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

Corso di Laurea Triennale in
SCIENZE BIOLOGICHE

L'RNA non codificante dà un ruolo attivo ai substrati molecolari e cellulari dell'apprendimento e della memoria

Noncoding RNA gives agency to the molecular and cellular substrates of learning and memory

Tesi di Laurea di:
Elisa Parcaroli

Docente Referente:
Prof. Anna La Teana

Sessione Autunnale 2026
Anno Accademico 2025/2026

INTRODUZIONE

- Fino a tempi recenti si riteneva che solo una parte del genoma contenesse informazioni utili sotto forma di geni codificanti per proteine, ma grazie all'avvento di nuove tecnologie di sequenziamento sono stati identificati molti noncoding RNA, tra cui **miRNA**, **circRNA** e **lncRNA**.

- Nell'ultimo decennio si è verificata una vera e propria esplosione di interesse e di studio per i noncoding RNA nel **cervello**, i quali sono coinvolti nella regolazione di processi complessi come l'**apprendimento** e la **memoria**.

- Un esempio è il long noncoding RNA **Gomafu** che subisce una rapida regolazione in seguito all'attivazione dei neuroni ed è implicato nei processi di splicing alternativo associati alla schizofrenia.

1.ESPRESSIONE SPAZIOTEMPORALE DI ncRNA NEL CERVELLO

➢ Dove? – SPECIFICITÀ SPAZIALE

- **Regioni cerebrali**: espressione selettiva in specifiche aree;
- **Tipi cellulari**: pattern distinti in specifiche popolazioni neuronali;
- **Compartimenti subcellulari**: nucleo, citoplasma, dendriti e sinapsi;

➢ Quando? – DINAMICA TEMPORALE

- **Dinamica** e **modulabile nel tempo**;
- Varia in risposta a **stimoli** e **attività neuronale**;
- Cambia in tempi compatibili con i processi di **plasticità neuronale**;
- Contribuisce ai processi di **memoria** e **apprendimento**;

