



UNIVERSITÀ  
POLITECNICA  
DELLE MARCHE

SCIENZE  
DISVA - DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



# LE CONSEGUENZE DELLA DEREGOLAZIONE DEI tRNA SUL CANCRO

Relatore:

Prof.ssa Anna La Teana

Candidata:

Assunta Anna Lucia Bruno

matricola S1068578

SESSIONE OTTOBRE 2019

ANNO ACCADEMICO

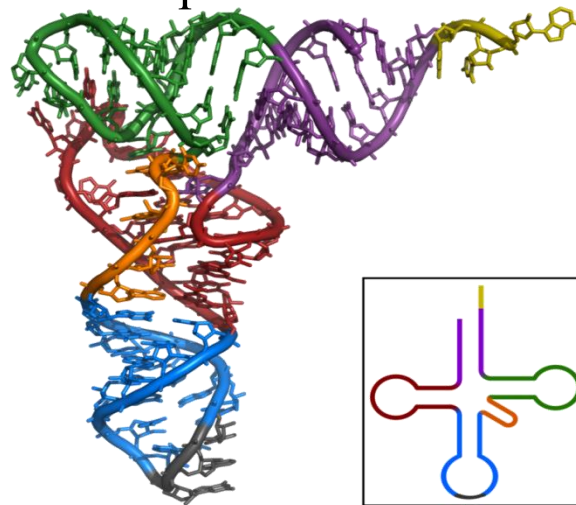
2018/2019

# Il tRNA

Il transfer (tRNA) ha la funzione di trasportare gli aminoacidi durante il processo di traduzione.

La **struttura** del tRNA è caratterizzata da una singola elica di RNA, contenente 75-95 nucleotidi, relativamente piccoli.

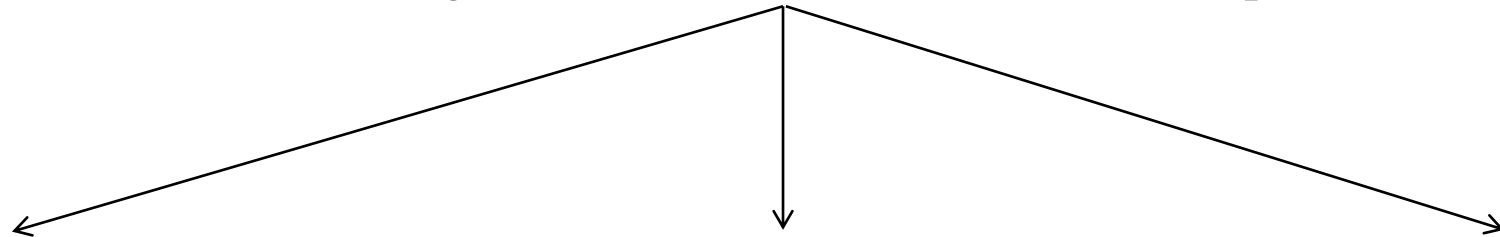
1. **STRUTTURA PRIMARIA:** è la più semplice perché è rappresentata da un filamento singolo di RNA con una sequenza nucleotidica e due estremità 5' e 3';
2. **STRUTTURA SECONDARIA:** la sequenza nucleotidica può essere ripiegata in una struttura detta a trifoglio (due dimensioni);
3. **STRUTTURA TERZIARIA:** nello spazio tridimensionale, il tRNA ha la forma di una L rovesciata.



# I ruoli dei tRNA nel cancro

La deregolazione dell'espressione dei tRNA, la misacilazione da parte della AMINOACIL-tRNA SINTETASI (aaRS) e l'ipomodificazione possono influenzare l'espressione genica e sono stati associati a cancro, neurodegenerazione e malattie metaboliche.

