



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**  
Corso di Laurea in Scienze Biologiche

**CONTROLLO TRADUZIONALE NEL CANCRO**  
**TRANSLATIONAL CONTROL IN CANCER**

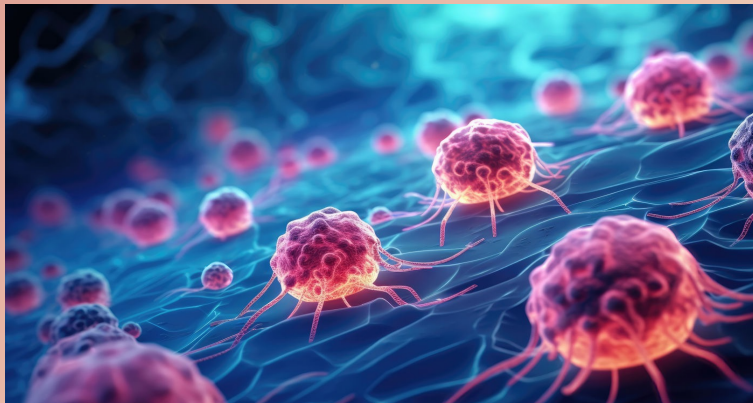
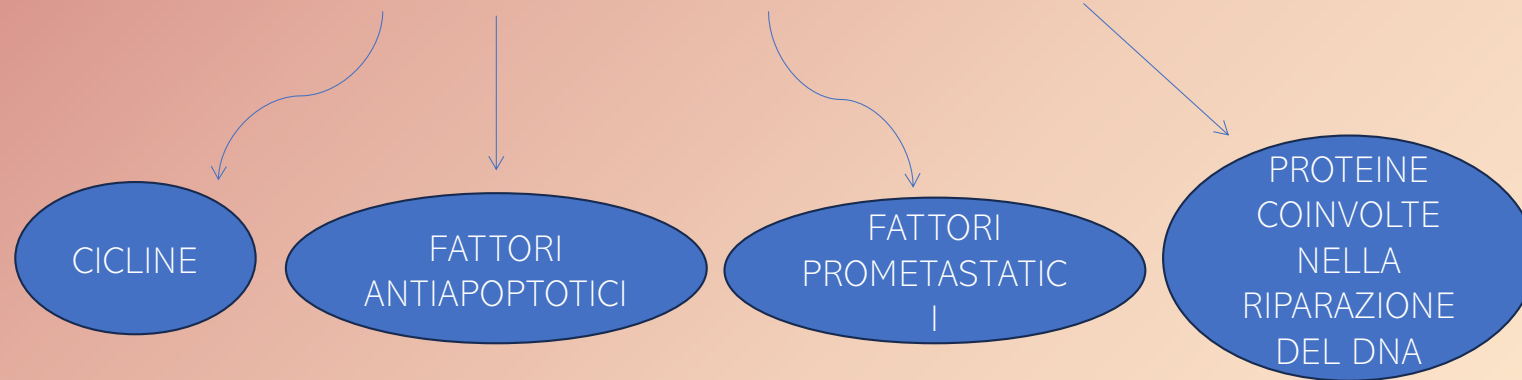
Docente Referente  
Chiar.ma Prof.ssa  
Anna La Teana

