исследования последних лет отрицают прямую связь длины теломер с патологиями. В литературном обзоре, к сожалению, не представлены актуальные всеобъемлющие обзоры на эти темы, которые широко обсуждаются и исследуются.

Практически не указаны конкуренты. Приводится ссылка лишь на 4 источника

сложно оценить научную значимость проекта, она кажется слишком локальной, относящейся к чрезвычайно узкой области биологии

данные (частично) в высокоимпактных журналах  
  
**Влияние цитокинов на структуру теломер клеток лейкоцитарной фракции крови при вирусных инфекциях.**  
4.5. Современное состояние исследований по данной проблеме, основные направления исследований в мировой науке и научные конкуренты

на русском языке

К настоящему моменту ряд зарубежных исследований подемонстрировали связь COVID-19 и ВИЧ-инфекции с уменьшением длины теломер лейкоцитов (LTL) (Dos Santos G. A. et al. Shorter leukocyte telomere length is associated with severity of COVID-19 infection //Biochemistry and biophysics reports. – 2021. – Т. 27. – С. 101056., Breen E. C. et al.

Accelerated aging with HIV begins at the time of initial HIV infection //iScience. – 2022. – Т. 25. – №. 7. – С. 104488.), при этом отсутствие АРТ также связано с LTL (Côté H. C. F. et al. Leukocyte telomere length in HIV-infected and HIV-exposed uninfected children: shorter telomeres with uncontrolled HIV viremia //PLoS One. – 2012. – Т. 7. – №. 7. – С. e39266.).

Отмечаются различные факторы воздействующие на структуру теломерных участков хромосом. Общим для вирусных инфекций является воспалительная реакция. Как острое воспаление, так и хроническое вызывает иммунную активацию и пролиферацию целого спектра клеток крови, что сокращает длину теломер (Bestilny L. J. et al. Accelerated replicative senescence of the peripheral immune system induced by HIV infection //Aids. – 2000. – Т. 14. – №. 7. – С. 771-780.).

Комплексная взаимосвязь LTL с функциональным состоянием иммунной системы, оцениваемым по уровню цитокинов, а также по структуре иммунокомпетентных клеток и экспрессии специфических рецепторов, в т.ч. указывающих на склонность клеток к апоптозу, с учётом старения генетического аппарата клеток по степени метилирования ДНК в условиях действия острой и хронической вирусных инфекций до настоящего времени не изучена.

Отсутствуют данные о взаимосвязи иммуномодуляторной терапии после тяжелого течения COVID-19 в условиях госпитализации с длиной теломерных участков хромосом лимфоцитов.

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
5. Дальнейшие исследования

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

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.

Исходя из полученных нами предварительных результатов, возможно рассматривать возможность практического применения измерения длины теломер в индивидуальном подходе при лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, как потенциального биологического предиктора тяжести течения заболевания и прогнозирования его дальнейших осложнений. Такой подход предлагался и ранее [7, 8, 13], однако он приобретает большую практическую ценность в свете пандемии COVID-19 и в сочетании с новыми данными о полиморфизме гена BDNF [7]. В перспективе потенциально возможно применение ДНК-таргетных препаратов в группах риска тяжелого течения соматических заболеваний (включая COVID-19), однако это направление требует дальнейших научных исследований и изучения.

<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.

Article Navigation

Навигация по статье

JOURNAL ARTICLE

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

Yevgeniy Gindin, Anuj Gaggar, Anna S Lok, Harry L A Janssen, Carlo Ferrari, G Mani Subramanian, Zhaoshi Jiang, Henry Masur, Benjamin Emmanuel, Bhawna Poonia ... Show more

Clinical Infectious Diseases, Volume 73, Issue 1, 1 July 2021, Pages e184–e190, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1371

Published: 11 September 2020 Article history

pdfPDF

Views

Cite

Permissions Icon Permissions

Share Icon Share

Abstract

Background

Several chronic diseases accelerate biological aging. We investigated age acceleration and the association between peripheral blood DNA methylation (DNAm) and immune cell markers in patients chronically infected with the hepatitis B virus (HBV) or the hepatitis C virus (HCV) with and without human immunodeficiency virus (HIV) co-infection.

Methods

Age acceleration was measured as the difference between epigenetic age (Horvath clock) and chronological age. The immune marker model of age acceleration was developed using Elastic Net regression to select both the immune markers and their associated weights in the final linear model.

