

3. dicembre

La gp120 accelera l'invecchiamento precoce causato dall'HIV

*Non sono guarito,
ma il virus HIV è addormentato nel profondo del mio corpo.*
Magic Johnson

Quando nel 1988 fu istituita la **Giornata mondiale contro l'AIDS**, gli scienziati sapevano molto poco dell'HIV e le opzioni terapeutiche erano estremamente limitate. Oggi, 35 anni dopo, i progressi nella ricerca scientifica continuano ad ampliare la nostra comprensione dell'HIV e la *terapia antiretrovirale* consente a molti individui positivi all'HIV di vivere una vita più lunga e più sana.

Di conseguenza, il numero di anziani che convivono con l'HIV è in aumento: *degli 1,2 milioni di adulti stimati negli Stati Uniti che convivevano con il virus nel 2021, ad esempio, più della metà aveva più di 50 anni.*

Ma anche se le persone con HIV vivono più a lungo, alcune di loro **sembrano anche invecchiare più velocemente**. La scienza non è del tutto chiarita, in parte perché i ricercatori non sono ancora del tutto sicuri di cosa costituisca un invecchiamento "normale", ma uno studio da ricercatori dell'UCLA, l'HIV ha un impatto "precoce e sostanziale" sull'invecchiamento delle persone infette, accelerando i cambiamenti biologici nel corpo associati al normale invecchiamento entro soli due o tre anni dall'infezione.

I risultati suggeriscono che una nuova infezione da HIV può rapidamente **ridurre di quasi cinque anni la durata della vita di un individuo** rispetto a una persona non infetta.

Study shows HIV speeds up body's aging processes soon after infection



Lo studio è stato pubblicato sulla rivista peer-reviewed *iScience*, dalla professoressa **Elizabeth Crabb Breen** emerita presso il *Cousins Center for Psychoneuroimmunology dell'UCLA* che ha sottolineato l'importanza fondamentale della diagnosi precoce dell'HIV e della consapevolezza dei problemi legati all'invecchiamento, nonché l'importanza di prevenire l'infezione da HIV.

Esiste anche un legame accertato tra l'infezione da HIV e i problemi di salute solitamente associati all'età avanzata, come le *malattie cardiovascolari, l'osteoporosi e il declino neurocognitivo*.

Queste complicazioni, rubricate come **comorbidità a esordio precoce**, tendono a manifestarsi **circa 15 anni prima** nelle persone con HIV rispetto alla popolazione generale. Costituiscono un problema anche per i pazienti la cui malattia è ben controllata con la terapia antiretrovirale. Questo invecchiamento precoce sembra derivare da un **sistema immunitario iperattivo**.

Sebbene l'HIV sia solitamente noto per la sua capacità di sopprimere le difese naturali del corpo, poiché è un'infezione cronica, il sistema immunitario continua a cercare di combatterlo ed è essenzialmente sempre "acceso". Con il passare del tempo, questo persistente **stato di infiammazione** provoca danni in tutto il corpo e il sistema immunitario stesso inizia a rallentare.

Alcuni giorni fa il team dei ricercatori del *Centre de Recherche du CHUM*, Montréal, ha pubblicato il report

Benlarbi M et al

Plasmatic HIV-1 soluble gp120 is associated with correlates of immune dysfunction and inflammation in ART-treated individuals with undetectable viremia.

