



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

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

TITOLO TESI (Italiano)

Il ruolo della metilazione m6A negli mRNA nel Sistema Nervoso Centrale

TITOLO TESI (Inglese)

The role of mRNA m6A methylation in CNS

Tesi di Laurea di:
di: Piccini Ilaria

Docente Referente
Chiar.mo Prof.
La Teana Anna

Sessione Straordinaria

Anno Accademico __2022-2023__



Università Politecnica delle Marche

Dipartimento Scienze della Vita e dell'Ambiente

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Il ruolo della metilazione m6A negli mRNA nel Sistema Nervoso Centrale

The role of mRNA m6A methylation in CNS

Tesi di laurea di:
Ilaria Piccini

Sessione straordinaria
Anno accademico 2022/2023

Docente referente:
Prof.ssa Anna La Teana

Introduzione

Le modificazioni epigenetiche sono modifiche ereditabili che portano a variazioni dell'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA.

I meccanismi epigenetici noti includono : la metilazione del DNA, la modificazione degli istoni, il rimodellamento della cromatina e la metilazione dell'RNA.

Le modifiche dell'RNA sono parti importanti delle modifiche epigenetiche.

Attualmente, la modifica m6A è considerata molto importante per lo sviluppo del sistema nervoso.

Inoltre, alcuni studi hanno scoperto che le modifiche anomale di m6A sono correlate a cambiamenti degenerativi nel sistema nervoso.

