



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

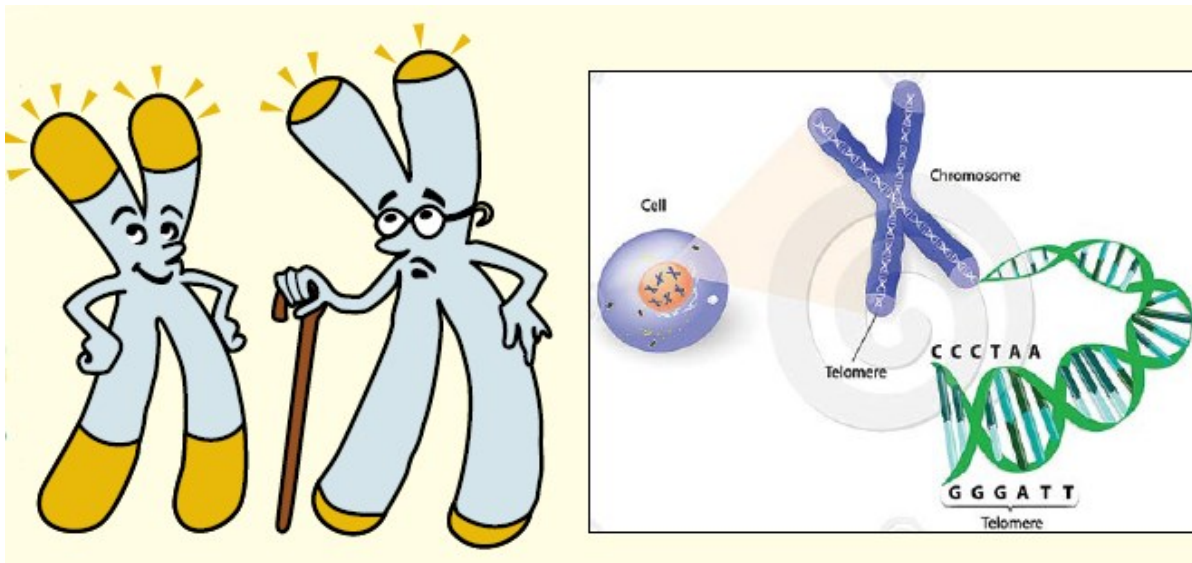
Anno accademico 2019/2020

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.