Results

Patients with chronic HBV (n = 51) had a significantly higher median epigenetic age compared to chronological age (age accelerated) (P < .001). In patients with chronic HCV infection (n = 63), age acceleration was associated with liver fibrosis as assessed by histology (P < .05), or presence of HIV co-infection (P < .05), but not HCV mono-infection. Age acceleration defined by immune markers was concordant with age acceleration by DNA methylation (correlation coefficient = .59 in HBV; P = .0025). One-year treatment of HBV patients with nucleoside therapy was associated with a modest reduction in age acceleration, as measured using the immune marker model (−.65 years, P = .018).

Conclusion

Our findings suggest that patients with chronic viral hepatitis have accelerated epigenetic aging, that immune markers define biological age, and have the potential to assess the effects of therapeutic intervention on age acceleration.

DNAm, Horvath clock, biological aging

Topic: aginghivhepatitis c, chronichepatic fibrosisdna methylationhepatitis b, chronicinfectious mononucleosisinfectionshepatitis b virusviruseshepatitis, viral, chronichepatitis c viruscoinfectionepigeneticstherapeutic interventionaging, biological

Issue Section: Major Articles and Commentaries

Chronological age is a poor surrogate measure of the biological process of aging that leads to loss of functional capability of tissues and cells over time. Recently, researchers have succeeded in identifying biomarkers that allow a more precise estimate of biological age. Several methods have been developed, and the most accurate estimates of biological age are provided by epigenetic biomarkers, in particular, the DNA methylation (DNAm) status of certain cytosine followed by a guanine (CpG) dinucleotides [1, 2]. Using supervised machine-learning, researchers have identified subsets of the nearly 30 million CpG sites in the genome that undergo changes in methylation status in step with aging [3, 4]. A number of algorithms based on DNA methylation levels at different sets of CpG sites have been described. Of these, the most widely used and best validated is the so-called “Horvath clock,” which is based on the methylation status of 353 CpG sites: 193 CpGs that gain methylation and 160 CpGs that lose methylation over time [4].

The Horvath clock has been validated by studies confirming that epigenetic aging is slower in centenarians and their children compared to the general population [5]. Certain genetic conditions, including Down syndrome and Werner’s syndrome, have subsequently been shown to “speed up” epigenetic aging [6, 7]. Epigenetic aging is also accelerated in patients with certain diseases, such as HIV infection [8], cardiovascular disease [9, 10], various cancers [9], and sustained psychological stress [11], as well as the early onset of age-associated diseases including osteoporosis [12] and renal disease [13]. More recently, liver fibrosis within the context of nonalcoholic steatohepatitis has been found to correlate with age acceleration [14]. To date, the effects of other chronic viral infections, such as chronic viral hepatitis on epigenetic aging, have not been reported.

Measuring age acceleration in the blood is attractive due to the minimal invasiveness allowing for repeated measures over time and lack of a spatial heterogeneity that complicates biopsy or tissue-based DNA collection. Another advantage to the use of whole blood is that it allows for exploration of the immune system’s association with biological aging. Measures of age acceleration in the blood, however, are influenced by the age of the person and the presence of an active immune response. Although the underlying mechanisms are unclear, it has been observed that aging is associated with a dysregulated, generally pro-inflammatory immune response [15, 16].

Our study was designed to answer two questions: (1) Is chronic viral hepatitis, due to hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV), associated with epigenetic age acceleration and, if so, what further impact does co-infection with HIV have on aging? and (2) Does the peripheral blood immune cell composition have the potential to provide an estimate of biological age or age acceleration?

METHODS

Study Population

To measure the impact of chronic HCV infection on epigenetic age, whole blood samples were analyzed from patients with HCV who had participated in 4 clinical trials conducted at the National Institute of Health/National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH/NIAID): the SPARE trial of sofosbuvir–ribavirin in patients monoinfected with HCV (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01441180), the SYNERGY trial of direct-acting antiviral (DAA) combination regimens including sofosbuvir in patients monoinfected with HCV genotype 1 or 4 (NCT01805882), the ERADICATE trial of ledipasvir–sofosbuvir in patients chronically infected with HCV genotype 1 and HIV-1 (NCT01878799), and the CONQUER trial of asunaprevir–daclatasvir in patients chronically infected with HCV genotype 1 and HIV-1 (NCT02124044) [17–25]. All patients underwent evaluation of liver fibrosis via liver biopsy within 6 months of initiation of DAA treatment. Liver fibrosis was considered as a binary variable, with Metavir fibrosis stage of 1 or greater signifying presence of liver fibrosis. All HCV patients included in the current work were infected with HCV genotype 1. All HIV-positive patients were on antiretroviral treatment.

