

EFFECT OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION AND COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY ON TELOMERE LENGTH

UTICAJ INFEKCIJE VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE I KOMBINOVANE ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE NA DUŽINU TELOMERA

Ena Bukić¹, Gordana Dragović Lukić^{1,2}, Jelena Milašin³

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Beograd, Srbija

Correspondence: enabukic@gmail.com

Abstract

Due to combination antiretroviral therapy (cART), human immunodeficiency virus (HIV) infection has been transformed into a chronic disease. Despite effective therapy, the virus continues to replicate in the body. Chronic inflammation caused by the constant presence of the virus and cumulative toxicity caused by the therapy lead to changes in the body, potentially associated with an accelerated aging process. The objective of this paper was to review and analyze the most common mechanisms by which HIV infection and cART can affect telomere length. This review used targeted searches of the MedlinePlus and PubMed bibliographic databases using the keywords “telomeres”, “telomere length”, “telomere attrition”, “aging” and “cellular senescence” in combination with the words “HIV”, “HIV infection”, “antiretroviral”, “cART” and “HAART”. The search results showed that HIV-infection-related parameters affecting telomere length are the presence of viral Tat protein in the cell, oxidative stress, comorbidities and aberrant methylation. Drugs within cART that stand out as important for change in telomere length are efavirenz, tenofovir and dolutegravir. To conclude, Tat and Vpr proteins, oxidative stress, DNA methylation, efavirenz administration, tenofovir administration, and dolutegravir administration can significantly affect telomere shortening in HIV-infected patients.

Keywords:

HIV,
antiretroviral drugs,
aging,
telomere,
telomere length

Sažetak

Zahvaljujući kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (cART), infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) danas je hronična bolest. Hronična inflamacija uzrokovana stalnim prisustvom virusa i kumulativna toksičnost uzrokovana terapijom dovode do promena u organizmu, potencijalno povezanih sa ubrzanim procesom starenja. Pouzdanim markerom praćenja biološkog starenja smatra se dužina telomera. Cilj ovog rada bio je pregled i analiza najčešćih mehanizama kojima HIV infekcija i cART mogu uticati na dužinu telomera. U ovom pregledu korišćene su ciljane pretrage u *MedlinePlus* i *PubMed* bibliografskim bazama korišćenjem ključnih reči „telomere“, „telomere length“, „telomere attrition“, „aging“ i „cellular senescence“ u kombinaciji sa rečima „HIV“, „HIV infection“, „antiretroviral“, „cART“ i „HAART“. Rezultati pretrage su izdvojili prisustvo virusnog Tat proteina u ćeliji, oksidativni stres, pojavu komorbiditeta i aberantnu metilaciju kao parametre povezane sa HIV infekcijom koji utiču na promenu dužine telomera. Lekovi koji se izdvajaju kao značajni za promenu dužine telomera su efavirenz, tenofovir i dolutegravir. Tat i Vpr proteini, oksidativni stres, metilacija DNK, pojava komorbiditeta, primena efavirenza, tenofovira i dolutegravira u sastavu cART-a mogu značajno uticati na skraćenje telomera kod pacijenata inficiranih HIV-om.

Ključne reči:

HIV,
antiretrovirusni lekovi,
starenje,
telomere,
dužina telomera

Uvod

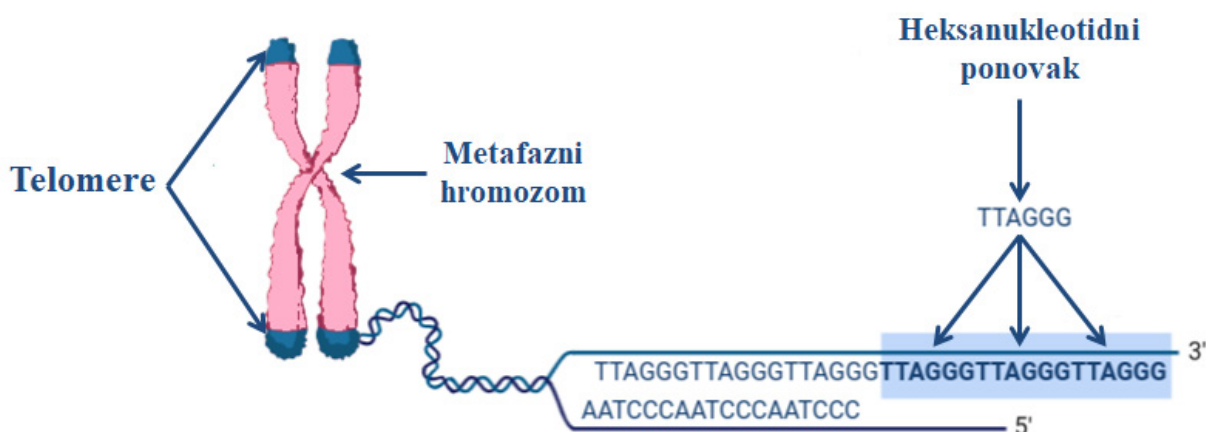
Jednim od najvećih dostignuća savremene medicine smatra se razvoj protokola za lečenje infekcije izazvane humanim virusom imunodeficijencije (HIV). Zahvaljujući kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (engl. *combined antiretroviral therapy* - cART), nekada smrtonosna HIV infekcija danas je hronična bolest sa kojom pacijenti mogu kvalitetno da žive decenijama (1). Ometanjem nekoliko ključnih faza životnog ciklusa virusa cART u većem delu humanog organizma suprimira replikaciju HIV-a. Smatra se efikasnom kada je supresija replikacije HIV-a manja od 50 kopija HIV RNK/ml plazme (2). Međutim, antiretrovirusni lekovi se ne mogu uspešno transportovati kroz sve tkivne barijere, pa se u organizmu formiraju anatomske rezervoari u kojima se virus i dalje replikuje, te je na ovaj način HIV infekcija hronično prisutna u organizmu (3). Hronična inflamacija uzrokovana stalnim prisustvom virusa i kumulativna toksičnost uzrokovana cART-om dovode do progresivnih metaboličkih i fizioloških promena u organizmu. Pojava ovih promena potencijalno je povezana sa ubrzanim procesom starenja kod osoba sa HIV infekcijom.

