

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CORSO DI LAUREA
Scienze Biologiche

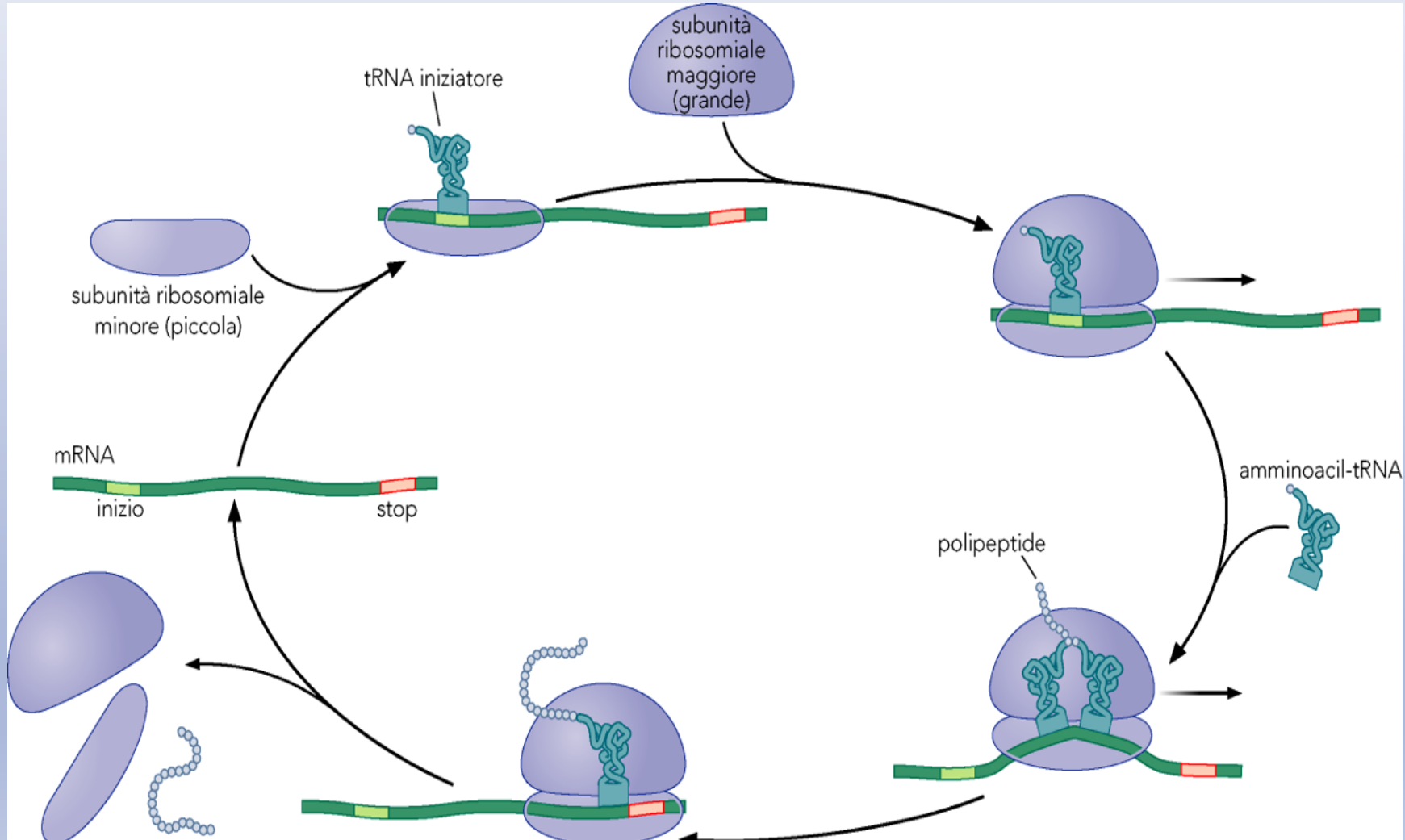
*RIBOSOMOPATHIES:
OLD CONCEPTS, NEW CONTROVERSIES*