2.ncRNAs NEL NUCLEO

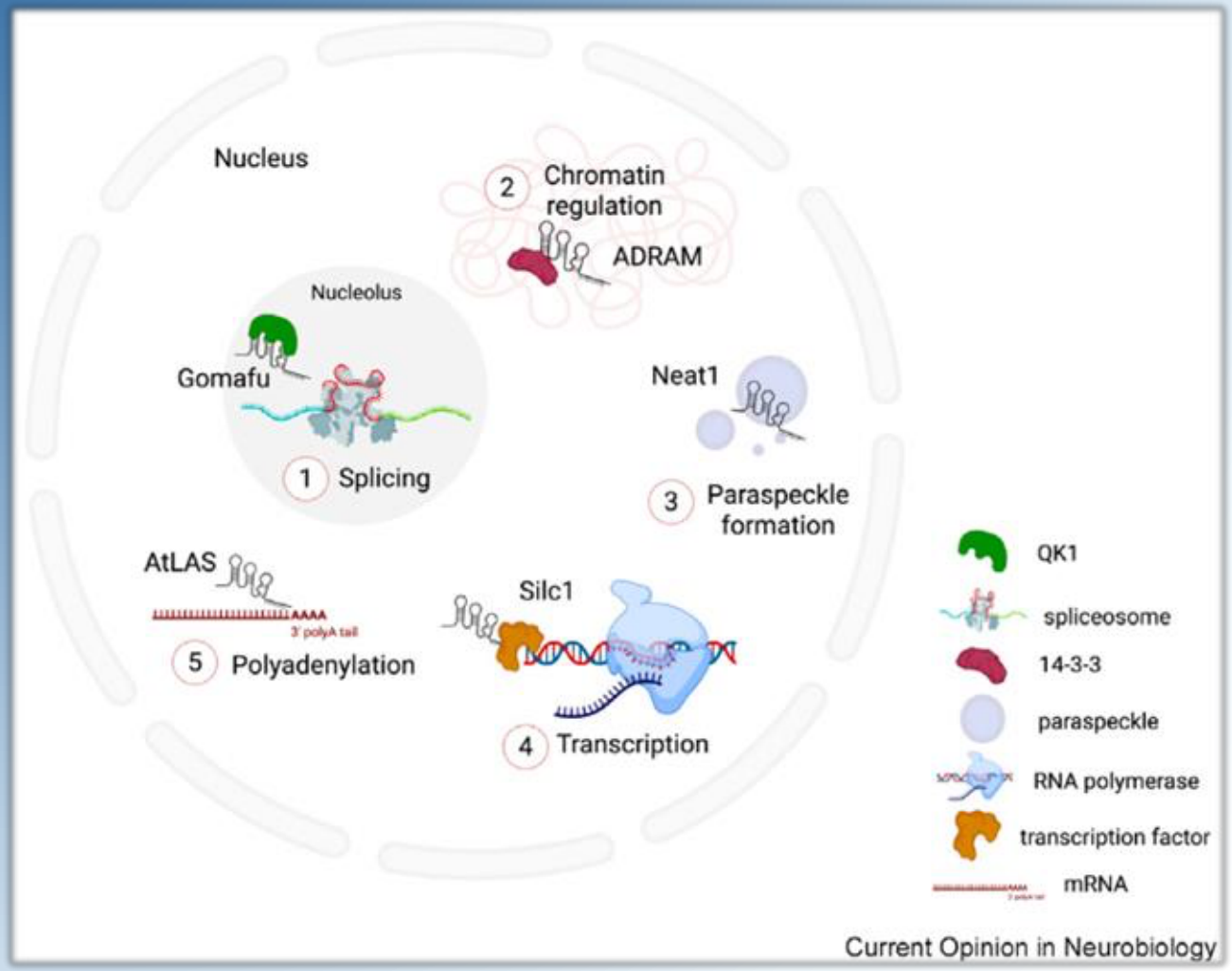


Figura 1. Fonte: Walsh et al., Current Opinion in Neurobiology, 2025

lncRNA:

- classe predominante di ncRNA espressa nel nucleo;
- regolano l'espressione genica agendo come esche molecolari, guide o scaffold;
- partecipano alla regolazione delle funzioni neurali coinvolte nella memoria e nell'apprendimento;
- possono funzionare come *RNA Enhancer*, collegando l'attività neuronale all'attivazione precisa dei geni della memoria;

↓

- ❑ **Gomafu**: agisce sia in cis che in trans;
- ❑ **Dory**: controlla le differenze comportamentali tra i sessi;
- ❑ **Neat1**: agisce a livello della cromatina;
- ❑ **Silc1**: influenza la memoria spaziale;

3.ncRNAs NEL CITOPLASMA E NELLA SINAPSI

I non coding RNA nel citoplasma e nel compartimento sinaptico sono direttamente coinvolti nell'apprendimento e nella memoria.

- I **miRNA** sono coinvolti nella plasticità neuronale, attraverso il silenziamento dell'mRNA.
- I **circRNA** sono arricchiti nelle sinapsi e utilizzati come esche per altri ncRNA.
- I **lncRNA** sono fondamentali nell'apprendimento e nella memoria