J Infect Dis. 2023

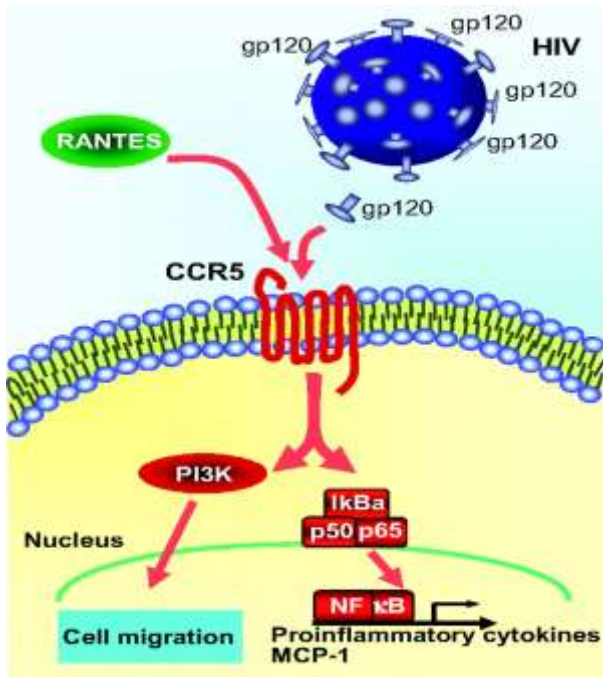
Il team coordinato da **Madelein Durand e Andreis Finzi**



potrebbe aver identificato un nuovo modo per combattere questa infiammazione e fermare il tempo sull'invecchiamento accelerato.

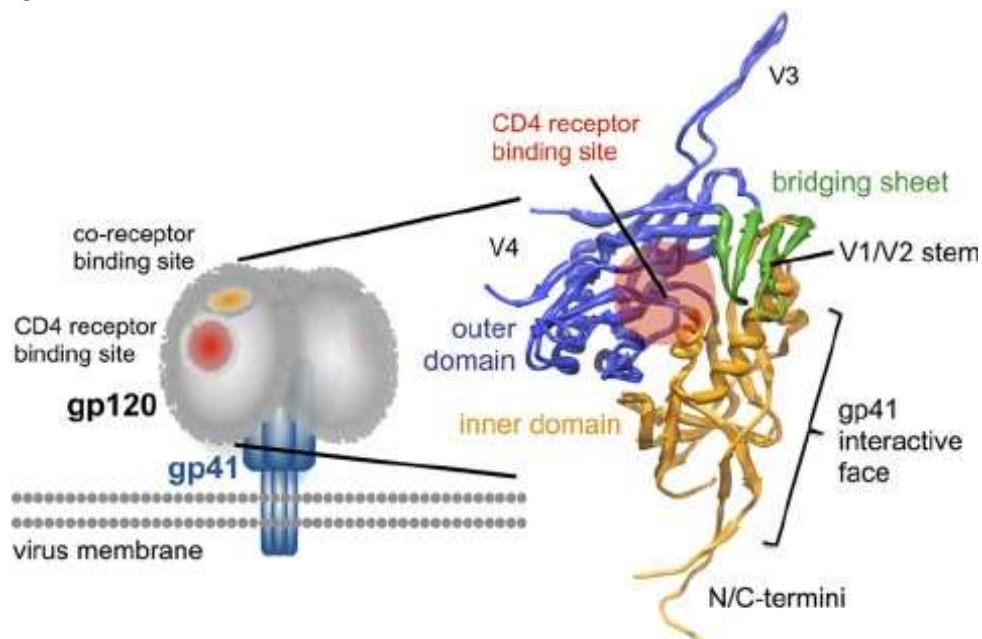
Lo studio ipotizza che la presenza nel sangue della **proteina gp120** nel sangue potrebbe essere responsabile dell'invecchiamento precoce

Per ottenere questi risultati, il team di ricercatori ha misurato il livello di **gp120** nel plasma di **386 persone di 40 anni** che convivevano con l'HIV in media da 16 anni che ricevevano **terapia antiretrovirale** e non presentavano una carica virale.



La **gp 120** è un costituente fondamentale del virus

HIV e costituisce parte della “chiave” che l’agente patogeno utilizza per entrare e infettare le cellule umane



I ricercatori sono riusciti a identificare questa proteina anche nei pazienti in cui il virus stesso non era rilevabile grazie alla terapia antiretrovirale.

