

9Giugno

Dai pezzi mancanti del genoma umano informazioni preziose per terapia del Covid-19 ? Parte prima: i telomeri

Non tutti i puzzle sono fatti per essere risolti.

Alcuni servono solo a testare i nostri limiti.

Vera Nazarian

Vent'anni dopo l'annuncio del sequenziamento del dna umano un gruppo di scienziati del consorzio Telomere-to-Telomere corrdinato da **karen Miga** dell'*Università della California* e da **Adam Phillippy** del *National Human genome Research Insitute del Maryland* sono riusciti finalmente a decodificare i frammenti che erano rimasti incomprensibili nella prima stesura e nelle integrazioni successive

La nuova versione ha quasi **duecento milioni di basi** in più rispetto alla precedente di queste **2226** sono copie "quasi identiche" di geni conosciuti. Il nuovo genoma ha **63.494** geni , contro i **60.090** dell'ultimo aggiornamento che risale al 2019. I geni che codificanti proteine sono **19.969** distribuiti tra il **centrosoma** ed i **telomeri** strutture entrambe coinvolte nell'infezione da COVID-19 ed in particolare nell'azione dei vaccini .

Telomeri e Covid

I telomeri, nucleotidi ripetitivi (TTAGGG) localizzabili alle estremità di ciascun cromosoma, svolgono un ruolo nel mantenimento della stabilità del genoma e regolano l'immunità innata in risposta all'infezione virale. Le regioni vicine ai telomeri chiamati subtelomeri contengono geni arricchiti con CG che regolano l'immunità innata . Influenzati dalla lunghezza dei telomeri, questi geni regolano la trascrizione dell'RNA (TERRA) contenente ripetizione dei telomeri e la loro espressione può essere sovraregolata in risposta all'infezione virale attraverso l'attivazione di geni stimolati dall'interferone.

Pertanto, le diverse lunghezze dei telomeri spesso osservate con l'invecchiamento delle cellule immunitarie possono essere alla base delle risposte differenziali alla sfida virale. Un'altra conseguenza dell'attrito dei telomeri è l'induzione prematura dell'instabilità del genoma nelle cellule T di memoria CD8 + virali specifiche che si traduce in cellule senescenti o antiapoptotiche Pertanto, l'attrito dei telomeri, associato a risposte immunitarie innate e adattive disregolate all'infezione virale, è un altro segno distintivo dell'invecchiamento che può contribuire ai gravi esiti negli anziani con COVID-19. La *lunghezza dei telomeri* (TL), potrebbe servire a identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di morire per l'infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dall'età.

Il filo conduttore che collega questi pazienti è la linfopenia, che riflette in gran parte un calo del numero di cellule T CD4 / CD8 ma non di cellule B. Questi risultati sono coerenti con i dati secondo cui le dinamiche dei linfociti TL impongono un limite alla proliferazione delle cellule T. Suggestiscono che la linfopoiesi a cellule T potrebbe bloccarsi in soggetti con TL corto che sono infetti da SARS-CoV-2.(Aviv A. Telomeres and COVID-19. FASEB J. 2020;34(6):7247-7252. 2021) .

Dipartimento di Epidemiologia e Sanità Pubblica, Divisione di Gerontologia, Facoltà di Medicina dell'Università del Maryland,

Salimi Set al.

COVID-19 and Crosstalk With the Hallmarks of Aging.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020 Sep 16;75(9):e34-e41.

Fattori che probabilmente contribuiscono all'aumento delle risposte fisiopatologiche alla SARS-CoV-2 tra gli anziani e possono svolgere un ruolo come rischio aggiuntivo di invecchiamento biologico accelerato anche dopo il recupero: immunosenescenza, infiammazione e inflammasomi, immunosenescenza adattativa, instabilità genomica, disfunzione mitocondriale, alterazioni epigenetiche, attrito dei telomeri e autofagia compromessa.

Centro per lo sviluppo umano e l'invecchiamento, Rutgers, The State University of New Jersey, Aviv A.

