



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

TESI DI LAUREA
in
SCIENZE BIOLOGICHE

Il tasso di accorciamento dei telomeri predice la durata della vita delle specie

Telomere shortening rate predicts species life span

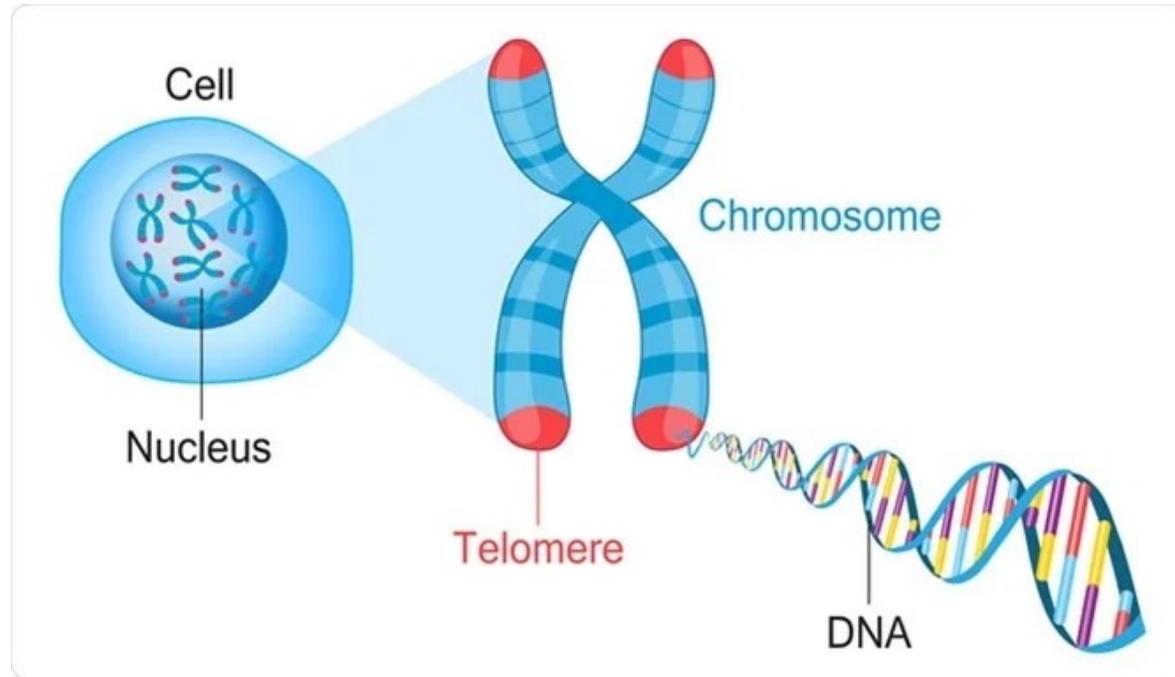
Tesi di Laurea di:
Alessandra Lunghi

Docente Relatore:
Maria Assunta Biscotti

Sessione Autunnale 2021
Anno accademico 2020/2021

Il telomero

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

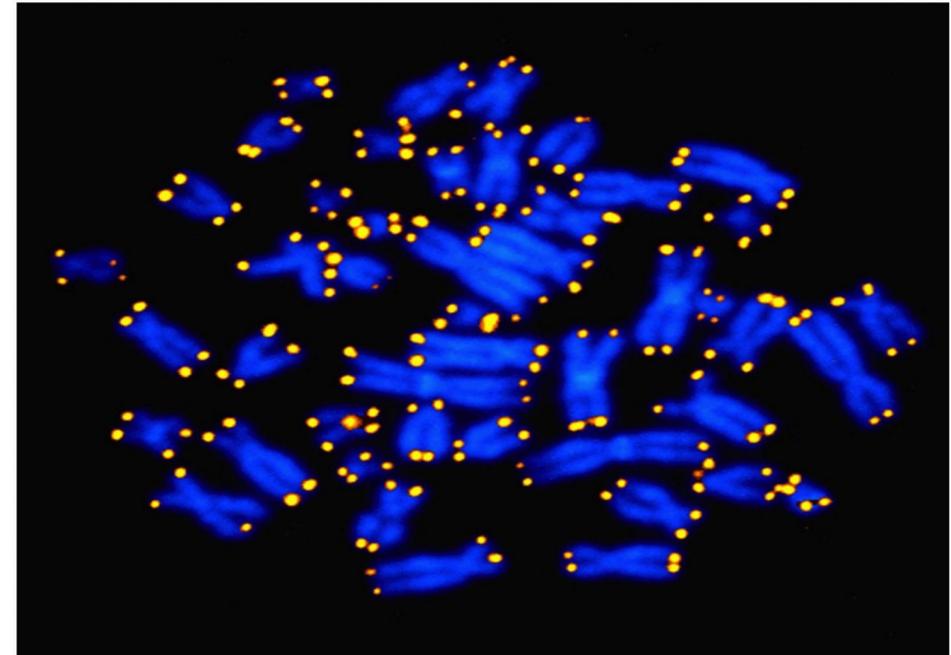
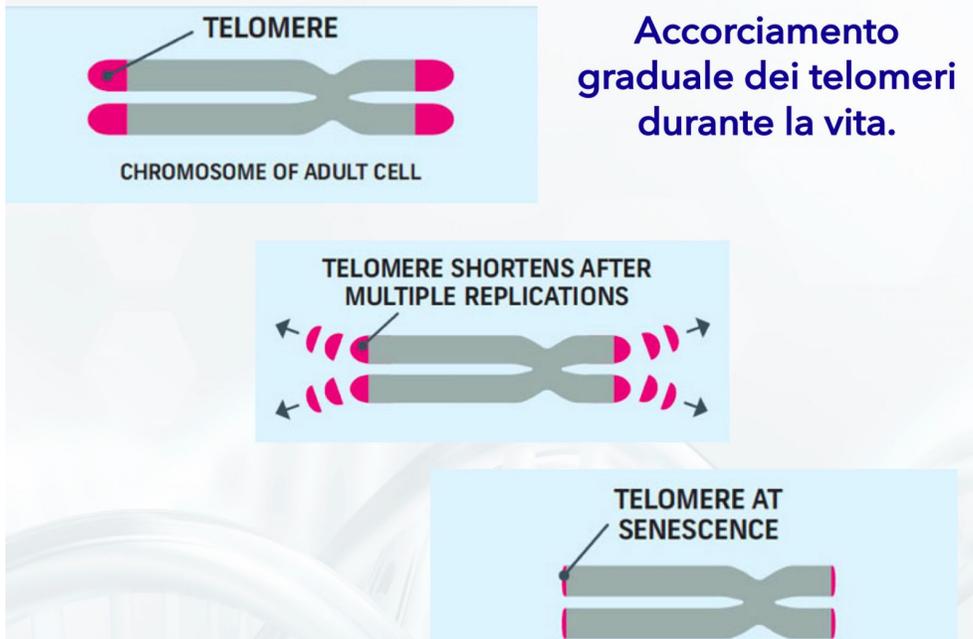


I telomeri non contengono informazioni genetiche significative per l'espressione di una certa caratteristica.

Funzionano come degli **orologi biologici**: in seguito alla riproduzione cellulare si riducono progressivamente a tal punto da non riuscire a svolgere più la loro funzione e determinando **l'invecchiamento** cellulare, morte cellulare o la **trasformazione in cellule cancerose**, aumentando così il rischio di molte condizioni croniche, tra cui cancro e malattie cardiache.

Nell'articolo in questione per determinare se **l'accorciamento dei telomeri può essere un parametro per prevedere la longevità della specie** sono state misurate le lunghezze dei telomeri in diverse specie.

In questo particolare studio è stato studiato il tasso di accorciamento dei telomeri all'anno nelle cellule mononucleate del sangue in uccelli e mammiferi di età diverse.



