



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

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

**MECCANISMI DI REGOLAZIONE POST-TRASCRIZIONALE
DELL'ESPRESSIONE GENICA NEL SISTEMA IMMUNITARIO**

**MECHANISMS OF POST-TRANSCRIPTIONAL GENE EXPRESSION
REGULATION IN IMMUNE SYSTEM**

Tesi di Laurea di:

Elena Sorcinelli

Docente Referente:
Chiar.ma Prof.ssa

Anna La Teana

Sessione estiva

Anno Accademico 2025/2026



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

Corso di Laurea in
Scienze Biologiche

MECCANISMI DI REGOLAZIONE POST-TRASCRIZIONALE DELL'ESPRESSIONE
GENICA NEL SISTEMA IMMUNITARIO

MECHANISMS OF POST-TRANSCRIPTIONAL GENE EXPRESSION REGULATION IN
IMMUNE SYSTEM

Tesi di laurea di:

Elena Sorcinelli

Docente Referente:

Chiar.ma Prof.ssa

Anna La Teana

Sessione estiva

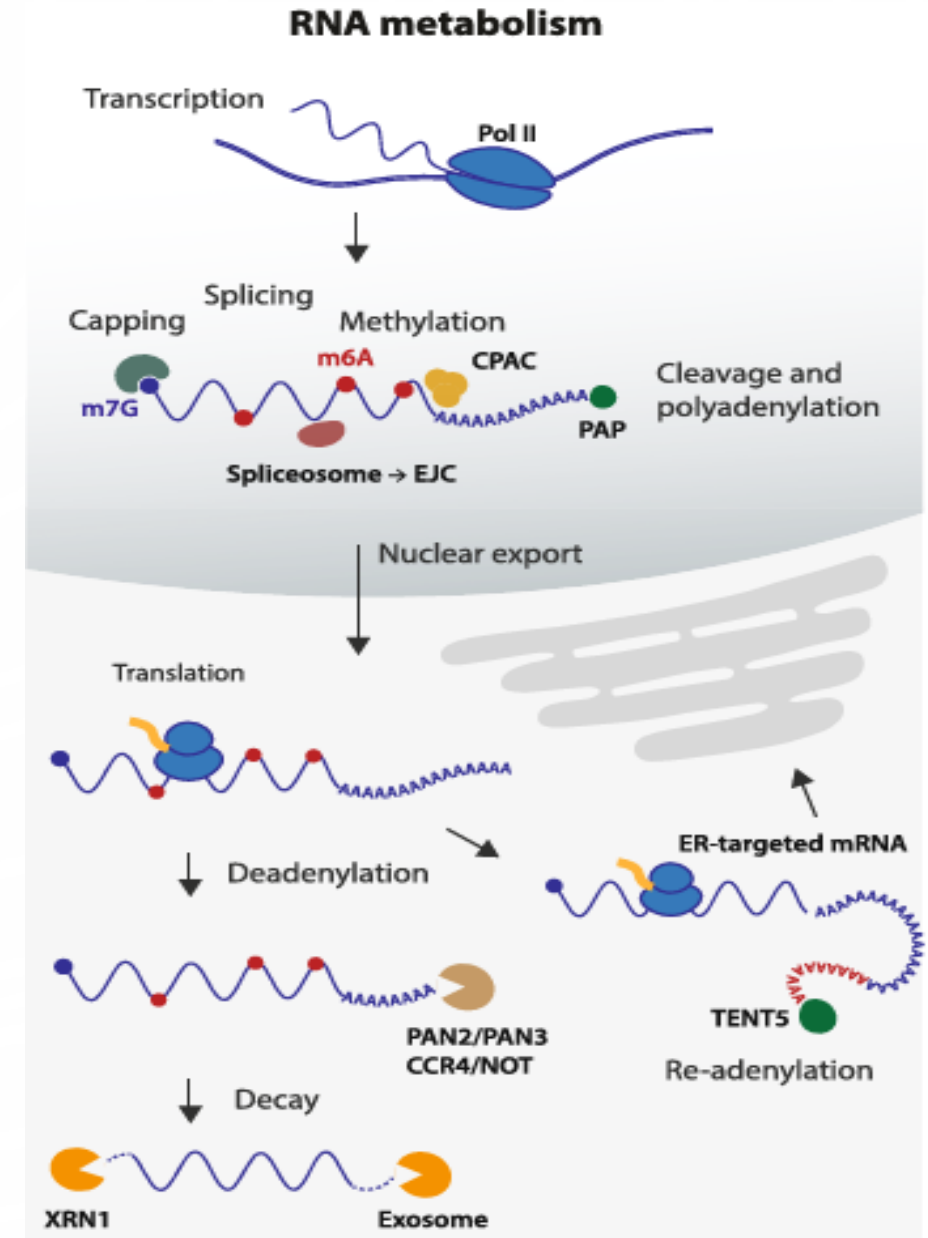
Anno Accademico 2025/2026

INTRODUZIONE

Il sistema immunitario per contrastare i patogeni usa sia l'attivazione di fattori di trascrizione che regolano migliaia di geni (attuando quindi una risposta trascrizionale, in genere lenta), sia la modulazione di processi post-trascrizionali. Fanno parte dei meccanismi post-trascrizionali:

- SPLICING ALTERNATIVO (AS)
- POLIADENILAZIONE ALTERNATIVA (APA)
- DEGRADAZIONE DELL' mRNA

Fig.1 from Negi MS, Soskic B, Legnini I. Regulation of mRNA metabolism in immune cells. FEBS Lett. 2025 Sep;599(18):2571-2581



SPLICING ALTERNATIVO

-AS di CD45 a seguito del legame con l'antigene: AS altera l'attività di fosfatasi influenzando la segnalazione dei TCR

