



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

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

CPEB E CONTROLLO TRADUZIONALE MEDIANTE POLIADENILAZIONE CITOPLASMATICA:
IMPATTO SULLA PLASTICITÀ SINAPTICA, SULL'APPRENDIMENTO E SULLA MEMORIA

CPEB AND TRANSLATIONAL CONTROL BY CYTOPLASMIC POLYADENYLATION: IMPACT ON
SYNAPTIC PLASTICITY, LEARNING, AND MEMORY

Tesi di Laurea di:

Giorgia Rocco

Docente Referente:

Prof.ssa Anna La Teana

Sessione Autunnale (Dicembre 2024)
Anno Accademico 2024/2025

Le proteine CPEB

CPEB1

CPEB2-4

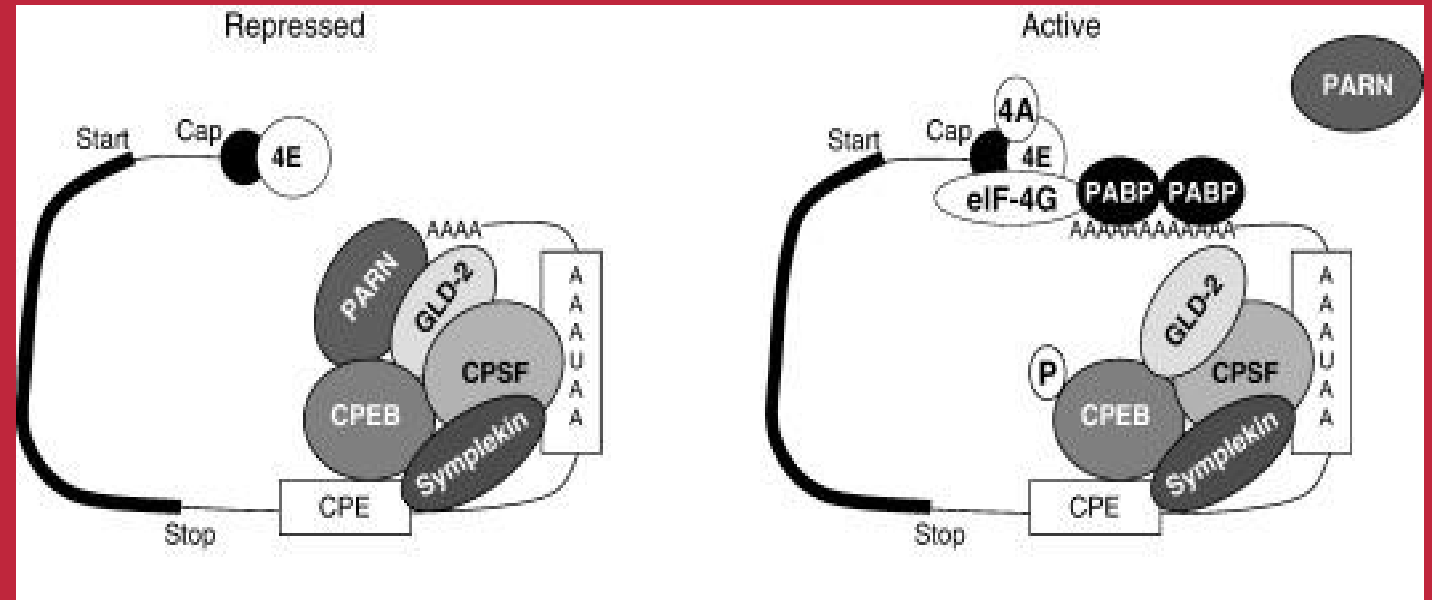
Interagiscono con altre proteine per svolgere le proprie attività (es. CPSF, GLD2, PARN).

Regolazione temporale della poliadenilazione:

elementi che agiscono in cis (CPE e ARE)



fosforilazione sequenziale di proteine che agiscono in trans (CPEB e ARE-BP)



<https://doi.org/10.1016/j.bbaggm.2008.02.002>

Funzione di CPEB nel cervello

Neuroni coltivati: trasporto dendritico di mRNA con CPE promosso dall'espressione ectopica di CPEB1.

