

11. Maggio

Averli più lunghi può essere pericoloso...

Però tu lo impari solo quando quelle cose le cominci a perdere e scopri che la vita è un gioco di centimetri, e così è il football. Perché in entrambi questi giochi, la vita e il football, il margine di errore è ridottissimo. Capitulo. Mezzo passo fatto un po' in anticipo o in ritardo e voi non ce la fate, mezzo secondo troppo veloci o troppo lenti e mancate la presa. Ma i centimetri che ci servono, sono dappertutto, sono intorno a noi, ce ne sono in ogni break della partita, ad ogni minuto, ad ogni secondo. In questa squadra si combatte per un centimetro, in questa squadra massacrano di fatica noi stessi e tutti quelli intorno a noi per un centimetro, ci difendiamo con le unghie e con i denti per un centimetro, perché sappiamo che quando andremo a sommare tutti quei centimetri il totale allora farà la differenza tra la vittoria e la sconfitta, la differenza fra vivere e morire.
(Dal film Ogni maledetta domenica)

Per decenni, i ricercatori hanno studiato i "cappucci" del DNA alle estremità dei cromosomi, noti come telomeri, per capire meglio come e perché invecchiamo e forse trovare modi per rallentare o addirittura arrestare il processo di invecchiamento.

Man mano che le cellule si dividono nel tempo, questi cappucci si riducono, lasciando le cellule vulnerabili al decadimento e alla fine alla morte. Gli scienziati hanno cercato modi per allungare i telomeri, o almeno impedire loro di cadere, per evitare quel destino.



Ora, un nuovo studio sul *New England Journal of Medicine* prodotto da un consorzio di centri di ricerca (**Allegato1**)

DeBoy Eæt al

Familial Clonal Hematopoiesis in a Long Telomere Syndrome.

N Engl J Med. 2023 May 4.

riporta che avere telomeri più lunghi ha un prezzo: aumento del rischio di tumori, nonché un processo che porta a un gran numero di **cellule del sangue mutate, chiamate CHIP**, associate a un tipo di tumore del sangue.

L'ematopoiesi clonale a potenziale indeterminato (CHIP) è la presenza di una cellula staminale ematopoietica espansa clonalmente causata da una mutazione leucemogena in individui senza evidenza di malignità ematologica, displasia o citopenia. (Allegato2)

I risultati sfidano l'idea che cercare di allungare i *telomeri* sia un buon modo per attaccare le condizioni legate all'età.

Il gruppo di ricerca ha studiato **17 individui** di cinque famiglie che hanno tutti una variante ereditaria di un **gene, POT1 , (Allegato3)** che porta a *telomeri* più lunghi della media.

Hanno trovato una serie di tumori, *inclusi tumori della pelle, della tiroide e del cervello*, nonché incidenze di **CHIP**, in otto dei 17 individui analizzati. Inoltre tra 21 parenti senza la mutazione, solo due avevano CHIP.

Il gruppo sospetta che le cellule con *telomeri più lunghi* possano continuare a dividersi per un periodo di tempo più lungo rispetto a quelle con *telomeri più corti*, il che potrebbe consentire più tempo per l'accumulo di mutazioni, con la possibile produzione di tumori **(Allegato 4)**

Nello specifico del lavoro:

Sono state analizzate le caratteristiche cliniche e molecolari dell'invecchiamento e del cancro nelle persone portatrici di mutazioni eterozigoti con perdita di funzione nel gene **POT1** correlato ai telomeri e parenti non portatori.

Inizialmente sono stati inclusi nello studio un totale di **17 portatori di mutazione POT1** e **21 parenti non portatori** e successivamente è stata reclutata una coorte di convalida di **6 portatori di mutazione aggiuntivi**.

La maggior parte dei portatori della **mutazione POT1** con lunghezza dei *telomeri* valutata (9 su 13) aveva *telomeri lunghi* (> 99° percentile).

I portatori della mutazione POT1 presentavano una gamma di **neoplasie benigne e maligne che coinvolgevano i tessuti epiteliali, mesenchimali e neuronali oltre al linfoma a cellule B e T e ai tumori mieloidi.**

Cinque su 18 POT1 portatori di mutazione (28%) avevano **clonalità delle cellule T** e otto su 12 (67%) presentavano **emopoiesi clonale di potenziale indeterminato (CHIP)**

Una predisposizione **all'ematopoiesi clonale** aveva un modello di ereditarietà autosomica dominante, così come la penetranza che aumentava con l'età; le **mutazioni somatiche DNMT3A e JAK2** erano comuni.

