

Invecchiamento cellulare e infezione da HIV

Cellular aging and HIV infection

Chiara Dentone¹, Daniela Fenoglio²

¹ S.C. Malattie Infettive, Ospedale di Sanremo, Imperia

² CEBR (Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica), 3 Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, Genova

Riassunto

Con la maggiore disponibilità della terapia antiretrovirale, la popolazione HIV positiva del mondo sta invecchiando. I pazienti trattati con successo sembra possano raggiungere una longevità che si avvicina a quella della popolazione generale. Sebbene l'aspettativa di vita dei soggetti HIV positivi stia aumentando sempre di più, è controverso se il virus stesso dell'HIV acceleri il processo di invecchiamento. L'infiammazione cronica persistente e l'immuno-attivazione osservate tipicamente nella popolazione anziana possono essere ritrovate nei pazienti HIV positivi con un processo di invecchiamento prematuro. Questi aspetti sono correlati all'immuno-senescenza che determina un danno immunologico funzionale ed una ridotta abilità adattativa allo stress metabolico. Anche se i pazienti HIV positivi con la terapia antiretrovirale raggiungono la viremia non rilevabile e un'elevata conta di TCD4+, valori elevati di infiammazione in questi soggetti sono associati alle più importanti complicanze non AIDS-correlate dell'infezione cronica da HIV.

Lo scopo di questa review è l'analisi del processo dinamico del rimodellamento immunitario, conosciuto come immuno-senescenza, che avviene nella storia del paziente con infezione da HIV e della sua influenza sulle comorbidità a lungo termine.

Abstract

With the wider availability of antiretroviral therapy, HIV positive population is aging worldwide. Successfully treated individuals could achieve a longevity approaching that of the general population. Although the life expectancy of HIV positive people has increased dramatically, whether HIV itself accelerates the aging process is still controversial. A persistent chronic inflammation and immune activation, typically observed in elderly people, can be present in HIV infected patients who experience a type of premature aging. These aspects are linked to the immune senescence that results in functional impairments of immunity and in reduced ability to adapt to metabolic stress. Even if the HIV positive patients on antiretroviral therapy reach an undetectable viral load and a high CD4 cells count, elevated rates of inflammation in these population are associated with the most important non-AIDS related complication of chronic HIV infection.

The purpose of this review is to focus on the dynamic process of immune remodelling, known as immune senescence, which occurs during HIV infection, and how it affects long-term comorbidities.

Autore per la corrispondenza:

Chiara Dentone
S.C. Malattie Infettive,
Ospedale di Sanremo
Via Borea, 36
18038 Sanremo, Imperia
chiaradentone@libero.it

Keywords:

aging, immunosenescence, chronic inflammation, activation, HIV infection

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2016; 1(4): 73-77

DOI: 10.19198/JHA31418

Introduzione

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) ha migliorato significativamente gli aspetti immunologici e virologici del paziente HIV positivo (HIV+), modificandone anche lo stato patologico e la mortalità (1). Recenti dati riguardanti la mortalità dei soggetti HIV positivi indicano che pazienti con conta dei linfociti T CD4+ superiore a 350 cellule/mm³ e soppressione virologica, in assenza di altri fattori di rischio, presentano un'aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale (2). In Europa e negli Stati Uniti è

aumentata notevolmente la proporzione di pazienti HIV+ con età maggiore di 50 anni, infatti oltre il 10% dei 34.5 milioni di individui HIV positivi nel mondo ha oltre 50 anni, e l'età media del paziente HIV+ è in continuo aumento (3).

Dati recenti inoltre mostrano che il 18% dei pazienti con nuova diagnosi di infezione da HIV sono oltre i 50 anni (4). Questi presupposti, l'invecchiamento dei pazienti e l'acquisizione tardiva dell'infezione, hanno determinato l'aumento dell'età media dei pazienti. A causa di questo fenomeno, l'effetto dell'invecchiamento sulla popolazione HIV positiva

sta diventando evidente. L'aumento dell'età media dei pazienti HIV positivi, nonostante un trattamento antiretrovirale efficace dal punto di vista immunologico e virologico, sta determinando un aumento di complicanze non-AIDS correlate (ad esempio: osteoporosi, disordini neurocognitivi, patologie cardiovascolari, sindrome metabolica, alterazioni renali ed epatiche e tumori non associati all'infezione da HIV) (5, 6). Molte di queste co-morbidità associate all'età sono causate, almeno in parte, dall'infiammazione cronica e dall'attivazione del sistema immune che viene osservata tipicamente nella popolazione anziana non-infetta; tale status viene definito come "inflammaging" (7) e nel caso della fase terminale dell'infezione da HIV viene descritto come "inflammAIDS" (8). Tali situazioni sono accomunate da un milieu pro-infiammatorio che determina un processo di invecchiamento. Inoltre, il paziente HIV+ con viremia non rilevabile evidenzia pattern di fenotipi anomali delle cellule T senescenti osservato generalmente in individui non HIV+ molto più anziani e che si associano ad alcune co-morbidità tipiche dell'età avanzata. Da sottolineare che pattern fenotipici di cellule T senescenti sono rilevati nelle malattie croniche autoimmuni ed infiammatorie, inclusa l'infezione da HIV e nel soggetto anziano (9).

