



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

Scienze Biologiche

«IL RUOLO DEI LONG NON CODING RNA NELLA TRADUZIONE E LE CONSEGUENZE SUL CANCRO»

«THE ROLE OF LONG NON CODING RNA IN TRANSLATION AND THEIR CONSEQUENCES ON CANCER»

Tesi di laurea di:
Lisa Diotalevi

Docente referente:
Prof.ssa Anna La Teana

Sessione di Laurea Estiva 18-22 Luglio 2022

Anno accademico 2021/2022

lncRNA

(trascritti caratterizzati da più di 200 nucleotidi)



Si possono legare a: DNA, mRNA, microRNA e proteine



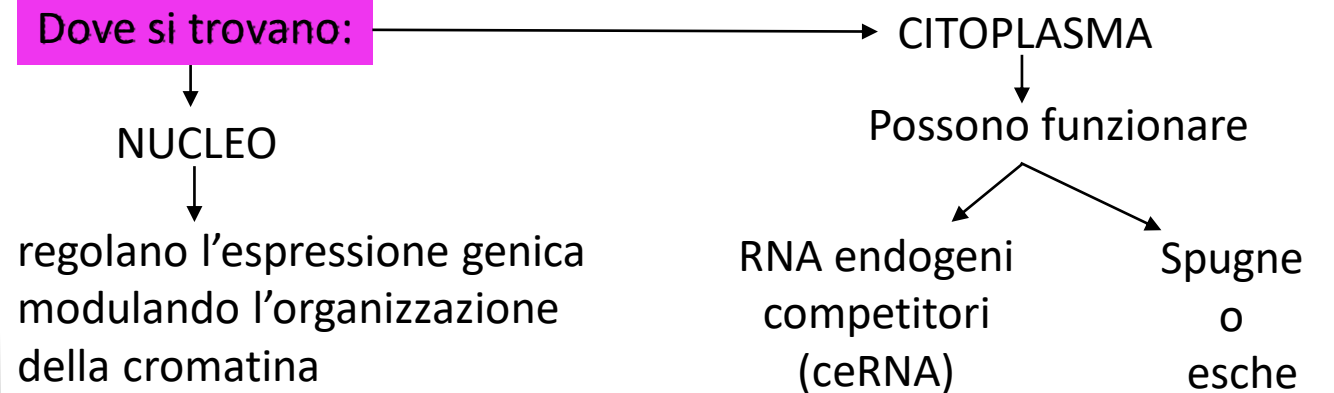
In base alle interazioni, svolgono diverse funzioni:

RNA polimerasi II



Somiglianze con gli mRNA	Diversità con gli mRNA
<ul style="list-style-type: none">• Strutture secondarie• Subiscono maturazione post-trascrizionale• Lunghezze introne/esone• Segnali di Splicing	<ul style="list-style-type: none">• Meno espressi• Più instabili• Non vengono tradotti in proteine

Dove si trovano:

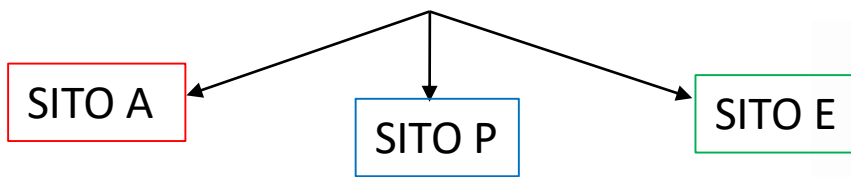


LA TRADUZIONE NEGLI EUCARIOTI

processo attraverso il quale l'informazione genetica contenuta nel mRNA viene trasformata in proteine

