

VIH/sida y epigenética (HIV/AIDS and epigenetic)

Ricardo Boza-Cordero

Resumen

Desde 1981, el virus de la inmunodeficiencia humana ha afectado a más de 75 millones de personas en el mundo. La prevención, el diagnóstico temprano y, ante todo el empleo de la terapia antirretroviral, ha disminuido su morbimortalidad. Sin embargo, su cura y el desarrollo de una vacuna efectiva aún son objetivos no alcanzables a corto plazo. Una de las barreras para obtener su control es la persistencia crónica de los virus o sus subproductos en los denominados reservorios celulares, lo que induce un proceso inflamatorio crónico complejo que se manifiesta clínicamente como enfermedad cardiovascular, diversos tipos de cáncer, envejecimiento precoz, entre otras patologías. Los procesos intrínsecos que llevan a estos trastornos han estado siendo investigados a profundidad en los últimos años y la epigenética, definida como el estudio de las modificaciones que afectan de manera directa la expresión de los genes, pero sin cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico, puede ayudar a desentrañar estos retos. En esta revisión se analizan los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ácido desoxirribonucleico, las modificaciones en histonas y el ácido ribonucleico no codificante, como posibles blancos en el diagnóstico y tratamiento de la inflamación crónica y sus consecuencias clínicas asociadas al virus de inmunodeficiencia humana/sida.

Descriptores: VIH, sida, epigenética, genes.

Abstract

Since 1981, over 75 million people have been infected with human immunodeficiency virus. The survival rate of patients with this infection has dramatically increased with the use of antiretroviral therapy, and this therapy significantly reduced the incidence of AIDS defining events. Despite recent progress, neither a cure nor a preventive vaccine against human immunodeficiency virus infection is likely to become available soon. Epigenetics is defined as the study of chemical modifications of intrinsic and extrinsic factors of the genetic code regulating gene expression. Three types of epigenetic markers have been found: DNA methylation, post-translational histone modifications, and non-coding RNA (ncRNA). In this review, we analyzed recent research about the relation between epigenetic mechanisms, the persistence of HIV in host cells, the chronic inflammatory response evoked, the cardiovascular diseases associated and premature aging in this population.

Keywords: HIV, AIDS, epigenetics, genes.

Fecha de recibido: 21 de marzo 2022

Fecha de aceptado: 18 de abril 2023

Afiliación del autor:

Universidad de Costa Rica,
Catedrático Emérito, San José,
Costa Rica.

 0000-0002-1092-4640

Abreviaturas:

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TAR, tratamiento antirretroviral.

Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

PVVIH, personas que viven con VIH.

ECV, enfermedad cardiovascular.

ARNnc, ácido ribonucleico no codificante.

ARN, ácido ribonucleico.

ADN, ácido desoxirribonucleico.

Conflicto de intereses: Ninguno.

✉ rbozac51@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Desde que fueron diagnosticados los primeros pacientes con VIH/sida, en las ciudades de Los Ángeles y San Francisco en los Estados Unidos, en 1981, cerca de 80 millones de personas han contraído la infección en el mundo; 38 millones viven en la actualidad con VIH (PVVIH) y 27.5 millones tienen acceso al tratamiento antirretroviral (TAR). Gracias a los programas de prevención, al diagnóstico temprano y al TAR, las nuevas infecciones se han reducido 52% desde 1997 y 73% de las PVVIH tienen acceso al TAR; de esas, 66% tuvo éxito terapéutico en el 2021. Desde el 2010, la mortalidad ha disminuido 53% en mujeres y 41% en hombres.¹

En Costa Rica, para el 2021, la prevalencia del VIH en la población general era del 0.4%; 13,631 PVVIH fueron atendidas en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), 85% eran hombres, 92.3% recibían TAR y la letalidad en esta población fue de 1.35%. La tasa de mortalidad general fue de 3.6 por 100 mil habitantes (CCSS, datos no publicados).

A pesar del impacto positivo que ha tenido el TAR sobre la pandemia del VIH/sida, persisten retos importantes: la curación de la enfermedad y la persistencia latente del virus en los denominados reservorios, constituidos sobre todo por diversas células del sistema inmune (linfocitos T CD4+, células dendríticas, monocitos/macrófagos y células de la microglía), localizadas en diferentes tejidos y órganos, por lo que no se ha logrado su erradicación completa en las personas infectadas dada la imposibilidad de que los antirretrovirales actúen adecuadamente en esos espacios.