Novija istraživanja pokazuju da biološka starost pacijenata inficiranih HIV-om odstupa od njihove

hronološke starosti (4), tako da njihovo biološko starenje više napreduje u odnosu na ono koje se beleži kod njihovih vršnjaka bez HIV-a (5). Biološka starost pacijenata se može kvantifikovati promenama vrednosti biomarkera starenja, tj. dužinom telomera (6).

Telomere su sekvence dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), duge nekoliko hiljada heksanukleotidnih ponovaka (slika 1). Nalaze se na krajevima hromozoma i štite hromozome od lokalnog gubitka genetičkog materijala. Telomere se fiziološki skraćuju svakom deobom ćelije. Kada se dostigne kritično skraćenje deobe više nisu moguće, a ćelija podleže apoptozi (7). Dužinu telomera u fiziološkim uslovima održava enzim telomeraza, ribonukleoproteinski kompleks sačinjen od telomerazne reverzne transkriptaze (TERT subjedinica), kratkog ribonukleotidnog lanca (TERC subjedinica) i pratećih proteina koji imaju ulogu u održavanju stabilnosti molekula (8). Skraćenju telomera doprinose dejstvo fizioloških, psiholoških i patoloških stresora, primena cART-a i hronična inflamacija (9, 10).

Svetska zdravstvena organizacija preporučuje početak primene cART-a odmah po dobijanju dijagnoze, bez odlaganja (11). Nelečena HIV infekcija i starenje imaju sinergistički efekat na skraćivanje telomera. Ukoliko se HIV infekcija ne leči, dolazi do porasta broja kopija HIV-RNK i



Slika 1. Građa telomera

opadanja broja CD4+ T-ćelija. Izračunato je da virusno opterećenje od > 100.000 kopija HIV-RNK/mL krvne plazme utiče na dužinu telomera slično kao starenje od 7 godina. Zaključeno je da osoba inficirana HIV-om sa virusnim opterećenjem od > 100.000 kopija HIV-RNK/mL može imati dužinu telomera kao skoro dve decenije starija HIV-om neinficirana osoba (12). Uvid u progresiju HIV infekcije se vrši praćenjem broja CD4+ T-ćelija (13). Broj CD4+ T-ćelija < 200 ćelija/ μ L može se povezati sa skraćenim telomerama (12). Parametar koji se često koristi za praćenje upalnih procesa je reaktivni protein C (CRP). Uticaj CRP-a na dužinu telomera još uvek nije sasvim jasan, ali je pokazano da porastom koncentracije CRP-a može doći do skraćivanja telomera (14).

Ciljevi ovog rada bili su pregled i analiza najčešćih mehanizama kojima HIV infekcija i cART utiču na dužinu telomera.

Materijal i metode

U ovom pregledu literature korišćene su ciljane pretrage za identifikaciju studija koje su objavile rezultate ispitivanja dužine telomera povezanih sa HIV infekcijom i upotrebom cART-a. Pretrage su sprovedene u bibliografskim bazama *MedlinePlus* i *PubMed* (opcija *Advanced*) korišćenjem adekvatnih ključnih reči na engleskom jeziku: „telomere“, „telomere length“, „telomere attrition“, „aging“ i „cellular senescence“ u kombinaciji sa rečima „HIV“, „HIV infection“, „antiretroviral“, „cART“ i „HAART“.

