



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

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

RNA-binding proteins: target terapeutici innovativi per
il trattamento del cancro al seno

RNA-binding proteins: innovative therapeutic targets for
breast cancer treatment

Tesi di Laurea di:

Francesca Tentella

Docente Referente:

Anna La Teana

Sessione Autunnale

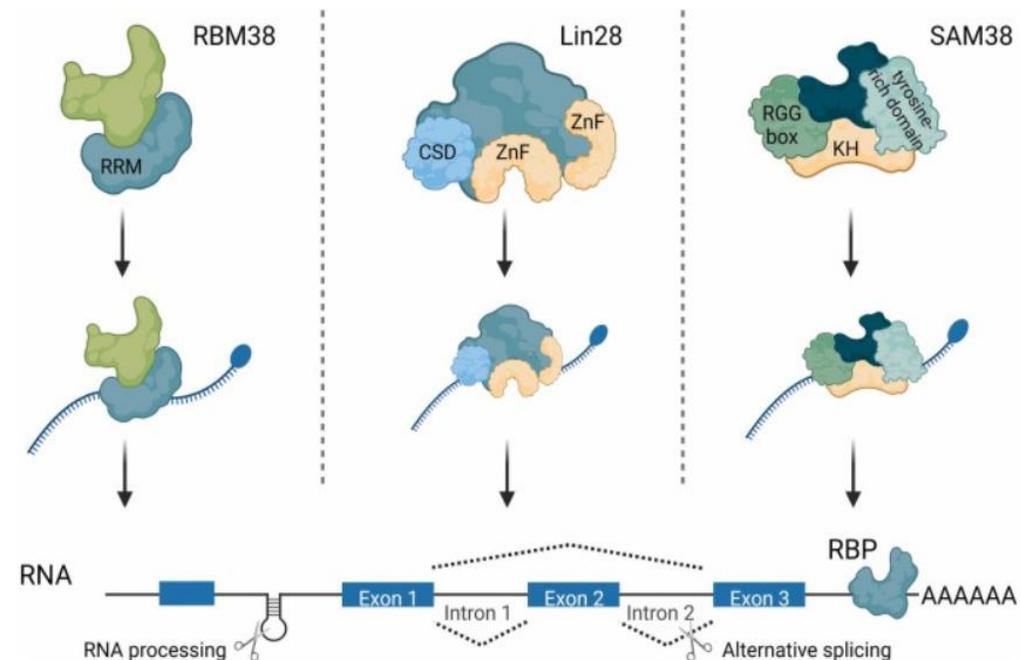
Anno Accademico 2023/2024

CARATTERISTICHE GENERALI DELLE RBPs

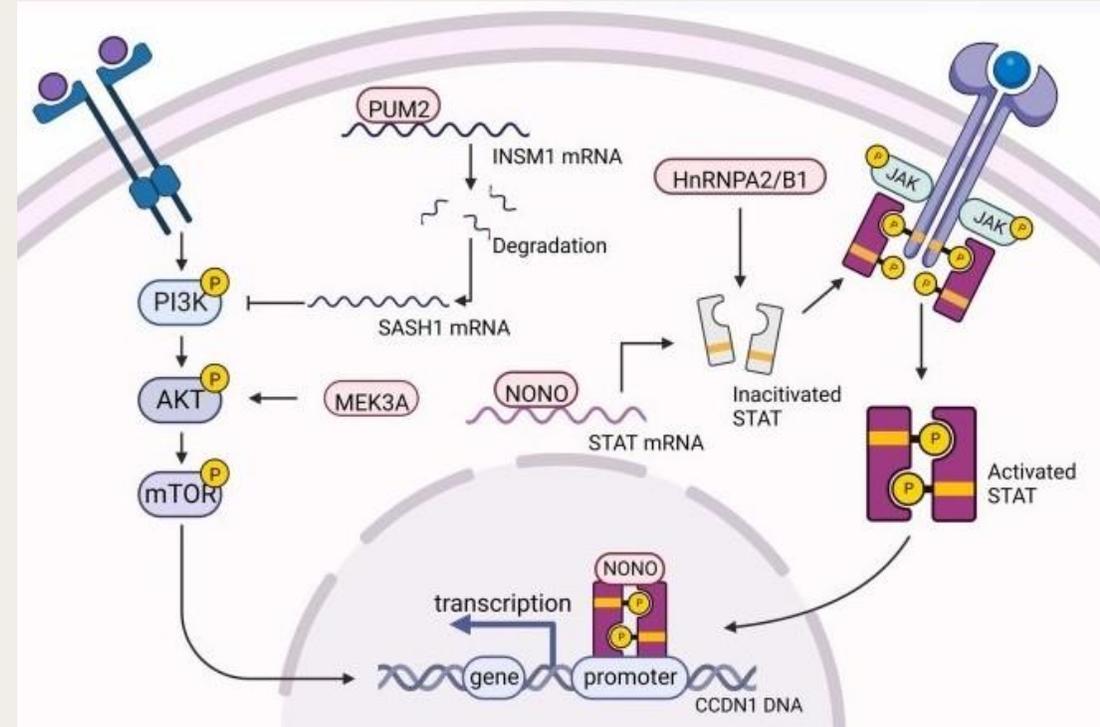
RBD	CARATTERISTICHE	ESEMPIO
Domini a riconoscimento dell'RNA (RRM)	80-90 amminoacidi, dominio ripiegato, topologia $\beta\alpha\beta\beta\alpha\beta$	FUS, RBM45
Dominio K homology (KH)	70 amminoacidi circa, tripla ripetizione nella ribonucleoproteina nucleare K eterogenea umana	MEX-3
Domini a dita di zinco (ZnF)	30 amminoacidi circa, coordinazione di uno ione zinco	TTP, roquin 1, MCIPI
Domini di legame all'RNA a doppio filamento (dsRBD)	65-70 amminoacidi, lega RNA a doppio filamento o altamente strutturati	TRBP, XlrbpA

- Le RBPs legano gli mRNA per regolare il loro trasporto nella cellula, la poliadenilazione e lo splicing alternativo;
- Le RBPs legano RNA non codificanti e ne modificano le funzioni o il metabolismo.