Blue: Chromosome; Yellow: Telomere

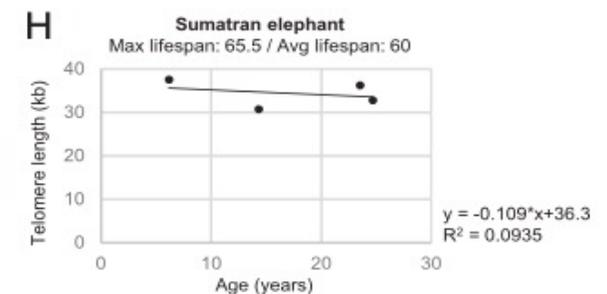
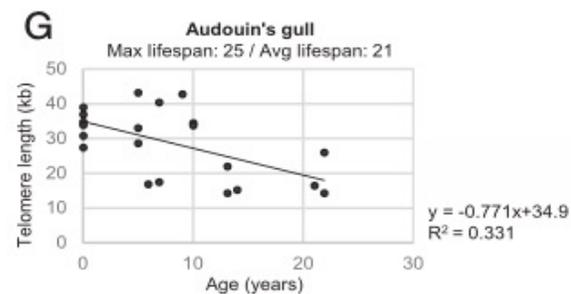
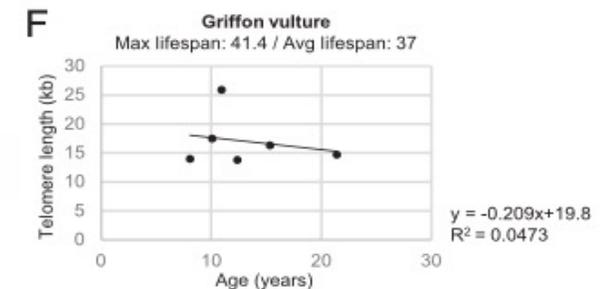
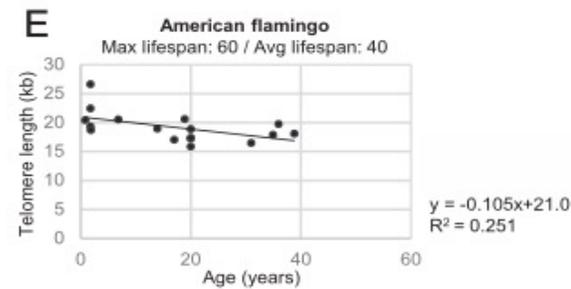
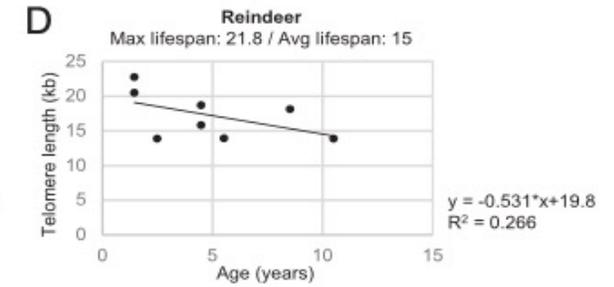
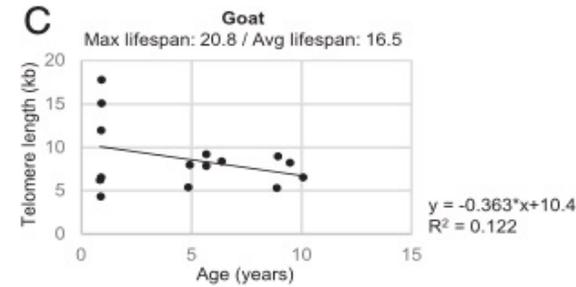
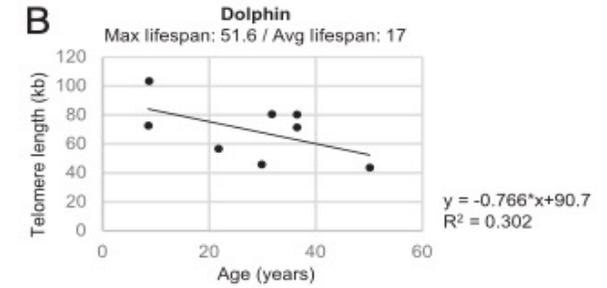
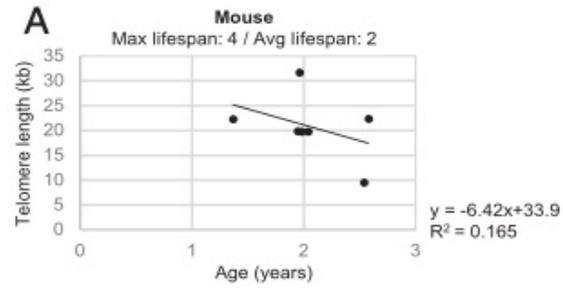
Il metodo utilizzato è **una tecnica di ibridazione in situ a fluorescenza quantitativa ad alto rendimento (HT Q-FISH)**.

