Università Politecnica delle Marche
Dipartimento Scienze della Vita e dell'Ambiente

Laurea Triennale in Scienze Biologiche

Proteine leganti l'RNA nella ALS e nella FTD: Dai meccanismi patogenetici alle prospettive terapeutiche

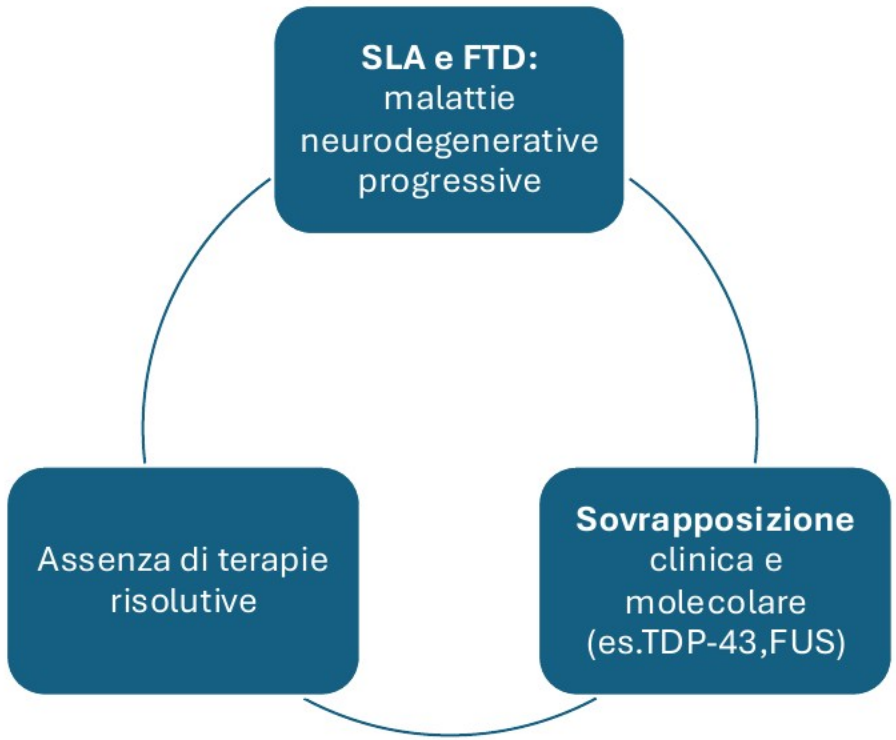
RNA-binding proteins in ALS and FTD: from pathogenic mechanisms to therapeutic insights

Candidato: Zerina Kola

Anno accademico: 2025/2026

Relatore: Professoressa Anna La Teana

Introduzione



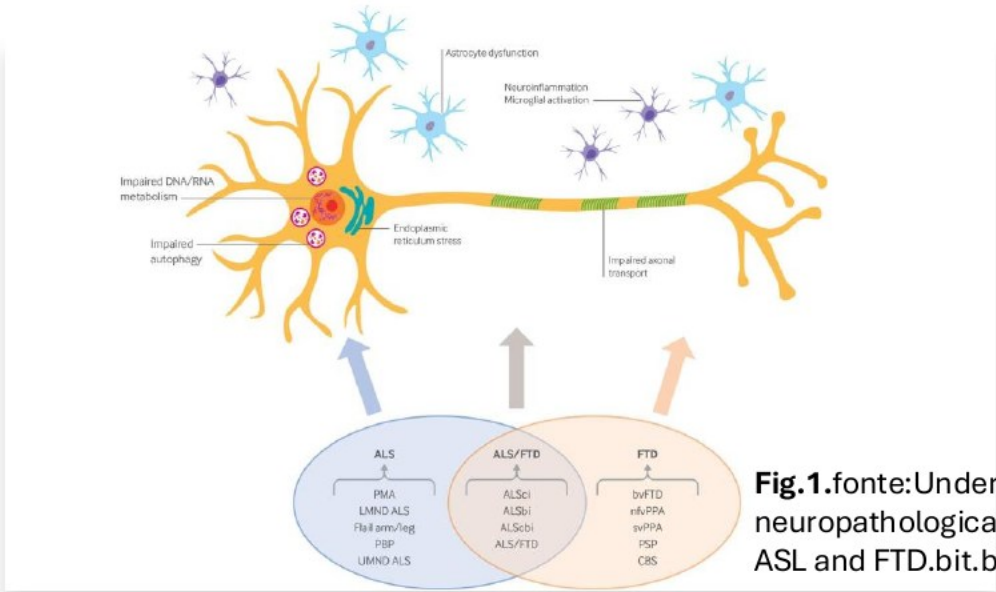


Fig.1.fonte:Understanding the neuropathological spctrum of ASL and FTD.bit.bio

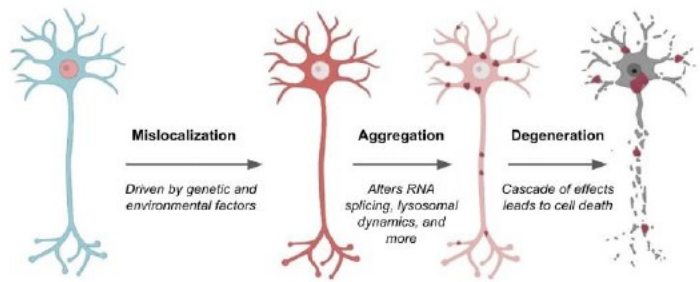


Fig.2.fonte: Research Gate

ALS vs FTD

- **ALS: paralisi progressiva**
- **FTD: deficit cognitivi e comportamento**
- **Sopravvivenza ALS: 2–5 anni**

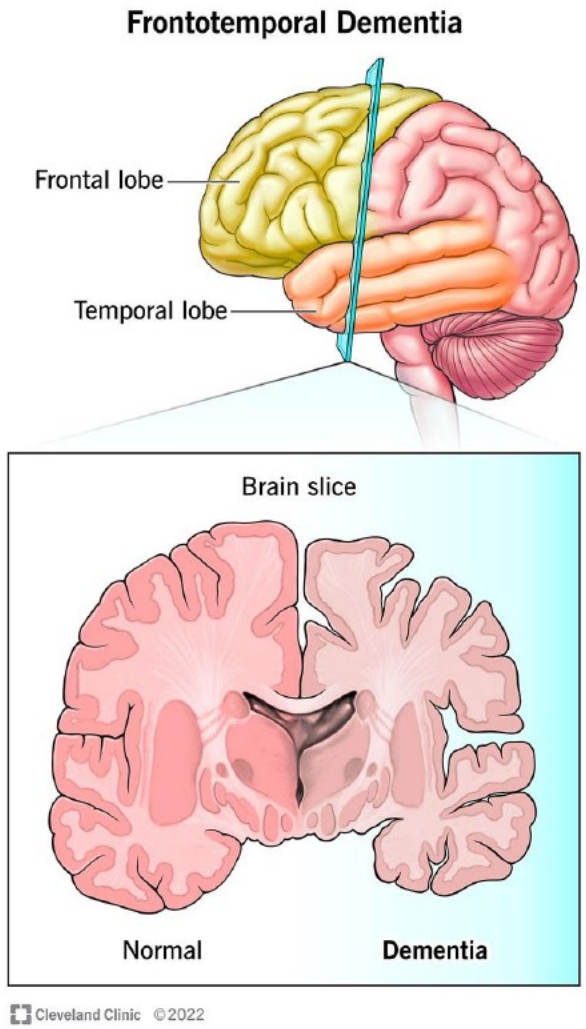


Fig.4.

