные патологии в легких, почках или печени.

Чтобы решить эту проблему, мы измерили длину теломер в общей сложности у 89 пациентов с диагнозом COVID-19 в диапазоне от легкой до острой формы заболевания. Как и ожидалось, мы обнаружили, что длина теломер уменьшается с возрастом, причем у женщин теломеры длиннее, чем у мужчин в разных возрастных группах, что может объяснить, почему заболевание COVID-19 протекает тяжелее у мужчин, чем у женщин. Интересно, что мы также обнаружили, что у пациентов с более тяжелой формой патологии COVID-19 теломеры короче в разном возрасте по сравнению с пациентами с более легкой формой заболевания. Действительно, пациенты с более низким процентилем длины теломер также имеют значительно более высокие показатели тяжести.

Эти результаты демонстрируют, что молекулярные признаки старения, такие как наличие коротких теломер, могут влиять на тяжесть патологий COVID-19. Поскольку короткие теломеры могут удлиняться теломеразой, и нами было показано, что стратегии активации теломеразы замедляют старение и связанные с возрастом патологии [50], а также оказывают терапевтический эффект при заболеваниях, связанных с короткими теломерами, таких как фиброз легких [44], возникает соблазн предположить, что такая терапия активации теломеразы может улучшить некоторые тканевые патологии, оставшиеся у пациентов с COVID-19, такие как фиброзоподобные патологии у легкие [51] после преодоления вирусной инфекции.

<https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00278-4/fulltext>

В исследовании 6775 участников с положительным тестом на SARS-CoV-2 (включающем 500 000 участников UKB) мы показали, что лица с более коротким LTL, оцененным за несколько лет до заражения SARS-CoV-2, имели более высокий риск неблагоприятных исходов COVID-19, даже после корректировки на несколько установленных факторов риска COVID-19, включая возраст. Это открытие позволяет предположить, что более короткий LTL, вероятно, независимо связан с госпитализацией и тяжестью COVID-19. Таким образом, наши результаты поощряют дальнейшее изучение потенциальной причинной связи TL с неблагоприятными исходами COVID-19.

Биологические механизмы, посредством которых более короткий LTL может увеличить риск неблагоприятных исходов инфекции SARS-CoV-2, еще предстоит выяснить. 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]]. Хотя мы измерили TL в лейкоцитах, мы считаем, что эти результаты, вероятно, отражают TL внутри Т-клеток в этом сценарии, хотя для подтверждения этого потребуются дальнейшие исследования. 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]].

необходимы дальнейшие исследования в других популяциях.

В заключение, в крупнейшем на сегодняшний день исследовании мы приводим доказательства того, что меньший LTL связан с более высоким риском неблагоприятных исходов COVID-19, независимо от нескольких основных факторов риска COVID-19.

<https://www.embopress.org/doi/full/10.1002/emmm.201200245>

Недавно значительная задержка старения у взрослых животных была впервые достигнута с помощью фармакологического вмешательства на основе рапамицина, средства, снижающего активность киназы mTOR (Harrison et al., 2009). Исходя из возраста, при котором смертность составляет 90%, прием рапамицина привел к увеличению на 14% у самок и на 9% у самцов. Эффект наблюдался на трех независимых испытательных площадках у генетически гетерогенных мышей, выбранных во избежание влияния генотипа на восприимчивость к заболеванию. Характер заболевания мышей, получавших рапамицин, не отличался от такового у контрольных мышей. В отдельном исследовании рапамицин, который давали мышам в возрасте 270 дней, также увеличивал выживаемость как у самцов, так и у самок, основываясь на промежуточном анализе, проведенном вблизи медианной точки выживаемости. Рапамицин может продлевать продолжительность жизни за счет отсрочки смерти от рака, замедления механизмов старения или за счет того и другого. Насколько нам известно, это первые результаты, демонстрирующие роль передачи сигналов mTOR в регуляции продолжительности жизни млекопитающих, а также фармакологическое продление продолжительности жизни у представителей обоих полов. Эти результаты имеют значение для дальнейшей разработки вмешательств, нацеленных на mTOR, для лечения и профилактики возрастных заболеваний. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19587680/>

