

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



CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

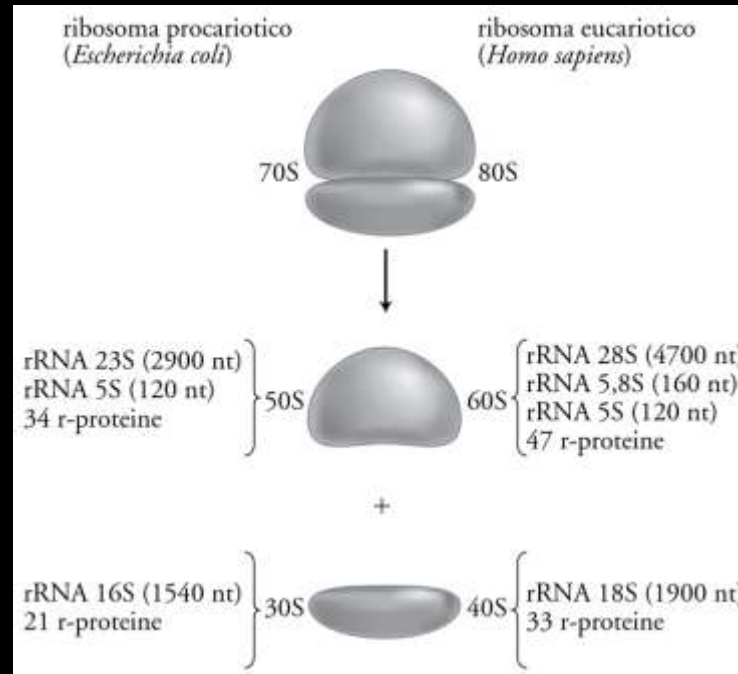
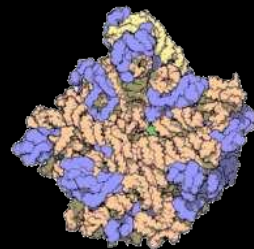
Biogenesi dei ribosomi : un processo centrale nel cancro. Dalla formazione delle metastasi alla resistenza alle terapie.

Ribosome biogenesis : a central player in cancer metastasis and therapeutic resistance