Fonte:Cleveland clinic

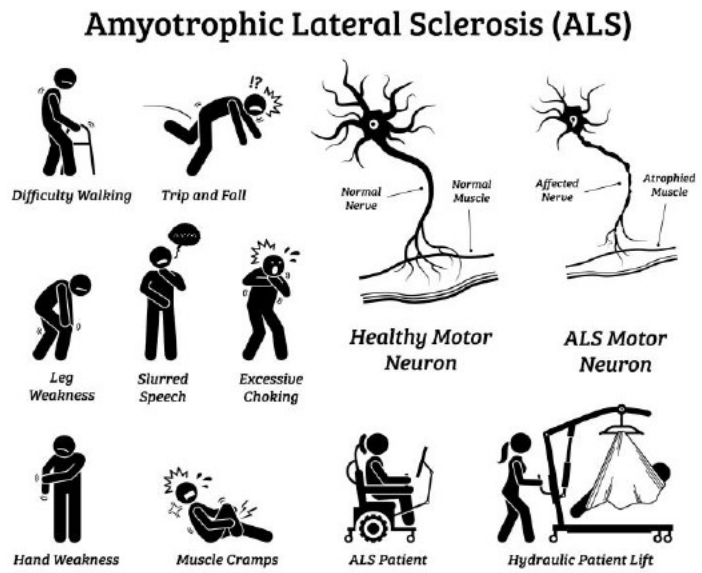


Fig.3

Fonte:The regeneration center of thailand (2026)

Proteine leganti RNA (RBP)

Regolano il **metabolismo dell'RNA**

Coinvolte in **splicing e trasporto**

Essenziali per la funzione dei **neuroni**

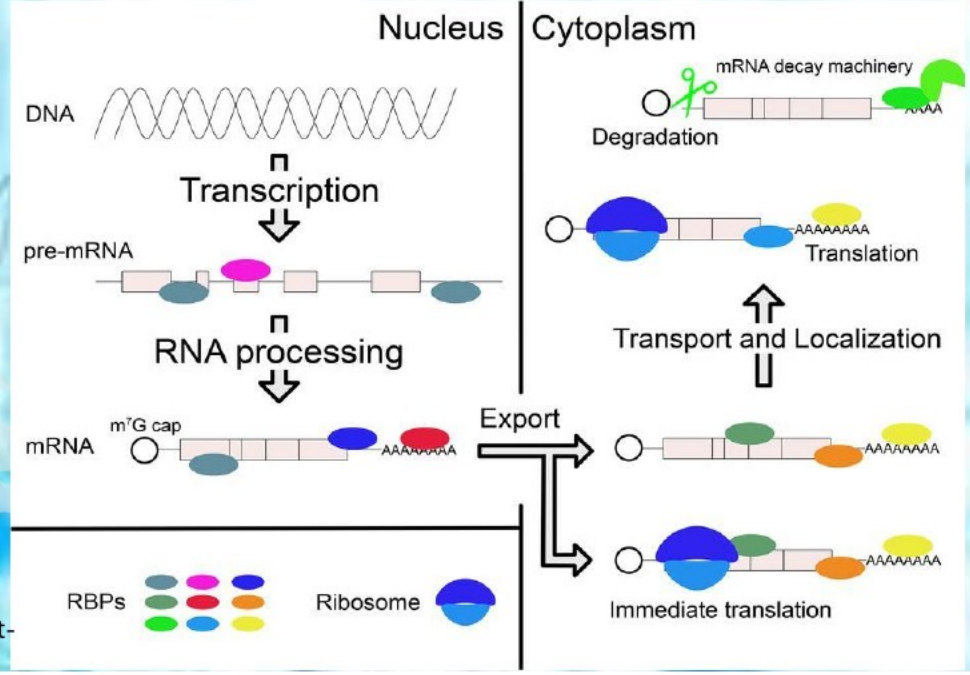


Fig.5.
Fonte: Frontiers. Emerging evidence of translational control by AU-Rich Element-Biding-Proteins

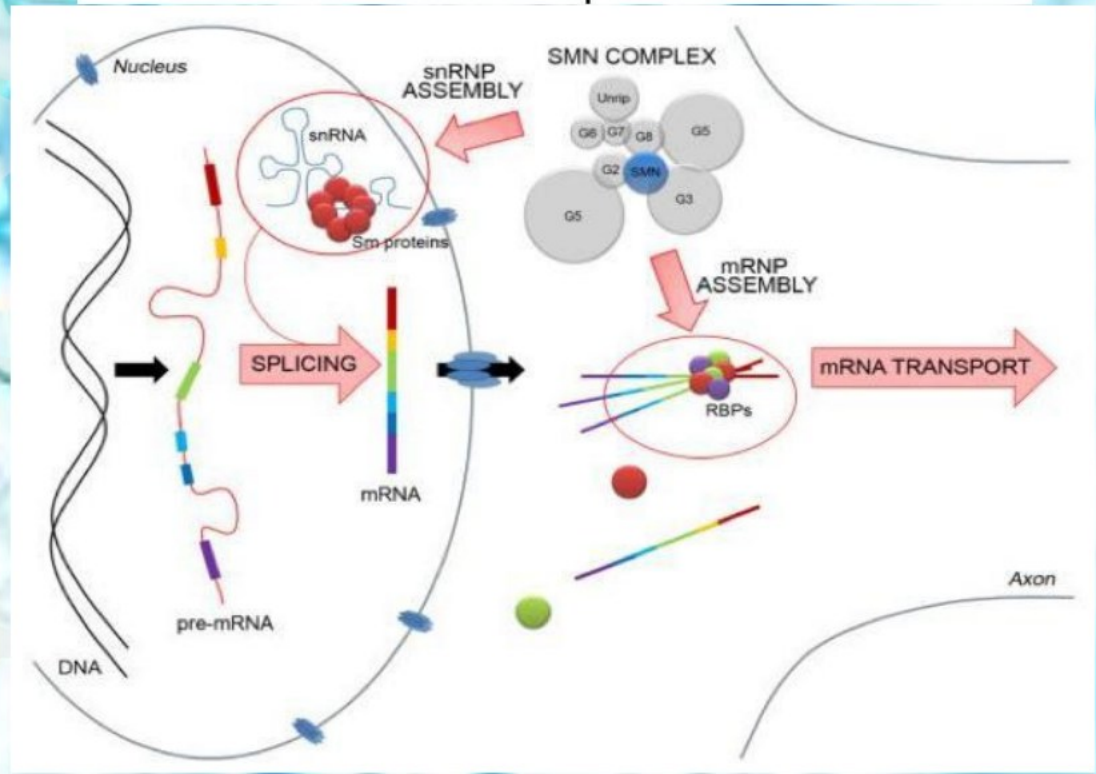


Fig.6. Fonte: Emory university
Role of the Survival of Motor Neuron protein (SMN) in the mechanism of mRNA localization, and impairments in mRNA localization in a mouse model of spinal muscular atrophy (SMA)