To measure the impact of chronic HBV infection on epigenetic age acceleration, whole blood samples were collected before treatment in 2 clinical trials designed to evaluate the safety and efficacy of GS-4774, a therapeutic vaccine for HBV: in chronic hepatitis B patients who had been virally suppressed with an oral antiviral medication (GS-US-330-0101; NCT01943799) [26] and in treatment-naive individuals in combination with tenofovir disoproxil fumarate (GS-US-330–1401; NCT02174276) [27]. Longitudinal analysis of age acceleration, based on measurements of immune blood cell components in HBV patients, was carried out on the treatment-naive cohort for whom DNAm was not available.

To establish the expected distribution of age acceleration in a healthy cohort, we relied on a publicly available dataset (Gene Expression Omnibus accession: GSE40279) [3]. Specifically, we selected 50 subjects from the healthy cohort to match the age and sex distribution of patients with chronic HCV or chronic HBV infection. These data were downloaded as beta values using the GEOquery R package [28].

DNA Methylation Assay

DNA samples were assayed for cytosine methylation using the Illumina Infinium Methylation Assay 450k platform, as recommended by the manufacturer (Illumina, San Diego, CA, USA). Briefly, DNA was treated with sodium bisulfite to convert unmethylated cytosines to uracil, leaving methylated cytosines unchanged. The treated DNA sample was then denatured, neutralized, and isothermally amplified. The amplified DNA was fragmented, precipitated with isopropanol, and re-suspended prior to hybridization onto BeadChips. The converted and nonconverted amplified DNAs were hybridized to their corresponding probes, and excess DNA washed away. Hybridized DNAs then underwent single-base extension and staining for labeling, followed by scanning on an Illumina iScan instrument for detection. Scanned images were then analyzed using Illumina Genome Studio (version 2.0) software.

Flow Cytometry

For the HBV dataset, multiparameter flow cytometry was performed by Covance Central Laboratory Services (Indianapolis, IN, USA) on a FACSCanto II flow cytometer using FACSDiva acquisition templates developed at Covance. For the HCV dataset, multiparameter flow cytometry was performed on a BD FACS ARIA II instrument using methods described previously [29]. Immune marker data were standardized to account for differences in measurement scales.

Statistical Methods

DNA methylation data were processed using the minfi R Bioconductor package version 1.2 [30], and wateRmelon [31] package version 1.18. The methylation beta values were derived after applying normal-exponential out-of-band background correction method [32] implemented in minfi. Epigenetic age, based on the Horvath model [4], was calculated from the methylation beta values using the minfi’s agep function. Age acceleration was calculated as the difference between DNAm and chronological age.

The linear regression model relating immune components input to age acceleration output was derived using elastic net [33] as implemented in R package glmnet (version 2.0–13) [34]. The model was trained on HCV data, with the variable standardization option enabled, using leave-one-out cross validation with the alpha parameter set to .5 (elastic net). The lambda parameter was selected based on the cross-validation result as the lambda value that results in the minimum cross-validated error (lambda.min).

Data are expressed as median and range. The Wilcoxon rank-sum test was used to test for statistical differences in age acceleration between groups. Pearson correlation coefficients and the associated P values were used to evaluate concordance between pairs of variables.

Study Oversight

This study was approved by the Institutional Review Boards of contributing institutions to this study and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice guidelines, and local regulatory requirements. Written informed consent was obtained from each individual prior to his or her participation in the study.

RESULTS

Patients with Chronic HCV Infection

The HCV cohort included 63 patients chronically infected with HCV genotype 1 of whom 31 were co-infected with HIV. The median age of the HCV cohort was 59 years; median body mass index (BMI) was 27 kg/m2, 71% were male, and 90.5% were Black or African American. Demographic and clinical characteristics are included in Table 1.