De igual forma, se ha observado que, a pesar del TAR, hay un proceso inflamatorio crónico multicausal manifestado en forma de cuadro clínico de enfermedad cardiovascular, de hecho, se considera al VIH/sida como un factor de riesgo para enfermedad coronaria, independiente de los clásicamente definidos, además de enfermedad ósea (osteoporosis), síndrome demencial, lesión renal crónica, diversos tipos de cáncer y envejecimiento prematuro, entre otros.^{2,3} Asimismo, el desarrollo de una vacuna efectiva no se vislumbra a corto plazo.

Para tratar de resolver estos desafíos, se ha echado mano de diversas herramientas y, en los últimos años, la llamada “revolución epigenética” ha servido para desentrañar muchos misterios y dar una luz para la solución de estos retos.⁴

En el presente artículo, se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Pubmed y Google Scholar sobre los términos *epigenetics and aids*, *epigenetic aids and cardiovascular diseases*, *epigenetic aids and ageing*, *epigenetic aids and cancer*, *epigenetic aids and antiretroviral treatment* en el periodo comprendido entre 2013 y 2022. Dada la gran cantidad de artículos, se les dio prioridad a aquellos sobre revisiones sistemáticas de los temas y a estudios comparativos con poblaciones control VIH negativas.

La epigenética

En biología, Charles Darwin y su teoría de la evolución y Gregor Mendel, por los mecanismos de transmisión de la herencia, definieron el siglo XIX como la era de la evolución y la genética; James Watson y Francis Crick determinaron el siglo XX como la era del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de la relación entre la genética y la evolución; pero en el siglo XXI, la epigenética es la nueva disciplina que ha cuestionado muchos principios que se tenían como dogmas y está reconstruyendo la biología de una forma más variada y compleja.⁵⁻⁷

Son varias las definiciones que se han propuesto de epigenética, no obstante, esta se puede describir como el conjunto de modificaciones en el material genético que cambian la forma en que los genes se activan y desactivan, pero que no alteran a los propios genes; es decir, aquellos casos en los que el código genético por sí solo no basta para describir lo que sucede. Como dice Ganesan: “la genética propone, pero la epigenética dispone”.⁶ Otros definen la epigenética como el ‘estudio de las modificaciones que afectan directamente la expresión de los genes, pero sin cambios en la secuencia del ADN’. Estas modificaciones pueden transmitirse de una célula madre a una célula hija.^{7,8}

El código básico de toda la vida independiente en la tierra es el ácido desoxirribonucleico (ADN). Los segmentos de ADN que llevan esta información genética son los genes, unidad fundamental, física y funcional de la herencia. La información contenida en los genes (genética) se emplea para generar ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, componentes básicos de las células, los “ladrillos” utilizados para la construcción de las organelas celulares y los tejidos, entre otras funciones. En la actualidad se considera que solo entre 2-3% del ADN en humanos es codificante de proteínas o ARN, el resto, que

hace unos años se denominaba “ADN basura”, tiene funciones estructurales o toman parte en la regulación del uso de esta información genética.⁵⁻⁷

La disposición secuencial de las cuatro bases nitrogenadas (ATGC) a lo largo de la cadena es la que codifica la información genética siguiendo el criterio de complementariedad o emparejamiento, A-T y G-C, fundamental en el funcionamiento de esta molécula.

La estructura nucleosoma es la unidad fundamental de la cromatina, forma de organización del ADN en las células eucariotas. Un nucleosoma se compone de cerca de 150 pares de bases de ADN enrolladas alrededor de un núcleo de histonas, como un “solenioide”. Las histonas son proteínas básicas, de baja masa molecular y están muy conservadas (en términos evolutivos) entre los eucariotas. Los nucleosomas se organizan como cuentas de un collar, las cuales, a su vez, son plegadas sobre sí mismas repetidas varias veces para formar un cromosoma.

