

20. Ottobre

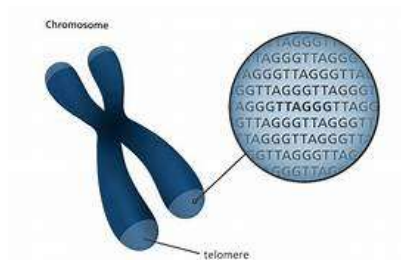
Predittività telomerica

È facile vedere, difficile prevedere.

Benjamin Franklin

La lunghezza dei telomeri potrebbe servire a identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di morire per l'infezione da SARS-CoV-2 e non solo, indipendentemente dall'età.

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.



Abraham 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.

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



Le ricerche del team di **Athanase 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.

La divisione di *Epidemiologia pediatrica del Dipartimento di Pediatria, Università del Minnesota*, ha pubblicato pochi giorni fa il report

Sullivan SM et al
**Predicted leukocyte telomere length
and risk of myeloid neoplasms.**
Hum Mol Genet. 2023 Oct 4;32(20):2996-3005.

Che riporta come l'analisi dell'associazione dell'intero genoma negli esseri umani collega il metabolismo dei nucleotidi alla lunghezza dei telomeri dei leucociti. Le analisi randomizzazione mendeliana (MR) ponderate con varianza inversa (IVW) hanno inoltre indicato un'associazione tra rischio di LTL (lunghezza telomeri) e leucemia mieloide, ma non di Sindrome mielo displastica (MDS).

I risultati suggeriscono che la variazione nei geni rilevanti per la funzione e il mantenimento dei telomeri può essere importante nell'eziologia della leucemia mieloide acuta ma non della sindrome mielodisplastica.



Nello stesso giorno il *Centro di ricerca di oncologia molecolare, Ospedale oncologico Barretos, San Paolo, Brasile*. Diretto da **Paula Rohr** ha pubblicato il report

Rohr P et al.

**Absolute telomere length in peripheral blood lymphocytes
of workers exposed to construction environment.**

Int J Environ Health Res. 2023 Oct;33(10):949-957.

In questo lavoro, è stata valutata la lunghezza dei telomeri (TL) nei lavoratori edili rispetto a un gruppo non esposto mediante test qPCR. Il TL è stato valutato in 59 uomini esposti all'ambiente di costruzione (10 anni di esposizione) e 49 uomini non esposti. I nostri dati hanno mostrato che gli individui esposti all'ambiente di costruzione hanno mostrato un TL significativamente inferiore rispetto al gruppo non esposto ($p = 0,009$). Inoltre, sul modello di regressione lineare multipla, abbiamo osservato che il TL era significativamente influenzato dall'esposizione all'ambiente di costruzione ($p \leq 0,001$). Inoltre, l'esposizione all'arsenico è associata ad un accorciamento dei telomeri ($p \leq 0,001$) e l'esposizione al piombo ha causato un aumento di TL ($p \leq 0,001$).

Pertanto, i risultati suggeriscono una modulazione del TL dovuta all'esposizione all'ambiente di costruzione, principalmente all'arsenico e al piombo.

Questi due ultimi report, solo apparentemente differenti mostrano l'emorme potenzialità investigativa dello studio dei telomeri nella ricerca di base e nelle attività del mondo reale.

TESTA o CROCE

I lanci di una moneta non hanno realmente una probabilità del 50/50 di essere testa o croce

Se lanci una moneta, le probabilità di ottenere testa o croce sono pari al 50%, giusto? Sebbene questo sia ciò che i libri di testo di statistica ti diranno, ci sono prove crescenti che non è del tutto vero nel mondo reale.

Nel 2007, i ricercatori hanno teorizzato che quando una moneta viene lanciata, il pollice della mano che lancia le impartisce una leggera oscillazione, facendola trascorrere più tempo con un lato rivolto verso l'alto mentre è in aria e rendendola più probabile che atterri mostrando quel lato. Hanno previsto che una moneta dovrebbe atterrare mostrando lo stesso lato rivolto verso l'alto quando viene lanciata circa il 51% delle volte.



František Bartoš dell'Università di Amsterdam e un team di altri 49 ricercatori hanno condotto il test più solido mai effettuato su questa teoria. Ha reclutato dozzine di amici e colleghi per una maratona di lancio della moneta. *"Quando tu e i tuoi amici vi sedete in una stanza, ascoltate un po' di musica, chiacchierate, è come una bella attività"*, dice. *"Alcune persone guardano film insieme e altre lanciano monete per 12 ore. In realtà è molto più piacevole di quanto ti aspetteresti."*

Il team ha lanciato monete di 46 diverse valute e denominazioni 350.757 volte e ha registrato sia lo stato pre-lancio che quello post-lancio. I risultati confermano la ricerca originale: è probabile che le monete cadano dallo stesso lato da cui sono partite nel 50,8% dei casi.

L'aspetto cruciale, però, è che il team ha riscontrato grandi variazioni nelle percentuali. Una persona ha fatto atterrare le monete dallo stesso lato da cui aveva iniziato il **60,1%** delle volte, mentre una persona all'estremità opposta dello spettro ha fatto atterrare le monete in questo modo solo il **48,7%** delle volte. I ricercatori affermano che persone diverse possono imprimere una maggiore rotazione fuori asse quando lanciano una moneta, facendola oscillare e creando una maggiore distorsione dallo stesso lato.



Marton Balazs *professore di Probabilistica nell'Università di Bristol*

nel Regno Unito, che non è stato coinvolto nella ricerca, afferma che il lancio di una moneta in termini di probabilità è un'idea astratta, ma che in realtà il lancio di una moneta *“è un complicato processo fisico e psicologico”*.

“Una moneta ideale è un’astrazione. Non esiste una moneta ideale”, afferma. “È un processo complicato. Quindi c'è una distorsione. Sembra che si tratti di un disallineamento relativamente piccolo, di qualche punto percentuale, ma è ancora lì”.

Balázs dice che chiunque cerchi un risultato veramente casuale dovrebbe evitare le monete, ma che anche usando un computer non sarà veramente casuale, poiché notoriamente non sono in grado di generare risultati casuali senza ripetere schemi. Chiunque cerchi la vera casualità dovrebbe fare affidamento sul campionamento di sistemi caotici come il tempo

Bartoš afferma che, sebbene i risultati mostrino che i lanci delle monete hanno dei pregiudizi, possono comunque essere utilizzati per le decisioni quotidiane, a patto che entrambe le parti non vedano lo stato iniziale della moneta prima del lancio.



I ricercatori che hanno lanciato la moneta **350.757 volte** hanno confermato che la probabilità che la moneta riesca a farla cadere nello stesso modo in cui è partita è di circa il **51%**