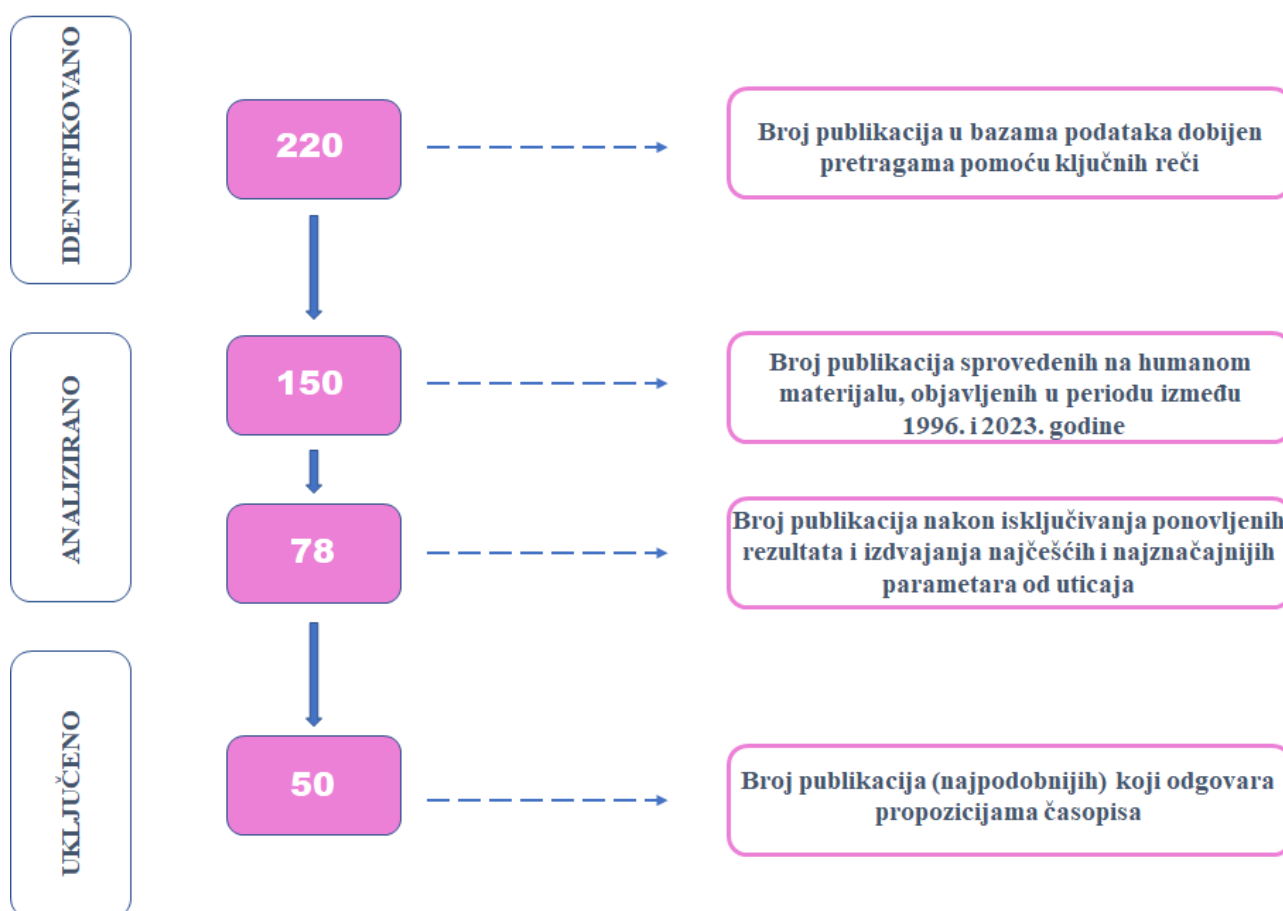
Autori su procenili i identifikovali studije i u konačnu analizu uključili samo one koje su relevantne za ciljeve ovog rada. To su studije koje imaju jasno definisane ciljeve, savremenu metodologiju, kompletne rezultate, koje su sprovedene na humanom biološkom materijalu i objavljene na engleskom jeziku. U konačnu analizu su uvrštene studije objavljene nakon 1996. godine, kada počinje era primene savremenog režima terapije.

Rezultati

Kombinacijama adekvatnih ključnih reči i primenom prethodno navedenih kriterijuma, pronađeno je ukupno 220 radova objavljenih u periodu od 1996. do 2023. godine, dok je 50 radova uključeno u ovaj pregled (**slika 2**). U slučaju publikacija sa međusobno ponovljenim rezultatima, iz odabira su isključivane one starijeg datuma.

Najčešće navođeni i proučavani parametri povezani sa HIV infekcijom koji utiču na skraćivanje telomera su prisustvo virusnog Tat proteina u ćeliji, oksidativni stres, aberantna metilacija i pojava komorbiditeta. Iako studije koje su se bavile odnosom virusnog proteina P (Vpr) i telomera nisu brojne, nezanemarljiv je negativan uticaj Vpr na telomerazu. Pregled navedenih parametara i mehanizama njihovih delovanja na dužinu telomera je prikazan u **tabeli 1**.

Među antiretrovirusnim lekovima koji se izdvajaju kao značajni za dužinu telomera su efavirenz i tenofovir. Ukazali smo i na uticaj dolutegravira, leka koji je u sve većoj meri u upotrebi u Srbiji i svetu, kao na parametar



Slika 2. Dijagram toka odabira publikacija

koji može dovesti do skraćivanja telomera kod pacijenata sa HIV infekcijom. Kratak pregled navedenih lekova i mehanizama preko kojih deluju na promenu u dužini telomera prikazani su u **tabeli 2**.

