

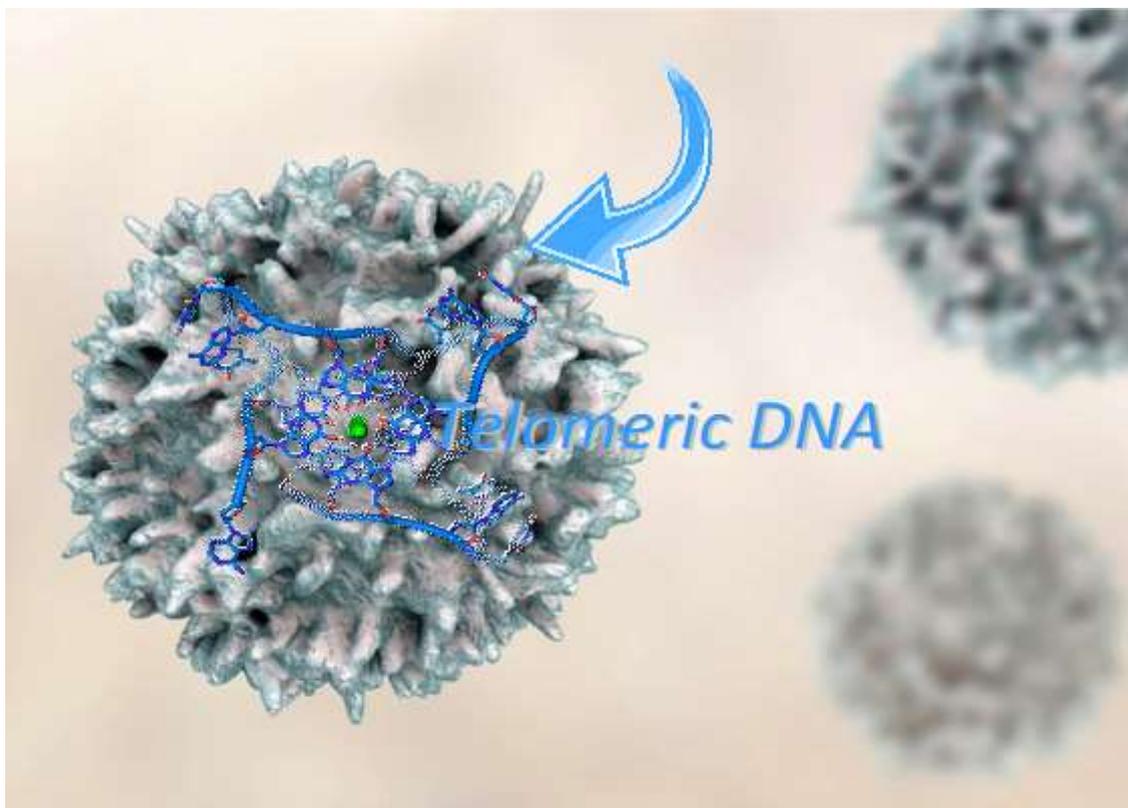
22.Marzo

Le cellule T che hanno ricevuto telomeri dalle cellule presentanti l'antigene acquisiscono una protezione duratura dalle infezioni

Proteggere: che assurda, arcaica, meravigliosa parola.

Alessio Lanna del Oxford University e University College London ed i ricercatori del *Sentcell UK Laboratories, IRCCS Fondazione Santa Lucia (Roma)* nel report **An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory** pubblicato pochi giorni fa, hanno dimostrato come il **trasferimento intercellulare di telomeri** salva le **cellule T** dalla senescenza e promuove la memoria immunologica a lungo termine.

Le **cellule T** che acquisiscono i **telomeri** sono protette dalla senescenza **prima** che inizi la divisione clonale, acquisendo così una protezione immunitaria di lunga durata".



I **telomeri** sono regioni di sequenze di DNA ripetitive che proteggono le estremità dei cromosomi dai danni. Quando le cellule invecchiano, i telomeri si "accorciano", e questo evento è associabile alla **senescenza cellulare**.