La lunghezza iniziale dei telomeri nelle diverse specie è stata stimata mediante **regressione lineare**.

In particolare sono stati misurati, in parallelo, i telomeri dei topi da laboratorio, delfini, capre, renne, fenicotteri, grifoni, gabbiani ed elefanti.

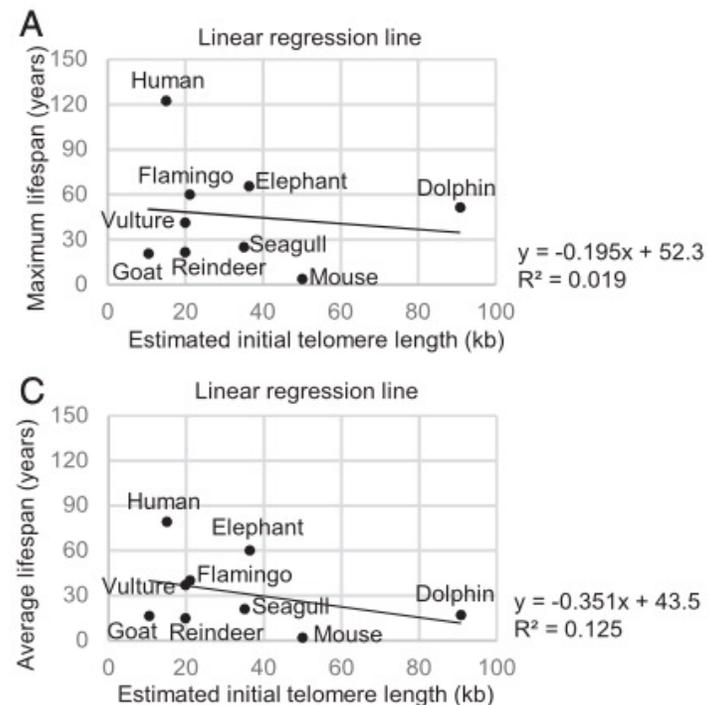
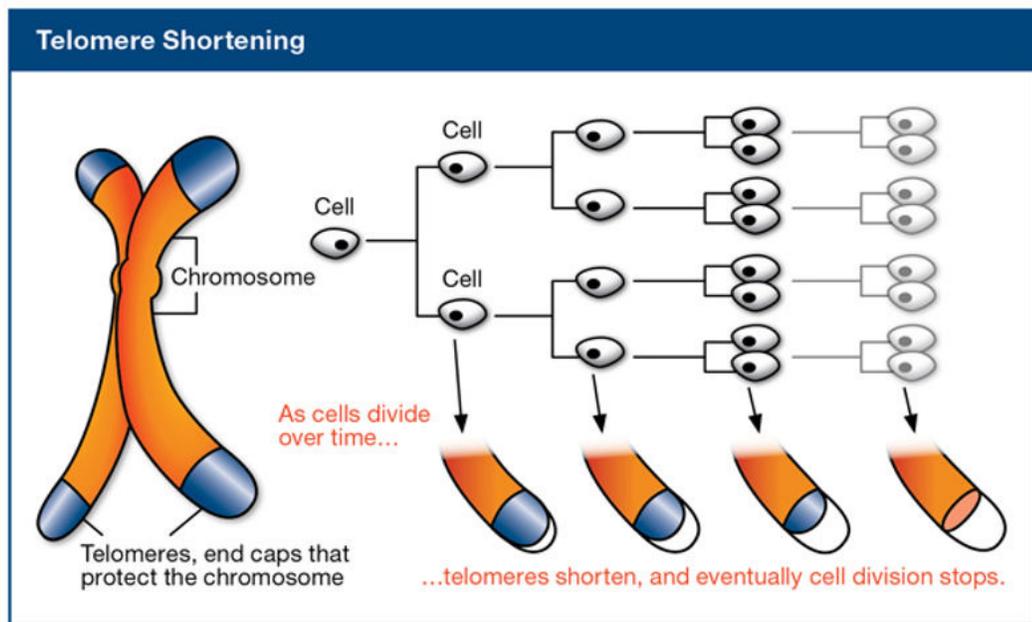
I topi sono stati inseriti come controllo e hanno mostrato un tasso di accorciamento di **circa 100 volte più veloce** rispetto a quello riportato negli esseri umani.

