



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

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

IL RUOLO DEL FATTORE EUCARIOTICO DI INIZIO DELLA
TRADUZIONE 4E (eIF4E) NELLE PATOLOGIE
NEUROPSICHIATRICHE

THE ROLE OF THE EUKARYOTIC
TRANSLATION INITIATION FACTOR 4E
(eIF4E) IN NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Tesi di Laurea di:
di:

IVAN ANGELO DI PAOLA
Ivan Angelo Di Paola

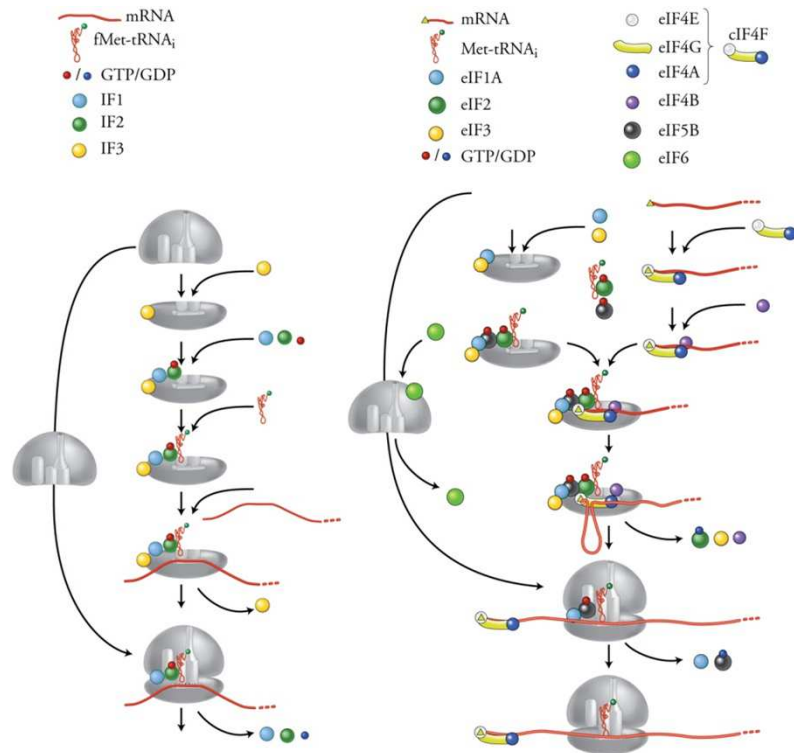
Docente Referente
Chiar.mo Prof.

ANNA LA TEANA
Anna La Teana

Sessione OTTOBRE 2019

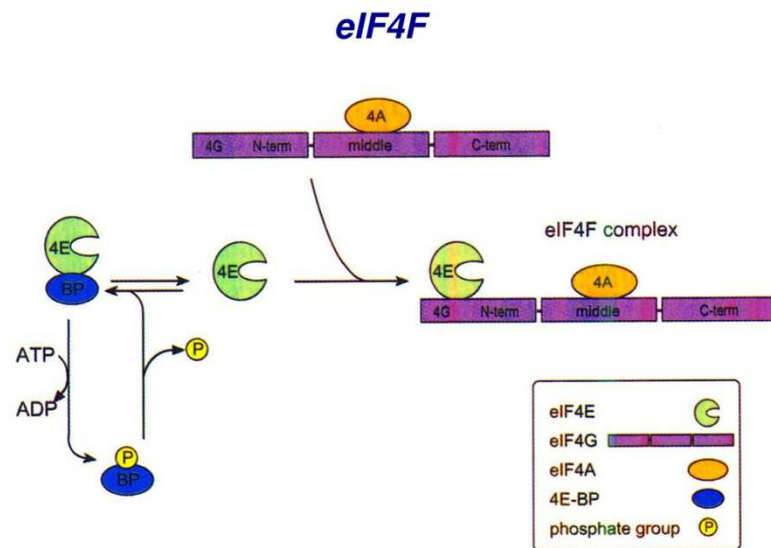
Anno Accademico 2018/19

LA TRADUZIONE NEGLI EUCARIOTI



- ❑ Processo consistente nella costruzione di proteine da parte del ribosoma, che scorre in direzione 5'-3' decifrandone l'informazione codificata e catalizzando l'aggiunta di un amminoacido alla volta.
- ❑ Consiste di 3 fasi: inizio, allungamento e terminazione.
- ❑ L'apparato di sintesi comprende:
 - RIBOSOMI- Subunità maggiore 60S e subunità minore 40S
 - tRNA- Il primo, detto tRNA iniziatore, è caricato con metionina e si lega al futuro sito P della subunità minore del ribosoma, riconosce il codone di inizio formando il complesso di pre-inizio 43S
 - Il codone di inizio AUG
 - Riconoscimento dell'm RNA mediante l'individuazione del cap al 5'
 - Il complesso e IF4F, che permette il riconoscimento