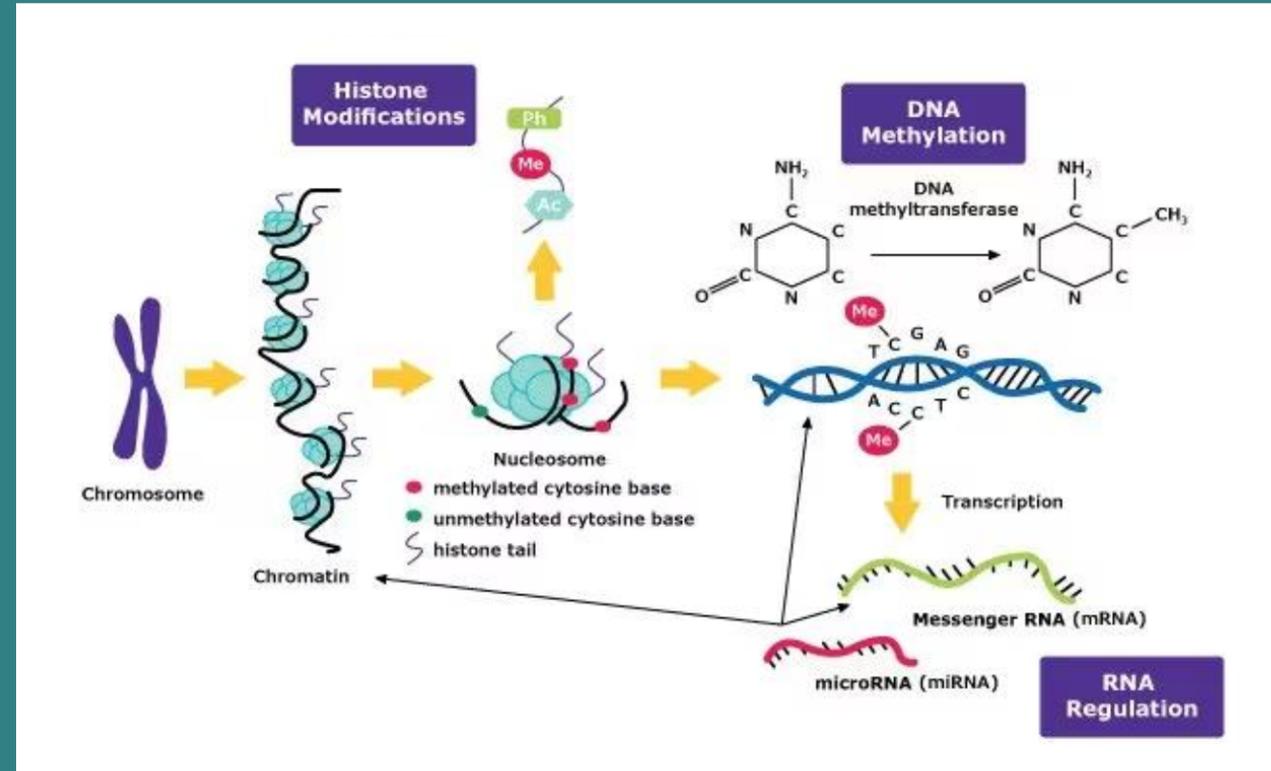


Fig.1 Meccanismi epigenetici

Modificazione N6-metiladenosina

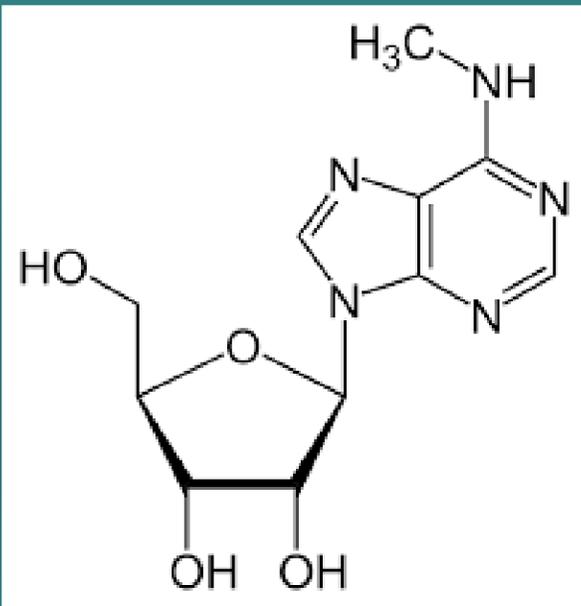


Fig.2: Struttura dell'N6-metiladenosina (m6A)

La modifica m6A è stata scoperta nel 1974 e si riferisce alla metilazione dell'atomo di azoto in posizione 6 dell'adenosina.

È considerata la modifica interna più abbondante degli mRNA eucariotici.

È una modifica reversibile e dinamica determinata dall'azione di tre enzimi: l'RNA metiltransferasi, l'RNA demetilasi e dalle proteine leganti m6A.