Nel grafico ogni punto riportato rappresenta i valori per un individuo diverso. Nel caso dei grifoni e degli elefanti sono stati riportati i pochi individui presenti nello zoo di Madrid.



Ottenuti i dati riguardanti il tasso di accorciamento dei telomeri, questi sono stati messi in relazione con la **lunghezza iniziale dei telomeri e la durata della vita della specie.**

Innanzitutto **non è stata trovata nessuna correlazione** tra la lunghezza iniziale stimata e la longevità della specie.

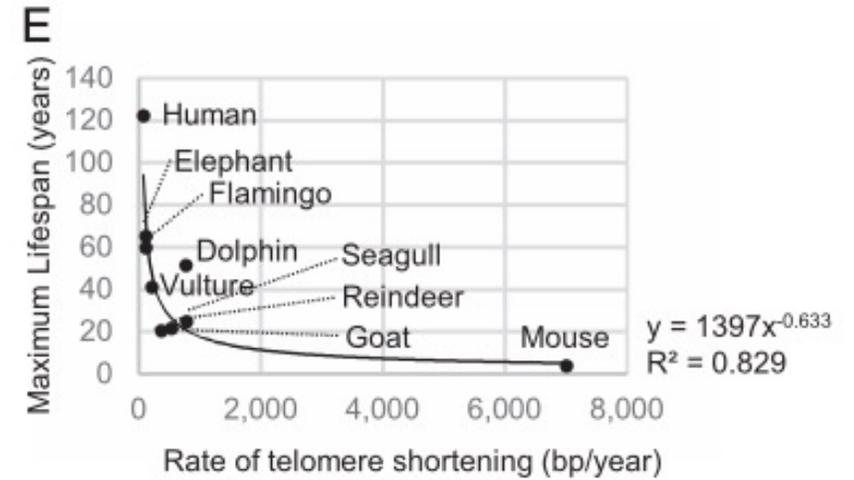


Dai grafici vediamo che esiste una **correlazione inversa tra la durata media della vita e la lunghezza iniziale dei telomeri** ($R^2 = 0,125$) che è migliore rispetto a quella tra la durata massima e la lunghezza iniziale dei telomeri ($R^2 = 0,019$).

Questi dati mostrano come la durata della vita di una specie **non poteva essere prevista dalla lunghezza iniziale dei telomeri** e che c'era una tendenza per le specie a vita breve ad avere telomeri più lunghi.