Теломераза придает неопределенный пролиферативный потенциал культивируемым клеткам in vitro благодаря своей способности удлинять концы хромосом, предотвращая таким образом критическую эрозию теломер, связанную с делением клеток, и активацию стойкой реакции повреждения ДНК (Bodnar et al., 1998). Теломераза также действует как ген долголетия в контексте организма, предотвращая преждевременное истощение теломер, как показано как у мышей с дефицитом теломеразы, так и при заболеваниях человека из-за мутаций в компонентах теломеразы, которые страдают от преждевременной дисфункции стволовых клеток взрослого человека и снижения продолжительности жизни из-за ускоренных темпов укорочения теломер даже в первом поколении (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).

Благодаря своей способности обеспечивать неограниченный пролиферативный потенциал, сверхэкспрессия обратной транскриптазы теломеразы (TERT) является общей чертой рака человека и может увеличивать заболеваемость раком в контексте классического трансгенеза TERT у мышей (Artandi et al, 2002; Canela et al, 2004; Gonzalez-Suarez et al, 2001; McKay et al, 2008; Rafnar et al, 2009).

В заключение мы приводим принципиальные доказательства возможности проведения омолаживающих вмешательств у взрослых / старых млекопитающих. У пожилых организмов накапливаются повреждения ДНК, полученные из теломер, и мы показываем, что возможно восстановить или отсрочить накопление повреждений этого типа с помощью генной терапии теломеразой. Это имеет прямые последствия для здоровья пожилых организмов, включая увеличение средней и максимальной продолжительности жизни

[https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.6885?text=fulltext#](https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.6885?text=fulltext)

Было продемонстрировано, что в линиях клеток MM 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 МСК также могут применять этот механизм для поддержания своего TL в микроокружении, богатом воспалительными цитокинами, такими как IL-6.

Предыдущие исследования показали, что пролиферативный потенциал гемопоэтических клеток человека (38) и фибробластов человека (23) коррелирует с длиной их теломер. Аналогичным образом, также была предложена корреляция между ростом МСК и длиной теломер (39). Более того, дисфункция теломер ухудшает функцию мезенхимальных клеток-предшественников и влияет на экспрессию различных цитокинов (27). Наши данные о положительной корреляции IL-6 и MIP-1α с длиной теломер в ММ-МСК подчеркивают, что длина теломер влияет на экспрессию цитокинов в ММ-МСК, благодаря чему ММ-МСК способствуют развитию ММ.

Таким образом, в настоящем исследовании авторы обнаружили, что MM-MSC демонстрируют более длинные теломеры и более высокую экспрессию IL-6 и MIP-1α, а длина теломер положительно коррелирует с экспрессией IL-6 и MIP-1α. Эти результаты показали, что МСК в БМ могут быть вовлечены в патогенез ММ и связанных с ММ заболеваний костей.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acel.12878>

Недавно эти молекулярные изменения были рационализированы и стали четырьмя основными “признаками старения”: геномная нестабильность, истощение теломер, эпигенетические изменения и потеря протеостаза (Лопес-Отин, Бласко, Партридж, Серрано и Кромер, 2013).

Изменение паттернов метилирования ДНК, вероятно, является наиболее изученным эпигенетическим изменением при старении и использовалось для прогнозирования хронологического возраста тканей человека и отдельных людей (Hannum et al., 2013; Horvath, 2013), или, возможно, более точно “биологического возраста”, на который влияют клинические параметры и параметры окружающей среды, включая показатель здоровья и ожидаемой продолжительности жизни. Прогнозы были сделаны на основе гетерогенных тканей, таких как ткани легких, печени и головного мозга, а также мононуклеарных клеток цельной крови и периферической крови и изолированных CD4+ Т-клеток, моноцитов и В-клеток (Horvath, 2013). Примечательно, что хронологический возраст можно предсказать всего по 3 сайтам CpG-динуклеотида в крови человека (Weidner et al., 2014). Учитывая клеточную гетерогенность во многих из этих образцов и особые изменения, происходящие в составе клеток крови с возрастом, были разработаны вычислительные методы для учета возрастных изменений пропорций клеток (Yuan et al., 2015), но это все еще не позволяет пролить свет на эпигенетические изменения в конкретных типах клеток. Учитывая описанные выше дифференциальные эффекты старения в различных клеточных линиях, это, по-видимому, важно для полного понимания эпигенетических механизмов, лежащих в основе внутренней дисфункции иммунных клеток (трудности интерпретации исследований всего эпигенома в гетерогенных популяциях более подробно обсуждаются в ref. Birney, Smith, & Greally, 2016).