El ADN no es una molécula “limpia”, tiene íntima asociación con algunas proteínas como las histonas, las que tienen una estructura globular, con cadenas de aminoácidos que sobresalen y se conocen como *las colas de la histona*. El ADN arrollado alrededor de estas histonas permite que se pueda “empaquetar” en los cromosomas, ocupando menos espacio.⁸ Hace unos 25 años, las histonas solo eran consideradas por esta función; sin embargo, en la actualidad, modificaciones en estas proteínas son fundamentales en la comprensión de los mecanismos epigenéticos.^{7,8}

La mayoría de las modificaciones del ADN y la cromatina, como un todo, son reversibles, lo que ofrece una gran esperanza en terapias dirigidas a esos cambios. La epigenética ha sido uno de los campos más innovadores en la biología y la medicina modernas.^{5,8}

La primera modificación epigenética identificada fue la metilación del ADN, es decir, la agregación de un grupo metilo. La única base nitrogenada metilada es la citosina, lo que se realiza mediante las enzimas metiltransferasas de ADN (DNMT1, DNMT3A o DNMT3B, por sus siglas en inglés) lo que se lleva a cabo en el contexto del dinucleótido CG unido por un grupo fosfato; estas regiones ricas en GC, se conocen como *islas CpG*, frecuentes en el genoma.^{8,9}

Se ha demostrado que la metilación de ADN está directamente relacionada con la activación de genes; ADN muy metilado se observa en genes desactivados; es decir, en general, la metilación de un gen lo desactiva. Esta metilación en algunos casos podría revertirse de manera espontánea.⁸

Existen otras modificaciones epigenéticas, esta vez en las histonas, las que, a diferencia de la metilación de la citosina, que es muy estable, son mucho más plásticas y se modifican en respuesta a diversos estímulos externos como: hormonas; drogas adictivas, como los opioides;¹⁰ concentraciones de diversas sustancias, como los ácidos grasos; etc. Una de las modificaciones químicas más frecuentes de las histonas está en una de sus colas: la acetilación de la lisina, aunque se han demostrado otras alteraciones, incluyendo metilación, fosforilación, ribosilación del ADP, entre otras.⁹

Pero más importante aún es que estos cambios, dados por el desarrollo propio de las células y por estímulos medioambientales, son potencialmente reversibles por inhibición química de enzimas modificadoras de la cromatina y de otras proteínas, demostrándose algún papel en diversas infecciones, el cáncer, la inflamación y la respuesta inmune.^{11,12}

El dogma central de la biología molecular consiste en que el ADN, se traduce en ARN que después se transcribe en una proteína. Hoy se sabe que el ADN puede dar origen a varias proteínas y, por otro lado, fragmentos de ARN no originan proteínas; es el denominado ARN no codificante (ARNnc; corto y largo, lncARN y sncARN, siglas en inglés) cuyas funciones no están del todo claras, pero en ciertas ocasiones funcionan regulando la expresión génica en algunas enfermedades como el cáncer, las demencias y en el espectro autista.^{8,12,13}

Otro campo desarrollado en forma reciente en la investigación biomédica, son las relaciones entre infecciones y epigenética, en especial en gérmenes como los virus, que tienen ciclo de vida dentro de las células y en aquellas virosis que presentan una forma crónica persistente en las que el patógeno manipula a la célula hospedera para su replicación y transmisión y que en algunas ocasiones se asocian a tumores.¹¹⁻¹³

Así, algunos virus, como los adenovirus, el de Epstein-Barr, el herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi o el virus de la hepatitis B, utilizan mecanismos

epigenéticos (metilación del ADN, acetilación, fosforilación y metilación de las histonas, ARNnc) para asegurarse la regulación de sus genes durante la infección crónica o latente (persistencia). En ciertas circunstancias, los virus ADN pueden transformar las células infectadas. Esto sucede cuando porciones importantes del genoma viral se integran en el genoma de la célula hospedera, lo que produce una desregulación de los genes virales y de la expresión de ciertos genes celulares.¹³

VIH e infección crónica persistente

En los retrovirus, incluyendo el VIH, el ADN proviral necesita integrarse en el ADN del hospedero con el fin de completar su ciclo de vida. Es interesante que algunos retrovirus se integran al genoma celular humano por muchos años sin producir infecciones activas conocidas, lo que ha abierto un campo de investigación sobre los mecanismos involucrados en este fenómeno.^{3,9}

El ADN proviral de doble filamento del VIH, una vez integrado, se une de forma indisoluble a los genes celulares. El ser humano ha desarrollado, a través de la evolución, un “sistema inmune” en el genoma que comprende o incorpora una regulación epigenética contra patógenos invasores de los ácidos nucleicos, mecanismos que “silencian” y controlan la transcripción, en este caso del ARN del VIH, durante la infección viral. Estos mecanismos comprenden la metilación del ADN y las histonas, así como actividad del ARNnc.^{3,7,8}