Enzimi coinvolti nella modifica m6A

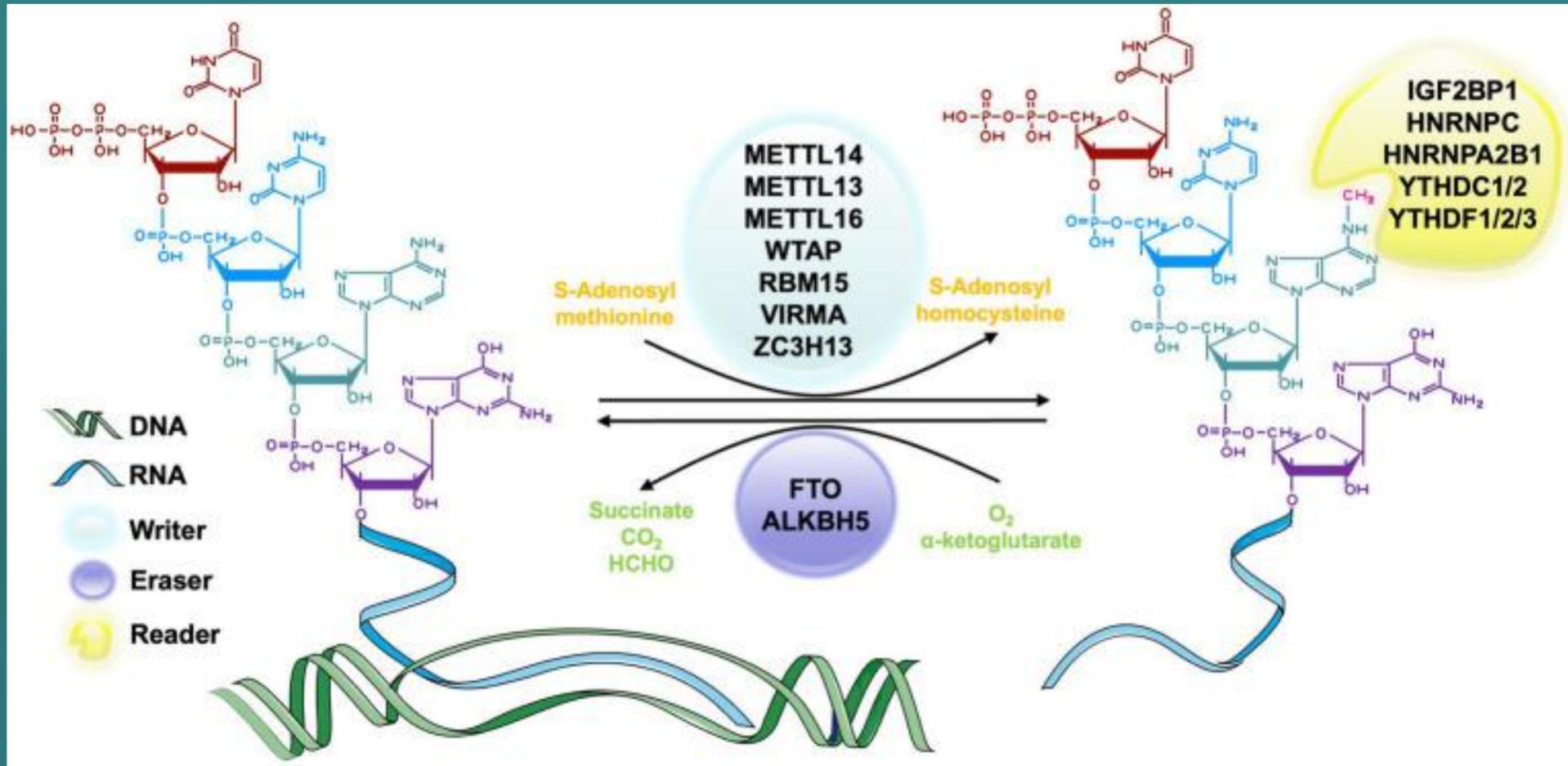


Fig.3 Processo di metilazione dell'RNA m6A mediato da: metiltransferasi (scrittori), demetilasi (cancellatori) e proteine leganti m6A(lettori).