Tesi di laurea di : Mengassini Ludovica
Docente referente : La Teana Anna

Anno accademico:
2021/2022

RIBOSOMI



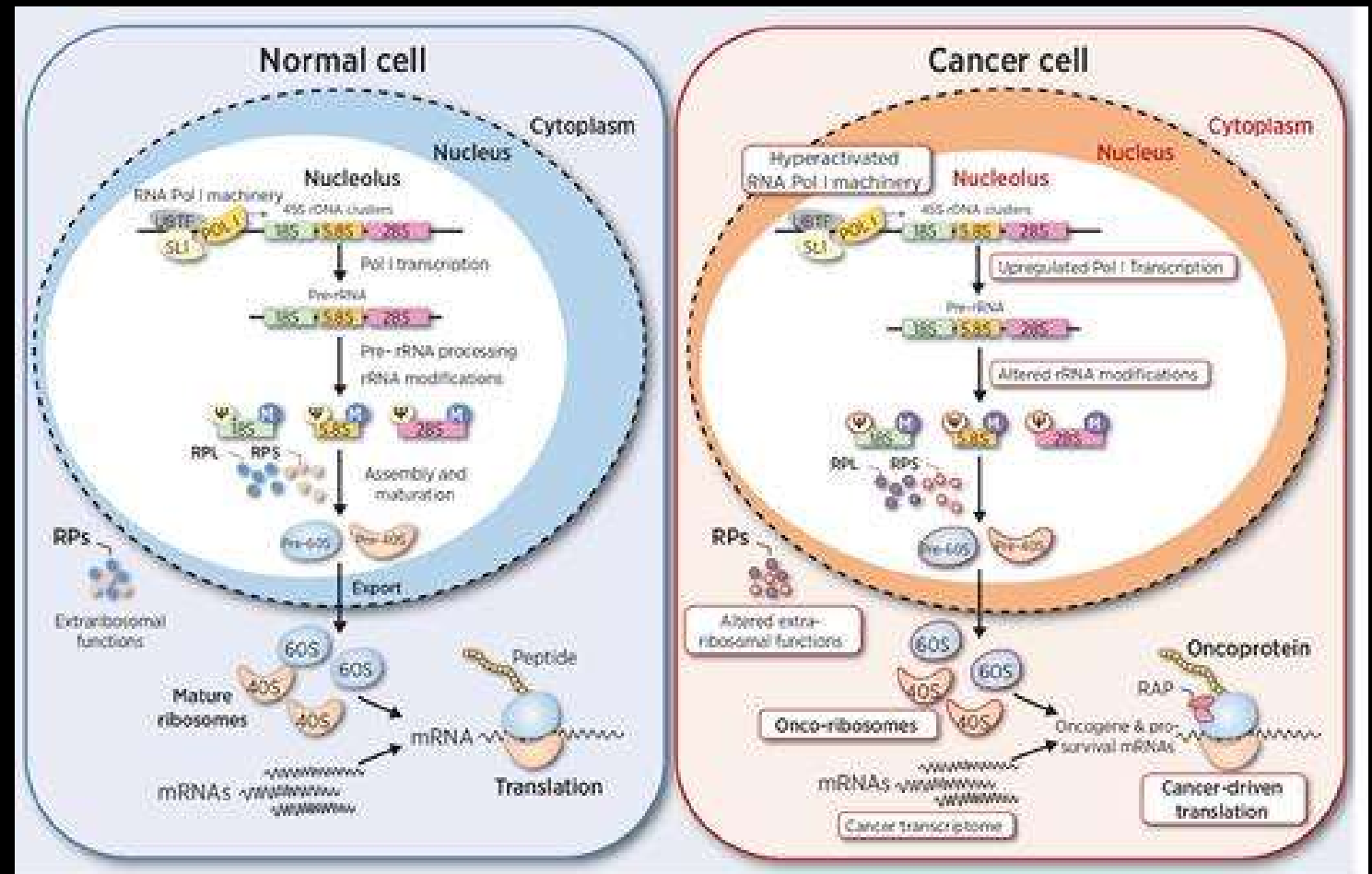
- Che cosa sono ?
- Dove nascono ?
- Qual è la loro funzione ?
- Cosa comporta l'alterazione della loro via costitutiva ?

Via perturbativa :