Molte cellule, comprese le **cellule T**, usano le **telomerasi** per aggiungere telomeri alle estremità del cromosoma; tuttavia, l'attività della **telomerasi** è insufficiente per prevenire la **senescenza** dei **linfociti T**.

Attraverso l'analisi del **frammento di restrizione dei telomeri (TRF)**, **Lanna et al.** hanno scoperto che le **cellule T** di memoria naïve e centrali che formavano coniugati in vitro con **cellule**

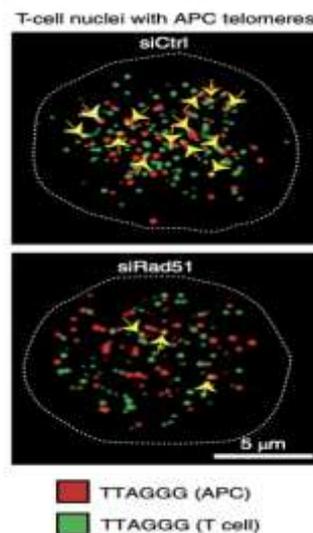
presentanti l'antigene (APC) in presenza di antigene mostravano allungamento dei telomeri, mentre i **telomeri** delle APC si accorciavano.

L'allungamento dei telomeri nei **linfociti T** si verificava ancora in assenza di **telomerasi** anche quando la sintesi del DNA era bloccata.

Studi di **etichettatura fluorescente** hanno rivelato che i **telomeri** uscivano **dai nuclei APC** e si accumulavano nella sinapsi immunologica formata con le **cellule T**.

Gli **APC** hanno rilasciato vescicole extracellulari contenenti **DNA telomerico**, che sono state assorbite dalle **cellule T**, risultando in alcune cellule T che esibiscono estremità cromosomiche che incorporano **DNA telomerico marcato** fornito dagli **APC**.

L'analisi dell'**immunofluorescenza** ha mostrato che le vescicole portanti i **telomeri** degli APC contenevano anche **Rad51**, un fattore coinvolto nell'allungamento dei **telomeri**.



La perdita di **Rad51** dalle vescicole telomeriche ha compromesso la loro colocalizzazione con i telomeri delle **cellule T** e ha provocato estremità cromosomiche più corte di quelle generate dal trasferimento di vescicole telomeriche piene di **Rad51**.

Le vescicole telomeriche hanno migliorato la capacità proliferativa delle **cellule T** riceventi e hanno protetto le cellule dalla senescenza.

Nei modelli murini i **telomeri APC** sono stati trasferiti ai **linfociti T** in modo antigene-dipendente e quei linfociti T che hanno acquisito **telomeri APC** hanno mostrato una maggiore proliferazione antigene-dipendente rispetto ai linfociti T che non hanno acquisito telomeri.

In un *modello di vaccinazione antinfluenzale*, i topi che hanno ricevuto **cellule T** che sono state innescate con **vescicole telomeriche** sono sopravvissuti a un'infezione ritardata.

Insieme, questi risultati suggeriscono che alcune **cellule T** **acquisiscono telomeri** dalle **APC**, che le proteggono dalla senescenza e conferiscono una protezione immunitaria a lungo termine.

Riferimento

Lanna A, Vaz B, D'Ambra C, Valvo S, Vuotto C, Chiurchiù V, Devine O, Sanchez M, Borsellino G, Akbar AN, De Bardi M, Gilroy DW, Dustin ML, Blumer B, Karin M. **An intercellular transfer of telomeres rescues T cells from senescence and promotes long-term immunological memory.** Nat Cell Biol. 2022 Sep 15.

I cinque lavori indispensabili per meglio comprendere questo lavoro:

Kipling D.

Department of Pathology, University of Wales College of Medicine,

Telomeres, replicative senescence and human ageing.

Maturitas. 2001 Feb 28;38(1):25-37; discussion 37-8.

