

30 Marzo

La lunghezza dei telomeri

potrebbe servire a identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di morire per l'infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dall'età.

*Se avessi saputo di dover vivere così a lungo,
avrei avuto più cura di me stesso.*

Laon Eldred

I telomeri, i nucleotidi ripetitivi (TTAGGG) localizzabili alle estremità di ciascun cromosoma, svolgono un ruolo centrale nel mantenimento della stabilità del genoma e partecipano alla regolazione dell'immunità innata in risposta all'infezione virale. In particolare le regioni vicine ai telomeri, definite subtelomeri, contengono geni arricchiti con CG che regolano l'immunità innata. Influenzati dalla lunghezza dei telomeri, questi geni regolano la trascrizione dell'RNA assicurando la lunghezza dei telomeri, inibendo la loro erosione, la loro espressione può essere sovraregolata attraverso una sincrona attivazione di altri geni stimolati dall'interferone.

Abrahm Aviv del **Center of Human Development and Aging, Rutgers** ritiene che le diverse lunghezze dei telomeri che si riscontrano con l'invecchiamento nelle cellule immunitarie possono essere ridotte dall'azione del Sars cov2 con un incremento dell'instabilità del genoma dei T memory-CD8 che si traduce nella formazione di cellule senescenti o antiapoptotiche. Pertanto, l'attrito dei telomeri, associato a risposte immunitarie innate e adattive è da considerare come un *fattore di sregolazione*, è un importante segno distintivo dell'invecchiamento che può contribuire ai gravi esiti negli anziani con COVID-19.

Il filo conduttore di questi meccanismi è la *linfopenia*, che riflette in gran parte una diminuzione del numero di cellule *T CD4 / CD8* ma non di *cellule B*. Queste osservazioni sono coerenti con i dati secondo cui l'accorciamento dei telomeri impone un limite alla proliferazione delle cellule T suggerendo che la *linfopoiesi a cellule T* potrebbe bloccarsi in soggetti con telomeri corti infetti da SARS-CoV-2.

Uno studio del **Dipartimento di Pneumologia, Cliniques Universitaires Saint-Luc (Bruxelles)** ha dimostrato che una corte di pazienti con I telomeri corti erano predisposti ad un rischio più elevato di "malattia critica" (ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) o morte senza ICU). La lunghezza dei telomeri era correlata negativamente con la *proteina C-reattiva* e con il *rapporto tra neutrofili e linfociti*. Inoltre il tessuto polmonare di pazienti con *telomeri corti* mostra segni immunoistochimici di senescenza nelle cellule strutturali e immunitarie suggerendo che la lunghezza dei telomeri influenza la gravità della malattia (Froidure A 2020).

A conclusioni analoghe è pervenuto il **Telomeres and Telomerase Group del Spanish National Cancer Center (CNIO)** che ha dimostrato come *telomeri corti* compromettono la capacità rigenerativa dei tessuti e innescano la perdita dell'omeostasi tissutale. Il virus SARS-CoV-2 infetta diversi tipi di cellule, stressando il turn-over cellulare e la rigenerazione per mantenere l'omeostasi dei tessuti. E' stato ipotizzato che la presenza di *telomeri corti* nei pazienti più anziani limiti fortemente la risposta dei tessuti all'infezione da SARS-CoV-2.

I telomeri più corti sono pertanto associati a una maggiore gravità della malattia. Gli individui all'interno dei percentili inferiori della lunghezza dei telomeri e dei percentili superiori dei telomeri corti hanno un rischio maggiore di sviluppare patologie COVID-19 gravi (Sanchez-Vazquez R, 2021)

Le ricerche del team di **Benetos**, dell' **Université de Lorraine, Inserm, DCAC, Nancy**, ritiene che la linfopenia delle cellule T sia il *segno distintivo* del Covid-19 grave. La proliferazione delle cellule T dipende dalla lunghezza dei telomeri (TL) e i telomeri si accorciano con l'età pertanto i pazienti più anziani con Covid-19, sono quindi a più alto rischio di avere *linfopenia TL-dipendente*.

*E' stata misurata la lunghezza dei **Telomere Shortest Length Assay (TeSLA)** e mediante **Southern blotting dei frammenti di restrizione terminale (SB)** nelle cellule mononucleate del sangue periferico di 17 pazienti Covid-19 e 21 non-Covid-19, di età compresa tra 87 ± 8 (media \pm DS) e 87 ± 9 anni, rispettivamente.*

TeSLA rileva e misura i singoli telomeri, compresi i telomeri corti non rilevabili da SB. ; fornisce inoltre due parametri chiave: la proporzione di telomeri con lunghezze diverse (espressa in%) e la loro media, **TeSLA mTL** (espresso in kb). La conta dei linfociti ($10^9 / l$) era **$0,91 \pm 0,42$** nei pazienti con Covid-19 e **$1,50 \pm 0,50$** nei pazienti non-Covid-19 ($P < 0,001$).

Nei pazienti con Covid-19, ma non in quelli non-Covid-19, la conta dei linfociti era inversamente correlata con la proporzione di telomeri inferiori a 2 kb ($P = 0,005$) e positivamente correlata con **TeSLA mTL** ($P = 0,03$). La conta dei linfociti non era significativamente correlata con SB mTL nei pazienti Covid-19 o non-Covid-19.

Si può pertanto concludere che la risposta proliferativa dei linfociti T dipende da una lunghezza dei telomeri compromessa, contribuendo alla linfopenia Covid-19 tra gli anziani.

Riferimenti

Benetos A et al The Nexus between Telomere Length and Lymphocyte Count in Seniors hospitalized with Covid-19. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021 Feb 2;glab026.

Aviv A. Telomeres and COVID-19. FASEB J. 2020 Jun;34(6):7247-7252.

Froidure A et al Short telomeres increase the risk of severe COVID-19. Aging (Albany NY). 2020 Oct 26;12(20):19911-19922.

Sanchez-Vazquez R et al. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. Aging (Albany NY). 2021 Jan 11;13(1):1-15.