Durante la infección aguda del VIH, hay reproducción de los viriones, efectos citopáticos y destrucción de las células; empero, un pequeño porcentaje de las células infectadas entra en un estado de infección latente, caracterizado por provirus “silenciados”, o sea, no productivos, así como por la ausencia de productos virales maduros que escapan a la acción de los medicamentos antirretrovirales (ARV), creando los reservorios responsables de los rebotes observados cuando se suspende el TAR. Es decir, una vez infectado un individuo, nunca desaparecerá el virus de su organismo. Se ha estimado que menos del 3% de las secuencias de los provirus están intactas y son capaces de dividirse; así, la gran mayoría del ADN proviral es secuencia defectuosa, no replicativa, originada por la acción de factores restrictivos de las células hospederas, errores en la transcripción reversa o eventos de empalme y recombinación del

ARN posintegración; secuencias defectuosas que, si bien no son replicativas, sí tienen un papel en la patogénesis del VIH/sida porque pueden producir proteínas virales quiméricas capaces de estimular los linfocitos T y así desencadenar la activación inmunológica. De tal forma que la infección latente produce virus completos y proteínas defectuosas, pero capaces de inducir estimulación inmune.^{3,8,9}

En un porcentaje bajo de pacientes, los denominados *no progresores* y *controladores elite*, uno de los extremos del VIH se hipermetila, inhibe la transcripción y produce cargas virales bajas. La comprensión de este fenómeno no está del todo clara; sin embargo, es probable que estén involucrados mecanismos epigenéticos como la hipermetilación del ADN, cambios epigenéticos en histonas por medio de enzimas denominadas *desacetilasas de histonas* y modificaciones en ARNnc, todos mecanismos de defensa de las células eucariotas del sistema inmune contra invasores virales.^{9,11}

El VIH infecta además algunas células centrales en la respuesta inmune tanto del sistema innato como adaptativo, como los macrófagos, las células dendríticas y linfocitos TCD4⁺, lo que altera su funcionamiento.¹³

La comprensión de que el TAR controla la replicación viral de manera eficiente, pero no puede eliminar el VIH de los reservorios, inició la investigación sobre estrategias clínico-farmacológicas con el fin de alcanzar la curación del VIH/sida. Las maniobras se han centrado en tratar de eliminar estos reservorios virales responsables de la persistencia viral. Las estrategias incluyen el reforzamiento del sistema inmunológico (inmunomodulación), investigación de agentes capaces de revertir la latencia mediante el denominado sistema *shock and kill* (golpear y matar), y *kick and kill* (patear y matar) con lo que se pretende revertir la latencia con TAR y con inmunomoduladores, eliminar los nuevos virus basados en la manipulación de los cambios químicos en el marco de las modificaciones epigenéticas.¹⁴⁻¹⁸ Se han realizado algunos estudios clínicos con medicamentos capaces de revertir la latencia del VIH en las células (por ejemplo, vorinostat, un inhibidor de la acetilasa de histonas), asociado o no a sustancias inmunomoduladoras. Este enfoque farmacológico está apenas en sus inicios, pero tiene un futuro promisorio.

VIH y cáncer

Desde la aparición de los primeros pacientes con VIH/sida, se observó la presencia de diferentes tipos de tumores asociados a esta patología en más de 30% de los casos. Se describieron así el sarcoma de Kaposi, linfomas agresivos de células B y el cáncer cervical y se les denominó “tumores definitorios de sida”. Con el inicio del TAR, se constató una disminución en estas patologías, pero se empezaron a diagnosticar otros tipos de tumores, más frecuentes en personas VIH positivas que en personas VIH negativas, como cáncer de pulmón, cáncer anal, linfoma de Hodgkin, así como diversos linfomas no Hodgkin, cáncer faríngeo y de la cavidad oral, carcinoma hepatocelular, melanomas, cáncer vulvar y del pene, a los que se les denominó “tumores no definitorios de sida”. En general, se prefiere usar el término “cáncer asociado al VIH” para referirse a ambas entidades.¹⁹

Los tumores definitorios se han relacionado con diversas infecciones virales las que, asociadas a la inmunosupresión provocada por el VIH, explican su alta prevalencia en estas poblaciones: sarcoma de Kaposi y virus herpes humano-8 (VHH-8), linfoma no Hodgkin y virus de Epstein Barr y cáncer cervical y virus del papiloma humano.²⁰