Composizione dell'Unità neurovascolare

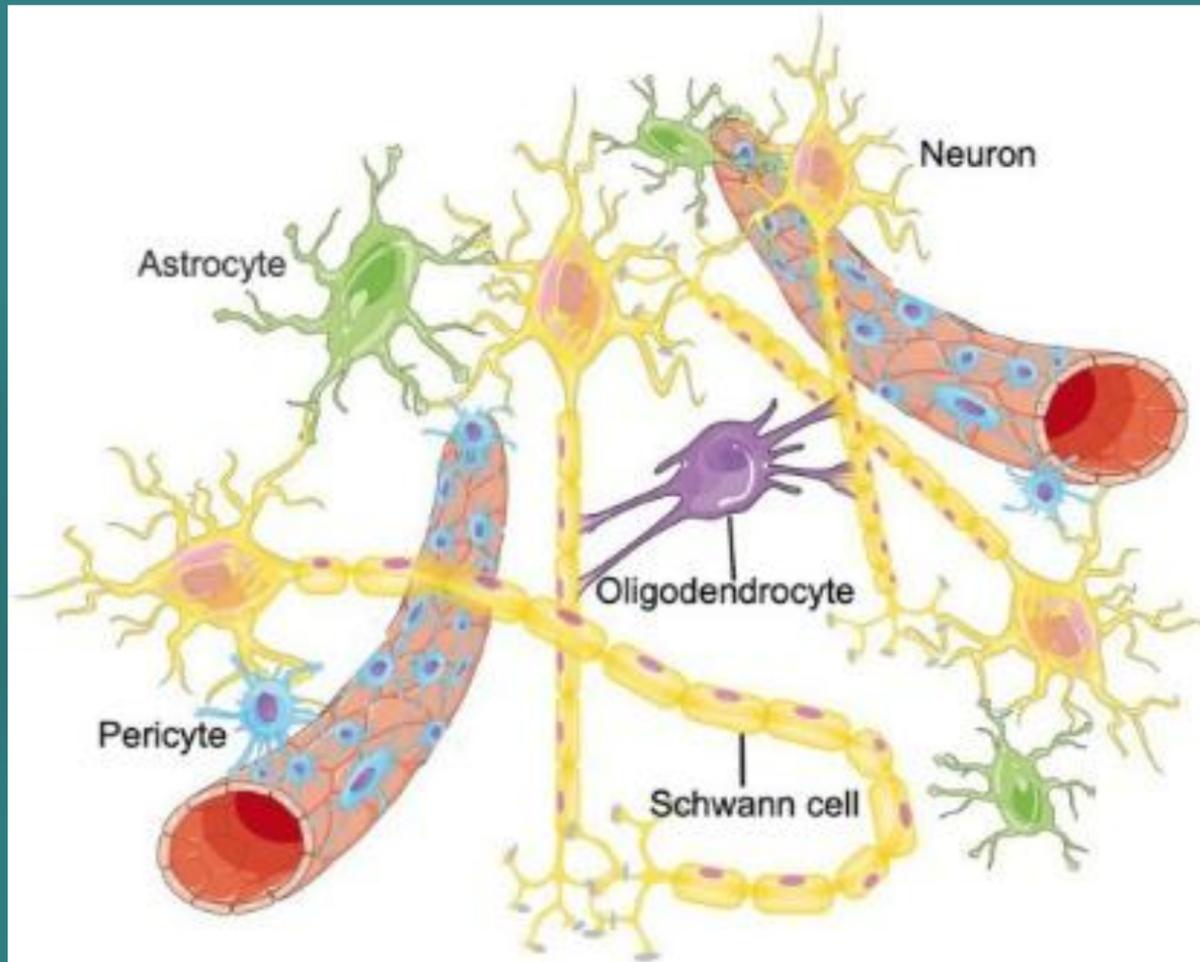


Fig.4 Schema strutturale della NVU

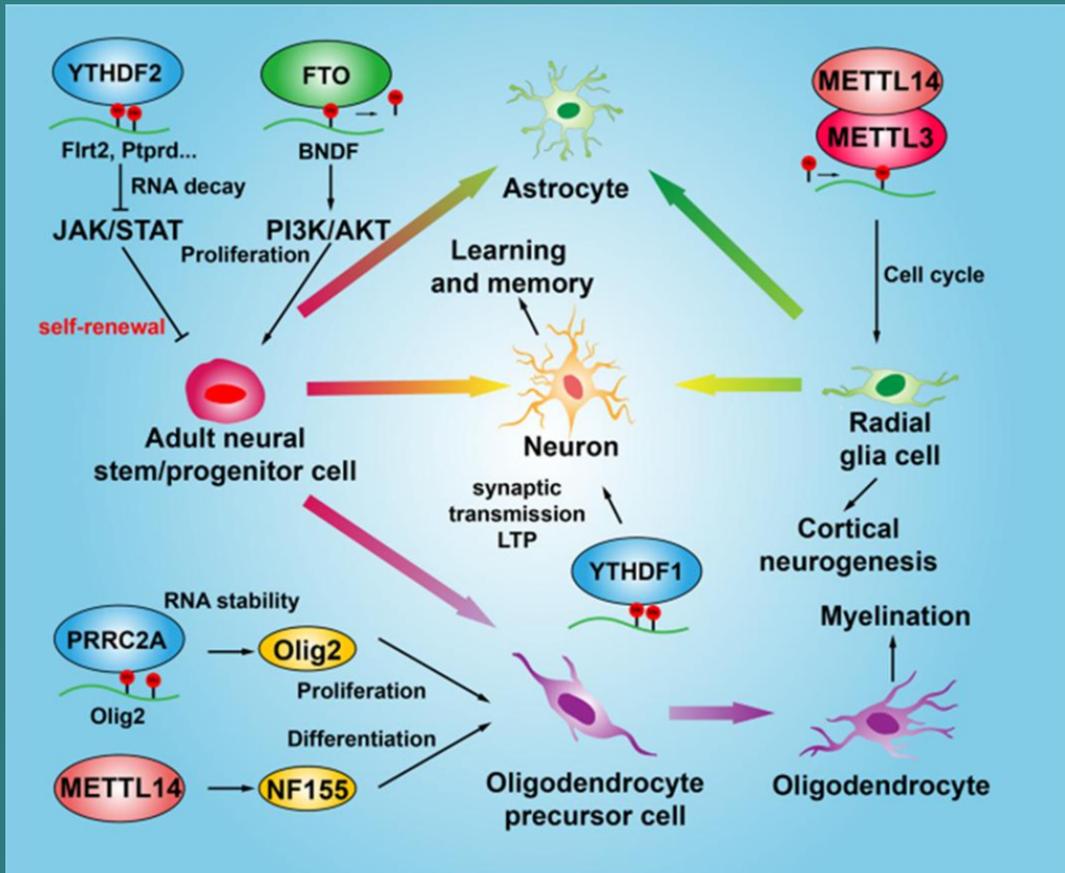
L'unità neurovascolare (NVU) è l'unità funzionale minima del cervello.