Lo scopo di questa review è l'analisi del processo dinamico del rimodellamento immunitario, conosciuto come immunosenescenza, che avviene nella storia del paziente con infezione da HIV e la sua influenza sulle co-morbidità a lungo termine.

Aspetti immunologici

Il processo di invecchiamento è definito come "il declino funzionale tempo-dipendente che colpisce la maggior parte degli organismi viventi" (10).

Nonostante si riesca a valutare l'"aging" di organi solidi attraverso l'analisi del loro intrinseco rimodellamento, è ancora difficile valutare l'invecchiamento del sistema immunitario. È ben noto che il timo perde le sue funzioni alla fine della pubertà, ma è solo molte decadi dopo, negli anziani, che la funzione immunitaria cala fino a determinare conseguenze cliniche. La riduzione della diversità del T-cell receptor negli anziani è un'ulteriore importante causa di disfunzione immunitaria (11).

L'invecchiamento immunitario negli anziani è definito primariamente da cambiamenti delle sottopopolazioni delle cellule T e dall'alterazione della loro funzione. Questo include un aumento di linfociti TCD8+ circolanti con un'espansione delle cellule

TCD4+ e CD8+ memoria, fenomeno descritto come "memory inflation", con predominanza di cloni specifici per Citomegalovirus che aumentano con l'età (12,13). Attualmente non è ancora chiaro se la carenza di sviluppo, omeostatica o funzionale delle cellule T regolatorie CD4+ contribuisca allo sviluppo del profilo di invecchiamento immunologico (9). Alcune alterazioni dei compartimenti dell'immunità innata e adattiva nei pazienti HIV+ ricordano i processi dell'invecchiamento immunitario caratteristici dell'età avanzata. Queste alterazioni definiscono l'età immunologica ed è probabile che partecipino al declino dell'immuno-competenza nella progressione dell'infezione da HIV (14).

La prima analogia riscontrata tra il processo di invecchiamento e l'infezione da HIV è l'aumento di linfociti T CD8+ che perdono l'espressione del co-recettore CD28. Queste cellule rappresentano una parte delle cellule T memoria differenziate che sono caratterizzate da una ridotta capacità di produrre IL-2 e di proliferare, una ridotta lunghezza dei telomeri così come un alterato metabolismo. Inoltre in questa popolazione cellulare si riscontra un aumento dei subsets CD57+ considerate come lo stadio finale delle cellule T senescenti (15).

Un'altra importante similarità tra invecchiamento ed infezione da HIV è la riduzione qualitativa e quantitativa delle cellule TCD4+ e TCD8+ naive. Infatti come in età avanzata, la capacità del timo di produrre cellule T naive diminuisce significativamente durante il corso dell'infezione da HIV. La frequenza delle cellule T naive rappresenta un ottimo marker per definire l'età immunologica negli individui e la progressiva riduzione nei pazienti HIV+ è direttamente associata alla progressione della malattia. La riduzione di tali cellule è correlata ad alto indice di proliferazione omeostatica (ad esempio espressione di Ki67), probabilmente come mezzo per mantenere un livello adeguato di queste cellule, come avviene nell'età avanzata (16). Nell'infezione da HIV le cellule T naive presentano anche deficit funzionali, per esempio una minore capacità di essere attivate dall'antigene per le cellule TCD8+ naive, di conseguenza il paziente HIV positivo, come il paziente anziano, mostra una ridotta risposta immunologica alla vaccinazione antinfluenzale (9).

Per quanto riguarda il subset delle cellule B memoria, come negli individui anziani, sono descritte nei pazienti HIV+ la linfopenia B e la riduzione della frequenza delle cellule B memoria resting (IgD – CD27+). Tale diminuzione si associa ad au-

mento delle cellule B exhausted (CD20+, CD21 low, CD27) che correlano con la viremia e con riduzione dell'immunosorveglianza (17).