Varios factores contribuyen al aumento de la incidencia de cáncer en esta población. Las PVVIH tienen una estimulación antigénica crónica, lo que produce inflamación crónica y desregulación de citoquinas aún con conteos de CD4⁺ normales. Asimismo, tienen una alta tasa de infección por virus oncogénicos como HVH-8, virus de Epstein Barr, virus hepatitis B y C, VPH, la mayoría transmitidos por relaciones sexuales de riesgo. Se ha demostrado que la prevalencia de tabaquismo es mayor en la población VIH positiva, factor de riesgo para varios tipos de cáncer. Con el uso de TAR, ha aumentado la expectativa de vida de la población con VIH, por lo que es esperable la aparición de diversos tipos de cáncer como el de colon, el de próstata, etc.¹⁹

Las infecciones por virus oncogénicos, en especial ADN-virus (por ejemplo, virus del grupo herpes, adenovirus y papilomavirus) pueden producir infecciones productivas con lisis celular, transformación celular pudiendo originar células tumorales o entrar en latencia con lo que los virus se pueden transformar en episomas semifuncionales

(virus Epstein Barr). Esta interrelación entre virus y genoma celular se efectúa sobre todo por mecanismos epigenéticos, lo que altera funciones celulares básicas.^{19,20}

Estos hallazgos, tanto en las células del sistema inmune (respuesta inmune) como en la interrelación virus-célula, han servido para desarrollar sustancias que interfieran en la epigenética desde el punto de vista farmacológico, como la azacitidina, la decitabina, el isotiocianato y la zebularina, con buenos resultados en el tratamiento de algunos tipos de cáncer.^{12,19,20}

Por otro lado, estudios recientes han demostrado que la supresión viral en PVVIH con TAR no influye de forma directa en una disminución de la incidencia del cáncer.²²

VIH y enfermedad cardiovascular

Las PVVIH tienen dos veces más probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) que las personas no portadoras de VIH. Por otro lado, la carga de ECV en PVVIH se ha triplicado en las últimas dos décadas.²² De igual forma, las PVVIH presentan envejecimiento acelerado correlacionado con un incremento de 19% en el riesgo de mortalidad. Además, la infección por VIH se considera como un factor de riesgo independiente para ECV.²³ El TAR puede llevar a trastornos metabólicos serios que recuerdan al síndrome metabólico, así como a la lipodistrofia, definida como un síndrome clínico caracterizado por pérdida de grasa periférica, adiposidad central, dislipidemia y resistencia a la insulina, sumado todo lo anterior a los factores de riesgo clásicos.

La mejora en la calidad del TAR en la última década, con medicamentos con menos efectos sobre las concentraciones de lípidos y menos afectación de la distribución corporal de la grasa, no ha llevado a una disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular en esta población, por lo que se han investigado otras causas.²³⁻²⁵

Mientras que el TAR con medicamentos más modernos suprime la replicación viral a límites no detectables, promueve la recuperación de linfocitos TCD4⁺ y disminuye los niveles de inflamación demostrado por marcadores de activación inmune, la replicación viral persiste en células inmunes y órganos linfoides. Hay una significativa disminución del tejido linfoide

intestinal, que no se recupera del todo a pesar del TAR. Esto produce traslocación bacteriana, paso de bacterias y productos bacterianos a la circulación general, lo que, unido a las proteínas virales residuales, diversas infecciones virales como CMV, produce inflamación crónica, con afectación de diversos órganos y tejidos (disfunción endotelial, osteoporosis, trastornos neurocognitivos, enfermedades cardiovasculares, etc).²

Se ha demostrado que la metilación del ADN produce “silenciamiento de genes”, lo que no solo es indicador de envejecimiento acelerado, sino que además es un mediador de factores involucrados en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares (adiposidad, hipertensión arterial, , diabetes mellitus, aterosclerosis). Por otro lado, el VIH cambia su estructura epigenética, lo que facilita su integración y replicación posterior.^{24,25}

En consecuencia, el VIH no solo causa una desregulación del sistema inmune, caracterizada al inicio por inmunosupresión y después por inflamación crónica, sino que produce cambios epigenéticos que predisponen a otras comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares.²⁵

La mejora en el diagnóstico temprano por medio de biomarcadores adecuados, así como el empleo de moléculas que reviertan estos mecanismos epigenéticos, tiene un gran futuro. Mención aparte merece el uso de estatinas, tanto por su efecto sobre la disminución de los niveles de colesterol, como por su acción antiinflamatoria revisada con amplitud en años recientes.²⁶