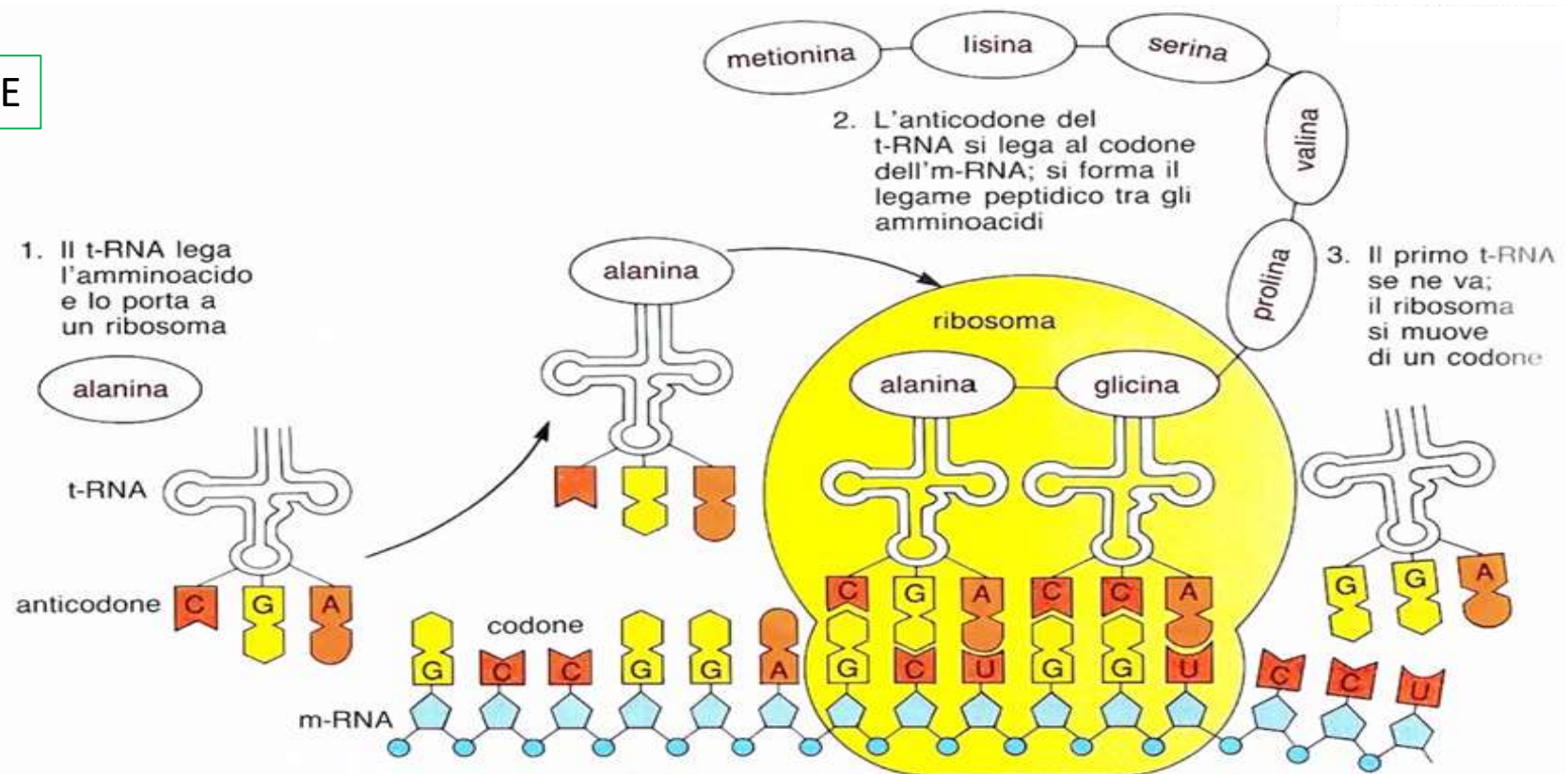
mRNA → viene tradotto contemporaneamente da più ribosomi formando un polisoma

Ogni ribosoma possiede 3 siti:



Nella traduzione si distinguono 3 fasi:

- 1) FASE D'INIZIO
- 2) FASE DI ALLUNGAMENTO
- 3) FASE DI TERMINAZIONE



Il ruolo dei lncRNA nella Traduzione con conseguenze nel cancro

CANCRO = proliferazione cellulare anomala in grado di produrre metastasi.