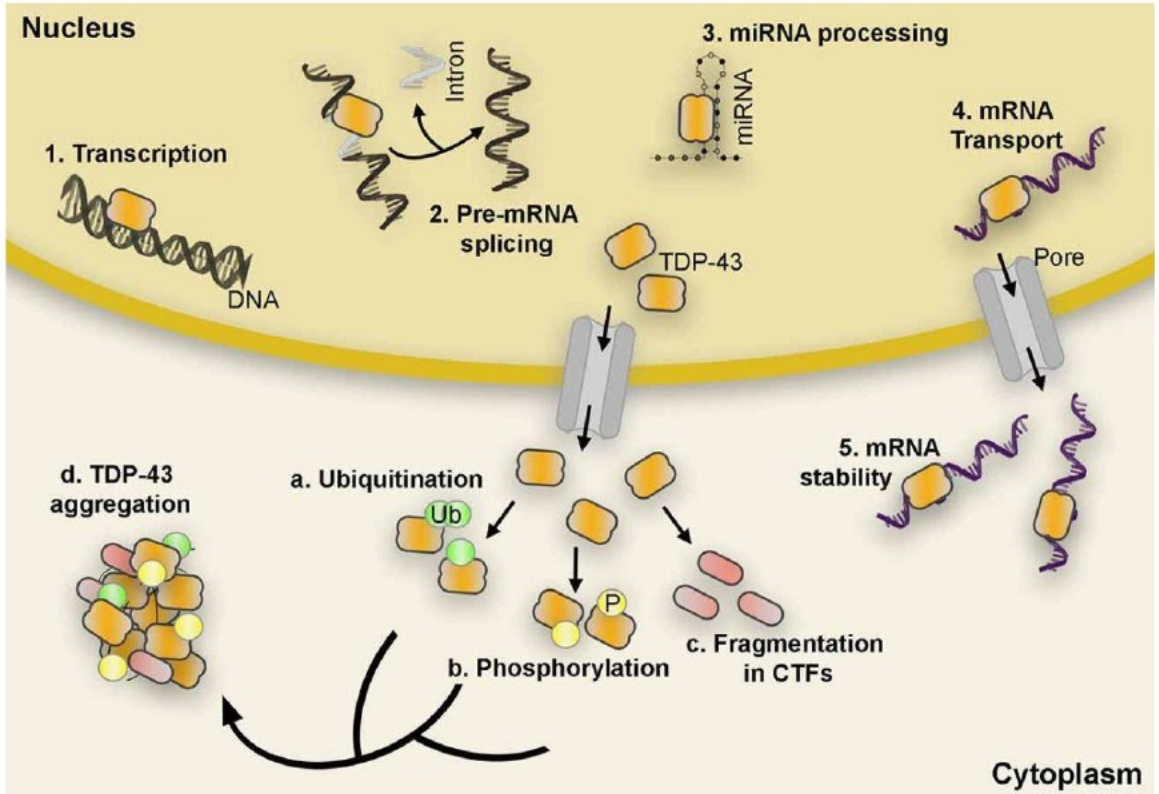


Fig 7. Fonte Frontiers. TDP-43 functinal roles and post traslational modificatios

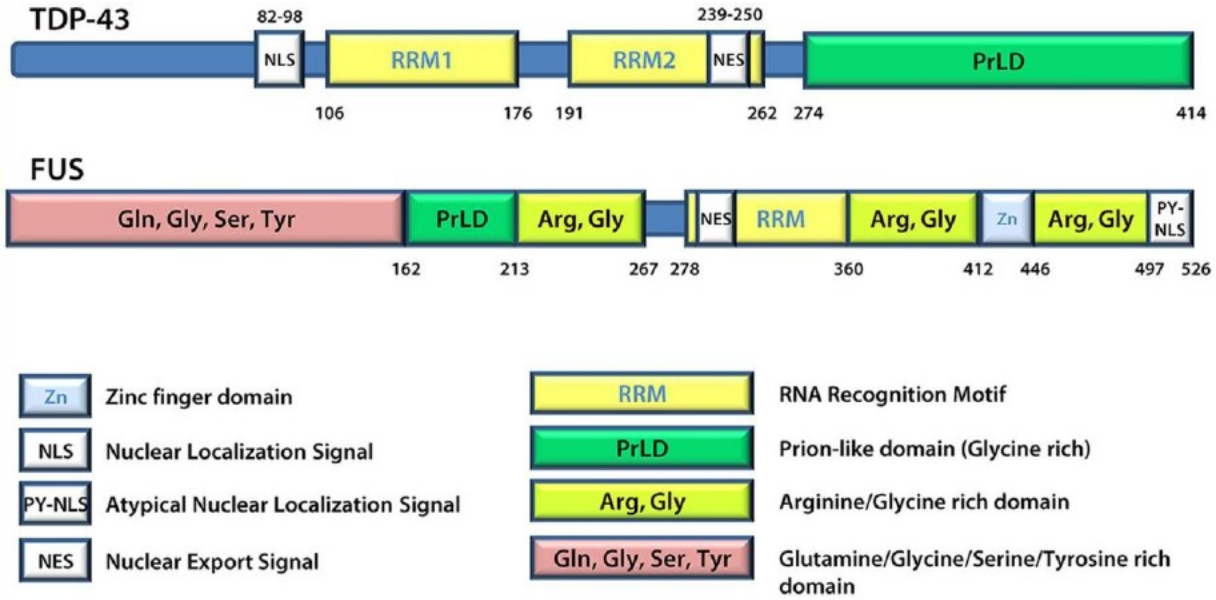


Fig.8 Fonte Frontiers

TDB-43 and Fus protein structures

TDP-43 e FUS

- Principali **proteine coinvolte**
- Localizzate nel **nucleo**

TDP-43 nella FTLD-TDP tipo A: scoperta del nuovo fold “chevron”

TDP-43 è una proteina RNA-binding che normalmente risiede nel nucleo.

In ALS e FTLD si mislocalizza, si trunca e forma aggregati patologici.

Finora era noto solo il fold “double-spiral” (ALS, FTLD-TDP tipo B).

Lo studio Nature 2023 mostra che nella FTLD-TDP tipo A TDP-43 forma **filamenti amiloidi con un fold completamente diverso**, chiamato **chevron fold**.

Il fold è identico in tutti i pazienti → **specifico della malattia**.