VIH/sida y envejecimiento prematuro

En los últimos 20 años, la expectativa de vida de las PVVIH se ha incrementado y ha llegado a cifras similares a las de la población VIH negativa gracias a mejoras en la prevención, en el diagnóstico precoz, en el manejo de las enfermedades oportunistas y, en particular, al uso del TAR. En los Estados Unidos, los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades consideran que, en la actualidad, 50% de las PVVIH tienen 50 años o más y se denominan adultos mayores con VIH. En Europa, se prevé que para 2030, 70% de las PVVIH serán adultos mayores.²⁷

No obstante, si bien es cierto que con el empleo de TAR menos tóxico y más efectivo las enfermedades asociadas al VIH han disminuido, y por ende la esperanza de vida de las PVVIH ha

aumentado, la prevalencia de patologías crónicas se ha incrementado y se estima que 60% de las causas de muerte en esta población están dadas por entidades no relacionadas al VIH, como las cardiovasculares, el cáncer y los trastornos neurocognitivos, que se presentan hasta 10 años antes que en la población VIH negativa. Más aún se describe cada vez con mayor frecuencia envejecimiento prematuro en personas entre 30 y 50 años.^{28,29}

El envejecimiento es definido como una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, con un declive de la función de órganos que finaliza con la muerte. El envejecimiento se asocia con la pérdida de la habilidad para enfrentar el estrés, con el incremento de la fragilidad y el aumento de comorbilidades relacionadas con la edad. No obstante, esta pérdida de las capacidades fisiológicas no debe confundirse con enfermedad ni con discapacidad, ya que cada individuo experimentará un envejecimiento particular según sus factores intrínsecos (ADN 20-30%) y ambientales (70-80%) a que ha estado expuesto.²⁶ Nosotros, como personal de salud, debemos luchar por un envejecimiento saludable de la población, entendido este como personas sin mayores alteraciones en las funciones físicas, cognitivas o mentales y sin presencia de enfermedades crónicas.^{27,28}

La fragilidad es un concepto en estrecha ligazón con el envejecimiento. Es definida por la presencia de tres o más de las siguientes características: pérdida de peso involuntaria (sin variar la dieta), autoinforme de agotamiento, pérdida de fuerza muscular (mayor riesgo de caídas), sarcopenia y disminución de la velocidad para la marcha.³⁰⁻³²

Como parte de este envejecimiento, el sistema inmune sufre cambios significativos denominados “inmunosenescencia”, asociados a involución del timo, disminución en el número y la proporción de linfocitos naïve, acumulación de linfocitos T senescentes y de memoria, así como expansión clonal. La inmunosenescencia remodela la organización y funcionalidad del sistema inmune en forma que hace a las personas más propensas a infecciones y las deja con una menor respuesta a las vacunas.³¹⁻³⁷

Se ha demostrado también un estado de inflamación crónica de bajo grado (*chronic low grade inflammatory phenotype*, CLIP) durante el envejecimiento. Este proceso inflamatorio se relaciona con el desarrollo de la fragilidad, ECV, enfermedades neurodegenerativas y disfunción metabólica.²⁸⁻³¹

Las causas de este proceso inflamatorio aún no están bien dilucidadas; sin embargo, pareciera ser multifactorial, relacionado a estimulación antigénica crónica por infecciones virales persistentes como citomegalovirus, tuberculosis, disbiosis intestinal y traslocación bacteriana, envejecimiento celular normal, fumado, disminución en la producción de hormonas sexuales y tiroideas y acumulación de tejido adiposo. Esta inmunosenescencia y el proceso inflamatorio crónico están aumentados en las PVVIH porque, además de los factores anteriores, se suma el VIH mediado, sobre todo, por aquellas proteínas quiméricas codificadas por virus que persisten latentes en reservorios, como ya se apuntó, las que estimulan crónicamente al sistema inmune y lo llevan a un desgaste.³⁰⁻³³

Como decíamos, la expectativa de vida está condicionada por factores genéticos (20-30%), en primer lugar por el loci APO E, que codifica la apolipoproteína E, relacionada con el metabolismo de lipoproteínas, la regulación inmune y las funciones cognitivas. En PVVIH mayores de 60 años, el alelo APOE4 se correlaciona con disminución de la capacidad cognitiva, envejecimiento cerebral prematuro y atrofia cerebral.³⁰