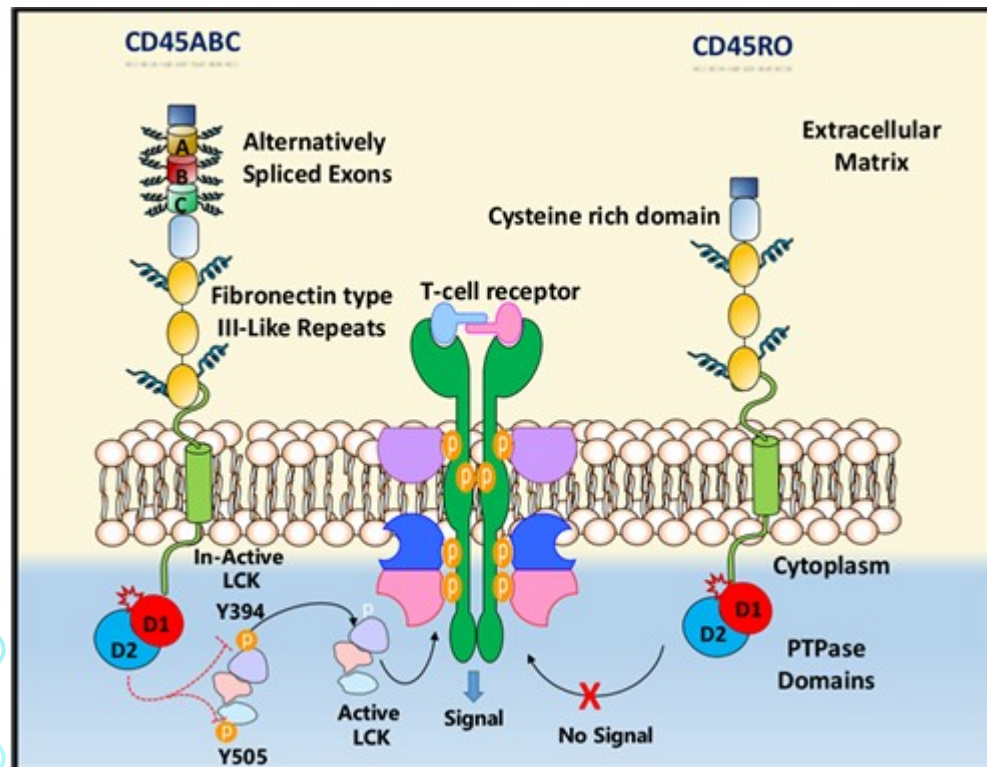


Fig.2 from Al Barashdi MA, Ali A, McMullin MF, Mills K. Protein tyrosine phosphatase receptor type C (PTPRC or CD45). J Clin Pathol. 2021 Sep;74(9):548-552

-stimolazione con IL-1 e LPS causa AS di Myd88, coinvolto nella trasduzione di segnale dei TLR

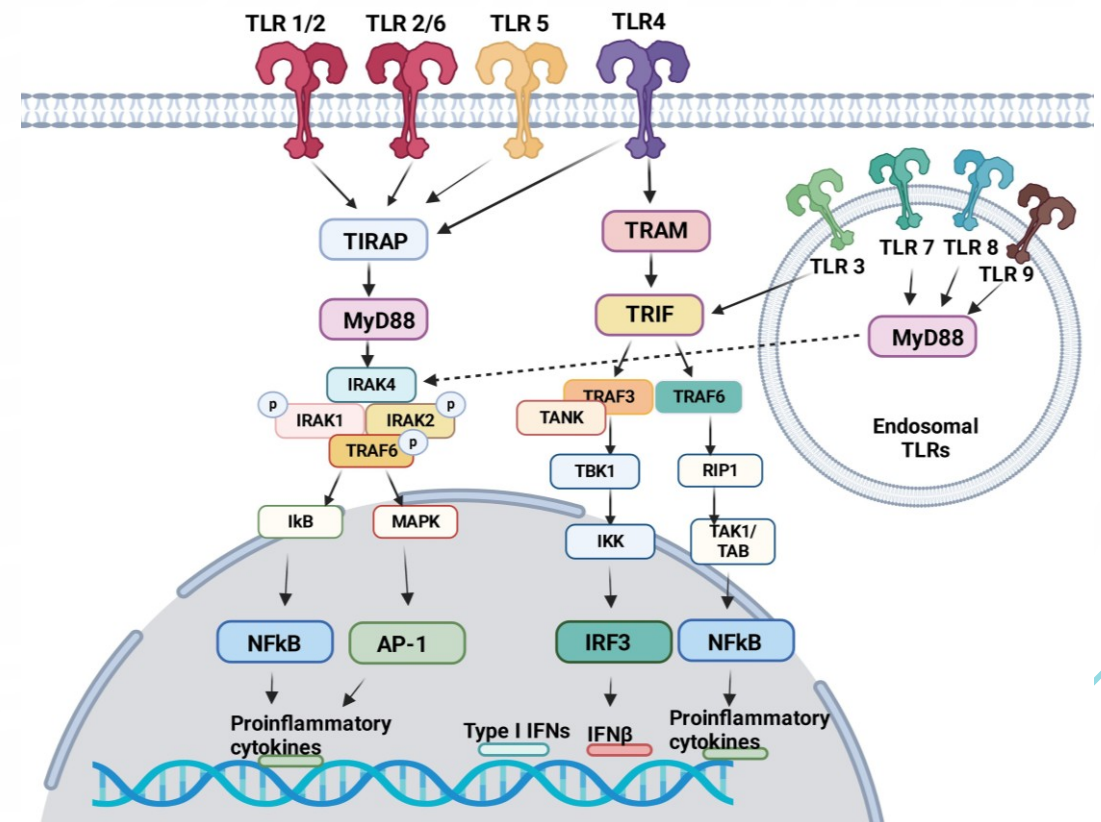


Fig.3: from Alhamdan F, Bayarsaikhan G, Yuki K. Toll-like receptors and integrins crosstalk. Front Immunol. 2024 Jun 10;15:1403764

SPLICING ALTERNATIVO

-AS di XBP1-U nei linfociti B grazie ad IRE1 α :

IRE1 α causa AS, formando XBP1-S che funge da fattore di trascrizione per geni necessari a contrastare lo stress del reticolo endoplasmatico.