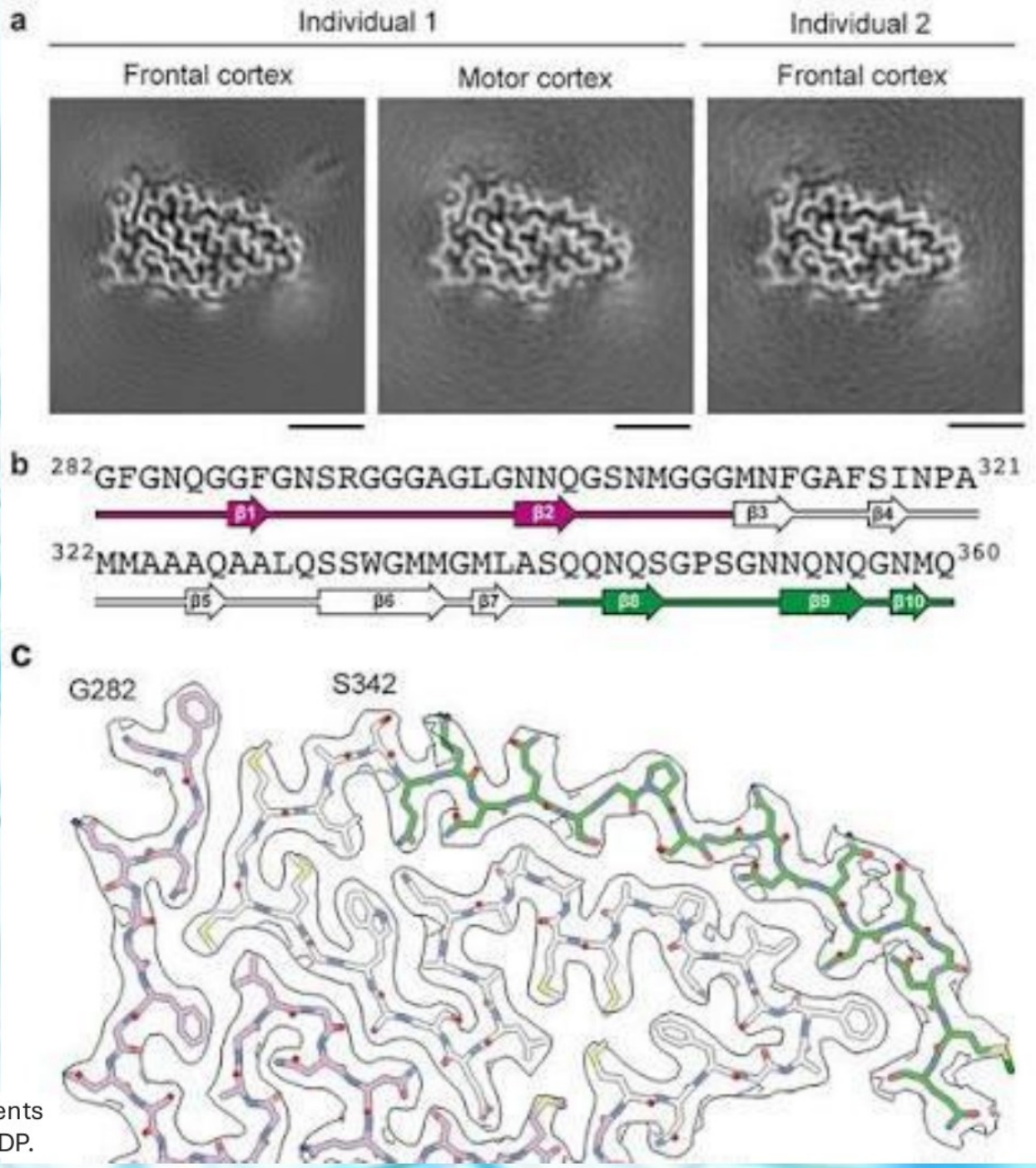


FIG.10.Font:Nature.Cryo-EM structures of TDP-43 amyloid filaments from individuals with type A FTLD-TDP.

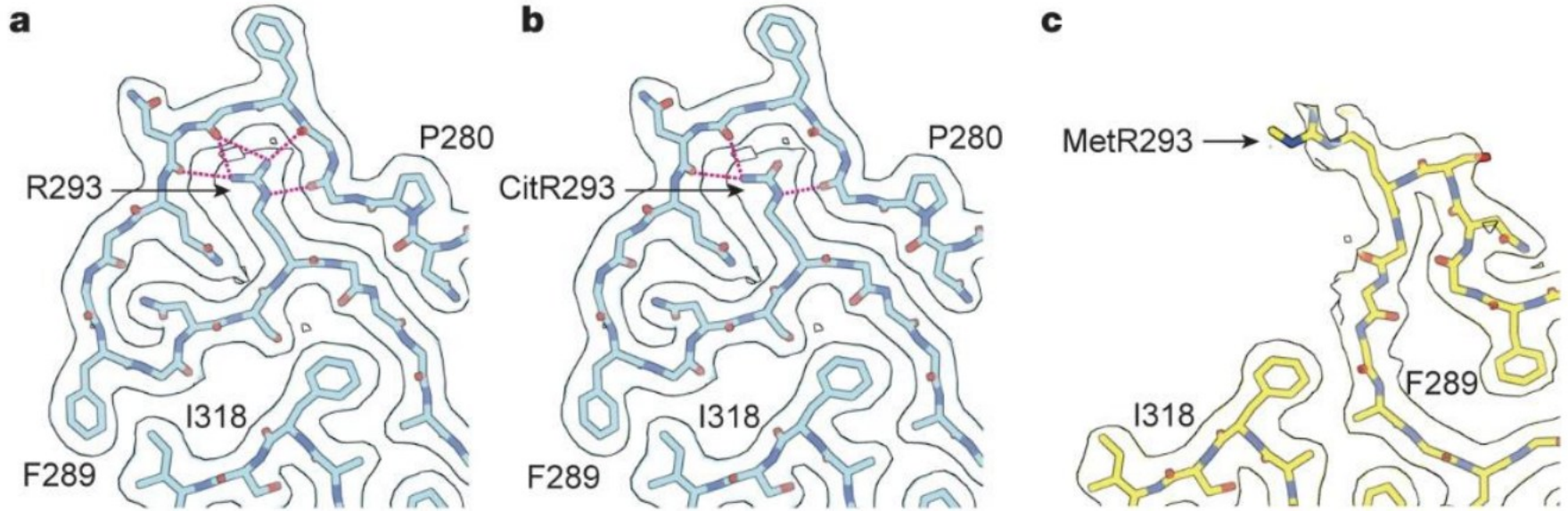


Fig .11.Fonte. Nature

Struttura del fold “chevron” e ruolo di R293

- Fold composto da 5 strati:
- **Glycine-rich (G274–G310)**
- **Hydrophobic (M311–S342)**
- **Q/N-rich (Q343–Q360)**
- R293 è sepolto nel nucleo del fold → la **citrullinazione** facilita la formazione dei filamenti.
- La **monometilazione** di R293 è compatibile solo con una conformazione alternativa (rara).
- I filamenti mostrano **variazioni locali di**
- **struttura** → possibile impatto su tossicità e seeding.