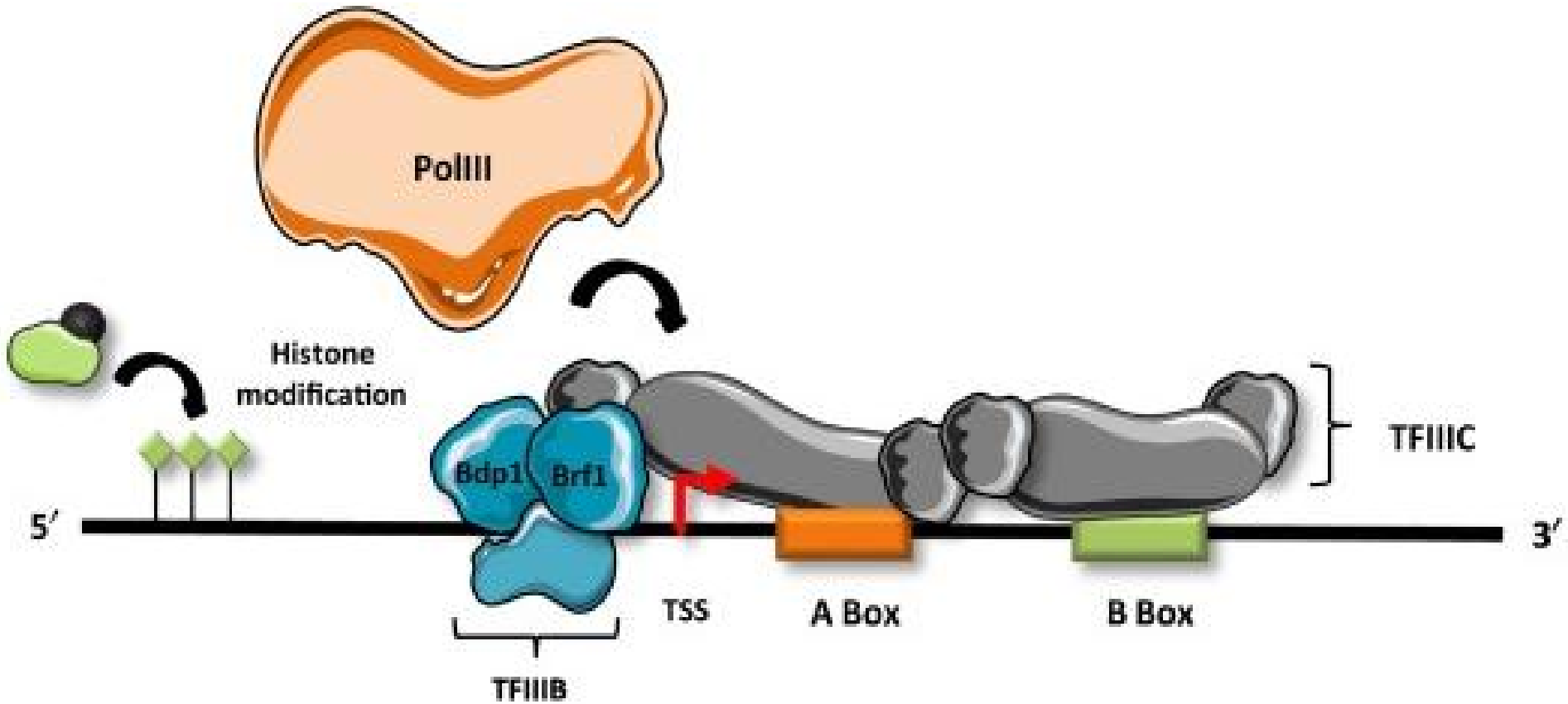
La deregolazione dei tRNA è stata trascurata per tre motivi



L'upregolazione è stata considerata una conseguenza naturale delle cellule tumorali

La quantificazione dei tRNA è difficile a causa dell'abbondanza di nucleosidi modificati

Il ruolo dei tRNA nel controllo traslazionale è poco compreso



La trascrizione dei geni del tRNA inizia con l'associazione del fattore trascrizionale TFIIIC, un complesso di sei subunità.

Le caselle A e B —————> bracci D- (BoxA) e TΨC (BoxB).

TFIIIC —————> TFIIIB, Brf1 e Bdp1 —————> TFIIIB —————> reclutano l'RNA POLIMERASI III (PolIII).

Brf1 e Bdp1 —————> SPLICING ALTERNATIVO

# Deregolazione dell'espressione dei tRNA nei tumori

L'attività della PolIII è aumentata nel cancro.

