



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

TESI DI LAUREA

in

SCIENZE BIOLOGICHE

Telomeri come bersagli terapeutici nelle patologie cardiache.

Telomeres as therapeutic targets in heart disease.

Tesi di Laura di:
MARIKA IACOVONE

Docente Relatore:
MARIA ASSUNTA BISCOTTI

Sessione estiva 2020

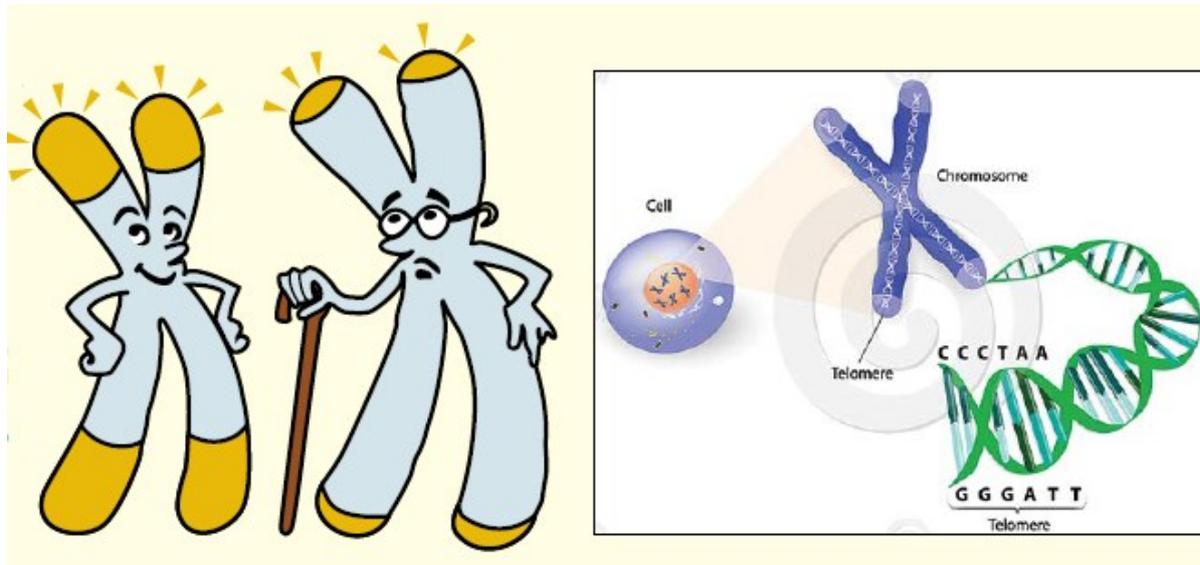
Anno accademico 2019/2020

TELOMERI

Il telomero è la **regione terminale di un cromosoma** composta da DNA altamente ripetuto che protegge l'estremità del cromosoma stesso dal deterioramento o dalla fusione con cromosomi confinanti.

Ad ogni replicazione i telomeri vengono accorciati, in quanto la DNA polimerasi non è in grado di replicare completamente l'estremità 3' dei cromosomi.

Invecchiamento, stress ossidativo e infiammazione accelerano il processo di accorciamento telomerico.



Ci sono variazioni significative della lunghezza dei telomeri tra gli individui e tra i diversi tessuti. **Negli studi clinici viene comunemente considerata la lunghezza dei telomeri dei leucociti (LTR).**

MALATTIE CARDIOVASCOLARI (CVD)

Fattori di rischio tradizionali per le malattie cardiovascolari, come fumo, diabete mellito, dislipidemia, ipertensione, obesità e lavoro a turni sono stati associati a corti LTR.



LTR ridotti sono evidenziabili in diversi casi di CVD:

- **malattie coronariche**
- **infarto miocardico**
- **insufficienza cardiaca cronica**
- **insufficienza cardiaca congestizia**
- **aterosclerosi**

INTERVENTI FARMACOLOGICI PER TELOMERI E ATTIVITA' DELLA TELOMERASI

Diversi farmaci cardiovascolari hanno l'effetto di mantenimento della lunghezza dei telomeri e prevenzione della senescenza.