Se ha observado también acortamiento de los telómeros en leucocitos periféricos, metilación de ADN y acetilación de histonas con mayor prevalencia en PVVIH, con o sin TAR; en la población general, todos estos cambios son mediados por mecanismos epigenéticos y relacionados con el envejecimiento.^{31,32}

Diversos autores han demostrado, utilizando un “reloj epigenético” basado en los niveles de metilación del ADN, que en PVVIH la edad es mayor de 7-10 años que en personas VIH negativas.³¹

Se desconocen las causas de este hallazgo; no obstante, en la actualidad se realizan múltiples investigaciones con el fin de desarrollar más biomarcadores que ayuden a comprender mejor estos mecanismos y a encontrar soluciones farmacológicas. El envejecimiento en PVVIH es un gran reto para la salud pública y debe ser afrontado por los sistemas de salud de una forma integral e integrada.^{34,35}

Finalmente, podemos decir que si las causas de mortalidad principales en la era pre-TAR eran las enfermedades oportunistas, en estos momentos las enfermedades crónicas no relacionadas al VIH, como las cardiovasculares, el cáncer y las neurodegenerativas, son la principal causa de

muerte en esta población. Se ha determinado que la estimulación antigénica crónica del sistema inmune dada por el VIH, diversas enfermedades virales, disbiosis intestinal y la traslocación bacteriana a través de una mucosa intestinal alterada, producen desgaste del sistema inmune, lo que se traduce clínicamente como inmunosenescencia, aparición de diversos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y envejecimiento precoz.

Los mecanismos epigenéticos han ayudado a comprender mejor la biología del cáncer, el comportamiento de la herencia en trastornos con una base inmunológica y otros, pero principalmente la evolución del VIH/sida: la persistencia de la infección, el proceso inflamatorio crónico que la acompaña y las manifestaciones clínicas como las ECV, diferentes tipos de cáncer y el envejecimiento prematuro. Los esfuerzos en estos momentos se han centrado en desarrollar biomarcadores para un diagnóstico adecuado de estos cambios epigenéticos con el fin de emplear, en un futuro próximo, medicamentos que reviertan estas alteraciones.

Referencias

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). In danger: UNAIDS global AIDS update 2022. Geneva, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; 382:1525-1533. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7
3. Zicari S, Sessa L, Cotugno N, Rugiero A, Marrocchi E, Concato C. Immune activation, inflammation, and non-AIDS comorbidities in HIV-infected patients under long-term ART. *Viruses* 2019; 11:1-19. DOI: 10.3390/v11030200
4. Hokelle J, Sharma AL, Tyagi M. Combinational use of both epigenetic and non-epigenetic mechanisms to efficiently reactivate HIV latency. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:3697. DOI: 10.3390/ijms22073697
5. Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, Hervouet E. From 1957 to nowadays: a brief history of epigenetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:2-18. DOI: 10.3390/ijms21207571
6. Ganesan A. Epigenetics: the first 25 centuries. *Phil Trans R Soc B.* 2018; 373:1-4. DOI: 10.1098/rstb.2017.0067