Tabela 1. Mehanizmi kojima HIV infekcija utiče na skraćivanje telomera

Tat protein	Pojava komorbiditeta Redukcija telomerazne aktivnosti Onemogućeno sklapanje telomeraznog kompleksa Inhibicija translokacije telomeraze u jedro Razgradnja telomeraze Indukcija oksidativnog stresa
Vpr	Degradacija telomeraze Indukcija oksidativnog stresa
Oksidativni stres	Proliferacija ćelija usled stresa Direktno oštećenje telomera Terminacija elongacije telomera Translokacija telomeraze u mitohondrije
Metilacija DNK	Suprimiranje sinteze telomeraze
Pojava komorbiditeta	Molekularni mehanizmi karakteristični za pridruženu bolest Uticaj lekova kojima se tretira pridružena bolest

Tabela 2. Mehanizmi kojima antiretrovirusni lekovi utiču na skraćivanje telomera

Efavirenz	Poremećaj ćelijske homeostaze Indukcija oksidativnog stresa Inhibicija molekula stabilizatora telomere
Tenofovir	Inhibicija telomeraze Izmenjena ekspresija gena koji učestvuju u održavanju telomera
Dolutegravir	Negativna regulacija telomerazne aktivnosti Indukcija oksidativnog stresa

Diskusija

Značajna promena u dužini telomera u mononuklearnim ćelijama krvi uočava se ubrzo nakon HIV serokonverzije, kada telomere podležu rapidnom skraćivanju (15). Održavanje dužine telomera u okruženju hronične virusne infekcije se opsežno istražuje. Nedostaju podaci o mehanizmima kojima HIV infekcija doprinosi ranijoj manifestaciji kliničke starosti i kako se ti mehanizmi međusobno preklapaju sa drugim mehanizmima odgovornim za pojavu komorbiditeta povezanih sa starenjem u odsustvu HIV infekcije. Mehanizmi kojima antiretrovirusni lekovi doprinose starenju su multifaktorski i potrebno je nastaviti i proširiti istraživanja kako bi se isti bolje razumeli.

Uticaj Tat proteina na dužinu telomera

Osnovna uloga regulatornog virusnog Tat proteina je stimulacija ekspresije virusnih gena. Tat protein se oslobađa u citoplazmu ćelija inficiranih HIV-om, ali može da prolazi kroz ćelijske membrane i parakrinim putem dospe

u citoplazmu i jedra susednih neinficiranih ćelija. Tat u HIV-om inficiranim i susednim neinficiranim ćelijama dovodi do aktivacije inflamatornih gena i citotoksičnosti primećene kod nekoliko komorbiditeta povezanih sa HIV-om (16). Pored uzrokovanja inflamacije i komorbiditeta, Tat protein utiče na telomere putem negativne kontrole aktivnosti telomeraze u CD4+ T-ćelijama, i to na više načina. Tat indukuje oslobađanje faktora nekroze tumora (TNF), inflamatornog citokina poznatog po redukovanju telomerazne aktivnosti. Dalje, u negativnoj je korelaciji sa ekspresijom proteina temperaturnog šoka - HSP90, šaperonom uključenim u pravilno sklapanje telomeraznog kompleksa i u održavanje stabilnosti sklopljenog kompleksa. Takođe, Tat negativno interferira sa protein kinazom B (AKT), koja učestvuje u translokaciji telomeraze u jedro i, konačno, Tat promovise degradaciju telomeraze u proteazomima (17).

Putem navedenih mehanizama Tat protein limitira telomerazni potencijal, što dovodi do skraćivanja telomera. Pokazalo se da Tat ima i sposobnost indukovanja sekrecije slobodnih radikala inhibiranjem ekspresije mitohondrijalne mangan zavisne superoksid dismutaze, enzima koji katalizuje hemijske reakcije kojima se mitohondrije brane od oksidativnog stresa (18).

Uticaj Vpr proteina na dužinu telomera

Evolutivno konzervisani Vpr je multifunkcionalni pomoćni HIV protein od kritičnog značaja za efikasnu virusnu infekciju CD4+ T-ćelija i makrofaga. Kontroliše različite procese u ćeliji domaćina, uključujući reverznu transkripciju, nuklearni transport provirusnog kompleksa, transkripciju posredovanu LTR-om, zaustavljanje ćelijskog ciklusa u G2 fazi i apoptozu (19). Eksperimentalno je, na metodološki različite načine, dokazano kako Vpr na više nivoa negativno utiče na aktivnost telomeraze. On smanjuje ekspresiju TERT subjedinice na posttranslacionom nivou i promovise ubikvitinizaciju TERT subjedinice regrutovanjem domaćinove E2 ligaze (19). Dokazano je i da produkcija slobodnih radikala može biti 15 puta veća u ćelijama u kojima je prisutan Vpr (18).