Per comprendere il ruolo specifico di ciascuna CPEB nella plasticità sinaptica, nell'apprendimento e nella memoria sono stati generati topi geneticamente modificati per avere deficit in una delle quattro proteine:

Topi CPEB1-gKO

Topi CPEB2-gKO e
CPEB2-cKO

Topi CPEB3-gKO e
CPEB3-cKO

Topi CPEB4-gKO

CPEB nei disturbi dello sviluppo neurologico e neurodegenerativi

- Sindrome dell'X fragile (FXS) e CPEB1
- Malattia di Alzheimer, demenza e CPEB1
- Disturbo da stress post-traumatico (PTSD) e CPEB3
- Disturbo dello spettro autistico (ASD) e CPEB4
- Epilessia del lobo temporale (TLE) e CPEB4
- Malattia di Huntington e CPEB1, CPEB4



Il disturbo dello spettro autistico (ASD)

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è un disturbo neurologico e dello sviluppo che colpisce il modo in cui le persone interagiscono con gli altri, comunicano, apprendono e si comportano.

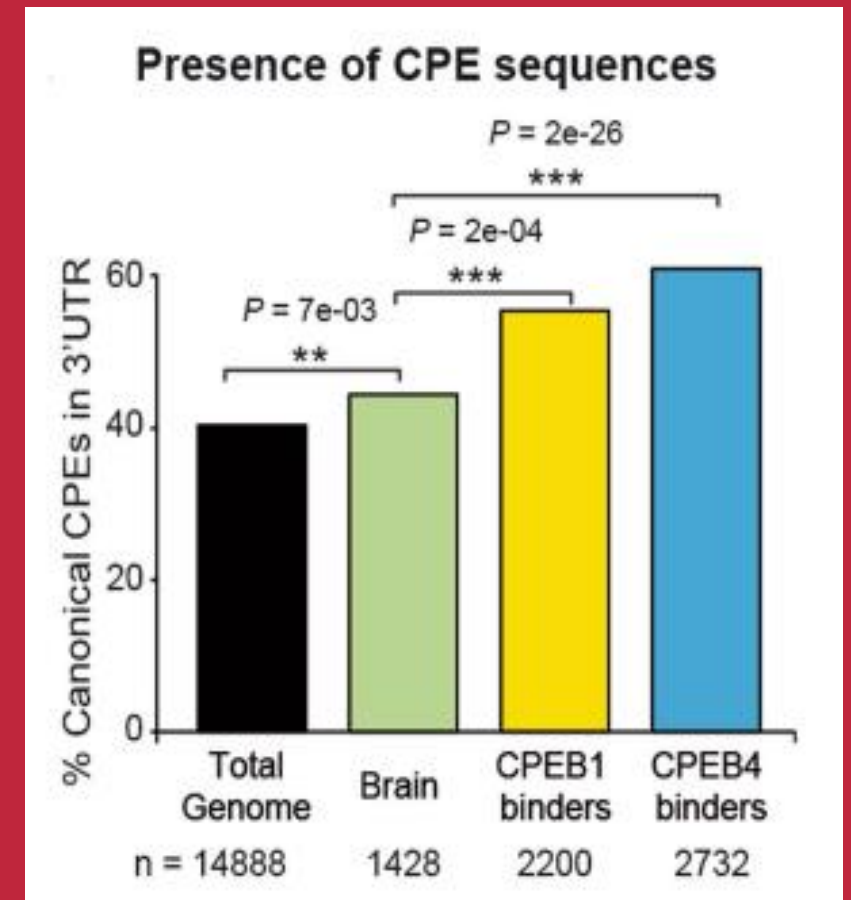
La maggior parte dei casi è idiopatica.

CPEB4 è risultato come un regolatore chiave nello sviluppo del cervello e nell'ASD.

CPEB4 e i geni di rischio ASD

Diversi studi hanno evidenziato:

- arricchimento di CPE nei trascritti isolati legati a CPEB1 e CPEB4
- mRNA legati a CPEB4 erano arricchiti fra i trascritti deadenilati
- aumento dei CPE canonici negli mRNA dei geni di rischio ASD
- livelli di trascrizione invariati per CPEB1 e CPEB2, diminuiti per CPEB3 e aumentati per CPEB4;
- livelli proteici alterati solo per CPEB4 (ridotti).