I lncRNA partecipano al processo di sintesi proteica attraverso:

la regolazione dei fattori di traduzione

il proprio coinvolgimento nelle vie di segnalazione che regolano la traduzione

In senso
negativo

In senso
positivo

Regolazione dei fattori di traduzione in senso negativo

lncRNA GAS 5

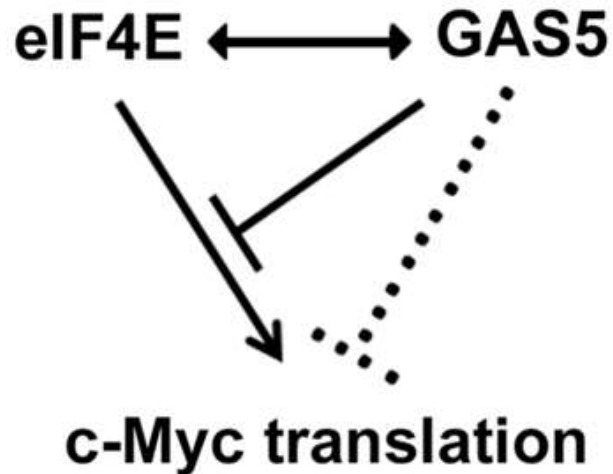
Ha un ruolo importante nel cancro

Con siRNA si riduce il livello di espressione di GAS5

conseguenza

Livello della proteina di c-Myc è aumentato

Come agisce?

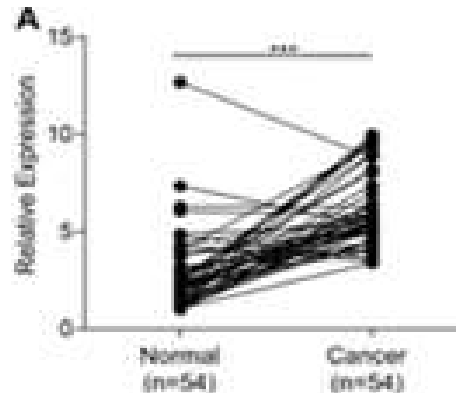
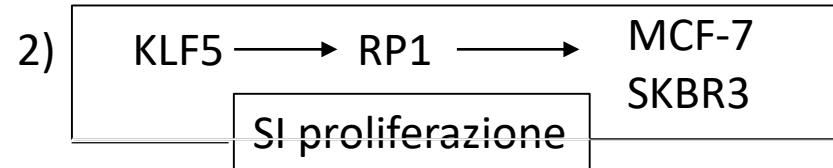
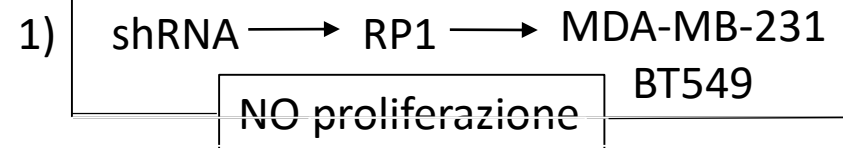


lncRNA RP 1

Ruolo oncogenico nel cancro al seno:

promuove

metastasi ← → proliferazione



SOPPRIME LA SINTESI PROTEICA DI p27kip1
MIGLIORANDO L'INTERAZIONE TRA
p-4E-BP1 E eIF4E

lncRNA BC 1

espresso nelle cellule nervose

FMRP regola la traduzione di specifici mRNA dendritici e sinaptici

Se non avviene ciò:
Sindrome dell'X fragile

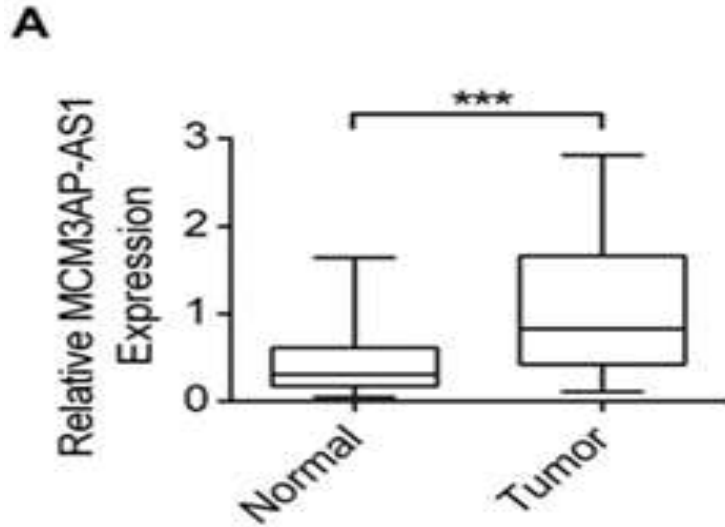
La specificità della soppressione gliela fornisce BC1

Come agisce?