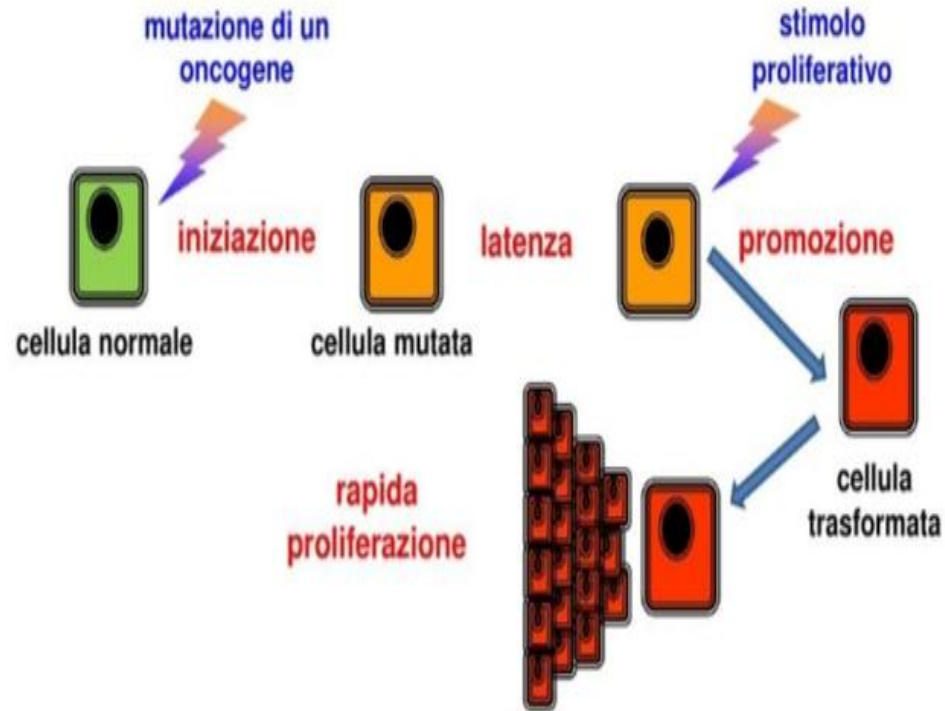
Se la PolIII è altamente attivata, come accade nei tumori, la metilazione dei tRNA target in posizione N36 da parte dell'enzima (tRNAmod) Trm1 limita anche la disponibilità di questi tRNA alla sintesi proteica.

Questi dati supportano l'ipotesi che il numero di copie del gene tRNA da solo non possa spiegare la dinamica dell'abbondanza di tRNA.

# Processi di cancerogenesi

Processi a tappe multiple nel quale si riscontrano 3 fasi:

1. **INIZIO:** la cellula subisce un cambiamento irreversibile, attraverso la deregolazione genica o mutazioni derivanti spontaneamente o indotte dall'esposizione a sostanze cancerogene;
2. **PROMOZIONE:** agenti che stimolano la proliferazione della cellula portando alla trasmissione del genotipo trasformato alle cellule figlie e all'accumulo di ulteriori mutazioni;
3. **PROGRESSIONE:** acquisizione di nuove mutazioni e comparsa di diversi fenotipi con caratteristiche di aggressività, immunogenicità, capacità di formare metastasi