PRESENTAZIONE:
Oneda Cani

REFERENTE:
Anna La Teana

TRADUZIONE

INIZIO



A
L
L
U
N
G
A
M
E
N
T
O

TERMINAZIONE

L'IMPORTANZA DEI RIBOSOMI

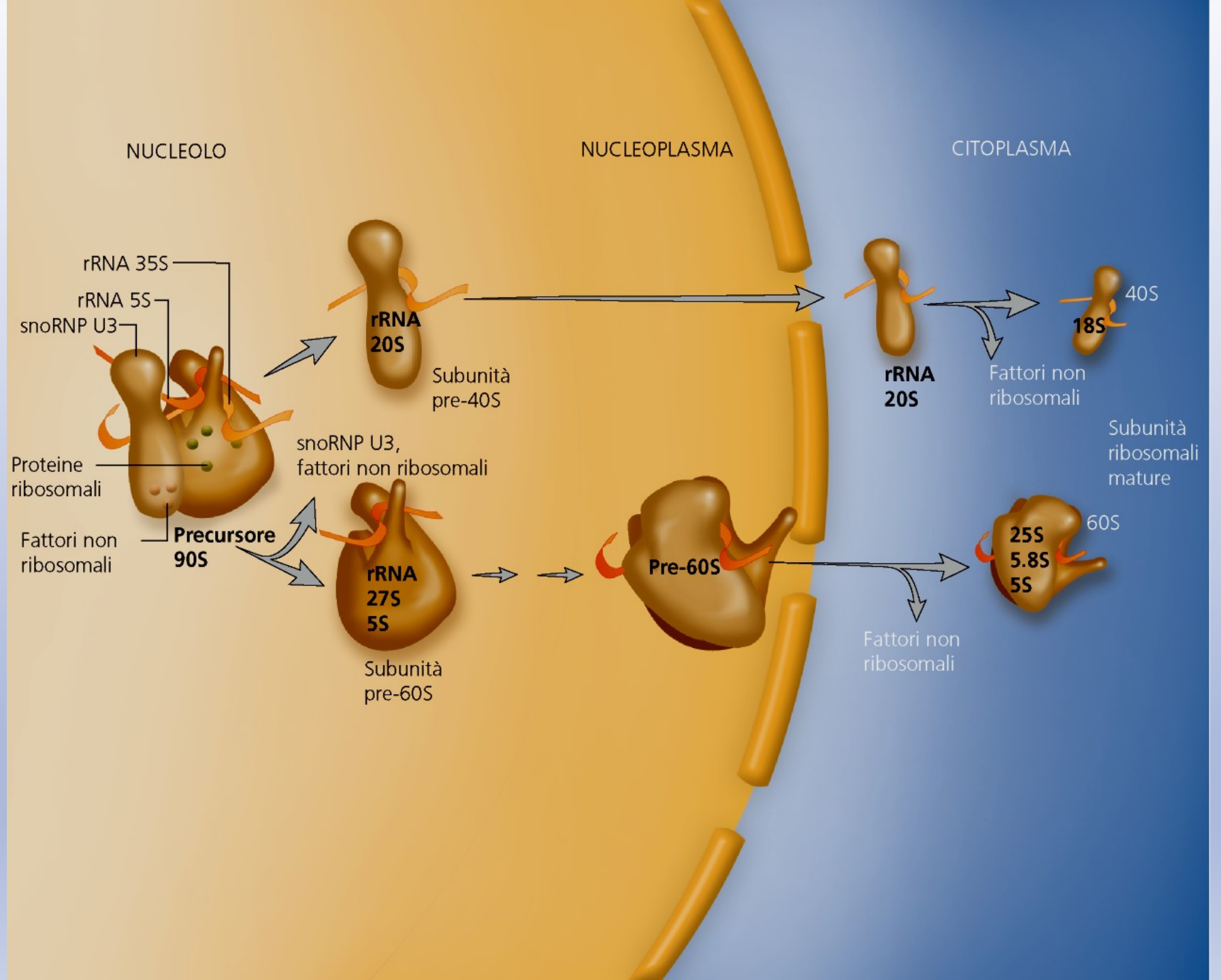
- PARTICELLE RIBONUCLEOPROTEICHE CITOPLASMATICHE COINVOLTE NEL PROCESSO DI TRADUZIONE
- COSTITUITI DA rRNA E PROTEINE
- LA BIOGENESI AVVIENE NEL NUCLEOLO E COMPRENDE DIVERSE FASI
- LE FASI DELLA SINTESI RIBOSOMIALE POSSONO PRESENTARE DELLE ANOMALIE CHE SFOCIANO IN CASI CLINICI



