



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente

Il ruolo dei Quartetti di G nelle malattie neurodegenerative

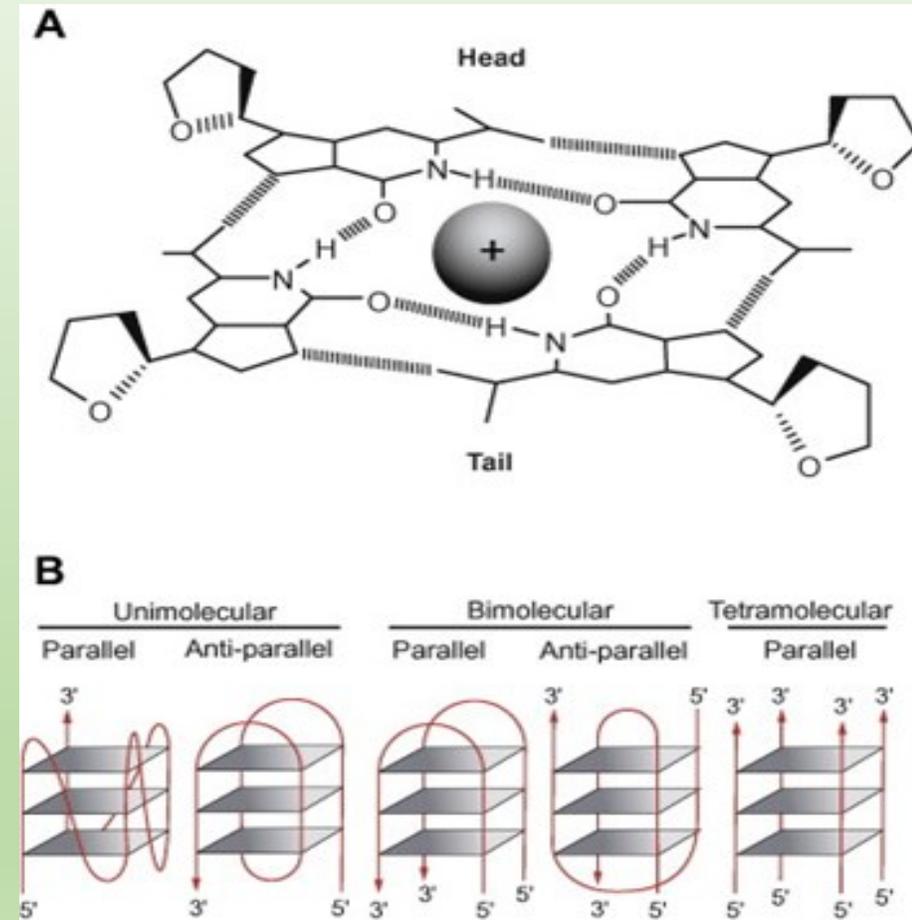
G-quadruplexes as pathogenic drivers in neurodegenerative disorders