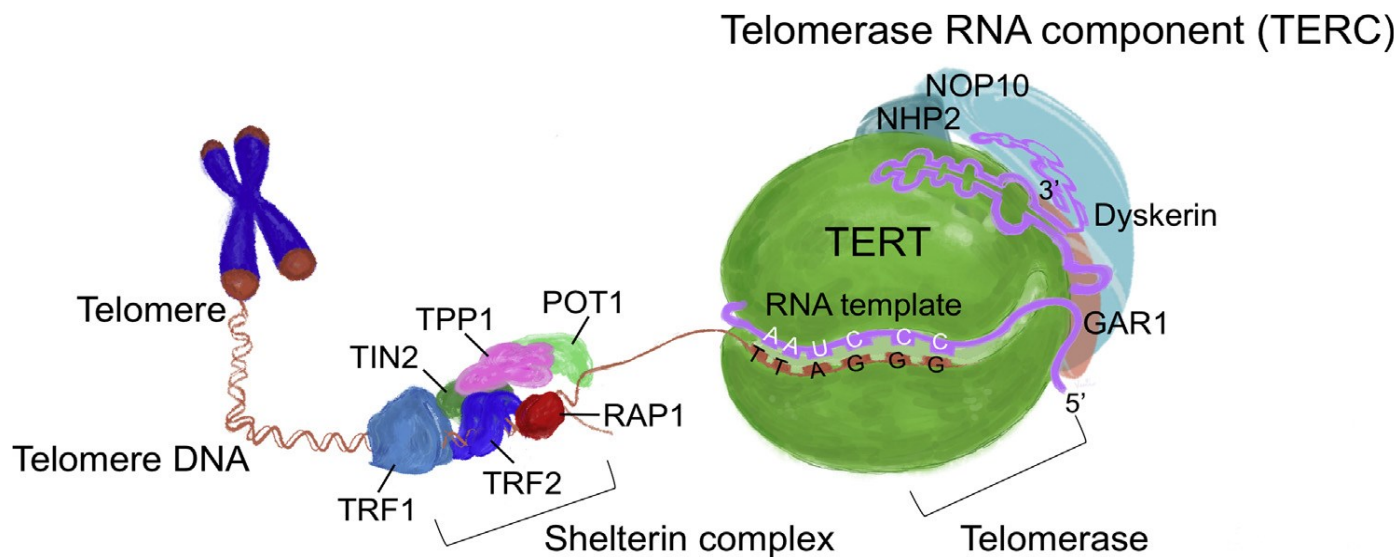


Ci sono variazioni significative della lunghezza dei telomeri tra gli individui e tra i diversi tessuti. **Negli studi clinici viene comunemente considerata la lunghezza dei telomeri dei leucociti (LTR).**

TELOMERASI

La telomerasi è l'enzima implicato nel mantenimento e nella regolazione dei telomeri; **sintetizza DNA telomerico per compensare la perdita durante le divisioni cellulari**. Consta di due componenti: una molecola di RNA (**TERC**) e una trascrittasi inversa (**TERT**).

Cellule somatiche adulte hanno bassi livelli di attività telomerasica e per questo bassa longevità: **quando i telomeri raggiungono una lunghezza estremamente piccola la cellula entra in uno stato di senescenza**. Elevata attività è limitata a cellule germinali, staminali e cellule progenitrici ematopoietiche.

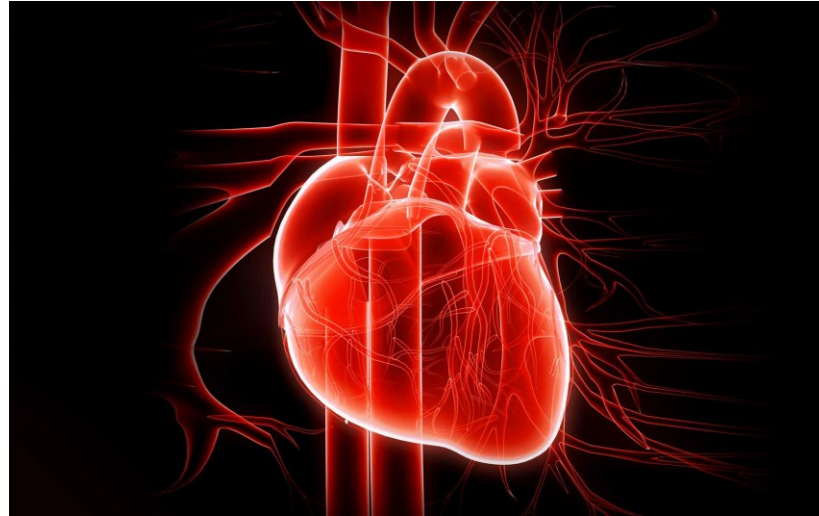


Corti LTL riflettono caratteristiche genomiche ereditarie, esposizione all'infiammazione e allo stress ossidativo e la disponibilità di telomerasi attiva nelle cellule.

La riduzione dei telomeri è anche associata all'invecchiamento e alle patologie che ne conseguono, come **le malattie cardiovascolari (CVD)**.