Queste e altre mutazioni del driver somatico sono probabilmente sorte nei primi decenni di vita e i loro lignaggi hanno accumulato secondariamente un carico di mutazioni più elevato.

Le generazioni successive hanno mostrato un'anticipazione genetica (cioè un'insorgenza sempre più precoce della malattia).

A differenza dei parenti non portatori, che avevano il tipico accorciamento dei *telomeri* con l'età, i portatori della **mutazione POT1** hanno mantenuto la lunghezza dei *telomeri* nel corso di 2 anni.

CONCLUSIONI

Le **mutazioni POT1** associate alla lunga lunghezza dei *telomeri* hanno conferito una predisposizione a una sindrome da emopoiesi clonale familiare che era associata a una serie di neoplasie solide benigne e maligne.

Il rischio di questi fenotipi era mediato dall'estesa longevità cellulare e dalla capacità di mantenere i telomeri nel tempo.

Allegato 1

Telomere Consortium

Medical Scientist Training Program (E.A.D.),

Telomere Center

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center

Johns Hopkins University School of Medicine,

Department of Biology, Krieger School of Arts and Sciences

Child Neurology Residency Program, Boston Children's Hospital, Boston (D.L.G.);

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami (D.B.L.)

Division of Hematology, Oncology, and Transplantation, University of Minnesota Masonic Cancer Center, Minneapolis (E.S.A.)

Allegato 2

CHIPcells

L'ematopoiesi clonale di potenziale indeterminato (CHIP) è la presenza di una cellula staminale ematopoietica espansa clonalmente causata da una mutazione leucemogena in individui senza evidenza di malignità ematologica, displasia o citopenia. La **CHIP** è associata a un rischio annuo di leucemia dello 0,5-1,0%. Sorprendentemente, conferisce un aumento di due volte del rischio cardiovascolare indipendente dai tradizionali fattori di rischio.

Circa l'80% dei pazienti con **CHIP** presenta mutazioni nei regolatori epigenetici DNMT3A, TET2, ASXL1, nei geni di riparazione del danno al DNA PPM1D, TP53, nella tirosina chinasi regolatrice JAK2 o nei componenti dello spliceosoma dell'mRNA SF3B1 e SRSF2. La **CHIP** è associata a uno stato pro-infiammatorio che è stato collegato a malattia coronarica, infarto miocardico e malattia tromboembolica venosa, così come la prognosi tra quelli con stenosi aortica e insufficienza cardiaca. I fattori di rischio ereditari e acquisiti sono associati a una maggiore prevalenza di CHIP, tra cui la variazione della linea germinale, l'età, i comportamenti non salutari dello stile di vita (es. Fumo, obesità), condizioni infiammatorie, menopausa precoce, HIV ed esposizione a terapie antitumorali.

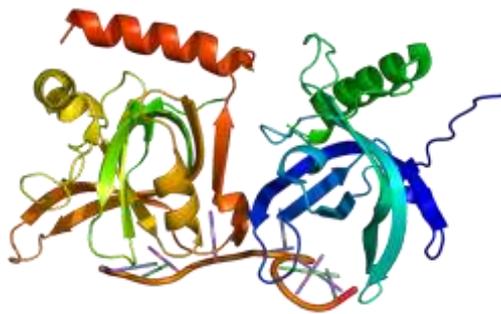
Marnell CS et al. *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. J Mol Cell Cardiol. 2021 Dec;161:98-105.*

Allegato 3

Gene POT1

È un Gene membro della famiglia della *telombina* e codifica per una proteina nucleare coinvolta nel mantenimento dei telomeri .

Nello specifico, questa proteina funziona come membro di un complesso multiproteico noto come *shelterin* , che si lega alle ripetizioni TTAGGG dei telomeri, regolando la lunghezza dei telomeri e proteggendo le estremità dei cromosomi da ricombinazione illegittima, instabilità cromosomica catastrofica e segregazione cromosomica anomala.



Sono state descritte varianti di trascrizione giuntate in alternativa.