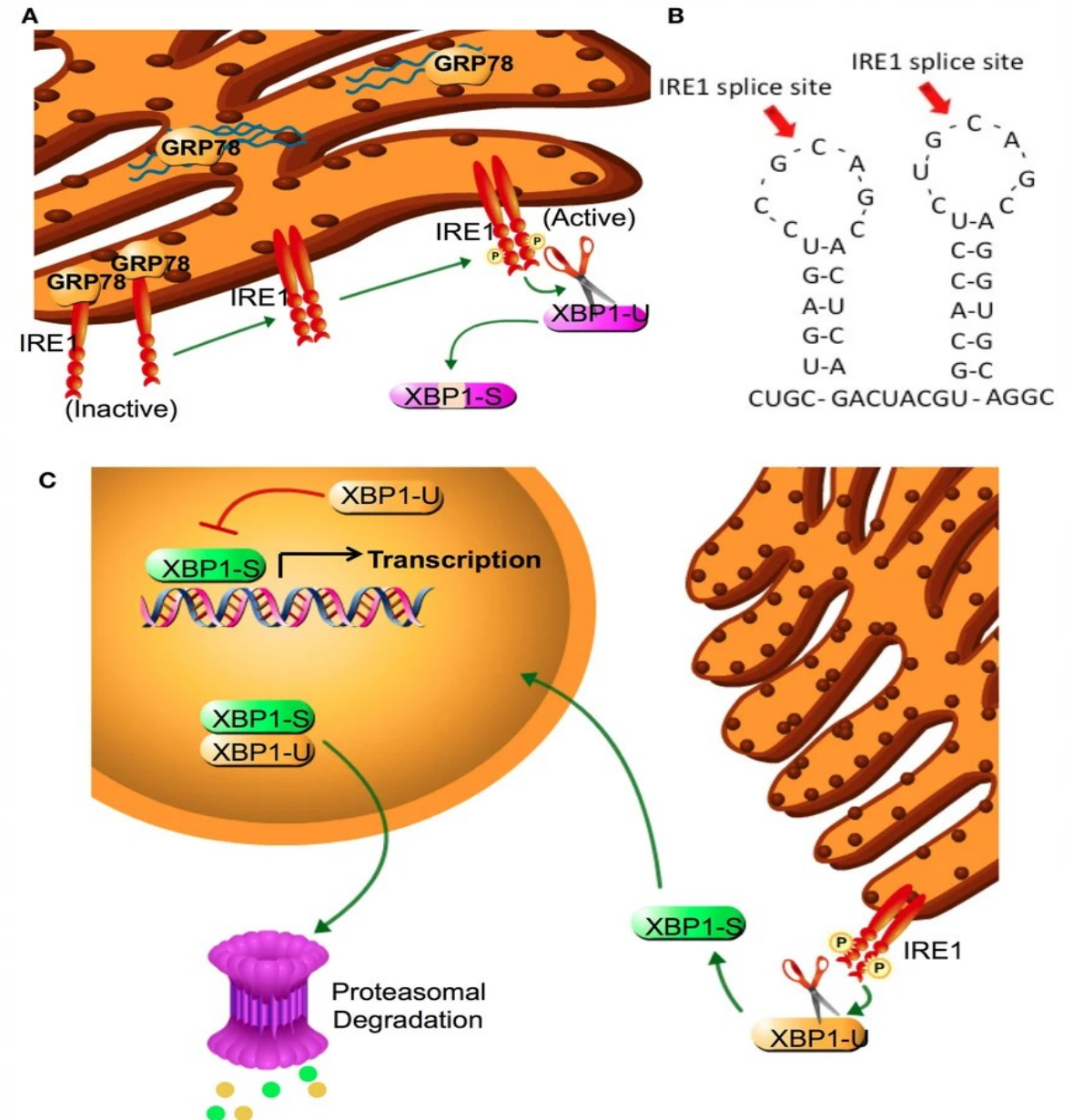


Fig.4 from Clarke R, Cook KL. Unfolding the Role of Stress Response Signaling in Endocrine Resistant Breast Cancers. Front Oncol. 2015 Jun 22;5:140

SPLICING ALTERNATIVO E ZFP318

I linfociti B naive esprimono sia IgM che IgD, mentre quelli attivati solo IgM. In condizioni normali, IgM ed IgD derivano da uno stesso pre-mRNA attraverso splicing alternativo che posiziona il medesimo dominio V(D)J sulle regioni costanti delle catene pesanti di IgM (IGHM) o di IgD (IGHD). L'espressione della proteina ZFP318 va di pari passo col grado di maturità del linfocita, ed influenza la produzione delle due immunoglobuline.