**INIBISCE LA FORMAZIONE
DEL COMPLESSO 48S
ASSOCIANDOSI A POLY(A), PABP E eIF4A**

Regolazione dei fattori di traduzione in senso positivo

lncRNA MCM3AP-AS1

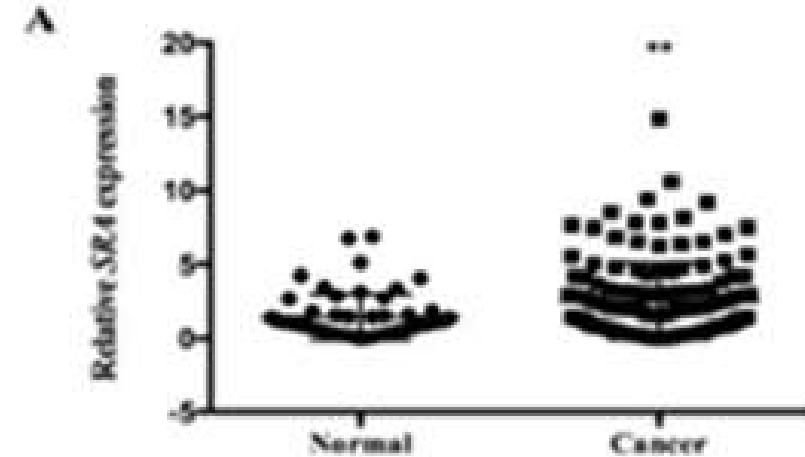


Regolazione positiva
perché promuove la sintesi di Bcl-2, Mcl-1 e c-Myc

come?

**si comporta come spugna legando miR-15a,
così da non far avvenire l'interazione fra il miRNA ed EIF4E**

lncRNA SRA



aumenta l'espressione della proteina 1

↓
Proteina 1 + eIF4E = eIF4E-BP1

↓
aumenta i livelli di traduzione della β-catenina e h-Myc

↓
sono coinvolti nell'attivazione della
via di segnalazione Wnt/ β-catenina

Coinvolgimento nelle vie di segnalazione che regolano la traduzione

LncRNA UASR 1

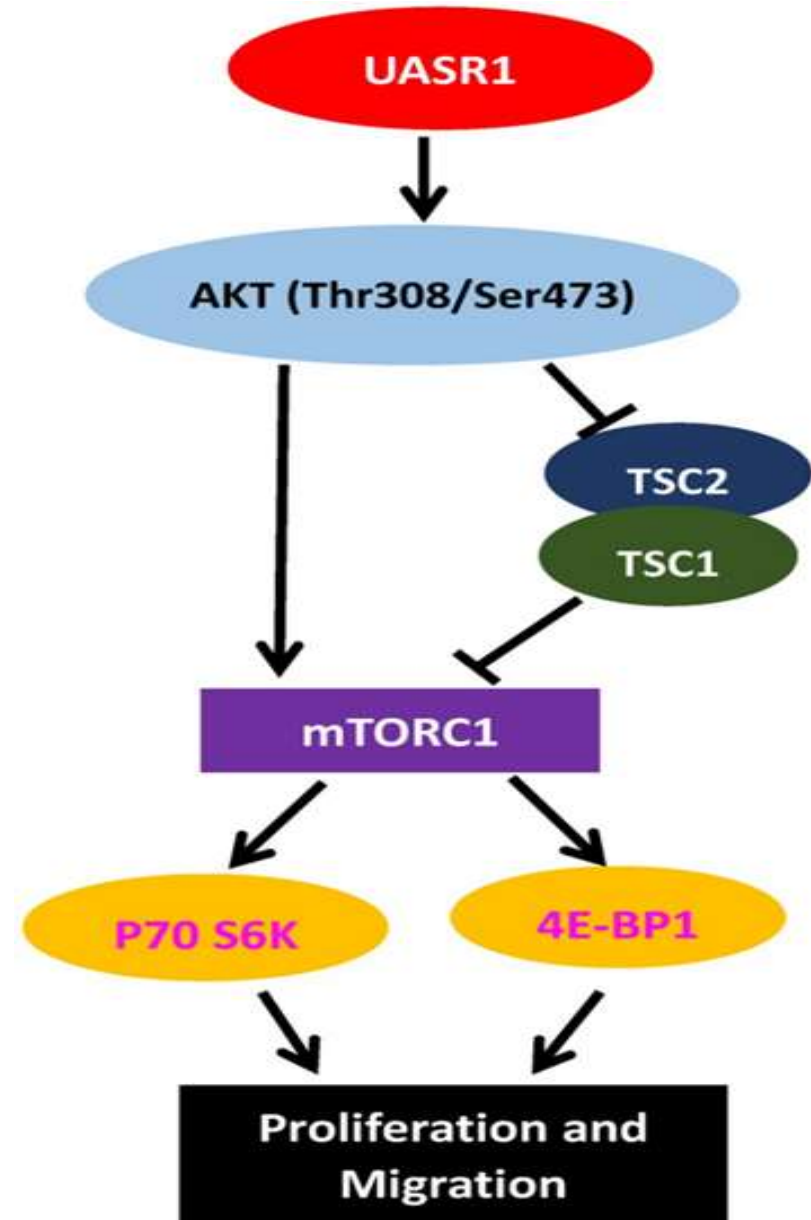
La sua attività ha effetti importanti nel cancro del colon-retto, del fegato e della mammella

