

29. Settembre

La lunghezza dei geni potrebbe essere un fattore critico nell'invecchiamento del genoma

L'invecchiamento è il progressivo restringimento del possibile.

Vittorio Deriu

La ricerca per comprendere l'invecchiamento si è a lungo concentrata sull'identificazione dei geni responsabili della sua inarrestabile marcia. Tuttavia, questi sforzi hanno prodotto una frustrante mancanza di indizi genetici. Di volta in volta, i genetisti non sono riusciti a individuare le basi genetiche dell'invecchiamento.

Diversi gruppi di ricercatori hanno concordato su una nuova teoria con una linea di fondo coerente: durante l'invecchiamento, i geni più lunghi vengono espressi meno spesso rispetto a quelli più corti.

Recentemente quattro gruppi di scienziati hanno pubblicato un articolo che descrive in dettaglio quello che chiamano "declino della trascrizione dipendente dalla lunghezza dei geni" (GLTD). I risultati sono descritti criticamente in

Stoeger T et Aging is associated with a systemic length-associated transcriptome imbalance. Nat Aging. 2022 Dec;2(12):1191-1206.

Curiosamente, è un'idea radicata più nella lunghezza dei geni e nelle proprietà fisiche dei geni dell'invecchiamento che nella funzione genica.

Già, linee di ricerca indipendenti suggeriscono che l'espressione genica diminuisce nei geni più grandi. Tutti i lavori basati su database di esseri umani, topi e moscerini della frutta hanno rilevato risultati simili. Insieme, i risultati potrebbero rivelare un importante principio dell'invecchiamento che potrebbe avere implicazioni per lo sviluppo di nuovi biomarcatori dell'invecchiamento e strategie anti-invecchiamento, sebbene la nozione non sia esente da critiche.

Perché la lunghezza è importante

Alcune cellule e tessuti esprimono geni più lunghi di altri. Il sistema nervoso ha i geni più lunghi nel genoma: il gene della distrofina umana, ampiamente espresso negli astrociti umani, è lungo 2,3 milioni di coppie di basi e impiega circa 16 ore per trasciversi in RNA.



Secondo [Thomas Stoeger](#), del [Centro di medicina genetica, Northwestern University](#) un tempo di trascrizione così esteso aumenta il verificarsi di errori di

trascrizione, come nucleotidi accoppiati in modo errato o un problema con lo svolgimento della cromatina.

Tutte le cellule devono bilanciare l'attività di geni lunghi e brevi. I ricercatori hanno scoperto che i geni più lunghi sono collegati a una vita più lunga e quelli più brevi a una longevità minore. Hanno anche scoperto che i geni dell'invecchiamento cambiano la loro attività in base alla lunghezza. Più nello specifico, l'invecchiamento è accompagnato da uno spostamento dell'attività verso geni brevi. Ciò fa sì che l'attività genica nelle cellule diventi sbilanciata.

Sorprendentemente, questa scoperta aveva validità quasi universale. I ricercatori hanno trovato questo modello in diversi animali, compreso l'uomo, e in molti tessuti analizzati nello studio (sangue, muscoli, ossa e organi, come fegato, cuore, intestino, cervello e polmoni).

La scoperta, potrebbe potenzialmente portare a interventi progettati per rallentare il ritmo o addirittura invertire l'invecchiamento.

Thomas Stoeger
ed il suo team della Northwestern sostengono che

"I cambiamenti nell'attività dei geni sono molto, molto piccoli e questi piccoli cambiamenti coinvolgono migliaia di geni. Abbiamo scoperto che questo cambiamento era coerente tra tessuti e animali diversi. L'abbiamo trovato quasi ovunque. Trovo molto elegante che un singolo principio, relativamente conciso, riesca a spiegare quasi tutti i cambiamenti nell'attività dei geni che avvengono negli animali con l'età".

"Lo squilibrio dei geni provoca l'invecchiamento perché le cellule e gli organismi lavorano per rimanere bilanciati, ciò che i medici chiamano omeostasi",

"Immagina un cameriere che porta un grande vassoio. Quel vassoio deve avere tutto in equilibrio. Se il vassoio non è equilibrato, il cameriere deve fare uno sforzo extra per combattere lo squilibrio. Se in un organismo l'equilibrio nell'attività di geni brevi e lunghi si sposta, accade la stessa cosa. È come se l'invecchiamento fosse questo sottile squilibrio, lontano dall'equilibrio. Piccoli cambiamenti nei geni non sembrano un grosso problema, ma questi sottili cambiamenti gravano su di te, richiedendo più sforzo".