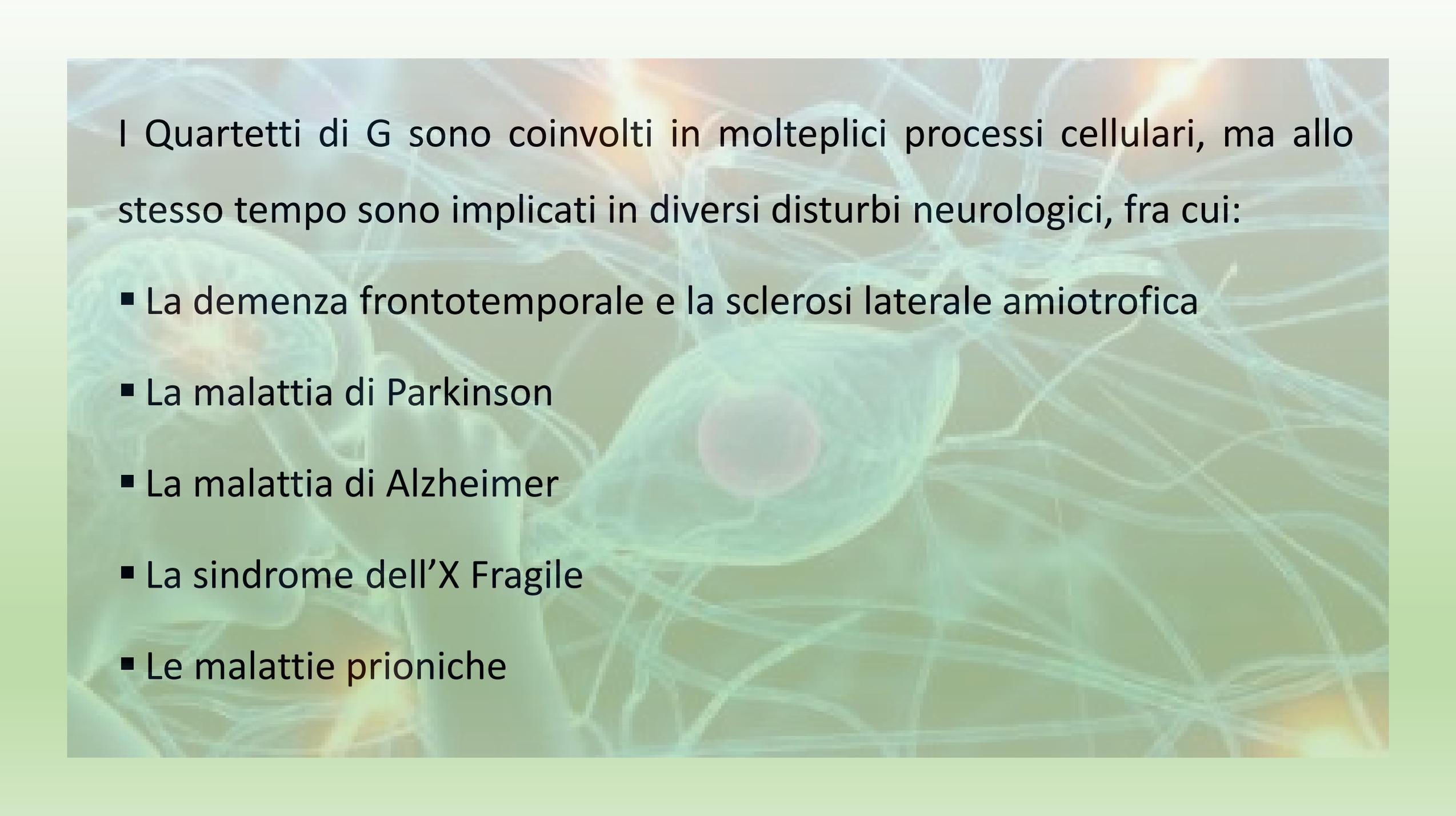
Laureanda:
Paolini Ilaria

Relatore:
Prof.ssa La Teana Anna

Struttura dei quartetti di G:

- Possono essere formati sia da DNA che da RNA
- Sono costituiti da 4 nucleotidi di Guanina che si uniscono attraverso legami idrogeno a formare una struttura planare (G-tetrade)
- Due o più tetradi di Guanina si impilano per formare un G-quadruplex
- Essi sono stabilizzati da un catione monovalente
- Possono assumere differenti topologie





I Quartetti di G sono coinvolti in molteplici processi cellulari, ma allo stesso tempo sono implicati in diversi disturbi neurologici, fra cui:

- La demenza frontotemporale e la sclerosi laterale amiotrofica
- La malattia di Parkinson
- La malattia di Alzheimer
- La sindrome dell'X Fragile
- Le malattie prioniche

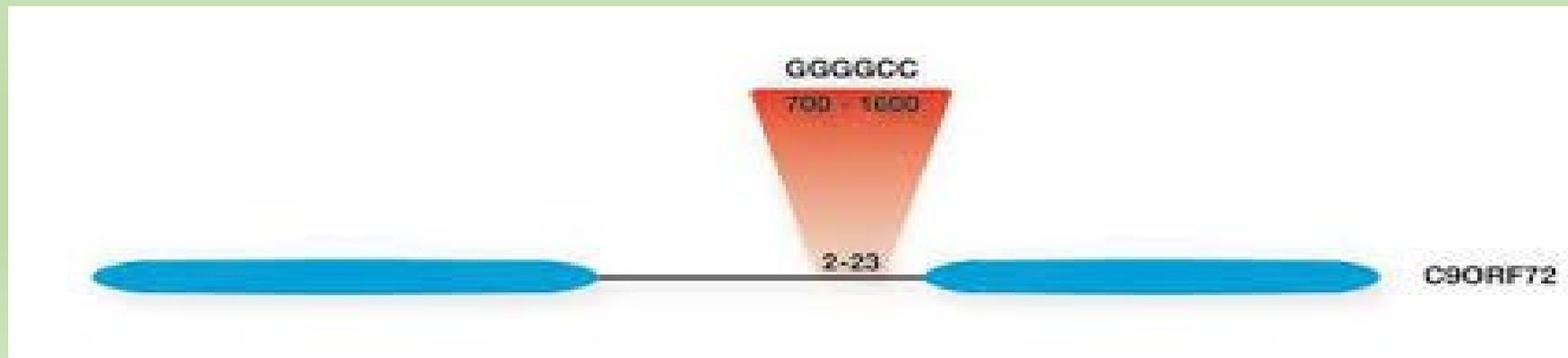
Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e demenza frontotemporale (FTD)

La SLA è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita dei motoneuroni.