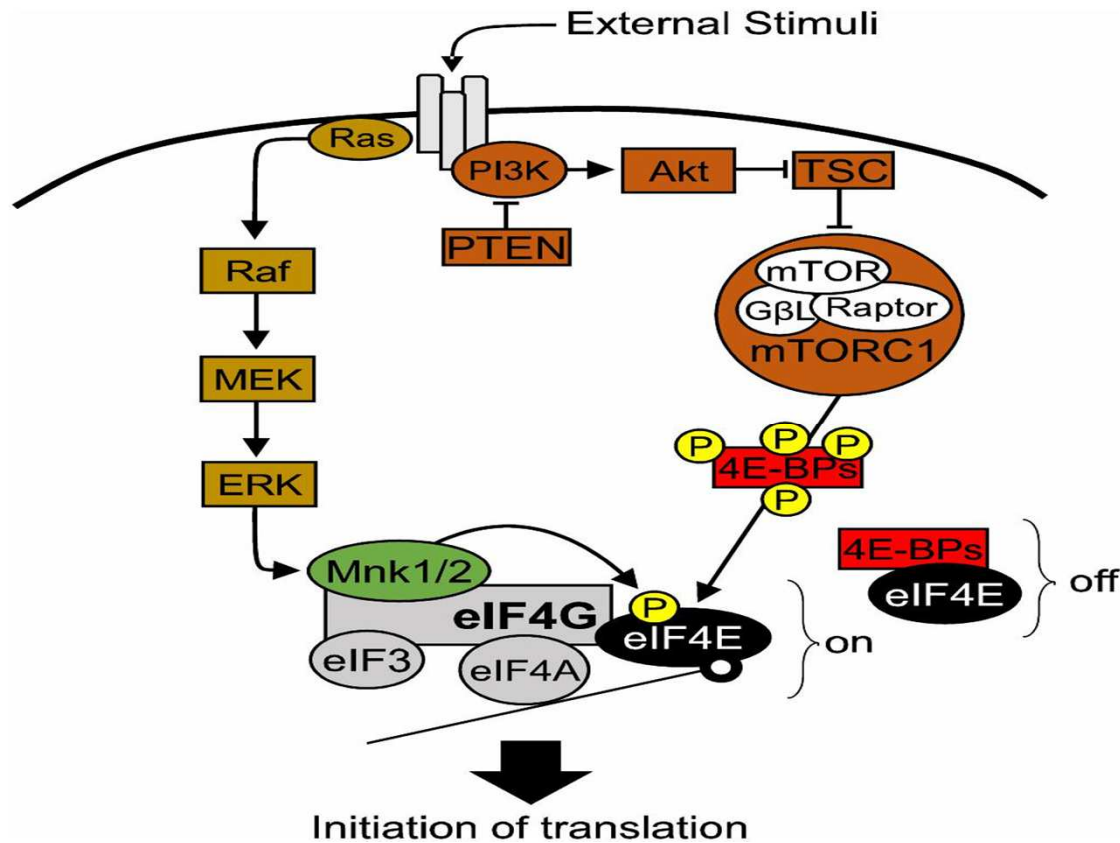
EIF4E: IL FATTORE DI INIZIO



- eIF= *eukaryotic Initiation Factor*
- eIF4E riconosce e lega il 5' cap legato al primo nucleotide di tutti gli m RNA eucariotici, e interagisce con la proteina eIF4G (che costituisce l'impalcatura del complesso), che a sua volta lega l'elicasi eIF4A per formare il complesso eIF4F.
- Permette il reclutamento dei ribosomi per avviare la traduzione cap-dipendente.
- Per il suo ruolo, viene definito **CAP BINDING PROTEIN**
- Svolge un ruolo ben conservato negli eucarioti, regolando la sintesi di un sottoinsieme di proteine mediante il controllo dell'inizio della traduzione di mRNA.
- La sua attività è regolata da una serie di fattori, quali ormoni, citochine, fattori di crescita, stimoli extracellulari che convergono in due principali vie di segnalazione:

MAPK/ERK

PI3K/mTOR



➤ La via P13K/mTOR è regolata dall'azione delle **4E-BPs**



- **Competono con eIF4G per il legame con eIF4E**
- **Interrompono la formazione del complesso eIF4F**
- **La fosforilazione di 4E-BPs da parte di mTORC1, determina un aumento della disponibilità di eIF4E**



INIZIO DELLA TRADUZIONE



➤ L'attivazione della via MAPK/ERK porta alla fosforilazione di eIF4E sul residuo 209 di serina di MNK 1/2. Le proteine MNK 1/2 sono reclutate per il legame con eIF4G, dove promuovono la fosforilazione di eIF4E.

AUTISM SPECTRUM DISORDERS (ASD)

- ❑ Gruppo eterogeneo di patologie legate allo sviluppo neurologico, caratterizzato da una serie di comportamenti che si manifestano durante l'infanzia.
- ❑ Si stima che oggi abbia un'incidenza stimata di 16 su 1000 in bambini di 8 anni negli Stati Uniti.
- ❑ Influenza il modo in cui una persona interagisce con gli altri, comunica e apprende, o il modo in cui si relaziona con il mondo esterno in generale.
- ❑ Si definisce disturbo «spettro» in quanto si può manifestare attraverso una serie di sintomi: le persone affette solitamente tendono a vivere in un loro mondo, evitano il contatto diretto negli occhi con gli altri, trascorrono molto del loro tempo a ripetere determinati atteggiamenti e dando sempre le stesse risposte, hanno pochi interessi e hanno difficoltà ad instaurare un dialogo, oppure rispondono con espressioni e gesti che solitamente non corrispondono a ciò che viene detto.
- ❑ Sono legate a una serie di mutazioni genetiche e fattori di rischio, comprese variazioni genetiche in condizioni come la Sindrome di Rett (malattia che colpisce il sistema nervoso e comporta gravissimo deficit cognitivo), la Sclerosi Tuberosa (malattia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da sviluppo di tumori benigni in vari organi) e la Sindrome dell'X fragile (FXS).



ALTERAZIONI DI EIF4E

IL COINVOLGIMENTO DI EIF4E

- ✓ Dal confronto di diversi modelli di animali, è stato riscontrato che la delezione di Eif4ebp2 (la 4E-BP predominante nel cervello) o la iperespressione di eIF4E comporta diversi comportamenti alterati: mancanza di interazioni sociali, vocalizzazioni ultrasoniche alterate e atteggiamenti ripetitivi e stereotipati.
- ✓ La fosforilazione è associata alla sindrome dell'X fragile, infatti pazienti affetti da FXS presentano un considerevole numero di eIF4E fosforilati.
- ✓ La fosforilazione di eIF4E può avere effetti anche su un sottoinsieme di mRNA contenenti elementi 3' GAIT (inibitori della traduzione) o motivi CERT (regolatori della traduzione). Questi sottoinsiemi di mRNA sono stati riscontrati in soggetti affetti da ASD, in cui promuovono la tumorigenesi, controllano il ritmo circadiano ed hanno effetti sulla serotonina.
- ✓ Il legame con il repressore della traduzione FMRP, attraverso la formazione del complesso FMRP-CYFIP1-eIF4E presente nelle spine dendritiche, ostacola l'inizio della traduzione.
- ✓ Inoltre, gli mRNA sensibili a eIF4E codificano proteine come le **neuroline**, molecole di adesione cellulare, implicate nel corretto sviluppo sinaptico e le cui mutazioni sono presenti in pazienti di ASD e FXS.
- ✓ eIF4E, insieme al trasportatore 4E-T, può avere anche un controllo nello sviluppo neuronale precoce attraverso il suo ruolo nei «corpi-P», granuli citoplasmatici associati alla degradazione degli mRNA in pazienti affetti da autismo.

