

23. Marzo

Il significato clinico della lunghezza dei telomeri

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)

Averli più lunghi può essere pericoloso...

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 Eaet 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.*

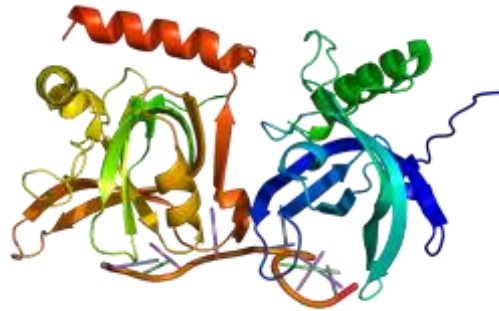
Allegato 3

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 .

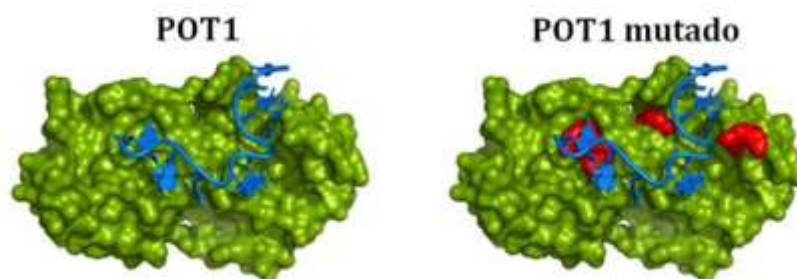
Allegato 4

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 involucro 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.

[La lunghezza dei geni potrebbe essere un fattore critico nell'invecchiamento del genoma](#)

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.

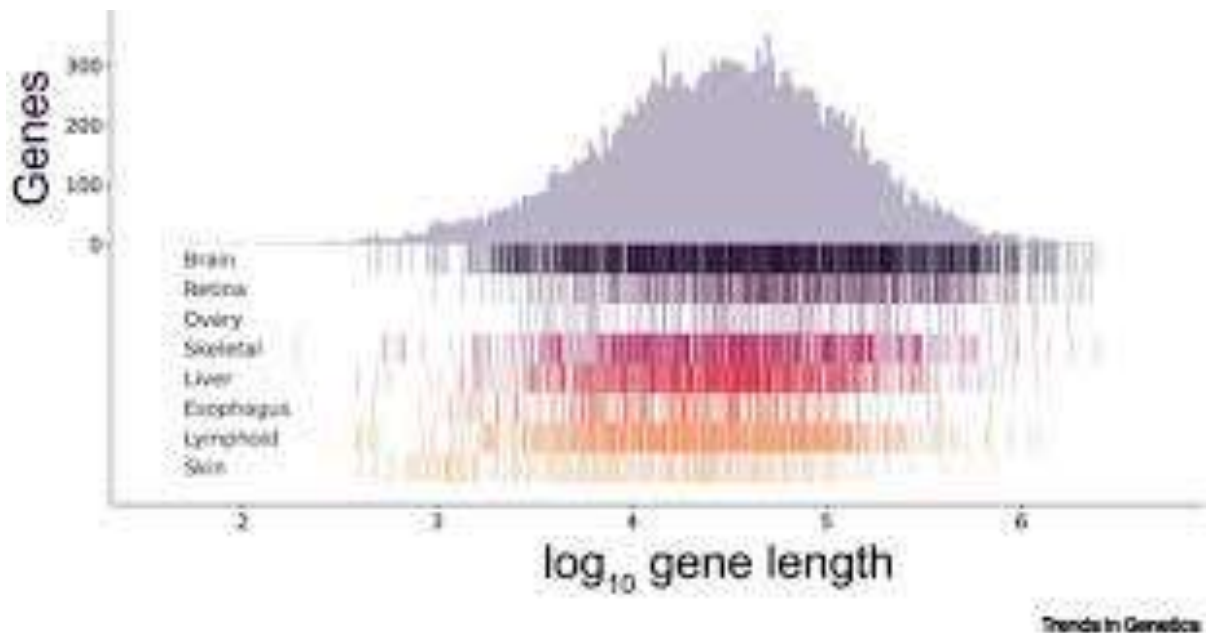
"Alcuni geni brevi potrebbero avere un vantaggio sulla sopravvivenza a breve termine a spese della durata finale della vita" Pertanto, al di fuori di un laboratorio di ricerca, questi geni brevi potrebbero aiutare a sopravvivere in condizioni difficili, accorciando però la vita finale dell'animale".

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 !