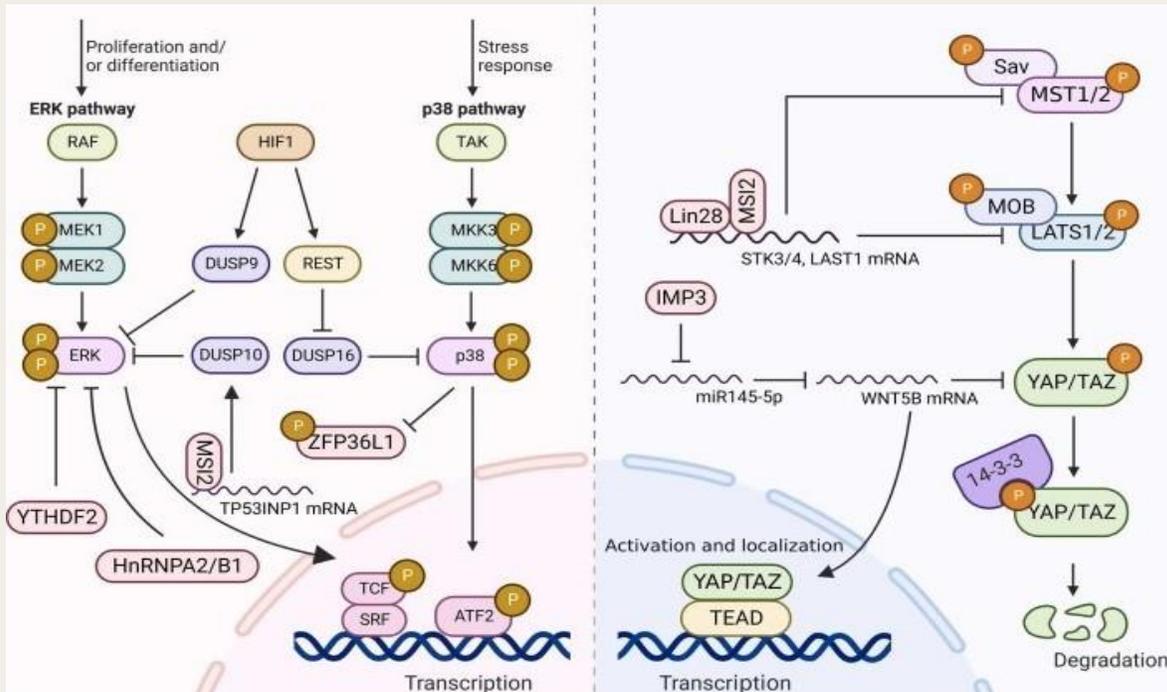
- Sono un gruppo fondamentale di proteine che legano l'RNA tramite specifici domini per regolare eventi a livello post-trascrizionale.