Per quanto riguarda l'immunità innata si rileva l'espansione di cellule NK mature, altamente differenziate (CD57+ CD56+CD16+ NK). Sia nell'invecchiamento sia in corso di infezione da HIV si osserva una predominanza di cellule NK + CD56+ con proprietà funzionali modificate: dalla ridotta abilità citotossica (ridotto "killing" di cellule target virus-infette e minore interazione con le cellule dell'immunità adattiva), alla ridotta secrezione di citochine (ad esempio INF- γ e TNF- α) ed in ultimo minore responsività ad IFN- α . La diversità del repertorio NK, che influenza la sorveglianza immunitario, necessita di ulteriori studi per chiarire ancora meglio le analogie presenti tra l'infezione da HIV e l'invecchiamento (18).

Infine i diversi subsets dei monociti, che rivestono un ruolo importante nella difesa di infezioni microbiche e nell'infiammazione, presentano numerose modifiche fenotipiche e funzionali negli individui HIV+ e negli anziani. In entrambe le popolazioni tali cellule evidenziano caratteristiche di attivazione, come la produzione spontanea di citochine proinfiammatorie e l'espressione di molecole di attivazione (19). Nei pazienti HIV+, l'espressione di CD69+ e HLA-DR+ correla con i livelli plasmatici di lipopolisaccaride, indicatore di traslocazione microbica intestinale. Livelli aumentati di citochine e chemochine plasmatiche associate all'attivazione monocitaria (ad esempio CD163 e CXCL10) sono descritti nel paziente anziano e nell'individuo HIV+ (20, 14).

Conseguenze cliniche

La definizione di "immune risk phenotype", che considera alcuni di questi parametri, definisce un fenotipo che include la positività di IgG per Citomegalovirus, un basso rapporto TCD4+/TCD8+, un marker di attivazione delle cellule T (espressione di HLA-DR) ed una frequenza elevata di cellule TCD8+ circolanti che non esprimono il CD28 (9).

Questo score di immuno-attivazione e senescenza è stato correlato con lo stato clinico del paziente ed ha mostrato un'associazione significativa con l'incremento di co-morbidità non AIDS relate nel paziente trattato con terapia antiretrovirale con età inferiore a 60 anni.

Le osservazioni di osteopenia ed osteoporosi nel paziente HIV+ sono aumentate rispetto alla popolazione generale; la causa è multifattoriale e il virus da HIV è un fattore che determina il rischio di osteoporosi con un conseguente aumento del rischio di frat-

ture. Altri fattori di rischio sono l'abuso di sostanze, in particolare l'alcool, il fumo, il deficit di vitamina D, la terapia antiretrovirale, la viremia non controllata, che sono responsabili di induzione di attività osteoclastica e determinano apoptosi osteoblastica (21). L'infiammazione persistente è il principale fattore nella patogenesi delle alterazioni metaboliche e dell'aterosclerosi che sono a loro volta fattori di rischio dell' "impairment" fisico o "frailty". Per il paziente HIV+ si può parlare in generale di "geriatric syndromes", termine che viene usato per indicare un'ampia varietà di condizioni associate all'invecchiamento, quali cadute, incontinenza urinaria, difficoltà nelle comuni attività quotidiane, andatura lenta, deficit di udito e vista, danno neurologico (22).

La prevalenza di "frailty" aumenta con l'età sia nei soggetti HIV negativi sia nei pazienti HIV+, ma si presenta con maggiore frequenza nella popolazione HIV+ dopo i 50 anni di età ed è inversamente correlata con la conta assoluta dei linfociti TCD4+. L'invecchiamento è accompagnato da uno stato di infiammazione cronica sistemica che contribuisce fortemente alla "frailty". Considerando le cellule T, la "frailty" è associata ad aumento di cellule TCD8+ con un fenotipo memoria proinfiammatorio che non esprimono il co-recettore CD28, ma esprimono CCR5 e presentano uno stato di senescenza replicativa (23).

Rispetto ai disordini cognitivi gli effetti dell'infezione da HIV e l'età presentano un'azione sinergica; i pazienti HIV+ di 50 anni sono cognitivamente paragonabili a soggetti HIV negativi di 70-80 anni, presentando un deficit di memoria e di apprendimento (24).

Recenti studi hanno valutato i meccanismi che sottendono al deterioramento cognitivo nei pazienti HIV+ più anziani. Come prima causa viene indicata la presenza di un più alto rischio di alterazioni metaboliche e co-morbidità cardiovascolari o cerebrovascolari specialmente in pazienti trattati con inibitori delle proteasi; altre cause sono ascrivibili all'attivazione infiammatoria gliale, scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale, espressione di apolipoproteina E4 ed altri tipi di proteine (ad esempio amiloide beta, alfa sinucleina) (25).