- **Statina** → viene utilizzata per prevenire lo sviluppo della placca aterosclerotica. La terapia con statina è stata associata ad una maggiore attività della telomerasi attraverso la sovra-regolazione del fattore TRF-2 dei telomeri in cellule endoteliali. L' **atorvastatina** aumenta transitoriamente l'attività della telomerasi in cellule T.
- **Angiotensina II** → induce stress ossidativo e senescenza in cellule vascolari muscolari lisce, determinando una riduzione dei telomeri. Il pioglitazone aumenta l'attività della telomerasi e l'espressione del TRF-2 nell'aorta dei topi.
- **TA-65** → attivatore a bassa potenza della telomerasi, viene usato come farmaco anti-invecchiamento.
- **Ormoni sessuali** → sono utilizzati per trattare l'anemia aplastica. Arrestano il logoramento dei telomeri e la successiva morte cellulare aumentando l'espressione di TERT. Il **danazolo** (androgeno sintetico) è utilizzato nel trattamento di telomeropatie umane.

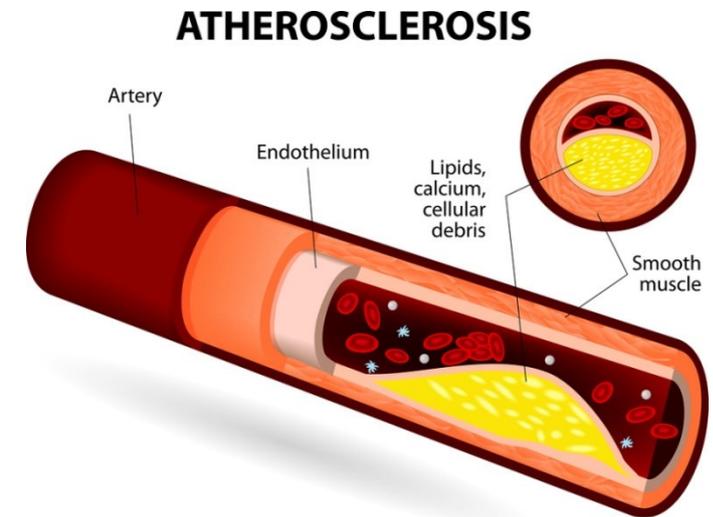
ATEROSCLEROSI E EMOPOIESI CLONALE DI POTENZIALE INDETERMINATO (CHIP)

L' **aterosclerosi** è una **malattia infiammatoria** che colpisce le arterie di medio e grosso calibro, dovuta al deposito di grassi e globuli bianchi nella loro parete che portano alla formazione della **placca aterosclerotica** o **ateroma** . Coinvolge l'endotelio vascolare, la muscolatura liscia e le cellule del sangue.

Con l'invecchiamento, i telomeri si accorciano e le cellule del sangue iniziano ad accumulare mutazioni genetiche somatiche; si espandono eccessivamente, dando origine a cloni espansi di leucociti che circolano nel sangue e tale fenomeno viene definito **EMOPOIESI CLONALE DI POTENZIALE INDETERMINATO (CHIP)**. La presenza di cloni espansi contribuisce all'insorgenza dell'aterosclerosi.

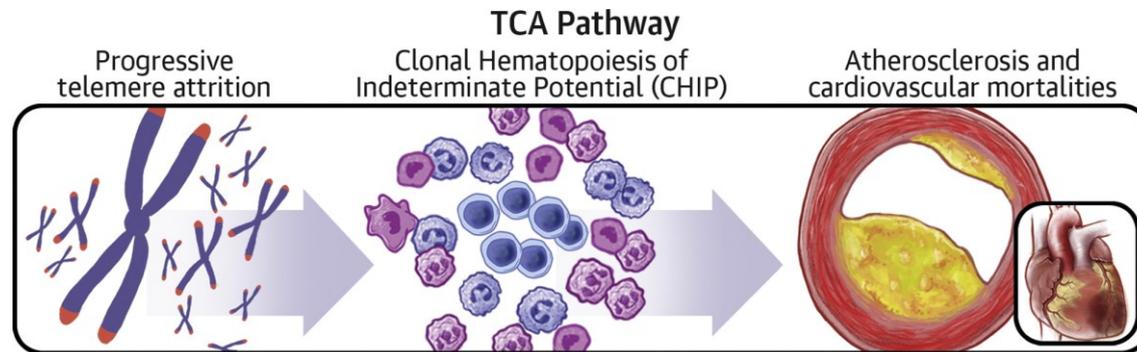
E' stato osservato che :

- Mutazioni a carico dei **geni DNMT3A, TET2 E ASXL1** facilitano l'espansione clonale
- Macrofagi di topi TET2-knockout provocano l'attivazione anomala dell'**inflammosoma NLRP3**, contribuendo ad aumentare l'aterosclerosi
- CHIP sembra essere associata alla delezione di 8pb nell'introne 3 del gene TERT
- Pazienti con **discheratosi congenita** mostrano espansione clonale di cellule ematopoietiche