La NVU è composta da cellule vascolari (comprese cellule endoteliali, periciti e cellule muscolari lisce vascolari), cellule gliali (astrociti, microglia e oligodendroglia) e neuroni.

La NVU mantiene l'integrità della barriera emato-encefalica (BBB) e regola l'apporto del flusso sanguigno cerebrale (CBF), entrambi fondamentali per il mantenimento della normale funzione cerebrale.

La rottura della NVU può indurre una disfunzione della BBB e diminuire il CBF, il che può contribuire alla patogenesi delle malattie neurodegenerative.

Effetti della metilazione dell'm6A RNA sul sistema nervoso



Alcuni studi hanno dimostrato che gli enzimi di modificazione della metilazione dell'RNA m6A e le proteine leganti hanno un impatto importante sul sistema nervoso. Durante lo sviluppo neurale, l'omeostasi di m6A apporta effetti fisiologici al cervello. Al contrario, lo squilibrio di m6A causerà cambiamenti patologici.

Fig.5 Ruoli della modifica m6A nel sistema nervoso

Effetti della metilazione m6A nel Sistema nervoso

Diversi studi dimostrano che la modificazione di m6A può regolare molteplici processi e funzioni di sviluppo neuronale nei mammiferi:

- **Apprendimento e memoria:** la metilazione m6A svolge un ruolo critico nella formazione e nel consolidamento della memoria.
- **Neurogenesi, neurosviluppo e plasticità:** È stato scoperto che la metilazione di m6A è essenziale per lo sviluppo neuronale, per la maturazione degli oligodendrociti, per la mielinizzazione del sistema nervoso centrale e nella rigenerazione assonale.

Neurogenesi, neurosviluppo e memoria:

Apprendimento e plasticità:

METTL3		Il knockdown di METTL3 aumenta il tempo del processo di consolidamento della memoria.
METTL14	La riduzione di METTL14 estende la neurogenesi corticale nella fase postnatale e l'ablazione di METTL14 diminuisce la maturazione degli oligodendrociti e provoca una mielinizzazione anomala.	La deplezione di METTL14 nei neuroni striatali diminuisce i livelli di m6A e compromette l'apprendimento nei topi.
FTO	La deplezione di FTO riduce la proliferazione e la differenziazione delle aNSC.	La diminuzione di FTO ha aumentato i livelli di m6A e ha migliorato la conservazione della memoria.
YTHDF1	YTHDF1 consente la sintesi di proteine per la rigenerazione assonale migliorando la traduzione dell'mRNA.	Il knockdown di YTHDF1 compromette la formazione della memoria.
YTHDF2	La rimozione di YTHDF2 riduce le cellule progenitrici basali e compromette la differenziazione neuronale.	

Tab.1 rappresentazione del ruolo di alcuni regolatori dell'm6A nella neurogenesi e nell'apprendimento e memoria

Modifica m6A e malattie neurologiche

m6A e sclerosi multipla:

La ricerca ha dimostrato che l'espressione dei fattori regolatori della metilazione dell'RNA m6A, come cancellatori, lettori e scrittori era sovraregolato nei pazienti con SM, rispetto a quelli senza SM.

m6A e glioma:

Le modifiche di m6A possono regolare lo sviluppo del glioma.