Inoltre negli esperimenti *in vitro*, i ricercatori sono stati in grado di contrastare gli effetti dannosi della gp120 a livello cellulare utilizzando un potente farmaco chiamato **fostemsavir**, che in genere viene somministrato solo a pazienti che hanno dimostrato di essere resistenti ai tradizionali trattamenti anti-HIV e che hanno una carica virale rilevabile.



Il team si sta attualmente preparando per una sperimentazione clinica, che inizierà il prossimo anno, che valuterà se l'aggiunta di **fostemsavir** ai regimi farmacologici esistenti può aiutare a prevenire lo sviluppo di malattie cardiovascolari nei pazienti positivi all'HIV.

"Se il nostro studio si rivelasse conclusivo, ci sarebbe un cambiamento di paradigma nell'attuale trattamento", afferma in un comunicato stampa la ricercatrice sull'HIV Madeleine Durand . L'obiettivo finale, aggiunge, è contribuire a migliorare la qualità della vita, non solo la sua durata.

Lectures "utili" consigliate da Baedeker

L'HIV-1 gp120 compromette la memoria spaziale attraverso la proteina legante l'elemento di risposta ciclica dell'AMP

I disturbi neurocognitivi associati all'HIV (HAND) rimangono un problema irrisolto che persiste nonostante l'uso della terapia antiretrovirale. Abbiamo ottenuto dati che dimostrano che la proteina HIV-gp120 contribuisce alla neurodegenerazione attraverso la riprogrammazione metabolica. Ciò ha portato a una diminuzione dei livelli di ATP, a un numero inferiore di copie del DNA mitocondriale e alla perdita delle *creste* dei mitocondri, importantissime per la biogenesi mitocondriale. La proteina gp120 ha anche interrotto il movimento mitocondriale e la plasticità sinaptica. Cercando i meccanismi coinvolti, abbiamo scoperto che gp120 altera la fosforilazione della proteina ciclica AMP risposta elemento legante (CREB) sul residuo di serina 133 necessaria per la sua funzione come fattore di trascrizione. Poiché CREB regola i promotori dei geni PGC1 α e BDNF, abbiamo scoperto che la defosforilazione di CREB causa la perdita delle funzioni di PGC1 α e BDNF. I dati sono stati validati *in vitro* e *in vivo*. L'effetto negativo di gp120 è stato alleviato nelle cellule e negli animali in presenza di rolipram, un inibitore della proteina 4 della fosfodiesterasi (PDE4), ripristinando la fosforilazione di CREB. Abbiamo concluso che la proteina HIV-gp120 contribuisce alla HAND attraverso l'inibizione della funzione della proteina CREB.

Shrestha J, Santerre M, Allen CNS, Arjona SP, Merali C, Mukerjee R, Chitrala KN, Park J, Bagashev A, Bui V, Eugenin EA, Merali S, Kaul M, Chin J, Sawaya BE. HIV-1 gp120 Impairs Spatial Memory Through Cyclic AMP Response Element-Binding Protein. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 9;14:811481. doi: 10.3389/fnagi.2022.811481. PMID: 35615594; PMCID: PMC9124804.

Destino delle microglia durante l'infezione da HIV-1: dall'attivazione alla senescenza?

La microglia supporta l'infezione produttiva da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) e la funzione microgliale disturbata potrebbe contribuire allo sviluppo di disturbi neurocognitivi associati all'HIV (HAND). Una migliore comprensione di come l'infezione da HIV-1 e l'esposizione alle proteine virali modulano la funzione microgliale durante il corso dell'infezione potrebbe portare all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici sia per l'eradicazione del serbatoio dell'HIV-1 che per il trattamento dei deficit neurocognitivi. Questa revisione descrive innanzitutto le origini e la funzione della microglia nel normale sistema nervoso centrale (SNC) e i cambiamenti che si verificano durante l'invecchiamento. Discuteremo quindi in modo critico come l'infezione da HIV-1 e l'esposizione a proteine virali come Tat e gp120