infatti

Promuove la crescita e la proliferazione cellulare

come

attivando la via di segnalazione AKT/mTOR.

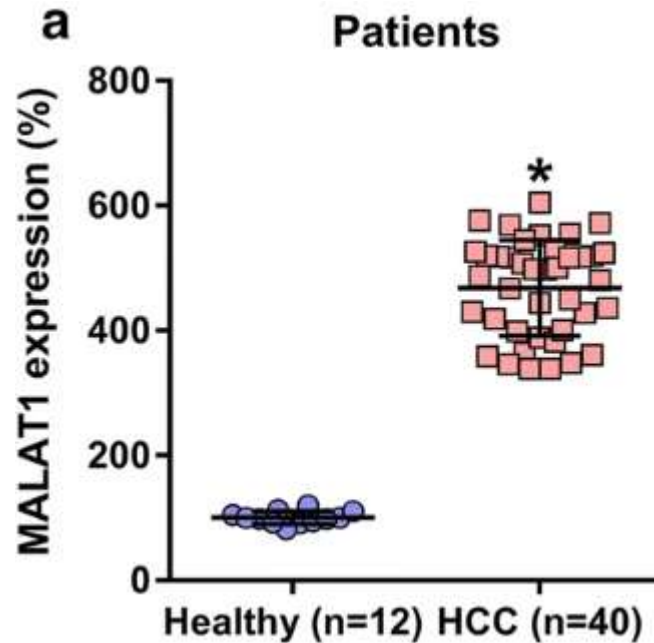
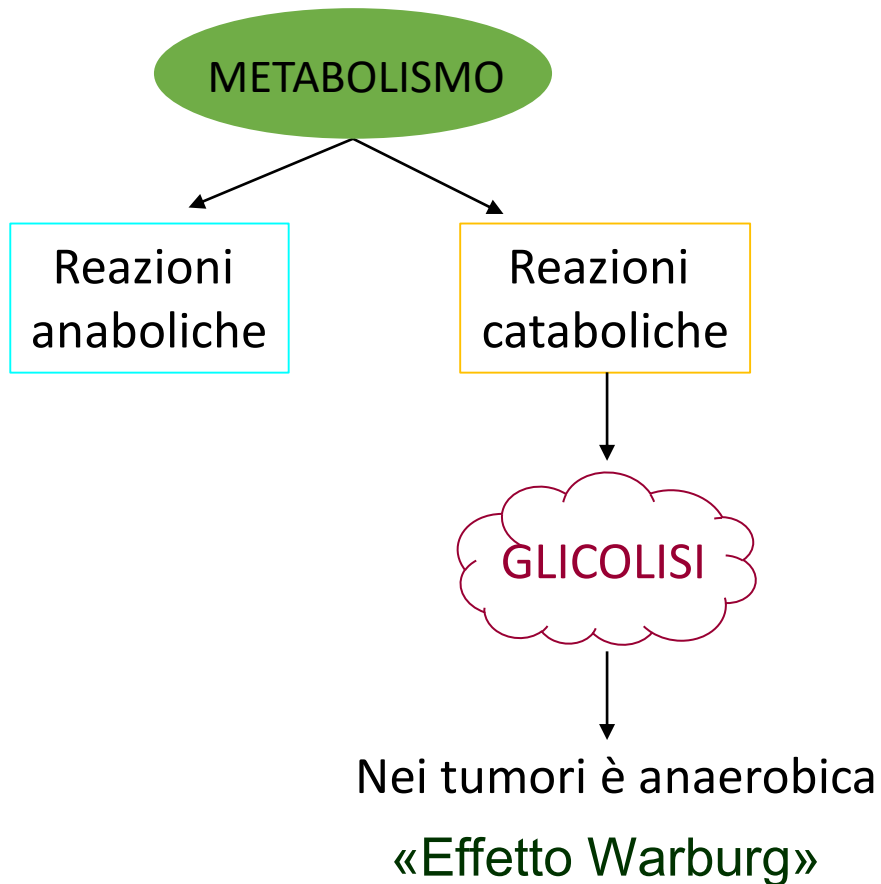