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), и многие из этих изменений проявляются быть специфичным для типа клеток (Reynolds et al., 2014; Tserel et al., 2015). Хотя метилирование ДНК на глобальном уровне снижается с возрастом, отдельные участки гиперметилируются, особенно участки, которые являются мишенями репрессорного комплекса polycomb 2 (PRC2) (Beerman et al., 2013; Horvath et al., 2012; Taiwo et al., 2013), комплекса, в первую очередь известного тем, что придает репрессивную метку гистонов H3K27me3, но также известно, что он непосредственно вызывает ДНК метилирование посредством привлечения ферментов ДНК-метилтрансферазы (DNMT) (Vire et al., 2006). 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, поскольку сниженная экспрессия IL-7Ra в пожилых CD8 + Т-клетках (Kim, Hong, Dan, & Kang, 2006; Kim, Hwang, Kim, & Kang, 2007) не позволяет этим клеткам реагировать на критический фактор выживания IL-7 (Schluns, Kieper, Джеймсон и Лефрансуа, 2000).

Как было резюмировано выше, нет сомнений в том, что старение связано как с изменениями частоты встречаемости и функции иммунных клеток, так и с набором изменений хроматина в типах иммунных и неиммунных клеток. Определить причинно-следственную связь между этими двумя явлениями несколько сложнее. Изменения хроматина, наблюдаемые с возрастом, могут приводить к клеточной дисфункции, или, альтернативно, клеточная дисфункция может вызывать изменения хроматина, или, возможно, и то, и другое (см. Рисунок 3). Очевидно, что различные типы клеток по-разному восприимчивы к возрастным изменениям, которые могут отражать внутренние различия в требованиях к хроматину, таких как инициация или поддержание транскрипционных программ, или требований к эпигенетическим ферментам для изменения состояния хроматина в таких процессах, как дифференцировка. Некоторые типы клеток предъявляют различные требования к трехмерной организации генома, например, для выполнения рекомбинации V (D) J в адаптивной, но не врожденной иммунной системе (Rivera-Munoz et al., 2007; Shih & Krangel, 2013).

Независимо от того, считаются ли изменения хроматина, клеточный фенотип или окружающая среда “причиной” дифференциальных эффектов старения, если фенотип можно спасти с помощью модулирующих ферментов, модифицирующих хроматин, тогда изменение хроматина, несомненно, можно рассматривать как молекулярную причину возрастной иммунной дисфункции. Очевидно, что это тот случай, когда восстанавливается активность теломеразы (Bodnar et al., 1998), и есть некоторые доказательства того, что эктопическая экспрессия Ezh2 может частично предотвращать клеточное старение (Ito, Teo, Evans, Neretti, & Sedivy, 2018), хотя это еще не показано для типов иммунных клеток. 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.

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

<https://academic.oup.com/cid/article/73/1/e184/5904184?login=false>

Чтобы оценить влияние терапевтического вмешательства на биологический возраст, 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. Важно отметить, что Fahy et al показывают, что четыре тактовых импульса, использованные в исследовании (Horvath [4], Фенотип [36], Ханнум [3], и GrimAge [37]) показали устойчивый результат.