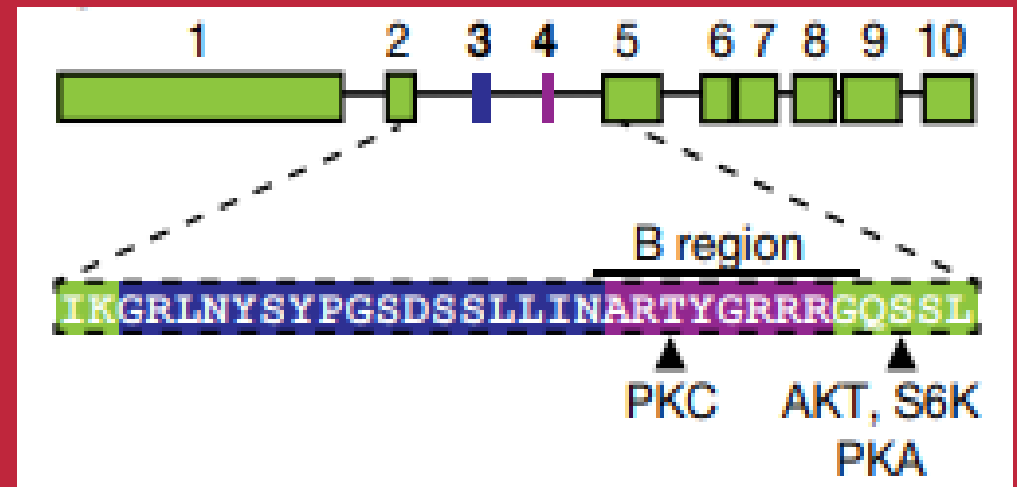
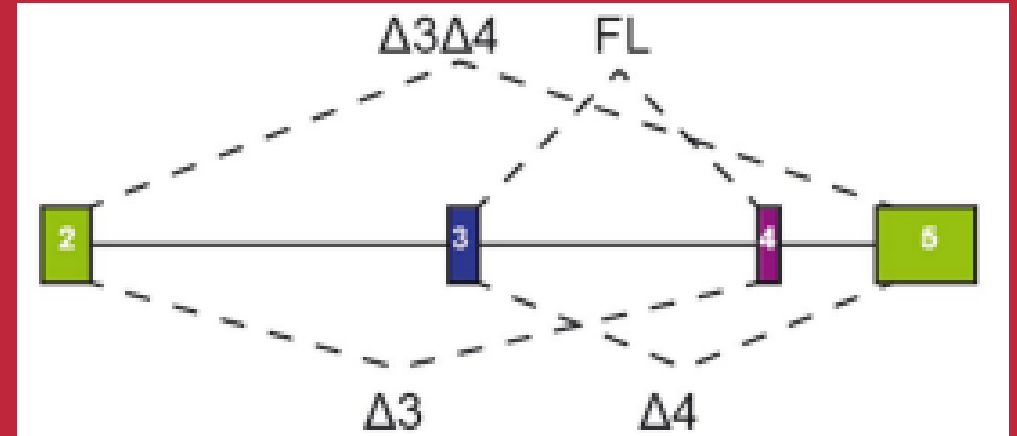
Mis-splicing di CPEB4 nell'ASD idiopatico

Nell'ASD sono state riscontrate alterazioni dello splicing in CPEB4.

Le possibili isoforme sono 4:

- CPEB4 a lunghezza completa;
- CPEB4 Δ 3;
- CPEB4 Δ 4;
- CPEB4 Δ 3 Δ 4.