Nella FTD si ha una continua degenerazione dei neuroni della corteccia frontale e temporale del cervello.

La causa di questi due disturbi è un'espansione di una ripetizione GGGGCC all'interno del gene C9orf72.

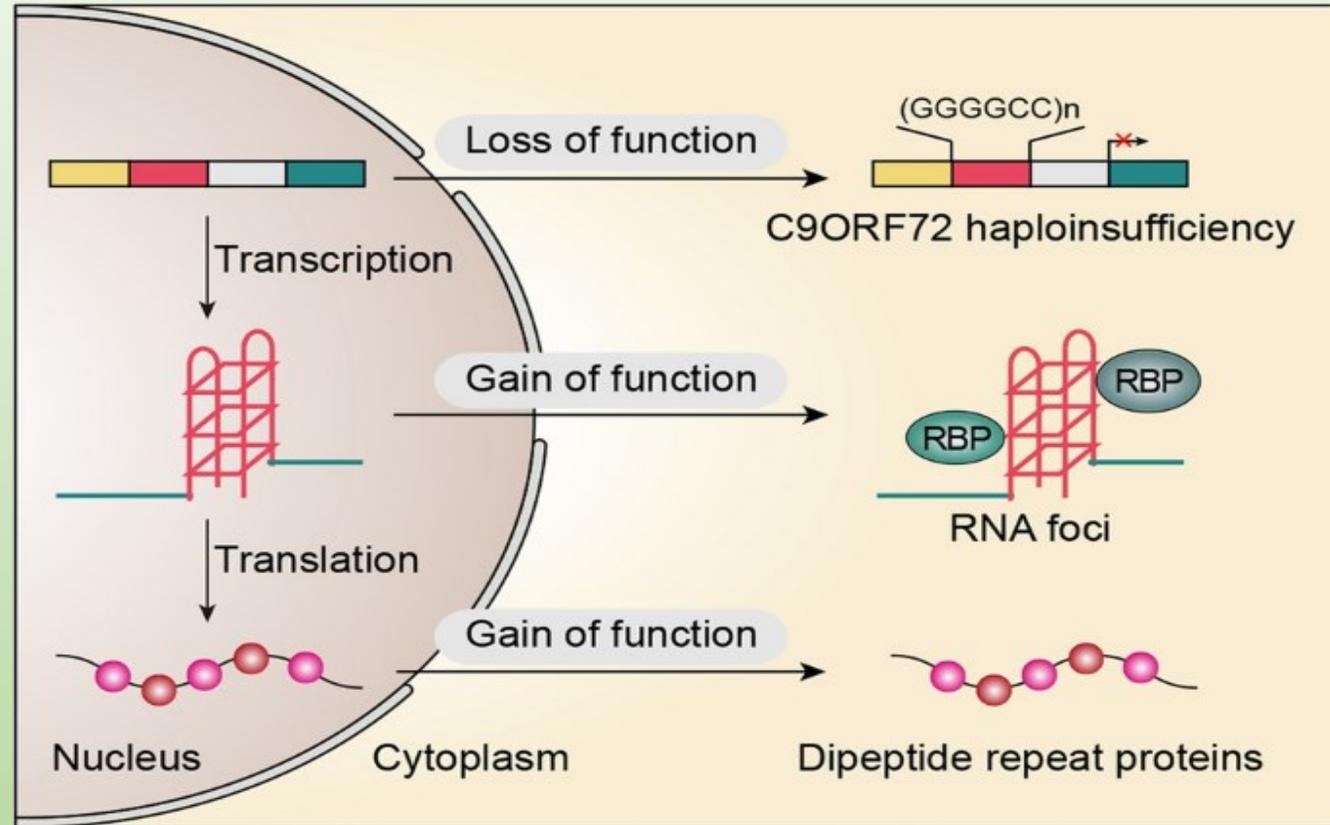
Le ripetizioni vanno da cinquecento a diverse migliaia e possono assumere strutture G4 stabili.