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**

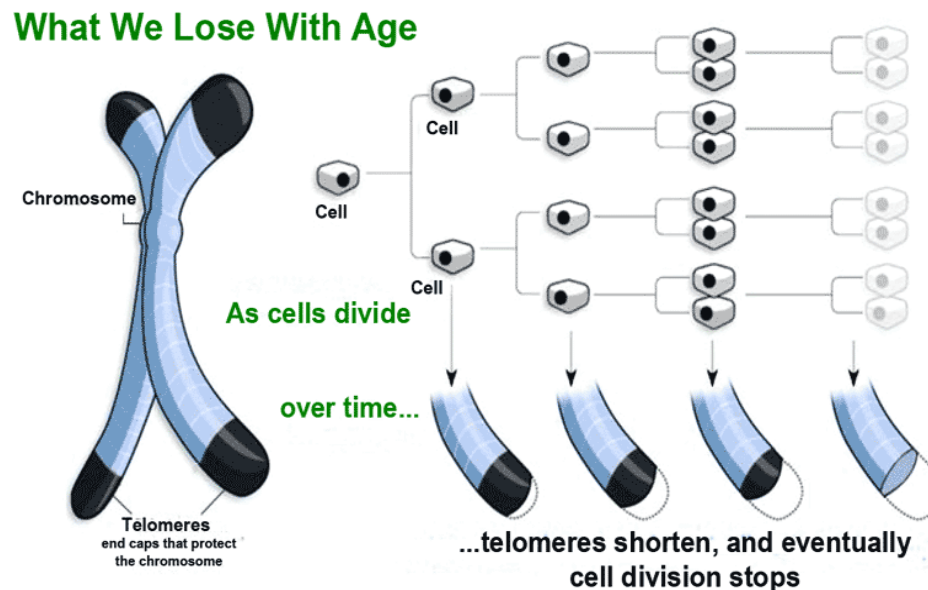
TERAPIA GENICA CON TELOMERASI PER CVD

Studi genetici e epidemiologici che collegano la lunghezza dei telomeri e il rischio di CVD supportano l'ipotesi **che le manipolazioni genetiche del sistema telomerico possano essere un potenziale obiettivo di trattamento per i CVD.**

Ricostruzione di TERC o espressione di TERT in topi TERC- o TERT- deficienti con telomeri estremamente corti hanno portato ad un allungamento dei telomeri stessi e un ritardo nello sviluppo di CVD legate all'età.

La prima terapia genica della telomerasi è stata realizzata con il trasferimento di TERT tramite **VIRUS ADENO-ASSOCIATI (AAV)** in topi giovani e anziani. Questi studi hanno supportato la fattibilità dei trattamenti di attivazione della telomerasi per superare le conseguenze negative legate a telomeri estremamente corti e per ridurre lo sviluppo di CVD.

Nuovi metodi di terapia genica che utilizzano mRNA modificati per la codifica di TERT in fibroblasti umani possono aumentare l'attività della telomerasi senza rischi di mutagenesi.



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.

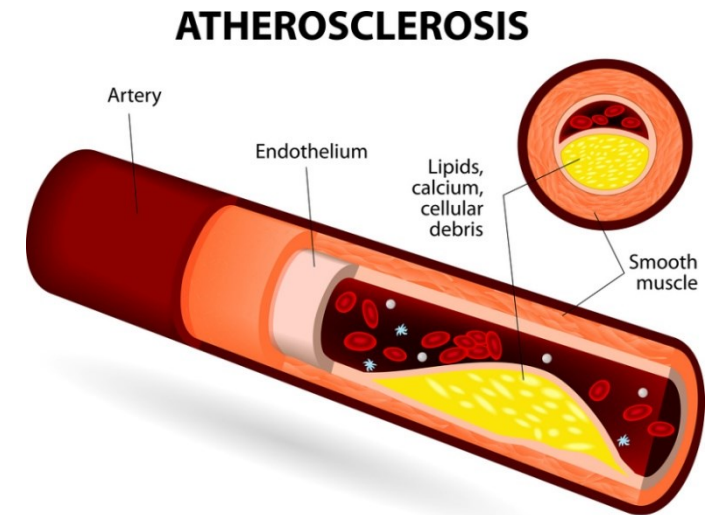
ATEROSCLEROSI E EMOPOIESI CLONALE DI POTENZIALE INDETERMINATO (CHIP)

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.