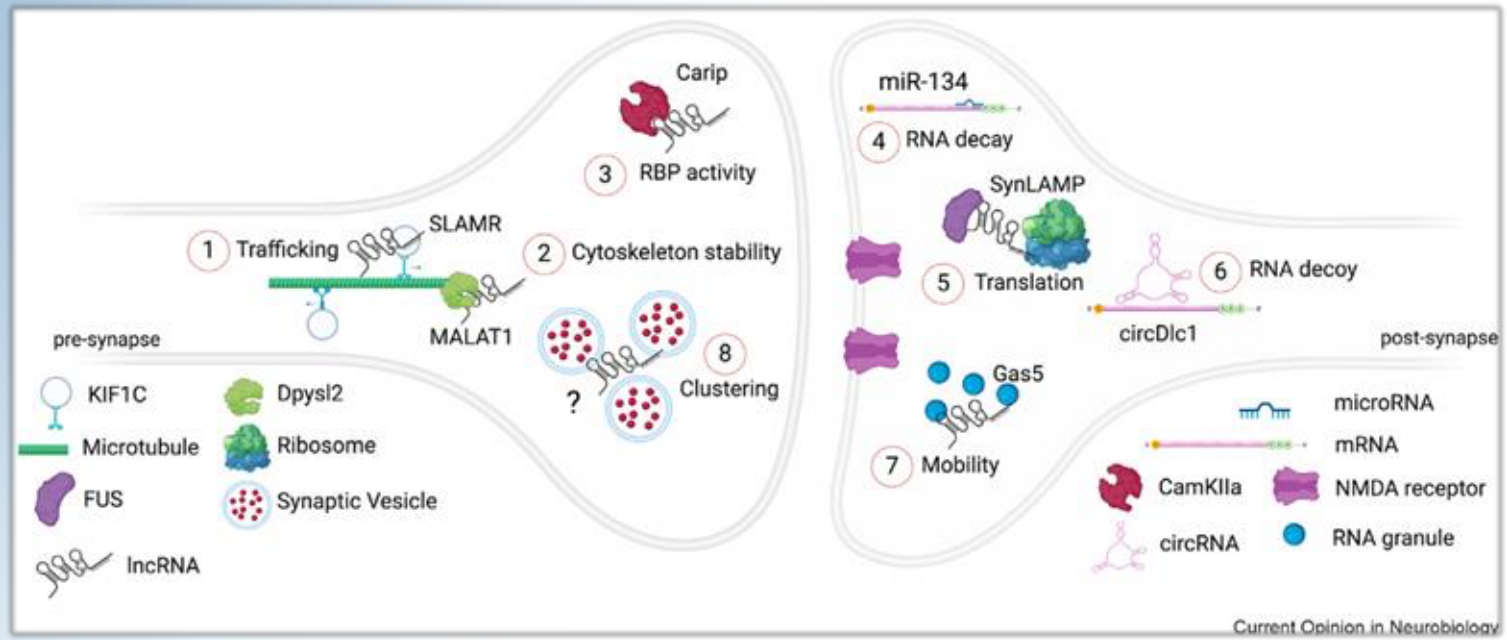
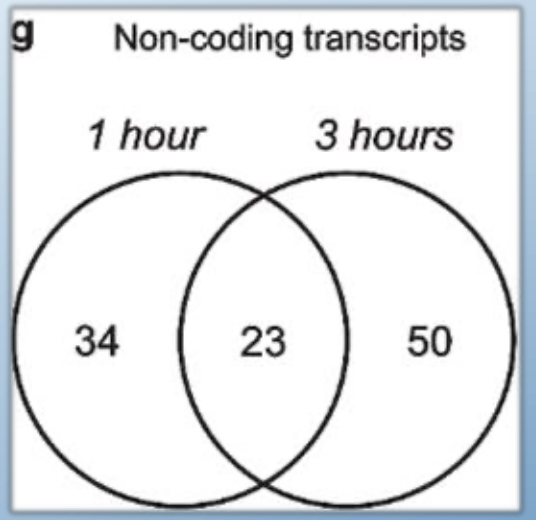


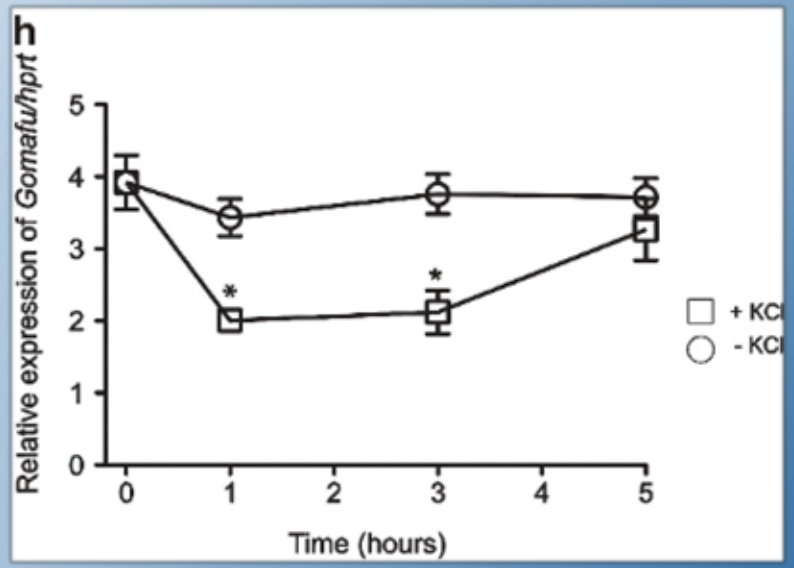
Figura 2. Fonte: Walsh et al., Current Opinion in Neurobiology, 2025