Meccanismo patologico

Mislocalizzazione → Aggregazione → Tossicità

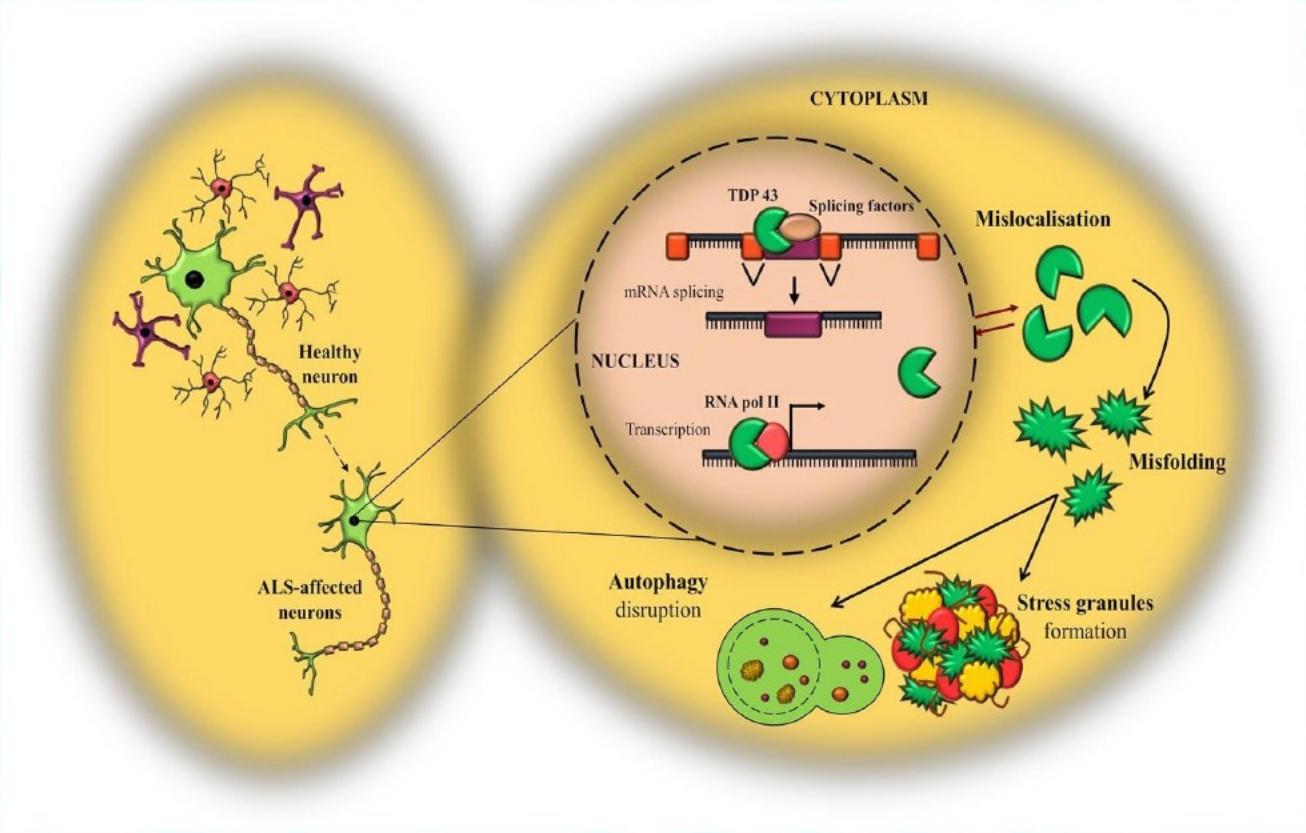


Fig.12. Fonte : National library of medicine. Schematic rapresentation of TDP-43 cytoplasmatic mislocalization, and the consequential cascade of pathological molecular events

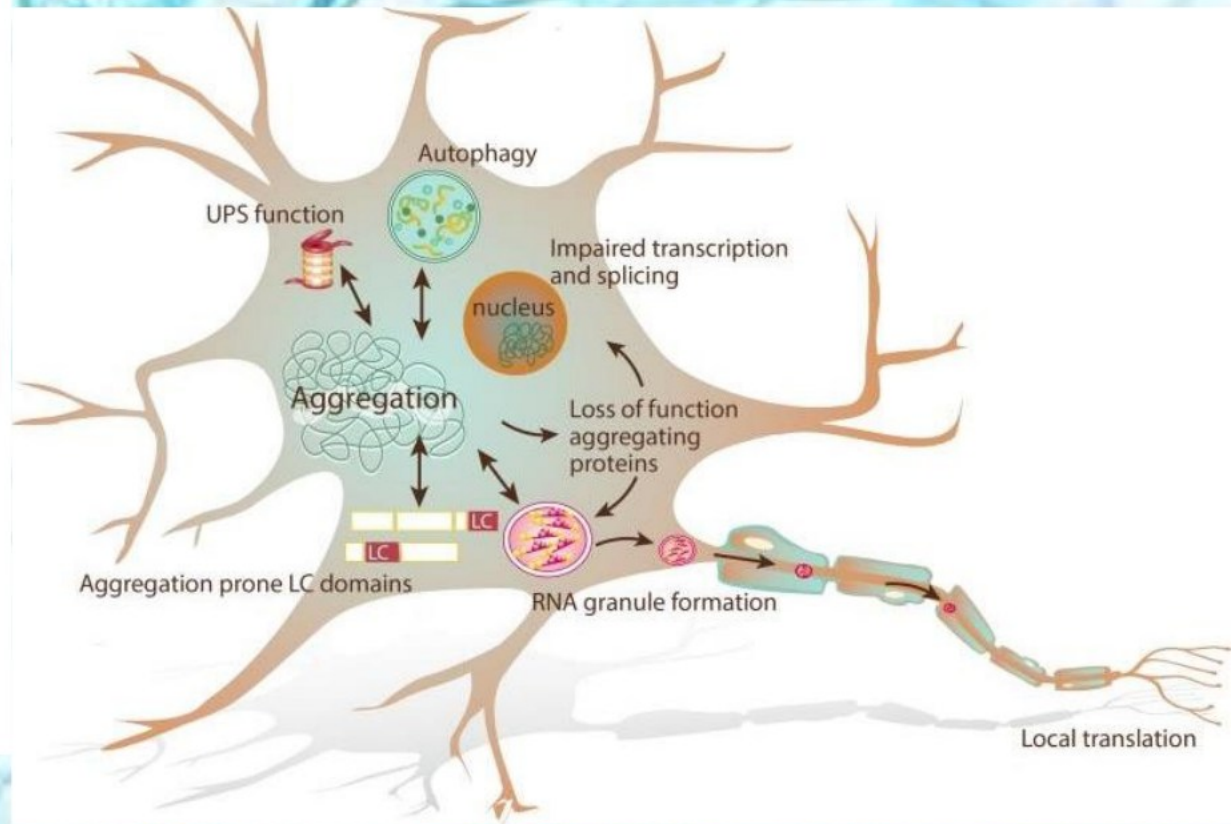


Fig 12 .Fonte: Research Gate
Cellular mechanisms linked to protein aggregation in ALS