# Prognosi e recidiva del cancro



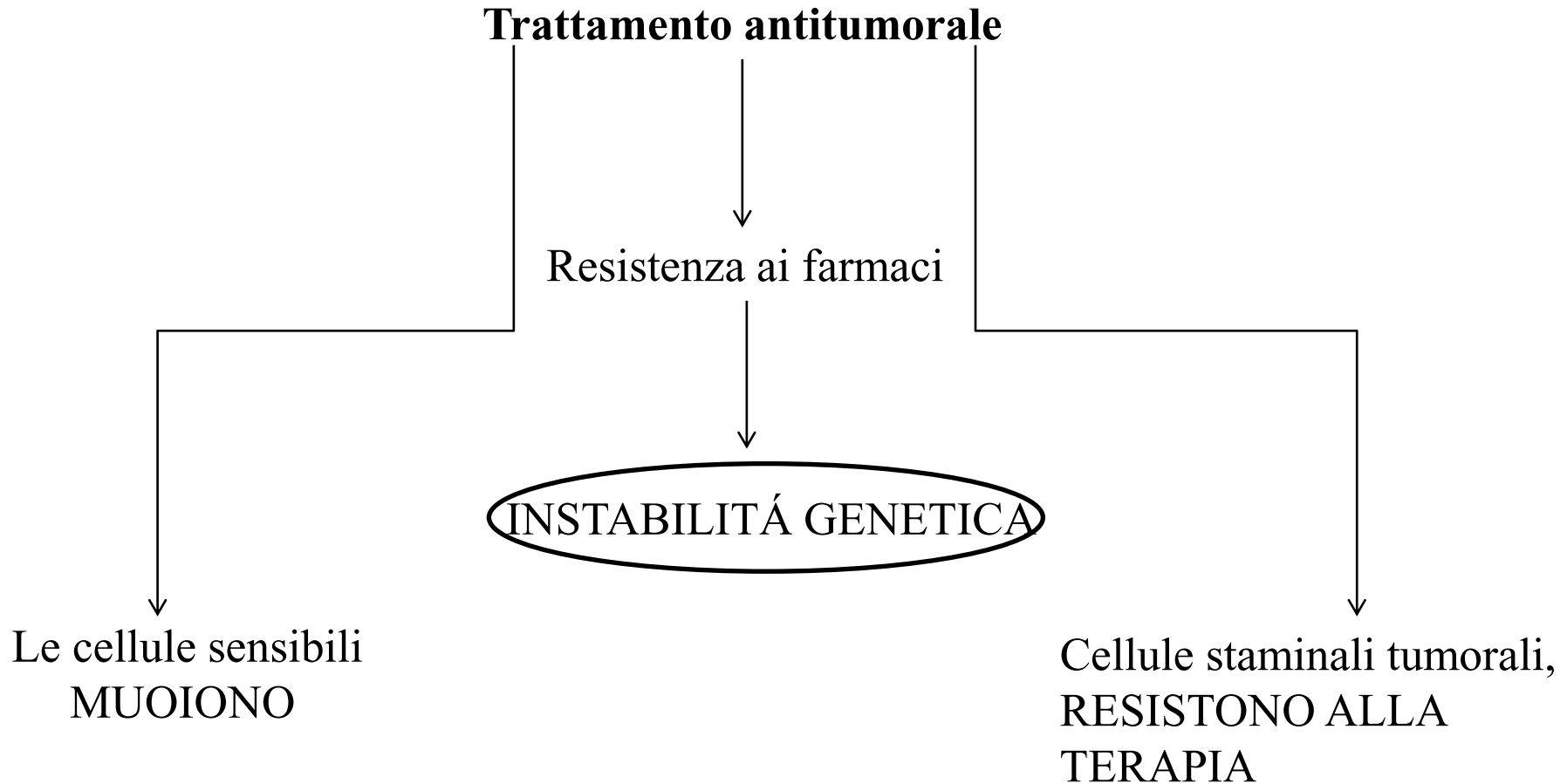
I tRNA stanno emergendo come potenziali marcatori prognostici nel cancro.

E' stato progettato un algoritmo basato sull'espressione di tre tRNA per calcolare la sopravvivenza nei pazienti con adenocarcinoma polmonare.

Hanno identificato settantasei tRNA upregolati per distinguere i campioni normali dal cancro al seno.

L'espressione del tRNA è un promettente biomarcatore per prevedere l'esito del paziente e il rischio di recidiva dopo il trattamento.