Tesi di Laurea di:  
Ricci Simona Anna

A.A 2022/2023

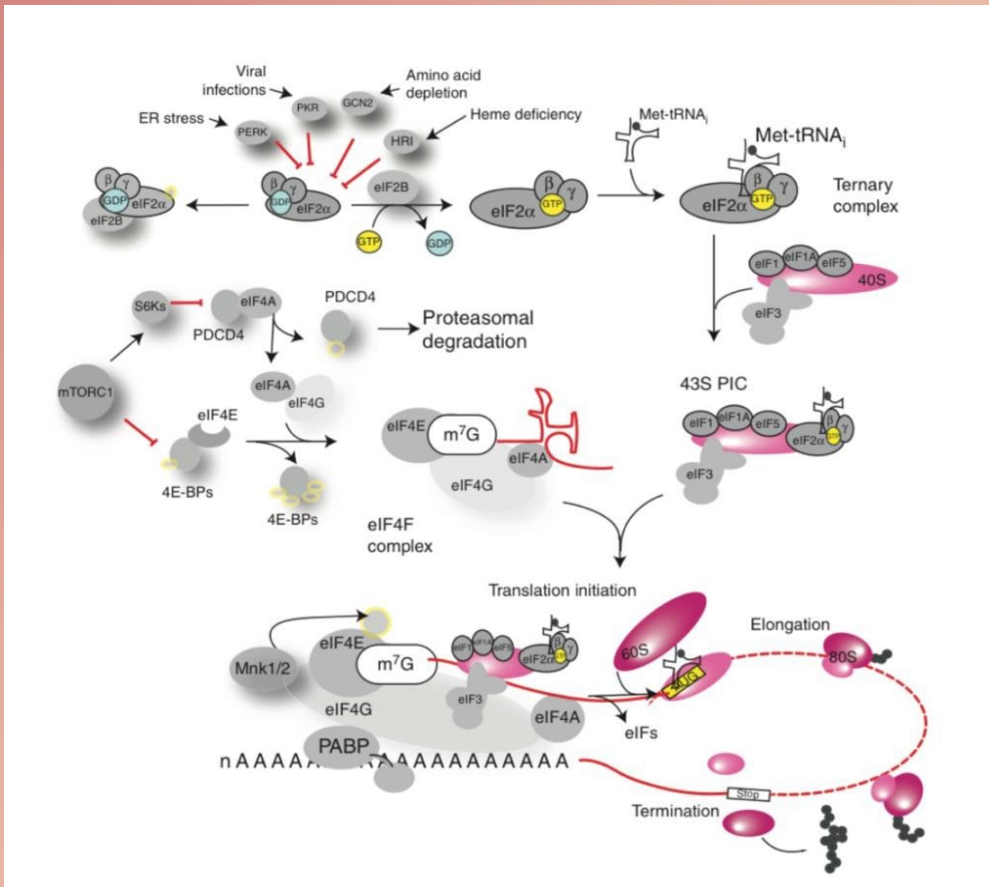
# L'IMPORTANZA DEL CONTROLLO DELLA TRADUZIONE NEL CANCRO

## FATTORI CHE PROMUOVONO IL CANCRO:



le cellule tumorali deviano il meccanismo di traduzione per la loro proliferazione, sopravvivenza e metastasi .

# AVVIO DELLA TRADUZIONE:



L'anticodone del tRNA iniziatore (Metionil-tRNA) si accoppia con il codone di inizio.



Fase di allungamento



TC: eIF2 alfa, beta e gamma, GTP e Met-tRNA.