2.1 L'lncRNA Gomafu: regolazione attività-dipendente e ruolo nello splicing associato alla schizofrenia

Gomafu:

- si lega ai fattori di splicing **QKI** e **SRSF1**;
- la sua deregolazione determina schemi di splicing alternativo simili a quelli osservati per i geni **DISC1** e **ERBB4** nella schizofrenia;
- è espresso a livelli ridotti nella sostanza grigia corticale del giro temporale superiore di soggetti affetti da schizofrenia;
- la sua espressione è regolata rapidamente in risposta all'attività neuronale;





- sono state analizzate le modificazioni trascrizionali indotte dalla depolarizzazione; in particolare, le **colture di neuroni corticali primari murini**.
- Gomafu è stato identificato tra i trascritti non codificanti maggiormente ridotti dopo 1 e 3 ore di stimolazione.

Figura 1. (g, h) Fonte: G. Barry et al. Molecular Psychiatry (2014)

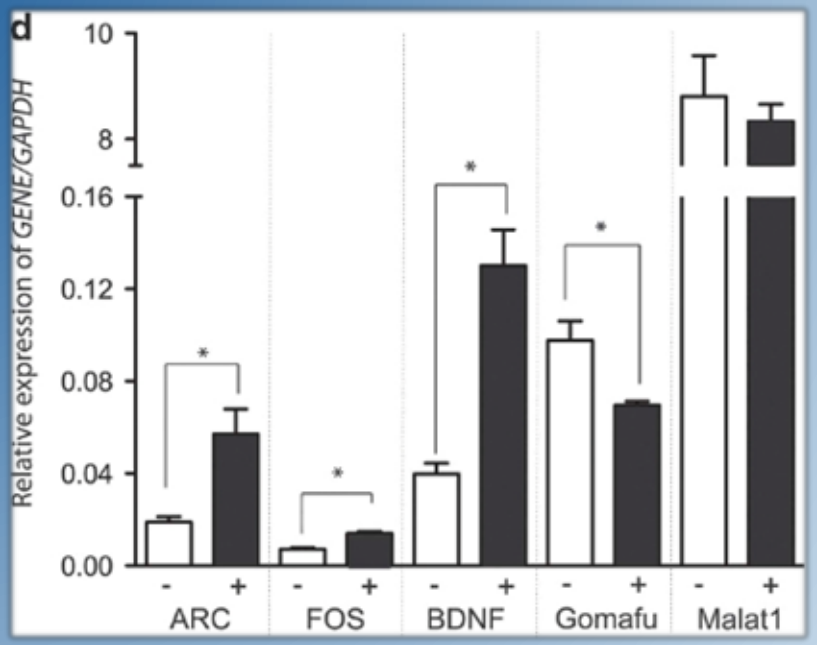


Figura 2. (d) Fonte: G. Barry et al. Molecular Psychiatry (2014)

Analizzando le **hiPSC**, Gomafu risultava fortemente espresso e la depolarizzazione mediante KCl determinava una sua riduzione mentre rimaneva invariata quella di Malat1.

- Interagisce con diverse proteine regolatrici, tra cui QKI e SRSF1; inoltre, l'interazione con **QKI** è fondamentale nel contesto della **schizofrenia**;
- Questa ipotesi è stata verificata analizzando i geni **DISC1** ed **ERBB4** poiché entrambi associati alla schizofrenia; in particolare, andando ad indurre la sovraespressione e il knockdown nei neuroni hiPSC.