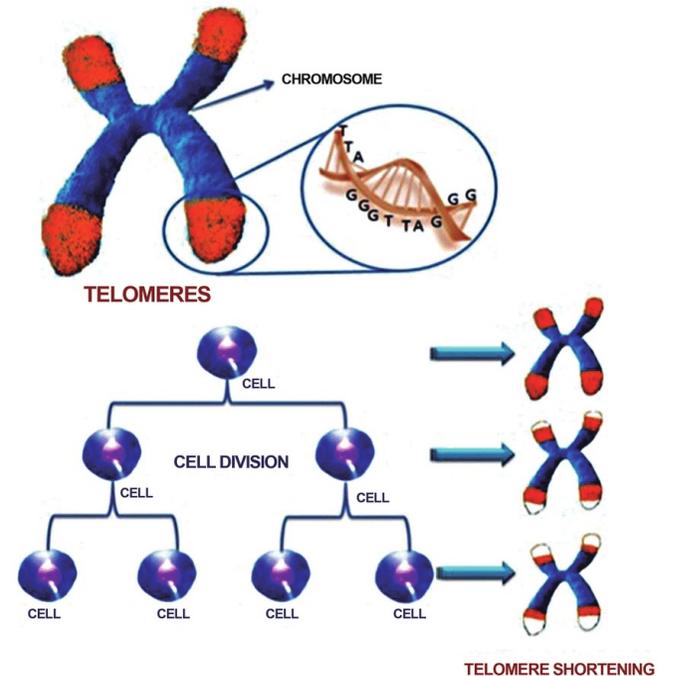
Quando è stata tracciata la durata massima della vita rispetto al tasso di accorciamento dei telomeri per le diverse specie è stata ottenuta **una curva della legge potenza** con un valore $R^2 = 0,829$.

Questa equazione può essere utilizzata per prevedere la durata della vita della specie quando viene data la velocità di accorciamento dei telomeri.



È possibile effettuare anche previsioni più lineari utilizzando sia la lunghezza iniziale dei telomeri che la velocità di accorciamento dei telomeri.

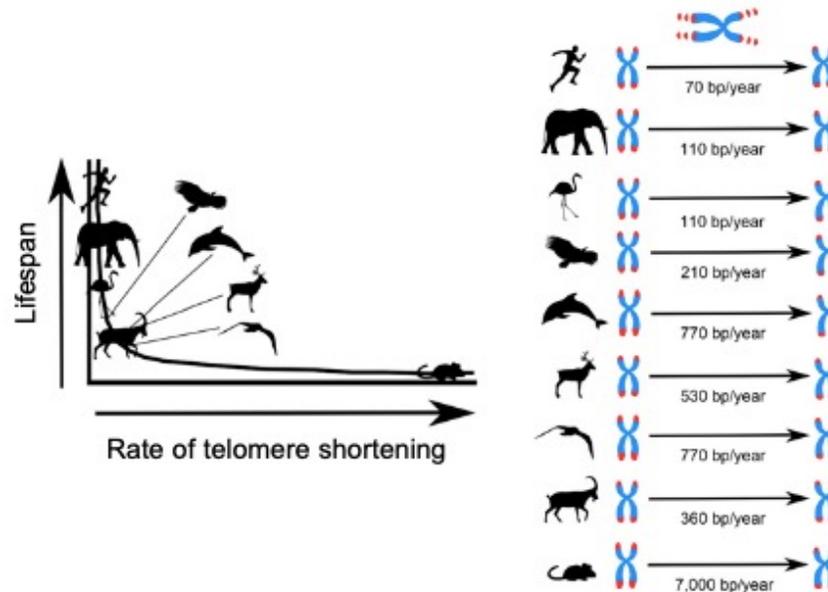
In questo caso è **improbabile che le specie muoiano quando i telomeri sono completamente erosi** perché la durata della vita prevista dall'erosione completa dei telomeri è più lunga di quella osservata per la maggior parte delle specie.



Dallo studio effettuato si nota anche che la lunghezza dei telomeri, **quando le specie muoiono alla massima durata di vita**, sembra essere circa il **50% della lunghezza iniziale** dei telomeri.

Quando invece si considera **la durata media della vita** la lunghezza dei telomeri è circa il **75% della lunghezza iniziale**.

Possiamo quindi calcolare la durata della vita di una specie se assumiamo che **i telomeri si accorciano con una velocità lineare costante** e che il momento della morte si verificherà una volta che i telomeri si saranno accorciati al 50% o 75% della lunghezza originale dei telomeri.