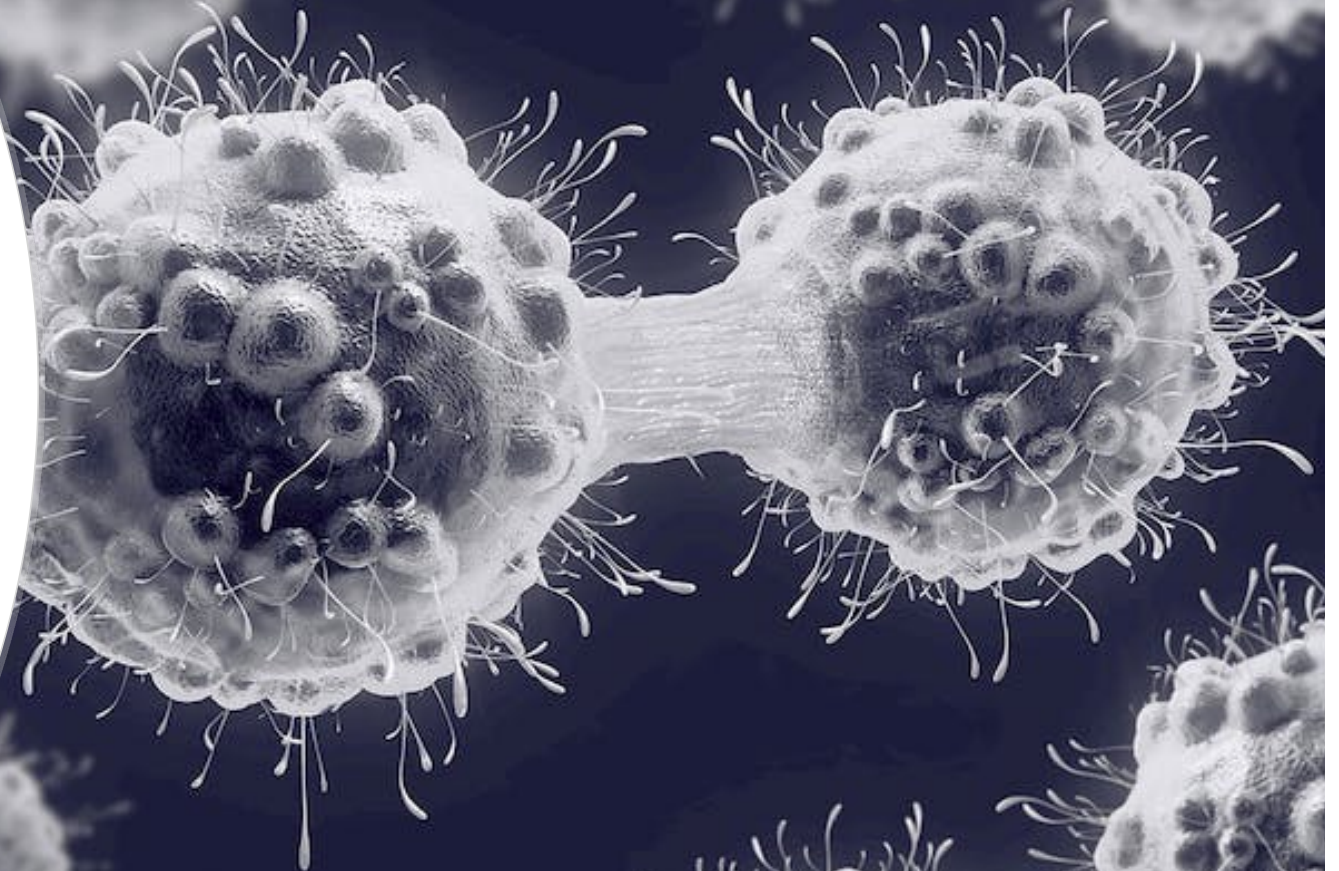
Fosforilazione eIF2α dalla chinasi PKR



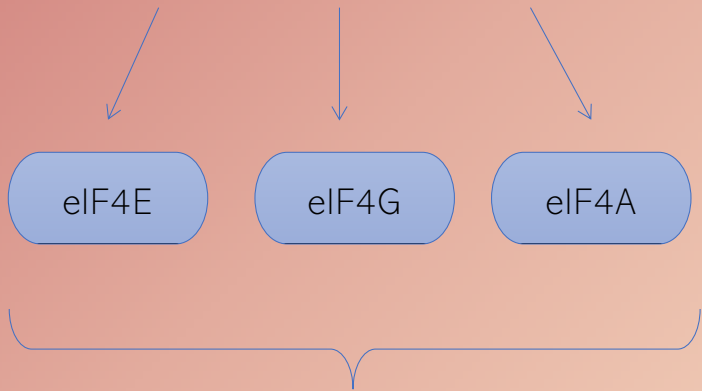
Inibizione di sintesi proteica globale

## I meccanismi di deregolazione e traduzione selettiva dell'mRNA nel cancro

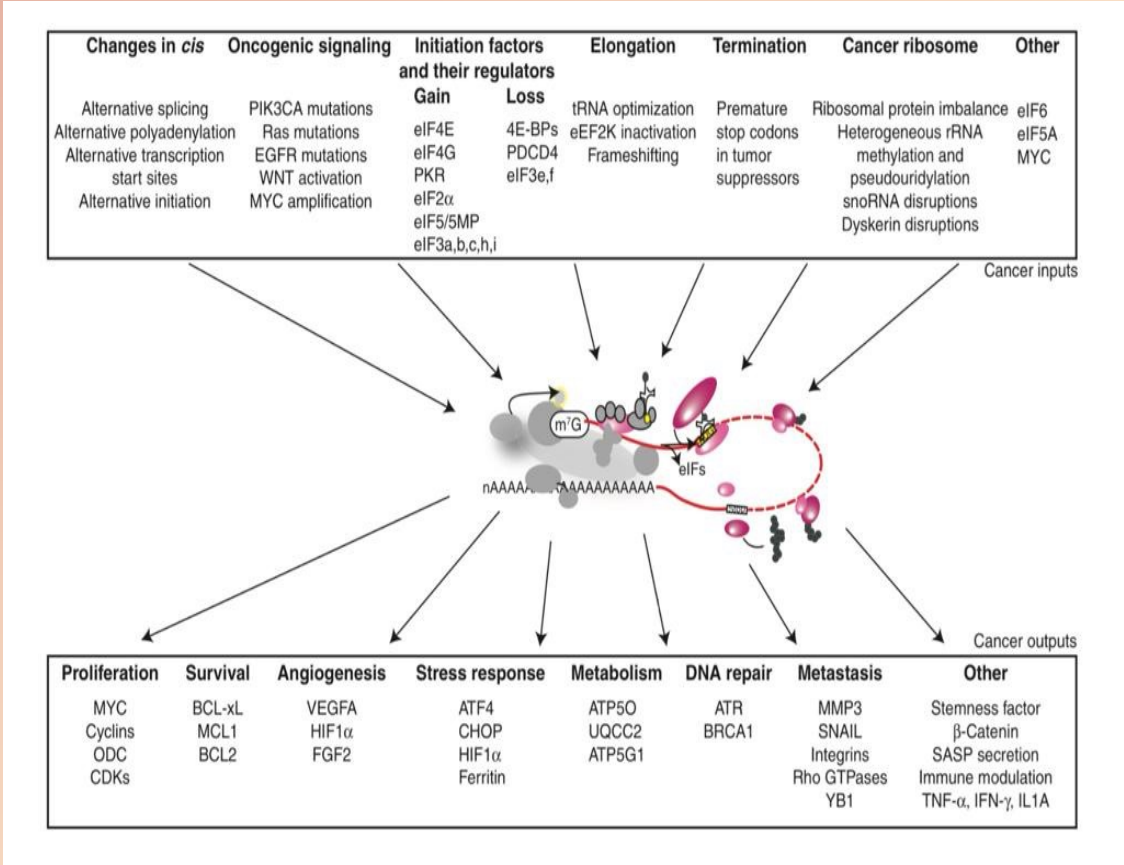
- La fase di inizio della traduzione è stato il primo meccanismo identificato a descrivere come le cellule tumorali deregolano la traduzione, mostrato ad esempio dal fattore di inizio eucariotico sovraespresso **eIF4E**; come anche altri fattori di inizio erano sovraespressi nei tumori umani.



# COMPLESSO eIF4F:



Tutte e tre le proteine possono essere deregolate nelle cellule tumorali, è stato dimostrato che i loro loci genomici sono amplificati nei tumori umani e sono bersagli dell'oncoproteina MYC.