7. Grunau C, Le Luyer J, Laporte M, Joly D. The epigenetics dilemma. *Genes* 2020; 11:1-3. DOI: 10.3390/genes11010023
8. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmark of epigenetic control. *Nature Rev Genetics*. 2016; 17:487-500. DOI: 10.1038/nrg.2016.59
9. Lange UC, Verdikt R, Amina A, Van Lint C. Epigenetic crosstalk in chronic infection with HIV. *Sem Immunopathol*. 2020; 42:187-200. DOI: 10.1007/s00281-020-00783-3
10. Browne CJ, Godino A, Salery M, Nestler EC. Epigenetic mechanisms of opioid addiction. *Biol Psychiatry*. 2020; 87:22-33. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.06.027
11. Fischer N. Infection-induced epigenetic changes and their impact on the pathogenesis of diseases. *Sem Immunopathol*. 2020; 42:127-130. DOI: 10.1007/s00281-020-00793-1
12. Svensson JP. Targeting epigenetics to cure HIV-1: Lessons from (and for) cancer treatment. *Infect Microbiol*. 2021; 11:1-8. DOI: 10.3389/fcimb.2021.668637
13. Milavetz BI, Balakrishnan L. Viral epigenetics. *Methods Mol Biol*. 2015; 1238:569-596 DOI: 10.1007/978-1-4939-1804-1_30
14. Ahlenstiel CH, Symonds G, Kent SJ, Kelleher AD. Block and lock HIV cure strategies to control the latent reservoir. *Front Cel Infect Microbiol* 2020; 10:1-13. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00424
15. Zerbato JM, Purves HV, Lewin SR, Rasmussen TA. Between a shock and a hard place: challenges and developments in HIV latency reversal. *Curr Opin Virol*. 2019; 38:1-9. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.03.004
16. Lewin SR, Rasmussen TA. Kick and kill for HIV latency. *Lancet*. 2020; 395:844-846. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30264-6
17. Chougui G, Margottin-Goguet F. HUSH, a link between intrinsic immunity and HIV latency. *Front Microbiol*. 2019; 10:1-17. DOI: 10.1007/978-1-4939-1804-1_21
18. Zhang J, Crumpacker CS. Toward a cure: does host immunity play a role? *mSphere* 2017; 2: e00138-17. DOI: 10.1128/mSphere.00138-17
19. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated cancers and related diseases. *N Engl J Med*. 2018; 378:1029-41. DOI: 10.1056/NEJMra1615896
20. Hatano Y, Ideta T, Hirata A, Hatano K, Tomita H, Okada H, *et al.* Virus-driven carcinogenesis. *Cancer*. 2021; 13:2625. DOI: 10.3390/cancers13112625
21. Verma M. Epigenetic regulation of HIV, AIDS, and AIDS-related malignancies. *Met Mol Biol*. 2015; 1238:381-403. DOI: 10.1007/978-1-4939-1804-1_21
22. Park LS, Tate JP, Sigel K, Brown ST, Crothers K, Gibert C, *et al.* Association of viral suppression with lower AIDS-defining and Non-AIDS-Defining cancer incidence in HIV-Infected veterans. A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2018; 169:87-96. DOI: 10.7326/M16-2094
23. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with the human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018; 138: 1100-1112. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369
24. Zhang W, Song M, Qu J, Liu GH. Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases. *Circ Res*. 2018; 123:773-786. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312497
25. Ebner B, Chueng T, Martinez CA. Epigenetics, HIV, and cardiovascular disease risk. *Curr Probl Cardiol*. 2020; 46:1-9. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100615
26. Eckard AR, Eric G, Meissner EG, Singh I, McComsey GA. Cardiovascular Disease, Statins, and HIV. *J Infect Dis*. 2016; 214:S83-92. DOI: 10.1093/infdis/jiw288
27. Erlandson KM, Maile YK. HIV and Aging: Reconsidering the approach to management of co-morbidities. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33:769-786. DOI: 10.1016/j.idc.2019.04.005.
28. Rodes B, Cadiñanos J, Cantos AE, Rodríguez J, Ramon JR. Ageing and HIV: Challenges and Biomarkers. *EBioMedicine*. 2022; 77:10389. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103896
29. Brunet A, Berger SL. Epigenetics of aging and aging-related disease. *C J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69: S17-S20. DOI: 10.1093/gerona/glu042
30. Sundermann EE, Hussain MA, Moore DJ, Horvath S, Lin DTS, Erin EMS, *et al.* Inflammation-related genes are associated with epigenetic aging in HIV. *J NeuroVirol*. 2019; 25:853-865. DOI: 10.1007/s13365-019-00777-4
31. Lagathu C, Casarez A, Bereziat V, Nasie M, Capea J, Pinti M. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV: potential mechanisms and biomarkers. *AIDS*. 2017; 31: S105-S119. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001441

32. Leng SX, Margolick JB. Aging, sex, inflammation, frailty, and CMV and HIV Infections. *Cell Immunol.* 2020; 348:1-12. DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.104024
33. Horvath S, Lin TS, Kobor MS, Zoller JA, Said JW, Morgello S, *et al.* HIV, pathology and epigenetic age acceleration in different human tissues. *GeroScience* 2022; 44:1609-1620. DOI: 10.1007/s11357-022-00560-0
34. Bloch M, John M, Smith D, Rasmussen TA, Wright E. Managing HIV-associated inflammation and ageing in the era of modern ART. *HIV Med.* 2020; 21: 2-16. DOI: 10.1111/hiv.12952
35. Kiplagat J, Tran DA, Njuguna B, Vedanthan R, Triant VA, Vedathan R, *et al.* How health systems can adapt to a population ageing with HIV and comorbid disease. *Lancet HIV* 2022; 9: e281-292.