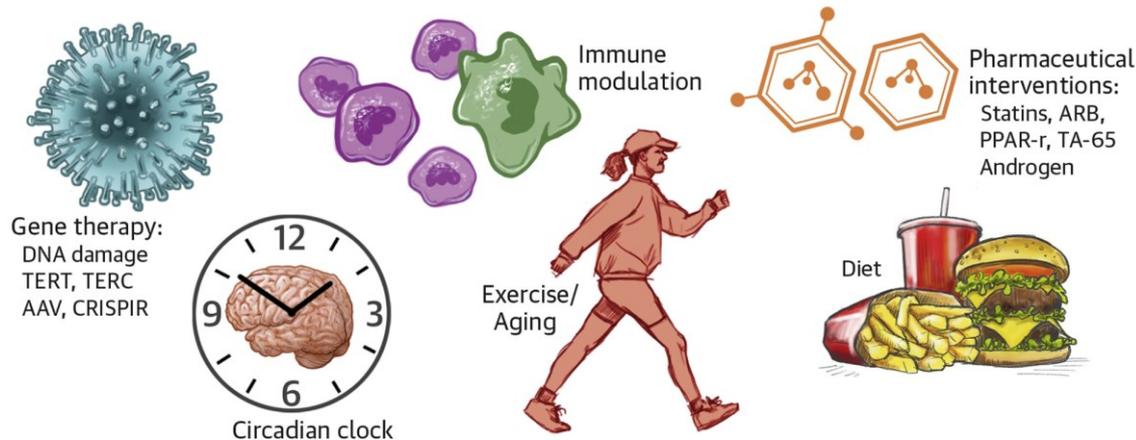


Di conseguenza, l'accorciamento progressivo dei telomeri leucocitari può portare all'instabilità genomica che in seguito si traduce in CHIP e automaticamente all'insorgenza di aterosclerosi.

L'asse telomero-CHIP-aterosclerosi (TCA) può fornire diversi obiettivi terapeutici, compresa la modulazione dell'attività della telomerasi e inibizione dell'infiammazione da espansione clonale.



Possible targets to modulate TCA Pathway:

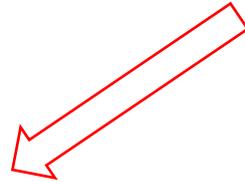


Terapia genica, interventi farmacologici, modulazione immunitaria, orologio circadiano, esercizio fisico e dieta sono possibili obiettivi per modulare il sistema telomero/telomerasi, CHIP e aterosclerosi.

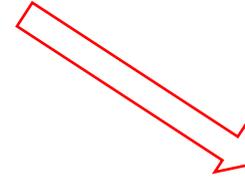
MODULAZIONE IMMUNITARIA E RITMO CIRCADIANO

L' INVECCHIAMENTO

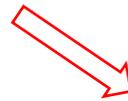
è associato a



INFIAMMAZIONE CRONICA, la quale aumenta lo stress ossidativo e porta quindi alla disfunzione del sistema telomeric



a cambiamenti nel **RITMO CIRCADIANO**, il quale controlla telomeri e telomerasi attraverso il gene CLOCK (CICARDIAN LOCOMOTOR OUTPUT CYCLES KAPUT).



Topi e umani con anomalie nel ritmo circadiano sono affetti da aterosclerosi avanzata nonché inclini a infiammazioni croniche.



In conclusione, infiammazione cronica, telomeri e ritmo circadiano sono strettamente collegati e forniscono più opportunità nella lotta contro l'aterosclerosi.

CONCLUSIONI

La biologia dei telomeri potrebbe essere potenzialmente coinvolta nello sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD) associate all'età

La "telomero terapia" è considerata un trattamento promettente per combattere i CVD: l'obiettivo è promuovere la longevità umana e rallentare lo sviluppo di patologie legate all'età modulando il sistema dei telomeri.

Il futuro obiettivo della terapia telomerica nei giovani soggetti è prevenire lo sviluppo delle malattie, mentre nei soggetti più anziani l'obiettivo è il ripristino delle funzioni cardiovascolari.

Bibliografia

Jih-Kai Yeh, Mei-Hsiu Lin and Chao-Yung Wang . **Telomeres as therapeutic targets in heart disease.** JACC: Basic to Translational Science. Volume 4, Issue 7, November 2019