- Via di segnalazione PI3K-AKT
- Via di segnalazione JAK-STAT3

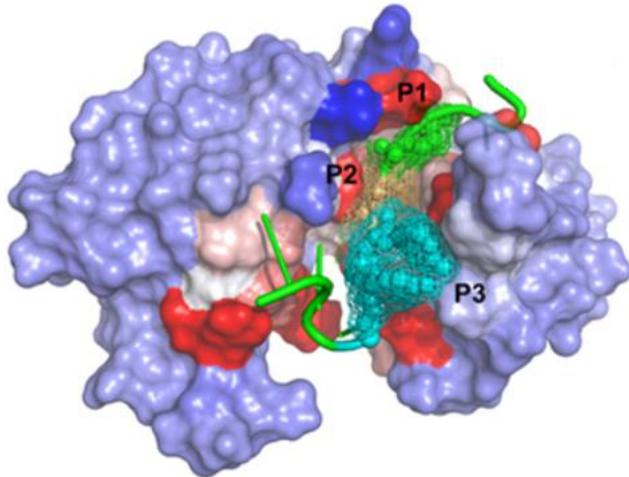


- Via di segnalazione MAPK
- Via di segnalazione Hippo/YAP

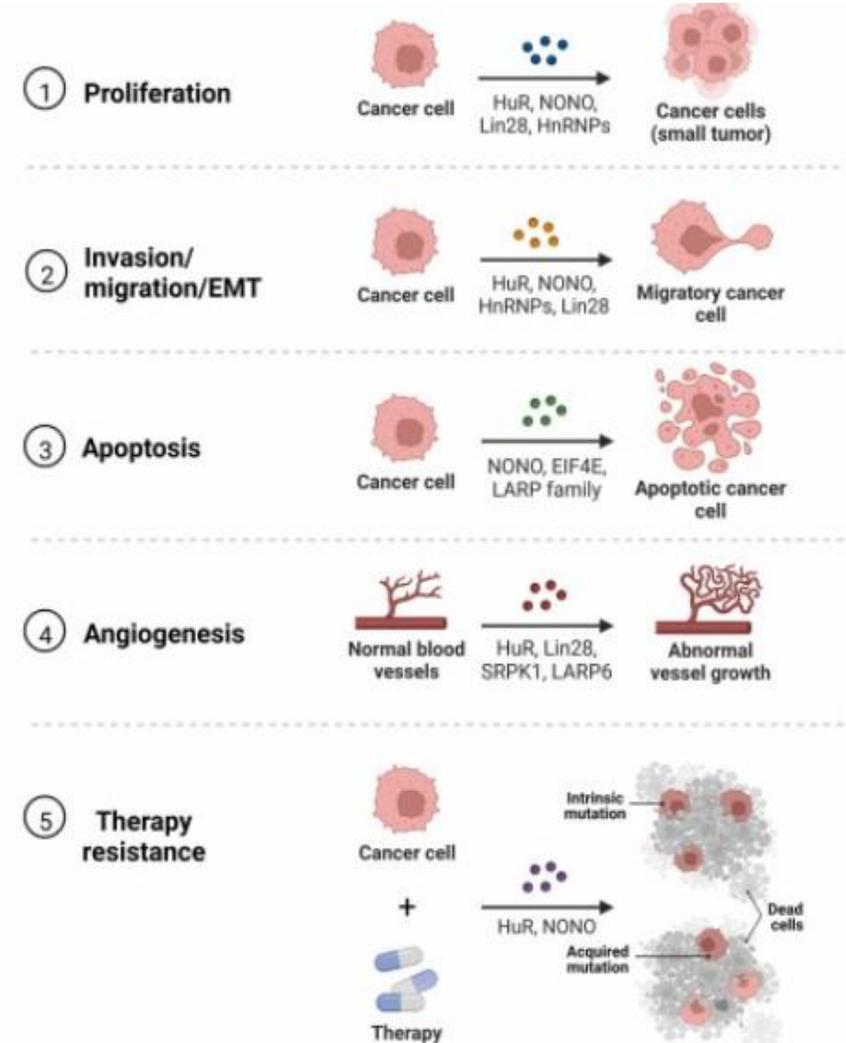
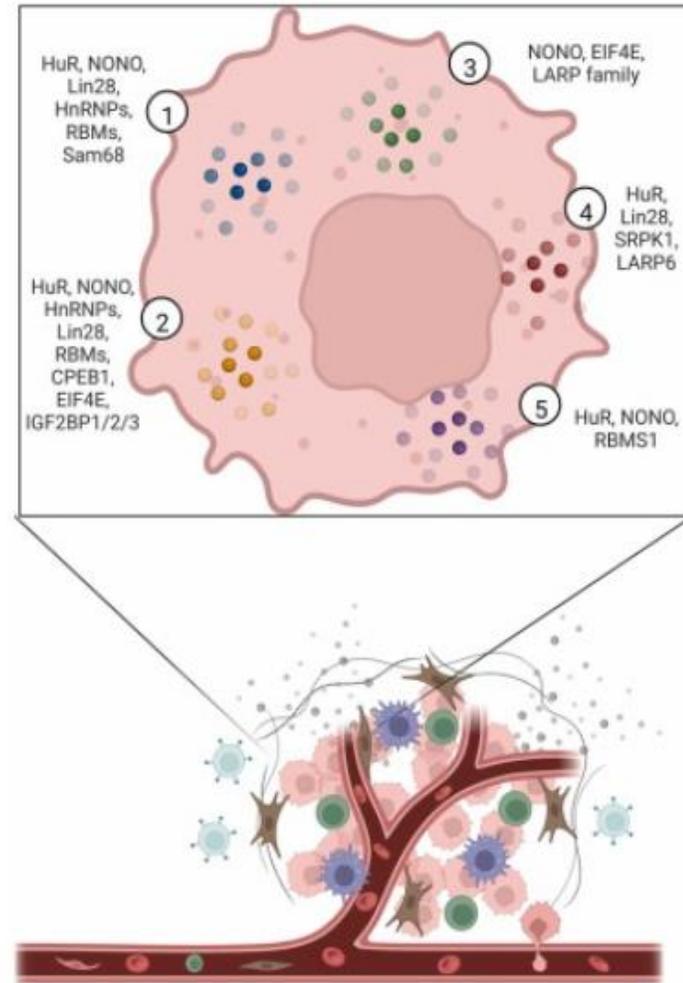