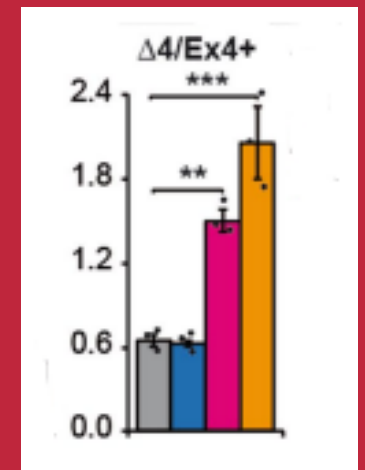
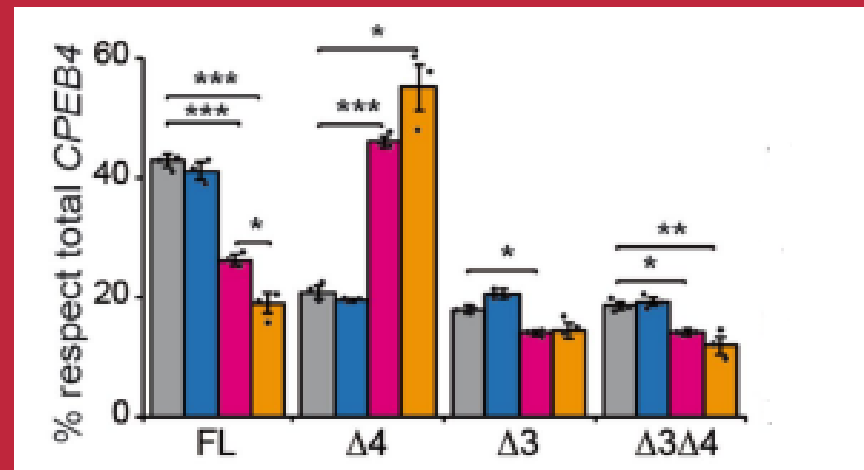
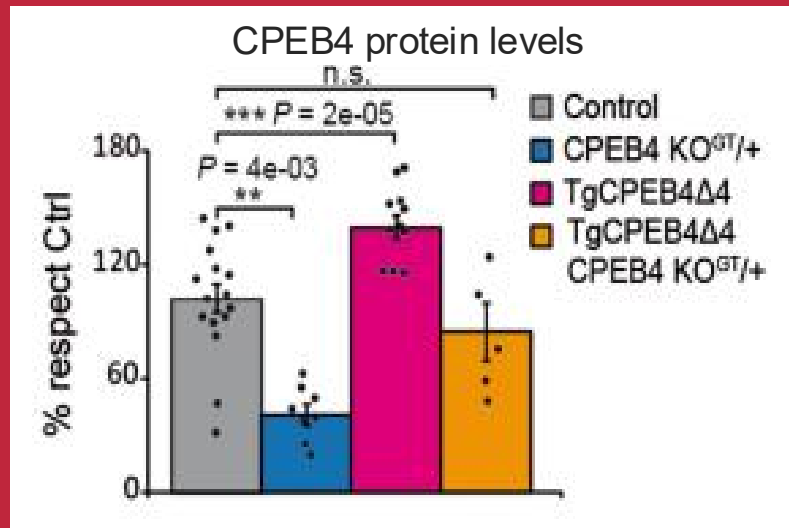
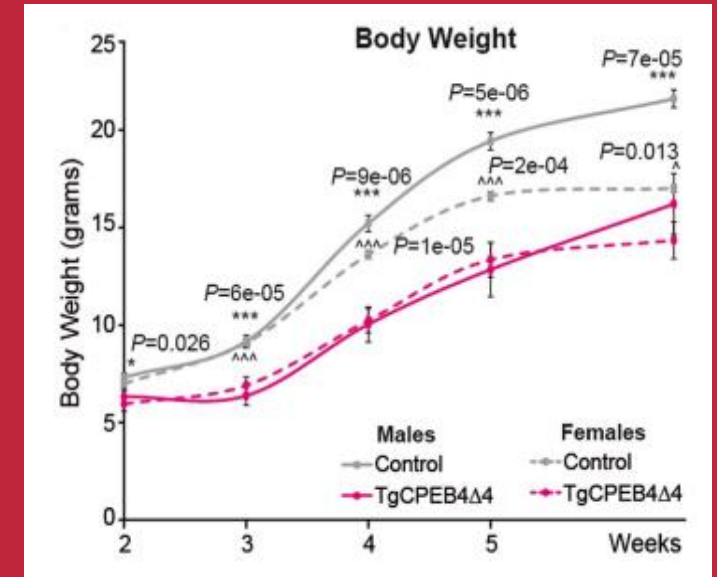
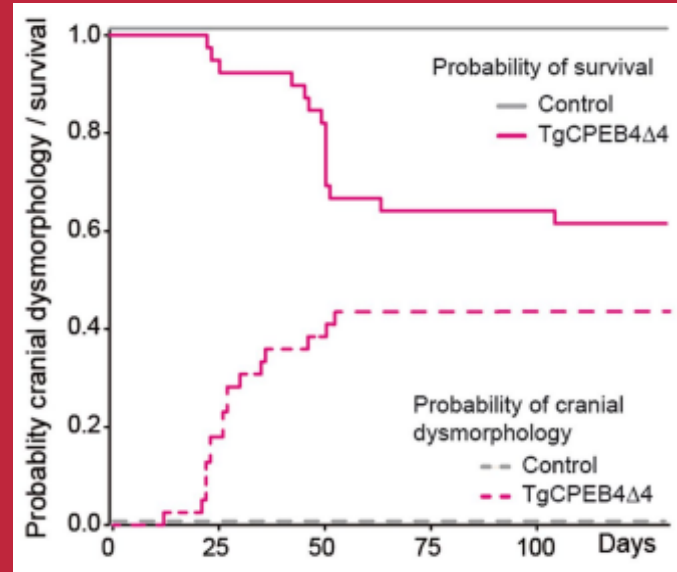
Esone 4: microesone neurone-specifico che codifica la regione B della proteina