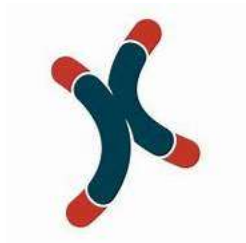
[Stoeger T et al. Aging is associated with a systemic length-associated transcriptome imbalance. Nat Aging. 2022 Dec;2\(12\):1191-1206.](#)

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.

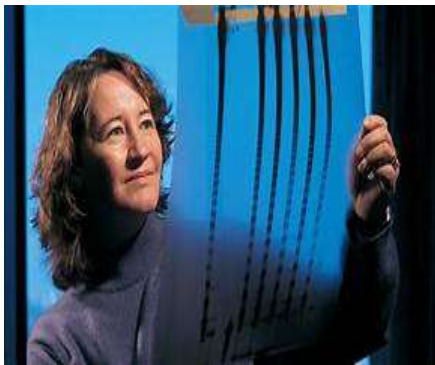
[Soheili-Nezhad S et Time is ticking faster for long genes in aging. Trends Genet. 2024 Apr;40\(4\):299-312.](#)

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. Suggeriamo che GLTD sia un elemento integrante dell'invecchiamento biologico.

[Telomere Profiling : la reale lunghezza dei telomeri](#)



I telomeri, le sequenze alle estremità dei cromosomi, si accorciano quando le cellule si dividono. Per contrastare questo accorciamento, la telomerasi allunga i telomeri in modo altamente regolamentato. Un allungamento troppo piccolo porta alla senescenza cellulare e a malattie legate all'età, mentre un allungamento eccessivo predispone ad alcuni tumori.



Il team del **Department of Molecular Biology and Genetics, Johns Hopkins University School of Medicine**, Baltimore diretto dal premio Nobel **Carol Greider** ha pubblicato pochi giorni fa il report

Karimian K et al

Human telomere length is chromosome end-specific and conserved across individuals.

Science. 2024 May 3;384(6695):533-539.

In cui presenta un nuovo metodo per sequenziare i telomeri: Telomere Profiling che ha permesso di dimostrare per la prima volta che i telomeri non sono tutti regolati su una lunghezza uniforme come previsto dai modelli attuali. Invece, ciascun telomero ha una lunghezza di equilibrio distinta.

La tecnica sviluppa un metodo basato su nanopori, che consente di determinare la lunghezza dei telomeri con una risoluzione quasi a singolo nucleotide.

La mappatura delle letture dei telomeri sulle estremità dei cromosomi ha mostrato distribuzioni di lunghezza specifiche delle estremità dei cromosomi che potevano differire di oltre sei kilobasi. L'esame della lunghezza dei telomeri in 147 individui ha rivelato che alcune estremità dei cromosomi erano costantemente più lunghe o più corte.

Lo stesso ordine di classificazione è stato trovato nel sangue del cordone neonatale, suggerendo che **la lunghezza dei telomeri è determinata alla nascita** e che le differenze di lunghezza dei telomeri specifiche dell'estremità del cromosoma vengono mantenute poiché i telomeri si accorciano con l'età.

La profilazione dei telomeri rende l'indagine di precisione sulla lunghezza dei telomeri ampiamente accessibile per gli sforzi di laboratorio, clinici e di scoperta di farmaci e consentirà approfondimenti sulla biologia dei telomeri.

Questo lavoro indica che esistono meccanismi ancora da scoprire per la regolazione della lunghezza dei telomeri. Lo studio di questi meccanismi fornirà nuovi approcci al trattamento del cancro e di alcune malattie degenerative



Degna di nota è la revisione della letteratura sulla telomerasi e mi RNA elaborata dal team iraniano del **Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz**

Salamati A et al

**Modulation of telomerase expression and function by miRNAs:
Anti-cancer potential.**

Life Sci. 2020 Oct 15;259:118387.

La telomerasi è una trascrittasi inversa nucleoproteica che mantiene il telomero, una struttura protettiva alle estremità del cromosoma, ed è attiva nelle cellule tumorali, nelle cellule staminali e nelle cellule fetali.

La **telomerasi** immortala le cellule tumorali e induce una divisione cellulare illimitata prevenendo l'accorciamento dei telomeri. Le cellule tumorali immortalate hanno un potenziale proliferativo illimitato grazie all'attività della telomerasi che provoca tumorigenesi e malignità.

Pertanto, la telomerasi può essere un redditizio bersaglio antitumorale. La regolazione della subunità catalitica della telomerasi (TERT) determina l'entità dell'attività della telomerasi.

I miRNA, come regolatore endogeno dell'espressione genica, possono controllare l'attività della telomerasi prendendo di mira l'**mRNA** di **TERT**.