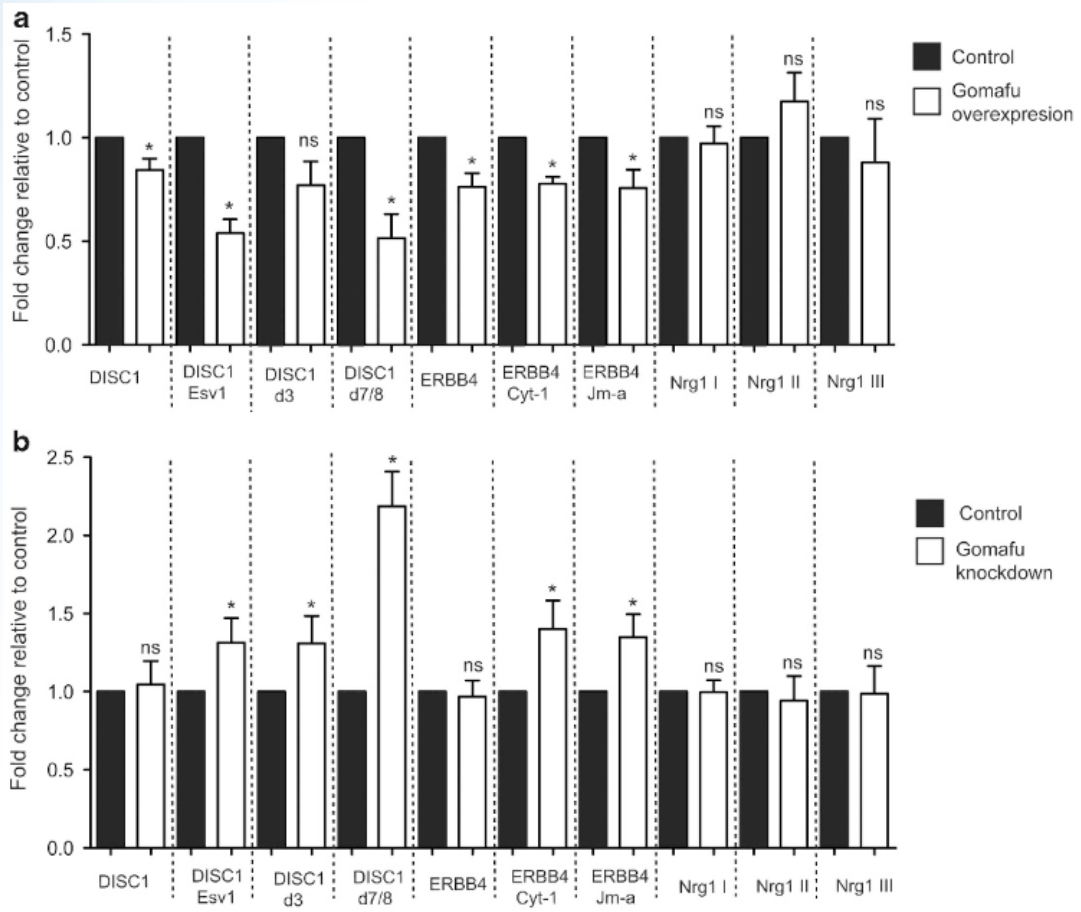


Figura 4. (a, b) Fonte: G. Barry et al. Molecular Psychiatry (2014)

Sono stati analizzati altri geni associati alla schizofrenia:

- **NRG1 e GABRB2**: non mostrano variazioni significative;
- **DRD2**: presenta regolazione reciproca in seguito a sovraespressione e knockdown;
- **GRM3**: il knockdown aumenta sia la forma che la variante associata alla schizofrenia;

Gli effetti della modulazione di Gomafu sono risultati differenti per ciascun gene analizzato; quindi, questo lncRNA rappresenta un collegamento tra l'attivazione neuronale e la regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica.

- Analizzando campioni post mortem di sostanza grigia del giro temporale superiore provenienti da **28 soggetti affetti** e **28 di controllo**, hanno verificato che l'espressione corticale di Gomafu è ridotta di **1,75** volte nei soggetti affetti.