L'accumulo di grasso viscerale è correlato all'immuno-senescenza ed all'infiammazione sistemica. La ridistribuzione del grasso corporeo, con perdita di quello sottocutaneo ed aumento di quello viscerale, è conseguenza sia dei primi farmaci antiretrovirali sia dell'età avanzata. L'aterosclerosi è una

conseguenza dell'infiammazione cronica, in quanto la formazione di placche aterosclerotiche implica il coinvolgimento di molte molecole di adesione, citochine, linfociti e monociti attivati (9). Oltre all'età, altri fattori di rischio associati allo sviluppo di aterosclerosi sono l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, il diabete, il fumo, il sesso maschile. Nel soggetto HIV+ la formazione di placche aterosclerotiche instabili sembra avvenire in un'età più precoce. Nei paesi occidentali circa il 20% delle morti in soggetti HIV/AIDS sono attribuibili a malattie cardiovascolari (26). Recenti studi hanno evidenziato che l'infezione da HIV possa essere associata a fibrosi interstiziale miocardica e aumento del grasso cardiaco con disfunzione ventricolare (25). Per quanto concerne i tumori, nei soggetti HIV negativi le diagnosi oncologiche più frequenti sono quelle associate all'età (tumore polmonare, prostata, colon-retto, mammella e linfoma non Hodgkin). Il paziente HIV+ ha un rischio elevato (più del 50%) di sviluppare tumore rispetto al soggetto sieronegativo. Nel soggetto anziano HIV+ il rischio aumentato dipende anche da "pathways" di sviluppo di tumori non prettamente HIV correlati. Il rischio di tumore polmonare e di linfoma non Hodgkin è influenzato sia dal l'infezione da HIV sia dall'età. Probabilmente a causa di un ridotto controllo dei virus oncogeni, l'infezione da HIV è associata ad un'elevata incidenza di tumori virus-correlati quali sarcoma di Kaposi, linfomi, tumori anali ed epatici, ma non al tumore del colon o della mammella (27).

L'infezione da HIV può accelerare il processo di invecchiamento?

L'alterazione del sistema immunitario, l'invecchiamento cellulare e l'infiammazione cronica presente anche nei pazienti con viremia non rilevabile trattati con terapia antiretrovirale è un fenomeno molto importante (28). Se tali situazioni possano tradursi in un accelerazione del processo di invecchiamento è ancora controverso.

L'immuno-senescenza nel paziente HIV+ si rileva ad un'età più precoce rispetto al soggetto non infetto. Funzionalmente questo determina una ridotta capacità di risposta immunologica a nuovi antigeni, patogeni e vaccini e contribuisce all'aumento dello stato infiammatorio (5).

Gli eventi che supportano il verificarsi di processi più rapidi di invecchiamento nei pazienti HIV+ in

un'età meno avanzata rispetto al soggetto HIV negativo sono:

- aumento di co-morbidità croniche;
- aumento di sindromi geriatriche e "frailty";
- inflamming e inflamAIDS;
- fenotipo di immuno-senescenza.

Al contrario, il fatto che l'aspettativa di vita dei pazienti HIV positivi in terapia antiretrovirale con TCD4+ > 500 cellule/mm³ e HIV-RNA non rilevabile, in alcune coorti non sia differente rispetto alla popolazione generale non è a favore del più precoce processo di invecchiamento dei pazienti HIV+ (29). Inoltre, sebbene le co-morbidità si verificano maggiormente nel paziente HIV+ indipendentemente dall'età, il tasso di queste non aumenta proporzionalmente alla durata di infezione. L'HIV stesso può essere un fattore di rischio di co-morbidità, ma non sembra accelerare la loro comparsa nel corso del tempo (30).

Conclusioni

Nell'ambito delle alterazioni del sistema immunitario osservate durante il corso dell'infezione da HIV, alcune presentano una chiara analogia tra la progressione dell'infezione da HIV e l'invecchiamento. I pazienti HIV+ possono presentare aspetti dell'invecchiamento dell'immunità innata e adattiva talvolta alcuni decenni prima degli individui senza questa infezione.

L'infiammazione cronica che tipicamente caratterizza l'invecchiamento immunologico è un meccanismo essenziale che contribuisce allo sviluppo di molte co-morbidità nel setting dell'infezione da HIV. L'infiammazione e l'attivazione cellulare sono rilevabili anche in pazienti adulti con infezione da HIV cronica con un ottimo status immuno-virologico determinato dall'assunzione del trattamento antiretrovirale. I meccanismi che sottendono all'immuno-attivazione cronica non sono ancora completamente chiariti così come l'impatto dell'"aging" nei pazienti HIV+ in terapia.