Uticaj oksidativnog stresa na dužinu telomera

Oksidativni stres je pojava definisana kao poremećaj u ravnoteži između proizvodnje i akumulacije reaktivnih vrsta kiseonika (slobodnih radikala, ROS) u ćelijama i tkivima i sposobnosti biološkog sistema da održi svoju antioksidativnu odbranu (20). Infekcija HIV-om pokreće masovnu proizvodnju i oslobađanje ROS. Pored već pomenutih Tat i Vpr proteina, virusni proteini Nef i Gp 120 takođe iniciraju produkciju ROS, svaki od njih putem više različitih mehanizama (21). Oksidativni stres je pokretač apoptoze. Kao pokušaj kompenzovanja gubitka ćelijske populacije, preživele ćelije prolaze kroz seriju intenziviranih deoba, čime će se, iz deobe u deobu, telomere skraćivati (22).

Reaktivne vrste kiseonika mogu direktno indukovati lezije (oštećene purinske i pirimidinske baze) i jednolančane prekide (abazna mesta) na DNK lancu (23). Lezije i prekidi stvaraju nereplikativne DNK sekvence na

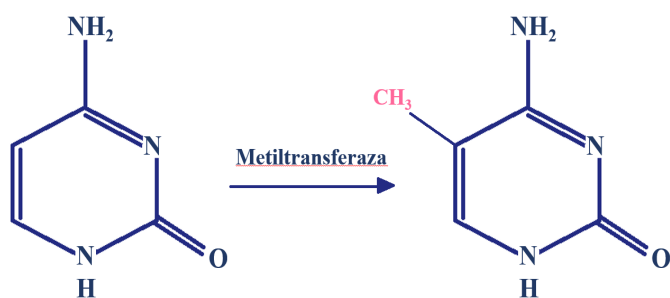
krajevima hromozoma koje se nazivaju fragilnim telomerama i dovode do zastoja u napredovanju replikativne vi-ljuške (24).

Slobodni dezoksinukleozid trifosfati (dNTP) podložniji su oksidativnim oštećenjima u odnosu na dNTP koji su već ugrađeni u DNK lanac (25). Oksidirani dNTP se preferencijalno ugrađuju u DNK tokom replikacije ili ekstenzije telomera u odnosu na neoksidirane dNTP. Kada se oksidirani dNTP ugradi u rastući DNK lanac, on zauzima replikaciju i inhibira produžavanje telomera (26).

Važan sporedni proizvod metabolizma mitohondrija i održavanja njihove homeostaze je oslobađanje ROS koji mogu dostignuti potencijalno štetne koncentracije i difundirati u jedro, te uzrokovati oštećenja telomera (27). U leukocitima pacijenata inficiranih HIV-om, pod dugotrajnim uticajem oksidativnog stresa, katalitička subjedinica telomeraze se povlači iz jedra i transportuje u mitohondrije. Prioritet preuzima zaštitna uloga telomeraze u borbi protiv oksidativnog oštećenja mitohondrijalne DNK, po cenu zanemarivanja održavanja dužine telomera (28).

Uticaj metilacije na dužinu telomera

Metilacija DNK, glavni modulator genske ekspresije, podrazumeva kovalentno vezivanje metil grupe na peti ugljenik citozina u okviru CpG ostrvca (slika 3) (29). Infekcija HIV-om može ubrzati starosno zavisnu metilaciju za približno 14,7 godina, a dužina telomera CD4+ T-ćelija osoba inficiranih HIV-om može odgovarati dužini i do 20 - 30 godina starijih osoba neinficiranih HIV-om (30). Hipometilacija prisutna duž genoma karakteristika je procesa starenja (29). Generalna hipometilacija širom genoma je primećena i kod osoba inficiranih HIV-om (31). Kada je promotor TERT gena hipometilovan, eksperimentalno je potvrđeno da se sinteza telomeraze suprimira, a dužina telomera skraćuje (32).



Slika 3. Metilacija citozina

Uticaj pridruženih bolesti na skraćivanje telomera

Razvoj komorbiditeta može uticati na skraćivanje telomera mehanizmima svojstvenim samoj bolesti i delovanjem lekova kojima se prisutna pridružena bolest leči. Osobe koje žive sa HIV infekcijom imaju značajno veću prevalenciju komorbiditeta i stopu mortaliteta u poređenju sa osobama neinficiranim HIV-om, a najčešći komorbiditeti koji se s vremenom javljaju kod pacijenata inficiranih HIV-om su kardiovaskularne bolesti, tip 2 dijabetesa i poremećaj lipidnog statusa (33).

Uzrok nastanka kardiovaskularnih oboljenja pacijenata inficiranih HIV-om su inflamacija i poremećaj u regulaciji imunog sistema (34), dok do dislipidemije i pojave gojaznosti dolazi takođe usled inflamacije, ali i usled poremećaja u metabolizmu glukoze i lipida i usled upotrebe tenofovira i integriranih inhibitora (35). Svakim porastom indeksa telesne mase (BMI) od $1,0 \text{ kg/m}^2$ rizik od pojave dijabetesa se povećava za 12% (36). Duža izloženost HIV infekciji povezana je sa poremećenom osetljivošću na insulin, a poznato je da čak i kod osoba neinficiranih HIV-om, sa normalnom tolerancijom na glukozu, visoke vrednosti insulina u plazmi dovode do insulinske rezistencije, a ona do razvoja dijabetesa. Rizik od razvoja dijabetesa kod osoba koje žive sa HIV infekcijom može biti četiri puta veći i može se javiti u ranijoj dobi, u poređenju sa osobama bez HIV infekcije (37).