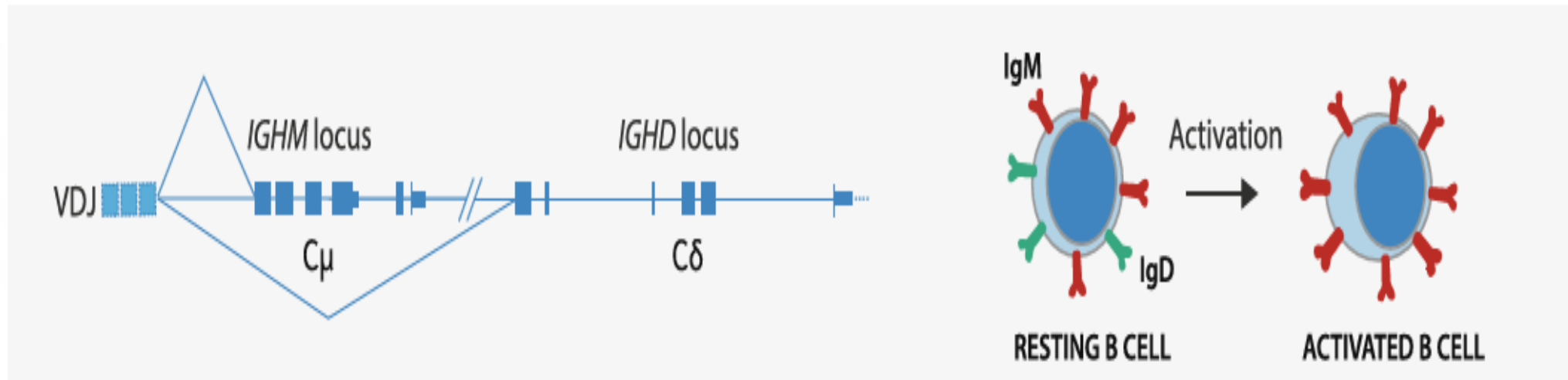
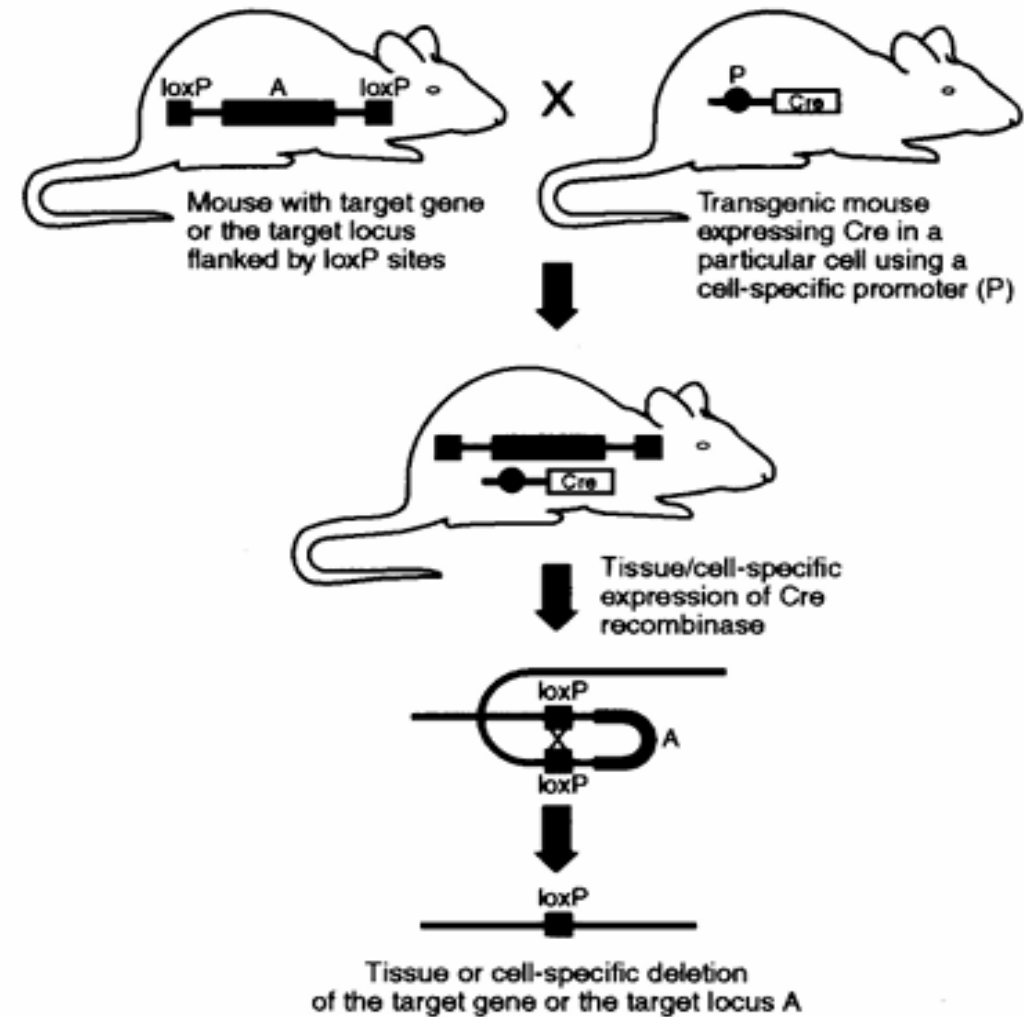


Fig.5 from Negi MS, Soskic B, Legnini I. Regulation of mRNA metabolism in immune cells. FEBS Lett. 2025 Sep;599(18):2571-2581

SPLICING ALTERNATIVO E ZFP318

Per capire il ruolo di ZFP318 è stato creato un modello murino con knock-out condizionale (cKO) di ZFP318 nel comparto ematopoietico usando il sistema Cre-loxp. Le analisi su animali cKO hanno mostrato presenza di IgM ma assenza di IgD e del suo trascritto.

Il locus IGHM/IGHD contiene tre siti di poliadenilazione: i primi due permettono la produzione di due isoforme di IgM, il terzo di IgD **(per produrre IgD tramite AS, i primi due siti devono quindi essere ignorati).**



SPLICING ALTERNATIVO E ZFP318

Dalle analisi si evince che l'assenza di IgD in cKO è collegata all'uso preferenziale del sito di poliadenilazione presente nell'ultimo esone di IGHM, impedendo così la sintesi dell'intero pre-mRNA. Questo implica che ZFP318 funzioni bloccando il riconoscimento di tale sito, permettendo la produzione del pre-mRNA per intero (che verrà poi sottoposto ad AS).