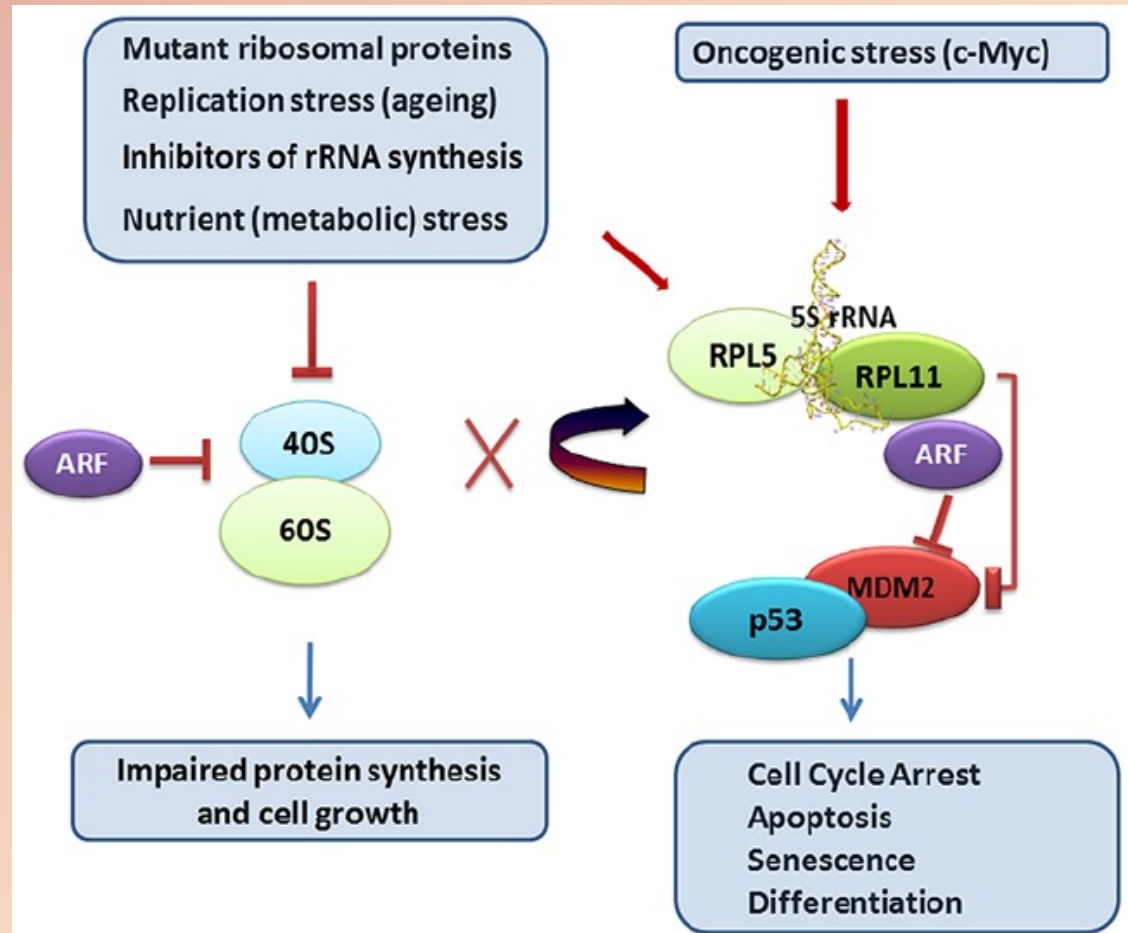


Downloaded from <http://cshperspectives.cshlp.org/> on November 7, 2022 - Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press

# LE «RIBOSOMOPATIE»

Si verificano variazioni nella composizione delle proteine ribosomiali e nell'rRNA.

Un complesso subribosomiale, composto da rRNA 5S e dalle proteine ribosomiali RPL5 e RPL11, è coinvolto nella stabilizzazione di p53, influenzando l'arresto del ciclo cellulare e contribuendo potenzialmente alla predisposizione al cancro associata alle ribosomopatie.



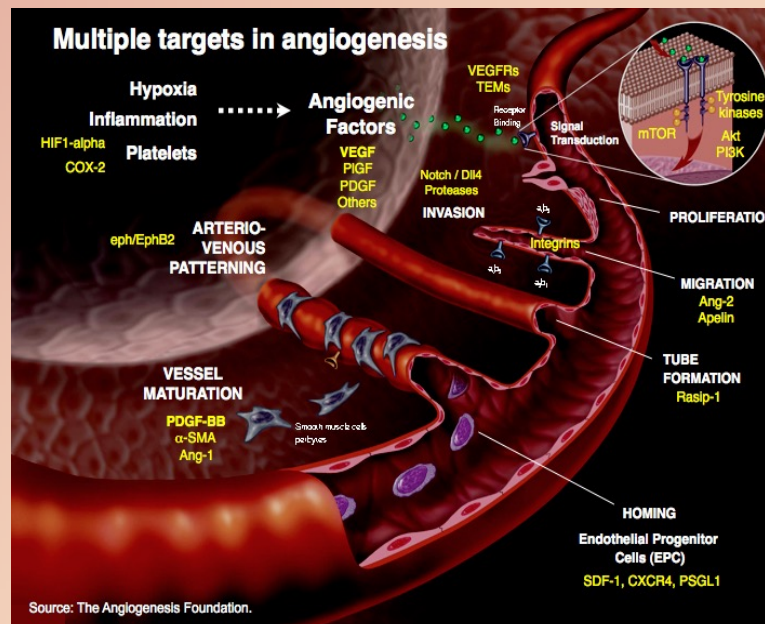
# TRA I VANTAGGI ONCOGENICI SELETTIVI DELLA TRADUZIONE DEREGOLATA DISTINGUIAMO:

## 1. PROLIFERAZIONE E APOPTOSI

Sono regolati dalla traduzione.