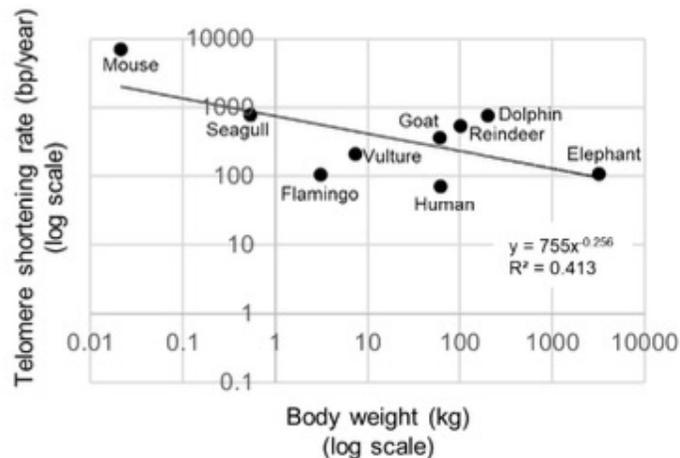


$$\text{Durata stimata della vita} = \frac{\text{lunghezza iniziale telomeri} - \text{lunghezza iniziale telomeri}(\% \text{ lunghezza iniziale})}{\text{tasso di accorciamento dei telomeri}}$$

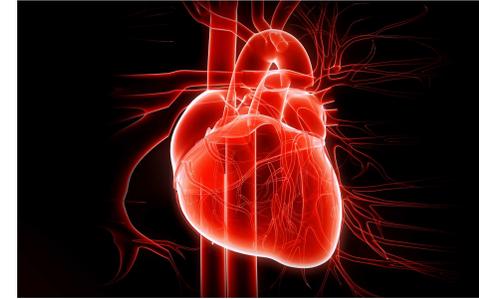
Anche **la massa corporea** condiziona la durata della vita. In generale specie più grandi come gli elefanti e le balene hanno una durata di vita più lunga rispetto a specie piccole come topi e conigli.



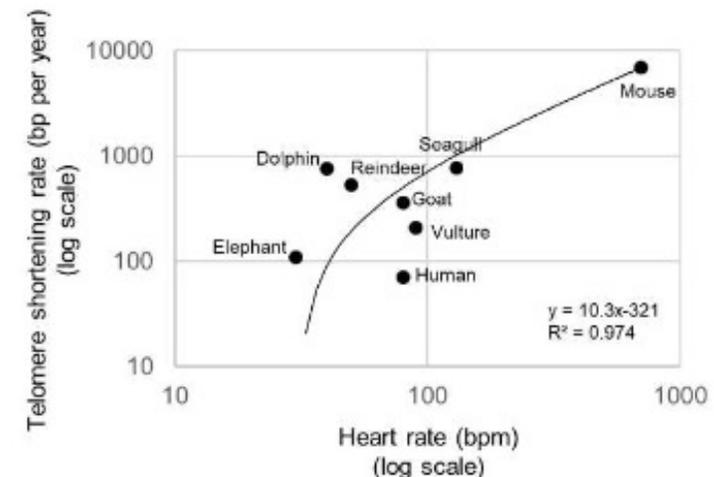
Infatti **le specie con pesi corporei più elevati tendono ad avere tassi di accorciamento dei telomeri più bassi e quindi una vita più lunga**. Il tasso di accorciamento dei telomeri della specie era anche correlato al peso corporeo con un $R^2 = 0,413$.



Esiste anche una correlazione tra durata della vita e **frequenza cardiaca**, variabile correlata al metabolismo dell'organismo.



Nello studio in questione è stata osservata una **correlazione lineare** tra la velocità di accorciamento dei telomeri e la frequenza cardiaca con un $R^2 = 0,974$.



Nell'articolo è stato anche svolto uno studio sull'effetto delle **variabili multiple** sulla durata della vita quando combinate nello stesso modello tramite una regressione lineare multivariata.