Table 1.Baseline Demographics and Clinical Characteristics of HCV Patients

HCV (n = 32) HCV and HIV (n = 31) Total (N = 63)

Median age (range), y 59.5 (50–69) 59 (50–69) 59 (50–69)

Male, n (%) 22 (68.8) 23 (74.2) 45 (71.4)

Race, n (%)

White 3 (9.4) 3 (9.7) 6 (9.5)

Black or African American 29 (90.6) 28 (90.3) 57 (90.5)

Median BMI (range), kg/m 27.0 (17.0–53.0) 26.0 (19.0–44.0) 27.0 (17.0–53.0)

Fibrosis score, n (%)

0 6 (18.8) 3 (9.7) 9 (14.3)

1 11 (34.4) 13 (41.9) 24 (38.1)

3 14 (43.8) 14 (45.2) 28 (44.4)

4 1 (3.1) 1 (3.2) 2 (3.2)

CD4 cell count, median (range), cells/μL 966 (471–2125) 624 (113–1612) 770 (113–2125)

CD4 percentage, median (range) 48 (36–71) 33 (17–55) 43 (17–71)

Abbreviations: BMI, body mass index; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Open in new tab

In the HCV cohort, DNAm and chronological age were highly correlated (P < .001; Figure 1). The overall HCV cohort was significantly age accelerated compared to the reference group (Supplementary Table 1): median 1.3 years (range 6.9 to 21.1) versus −.5 years (range −10.6 to 7.3) (P < .001; Figure 2). Within the HCV cohort, age acceleration was associated with HIV co-infection or presence of liver fibrosis. Compared to HCV mono-infected patients, HCV/HIV co-infected patients were more age accelerated: median 4.2 (range −6.6–21.1) vs .6 (range −6.9–10.2) years (P = .01; Figure 2). Furthermore, presence of liver fibrosis (Metavir fibrosis stage of 1 or greater) within the HCV mono-infected group was associated with age acceleration: median −1.65 (−5.14–3.4) vs .71 (−6.86–10.2) (P = .036; Supplementary Figure 1), while the HCV mono-infected patients without liver fibrosis were not age accelerated.

Figure 1.

Relationship between DNAm and chronological age in HCV cohort prior to treatment. DNAm age (y-axis) is presented as a function of chronological age (x-axis) for HCV subjects (points). Regression line is presented as a dashed line. Identity line is presented as a solid line. The scatterplot is annotated with Pearson correlation coefficient and its P value. Abbreviations: DNAm, DNA methylation; HCV, hepatitis C virus.

Open in new tabDownload slide

Relationship between DNAm and chronological age in HCV cohort prior to treatment. DNAm age (y-axis) is presented as a function of chronological age (x-axis) for HCV subjects (points). Regression line is presented as a dashed line. Identity line is presented as a solid line. The scatterplot is annotated with Pearson correlation coefficient and its P value. Abbreviations: DNAm, DNA methylation; HCV, hepatitis C virus.

Figure 2.

Association of infection status and age acceleration at baseline in chronically infected HCV and HBV patients. The HCV cohort is stratified by the presence of HIV co-infection. The HBV cohort is stratified by viremia status. P values calculated by Wilcoxon test. Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Open in new tabDownload slide

Association of infection status and age acceleration at baseline in chronically infected HCV and HBV patients. The HCV cohort is stratified by the presence of HIV co-infection. The HBV cohort is stratified by viremia status. P values calculated by Wilcoxon test. Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Patients with Chronic HBV Infection

The HBV cohort included 51 patients: 27 virally suppressed and 24 with active viremia. The median age of the HBV cohort was 44 years; median BMI was 22.9 kg/m2, 55% were male, and 94.1% were Asian. Demographic and clinical characteristics are included in Table 2. In the HBV cohort, DNAm and chronological age were highly correlated (P < .001; Figure 3). HBV patients were significantly (P < .001) age accelerated compared to the reference group (Supplementary Table 1), median 3.5 (range −4.9–13.6) years versus −.5 (range −10.6–7.3) years (P < .001) (Figure 2). Age acceleration was not significantly different between HBV-suppressed and HBV-viremic patients (P = .54; Figure 2).

Table 2.Baseline Demographics and Clinical Characteristics of HBV Patients

Suppressed (n = 27) Viremic (n = 24) Total (N = 51)

Median age (range), y 46.0 (25.0–61.0) 44.0 (19.0–59.0) 45.0 (19.0–61.0)

Male, n (%) 15 (55.6) 13 (54.2) 28 (54.9)

Race, n (%)

Asian 25 (92.6) 23 (95.8) 48 (94.1)

White 2 (7.4) 1 (4.2) 3 (5.9)

Median BMI (range), kg/m 24.0 (18.8–32.6) 22.5 (18.7–31.4) 22.9 (18.7–32.6)

Median HBV DNA (range) log10 IU/ml 1.5 (1.5–1.6) 7.9 (3.2–9.1) 1.5 (1.5–9.1)

Median HBsAg levels (range) IU/ml 1045 (.46–12810) 10 634.9 (498.5–124925) 3510 (.46–124925)

HBeAg-positive, n (%) 19 (70.4) 8 (33.3) 27 (52.9)

Median ALT (range), U/L 23.0 (11.0–57.0) 41.0 (16.0–180.0) 30.0 (11.0–180.0)

Abbreviations: BMI, body mass index; HBV, hepatitis B virus.