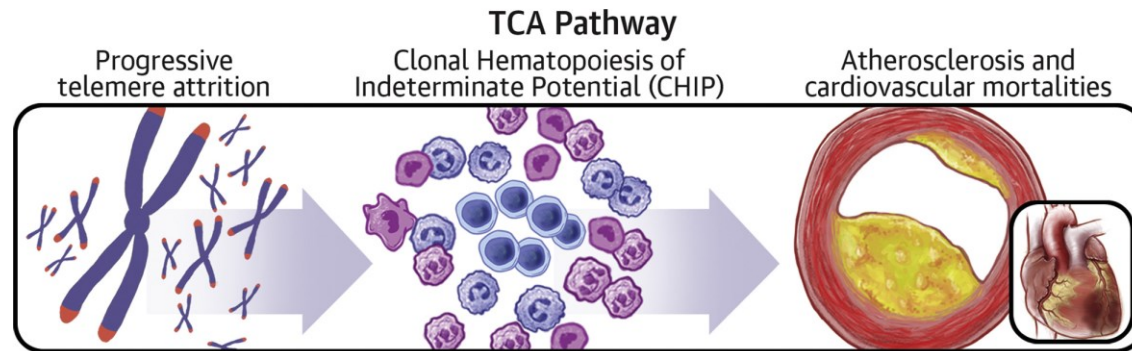
E' stato osservato che :

- 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

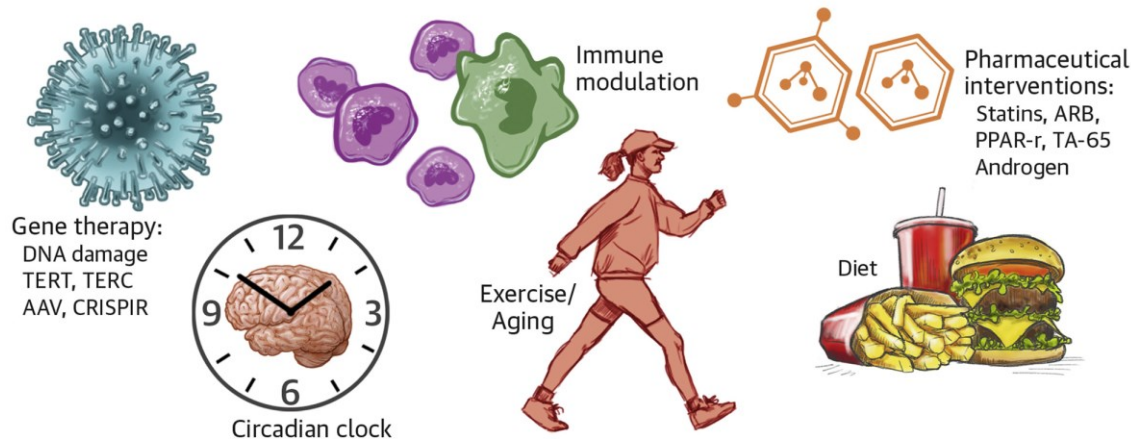


Di conseguenza, l'accorciamento progressivo dei telomeri leucocitari può portare all'instabilità genomica che in seguito si traduce in CHIP e automaticamente all'insorgenza di aterosclerosi.

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:

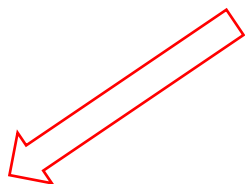


Terapia genica, interventi farmacologici, modulazione immunitaria, orologio circadiano, esercizio fisico e dieta sono possibili obiettivi per modulare il sistema telomero/telomerasi, CHIP e aterosclerosi.

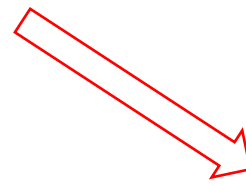
MODULAZIONE IMMUNITARIA E RITMO CIRCADIANO

L' INVECCHIAMENTO

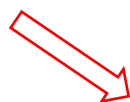
è associato a



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



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