- Crescita e moltiplicazione cellulare anormale
- Sintomo di una aumentata sintesi proteica e di una traduzione iperattiva
- Correlazione conseguente e necessaria :

↓
BIOGENESI RIBOSOMIALE IPERATTIVA

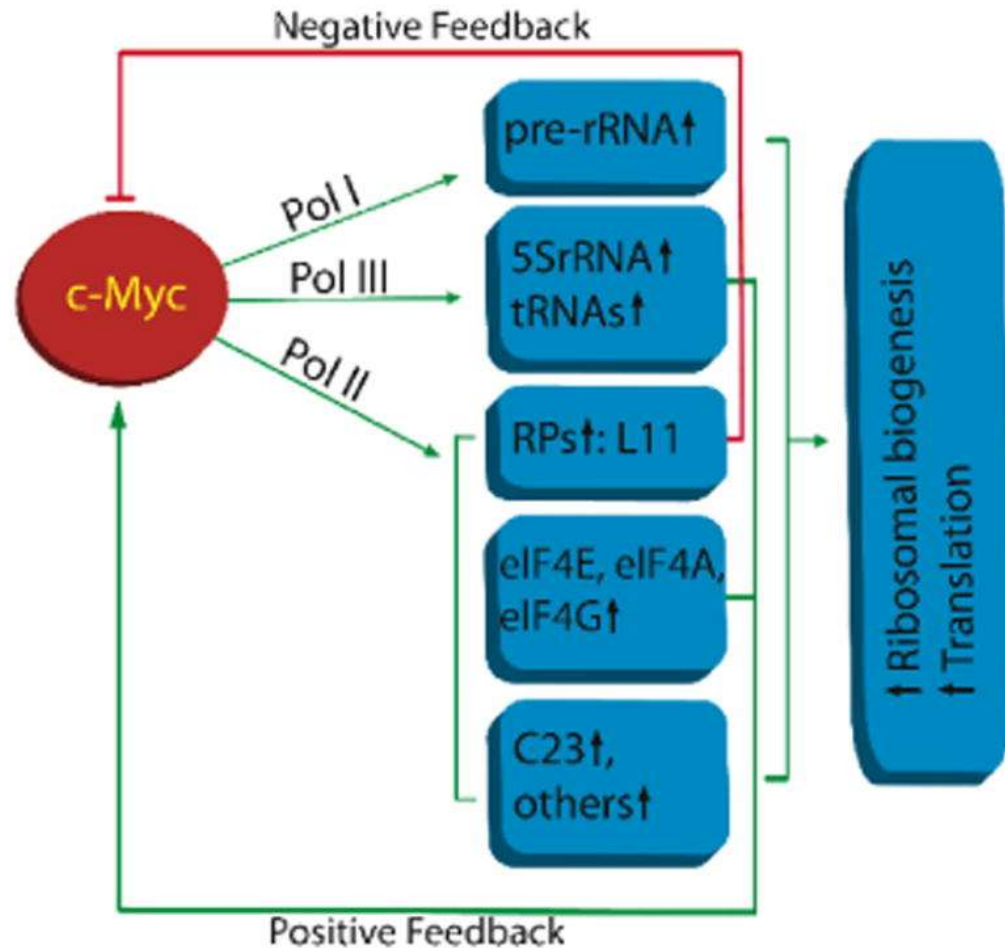
↳ classe emergente : « **onco-ribosomi** »