## 2. ANGIOGENESI

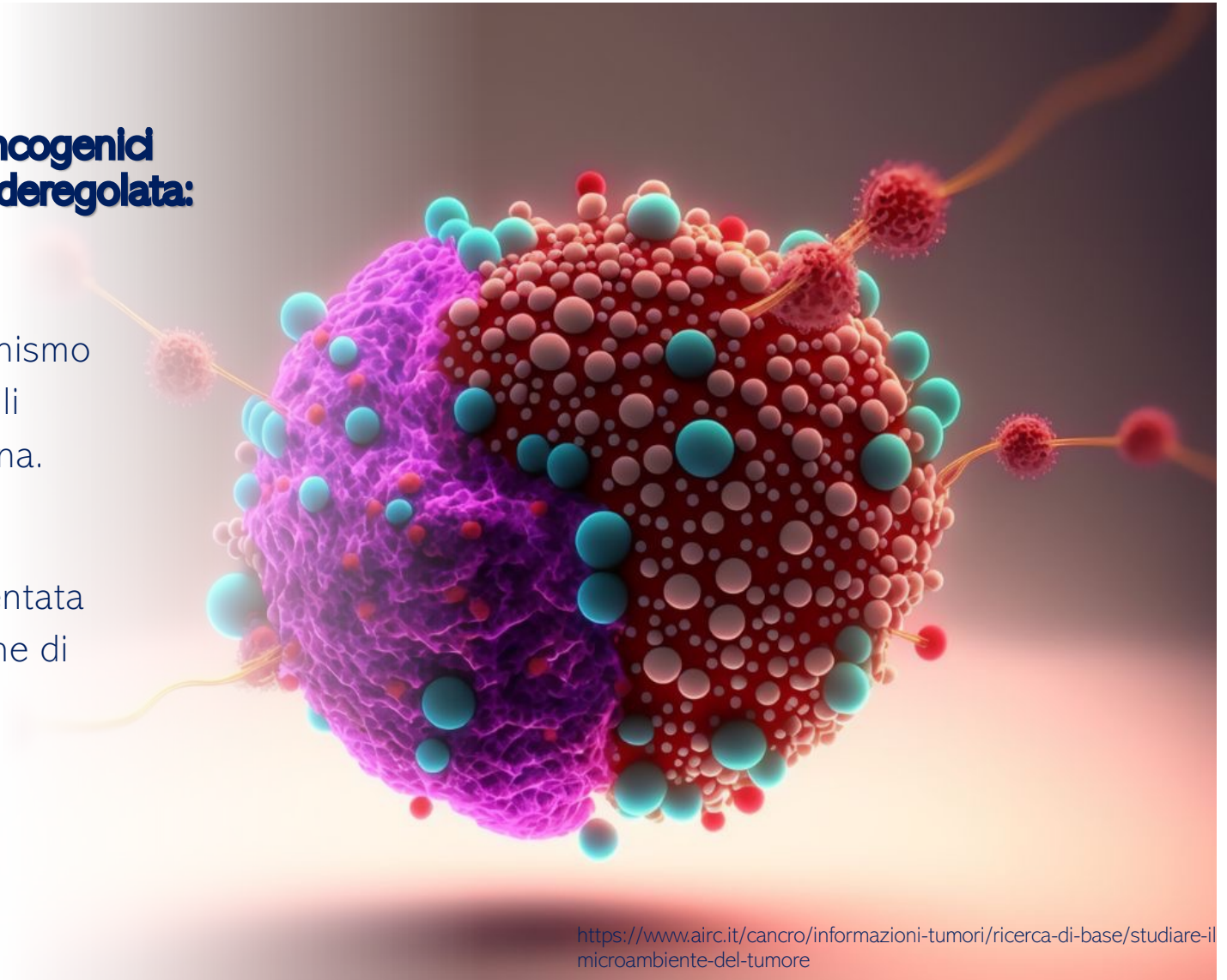
Gli mRNA di VEGFA e HIF1 $\alpha$ , cruciali per l'angiogenesi.



Etichette: Appunti Patologia e Fisiopatologia generale Riassunti.

## **Ci sono ulteriori vantaggi oncogenici emergenti dalla traduzione deregolata:**

- Le componenti del meccanismo di traduzione sono sensibili all'ossidazione della cisteina.
- La traduzione deregolamentata può agevolare l'espressione di proteine coinvolte nella riparazione del DNA.