DEPRESSIONE E ANSIA

- ❖ Rappresentano le principali cause di disabilità nel mondo e sono presenti in pazienti affetti da ASD.
- ❖ In questi pazienti, le due vie di segnalazione m TOR e MAPK/ERK sembrano essere coinvolte o alterate. Data la loro convergenza nel controllo dell'inizio della traduzione negli eucarioti:



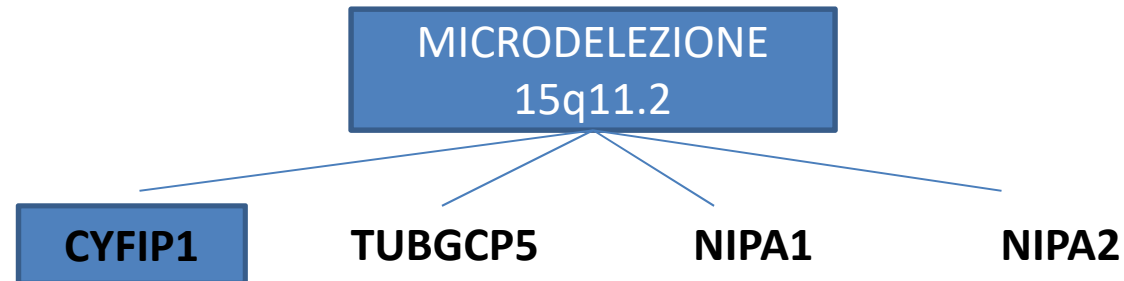
E' COINVOLTO eIF4E?

- Vari studi su topi con fosforilazione di eIF4E difettosa mostrano come questi presentino comportamenti simili a depressione e ansia, in concomitanza con aumentate risposte infiammatorie.
- Maggiore immobilità nel nuoto di forza
- Comportamenti di ansia in campo aperto
- Livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie

La traduzione compromessa da una fosforilazione non regolata di eIF4E influisce sulla traduzione di specifici mRNA, che incidono direttamente sulla risposta infiammatoria e su comportamenti come depressione e ansia.

SCHIZOFRENIA (SCZ)

- E' una psicosi cronica caratterizzata da allucinazioni, apatia, alterazione delle funzioni cognitive e comportamentali, paranoia e deficit della memoria.
- DISC1 è uno dei geni associati a questa patologia, ma sono state identificate delle **CNV** (varianti del numero di copie) in grado di conferire un elevato rischio per lo sviluppo della malattia e sono spesso associate a epilessia, ritardo mentale e ASD.



- È coinvolto nella ASD e nella FXS
- Controlla la sintesi proteica e la maturazione
- Fa parte del complesso WAVE (polimerizzazione dell'actina e formazione dei lamellipodi)
- Contribuisce alla corretta formazione di giunzioni aderenti e polarità cellulare nelle cellule staminali pluripotenti indotte dal paziente
- È oggetto di interazione da parte di eIF4E, il quale è in grado di influenzare i meccanismi cruciali della SCZ, come lo sviluppo neurale

NON SOLO PATOLOGIE NEUROPSICHIATRICHE: PEANUT STRIPE VIRUS (PSTV)



Il fattore di inizio della traduzione eucariotica, eIF4E, e la sua isoforma, eIF(iso)4E, svolgono un ruolo chiave durante l'infezione da virus nelle piante, in particolare Potyvirus, il patogeno più importante delle arachidi coltivate. Entrambe sono ridondanti e possono interagire con le proteine HC-pro e la VPg, che sono indispensabili per i virus per completare il loro ciclo di infezione;

pertanto l'abolizione di questa interazione può prevenire l'infezione virale. Tramite un esperimento, eIF4E e la sua isoforma sono stati clonati nelle arachidi ed è stato dimostrato che venivano espressi durante tutto il periodo di crescita negli organi della pianta. Il silenziamento di entrambi i geni ha indebolito significativamente l'accumulo di PstV, mentre mutazioni o un piccolo numero di sostituzioni di amminoacidi può determinare la distruzione dell'infezione o conferire una notevole resistenza, mettendo così in evidenza il ruolo svolto da eIF4E.

Frontiers in Genetics: www.frontiersin.org – Amorim et al.

Autism Spectrum Disorder-MedlinePlus, Trusted Health Information for You (U.S. National Library of Medicine

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH - Transforming the understanding and treatment of mental illnesses.

National Institute of Environmental Health Sciences

CABI - Plantwise Knowledge Bank