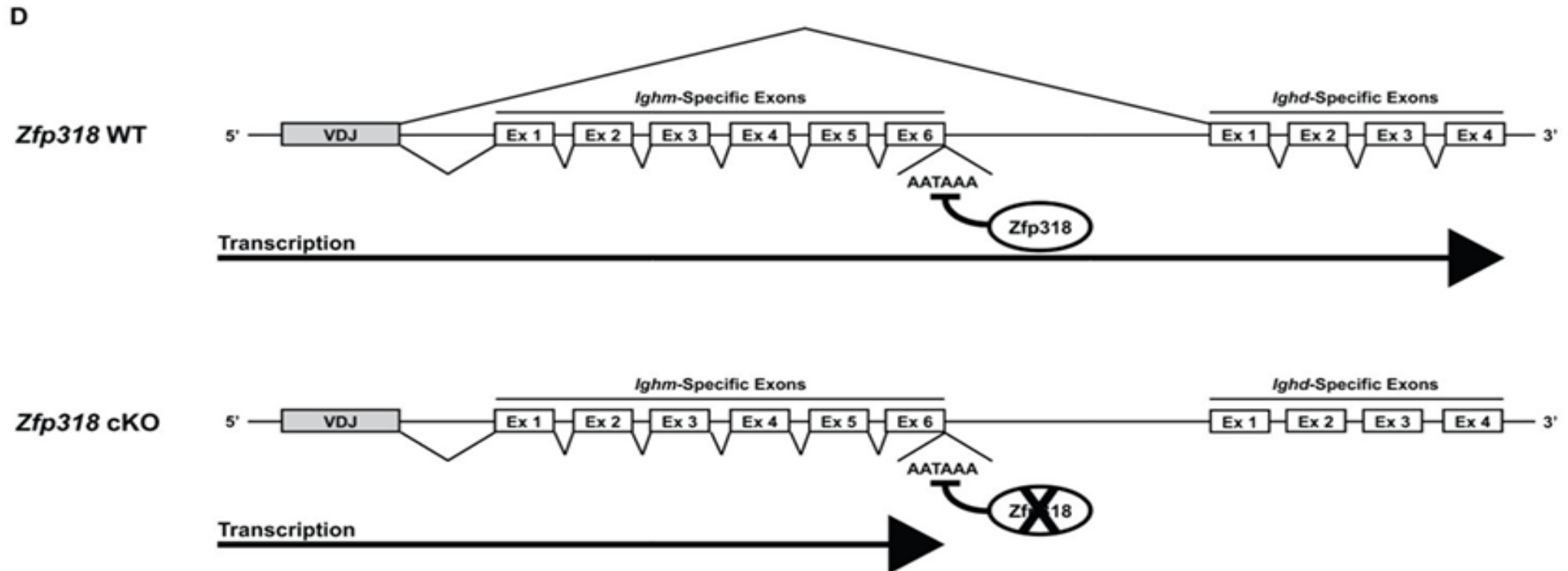


Fig. 7 from Pioli PD, Debnath I, Weis JJ, Weis JH. Zfp318 regulates IgD expression by abrogating transcription termination within the Ighm/Ighd locus. J Immunol. 2014 Sep 1;193(5):2546-53

POLIADENILAZIONE ALTERNATIVA

-APA della catena pesante di IgM (IGHM) nei linfociti B: la scelta del sito di poliadenilazione prossimale nella catena pesante degli anticorpi permette la produzione di IgM in isoforma secretoria (linfociti attivati), mentre la scelta del sito distale consente la produzione di IgM associata alla membrana (linfociti a riposo).

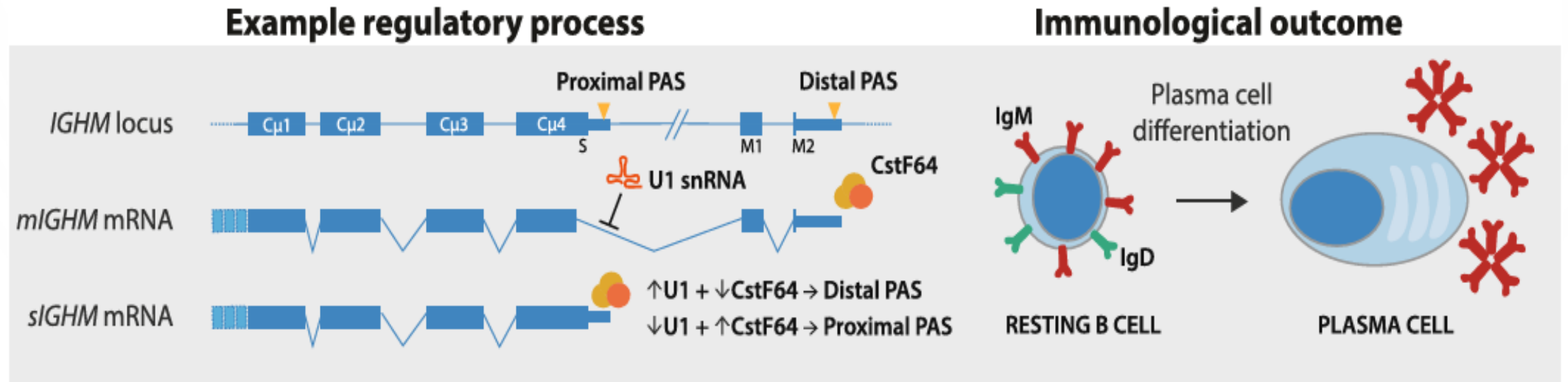


Fig.8 from Negi MS, Soskic B, Legnini I. Regulation of mRNA metabolism in immune cells. FEBS Lett. 2025 Sep;599(18):2571-2581

DEGRADAZIONE DELL' MRNA

-ruolo di BTG1 e BTG2 nella degradazione dell'mRNA:

BTG1 e BTG2 sono due RBP che vanno a legarsi al 3' del messaggero per reclutare CCR4/NOT o PAN2/PAN3. L'assenza di BTG1 e BTG2 causa una deadenilazione più lenta, quindi una maggiore presenza della proteina del messaggero e l'attivazione del linfocita.