# Resistenza ai farmaci

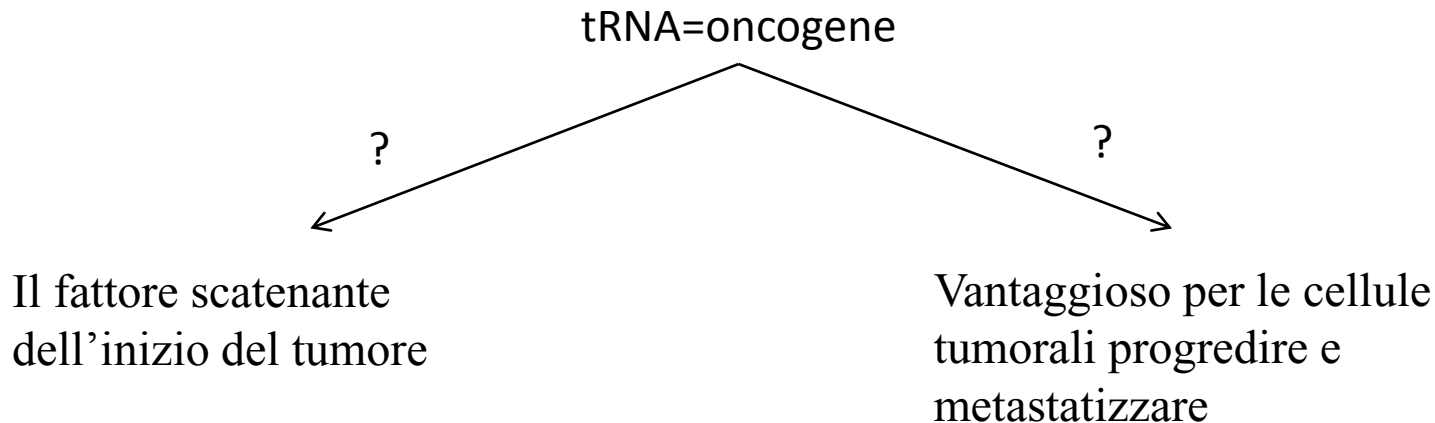




# Conclusioni

La deregolazione dei tRNA svolge ruoli imprevisi nel cancro umano, incidendo sulla prognosi del paziente e probabilmente anche sulla resistenza alla terapia.

I meccanismi che controllano l'espressione dei singoli tRNA e le conseguenze della loro deregolazione nel cancro è di fondamentale importanza.



## RIASSUNTO

Il transfer (tRNA) ha la funzione di trasportare gli aminoacidi durante il processo di traduzione. Esistono molte varianti di molecole di tRNA, ma a ciascuno è legato un aminoacido specifico e ciascuno riconosce un particolare codone, o particolari codoni dell'mRNA. La STRUTTURA del tRNA è caratterizzata da una singola elica di RNA, contenente 75-95 nucleotidi. Si divide in struttura primaria, secondaria e terziaria.

La deregolazione dell'espressione dei tRNA, la misacilazione dei tRNA da parte della aminoacil-tRNA sintetasi (aaRS) e l'ipomodificazione dei tRNA possono influenzare l'espressione genica e sono stati associati a cancro, neurodegenerazione e malattie metaboliche.

La trascrizione dei geni del tRNA differisce dalla trascrizione di altri geni nel nostro genoma.

Questo inizia con l'associazione del fattore trascrizionale IIIC (TFIIIC), un complesso di sei subunità, alle caselle A e B nei promotori interni del gene tRNA, che corrisponderanno ai bracci D-(BOXA) e TΨC(BOXB) di tRNA maturi.

Quindi, una delle subunità TFIIIC interagisce con due subunità TFIIIB, Brf1 e Bdp1, per reclutare il complesso TFIIIB, che riconosce le regioni a monte dei geni tRNA e dirige il reclutamento dell'RNA POLIMERASI III (POLIII) nei promotori del gene tRNA. Brf1 e Bdp1 hanno più isoforme prodotte dallo SPLICING ALTERNATIVO.

La tumorigenesi è il processo di avvio e promozione sullo sviluppo di un tumore che può progredire oltre i limiti di un organo o tessuto. L'attività della PolIII è aumentata nel cancro, probabilmente è in grado di fornire tRNA sufficiente a sostenere l'aumento del tasso di sintesi proteica delle cellule in rapida proliferazione. Diversi oncogeni, vale a dire, c-Myc, Ras/ERK, PI3K/AkT/mTOR e TERT, regolano positivamente la PolIII, mentre i geni soppressori del tumore RB e p53 tendono a ridimensionare la sua attività. Nei processi di cancerogenesi si riscontrano 3 fasi: INIZIO, PROMOZIONE E PROGRESSIONE.

I tRNA stanno emergendo come potenziali marcatori prognostici nel cancro.

Recentemente è stato progettato un algoritmo basato sull'espressione di tre tRNA per calcolare la sopravvivenza specifica nei pazienti con adenocarcinoma polmonare. Aggiungendo queste osservazioni, hanno identificato una serie di settantasei tRNA upregolati che erano sufficienti per distinguere i campioni normali dal cancro al seno. Una delle cause principali del fallimento di un trattamento antitumorale è lo sviluppo di resistenze agli effetti dei farmaci da parte delle cellule. Questo avviene perché le cellule che compongono una massa tumorale non sono tutte uguali. Una delle caratteristiche del cancro è la cosiddetta INSTABILITÀ GENETICA. Sta diventando chiaro che la deregolazione del tRNA svolge ruoli imprevisti nel cancro umano, incidendo sulla prognosi del paziente e probabilmente anche sulla resistenza alla terapia.

Sono necessari ulteriori studi per comprendere le cause e la complessità della regolazione individuale del tRNA nei diversi tipi di tumore.