La sovraespressione di YTHDF1 e di ALKBH5 promuove la proliferazione delle cellule di glioblastoma.

m6A ed ischemia:

Diversi studi hanno dimostrato che la modificazione di m6A era coinvolta nel danno da I/R. L'espressione di METTL3 è significativamente ridotta nel periodo del danno da riperfusione.

m6A e PD (malattia di Parkinson)

m6A e epilessia:

Alcuni studi mostrano un'associazione tra m6A ed epilessia; tuttavia, le funzioni e i meccanismi esatti delle molecole correlate a m6A non sono chiari.

m6A e AD (malattia di Alzheimer)

m6A e trauma cranico :
il livello m6A di RNA era sottoregolato nell'ippocampo dopo il trauma cranico.

Modifica m6A e malattie neurologiche

Alcuni studi hanno dimostrato che la modificazione m6A può influenzare l'insorgenza e lo sviluppo di varie malattie neurodegenerative:

- **m6A e malattia di parkinson(PD):**

nella regione dello striato il livello di m6A è ridotto e vi è una sovraespressione di FTO.

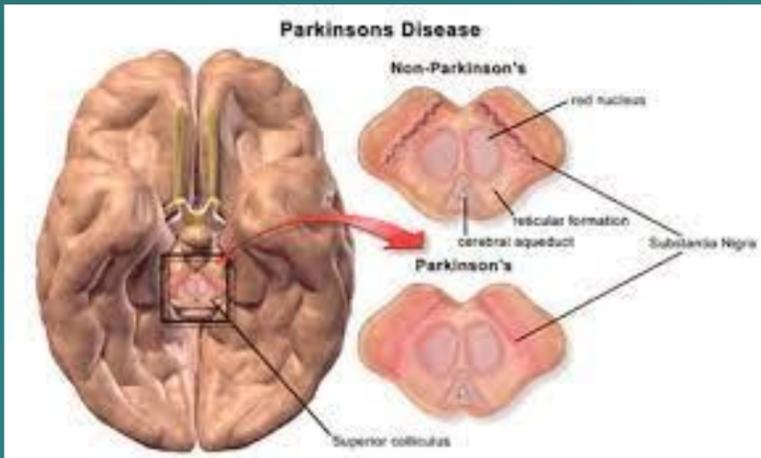


Fig.6 Immagine cervello affetto da PD



Fig.7 Immagine cervello affetto da AD

- **m6A nella malattia di Alzheimer(AD):**

-METTL3 → la sua espressione nella corteccia cerebrale è aumentata nei topi modello AD.

-FTO → la sua espressione risulta ridotta e sono aumentati i livelli di modificazione.