Si verifica una perdita di funzione di C9orf72, gli RNA si ripiegano a formare G4 e si ha la formazione di peptidi aberranti.

Le ripetizioni possono assumere strutture G4 con topologia sia parallela che antiparallela nel DNA.

Può avere inizio la traduzione anche in assenza di ATG portando ad un accumulo di proteine.

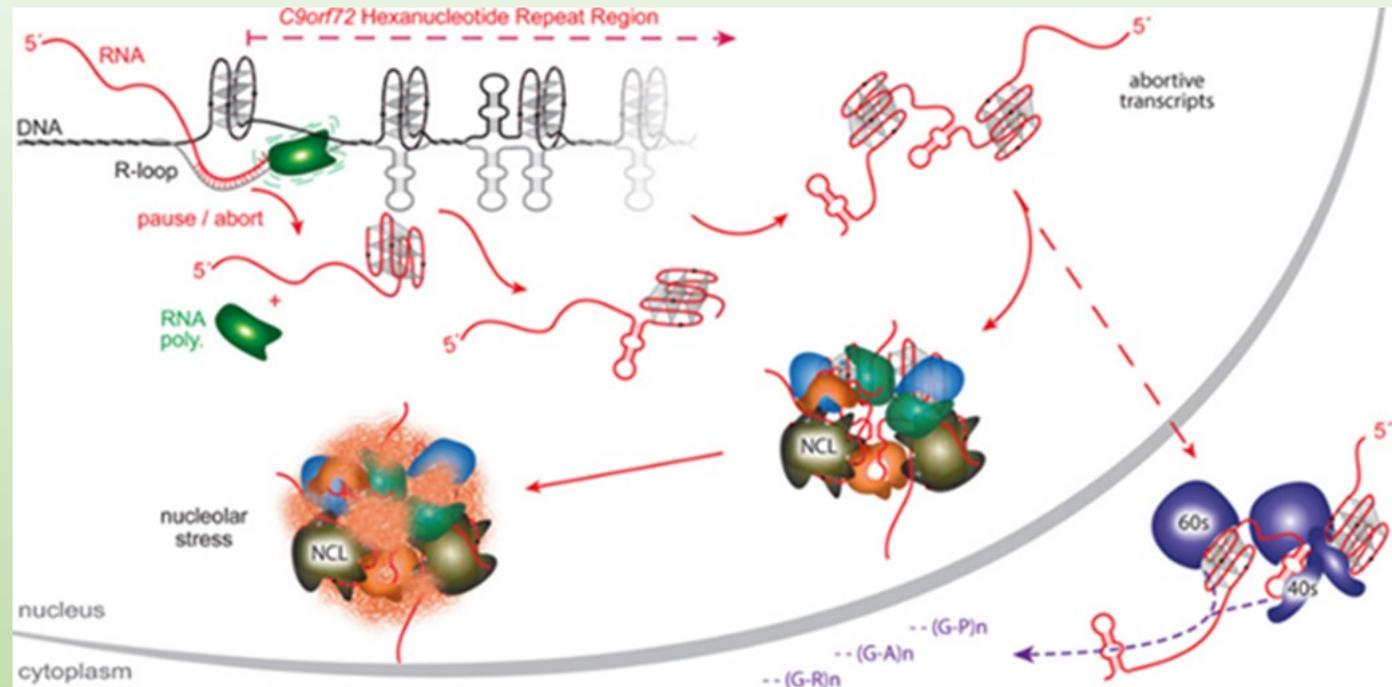


Le sequenze ripetute formano R-loop che influenzano la trascrizione bloccando l'RNA Polimerasi II e si ha la formazione di trascritti abortivi.

Gli RNA del gene formano accumuli dannosi, sequestrano la nucleina che si lega ai quartetti di G compromettendo la funzione del nucleolo.

L'ipermetilazione del promotore di C9orf72 porta al silenziamento della trascrizione con ridotto accumulo di RNA e aggregati proteici.

I G4 sono importanti nel trasporto nucleocitoplasmatico, RanGAP ha un'elevata affinità per queste conformazioni.