Le alterazioni del fenotipo cellulare, della risposta immunitaria e il declino della "fitness" del sistema immunitario rappresentano l'ambito nel quale si possono trovare analogie tra l'infezione da HIV ed il processo dell'invecchiamento. Una caratterizzazione sempre più dettagliata di questi processi è necessaria per una migliore comprensione di questi meccanismi per sempre più adeguati interventi clinici preventivi. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Antiretroviral therapy Cohort Collaboration. *Life expectancy of individuals on combination therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. *Lancet* 2008; 372: 293-9.
2. Sabin CA. *Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy?* *BMC medicine* 2013; 11: 251.
3. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K et al. *Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions*. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 542-53.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report, 2013; vol. 25*. (<http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/>). Published February 2015.
5. Wing EJ. *HIV and aging*. *Intern J of Infec Dis* 2016; Epub ahead of print. (<http://doi.org/10.2016/j.ijid.2016.10.004>).
6. Deks SG, Phillips AN. *HIV infection, antiretroviral treatment, ageing and non AIDS related morbidity*. *Br Med J* 2009; 338: a3172.
7. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G et al. *Inflammageing and anti-inflammageing: the role of cytokines in extreme longevity*. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64: 111-26.
8. Nasi M, Pinti M, Mussini C, Cossarizza A. *Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives*. *Imunol Lett* 2014; 161: 184-8.
9. Tsoukas C. *Immunosenescence and aging in HIV*. *Curr Opin* 2014; 9: 398-404
10. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. *Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept*. *J Am Ger Soc*. May 2007; 55: 780-91.
11. Pfiser G, Weiskopf D, Lazuardi L, et al. *Naive T cells in the elderly: are they still there?* *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 152-7.
12. Dollard SC, Staras SA, Amin MM et al. *National prevalence estimates for Cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM, antibody titer and low IgG avidity*. *Clin Vacc Immunol* 2011; 18: 1895-9.
13. Pinti M, Appay V, Campisi J et al. *Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination*. *Eur J Immunol*. 2016;46: 2286-301.
14. Appay V, Sauce D. *Assessing immune aging in HIV-infected patients*. *Virulence* 2016; Epub ahead of print (<http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1195536>).
15. Papagno L, Spina CA, Marchant A et al. *Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection*. *Plos Biol* 2004; 2: E20.
16. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S et al. *HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis*. *Blood* 2011; 117: 5142-51.
17. Fogli M, Torti C, Malacarne F et al. *Emergence of exhausted B cells in asymptomatic HIV-1 infected patients naïve for HAART is related to reduced immune surveillance*. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 829584.
18. Mavilio D, Lombardo G, Benjamin J, et al. *Characterization of CD56-/CD16+ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2886-91.
19. Crowe SM, Ziegler-Heitbrock L. *Editorial: Monocyte subpopulations and lentiviral infection*. *J Leukoc Biol* 2010; 87: 541-3.
20. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ et al. *Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients*. *Plos One* 2008; 3: e2516.
21. Erlandson KM, Guaraldi G, Falutz J. *More than osteoporosis: age-specific issues in bone health*. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 343-50.
22. Greene M, Covinsky Ke, Valcour V, et al. *Geriatric Syndrome in older HIV-infected adults*. *J AIDS* 2015; 69 (2): 161-7.
23. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, et al. *Ageing and inflammation in patients with HIVinfection*. *Clin Exper Immunol* 2016; Epub ahead of print (Doi: 10.1111/cei.12814).
24. Seider TR, Luo X, Gongvatana A, et al. *Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults*. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; 36: 356-67.
25. Nasi M, Pinti M, De Biasi S, et al. *Aging with HIV infection: A journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV*. *Immunol Letters* 2014; 162: 329-333.
26. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Moller N. *Risk of cardiovascular disease in an ageing HIV population: where are we now?* *Curr HIV/AIDS Rep* 2015; 12: 375-87.
27. Yanik EL, Katki HA, Engels EA. *Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States*. *AIDS* 2016; 30: 1663-8.
28. Guihot A, Dentone C, Assoumou L, et al. *Residual immune activation in combined antiretroviral therapy-treated patients with maximally suppressed viremia*. *AIDS* 2016; 30: 327-30.
29. May MT, Gompels M, Delpech V, et al. *Impact of life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy*. *AIDS* 2014; 28: 1193-1202.
30. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. *Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study*. *Lancet HIV* 2015; 2: e288-298.