L'invecchiamento riguarda l'ambiente extracellulare e le cellule che sono post-mitotiche o capaci di dividersi durante la vita. Le cellule umane primarie hanno una capacità di divisione finita in coltura prima che entrino in uno stato di arresto del ciclo cellulare vitale chiamato senescenza. La divisione cellulare si verifica durante la vita in molti tessuti, come parte della normale funzione tissutale o in risposta a un danno tissutale. L'accumulo di cellule alla fine della loro vita replicativa negli anziani potrebbe contribuire all'invecchiamento dei tessuti a causa di una ridotta capacità di subire la proliferazione o a causa dei noti modelli di espressione genica alterati delle cellule senescenti. Ciò è stato illustrato sperimentalmente utilizzando un topo transgenico negativo alla telomerasi, che mostra alcuni fenotipi di invecchiamento precoce. Il meccanismo con cui le cellule contano le divisioni utilizza l'erosione graduale delle estremità dei cromosomi (telomeri) con la divisione cellulare causata dalla repressione dell'enzima telomerasi di mantenimento dei telomeri nella maggior parte delle cellule umane. L'erosione dei telomeri alla fine innesca la senescenza replicativa in molti tipi di cellule; questo può essere prevenuto sperimentalmente esprimendo forzatamente la telomerasi. Ciò estende la durata della vita delle normali cellule umane e di quelle da sindromi progeroidi come quella di Werner. La senescenza guidata dai telomeri non si è evoluta per causare l'invecchiamento, ma è invece un sottoprodotto di un sistema ideato per fornire una funzione di soppressione del tumore, un concetto che si adatta bene alle argomentazioni evolutive riguardanti i compromessi tra mantenimento somatico e riproduzione.

Hayflick L.

The serial cultivation of human diploid cell strains.

Exp Cell Res. 1961 Dec;25:585-621.

Diverse linee di evidenza hanno portato all'idea che l'invecchiamento biologico si verifica come risultato di cambiamenti nelle molecole contenenti informazioni a livello genetico o epigenetico. La teoria dell'errore, la teoria del messaggio ridondante, la teoria della restrizione del codone e la teoria degli eventi trascrizionali rappresentano le principali concettualizzazioni attuali dell'invecchiamento biologico sostenute dalla maggior parte dei gerontologi. La scoperta che le cellule umane e animali in coltura subiscono un numero limitato di raddoppiamenti della popolazione in vitro ha fornito nuove informazioni sui cambiamenti di età a livello cellulare. Il numero di eventi mitotici che possono subire cellule animali normali in coltura sembra essere inversamente correlato all'età del donatore. Esiste tuttavia una proporzionalità diretta tra la durata media massima della vita di una specie e il numero di raddoppi di popolazione che subiranno le loro cellule embrionali coltivate. Si pensa che i numerosi decrementi biochimici che si verificano prima della cessazione dell'attività mitotica in vitro preannunciano quelle manifestazioni di senescenza osservate nell'intero animale. Ancora da spiegare è come quelle classi cellulari come il plasma germinale e le cellule tumorali continuamente propagabili sfuggano all'inevitabilità dell'invecchiamento biologico.

Blasco MA.

Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Centre (CNIO), 28029 Madrid

Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond.

La lunghezza dei telomeri e l'attività della telomerasi sono fattori importanti nella patobiologia delle malattie umane. Le malattie legate all'età e le sindromi dell'invecchiamento precoce sono caratterizzate da telomeri corti, che possono compromettere la vitalità cellulare, mentre le cellule tumorali possono prevenire la perdita di telomeri sovregolando in modo anomalo la telomerasi. Il funzionamento alterato sia della telomerasi che delle proteine interagenti con i telomeri è presente in alcune sindromi umane da invecchiamento precoce e nel cancro, e recenti scoperte indicano che le alterazioni che colpiscono i telomeri a livello della struttura della cromatina potrebbero anche avere un ruolo nella malattia umana. Questi risultati hanno ispirato una serie di potenziali strategie terapeutiche basate su telomerasi e telomeri.

Collins K.

Division of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Molecular and Cell Biology, Berkeley,

Mammalian telomeres and telomerase.

Curr Opin Cell Biol. 2000 Jun;12(3):378-83.