Per condurre lo studio, i ricercatori hanno usato grandi insiemi di dati, compreso il Genotype-Tissue Expression Project, una banca di tessuti che archivia campioni da donatori umani a fini di ricerca. Il team di ricerca ha iniziato analizzando campioni di tessuto di topi di 4, 9, 12, 18 e 24 mesi di età. Hanno notato che la lunghezza mediana dei geni cambiava tra 4 e 9 mesi, una scoperta che indicava un processo con esordio precoce. Poi il team ha analizzato campioni di ratti da 6 a 24 mesi di età, e di killifish da 5 a 39 settimane di età.

"Sembra qualcosa che accade all'inizio della vita, ma diventa più pronunciato con l'età", ha detto Stoeger. "Sembra che, in giovane età, le nostre cellule siano in grado di contrastare le perturbazioni che porterebbero a uno squilibrio nell'attività genica. Poi, improvvisamente, le nostre cellule non sono più in grado di farlo".

Dopo aver completato questa ricerca, i ricercatori hanno rivolto la loro attenzione agli umani. Hanno esaminato i cambiamenti nei geni umani nelle fasce 30-49, 50-69 e poi 70 anni e oltre.

Cambiamenti misurabili nell'attività genica in base alla lunghezza del gene si verificano già quando gli umani raggiungono la mezza età.

In tutti gli animali, i ricercatori hanno notato sottili cambiamenti in migliaia di geni diversi tra i campioni. Ciò significa che non è solo un piccolo sottoinsieme di geni a contribuire all'invecchiamento, ma è provocato da cambiamenti a livello di sistema. Questa visione differisce dagli approcci biologici prevalenti che studiano gli effetti di singoli geni.

Sin dai primi tempi della genetica moderna, all'inizio del XX secolo, molti ricercatori si aspettavano di riuscire ad attribuire a singoli geni molti fenomeni biologici complessi. E mentre alcune malattie, come l'emofilia, derivano da mutazioni di un singolo gene, l'approccio ristretto allo studio dei singoli geni deve ancora portare a spiegazioni per la miriade di cambiamenti che si verificano nelle malattie neurodegenerative e nell'invecchiamento.

Dopo aver compilato grandi set di dati, molti dei quali sono stati usati in altri studi da ricercatori University e in studi al di fuori della Northwestern, **Stoeger** ha deciso di esaminare i geni in base alla loro lunghezza.

La lunghezza di un gene si basa sul numero di nucleotidi al suo interno. Ogni stringa di nucleotidi si traduce in un aminoacido, che forma quindi una proteina. Un gene molto lungo, quindi, produce una proteina grande, e uno corto la produce piccola. **Secondo Stoeger** una cellula deve avere un numero equilibrato di proteine piccole e grandi per realizzare l'omeostasi. I problemi si verificano quando quell'equilibrio si rompe.

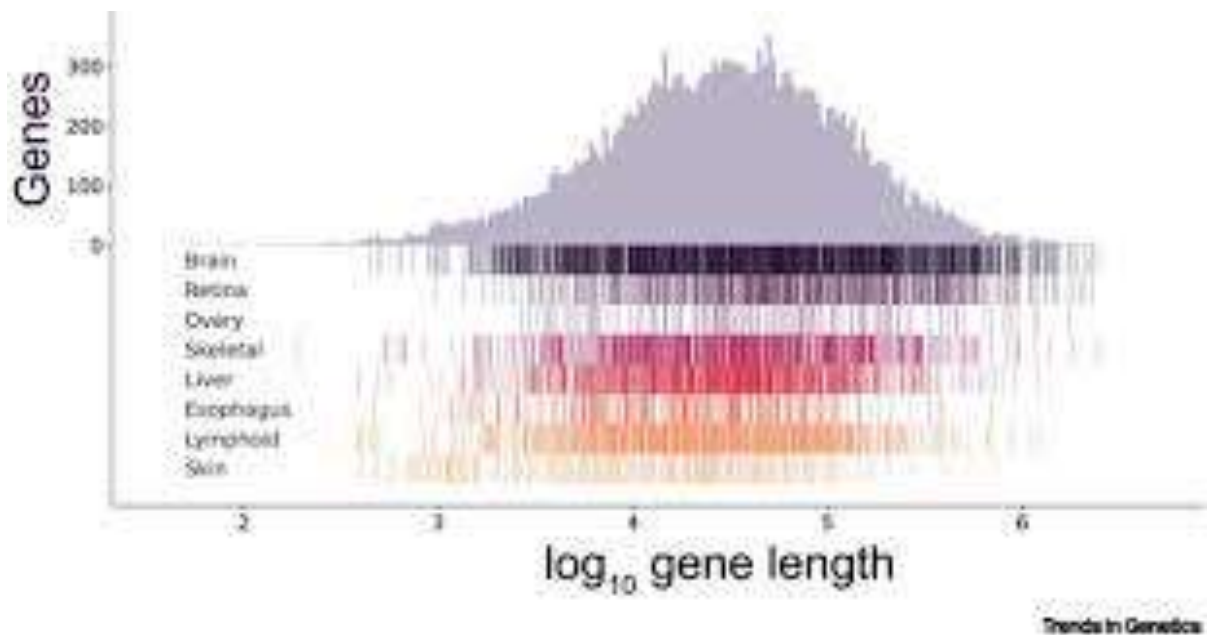
Sebbene i ricercatori abbiano scoperto che i geni lunghi sono associati ad un aumento della longevità, anche i geni brevi hanno ruoli importanti nel corpo. Ad esempio, i geni brevi sono chiamati ad aiutare a combattere i patogeni.