influenzano vari aspetti dell'omeostasi microgliale tra cui l'attivazione, il metabolismo cellulare e la regolazione del ciclo cellulare, attraverso percorsi implicati nelle risposte allo stress cellulare tra cui la proteina chinasi attivata dal mitogeno p38 (MAPK) e il fattore nucleare κ B (NF- κ B). Proponiamo quindi che le funzioni della microglia umana si evolvano durante l'invecchiamento sia sano che patologico. La disfunzione della microglia associata all'invecchiamento comprende fenotipi simili alla senescenza cellulare, che potrebbero contribuire ai disturbi cognitivi osservati in varie malattie neurodegenerative. Inoltre, la microglia sembra sviluppare caratteristiche che potrebbero essere correlate alla senescenza cellulare post-infezione da HIV-1 e dopo l'esposizione alle proteine virali dell'HIV-1. Tuttavia, nonostante il suo potenziale ruolo come componente della HAND e probabilmente di altri disturbi neurocognitivi, la senescenza della microglia non è stata ben caratterizzata e dovrebbe essere al centro di studi futuri, che potrebbero avere un'elevata rilevanza traslazionale. GLIA 2017;65:431-446.

Chen NC, Partridge AT, Sell C, Torres C, Martín-García J. Fate of microglia during HIV-1 infection: From activation to senescence? Glia. 2017 Mar;65(3):431-446. doi: 10.1002/glia.23081. Epub 2016 Nov 26. PMID: 27888531; PMCID: PMC5263094.

Infezione da HIV-1 e AIDS: conseguenze sul sistema nervoso centrale

L'infezione con il virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) può indurre problemi neurologici gravi e debilitanti che includono anomalie comportamentali, disfunzione motoria e demenza franca. Dopo essersi infiltrato nelle cellule immunitarie competenti periferiche, in particolare nei macrofagi, l'HIV-1 provoca una risposta neuropatologica che coinvolge tutti i tipi di cellule del cervello. L'HIV-1 stimola anche l'attivazione dei recettori delle chemochine, dei mediatori dell'infiammazione, degli enzimi che degradano la matrice extracellulare e dell'eccitotossicità mediata dai recettori del glutammato, che possono innescare numerose vie di segnalazione a valle e interrompere la funzione neuronale e gliale. Questa recensione discuterà dei meccanismi patologici neuroimmuni e degenerativi recentemente scoperti che contribuiscono al danno neuronale indotto dall'HIV-1 e dei potenziali approcci per lo sviluppo di futuri interventi terapeutici.

Kaul M, Zheng J, Okamoto S, Gendelman HE, Lipton SA. HIV-1 infection and AIDS: consequences for the central nervous system. Cell Death Differ. 2005 Aug;12 Suppl 1:878-92. doi: 10.1038/sj.cdd.4401623. PMID: 15832177.

Se sei leggermente sovrappeso perdere peso potrebbe non migliorare la tua salute

I soliti consigli sul peso sano sono stati stravolti per le persone di età superiore ai 65 anni, almeno nel Regno Unito. Nelle ultime raccomandazioni della **BRITISH DIETETIC ASSOCIATION (BDA)** alle persone di questa fascia d'età viene ora detto che *“se sei leggermente sovrappeso, perdere peso potrebbe non migliorare la tua salute”*



Sebbene la versione della guida rivolta al pubblico non menzioni l'indice di massa corporea (BMI), che divide il peso di una persona in chilogrammi per l'altezza in metri quadrati, un rapporto di prove a sostegno cita studi che hanno rilevato che il BMI ottimale per le persone anziane è da circa

25 kg/m² fino a 30 kg/m².

Ciò è in contrasto con la maggior parte delle linee guida che raccomandano agli adulti di tutte le età di puntare a un BMI compreso tra

18,5 e 25

Non credo che gli anziani si concentrino particolarmente sul loro indice di massa corporea, ma il personale sanitario può essere un po' ossessivo al riguardo, afferma **Alison Smith della BDA** *“Non è insolito vedere a persone di 80 anni che hanno un BMI di 28 [essere] detto di perdere peso.”*

Ci sono diversi motivi per cui le persone mirano ad aumentare il peso man mano che invecchiano, dice.