- Evidenza di corrispondenza tra la disregolazione della biogenesi dei ribosomi e la tumorigenesi.
- Il fattore di trascrizione oncogenico **c-Myc** :
- aumenta la sintesi proteica
- promuove la capacità trascrizionale, modulando l'espressione di molti geni.



- **QUALI ?** Quelli impiegati nella **BIOGENESI DEI RIBOSOMI**.

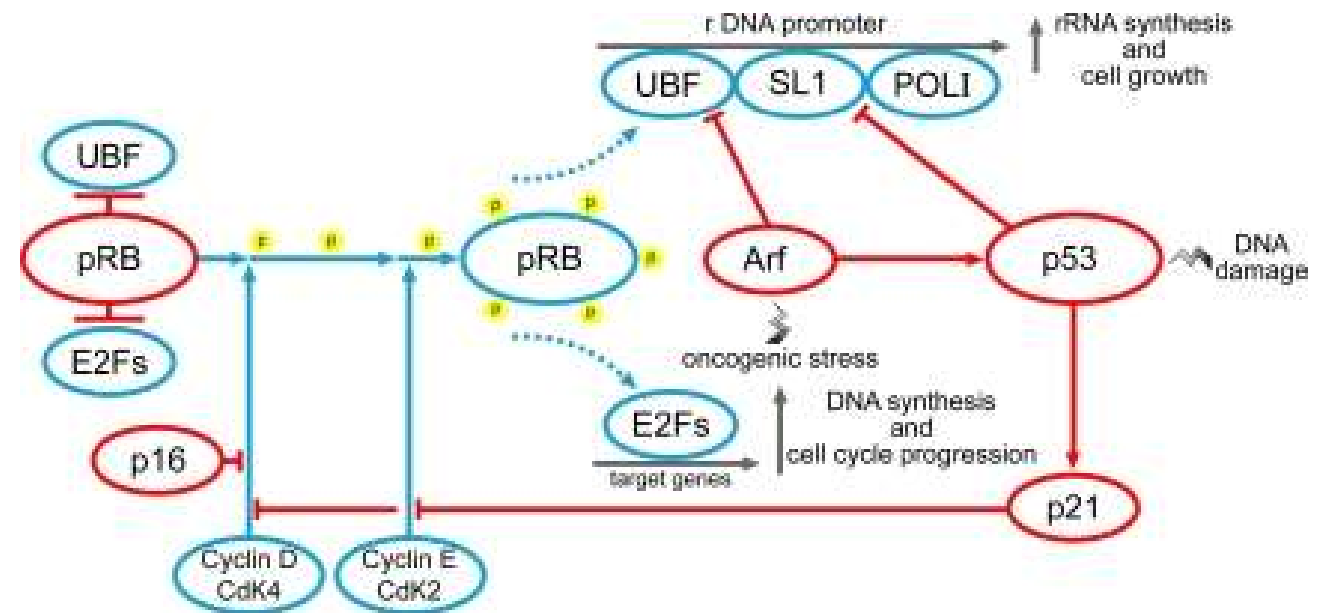


- Le aberrazioni della proteina soppressore tumorale del retinoblastoma pRB e p53

portano alla stimolazione della funzione nucleolare.