HuR

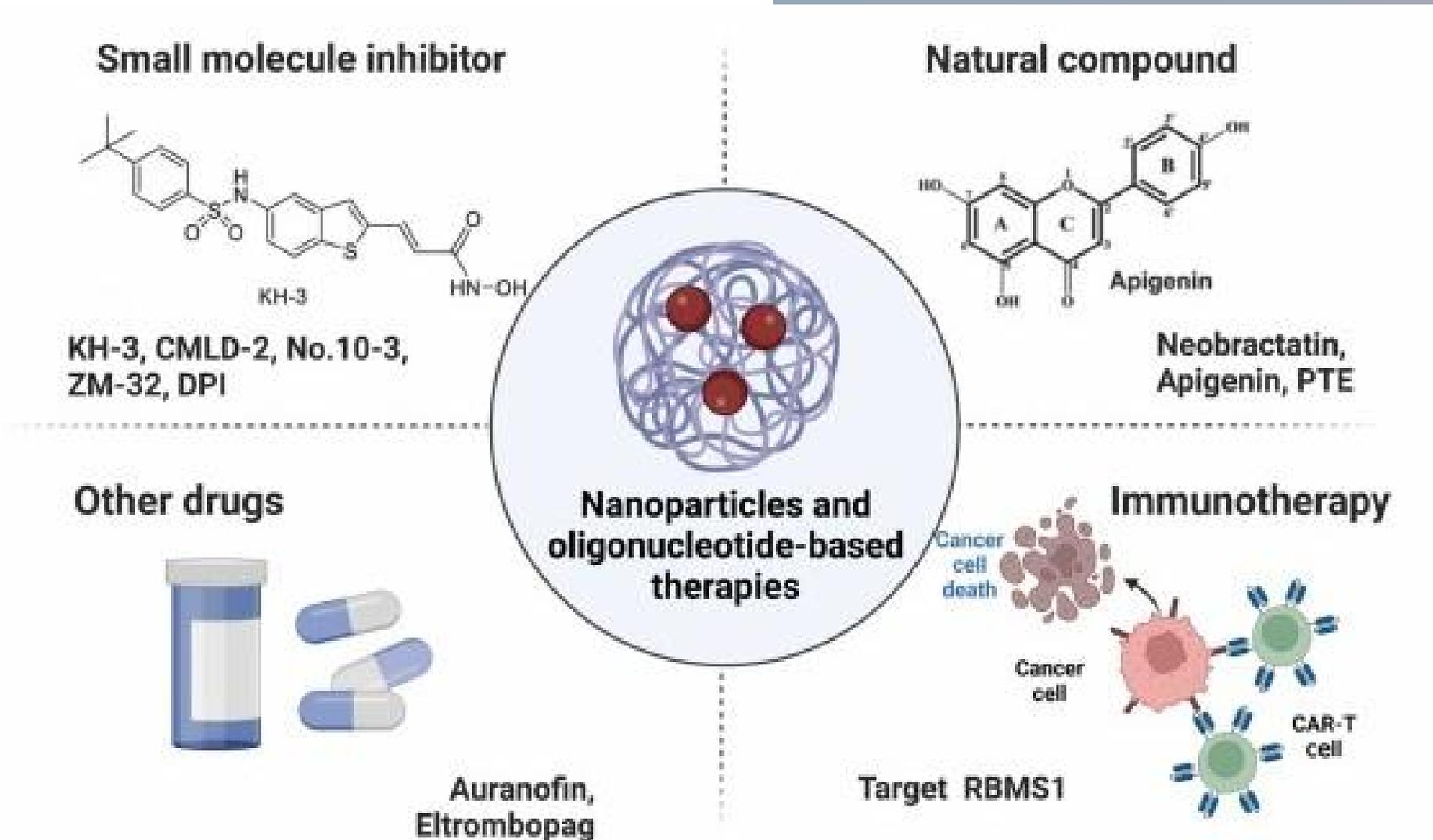
- Trasportatore nucleocitoplasmatico che nel citoplasma funge da regolatore post-trascrizionale.
- Caratterizzato da tre domini chiamati RRM1, RRM2 E RRM3.
- Lega gli RNA in elementi specifici detti ARE.

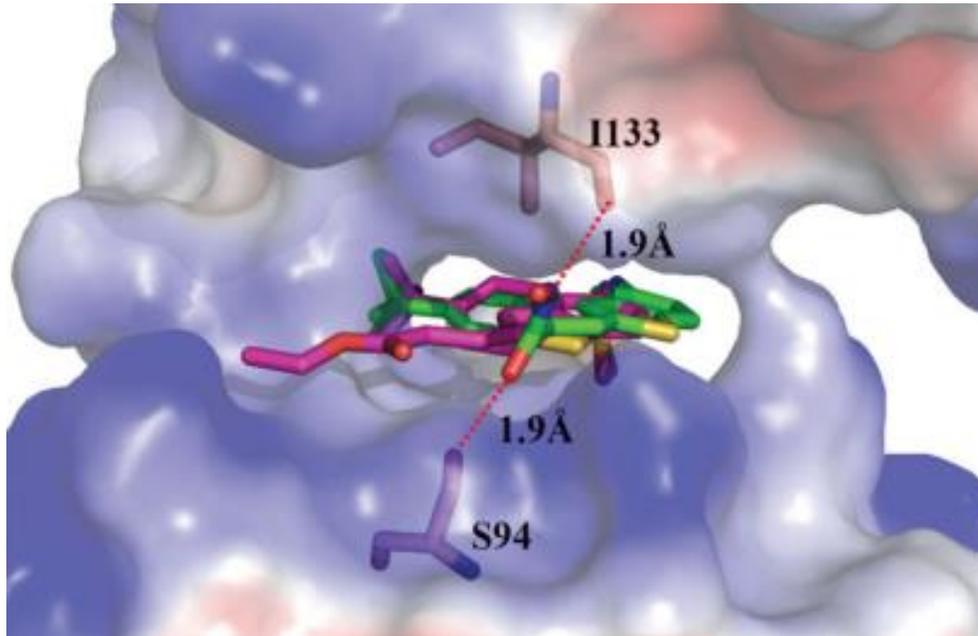


RNA-binding proteins in breast cancer: Biological implications and therapeutic opportunities (Wang et al., 2024)