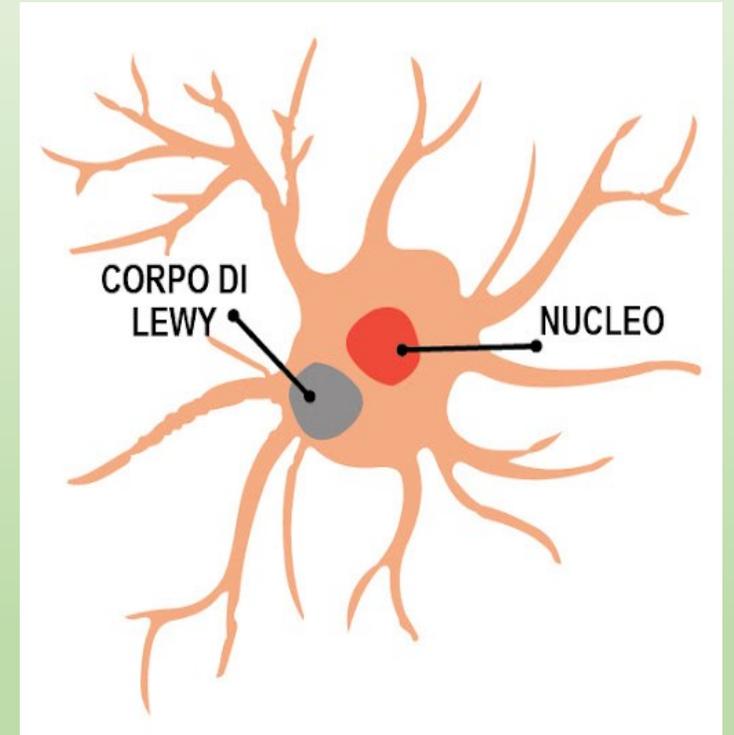


Malattia di Parkinson

È una patologia neurodegenerativa, compromette il controllo dei movimenti e dell'equilibrio, porta a lentezza e rigidità nei movimenti.

Sono stati trovati i Corpi di Lewy, accumuli di α -sinucleina, proteina codificata dal gene SNCA.

Le conformazioni G4 nel gene SNCA reprimono la traduzione del gene stesso, al contrario delle mutazioni la promuovono.



Morbo di Alzheimer

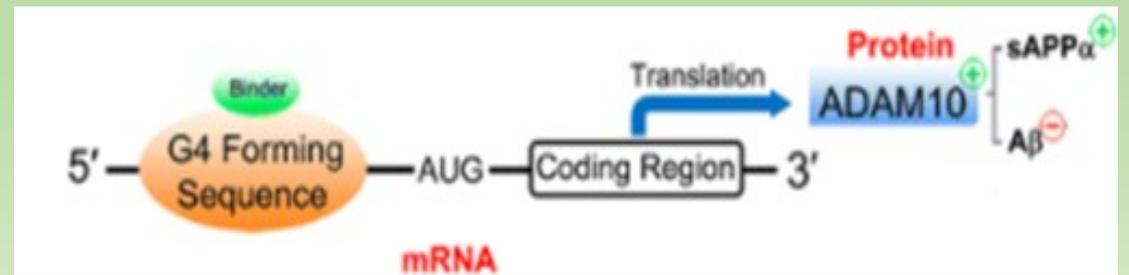
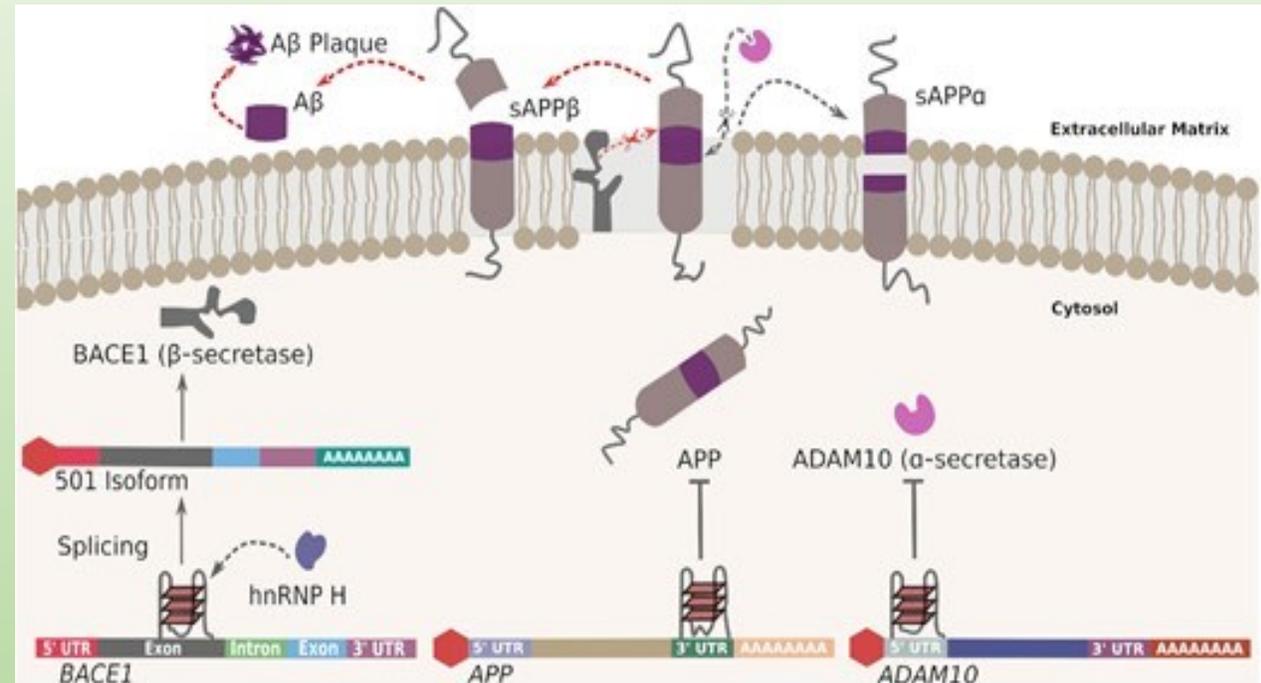
È una sindrome neurodegenerativa, comporta la perdita delle funzioni cognitive.