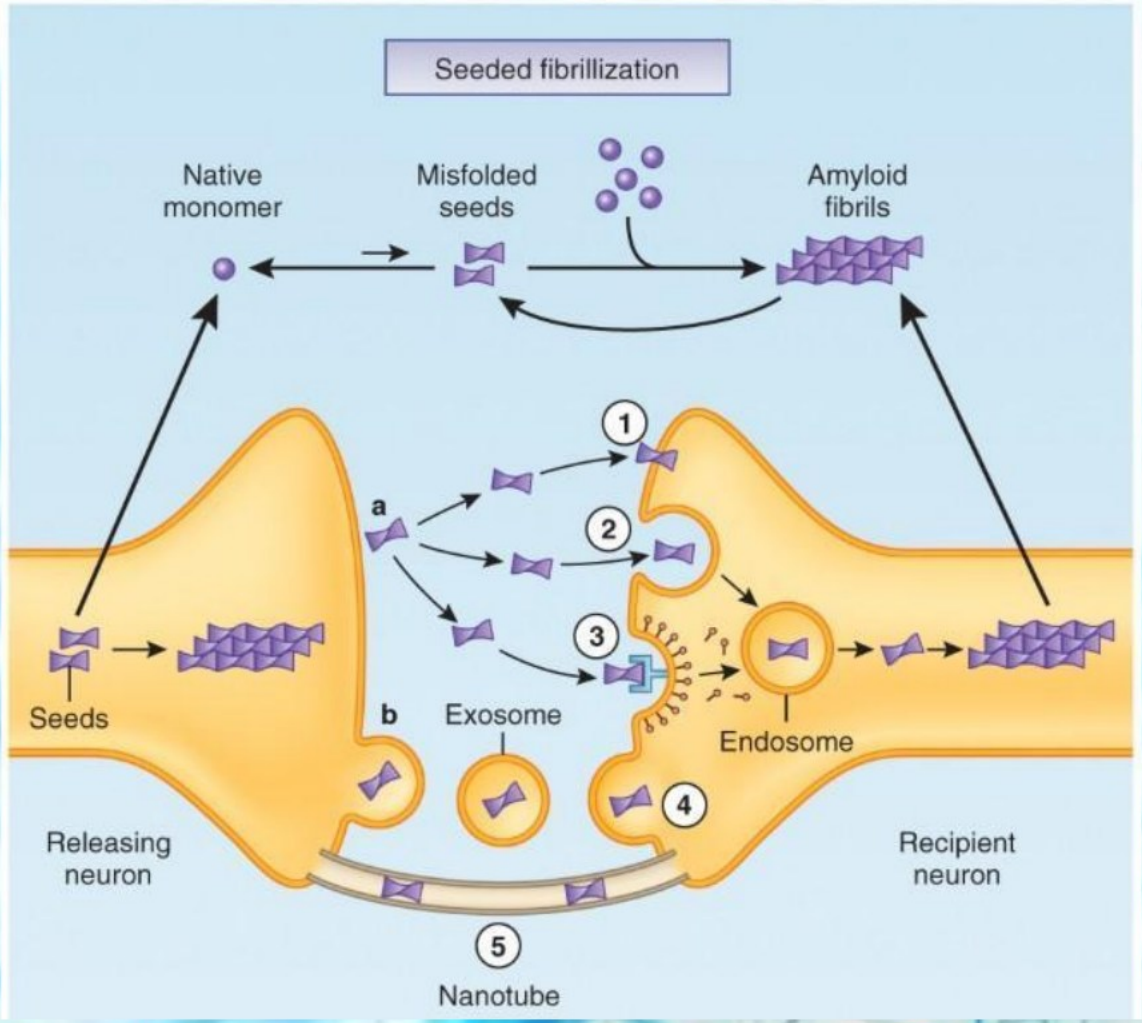


Fig 13 Fonte: Nature.Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases

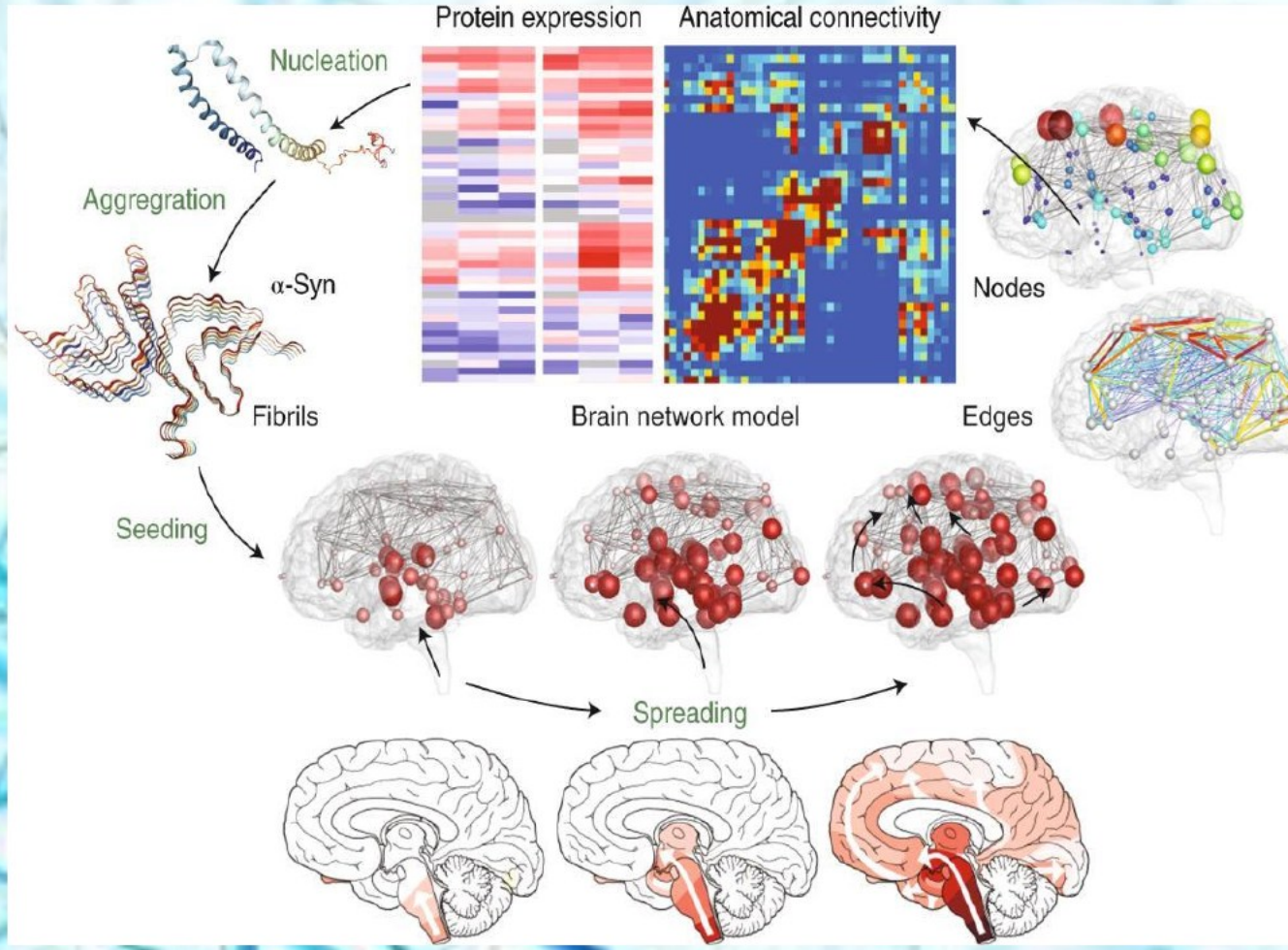


Fig 14. Fonte: Nature Connectomics of neurodegeneratio

Propagazione

Meccanismo Prion Like→ Diffusione cervello → Progressione

Separazione di fase liquido-liquido (LLPS)