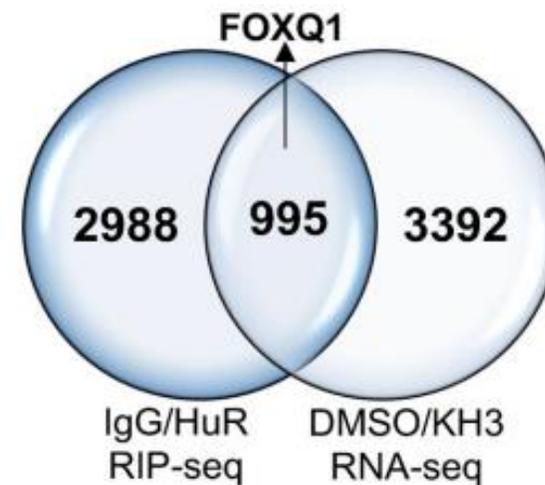
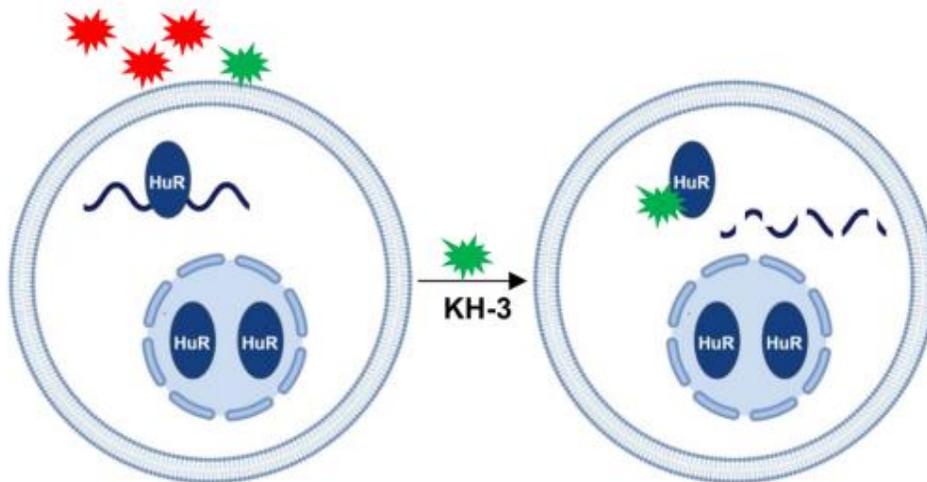
OPZIONI TERAPEUTICHE RIGUARDANTI LE RBPs NEL CANCRO AL SENO