Si formano aggregati proteici di peptide β -amiloide che interferisce con la comunicazione fra neuroni; il suo precursore è APP.

APP viene elaborato dall' α -secretasi codificata da ADAM10.

G4 in ADAM10 hanno un'azione inibitoria sulla traduzione dell'mRNA.

Conformazioni G4 sono anche state trovate in BACE1.

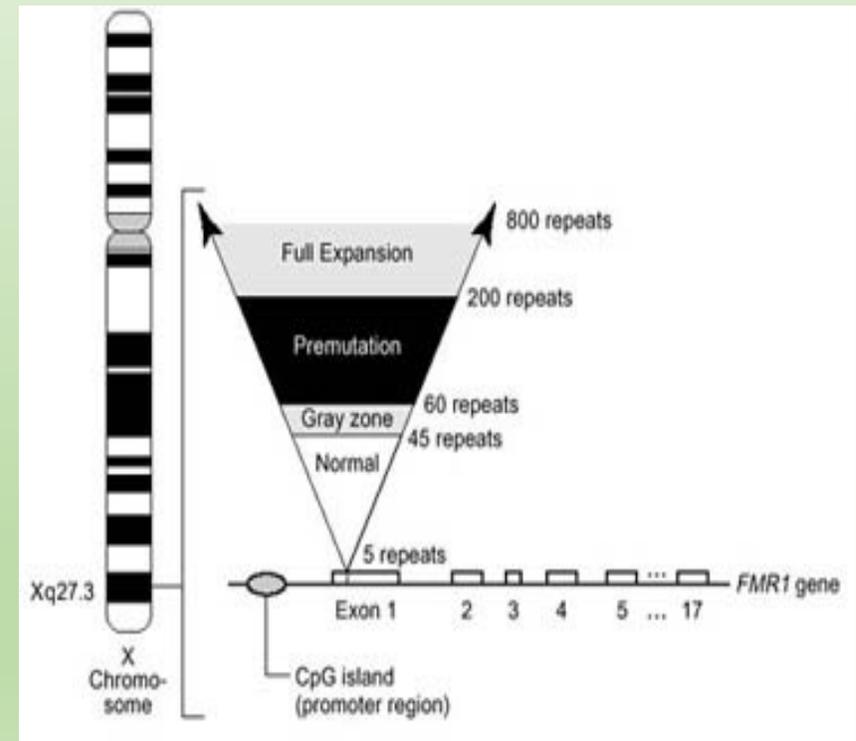


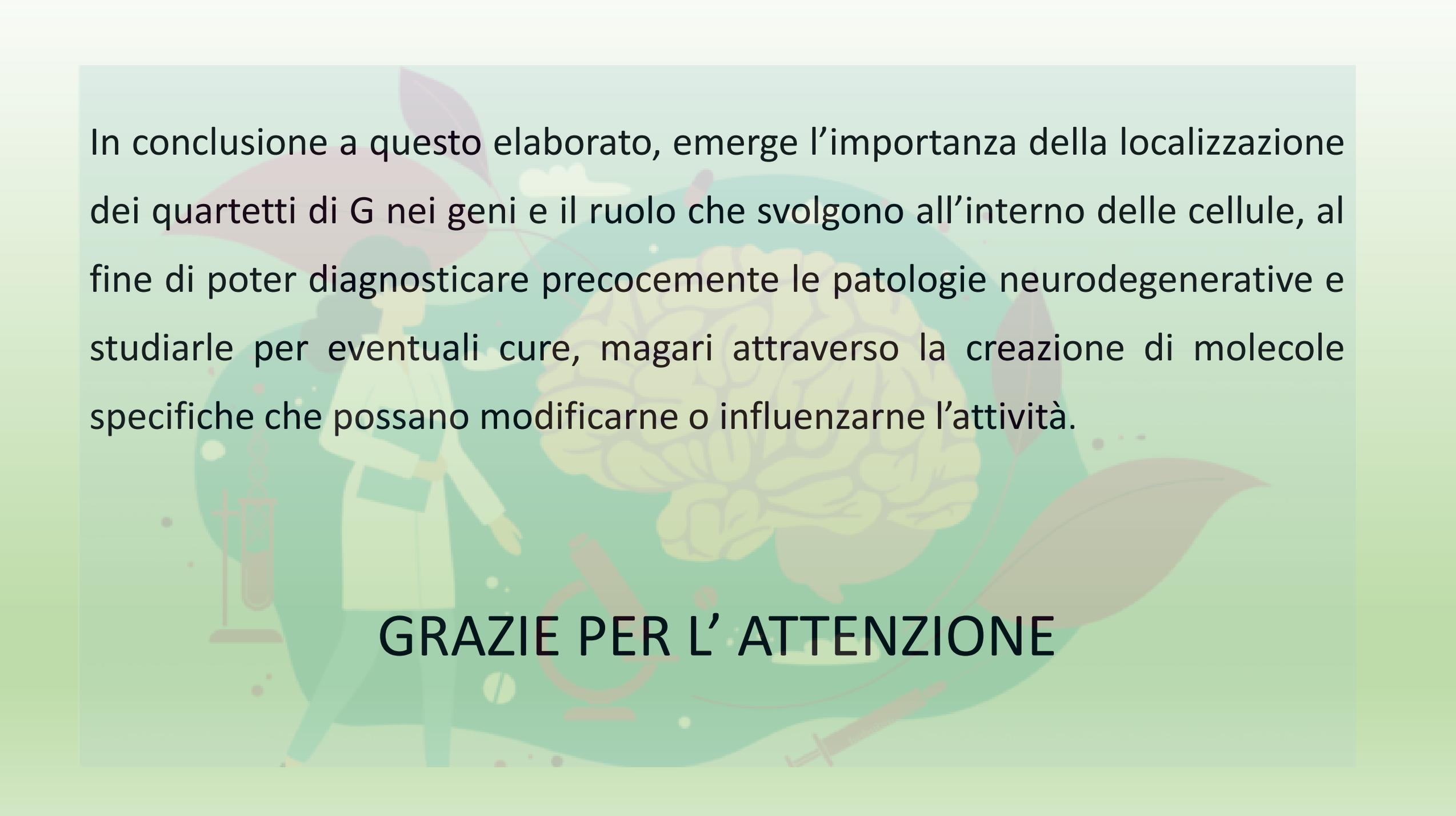
Sindrome dell'X Fragile

Comporta ritardi nello sviluppo e difficoltà nell'apprendimento, la causa è un'espansione di triplette CGG nel gene FMR1 che codifica per FMRP che si trova sul cromosoma X.

FMRP svolge un ruolo nel corretto sviluppo del sistema nervoso e la sua forma fosforilata agisce su alcuni mRNA come repressore della traduzione.

La proteina lega i suoi bersagli grazie alla presenza dei quartetti di G. I G4 che si trovano negli esoni degli mRNA FMR1 regolano lo splicing alternativo.





In conclusione a questo elaborato, emerge l'importanza della localizzazione dei quartetti di G nei geni e il ruolo che svolgono all'interno delle cellule, al fine di poter diagnosticare precocemente le patologie neurodegenerative e studiarle per eventuali cure, magari attraverso la creazione di molecole specifiche che possano modificarne o influenzarne l'attività.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Riassunto:

La tesi ha come oggetto il ruolo dei quartetti di G nelle malattie neurodegenerative, per cui inizialmente ho spiegato la loro struttura e il ruolo che hanno nelle cellule e, successivamente mi sono concentrata su 4 patologie in cui queste conformazioni sono implicate.