L'adattamento del modello sia alla **durata media** che alla **durata massima** della vita dimostra che queste variabili **possono prevedere la durata media della vita**. In entrambi i casi **il tasso di accorciamento dei telomeri è il dato statisticamente più significativo** ($p = 0,000422$; $p = 0,0218$)

| | Estimate | Standard Error | t-value | Pr(> t) |
|---|----------|----------------|---------|----------------|
| (Intercept) | 4.48 | 0.314 | 14.3 | 0.000746 (***) |
| Telomere shortening rate (bp/year) (log) | -0.909 | 0.0526 | -17.3 | 0.000422 (***) |
| Initial telomere length (kb) (log) | 0.279 | 0.0718 | 3.89 | 0.0302 (*) |
| Body mass (kg) (log) | -0.161 | 0.0340 | -4.73 | 0.0179 (*) |
| Heart rate (bpm) (log) | -0.498 | 0.132 | -3.78 | 0.0325 (*) |
| Residual standard error: 0.0436 on 3 degrees of freedom | | | | |
| Multiple R-squared: 0.997, Adjusted R-squared: 0.992 | | | | |
| F-statistic: 221 on 4 and 3 DF, p-value: 0.000491 | | | | |

| | Estimate | Standard Error | t-value | Pr(> t) |
|--|----------|----------------|---------|------------|
| (Intercept) | 3.61 | 1.09 | 3.30 | 0.0456 (*) |
| Telomere shortening rate (bp/year) (log) | -0.805 | 0.183 | -4.40 | 0.0218 (*) |
| Initial telomere length (kb) (log) | 0.535 | 0.250 | 2.14 | 0.122 |
| Body mass (kg) (log) | -0.0944 | 0.118 | -0.797 | 0.484 |
| Heart rate (bpm) (log) | -0.335 | 0.459 | -0.730 | 0.518 |
| Residual standard error: 0.152 on 3 degrees of freedom | | | | |
| Multiple R-squared: 0.950, Adjusted R-squared: 0.884 | | | | |
| F-statistic: 14.27 on 4 and 3 DF, p-value: 0.0271 | | | | |

Conclusioni

- I risultati mostrano che il **tasso di accorciamento dei telomeri** di una specie può essere utilizzato per prevedere la **durata della vita di quella specie**.
- La **lunghezza media dei telomeri alla nascita non è correlata con la durata della vita della specie** poiché molte specie a vita breve avevano telomeri molto lunghi e le specie a vita lunga avevano telomeri molto corti.
- Il fatto che il tasso di accorciamento dei telomeri possa essere utilizzato per prevedere la durata della vita suggerisce che **gli effetti cellulari indotti da telomeri corti**, come la senescenza cellulare, **possono essere il fattore critico che determina la longevità delle specie**.
- È interessante anche notare che **i telomeri corti inducono danni al DNA** e, a loro volta, **alcuni tipi di danno al DNA**, come l'irradiazione UV o lo stress ossidativo, **possono anche portare all'accorciamento dei telomeri**.

Riassunto

L'accorciamento dei telomeri a una lunghezza critica può innescare l'invecchiamento e una durata della vita più breve nelle specie attraverso una tecnica di ibridazione in situ a fluorescenza quantitativa ad alto rendimento (HT Q-FISH).

Non è noto però se la lunghezza dei telomeri è un determinante universale della longevità della specie.

Per determinare se l'accorciamento dei telomeri può essere un singolo parametro per prevedere la longevità delle specie, sono stati misurati in parallelo la lunghezza dei telomeri di un'ampia varietà uccelli e mammiferi con durata della vita e dimensioni corporee molto diverse (topo, capra, gabbiano, renna, grifone, tursiope, fenicottero e elefante).

Il risultato ottenuto dallo studio effettuato mostra che il tasso di accorciamento dei telomeri è un importante indice della durata della vita della specie.

Questi risultati supportano l'idea che l'accorciamento critico dei telomeri e la conseguente insorgenza di danni al DNA telomerico sono un determinante generale della durata della vita della specie.

Bibliografia

- **Telomere shortening rate predicts species life span**

Kurt Whittemore, Elsa Vera, Eva Martínez-Nevado, Carola Sanpera, and Maria A. Blasco.

<https://www.pnas.org/content/116/30/15122>

- <https://www.focus.it/scienza/scienze/che-cosa-sono-i-telomeri>