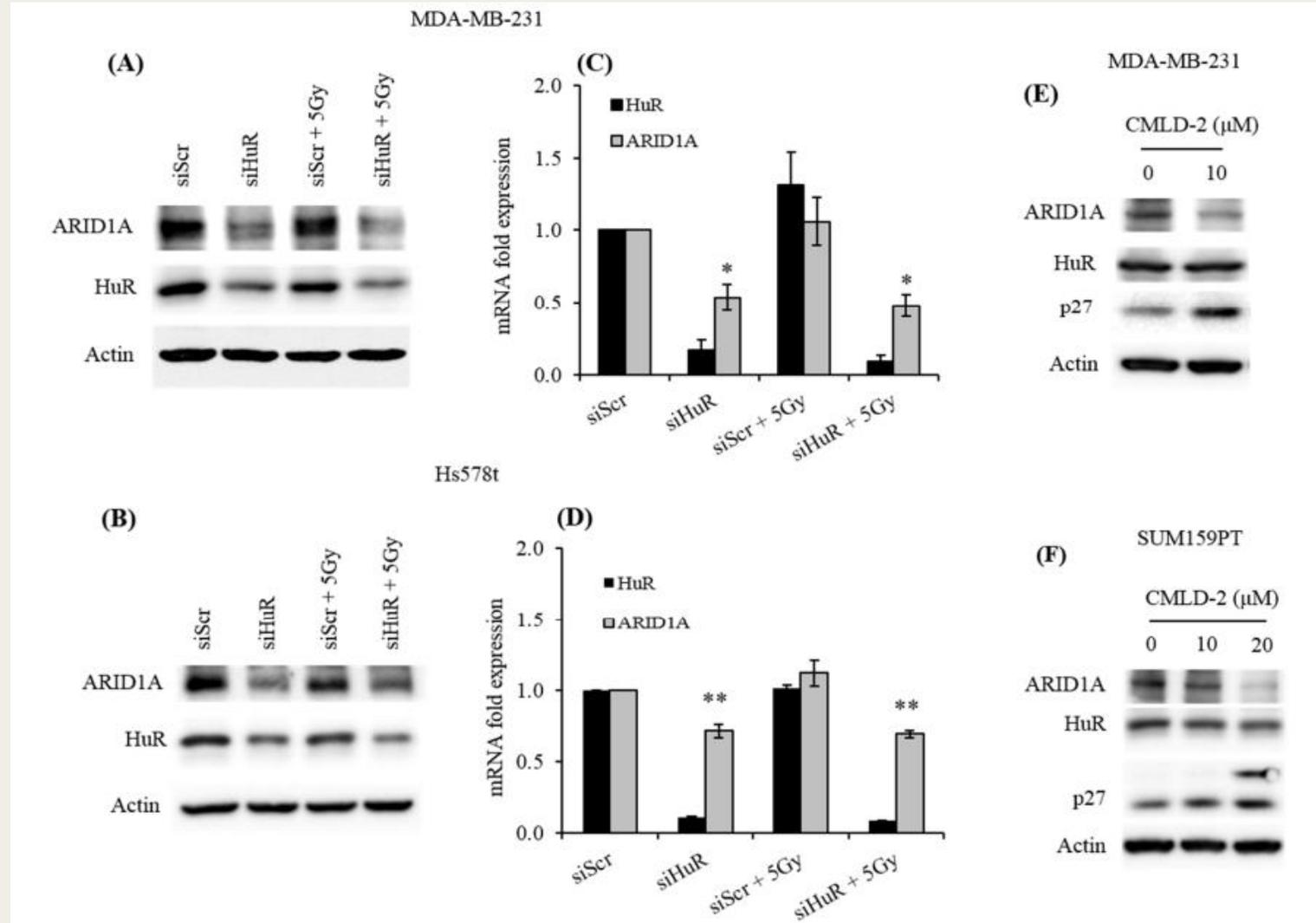
KH-3

- Blocca le funzioni di HuR determinando un'emivita ridotta per i suoi mRNA bersaglio Bcl-2, MSI2 e XIAP.
- Inibisce l'interazione HuR–mRNA di FOXQ1.



CMLD-2

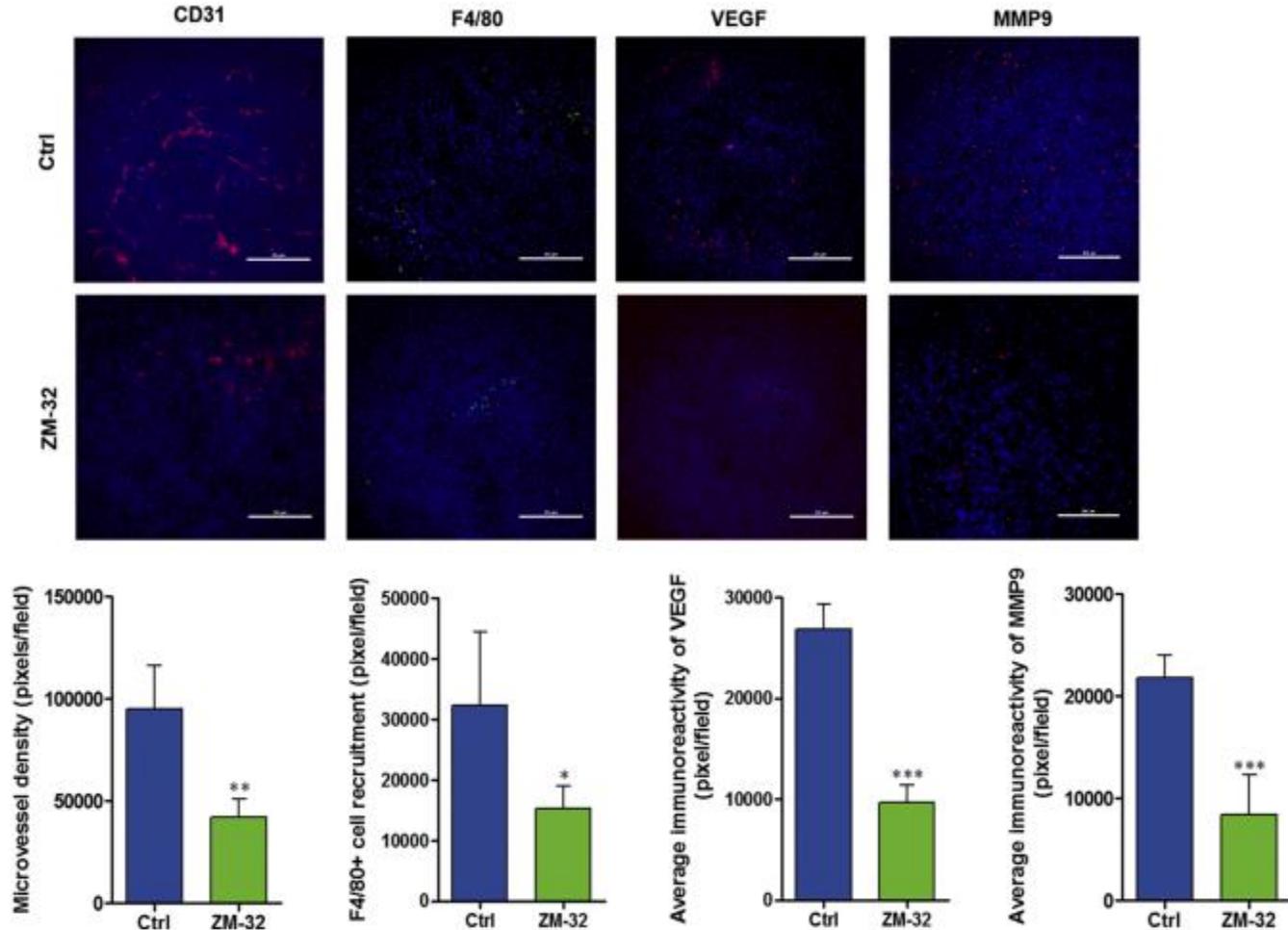
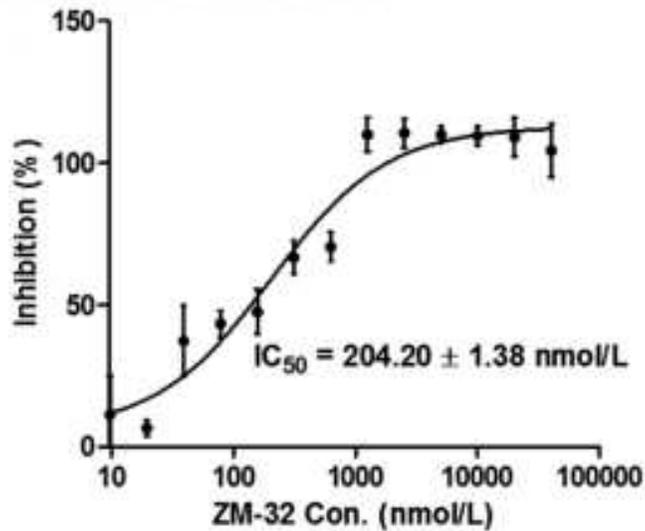
- Abolisce l'interazione tra HuR e gli elementi ARE sugli mRNA bersaglio mediante legame competitivo.
- Riduce la stabilità dell'mRNA ARID1A.
- Riduce l'espressione di cMyc.