MALAT 1

RNA lungo non codificante che regola il metabolismo del glucosio nel cancro

↓
come?

Migliorando la traduzione di TCF7L2



Perché ci concentriamo su MALAT1?

Perché è il primo lncRNA a cui è stato attribuito un ruolo deciso nel cancro

↓
infatti

Agisce come proto-oncogene nel Carcinoma epatocellulare (HCC)

MALAT1 nel metabolismo del glucosio nel cancro:

AUMENTA

→ Espressione dei geni legati alla GLICOLISI

SOTTOREGOLA

→ Enzimi legati alla GLUCONEOGENESI

come?

Migliorando la traduzione del
fattore di trascrizione **TCF7L2**

**MALAT1 regola il METABOLISMO DEL GLUCOSIO
migliorando la traduzione di TCF7L2 .
Favorisce la GLICOLISI e ostacola la GLUCOGENESI,
così agisce da proto-oncogene nell'HCC.**

MALAT1 agisce come proto-oncogene nell'HCC attraverso:

Attivazione della via WNT

Attivazione di mTORC1

Induzione fattore di splicing SRSF1

MALAT1 MIGLIORA L'ESPRESSIONE E LA FUNZIONE DELL'ONCOPROTEINA DI SPLICING **SRSF1**

↓
ATTIVAZIONE DELLA **VIA mTOR**

↓
mTORC1 REGOLA LA TRADUZIONE DI **TCF7L2**

↓
TCF7L2 ATTIVA LA **VIA WNT**

↓
WNT ATTIVA **HIF1 α**

↓
REGOLA IL METABOLISMO DEL GLUCOSIO

CONCLUSIONI

Studi recenti hanno dimostrato che i lncRNA non sono «rumore» trascrizionale, ma partecipano attivamente al processo di traduzione.

Presentano sia somiglianze che differenze con gli mRNA, svolgono diverse funzioni

e si possono trovare nel nucleo o nel citoplasma,

dove si comportano da RNA endogeni competitori o da spugne.

I lncRNA partecipano alla traduzione attraverso la regolazione dei fattori di traduzione, che può avvenire in senso positivo o in senso negativo,

oppure attraverso il proprio coinvolgimento nelle vie di segnalazione che regolano la traduzione;

la loro partecipazione al processo di sintesi proteica ha effetto sull'espansione del cancro.