L'assenza di POT1 nei fibroblasti embrionali di topo e nelle cellule di pollo porta a una dannosa risposta al danno del DNA sui telomeri con conseguente foci indotti dalla disfunzione dei telomeri (TIF).

POT1 è necessario per la protezione dei telomeri perché consente l'inibizione dei telomeri dei fattori di risposta al danno del DNA. La proteina svolge anche un ruolo nella regolazione dell'attività della telomerasi sui telomeri.

Esperimenti in vitro che utilizzano **POT1** umano hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di **POT1** provoca l'allungamento dei telomeri.

-L'aumentata espressione trascrizionale di questo gene è associata alla carcinogenesi dello stomaco e alla sua progressione.

-Mutazioni in questo gene sono state anche associate all'acquisizione delle caratteristiche maligne della leucemia linfocitica cronica .

-Le varianti POT1 con perdita di funzione predispongono al melanoma familiare e al glioma .

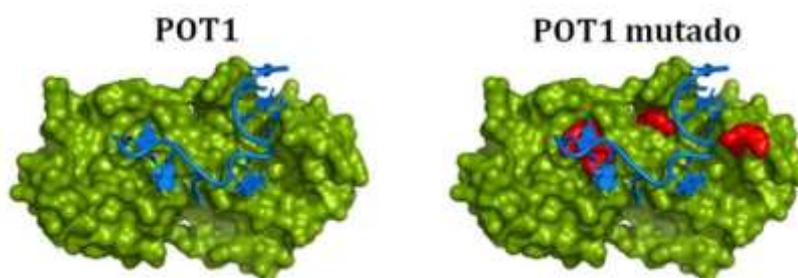
Allegato 4

Telomeri lunghi e leucemia linfatica cronica

La leucemia linfatica cronica è il tipo di leucemia più comune nei paesi occidentali, una volta decifrati i cambiamenti genetici ed epigenetici nel suo sviluppo, è necessario comprendere i meccanismi biochimici alterati dalla detti cambiamenti, al fine di migliorare la diagnosi e il trattamento di questa malattia.

i ricercatori si sono concentrati sulle mutazioni che colpiscono il **POT1**, uno dei geni coinvolti nella protezione dei bordi del cromosomi, i telomeri.

Tutte le mutazioni riscontrate su **POT1** impediscono a questo gene di svolgere la sua funzione. Il DNA del bordo del cromosoma rimane, così, senza il suo involucreo protettivo.



La ricerca della via biochimica che porta da queste anomalie alla crescita incontrollata delle **cellule B** può far luce su aspetti chiave della leucemia linfatica cronica e del cancro in generale.

Il Consorzio spagnolo per lo studio del genoma della leucemia aver analizzato il genoma di 341 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica, confrontando in ciascun caso i geni di cellule sane e cellule tumorali, i ricercatori hanno scoperto che **POT1** è uno dei geni più frequentemente mutati in questa malattia.

I precedenti risultati del Consorzio spagnolo per lo studio del genoma della leucemia linfatica cronica avevano già dimostrato che migliaia di mutazioni sono coinvolte in questa malattia e che ogni paziente presenta una combinazione unica di centinaia di esse. Uno dei risultati più significativi degli studi del Consorzio è la grande diversità genetica e molecolare della malattia.

I diversi geni mutati identificano sottogruppi relativamente piccoli di pazienti con caratteristiche diverse nella loro malattia. Infatti, le mutazioni più ripetute si riscontrano solo nel 15% dei pazienti. Tuttavia, la sua identificazione rappresenta un notevole passo avanti, poiché rappresenta un passo verso un trattamento personalizzato, basato sul profilo genetico di ciascun tumore.

In un report in corso di pubblicazione, i ricercatori hanno scoperto che il 3,5% dei pazienti con leucemia linfatica cronica presenta mutazioni in POT1, ma il loro numero sale al 9% nel gruppo di pazienti con una forma particolarmente aggressiva della malattia. Pertanto, lo studio identifica POT1 come uno dei geni più importanti per questa malattia.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 11 Maggio 2022

Matthew, Paul e il sequenziamento "ultra rapid"

(archivio Baedeker 2022)

Due anni fa... Baedeker/Replay del 11 Maggio 2021

Per una protezione immunitaria globale: i vaccini a nanoparticelle

(archivio Baedeker 2021)