HuR Reduces Radiation-Induced DNA Damage by Enhancing Expression of ARID1A (Andrade et al., 2019)

ZM-32

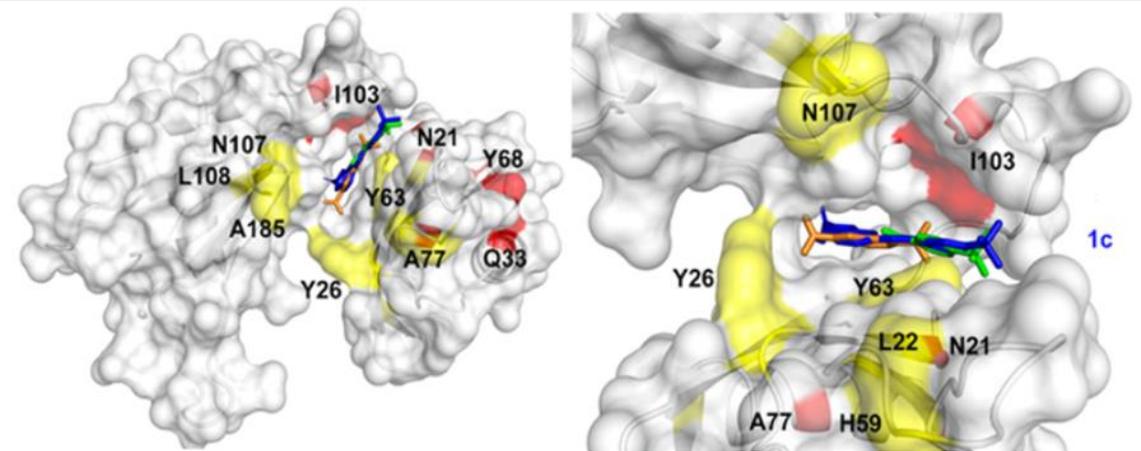
- Sopprime l'asse di segnalazione VEGF/VEGFR2/ERK1/2 e influenza la stabilità dell'mRNA di Vegf-a in modo HuR dipendente.
- Possiede un eccellente effetto antiproliferativo nelle cellule tumorali ed inibisce l'angiogenesi.



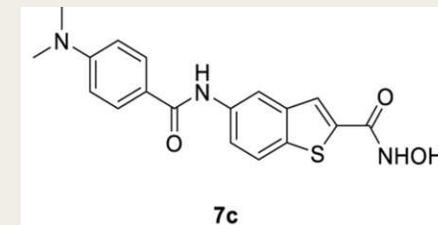
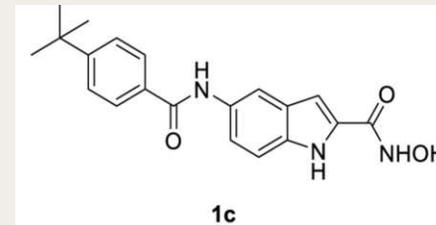
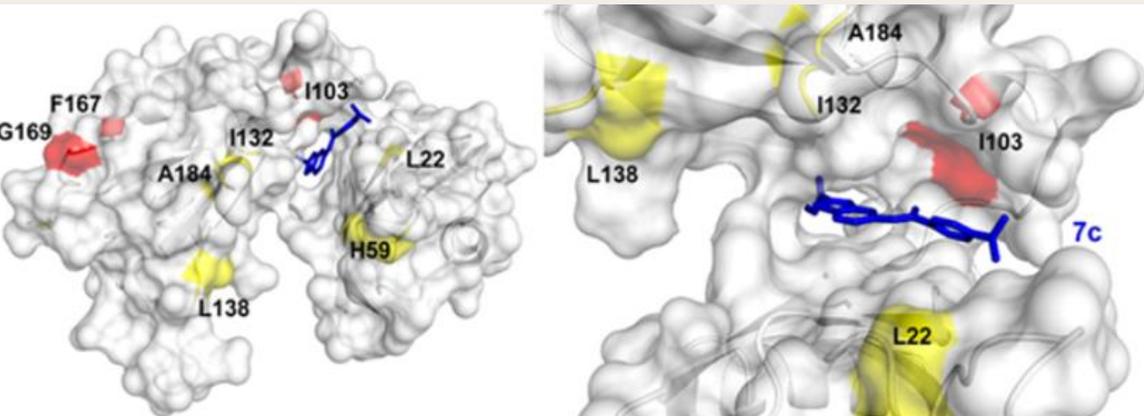
Muscane derivative ZM-32 inhibits breast tumor angiogenesis by suppressing HuR-mediated VEGF and MMP9 expression (Yang et al., 2021)

1c E 7c

- Si legano ad HuR nelle tasche di legame dell'mRNA e bloccano la crescita e l'invasione delle cellule tumorali.
- 1c interferisce con l'asse HuR-TGFB/THBS1 e inibisce la funzione di HuR sulla stabilizzazione delle trascrizioni di TGFB2 e THBS1.