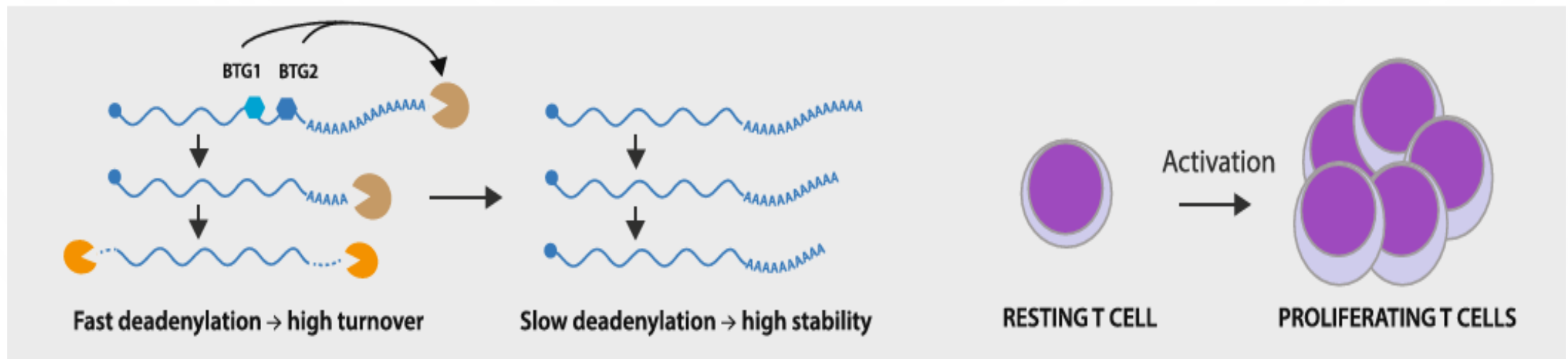


Fig.9 from Negi MS, Soskic B, Legnini I. Regulation of mRNA metabolism in immune cells. FEBS Lett. 2025 Sep;599(18):2571-2581

DEGRADAZIONE DELL' MRNA

-l'aggiunta di un gruppo metile all'adenina in posizione n6 dell'mRNA (m6A) da parte della metiltransferasi METTL3 viene letta da una serie di proteine che vanno poi a reclutare CCR4/NOT

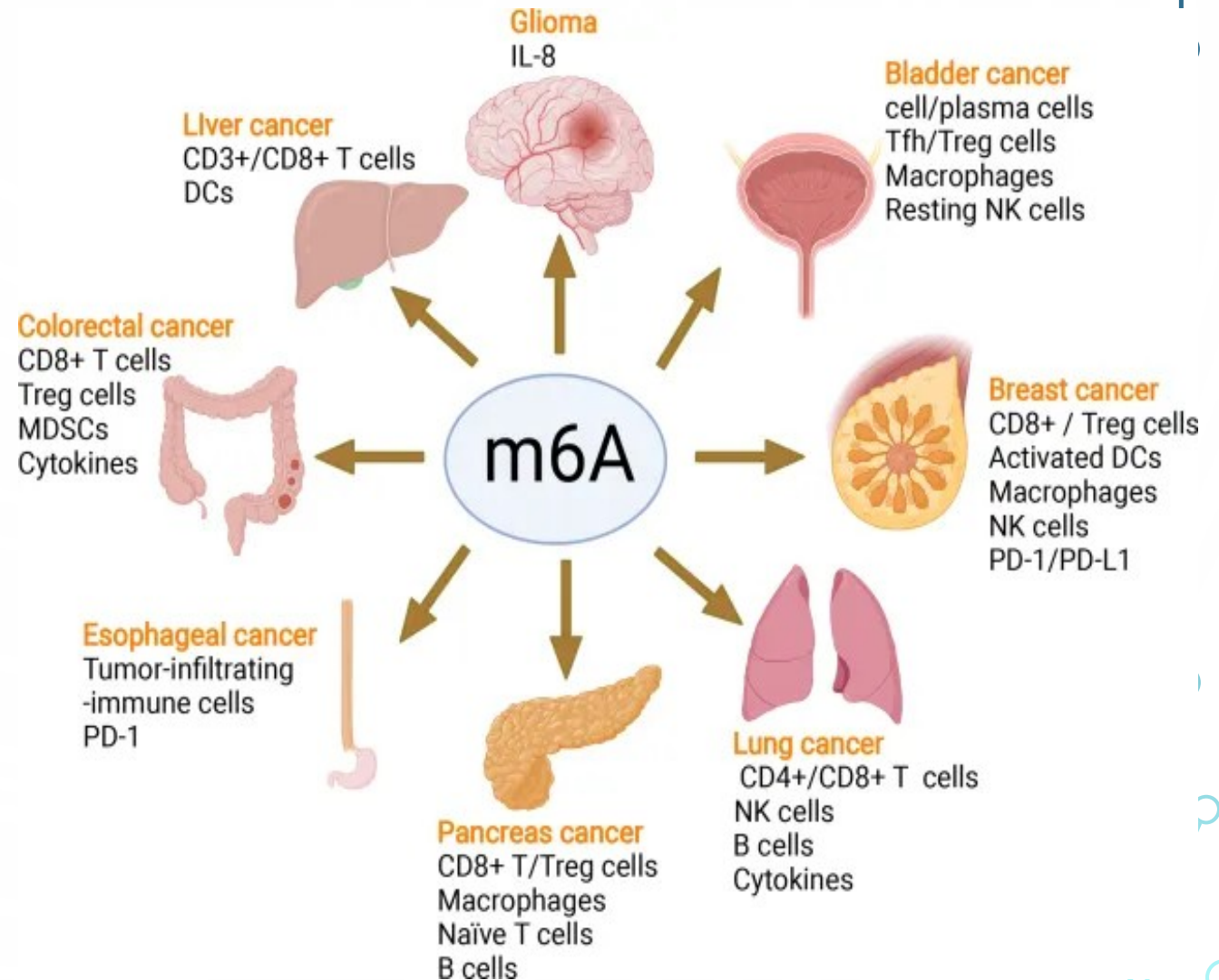


Fig.10 from Liu H, Zheng J, Liao A. The regulation and potential roles of m6A modifications in early embryonic development and immune tolerance at the maternal-fetal interface. Front Immunol. 2022 Sep 26;13:988130

DEGRADAZIONE DELL'MRNA

-enzimi come TENT5, che è una PAP citoplasmatica, permettono di controbilanciare la degradazione dell'mRNA, aumentando quindi la loro stabilità e traduzione. Un esempio è stato osservato nei vaccini a mRNA di Moderna e BioNTech contro SARS-CoV2