- Formazione di **condensati liquidi**
- Processo **fisiologico**
- Possibile **transizione patologica**
- Condensati liquidi → Transizione → Aggregati patologici

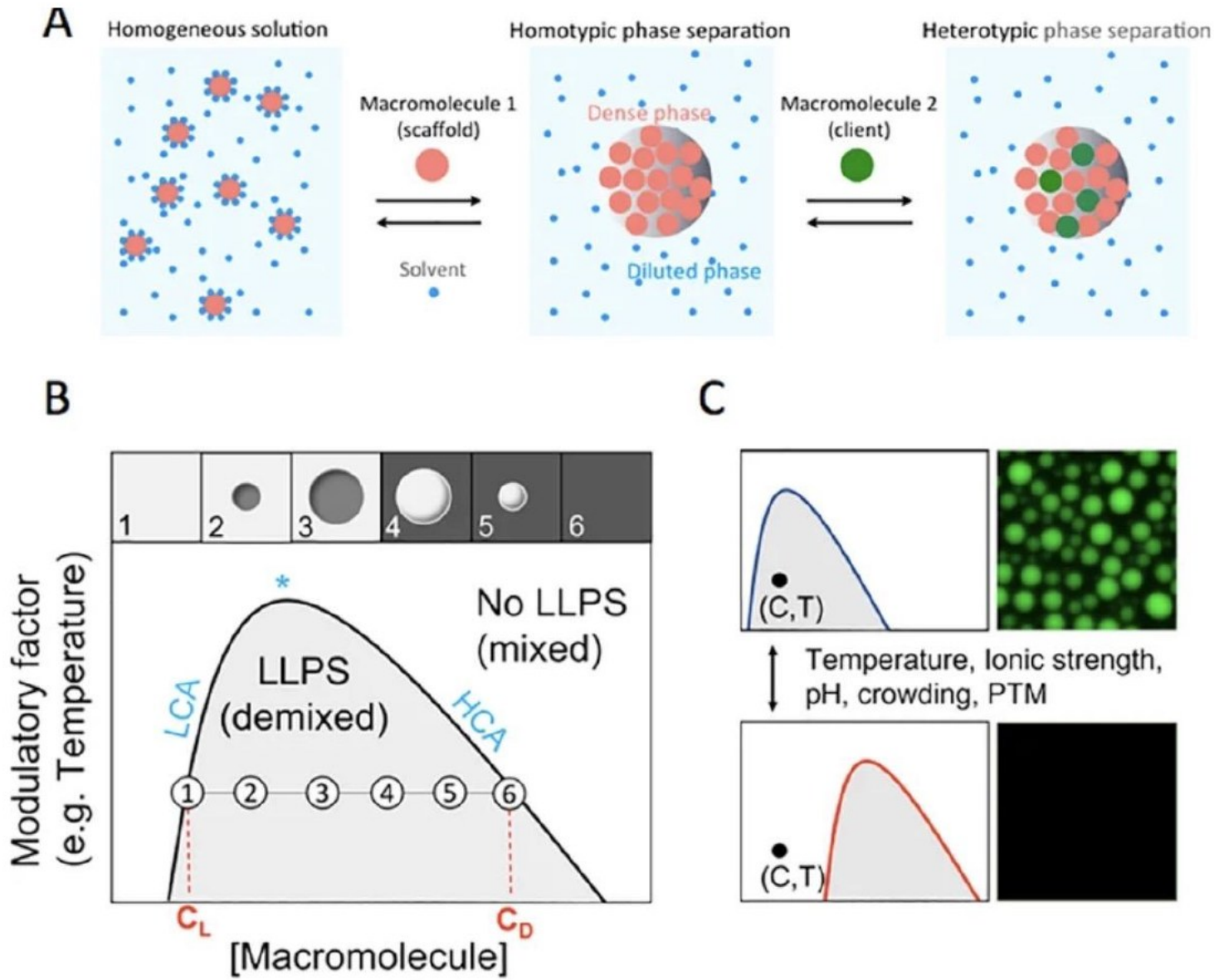


Fig.15 Fonte Research Gate. LLPS

Conclusioni

- **RBP centrali nella patogenesi**
- **Meccanismi condivisi ALS–FTD**
- **Nuovi target terapeutici**