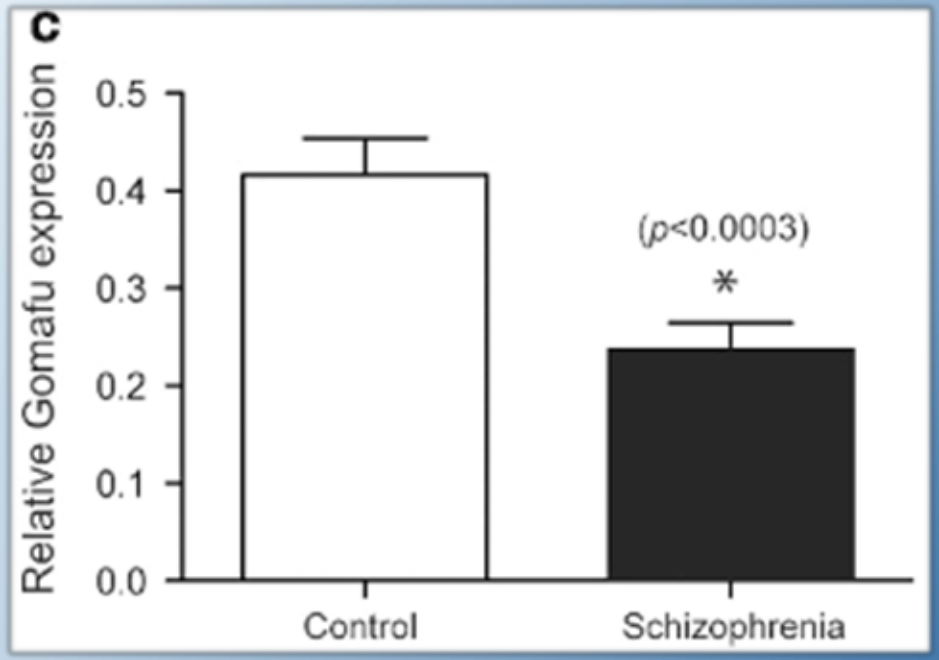


Figura 4. (c) Fonte: G. Barry et al. Molecular Psychiatry (2014)

4.PROSPETTIVE FUTURE

Il consorzio **GENCODE** ha identificato più di 100.000 lncRNA nei mammiferi, ma soltanto una piccola parte è stata validata funzionalmente; infatti, c'è ancora molto lavoro da fare per poter comprendere come essi regolino la funzione cerebrale e i meccanismi neurali alla base della memoria e dell'apprendimento.

- **Elementi trasponibili**: i ncRNA derivati dai retroelementi hanno un ruolo nelle patologie neurodegenerative e nello sviluppo del SN;
- **Ribozimi**: sono molecole di RNA con attività enzimatica, ma il loro ruolo nei processi neuronali non è ancora chiaro;
- **Struttura e modificazioni dell'RNA**: alcuni ncRNA si ripiegano in strutture secondarie e terziarie per poter agire come regolatori post-trascrizionali di mRNA neuronali mentre le modificazioni chimiche sono implicate nei processi di memoria e apprendimento;

5.RIASSUNTO

- La rapida evoluzione della ricerca sull'RNA continua ad ampliare le conoscenze collettive riguardo a quelli che in precedenza erano considerati i limiti delle funzioni dell'RNA, soprattutto per quanto riguarda le specie di **ncRNA**. Nel contesto di regolazione dell'attività neuronale, la specificità dell'espressione e della funzione degli ncRNA conferisce un ruolo attivo ai meccanismi molecolari che sono alla base dell'**apprendimento** e della **memoria**; tuttavia, rimane ancora molto da scoprire. Studi futuri dovranno approfondire questi meccanismi per comprenderne l'effetto combinatorio sulla funzione degli ncRNA nel contesto di plasticità cerebrale dipendente dall'esperienza, nonché dei processi di apprendimento e memoria.

- Lo studio su **Gomafu** evidenzia come i lncRNA possano svolgere un ruolo attivo nella regolazione della funzione neuronale, ampliando la conoscenza precedentemente concentrata soprattutto sui microRNA; in particolare, Gomafu emerge come un lncRNA caratterizzato da una regolazione dipendente dall'attività neuronale e potenzialmente coinvolto nella modulazione dello splicing alternativo. Quindi, la sua deregolazione potrebbe contribuire alle alterazioni molecolari associate alla schizofrenia, anche se i risultati disponibili non consentono di stabilire un rapporto causale diretto. Queste osservazioni sottolineano il potenziale interesse dei lncRNA come mediatori dei processi neuronali e come possibili bersagli di future ricerche sulle patologie psichiatriche.

BIBLIOGRAFIA

- Walsh A.D., Bredy T.W. (2025). *Noncoding RNA gives agency to the molecular and cellular substrates of learning and memory*. **Current Opinion in Neurobiology**, 93, 103044. https://doi.org/10.1016/j.conb.2025.103044

- Barry G., Briggs J.A., Vanichkina D.P., Poth E.M., Beveridge N.J., Ratnu V.S., Nayler S.P., Nones K., Hu J., Bredy T.W., Nakagawa S., Rigo F., Taft R.J., Cairns M.J., Blackshaw S., Wolvetang E.J., Mattick J.S. (2014). *The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia-associated alternative splicing*. **Molecular Psychiatry**, 19, 486–494. https://doi.org/10.1038/mp.2013.45