Sono state identificate nuove caratteristiche dei telomeri e della telomerasi dei mammiferi. I telomeri formano anelli a T, che impegnano la sporgenza del DNA a filamento singolo 3' in un'interazione con ripetizioni telomeriche a doppio filamento. Le telomerasi dei mammiferi contengono un motivo RNA H/ACA e proteine associate condivise con la famiglia H/ACA di piccole ribonucleoproteine nucleolari. Sono stati dimostrati ruoli essenziali per la telomerasi nella vitalità sostenuta delle cellule tumorali in coltura e nella normale capacità proliferativa delle cellule somatiche umane.

Cesare AJ, Reddel RR.

Cancer Research Unit, Childrens Medical Research Institute, Sydney, New South Wales, Australia.

Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications.

Nat Rev Genet. 2010 May;11(5):319-30.

La proliferazione cellulare illimitata dipende dal contrastare l'attrito dei telomeri che accompagna la replicazione del DNA. Nei tumori umani ciò si verifica solitamente attraverso la sovregolazione dell'attività della telomerasi, ma nel 10-15% dei tumori, compresi alcuni con esito particolarmente scarso, si ottiene attraverso un meccanismo noto come allungamento alternativo dei telomeri (ALT). L'ALT, che dipende dalla ricombinazione omologa, è quindi un obiettivo importante per la terapia del cancro. Sebbene la dissezione del meccanismo o dei meccanismi dell'ALT sia stata impegnativa, i recenti progressi hanno portato all'identificazione di diversi geni necessari per l'ALT e alla delucidazione del significato biologico di alcuni marcatori fenotipici dell'ALT. Ciò ha consentito lo sviluppo di un rapido dosaggio dei livelli di attività dell'ALT e la costruzione di modelli molecolari dell'ALT.

FLEBOTOMIA ROBOTICA



La **Northwestern Medicine**, con sede a Chicago, sta collaborando con l'azienda olandese di **robotica medica Vitestro** per verificare se i dispositivi automatizzati per il prelievo del sangue possano rappresentare una soluzione scalabile per gli ospedali statunitensi.

Per decenni, i flebotomi hanno gestito la raccolta di sangue per scopi diagnostici. Tuttavia, con la diffusa carenza di personale nell'assistenza sanitaria, gli ospedali e i centri di prelievo ambulatoriale potrebbero trarre vantaggio dall'automazione, tra cui **Aletta di Vitestro**.

Aletta è un dispositivo lungo 5 piedi che utilizza la luce infrarossa per localizzare le vene, pulisce il braccio del paziente con alcol e impiega una sonda ecografica Doppler per selezionare una vena e determinare il posizionamento dell'ago, il robot inserisce quindi l'ago, raccoglie il sangue e applica una benda.

Automatizzando e standardizzando la raccolta del sangue, sarà possibile:

Risolvere la grave carenza di personale addetto alla flebotomia offrendo una soluzione automatizzata e scalabile.

Migliorare l'efficienza operativa e il flusso di pazienti in contesti ambulatoriali ospedalieri ad alto volume.

Migliora la qualità e l'integrità del campione, riducendo gli errori associati alla venopuntura manuale.

Ampliare l'accesso al prelievo di sangue di alta qualità migliorando al contempo il comfort del paziente e l'assistenza complessiva

L'obiettivo è quello di potenziare ospedali e laboratori con soluzioni robotiche trasformative che promuovano l'efficienza, migliorino i risultati clinici e migliorino l'esperienza del paziente.

Essendo il principale sistema sanitario universitario integrato di Chicago, la **Northwestern Medicine** offre ai pazienti l'accesso a cure compassionevoli e di livello mondiale presso 11 ospedali e oltre 200 centri diagnostici e ambulatoriali.

La flebotomia rimane uno degli ultimi processi manuali nella medicina di laboratorio e l'automazione rappresenta un'opportunità fondamentale per trasformarla e risolvere.

La flebotomia robotica autonoma ha il potenziale per ridefinire il futuro della medicina di laboratorio.