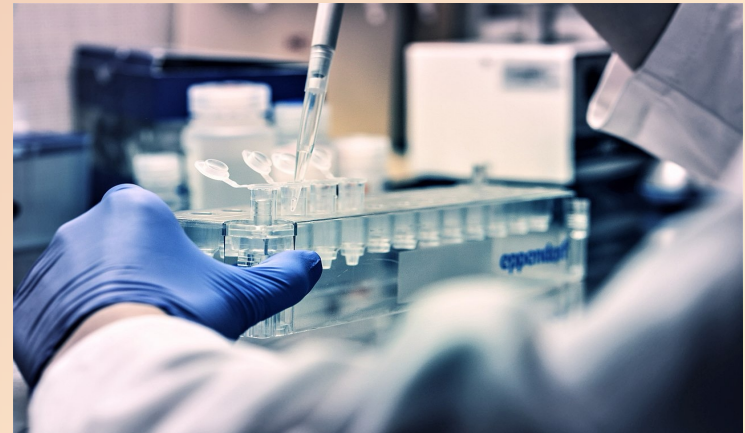


# CONCLUSIONI

Le conclusioni tratte da questo studio fanno riferimento a riflessioni sugli straordinari meccanismi di controllo traduzionale manipolati nella biologia del cancro che aprono porte promettenti per interventi terapeutici. L'interessante prospettiva di ottenere benefici mirando alla traduzione, sia nel compartimento tumorale che in quello immunitario, come dimostrato dagli inibitori MNK, promette di migliorare la prognosi dei pazienti.



<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/lotta-al-cancro-tutti-i-successi-dal-1900-ad-oggi>



<https://www.healthdesk.it/scenari/cancro-149-centri-ricerca-italia-pi-met-nord>



# RIEPILOGO

Il testo esamina approfonditamente la regolazione della traduzione degli mRNA nelle cellule tumorali e il suo ruolo nei processi chiave della biologia del cancro. Si discute come le cellule tumorali manipolino la traduzione per favorire la proliferazione, la sopravvivenza, la metastasi e la resistenza ai danni al DNA. Vengono esplorati diversi meccanismi di deregolazione della traduzione, inclusi quelli legati a eIF2, eIF4F, eIF3, nonché variazioni nella composizione ribosomiale. Si menziona anche l'idea di "ribosomi tumorali" che potrebbero influenzare selettivamente la traduzione di mRNA oncogenici. Il testo evidenzia l'importanza della traduzione nella regolazione della proliferazione e sopravvivenza cellulare, l'angiogenesi tumorale e la risposta alle specie reattive dell'ossigeno. Le conclusioni suggeriscono che l'obiettivo terapeutico della traduzione, come dimostrato dagli inibitori MNK, potrebbe portare a progressi significativi nella terapia contro il cancro, aprendo la strada a ulteriori ricerche su nuovi approcci e combinazioni terapeutiche.

# BIBLIOGRAFIA

- Protein Synthesis and Translational Control: A W.B. Hershey, et al. Soroush Tahmasebi, Nahum Sonenberg, John Principles of Translational Control Michael B. Mathews John W.B. Hershey, Nahum Sonenberg and Disease Translational Control in the Brain in Health and Wayne S. Sossin and Mauro Costa-Mattioli The Epitranscriptome in Translation Regulation Rechavi, et al. Eyal Peer, Sharon Moshitch-Moshkovitz, Gideon Pathways in Translational Control Phosphorylation and Signal Transduction Christopher G. Proud Translational Control in Cancer Ruggiero, et al. Nathaniel Robichaud, Nahum Sonenberg, Davide Transitions Translational Control during Developmental Felipe Karam Teixeira and Ruth Lehmann RNAs in Translation Roles of Long Noncoding RNAs and Circular Marina Chekulaeva and Nikolaus Rajewsky Translational Control Stress Granules and Processing Bodies in Pavel Ivanov, Nancy Kedersha and Paul Anderson Ribosome Profiling: Global Views of Translation Jonathan S. Weissman Nicholas T. Ingolia, Jeffrey A. Hussmann and Translation in Single Cells Fluorescence Imaging Methods to Investigate Jeetayu Biswas, Yang Liu, Robert H. Singer, et al. Noncanonical Translation Initiation in Eukaryotes Thaddaeus Kwan and Sunnie R. Thompson Translational Control in Virus-Infected Cells Michael B. Mathews, et al. Noam Stern-Ginossar, Sunnie R. Thompson, Gene Silencing Mechanistic Insights into MicroRNA-Mediated Thomas F. Duchaine and Marc R. Fabian Translation Ends Nonsense-Mediated mRNA Decay Begins Where Evangelos D. Karousis and Oliver Mühlemann Translation Toward a Kinetic Understanding of Eukaryotic Masaaki Sokabe and Christopher S. Fraser.