Telomeres and COVID-19.

FASEB J. 2020 Jun;34(6):7247-7252.

Descrivere i risultati sono coerenti con i dati secondo cui le dinamiche TL dei linfociti impongono un limite alla proliferazione delle cellule T. Suggestiscono che la linfopoiesi delle cellule T potrebbe bloccarsi in individui con TL corto che sono infetti da SARS-CoV-2.

Primo Dipartimento di Medicina Interna Propedeutica, Facoltà di Medicina, Ospedale Generale di Laiko, Università Nazionale e Capodistriana di Atene, Atene, Grecia.

Tsilingiris D et al.

Telomere length, epidemiology and pathogenesis of severe COVID-19.

Eur J Clin Invest. 2020 Oct;50(10):e13376.

Possibili manipolazioni dei telomeri ai fini terapeutici

Dipartimento di Pneumologia, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgio.

Froidure A et al.

Short telomeres increase the risk of severe COVID-19.

Aging (Albany NY). 2020 Oct 26;12(20):19911-19922.

E' riportata una percentuale significativamente più alta di pazienti con telomeri corti (<10 ° percentile) nei pazienti COVID-19 rispetto alla coorte di riferimento (P<0,001). I telomeri corti erano associati a un rischio più elevato di malattia critica, definita come ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) o morte senza terapia intensiva. Il TL era correlato negativamente con la proteina C-reattiva e il rapporto neutrofili-linfociti. Infine, il tessuto polmonare di pazienti con telomeri molto corti mostra segni di senescenza nelle cellule strutturali e immunitarie.

Telomeres and Telomerase Group, Programma di oncologia molecolare, Centro nazionale spagnolo per il cancro (CNIO) Madrid..

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.

Una analisi della lunghezza dei telomeri nei linfociti del sangue periferico pazienti COVID-19 di età compresa tra 29 e 85 anni. I telomeri più corti sono associati a una maggiore gravità della malattia. Gli individui all'interno dei percentili più bassi della lunghezza dei telomeri e dei percentili più alti dei telomeri corti hanno un rischio maggiore di sviluppare gravi patologie COVID-19.

Specialista in genetica molecolare, Manama, Bahrain. Indirizzo elettronico: huda@pulse.bh.

Omran HM e Almaliki MS.

Influence of NAD+ as an ageing-related immunomodulator on COVID 19 infection: A hypothesis.

J Infect Public Health. 2020 Sep;13(9):1196-1201.

La somministrazione di fattori di immunomodulazione anti-età come la nicotinamide adenina dinucleotide NAD+ può ridurre al minimo questi cambiamenti grazie ai suoi potenti effetti di immunomodulazione e longevità. Il NAD+ ha un effetto inibitorio diretto su PARP-1 e può prevenire l'eccessiva attivazione delle citochine proinfiammatorie.

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Bologna,

Storci G et al.

The role of extracellular DNA in COVID-19: Clues from inflamm-aging.

Ageing Res Rev. 2021 Mar;66:101234.

Si discute sul ruolo del DNA extracellulare, principalmente DNA mitocondriale (mtDNA) e DNA telomerico (telDNA) nella modulazione dell'infiammazione sistemica in questi soggetti. In particolare, il mtDNA extracellulare è considerato un potente innesco della risposta infiammatoria. Al contrario, si stima che il pool di telDNA extracellulare sia in grado di inibire una varietà di vie infiammatorie. A sua volta, il serbatoio di telDNA si esaurisce progressivamente durante l'invecchiamento, e che è più raro negli uomini che nelle donne. Si ipotizza che un aumento del mtDNA extracellulare, in concomitanza con la riduzione del serbatoio telDNA antinfiammatorio, possa spiegare l'iperinfiammazione negli uomini anziani affetti da COVID-19.

Université de Lorraine, Inserm, DCAC, Nancy

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.