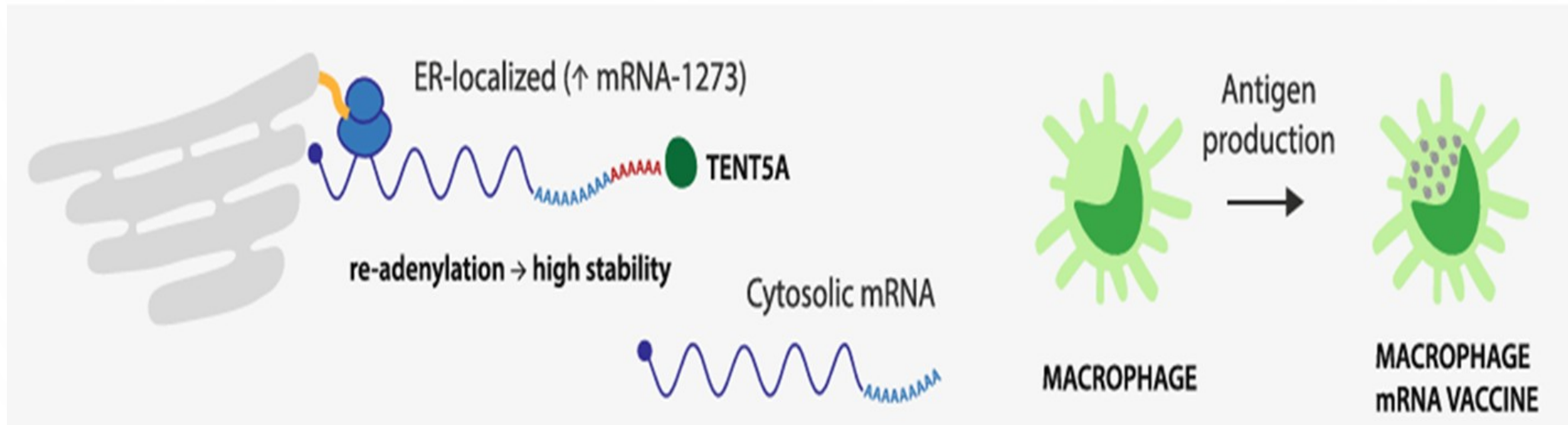


Fig.11 from Negi MS, Soskic B, Legnini I. Regulation of mRNA metabolism in immune cells. FEBS Lett. 2025 Sep;599(18):2571-2581

CONCLUSIONI

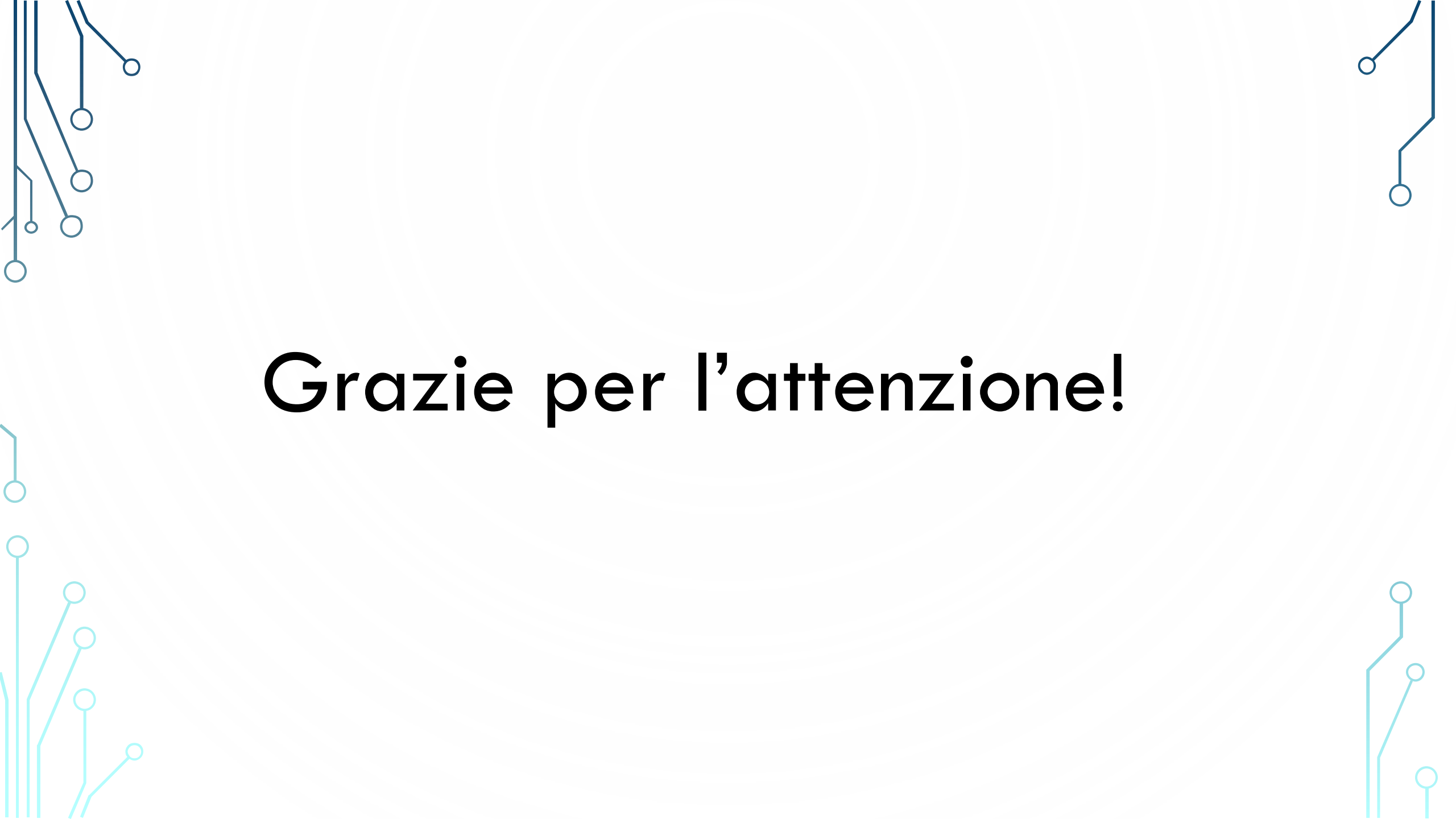
- i meccanismi di regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica (splicing alternativo, poliadenilazione alternativa, degradazione dell'mRNA) sono fortemente interconnessi e si influenzano vicendevolmente, più di quanto ritenuto in precedenza
- l'esito di tali processi è specifico in base al contesto
- meccanismi ampiamente sfruttati dal sistema immunitario, ma non si è certi delle motivazioni
- vista la complessa interazione fra componenti in cis, in trans, e modificazioni dell'RNA, è evidente la necessità di ulteriori studi e di nuovi approcci sistemici per comprendere tali fenomeni
- possibilità terapeutiche