Ruolo di m6A nell'ischemia cerebrale

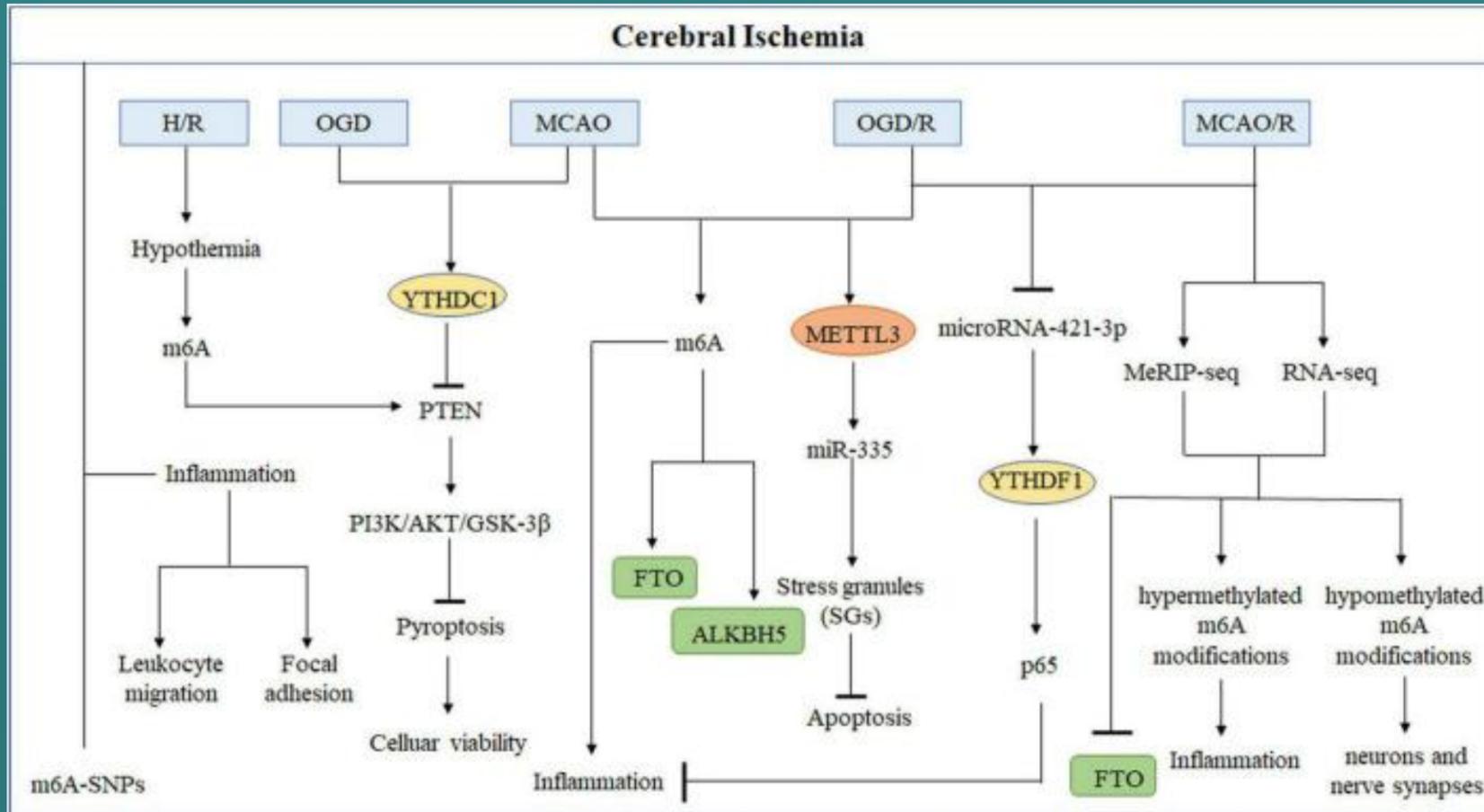


Fig.8 Modifica m6A nell'ischemia cerebrale

Conclusioni

La m6A è una modifica epigenetica post-trascrizionale dinamica e reversibile, regolata dalle metilasi, dalle demetilasi e dalle proteine leganti m6A. La N6-metiladenosina è la modificazione interna più abbondante dell' mRNA eucariotico.

Studi recenti hanno rivelato che la modificazione di m6A ha la più forte specificità tissutale per il tessuto cerebrale e svolge un ruolo cruciale nel sistema nervoso centrale (SNC) .

Numerosi studi hanno confermato la correlazione di m6A e diverse malattie neurologiche . Tuttavia, il ruolo dell'm6A nelle malattie neuronali indotte da lesioni, nei disturbi psichiatrici e nei disturbi neurodegenerativi legati all'invecchiamento è ancora ben oltre la comprensione.

Pertanto, comprendere le dinamiche, le funzioni e i meccanismi di m6A offrirà l'opportunità di progettare e sviluppare nuovi agenti terapeutici per il trattamento delle malattie neurologiche.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

RIFERIMENTI

Testi e approfondimenti:

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.679662/full>
- https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-14792-1_15
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8170084/>
- <https://www.nature.com/articles/s41583-019-0244-z>

Immagini:

- <https://www.sigmaaldrich.com/IT/it/applications/genomics/epigenetics> (fig.1)
- <https://www.epigentek.com/catalog/measure-methyladenosine-m6a-for-rna-methylation-and-epitranscriptome-research-n-4.html> (fig.2)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9990872/> (fig.3; fig.4)
- https://www.researchgate.net/figure/Differences-between-a-normal-and-an-AD-brain_fig1_241683930 (fig.7)
- <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00450-x> (fig.5)
- https://en.wikipedia.org/wiki/Pathophysiology_of_Parkinson%27s_disease (fig.6)
- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2022.955222/full> (fig.8)