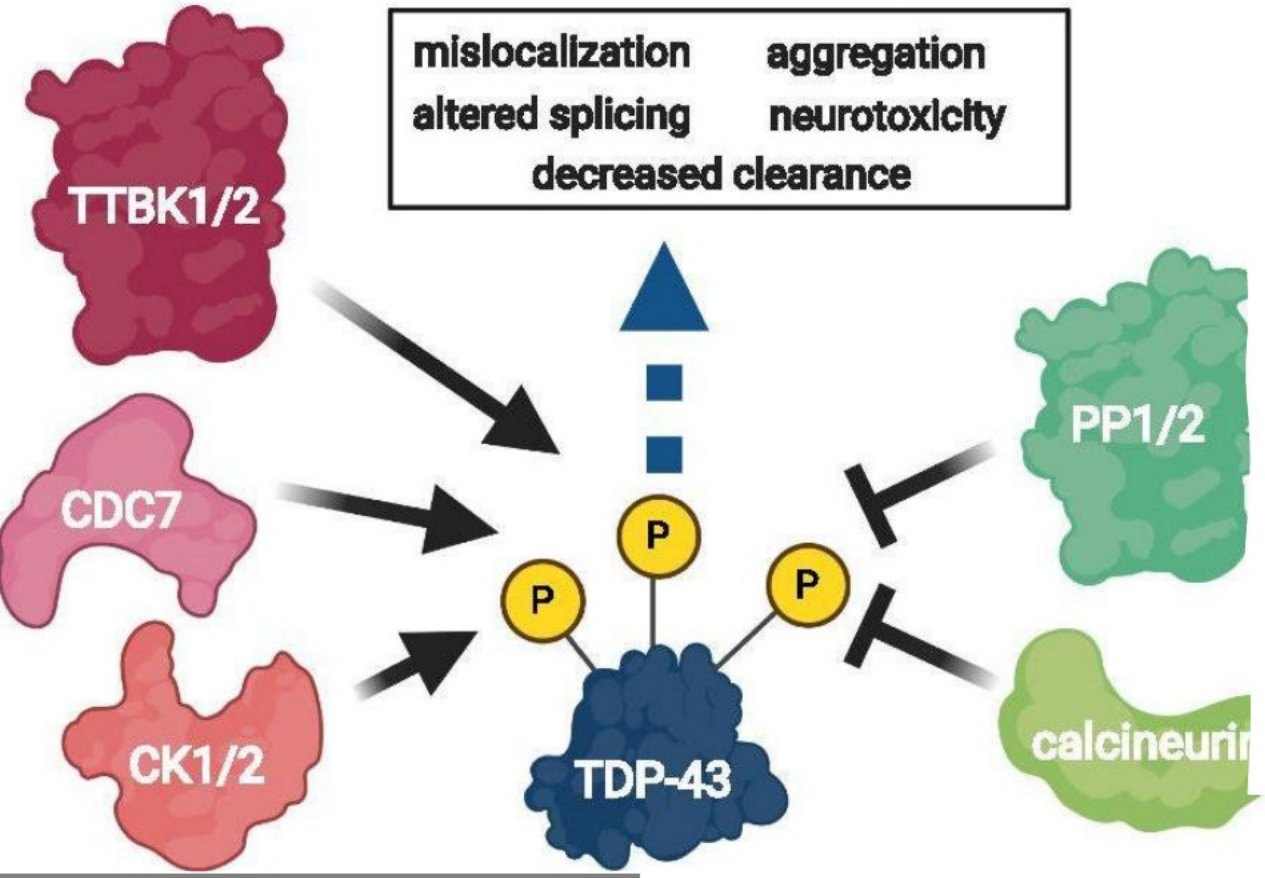


Fig.17.Fonte:Springer Nature

Regulation of TDP-43 phosphorylation

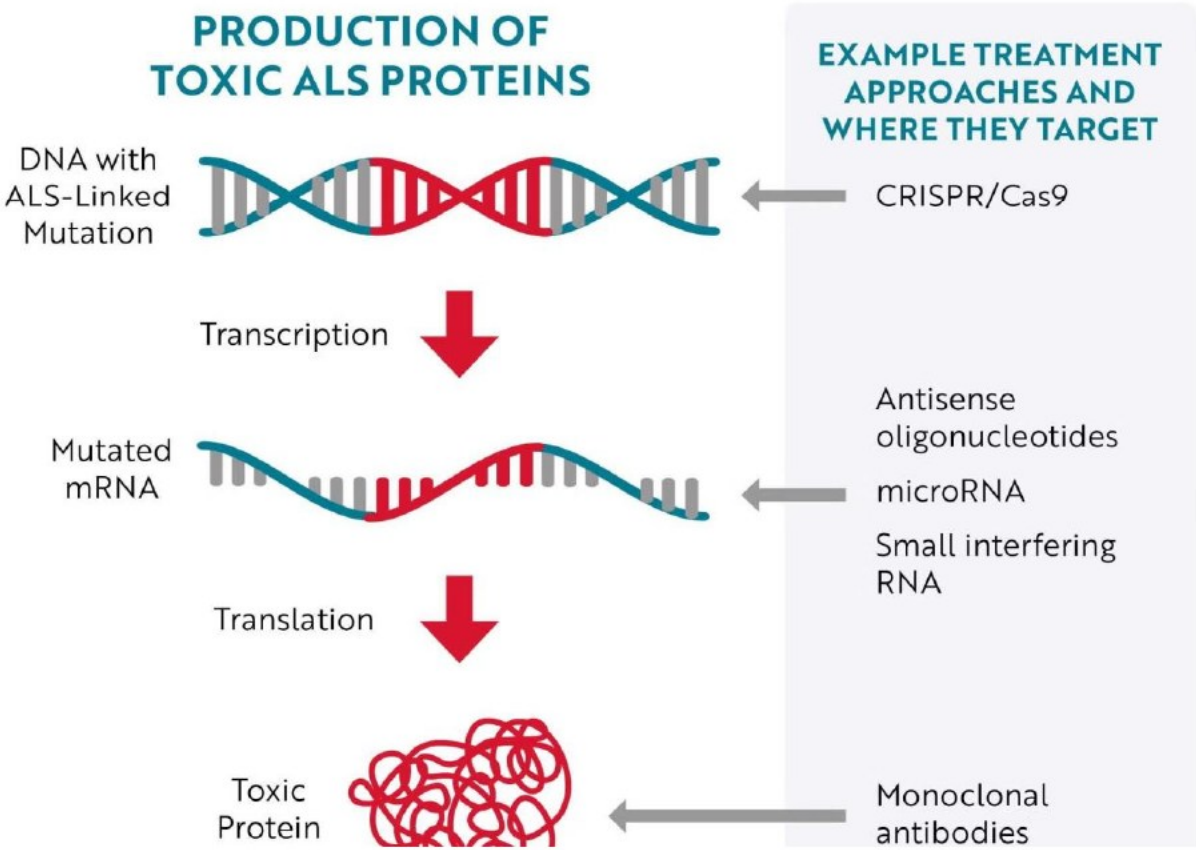


Fig.16. Fonte :NIH

Diagram showing effects of mutation and ASO treatment on gene expression



Bibliografia

- RNA-binding proteins in ALS and FTD: from pathogenic mechanisms to therapeutic insights
- Role of the Survival of Motor Neuron protein (SMN) in the mechanism of mRNA localization, and impairments in mRNA localization in a mouse model of spinal muscular atrophy (SMA)
- Frontiers | Emerging Evidence of Translational Control by AU-Rich Element-Binding Proteins
- TDP-43 forms amyloid filaments with a distinct fold in type A FTLD-TDP | Nature
- Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases | Nature Medicine
- Regulation of TDP-43 phosphorylation in aging and disease | GeroScience | Springer Nature Link

Riassunto

- La sclerosi laterale amiotrofica, o ALS, e la demenza frontotemporale, o FTD, sono due gravi malattie neurodegenerative caratterizzate da una significativa sovrapposizione clinica, genetica e neuropatologica. Negli ultimi anni, numerose evidenze hanno evidenziato il ruolo centrale delle proteine leganti l'RNA, o RNA-binding proteins, nella patogenesi di entrambe le condizioni. Tra queste, TDP-43 e FUS rappresentano due dei principali fattori molecolari coinvolti.
- In condizioni fisiologiche, TDP-43 e FUS regolano molteplici aspetti del metabolismo dell'RNA, tra cui trascrizione, splicing, stabilità, trasporto e traduzione degli RNA messaggeri. Queste proteine sono prevalentemente localizzate nel nucleo, ma possono transitare anche nel citoplasma, dove partecipano alla formazione di condensati biomolecolari dinamici attraverso il processo di separazione di fase liquido-liquido.
- Nella ALS e nella FTD, TDP-43 e FUS possono andare incontro a mislocalizzazione citoplasmatica, perdita della funzione nucleare e aggregazione in inclusioni insolubili. Tali alterazioni contribuiscono alla neurodegenerazione attraverso meccanismi combinati di perdita di funzione e guadagno tossico di funzione. Inoltre, evidenze sperimentali suggeriscono che gli aggregati contenenti queste proteine possano propagarsi nel sistema nervoso con modalità prion-like, contribuendo alla progressione anatomica e clinica della malattia.
- La comprensione dei meccanismi molecolari alla base della patologia delle proteine leganti l'RNA ha aperto nuove prospettive terapeutiche. Tra queste rientrano strategie basate su oligonucleotidi antisenso, modulazione dell'aggregazione proteica, potenziamento dei sistemi di clearance cellulare e possibile blocco della propagazione patologica. Nonostante i progressi, lo sviluppo di terapie efficaci rimane una sfida aperta.