Il primo è che il “grasso” agisce come una riserva di energia a cui si può attingere quando le persone si ammalano e perdono l'appetito. *“I periodi di cattiva salute aumentano con l'avanzare dell'età”, afferma Smith. “Incoraggiando gli anziani a perdere peso, li stai quasi rendendo meno resilienti”.*

Un'altra è che la perdita di peso tende a causare la perdita sia del tessuto adiposo che dei muscoli, con quest'ultimo che aumenta il rischio di cadute e malattie. La massa muscolare tende già a diminuire naturalmente con l'età per la inevitabile sarcopenia.

Un terzo fattore è che le persone che seguono una dieta possono sentirsi stanche e avere meno probabilità di rimanere fisicamente attive, il che può ulteriormente contribuire alla perdita muscolare.

"È meglio mantenersi in forma e non preoccuparsi troppo del peso in eccesso piuttosto che raggiungere l'obiettivo arbitrario di un BMI di 25",



Mary Hickson dell'Università di Plymouth coautrice con la Smith del rapporto BDA. ritiene che sia meglio mantenersi in forma e non preoccuparsi troppo del peso in eccesso piuttosto che raggiungere l'obiettivo arbitrario di un BMI di 25,

Inoltre, coloro che si prendono cura degli anziani e sono a conoscenza dei consigli generali su un'alimentazione sana possono acquistare loro cibi a basso contenuto di grassi ed evitare dolcetti come il gelato senza considerare se la persona ha effettivamente bisogno di perdere peso.

Ciò può ridurre il piacere del cibo da parte degli anziani, *afferma Hickson*. *"Se sei troppo restrittivo, puoi ridurre la quantità di piacere che le persone provano [nel mangiare]. Preoccuparsi del colesterolo e dei grassi saturi quando si hanno 85 anni probabilmente non è l'approccio migliore"*.

Il consiglio rivolto agli adulti di tutte le età di puntare a un BMI inferiore a 25 è comune nella maggior parte dei paesi, ma non è basato su prove chiare. Sembra che sia entrato nell'ortodossia medica [in una riunione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1997](#) .

In effetti, gli studi sulla popolazione forniscono stime variabili per l'intervallo di BMI legato ai tassi di morte più bassi, e la maggior parte suggerisce che il peso ottimale è nella fascia compresa tra 25 e 30, per tutte le età.

La prova più forte che un BMI più alto è preferibile proviene dagli studi del



La prova più forte che un BMI più alto è preferibile proviene dagli studi del national Institute for Health and Clinical Excellence un organismo di linee guida mediche in Inghilterra. I suoi consigli sulla gestione dell'obesità, aggiornati a luglio, affermano che il personale sanitario dovrebbe interpretare il BMI *"con cautela nelle persone di età pari o superiore a 65 anni, tenendo conto... del possibile effetto protettivo di avere un BMI leggermente più alto quando si invecchia"*.



Katherine Flegal della Stanford University che sostiene da tempo che le categorie standard di BMI sono troppo basse per tutte le fasce d'età, afferma che queste posizioni sono un "buon inizio".

Il dibattito su quale sia il peso più salutare per persone di età diverse diventerà probabilmente più rilevante con il crescente utilizzo di iniezioni per il diabete. Questi includono **Wegovy e Ozempic**, che è approvato per il diabete di tipo 2 ma viene spesso somministrato off-label per l'obesità. Le categorie di peso consigliate **"prima non facevano alcuna differenza, perché anche se [qualcuno] volesse perdere peso, probabilmente non potrebbe. Ora puoi davvero farlo**
E' proprio vero in ogni obeso c'è un magro che chiede di essere liberato