I miRNA che hanno un effetto decrescente sulla traduzione di **TERT** mediano la modulazione dell'attività della telomerasi nelle cellule tumorali legandosi all'**mRNA** di **TERT** e regolando la traduzione di **TERT**.

Questa recensione, fornisce un utile aggiornamento sui **miRNA** che influenzano l'attività della telomerasi regolando la traduzione di **TERT**.



Telomeri/esercizio fisico

-Chilton WL e al [Acute Exercise Leads to Regulation of Telomere-Associated Genes and MicroRNA Expression in Immune Cells](#). PLoS One. 2014 Apr 21;9(4):e92088. PMID: 24752326;

-Denham J e al

[Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors](#). PLoS One. 2013 Jul 31;8(7):e69377. PMID: 23936000

-Mathur S et Al

[Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners](#). J Investig Med. 2013 Mar;61(3):613-5. PubMed PMID: 23360839.

-Kaplan T et al [Gene expression: Running to stand still](#). Nature. 2012 Apr 11;484(7393):171-2. PubMed PMID: 22498619.

-Laye MJ et al

[Increased shelterin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells and skeletal muscle following an ultra-long-distance](#). J Appl Physiol (1985). PubMed PMID: 22162529.

-Simpson RJ et Al

[Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans](#). Exerc Immunol Rev. 2010;16:40-55. PubMed PMID: 20839490.

-Rae DE et al

[Skeletal muscle telomere length in healthy, experienced, endurance runners](#). Eur J Appl Physiol. 2010 May;109(2):323-30. PubMed PMID: 20101406.

-Werner C et al

[Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall](#). Circulation. 2009 Dec 15;120(24):2438-47. PubMed PMID: 19948976.

Telomeri/Aging

-Huang X et al. [The relationship between telomere length and aging-related diseases](#). Clin Exp Med. 2025 Mar 5;25(1):72.

-Sánchez-González JL et al. [Effect of Physical Exercise on Telomere Length: Umbrella Review and Meta-Analysis](#). JMIR Aging. 2025 Jan 10;8:e64539.

-Yamauchi S et al. [Cellular senescence: mechanisms and relevance to cancer and aging](#). J Biochem. 2025 Mar 4;177(3):163-169.

-Assalve G et al. [Exploring the Link Between Telomeres and Mitochondria: Mechanisms and Implications in Different Cell Types](#). Int J Mol Sci. 2025 Jan 24;26(3):993.

Telomeri/Neuro/psichiatria

- Pólho Gb et al. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: A meta-analysis. Schizophr Res. 2015 Jul;165(2-3):195-200.
- Honig LS et al. Association of shorter leukocyte telomere repeat length with dementia and mortality. Arch Neurol. 2012 Oct;69(10):1332-9.
- Epel ES et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. Aging (Albany NY). 2008 Dec 4;1(1):81-8.
- Send TS et al. Telomere Length in Newborns is Related to Maternal Stress During Pregnancy. Neuropsychopharmacology. 2017 Nov;42(12):2407-2413.
- Schaakxs R et al. Leukocyte telomere length and late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2015 Apr;23(4):423-432.
- Hovatta I et al. Leukocyte telomere length in the Finnish Diabetes Prevention Study. PLoS One. 2012;7(4):e34948.
- Starnino L et al. Psychological Profiles in the Prediction of Leukocyte Telomere Length in Healthy Individuals. PLoS One. 2016 Oct 27;11(10):e0165482.
- Maurya Pkeret al. Leukocyte telomere length variation in different stages of schizophrenia. J Psychiatr Res. 2018 Jan;96:218-223.
- Degerman S et al. Long leukocyte telomere length at diagnosis is a risk factor for dementia progression in idiopathic parkinsonism. PLoS One. 2014 Dec 12;9(12):e113387.

Telomeri/aging

- Huang X et al. The relationship between telomere length and aging-related diseases. Clin Exp Med. 2025 Mar 5;25(1):72.
- Sánchez-González JL et al. Effect of Physical Exercise on Telomere Length: Umbrella Review and Meta-Analysis. JMIR Aging. 2025 Jan 10;8:e64539.
- Yamauchi S et al. Cellular senescence: mechanisms and relevance to cancer and aging. J Biochem. 2025 Mar 4;177(3):163-169.
- Assalve G et al. , Exploring the Link Between Telomeres and Mitochondria: Mechanisms and Implications in Different Cell Types. Int J Mol Sci. 2025 Jan 24;26(3):993.

Per richieste specifiche

gianfrancotajana@gmail.com