Dijabetes je nesumnjivo povezan sa skraćivanjem telomera (38), dok je u metaanalizi koja je obuhvatila skoro 150.000 ispitanika prikazana ne samo inverzna veza između BMI i dužine telomera već je izračunato i da se sa svakim jediničnim povećanjem BMI dužina telomera skraćuje za 3,99 bp (39).

Pokazalo se da određeni lekovi mogu uticati na dužinu telomera. Iako su statini efikasni u lečenju kardiovaskularnih bolesti i ateroskleroze, upotreba statina može negativno da utiče na održavanje dužine telomere (12). Najčešći lekovi u upotrebi kod pacijenata obolelih od dijabetesa, insulin (40), metformin i derivati sulfoniluree (41), takođe mogu da dovedu do skraćivanja telomera.

Uticaj efavirenza na skraćivanje telomera

Efavirenz pripada antiretrovirusnim lekovima iz klase nenuklotidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNIRT), enzima neophodnog za uspešnu replikaciju HIV virusa (42). Poznato je da efavirenz može da ispolji štetan uticaj na dužinu telomera remećenjem homeostaze kalcijuma u ćeliji (43), povećavanjem nivoa proinflamatornih citokina i produkcijom ROS putem inhibicije kompleksa I mitohondrijalnog transportnog lanca elektrona i promene potencijala mitohondrijalne membrane (44). Efavirenz proizvodi i sopstvenu formu slobodnog radikala koja doprinosi oksidativnom stresu (45).

Povezan je sa degradacijom proteina p53 koji vezivanjem za telomere učestvuje u njihovoj stabilizaciji i reparaciji DNK prekida (46, 47). Sprečavanjem intracelularnog preživljavanja proteina uključenog u održavanje dužine telomera, telomere će se neizbežno skraćivati.

Uticaj tenofovira na telomera

Reverzna transkriptaza virusa humane imunodeficijencije poseduje evolutivno konzervisanu nukleotidnu sekvencu, homolognu sa sekvencom TERT. Lekovi iz klase nukleotidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NIRT) se, osim za virusnu reverznu transkriptazu, vezuju i za telomerazu, smanjuju njenu aktivnost i posledično dovode do preuranjenog skraćivanja telomera (42).

Tenofovir je veoma potentan lek iz grupe NIRT. Njegov aktivni metabolit, tenofovir difosfat, međutim,

unutar ćelije ispoljava veliki afinitet prema TERT subjedini, vezujući se za nju mnogo većim afinitetom nego bilo koji drugi testirani NIRT (48). Izloženost tenofoviru je povezana i sa izmenjenom ekspresijom ključnih gena uključenih u popravke DNK oštećenja i održavanja telomera u ćelijama (49).

Uticaj dolutegravira na dužinu telomera

Mali je broj istraživanja koja su se bavila uticajem dolutegravira na dužinu telomera. Studija koja se bavila skraćanjem telomera u mikrogliji pacijenata inficiranih HIV-om je pokazala da je cART koja je sadržala dolutegravir dovela do skraćanja telomera od 40%, dok je povećanje ekspresije telomeraze i TRF-1 proteina iznosilo 47%, odnosno 37% u odnosu na HIV pacijente koji nisu primali cART. Pojačanom ekspresijom TRF-1 proteina, inhibitora telomerazne aktivnosti, došlo je do skraćivanja telomera. U istoj studiji, tretman ćelijske kulture dolutegravirom i Tat proteinom doveo je i do povećane produkcije ROS, procesa za koji je dokazano da uzrokuje skraćivanje telomera (50).

Ograničenja studije

Eventualno ograničenje ovog preglednog rada može biti činjenica da nisu pretraživane baze podataka poput *Scopus-a*, *EBSCO-a*, *Web of Science-a*, *Google Scholar-a* i drugih. Autori su se opredelili za datoteke *MedlinePlus* i *PubMed* kao izvore jer upravo ove baze predstavljaju glavno bibliografsko uporište publikacija (preko 31 miliona) iz prirodnih nauka sa glavnim fokusom na biomedicinu i zdravstvo, što ih čini bazama od najveće koristi za nastavno osoblje i istraživače u oblastima biomedicine, biotehnologije, biohemije i biofizike, kao i za zdravstvene radnike. Dodatne pogodnosti izabranih datoteka su ažuriranje sadržaja jednom sedmično, objavljivanje publikacija pre njihovog izdavanja u časopisu i pouzdani algoritmi koji efikasno ukrštaju kriterijume pretrage.