Nei pazienti Covid-19, ma non nei pazienti non Covid-19, la conta dei linfociti era inversamente correlata con la proporzione di telomeri più corti di 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. Proponiamo che la risposta proliferativa delle cellule T TL-dipendente compromessa, guidata da telomeri corti nella distribuzione TL, contribuisca alla linfopenia Covid-19 tra gli anziani. Deduciamo che l'infezione da SARS-CoV-2 scopre i limiti delle riserve di TL delle persone anziane. 005) e correlato positivamente 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. Proponiamo che la risposta proliferativa delle cellule T TL-dipendente compromessa, guidata da telomeri corti nella distribuzione TL, contribuisca alla linfopenia Covid-19 tra gli anziani.

Medicina/PACC, Columbia University Irving Medical Center, New York.

McGroder CF et al.

Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length.

Thorax. 2021 Apr 29:thoraxjnl-2021-217031.

I fattori di rischio per lo sviluppo di anomalie radiografiche di tipo fibrotico dopo grave COVID-19 sono descritti in modo incompleto e la misura in cui i risultati della TC sono correlati ai sintomi e alla funzione fisica dopo il ricovero rimane poco chiara. A 4 mesi dall'ospedalizzazione, i pattern simil-fibrotici erano più comuni in coloro che erano stati sottoposti a ventilazione meccanica (72%) rispetto a quelli che non lo avevano fatto (20%). Dimostriamo che la gravità della malattia iniziale, la durata della ventilazione meccanica, la lattato deidrogenasi al momento del ricovero e la lunghezza dei telomeri dei leucociti sono fattori di rischio indipendenti per anomalie radiografiche di tipo fibrotico. Questi cambiamenti di tipo fibrotico sono correlati con la funzione polmonare, la tosse e le misure di fragilità, ma non con la dispnea.

Laboratorio di Chimica Biologica, Facoltà di Medicina, Università Aristotele di Salonicco

Kouidou S t al.

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: Triggering a Lethal Fight to Keep Control of the Ten-Eleven Translocase (TET)-Associated DNA Demethylation?

Pathogens. 2020 Nov 30;9(12):1006.

L'interferenza estesa e diversificata della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in più funzioni dell'ospite e i diversi sintomi associati implicano il suo coinvolgimento nei processi regolatori cellulari fondamentali. L'attività della dieci undici traslocasi 2 (TET2) responsabile della demetilazione selettiva del DNA, è stata recentemente identificata come un regolatore dell'inattivazione del virus endogeno e dell'invasione virale, probabilmente per deregolazione proteasomica delle attività di TET2/TET3. In un recente rapporto, abbiamo presentato un elenco dettagliato di fattori che possono essere influenzati dall'attività TET, incluso il riconoscimento dei siti di legame delle proteine del dito di zinco e dei promotori bimodali, migliorando la flessibilità delle sequenze adiacenti. In questa recensione, riassumiamo i processi e i fattori associati al TET che potrebbero spiegare i diversi sintomi di SARS-CoV-2. Inoltre, forniamo una correlazione per i sintomi indotti dal virus osservati che sono stati precedentemente associati alle attività TET da studi in vitro e in vitro. Questi includono l'ipossia precoce, la regolazione neuronale, lo sviluppo dell'olfatto e del gusto, la differenziazione del fegato, dell'intestino e dei cardiomiociti. Infine, proponiamo che l'elevata mortalità di SARS-CoV-2 tra i pazienti adulti, i diversi sintomi clinici degli adulti rispetto ai bambini, il rischio più elevato di pazienti con deregolazione metabolica e i bassi tassi di mortalità tra le donne possano essere tutti spiegati da il complesso equilibrio dei tre enzimi con attività TET, che è regolato dallo sviluppo. Questa attività è dipendente dall'età, correlata all'omeostasi e all'integrità dei telomeri e associata all'inattivazione del cromosoma X attraverso la (de)regolazione del responsabile forniamo una correlazione per i sintomi indotti dal virus osservati che sono stati precedentemente associati alle attività TET da studi in vitro e in vitro.