MALAT1 è stato uno dei primi RNA ad essere studiato e si è scoperto che ha un ruolo preciso nella regolazione del metabolismo del glucosio, infatti promuove la glicolisi e riduce la gluconeogenesi, aiutando così la vitalità dell'HCC.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Karakas, D.; Ozpolat, B, "The Role of LncRNAs in Translation", **2021** consultabile presso: <https://www.mdpi.com/2311-553X/7/1/16/htm> (ultimo accesso effettuato 27/06/2022)
- [2] Rinn, J.L.; Chang, H.Y. Genome regulation by long noncoding RNAs, **2012** consultabile presso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3858397/> (ultimo accesso effettuato 27/06/2022)
- [3] Derrien, T.; Johnson, R.; Bussotti, G.; Tanzer, A.; Djebali, S.; Tilgner, H.; Guernec, G.; Martin, D.; Merkel, A.; Knowles, D.G.; et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression., **2012** consultabile presso: <https://genome.cshlp.org/content/22/9/1775.short> (ultimo accesso effettuato 27/08/2022)
- [4] Böhmendorfer, G.; Wierzbicki, A.T. Control of Chromatin Structure by Long Noncoding RNA, **2015** consultabile presso: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0962892415001269> (ultimo accesso 27/08/2022)
- [5] Connerty, P.; Lock, R.B.; de Bock, C.E. Long Non-coding RNAs: Major Regulators of Cell Stress in Cancer. **2020** consultabile presso: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00285/full> (ultimo accesso effettuato 27/08/2022)
- [6] Chris P. Ponting, Peter L. Oliver, Wolf Reik. Evolution and Functions of Long Noncoding RNAs, **2009** consultabile presso: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(09\)00142-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409001421%3Fshowall%3Dtrue#sec219579e222](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(09)00142-1?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409001421%3Fshowall%3Dtrue#sec219579e222) (ultimo accesso 27/06/2022)
- [7] Z Zhang1, Z Zhu2, K Watabe3, X Zhang4, C Bai5, M Xu6, Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21, **2013** consultabile presso: <https://www.nature.com/articles/cdd2013110> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [8] Justin R. Welden1, Anna Pawluchin1, Jacob van Doorn1, Stefan Stamm1, Uso dell'elemento Alu contenente Minigenes per analizzare gli RNA circolari **2020**, consultabile presso: <https://www.jove.com/it/t/59760/uso-dell-elemento-alu-contenente-minigenes-per-analizzare-gli-rna?language=Italian> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [9] Differenza tra sintesi proteica, trascrizione e traduzione in genetica, **2021**, consultabile presso: <https://medicinaonline.co/2021/01/25/differenza-tra-sintesi-proteica-trascrizione-e-traduzione-in-genetica/> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [10] Guangzhen Hu, Zhenkun Lou, Mamta Gupta, The Long Non-Coding RNA GAS5 Cooperates with the Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E to Regulate c-Myc Translation, **2014**, consultabile presso: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107016> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [11] MDA-MB-231, BT549, MCF-7, SKBR3 consultabili presso: <https://www.atcc.org>
- [12] Huidong Wang, Anna Iacoangeli, Daisy Lin, Keith Williams, Robert B. Denman, Christopher U.T. Hellen, Henri Tiedge, Dendritic BC1 RNA in translational control mechanisms, **2005** consultabile presso: <https://rupress.org/jcb/article/171/5/811/52038/Dendritic-BC1-RNA-in-translational-control> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [13] Huidong Wang, Anna Iacoangeli, Susanna Popp, Ilham A. Muslimov, Hiroaki Imataka, Nahum Sonenberg, Ivan B. Lomakin and Henri Tiedge, Dendritic BC1 RNA: Functional Role in Regulation of Translation Initiation, **2002**, consultabile presso: <https://www.jneurosci.org/content/22/23/10232.full> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [14] ZALFA, FRANCESCA, A new mechanism for regulating mRNA translation in the mammalian, **2006**, consultabile presso: <https://art.torvergata.it/handle/2108/245?mode=simple.124> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [15] Pushkar Malakar; Ilan Stein; Amijai Saragovi; Roni Winkler; Noam Stern-Ginossar; Michael Berger; Eli Pikarsky; Rotem Karni, Long Noncoding RNA MALAT1 Regulates Cancer Glucose Metabolism by Enhancing mTOR-Mediated Translation of TCF7L2, **2019**, consultabile presso: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/79/10/2480/545354/Long-Noncoding-RNA-MALAT1-Regulates-Cancer-Glucose> (ultimo accesso 27/06/2022)
- [16] Appunti universitari riguardanti il corso di «Biologia Molecolare»
- [17] James D.Waston, Tania A.Baker, Stephen P. Bell, Alexander Gann, Michael levine, Richard Losick, Biologia molecolare del gene, **2015**
- [18] Ningfu Peng, Jingrong He, Jindu Li, Hao Huang, Weiqiao Huang, Yingyang Liao & Shaoliang Zhu, Long noncoding RNA MALAT1 inhibits the apoptosis and autophagy of hepatocellular carcinoma cell by targeting the microRNA-146a/PI3K/Akt/mTOR axis, **2020**.