Мы показываем, что хроническая инфекция HCV и HBV была связана с ускорением старения с помощью измерения DNAm. Среди пациентов с хронической инфекцией ВГС ускорение старения наблюдалось только у пациентов с коинфекцией ВИЧ, но не у пациентов с моноинфекцией ВГС. Напротив, ускорение старения наблюдалось у пациентов с моноинфекцией HBV, и величина ускорения старения была сходной у пациентов с виремией и у тех, у кого вирус подавлялся противовирусной терапией. Среди пациентов с моноинфекцией ВГС у пациентов с фиброзом печени были признаки ускорения старения, но эффект был небольшим (<3 лет).

Ускорение старения у пациентов с хронической инфекцией может быть связано с хронической активацией иммунитета. Мы исследовали, существует ли связь между активацией клеточного иммунитета и ускорением старения на основе измерения DNAm. Используя мононуклеарные клетки периферической крови из когорты HCV, мы идентифицировали 11 иммунных маркеров, связанных с ускорением старения, включая CD38 и CD8, признаки активации иммунитета. Мы разработали панель иммуномаркеров ускорения старения, которая была подтверждена в независимой когорте пациентов с хронической инфекцией HBV. Мы обнаружили умеренное снижение ускорения старения, полученное на основе панели иммунных маркеров, после 48 недель противовирусной терапии HBV. Примечательно, что мы не наблюдали разницы в ускорении старения, используя показатель DNAm, между пациентами с подавленным ВГВ и пациентами с виремией. Из-за ограниченных доступных данных об иммунных маркерах мы не смогли рассчитать показатель ускорения старения на основе иммунных маркеров у пациентов с подавленным ВГВ. Поэтому влияние противовирусной терапии ВГВ на ускорение старения требует дальнейшего изучения.

Повышается интерес как к получению объективных показателей биологического возраста, так и к оценке влияния терапевтических вмешательств на биологический возраст. Действительно, было предложено и подтверждено несколько эпигенетических часов в качестве показателей биологического возраста. К ним относятся часы “Horvath”, основанные на 353 CpG-маркерах, выбранных из-за их связи с хронологическим возрастом [4] и используются в текущей работе; часы “Hannum”, основанные на 71 CPG, выбранных за их связь с хронологическим возрастом [3]; хронологические часы (513 CPGS), которые учитывали хронологический возраст и клинические маркеры при их построении с целью прогнозирования продолжительности жизни человека [36]; часы GrimAge (1030 CpGs), которые объединяют клинические маркеры и информацию о времени до смерти для получения оценки риска смертности [37, 38]; и оценка риска смертности “Чжан“ на основе 10 CPGS [38]. Среди этих эпигенетических часов 353-маркерные часы Хорвата, использованные в этом исследовании, являются наиболее широко используемыми и валидированными.

Чтобы оценить влияние терапевтического вмешательства на биологический возраст, 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. Важно отметить, что Fahy et al показывают, что четыре тактовых импульса, использованные в исследовании (Horvath [4], Фенотип [36], Ханнум [3], и GrimAge [37]) показали устойчивый результат. В соответствии с текущей работой, маркер CD38 был связан с изменениями биологического возраста (Fahy et al [39]) на основании наблюдения, что снижение CD38-позитивных моноцитов было наиболее выраженными наблюдаемыми изменениями.