Cambiamenti nella poli(A) simili a ASD in topi TgCPEB4Δ4

Per studiare l'impatto del mis-splicing di CPEB4, sono stati creati diversi modelli murini:

- CPEB4 KO^{GT/+} e CPEB4 KO
- TgCPEB4Δ4
- TgCPEB4Δ4/CPEB4-KO^{GT/+}

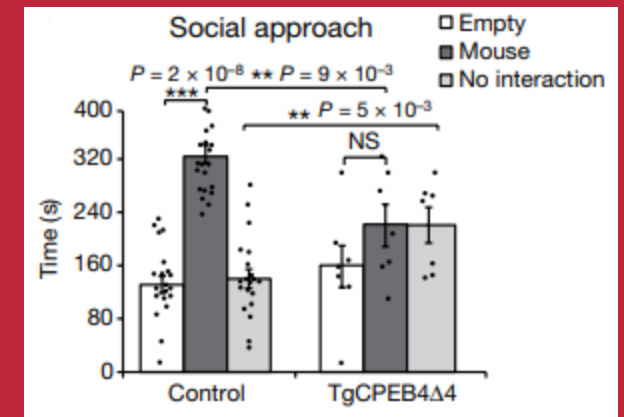
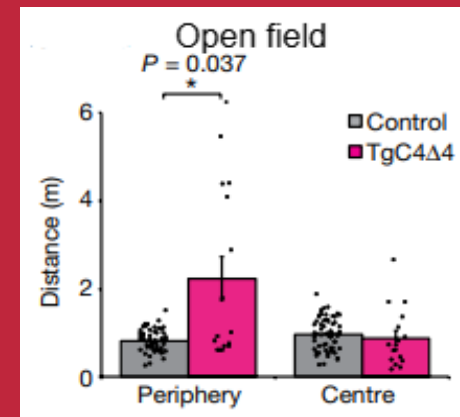
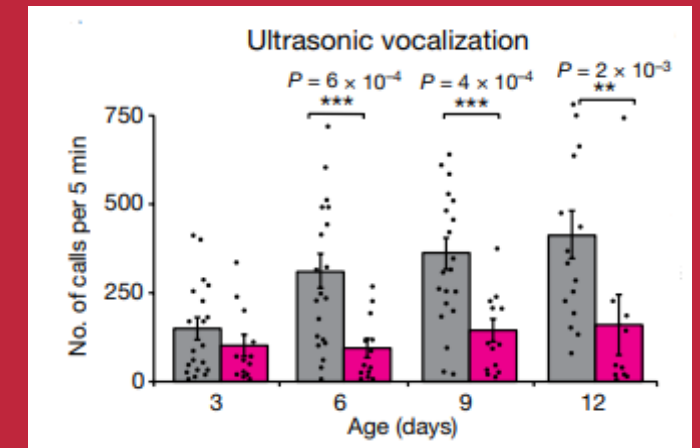
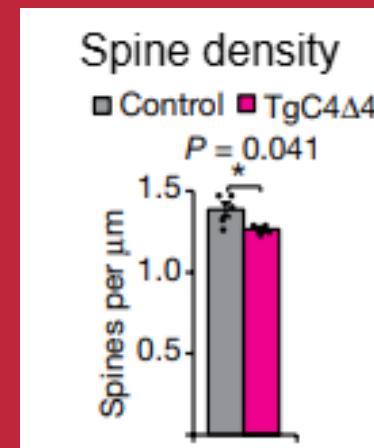
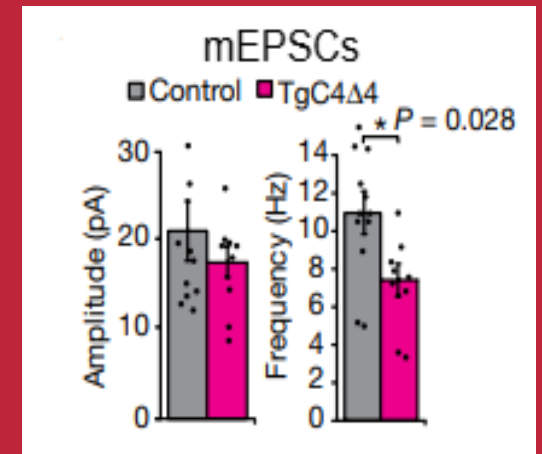
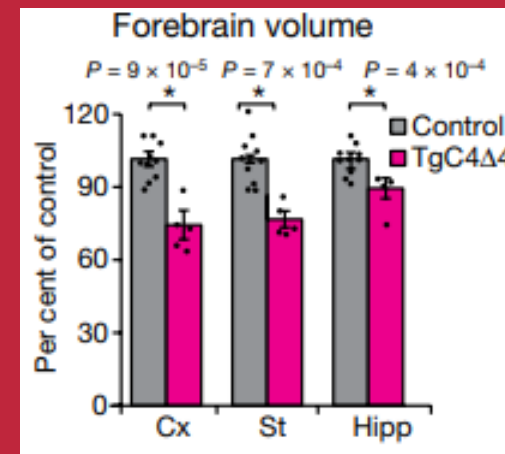