Inizialmente ho trattato la SLA e la FTD spiegando che le due malattie derivano dalla medesima espansione di G4C2 sul gene C9orf72 che comporta una perdita della sua funzione, la formazione di RNA che possono formare aggregati e la sintesi di proteine non correttamente funzionanti. Ho evidenziato che è stato dimostrato che queste sequenze formano R-loop e che spesso in esse sono presenti ipermetilazioni. Infine ho discusso il fatto che può esserci la traduzione anche in assenza di un codone di inizio.

Successivamente mi sono soffermata sul Parkinson e sulla presenza di aggregati di α -sinucleina nelle cellule dei pazienti, evidenziando che i quartetti di G sono presenti nella regione 5'-UTR del gene che codifica per questa proteina e reprimono la traduzione del gene stesso.

In seguito, mi sono concentrata sulla presenza dei quartetti di G all'interno di un gene coinvolto nell'Alzheimer: ADAM10 nel quale queste strutture reprimono la traduzione evitando la scissione dell'APP e contribuendo alla formazione di A β . I quartetti di G sono stati ritrovati anche nel gene BAC1 e sono coinvolti nello splicing alternativo.

Infine, per quanto riguarda la Sindrome dell'X Fragile, ho trattato il fatto che deriva da un'espansione di triplette CGG nella regione 5'-UTR di FMR1 che codifica per la proteina FMRP, sottolineando che quest'ultimo si lega ai suoi mRNA bersagli grazie alla presenza di quartetti di G.

Riferimenti:

- *G-Quadruplexes as pathogenic drivers in neurodegenerative disorders (E Wang, R Thombre, Y Shah, R Latanich... - Nucleic Acids ..., 2021 - academic.oup.com)*
- *Topology of a G-quadruplex DNA formed by C9orf72 hexanucleotide repeats associated with ALS and FTD (Bo Zhou, Changdong Liu, Yanyan Geng & Guang Zhu)*
- *C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease (Aaron R. Haeusler, Christopher J. Donnelly, Goran Periz, Eric A. J. Simko, Patrick G. Shaw, Min-Sik Kim, Nicholas J. Maragakis, Juan C. Troncoso, Akhilesh Pandey, Rita Sattler, Jeffrey D. Rothstein & Jiou Wang)*
- *Quadruplex formation by both G-rich and C-rich DNA strands of the C9orf72 (GGGGCC)₈•(GGCCCC)₈ repeat: effect of CpG methylation (Bita Zamiri, Mila Mirceta, Karol Bomsztyk, Robert B Macgregor Jr, Christopher E Pearson)*
- *Constitutive translation of human α -synuclein is mediated by the 5'-untranslated region (Pelagia Koukouraki, Epaminondas Doxakis)*
- *Discovery of Small Molecules for Up-Regulating the Translation of Antiamyloidogenic Secretase, a Disintegrin and Metalloproteinase 10 (ADAM10), by Binding to the G-Quadruplex-Forming Sequence in the 5' Untranslated Region (UTR) of Its mRNA (Jie Dai, Zhen-Quan Liu, Xiao-Qin Wang, Jing Lin, Pei-Fen Yao, Shi-Liang Huang, Tian-Miao Ou, Jia-Heng Tan, Ding Li, Lian-Quan Gu, Zhi-Shu Huang)*
- *C9ORF72 GGGGCC repeat-associated non-AUG translation is upregulated by stress through eIF2 α phosphorylation (Weiwei Cheng, Shaopeng Wang, Alexander A. Mestre, Chenglai Fu, Andres Makarem, Fengfan Xian, Lindsey R. Hayes, Rodrigo Lopez-Gonzalez, Kevin Drenner, Jie Jiang, Don W. Cleveland & Shuying Sun)*
- *The G-quartet containing FMRP binding site in FMR1 mRNA is a potent exonic splicing enhancer (Marie-Cécile Didiot, Zhaoxia Tian, Céline Schaeffer, Murugan Subramanian, Jean-Louis Mandel, Hervé Moine)*
- *A G-rich element forms a G-quadruplex and regulates BACE1 mRNA alternative splicing (Jean-François Fiset, Daniel R Montagna, Mihaela-Rita Mihailescu, Michael S Wolfe)*
- *C9orf72 hypermethylation protects against repeat expansion-associated pathology in ALS/FTD (Elaine Y Liu, Jenny Russ, Kathryn Wu, Donald Neal, Eunran Suh, Anna G McNally, David J Irwin, Viviana M Van Deerlin, Edward B Lee)*