Хроническая ВИЧ-инфекция была связана как с активацией иммунитета [40], так и с ускоренным старением [8], хотя точный механизм неясен. Общая гипотеза остается неизменной: ВИЧ-инфекция стимулирует активацию клеточного иммунитета, что приводит к воспалительному состоянию, связанному с эпигенетическими изменениями, которые определяют ускорение старения. Наше исследование показало, что две другие основные хронические вирусные инфекции (HBV и ВГС, сопутствующие ВИЧ или фиброзу печени) также связаны с ускорением старения. Мы расширяем наше понимание иммунологической связи со старением, определяя и валидируя новые иммунные часы, в основном включающие маркеры активации Т-клеток. Иммунные маркеры ускорения старения, идентифицированные с помощью регуляции эластичной сетки, включают уровни активированных (CD38 + HLA-DR +) CD8 + Т-клеток. CD38 + HLA-DR + CD8 + Т-клетки являются наиболее распространенным фенотипом активированных Т-клеток, наблюдаемым при ВИЧ-инфекции. Уровень этих клеток остается повышенным даже после подавления репликации ВИЧ комбинированной антиретровирусной терапией. Точный механизм роли этих Т-клеток в старении неясен, хотя молекула CD38 была вовлечена в клеточное старение и, как было показано, связана с активностью НАДазы, где ее повышенная экспрессия может привести к истощению NAD + и, как следствие, клеточной дисфункции [41]. Недавно было показано, что митохондриальная дисфункция является основным механизмом неспособности установить противовирусный ответ при инфекции HBV [42]. Это позволяет предположить, что вероятный механизм клеточного старения при хронических вирусных инфекциях может быть связан с CD38-опосредованной клеточной дисфункцией. Наши результаты свидетельствуют о том, что хронический вирус гепатита В и связанная с хронической инфекцией ВГС активация иммунитета связана с эпигенетическими изменениями и ускорением старения.

<https://academic.oup.com/jleukbio/article/110/1/21/6884634?login=false>

Примечательно, что среди дифференциально метилированных локусов, связанных с тяжелой формой COVID-19, мы наблюдали значительное гиперметилирование в регуляторных областях генов, участвующих в реакции IFN I типа, связанной с тяжелой формой COVID-19 (фиг. 1E), включая гены противовирусной защиты первой линии, такие как IFITM1 и ISG20 (рис. 1G и H), подтверждающие идею о том, что SARS-CoV-2 подавляет ответы хозяина на IFN.10 Мы также наблюдали аномальные уровни DNAm, связанные с тяжелой формой COVID-19, связанные с рецептором хозяина вируса SARS-CoV-2Работа по поддержке гена ACE2, предполагающая повышающую регуляцию ACE2 во время инфекции SARS-CoV-2.25 Напротив, мы наблюдали значительное гипометилирование в регуляторных областях генов, участвующих в иммунном воспалении, и генов цитокинов, связанных с тяжелой формой COVID-19 (рис. 1F), включая локусы в регуляторной области инфламмасомы NLRP3 и противовирусных генов MX1 (рис. 1I и J). ДНК при тяжелой форме COVID-19 в противовирусном гене MX1, достоверно ассоциированном с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в плазме и количеством тромбоцитов (рис. 1K и L). Эти результаты свидетельствуют о том, что 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 (1) импринтинга отключения IFN программы транскрипции и (2) внедрение неограниченного иммунного ответа, тренируемого воспалительными цитокинами, приводящего к тяжелой форме COVID-19.

Инфекционные заболевания, такие как ВИЧ, ускоряют эпигенетические часы32,33, что наводит на мысль о повреждающем воздействии РНК-патогена на эпигеном иммунной клетки хозяина. Чтобы изучить эпигенетический возраст при тяжелой форме COVID-19, мы изучили показатель ускорения эпигенетического возраста Хорвата в соответствии с эпигенетическими часами Феноажа29 и оценили предполагаемый риск смертности по DNAm в соответствии с GrimAge.У 30 лиц с тяжелой формой COVID-19, по оценкам, было значительно увеличено эпигенетическое ускорение старения по сравнению с неинфицированной контрольной группой и гриппом (P < 0,05; рис. 2A). Более того, мы также наблюдали значительное увеличение риска смертности при тяжелой форме COVID-19 по сравнению с неинфицированной контрольной группой, первичным ВИЧ и коинфекцией ВИЧ / COVID-19 (P < 0,05; рис. 2B). Интересно, что мы не наблюдали значительного уменьшения длины теломер на основе DNAm при тяжелой форме COVID-19 по сравнению с неинфицированной контрольной группой (значение P = 0,22; рис. 2C). Однако, подтверждая предыдущие сообщения о ВИЧ, мы обнаружили, что у лиц, коинфицированных ВИЧ и легкой / умеренной формой COVID-19, длина теломер была значительно короче по сравнению с неинфицированной контрольной группой, гриппом и тяжелой формой COVID-19 (P < 0,05; рис. 2C).