IN SINTESI

Uno dei meccanismi fondamentali che permette l'attivazione delle cellule immunitarie coinvolge il riconoscimento dei patogeni da parte dei recettori, i quali avviano una cascata di segnali che porta all'attivazione di fattori di trascrizione e alla regolazione di migliaia di geni. Tuttavia, questo tipo di risposta può essere lenta, pertanto, le cellule immunitarie fanno affidamento anche su meccanismi post-trascrizionali: studi recenti mostrano infatti una forte prevalenza di tali processi in cellule immunitarie rispetto ad altri sistemi. Dei meccanismi post-trascrizionali fanno parte lo splicing alternativo (AS), la poliadenilazione alternativa (APA) e la degradazione dell'mRNA. Un'errata regolazione dell'mRNA causa suscettibilità ad infezione, infiammazione ed immunodeficienza, dunque la comprensione di tali processi può permettere di trovare nuovi ed efficienti approcci terapeutici per questi disturbi. Come dimostrano ricerche recenti, i diversi passaggi del metabolismo dell'mRNA si influenzano reciprocamente, con eventi alternativi in uno step che influenzano direttamente gli altri; come nel caso di ZFP318, che regolando la terminazione della trascrizione del locus IGHM/IGHD (tramite poliadenilazione alternativa), influenza poi indirettamente lo splicing alternativo di tale mRNA. Questi meccanismi permettono di regolare finemente e velocemente l'espressione genica, e si ipotizza che siano molto prominenti nel sistema immunitario proprio per la necessità di queste cellule di passare rapidamente da uno stato quiescente ad uno proliferativo. Inoltre, vedendo il ruolo della poliadenilazione alternativa nella produzione di IGHM, si può supporre che questi meccanismi si siano evoluti per ampliare la capacità funzionale delle risposte immunitarie: difatti l'APA consente allo stesso gene IgH di produrre sia il recettore che l'anticorpo. Poiché non si è ancora capito a fondo il perché i meccanismi post-trascrizionali siano fortemente sfruttati dal sistema immunitario rispetto ad altri tessuti, e poiché il ruolo di tali meccanismi è altamente specifico in base al contesto, occorrono nuovi approcci sperimentali e teorici per comprendere pienamente il ruolo del metabolismo dell'mRNA nel sistema immunitario.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- <https://www.msdmanuals.com/it/casa/disturbi-immunitari/biologia-del-sistema-immunitario/panoramica-sul-sistema-immunitario>
- <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/allergologia-e-immunologia/biologia-del-sistema-immunitario/panoramica-sul-sistema-immunitario>
- Amaldi F, Benedetti P, Pesole G, Plevani P. "Biologia Molecolare", Casa Editrice Ambrosiana.
- Negi MS, Soskic B, Legnini I. Regulation of mRNA metabolism in immune cells. FEBS Lett. 2025 Sep;599(18):2571-2581
- Pioli PD, Debnath I, Weis JJ, Weis JH. Zfp318 regulates IgD expression by abrogating transcription termination within the Ighm/Ighd locus. J Immunol. 2014 Sep 1;193(5):2546-53
- Enders A, Short A, Miosge LA, Bergmann H, Sontani Y, Bertram EM, Whittle B, Balakishnan B, Yoshida K, Sjollem G, Field MA, Andrews TD, Hagiwara H, Goodnow CC. Zinc-finger protein ZFP318 is essential for expression of IgD, the alternatively spliced Igh product made by mature B lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 Mar 25;111(12):4513-8
- Georgiades P, Ogilvy S, Duval H, Licence DR, Charnock-Jones DS, Smith SK, Print CG. VavCre transgenic mice: a tool for mutagenesis in hematopoietic and endothelial lineages. Genesis. 2002 Dec;34(4):251-6
- Ray MK, Fagan SP, Brunicardi FC. The Cre-loxP system: a versatile tool for targeting genes in a cell- and stage-specific manner. Cell Transplant. 2000 Nov-Dec;9(6):805-15
- Al Barashdi MA, Ali A, McMullin MF, Mills K. Protein tyrosine phosphatase receptor type C (PTPRC or CD45). J Clin Pathol. 2021 Sep;74(9):548-552
- Clarke R, Cook KL. Unfolding the Role of Stress Response Signaling in Endocrine Resistant Breast Cancers. Front Oncol. 2015 Jun 22;5:140
- Liu H, Zheng J, Liao A. The regulation and potential roles of m6A modifications in early embryonic development and immune tolerance at the maternal-fetal interface. Front Immunol. 2022 Sep 26;13:988130
- Alhamdan F, Bayarsaikhan G, Yuki K. Toll-like receptors and integrins crosstalk. Front Immunol. 2024 Jun 10;15:1403764

The image features a light blue background with a subtle, repeating pattern of stylized circuit traces. These traces are composed of thin lines and small circles, resembling a network or data flow. The pattern is most prominent in the corners, where it forms a border-like effect. The central text is a large, bold, black sans-serif font that reads "Grazie per l'attenzione!".

Grazie per l'attenzione!