Small Molecules Targeting the RNA-Binding Protein HuR Inhibit Tumor Growth in Xenografts (Wu et al., 2023)



Small Molecules Targeting the RNA-Binding Protein HuR Inhibit Tumor Growth in Xenografts (Wu et al., 2023)

CONCLUSIONI

Le RBPs sono proteine la cui deregolazione diventa cruciale nello sviluppo di tumori, soprattutto il cancro al seno, che ogni anno comporta la morte di circa 600.000 persone. La recente scoperta di nuove possibilità terapeutiche che le vedono come bersaglio principale apre le porte per la ricerca verso un futuro con cure innovative e altamente efficienti. Un futuro da cui però si è ancora lontani, poiché ci sono molte limitazioni da superare prima di poter avviare la sperimentazione clinica che permetterebbe l'utilizzo definitivo di queste terapie. Le RBPs, infatti, costituiscono una classe di proteine molto variegata e le cellule tumorali hanno spesso caratteristiche differenti da un paziente all'altro pur trattandosi dello stesso tumore. Attualmente le sperimentazioni svolte in vitro e sugli animali hanno dato ottimi risultati e questo permette comunque di avere buone speranze per la futura sperimentazione sull'uomo.

In questo studio sono state descritte le proprietà delle RNA-binding proteins, la loro implicazione nello sviluppo del cancro al seno e le possibilità terapeutiche che le hanno come bersaglio. Le RBPs sono una classe di proteine molto ampia in grado di interagire con l'RNA in diverse fasi del suo metabolismo e partecipano a processi essenziali a livello post-trascrizionale. Il legame con l'RNA viene mediato da specifici domini che caratterizzano le loro strutture. Possono interagire in diversa maniera con RNA codificanti, ovvero gli mRNA, o RNA non codificanti, come lncRNA, tRNA, miRNA e siRNA. I loro domini permettono anche delle interazioni stabili con altre proteine o in alcuni casi anche con filamenti di DNA per la regolazione dell'espressione genica. Le RBPs sono coinvolte nella modulazione di vie di segnalazione cellulare fondamentali per la regolazione della crescita e della proliferazione cellulare e dell'apoptosi. Queste vie sono la MAPK, la Hippo/YAP, la PI3K-AKT e la JAK-STAT3 e una loro deregolazione comporta l'attivazione di tutti quei tipici processi che permettono eventualmente la formazione di un cancro. Di queste proteine in grado di legare l'RNA ce ne sono varie, ma solo alcune sono direttamente coinvolte nello sviluppo del tumore al seno, come ad esempio hnRNP, NONO, Lin28, RBM e HuR. Quest'ultima ha una particolare importanza, poichè è stata rivelata tramite degli studi come la proteina maggiormente coinvolta in tutte le malignità testate fin'ora. HuR è un trasportatore nucleocitoplasmatico che quando si trova nel citoplasma agisce da regolatore post-trascrizionale. Contiene tre domini di riconoscimento dell'RNA detti RRM1, RRM2 e RRM3 con cui si lega agli mRNA contenenti elementi ricchi di adenina e uridina chiamati ARE, tipicamente localizzati nella regione 3'-UTR. I suoi target spesso codificano per proto-oncogeni o fattori di crescita ed alte concentrazioni di HuR nella cellula promuovono proliferazione cellulare, angiogenesi e sviluppo di metastasi. Attraverso diversi studi si è scoperto che questa proteina può essere un bersaglio terapeutico e, proprio per la sua importanza, numerosi trattamenti farmacologici sono stati sviluppati mirati ad essa. In particolare nella terapia svolta tramite piccole molecole, che agiscono come inibitori delle RBPs, molte di queste hanno HuR come bersaglio. Ci sono le molecole KH-3, CMLD-2, ZM-32 e Ic e 7c che sono in grado di bloccare il legame di HuR con altri fattori e di ridurre l'emivita dei suoi mRNA target, senza però alterare in modo significativo la proteina o alcune funzioni cellulari. In generale questi inibitori impediscono la crescita e la proliferazione cellulare e l'angiogenesi in modo incontrollato e garantiscono l'inversione delle funzioni anomale delle RBPs e il processo di guarigione. Al momento queste terapie presentano ancora delle limitazioni e non è possibile iniziare la sperimentazione clinica, ma le attuali ricerche puntano al rendere disponibili al più presto nuove cure efficaci e accessibili.

BIBLIOGRAFIA

RNA-binding proteins in breast cancer: Biological implications and therapeutic opportunities (Wang et al., 2024)

Novel roles of RNA-binding proteins in drug resistance of breast cancer: from molecular biology to targeting therapeutics (Cen et al., 2023)

Targeting the interaction between RNA-binding protein HuR and FOXQ1 suppresses breast cancer invasion and metastasis (Wu et al., 2020a)

HuR Reduces Radiation-Induced DNA Damage by Enhancing Expression of ARID1A (Andrade et al., 2019)

MUC16 promotes triple-negative breast cancer lung metastasis by modulating RNA-binding protein ELAVL1/HUR (Chaudhary et al., 2023)

Muscone derivative ZM-32 inhibits breast tumor angiogenesis by suppressing HuR-mediated VEGF and MMP9 expression (Yang et al., 2021)

Small Molecules Targeting the RNA-Binding Protein HuR Inhibit Tumor Growth in Xenografts (Wu et al., 2023)