Zaključak

Od ključne je važnosti nastaviti proučavanje uticaja dugotrajne izloženosti HIV-u, cART-u i specifičnim cART terapijskim protokolima na dužinu telomera i biologiju starenja kod populacije inficirane HIV-om. Proteini Tat i Vpr, oksidativni stres, izmenjena DNK metilacija, pojava pridruženih bolesti i upotreba efavirenza, tenofovira i dolutegravira mogu znatno uticati na skraćivanje telomera. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se procenili i međusobni odnosi između HIV infekcije, skraćivanja telomera i starenja kod populacije inficirane HIV-om svih starosnih grupa. Navedeni parametri, koje je pretraga izdvojila kao najčešće uzročnike skraćivanja telomera kod pacijenata inficiranih HIV-om, osim pojedinačnog negativnog efekta na telomere međusobno ostvaruju i brojne povratne sprege i to pozitivne, koje, po pravilu, dovode do povećanja nestabilnosti sistema u organizmu.

Literatura

1. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Punekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther.* 2018; 7(2):183-95.
2. Doyle T, Smith C, Vitiello P, Cambiano V, Johnson M, Owen A, et al. Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(5):724-32.
3. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:13193-7.
4. De Francesco D, Wit FW, Bürkle A, Oehlke S, Kootstra NA, Winston A et al. Do people living with HIV experience greater age advancement than their HIV-negative counterparts? *AIDS.* 2019; 33(2):259-68.
5. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, Bianchini E, Pecorini S, Bacca V, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol.* 2016; 187(1):44-52.
6. Lagathu C, Cossarizza A, Bérziat V, Nasi M, Capeau J, Pinti Marcello. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV. *AIDS.* 2017; 31:105-19.
7. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells.* 2019; 19:8(1):73.
8. Armstrong CA, Tomita K. Fundamental mechanisms of telomerase action in yeasts and mammals: Understanding telomeres and telomerase in cancer cells. *Open Biology.* 2017; 7:160338.
9. Zanet DL, Thorne A, Singer J, Maan EJ, Sattha B, Le Campion A, et al. Association between short leukocyte telomere length and HIV infection in a cohort study: No evidence of a relationship with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(9):1322-32.
10. Dragovic G, Andjic M, Toljic B, Jevtovic Dj, Lukic R, de Luka S, et al. Correlation between metabolic syndrome and relative telomere length shortening in HIV/AIDS patients on combined antiretroviral therapy. *Exp Gerontol.* 2021; 147:111269.
11. World Health Organization. Consolidate guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [citirano 12.07.2023. godine]. Available online: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>.
12. Alejos B, Stella-Ascariz N, Montejano R, Rodriguez-Centeno J, Schwimmer C, et al. Determinants of blood telomere length in antiretroviral treatment-naïve HIV-positive participants enrolled in the NEAT 001/ANRS 143 clinical trial. *HIV Med.* 2019; 20(10):691-8.
13. National Library of Medicine. Acquired Immune Deficiency Syndrome CD4+ Count [citirano 12.07.2023. godine]. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513289/>.
14. Wong JY, De Vivo I, Lin X, Fang SC, Christiani DC. The relationship between inflammatory biomarkers and telomere length in an occupational prospective cohort study. *PLoS One.* 2014; 9(1):e87348.
15. Gonzalez-Serna A, Ajaykumar A, Gadawski I, Muñoz-Fernández MA, Hayashi K, Harrigan PR, et al. Rapid Decrease in Peripheral Blood Mononucleated Cell Telomere Length After HIV Seroconversion, but Not HCV Seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 76(1):e29-32.
16. Ajasin D, Eugenin EA. HIV-1 Tat: Role in Bystander Toxicity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:61.
17. Comandini A, Naro C, Adamo R, Akbar AN, Lanna A, Bonmassar E, et al. Molecular mechanisms involved in HIV-1-Tat mediated inhibition of telomerase activity in human CD4(+) T lymphocytes. *Mol Immunol.* 2013; 54(2):181-92.
18. Deshmane SL, Mukerjee R, Fan S, Del Valle L, Michiels C, Sweet T, et al. Activation of the oxidative stress pathway by HIV-1 Vpr leads to induction of hypoxia-inducible factor 1alpha expression. *J Biol Chem.* 2009; 284(17):11364-73.
19. Wang X, Singh S, Jung HY, Yang G, Jun S, Sastry KJ, et al. HIV-1 Vpr protein inhibits telomerase activity via the EDD-DDB1-VPRBP