"Alcuni geni brevi potrebbero avere un vantaggio sulla sopravvivenza a breve termine a spese della durata finale della vita" Pertanto, al di fuori di un laboratorio di ricerca, questi geni brevi potrebbero aiutare a sopravvivere in condizioni difficili, accorciando però la vita finale dell'animale".

Questa scoperta può anche aiutare a spiegare perché il corpo impiega più tempo a guarire dalle malattie mentre invecchia. Anche con una semplice lesione come un taglio da carta, la pelle di una persona anziana impiega più tempo a riprendersi. A causa dello squilibrio, le cellule hanno meno riserve per contrastare la lesione.

E poiché migliaia di geni cambiano a livello di sistema, non importa dove inizia la malattia. Ciò potrebbe potenzialmente spiegare malattie come il **Long Covid-19**. Sebbene un paziente possa riprendersi dal virus iniziale, il corpo subisce danni altrove.

I ricercatori della Northwestern ritengono che le loro scoperte possano aprire nuovi percorsi di sviluppo di terapie, progettate per invertire o rallentare l'invecchiamento. Le terapie attuali per trattare le malattie, sostengono i ricercatori, stanno semplicemente puntando i sintomi dell'invecchiamento piuttosto che l'invecchiamento stesso.



Assolutamente da leggere !

[Stoeger T et al. Aging is associated with a systemic length-associated transcriptome imbalance. Nat Aging. 2022 Dec;2\(12\):1191-1206.](#)

L'invecchiamento è uno dei fattori di rischio più importanti per la morbilità e la mortalità. Per contribuire a una comprensione molecolare dell'invecchiamento, abbiamo analizzato i dati trascrittomici risolti in base all'età da più studi. Qui, mostriamo che la sola lunghezza della trascrizione spiega la maggior parte dei cambiamenti trascrizionali osservati con l'invecchiamento nei topi e negli esseri umani. Presentiamo tre linee di evidenza a supporto dell'importanza biologica dello squilibrio del trascrittoma scoperto. In primo luogo, nei vertebrati l'associazione della lunghezza mostra principalmente una minore abbondanza relativa di trascrizioni lunghe nell'invecchiamento. In secondo luogo, otto interventi anti-invecchiamento dell'Interventions Testing Program del National Institute on Aging possono contrastare questa associazione della lunghezza. In terzo luogo, scopriamo che negli esseri umani e nei topi i geni con le trascrizioni più lunghe si arricchiscono per i geni che si dice estendano la durata della vita, mentre quelli con le trascrizioni più corte si arricchiscono per i geni che si dice accorcino la durata della vita. Il nostro studio apre domande fondamentali sull'invecchiamento e sull'organizzazione dei trascrittomi.

[Soheili-Nezhad S et Time is ticking faster for long genes in aging. Trends Genet. 2024 Apr;40\(4\):299-312.](#)

Studi recenti sugli organismi che invecchiano hanno identificato un fenomeno sistematico, caratterizzato da una correlazione negativa tra la lunghezza dei geni e la loro espressione in vari tipi di cellule, specie e malattie. Chiamiamo questo fenomeno declino della trascrizione dipendente dalla lunghezza dei geni (GLTD) e suggeriamo che potrebbe rappresentare un collo di bottiglia nel meccanismo di trascrizione e quindi contribuire in modo significativo all'invecchiamento come fattore eziologico. Esaminiamo i potenziali collegamenti tra GLTD e i principali processi di invecchiamento come il danno al DNA ed esploriamo il loro potenziale nell'identificazione di obiettivi di modifica della malattia. In particolare, nella malattia di Alzheimer, GLTD mette in luce geni sinaptici estremamente lunghi nei siti fragili cromosomici (CFS) e la loro vulnerabilità al danno postmitotico al DNA. Sugeriamo che GLTD sia un elemento integrante dell'invecchiamento biologico.