Open in new tab

Figure 3.

Relationship between DNAm and chronological age in HBV cohort. DNAm age (y-axis) is presented as a function of chronological age (x-axis) for HBV subjects (points). Regression line is presented as a dashed line. Identity line is presented as a solid line. The scatterplot is annotated with Pearson correlation coefficient and its P-value. Abbreviations: DNAm, DNA methylation; HBV, hepatitis B virus.

Open in new tabDownload slide

Relationship between DNAm and chronological age in HBV cohort. DNAm age (y-axis) is presented as a function of chronological age (x-axis) for HBV subjects (points). Regression line is presented as a dashed line. Identity line is presented as a solid line. The scatterplot is annotated with Pearson correlation coefficient and its P-value. Abbreviations: DNAm, DNA methylation; HBV, hepatitis B virus.

Age Acceleration and Peripheral Blood Immune Markers

We next explored whether there exists an association between age acceleration, as measured from whole blood, and levels of cellular immune activation. We trained a regularized regression (elastic net) [33] model on the HCV cohort to identify an optimal combination of immune markers that best reflected epigenetic age acceleration in that cohort. We identified 11 immune markers associated with age acceleration (Table 3), among them CD38 and CD8, both hallmarks of immune activation [35].

Table 3.Immune Model of Epigenetic Age Acceleration Derived from the HCV Cohort

Immune Marker Immune Marker Weight

INTERCEPT 2.500

Basophils .690

CD16 56 −.011

CD19 −.055

CD4 38 −.120

CD4 HLADR .071

CD8 .140

CD8 38 HLADR .026

CD8 HLADR .073

CD8 naïve −.056

Lymphocytes .047

Monocytes −.230

Abbreviations: HCV, hepatitis Cvirus.

Open in new tab

We further validated the immune age acceleration model by predicting age acceleration from flow-cytometry measurements collected in viremic HBV patients. The HBV flow-cytometry measurements were carried out independently of HCV flow-cytometry measurements. The immune age acceleration model predictions were concordant with DNAm calculations (r = .59, P-value = .0025) in the viremic HBV dataset (Figure 4).

Figure 4.

Immune model of age acceleration. Age acceleration values predicted from blood immune components plotted, using coefficients derived in HCV/HIV data (Table 3), as a function of age acceleration values calculated from DNAm data in HBV. Correlation coefficient and P values derived from Pearson correlation. Abbreviations: DNAm, DNA methylation; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Open in new tabDownload slide

Immune model of age acceleration. Age acceleration values predicted from blood immune components plotted, using coefficients derived in HCV/HIV data (Table 3), as a function of age acceleration values calculated from DNAm data in HBV. Correlation coefficient and P values derived from Pearson correlation. Abbreviations: DNAm, DNA methylation; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus.

Having established the accuracy of the immune age acceleration model, we used this model to explore age acceleration trends in viremic HBV patients using longitudinal immune marker data. Comparing immune-inferred age acceleration of viremic HBV patients at baseline and 48 weeks after beginning antiviral therapy, we observed a statistically significant (P = .018) reduction of age acceleration of .65 years (Figure 5).

Figure 5.

Условное ускорение старения при ВГВ с течением времени. Ускорение старения (ось y) рассчитывали с использованием модели ускорения старения, основанной на иммунных компонентах. Ускорение старения рассчитывали для каждого пациента (точки) для каждого момента времени (ось x). Значение P рассчитывали с помощью парного теста Уилкоксона. Сокращение: HBV, вирус гепатита B.

Открыть в новой вкладкеЗагрузить слайд

Условное ускорение старения при ВГВ с течением времени. Ускорение старения (ось y) рассчитывали с использованием модели ускорения старения, основанной на иммунных компонентах. Ускорение старения рассчитывалось для каждого пациента (точки) для каждого момента времени (ось x). P значение рассчитано с помощью парного теста Уилкоксона. Сокращение: HBV, вирус гепатита В.

Обсуждение

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).