- E3 ligase complex. *J Biol Chem.* 2013; 288(22):15474-80.
20. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 8416763.
 21. Ivanov AV, Valuev-Elliston VT, Ivanova ON, Kochetkov SN, Starodubova ES, Bartosch B, et al. Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 8910396.
 22. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev.* 2019; 177:37-45.
 23. Cadet J, Wagner JR. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013; 5(2):a012559.
 24. Sfeir A, Kosiyatrakul ST, Hockemeyer D, MacRae SL, Karlseder J, Schildkraut CL, et al. Mammalian telomeres resemble fragile sites and require TRF1 for efficient replication. *Cell.* 2009; 138(1):90-103.
 25. Rudd SG, Valerie NCK, Helleday T. Pathways controlling dNTP pools to maintain genome stability. *DNA Repair (Amst).* 2016; 44:193-204.
 26. Aeby E, Ahmed W, Redon S, Simanis V, Lingner J. Peroxiredoxin 1 Protects Telomeres from Oxidative Damage and Preserves Telomeric DNA for Extension by Telomerase. *Cell Rep.* 2016; 17(12):3107-14.
 27. Qian W, Kumar N, Roginskaya V, Fouquerel E, Opresko PL, et al. Chemoptogenetic damage to mitochondria causes rapid telomere dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(37):18435-44.
 28. Hsieh AYY, Kimmel E, Pick N, Sauvé L, Brophy J, Kakkar F, et al. Inverse relationship between leukocyte telomere length attrition and blood mitochondrial DNA content loss over time. *Aging.* 2020; 12(15):15196-221.
 29. Johnson AA, Akman K, Calimport SR, Wuttke D, Stolzing A, de Magalhães JP. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease. *Rejuvenation Res.* 2012; 15(5):483-94.
 30. Lagathu C, Cossarizza A, Béréziat V, Nasi M, Capeau J, Pinti M. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV. *AIDS.* 2017; 31:105-19.
 31. Shu C, Jaffe AE, Sabunciyan S, Ji H, Astemborski J, Sun J, et al. Epigenome-wide association scan identifies methylation sites associated with HIV infection. *Epigenomics.* 2020; 12(21):1917-27.
 32. Zhang D, Wen X, Zhang L, Cui W. DNA methylation of human telomerase reverse transcriptase associated with leukocyte telomere length shortening in hyperhomocysteinemia-type hypertension in humans and in a rat model. *Circ J.* 2014; 78(8):1915-23.
 33. Pourcher V, Gourmelen J, Bureau I, Bouee S. Comorbidities in people living with HIV: An epidemiologic and economic analysis using a claims database in France. *PLoS One.* 2020; 15(12):e0243529.
 34. Feinstein MJ. HIV and Cardiovascular Disease: From Insights to Interventions. *Top Antivir Med.* 2021; 29(4):407-11.
 35. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020; 17(2):138-50.
 36. Kumar S, Samaras K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:705.
 37. Tiozzo E, Rodriguez A, Konefal J, et al. The Relationship between HIV Duration, Insulin Resistance and Diabetes Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(8):3926.
 38. Cheng F, Carroll L, Joglekar MV, Januszewski AS, Wong KK, Hardikar AA, et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(2):117-26.
 39. Gielen M, Hageman GJ, Antoniou EE, Nordfjall K, Mangino M, Balasubramanyam M, et al. Body mass index is negatively associated with telomere length: a collaborative cross-sectional meta-analysis of 87 observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108(3):453-75.
 40. Zeng JB, Liu HB, Ping F, Li W, Li YX. Insulin treatment affects leukocyte telomere length in patients with type 2 diabetes: 6-year longitudinal study. *J Diabetes Complications.* 2019; 33(5):363-7.
 41. Liu J, Ge Y, Wu S, Ma D, Xu W, Zhang Y, et al. Association between antidiabetic agents use and leukocyte telomere shortening rates in patients with type 2 diabetes. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(2):741-55.
 42. Hukezalie KR, Thumati NR, Côté HC, Wong JM. In vitro and ex vivo inhibition of human telomerase by anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) but not by non-NRTIs. *PLoS One.* 2012; 7(11):e47505.
 43. O'Callaghan NJ, Bull C, Fenech M. Elevated plasma magnesium and calcium may be associated with shorter telomeres in older South Australian women. *J Nutr Health Aging.* 2014; 18(2):131-6.
 44. Surnar B, Shah AS, Park M, Kalathil AA, Kamran MZ, Ramirez Jaime R, et al. Brain-Accumulating Nanoparticles for Assisting Astrocytes to Reduce Human Immunodeficiency Virus and Drug Abuse-Induced Neuroinflammation and Oxidative Stress. *ACS Nano.* 2021; 15(10):15741-53.
 45. Clifford W Fong. Efavirenz free radicals, oxidative stress and CNS toxicity in HIV infections and anti-cancer therapies: quantum mechanical study. (Doctoral dissertation, Eigenenergy Adelaide, South Australia, Australia), 2022.
 46. Dong Q, Oh J, Yi JK, Kim RH, Shin K, Mitsuyasu R, et al. Efavirenz induces autophagy and aberrant differentiation in normal human keratinocytes. *Int J Mol Med.* 2013; 31(6):1305-12.
 47. Tutton S, Lieberman PM. A role for p53 in telomere protection. *Mol Cell Oncol.* 2016; 4(6):e1143078.
 48. Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, Tennakoon S, Velayudham P, Gouillou M, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis.* 2013; 207(7):1157-65.
 49. Vivanti A, Soheili TS, Cucchini W, Luce S, Mandelbrot L, Lechenadec J, et al. Comparing genotoxic signatures in cord blood cells from neonates exposed in utero to zidovudine or tenofovir. *AIDS.* 2015; 29(11):1319-24.
 50. Hsiao CB, Bedi H, Gomez R, Khan A, Meciszewski T, Aalinkel R, et al. Telomere Length Shortening in Microglia: Implication for Accelerated Senescence and Neurocognitive Deficits in HIV. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(7):721.