Fenotipi correlati all'ASD nei topi TgCPEB4Δ4

I topi TgCPEB4Δ4 sono stati testati per capire se mostrassero potenziali anomalie correlate all'ASD:

- Peso cerebrale e volume del prosencefalo
- Disgenesia delle spine dendritiche
- Alterazioni elettrofisiologiche (mEPSCs)
- Alterazioni comportamentali (test in campo aperto, vocalizzazione, approccio sociale)

Sono stati creati anche topi ON/OFF-TgCPEB4Δ4 e topi OFF/ON-TgCPEB4Δ4 che hanno evidenziato che i fenotipi simili all'ASD hanno origine durante lo sviluppo.



In conclusione...

Mis-splicing CPEB4

- deregolazione dell'espressione genica
- sviluppo di fenotipi simili all'autismo

Topi TgCPEB4 Δ 4

- studiare i meccanismi molecolari e cellulari dell'ASD
- testare potenziali terapie

Bibliografía

- Villalba A, Coll O, Gebauer F. Cytoplasmic polyadenylation and translational control. *Curr Opin Genet Dev.* 2011 Aug;21(4):452-7. doi: 10.1016/j.gde.2011.04.006. Epub 2011 Apr 30. PMID: 21536428
- Huang, YS., Mendez, R., Fernandez, M. et al. CPEB and translational control by cytoplasmic polyadenylation: impact on synaptic plasticity, learning, and memory. *Mol Psychiatry* 28, 2728–2736 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02088-x>
- Parras A, Anta H, Santos-Galindo M, Swarup V, Elorza A, Nieto-Gonzalez JL, et al. Autism-like phenotype and risk gene mRNA deadenylation by CPEB4 missplicing. *Nature.* 2018;560:441–6
- <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorders-asd>

Riassunto esteso

Le proteine CPEB sono proteine leganti l'RNA che regolano la poliadenilazione citoplasmatica degli mRNA, influenzandone la traduzione. Si legano alle sequenze CPE. Esistono quattro isoforme di CPEB (CPEB1-4) ed esperimenti su topi con knockout di specifici geni hanno dimostrato che ognuna di esse ha un ruolo specifico nell'apprendimento, nella memoria e nella plasticità sinaptica. È stato anche dimostrato che deficit di queste proteine possono essere causa di disturbi neurodegenerativi e dello sviluppo neurologico. In particolare, CPEB4 sembra coinvolto nello sviluppo dell'ASD idiopatico. Nei cervelli di individui con ASD si osserva un aumento del salto dell'esone 4 di CPEB4 (CPEB4 Δ 4), che porta ad una diminuzione dei livelli della proteina. Inoltre, la presenza di CPEB4 Δ 4 favorisce la deadenilazione degli mRNA di molti geni di rischio ASD, riducendone l'espressione proteica. Topi transgenici che sovraesprimono CPEB4 Δ 4 replicano la firma molecolare e i fenotipi comportamentali dell'ASD, confermando il ruolo patogenico di questo mis-splicing.

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**