Allargamento dei nucleoli, con identificazione dell'irregolarità di forma nelle cellule tumorali.

I fenotipi nucleolari riflettono la biogenesi dei ribosomi.

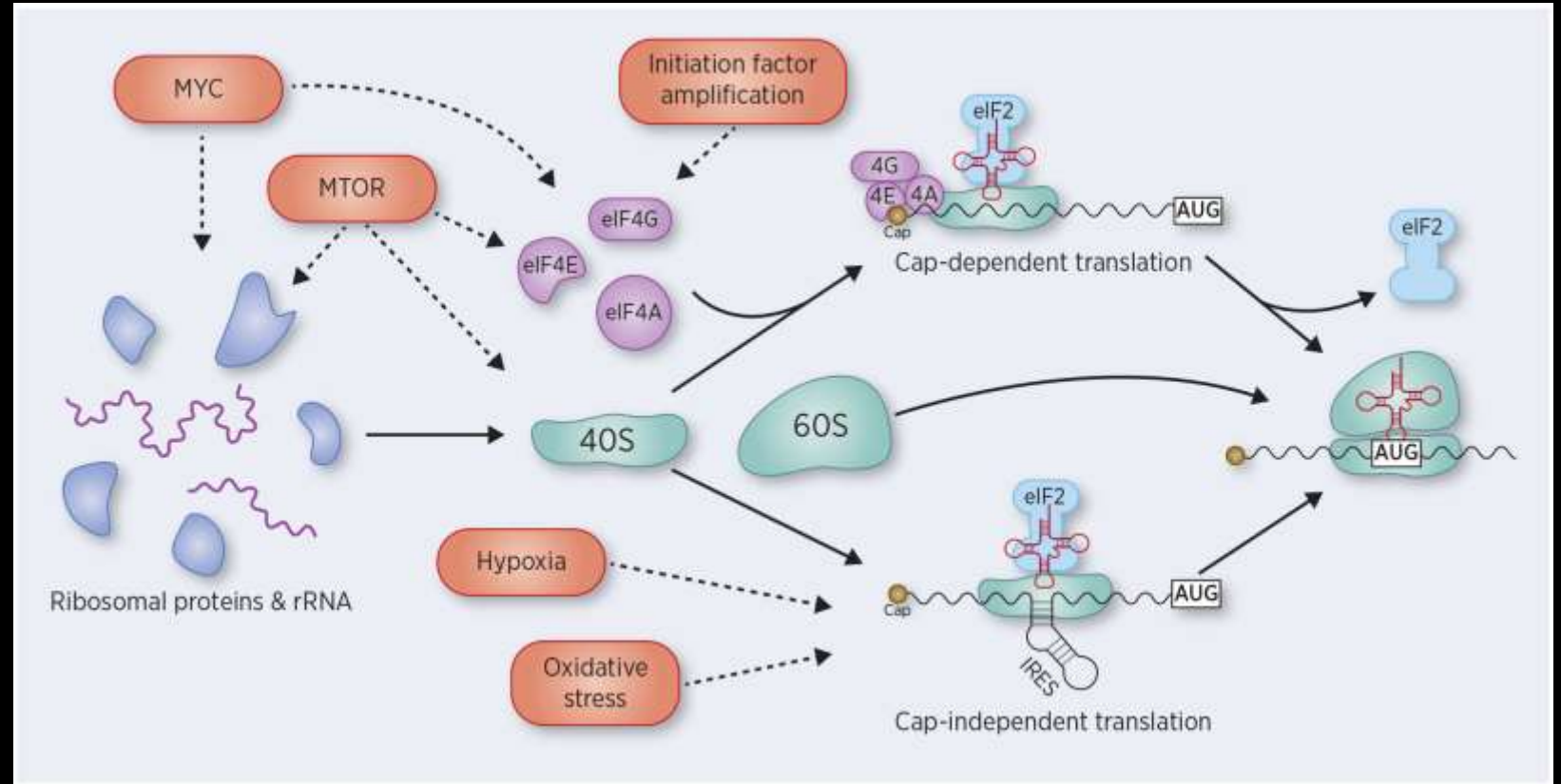


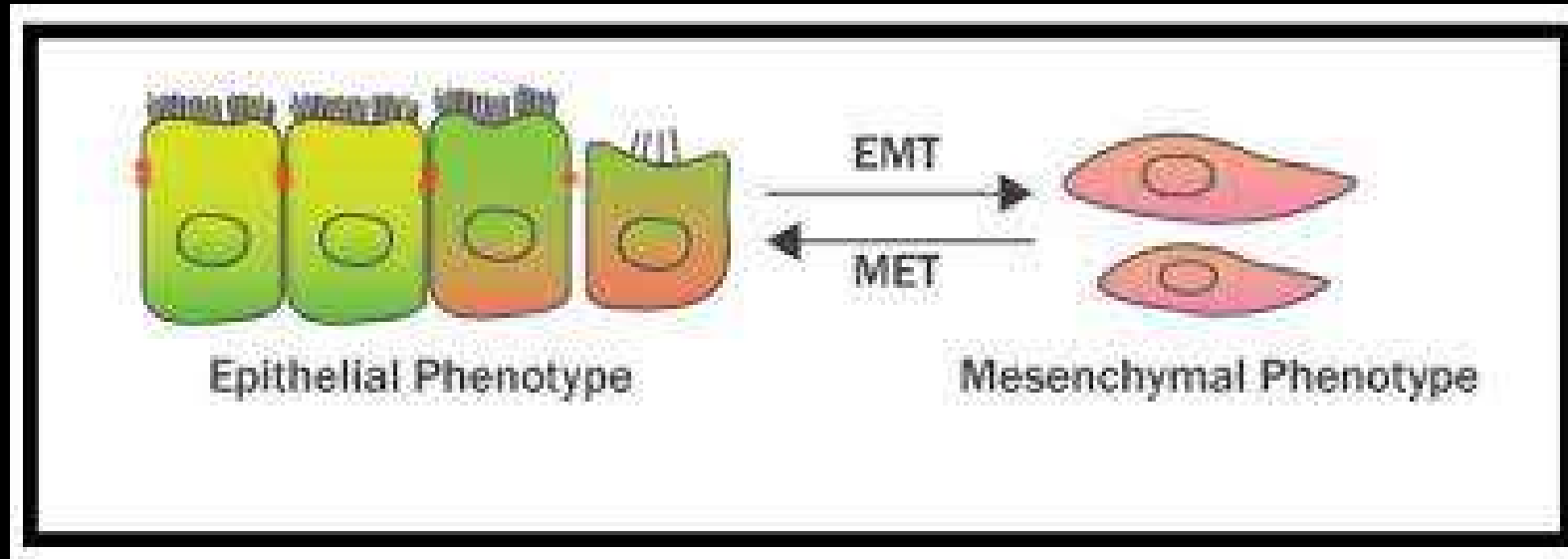
- **Disregolazione all'inizio della traduzione** durante il cancro.

- Diversi oncogeni tra cui **MYC**, intervengono a questo livello



- Promuovendo la biogenesi ribosomiale e **l'aumento della traduzione globale**





- **EMT** → Transizione epitelio-mesenchimale
- **mTOR** è necessaria per **l'EMT** indotta da **TGF- β** promuovendo la migrazione e la motilità cellulare, portando ad un aumento delle metastasi
- Le cellule tumorali primarie attivano **mTOR**, promuovendo la fuga dai tumori primari, affermando lo stato metastatico

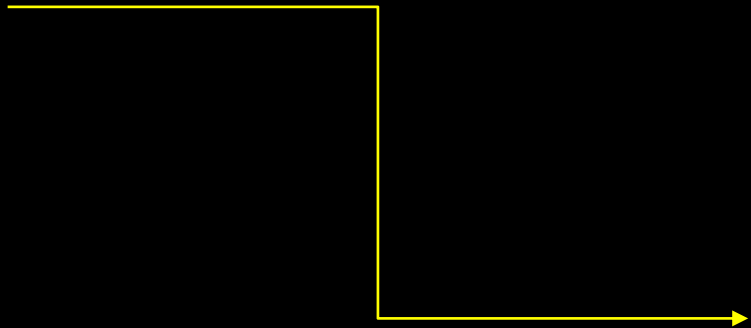
- **mTOR** promuove anche la traduzione di specifici **trascritti di mRNA**
- trascrizioni con motivi **TOP 5'** codificano il macchinario traduzionale, comprese le proteine ribosomiali e i fattori di inizio e allungamento traslazionale, oltre a selezionare geni aggiuntivi come **VIM**



marcatore mesenchimale chiave associato all'**invasione cellulare**

CONCLUSIONI

Ruolo impattante nelle metastasi del cancro → biogenesi dei ribosomi



Potenziabile approccio terapeutico in relazione al ruolo di questi

RIASSUNTO

I ribosomi sono delle «macchine» molecolari che sintetizzano le proteine decodificando l'informazione portata dall'mRNA. Sia i ribosomi eucariotici che quelli procariotici sono delle particelle ribonucleoproteiche, cioè sono composti da alcune molecole di RNA (rRNA=RNA ribosomiale) e da numerose proteine (rp=r-proteine=proteine ribosomiali). Queste due specifiche componenti sono assemblate a costituire due subunità distinte, una maggiore e una minore. In una condizione patologica si verifica una condizione di crescita cellulare anomala, il che è sintomo di un affermato aumento di sintesi proteica, che richiede dunque una biogenesi ribosomiale iperattiva. La biogenesi dei ribosomi è un processo a più fasi che ha inizio nel nucleolo e culmina nella formazione di ribosomi funzionali a livello della cellula, qui risiedono ripetizioni di rDNA. Si possono verificare modifiche non canoniche a livello dell'rRNA. Si ipotizza che queste alterazioni creino la classe emergente degli «onco-ribosomi», che svolgono un programma traslazionale aberrante e dirigono la traduzione preferenziale di oncogeni e geni che promuovono l'affermazione e la progressione del cancro. Negli ultimi decenni è emersa l'evidenza dello stretto legame tra la disregolazione della biogenesi dei ribosomi e la tumorigenesi, per esempio il fattore trascrizionale oncogenico c-Myc aumenta la sintesi proteica e modula l'espressione di molti geni implicati nella biogenesi dei ribosomi. Tra i cambiamenti genetici significativi che portano alla trasformazione neoplastica, sia per la loro presenza molto frequente che per i loro effetti sulla biogenesi dei ribosomi, sono quelli che coinvolgono la proteina soppressore tumorale del retinoblastoma (pRB) e la p53. Diversi oncogeni, tra cui Myc, promuovono la biogenesi dei ribosomi, portando nel complesso ad un aumento della traduzione globale, anch'essa è un punto cruciale ed importante in condizioni patologiche. In ultimo anche il programma di transizione epiteliale-mesenchimale (EMT), ha un impatto e una correlazione con la biogenesi ribosomiale, sulla traduzione e sulla regolazione traslazionale durante una processualità patologica, nello specifico durante situazioni metastatiche.

BIBLIOGRAFIA

- Van Riggelen J, Yetil A, Felsher DW. MYC as a regulator of ribosome biogenesis and protein synthesis. *Nat Rev Cancer* 2010;10:301–9.
- Uniacke J, Perera JK, Lachance G, Francisco CB, Lee S. Cancer cells exploit eIF4E2-directed synthesis of hypoxia response proteins to drive tumor progression. *Cancer Res* 2014;74:1379–89.
- Micalizzi DS, Ebright RY, Haber DA, Maheswaran S. Translational regulation of cancer metastasis. *Cancer Res* 2021;81:517–24.
- Ye X, Weinberg RA. Epithelial–mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression. *Trends Cell Biol* 2015;25:675–86. 78.
- Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, Rustgi AK. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis. *Trends Cell Biol* 2020;30:764–76.