RIBOSOMOPATIE : cosa sono

- **MALATTIE DOVUTE A DIFETTI DELLA BIOGENESI DEL RIBOSOMA, PER CARENZA DI UNA PROTEINA RIBOSOMIALE O DI UN COMPONENTE NECESSARIO PER LA TRASCRIZIONE O LA MATURAZIONE dell'rRNA**
- **POSSONO ESSERE EREDITARIE O ACQUISITE**
- **ETEROGENEE DAL PUNTO DI VISTA CLINICO**
- **TESSUTO SPECIFICHE**

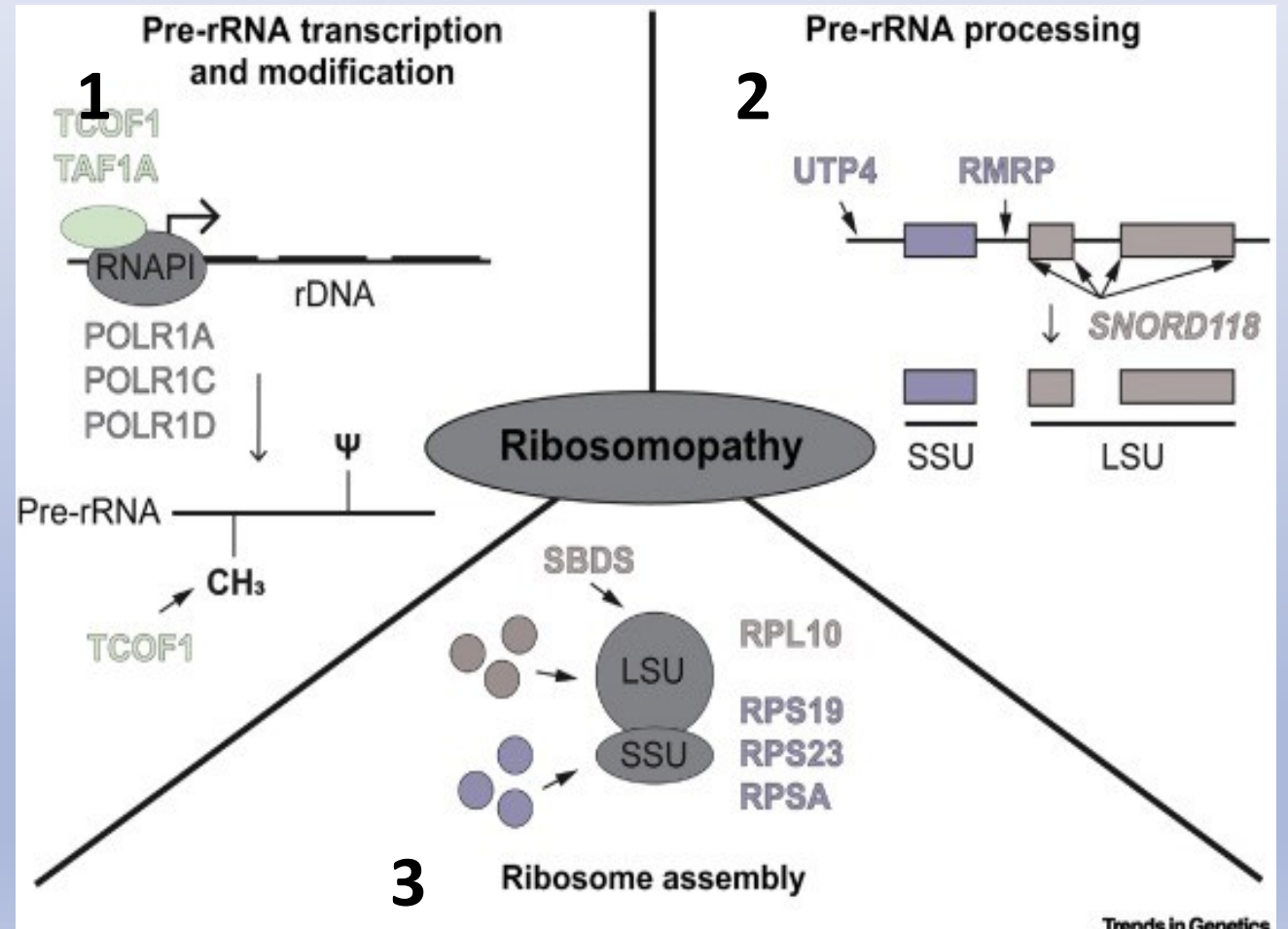
Sintesi dei ribosomi nelle cellule eucariotiche



RIBOSOMOPATIE: classificazione

- SUDDIVISIONE CONSIDERANDO LO STEP DI BIOGENESI :

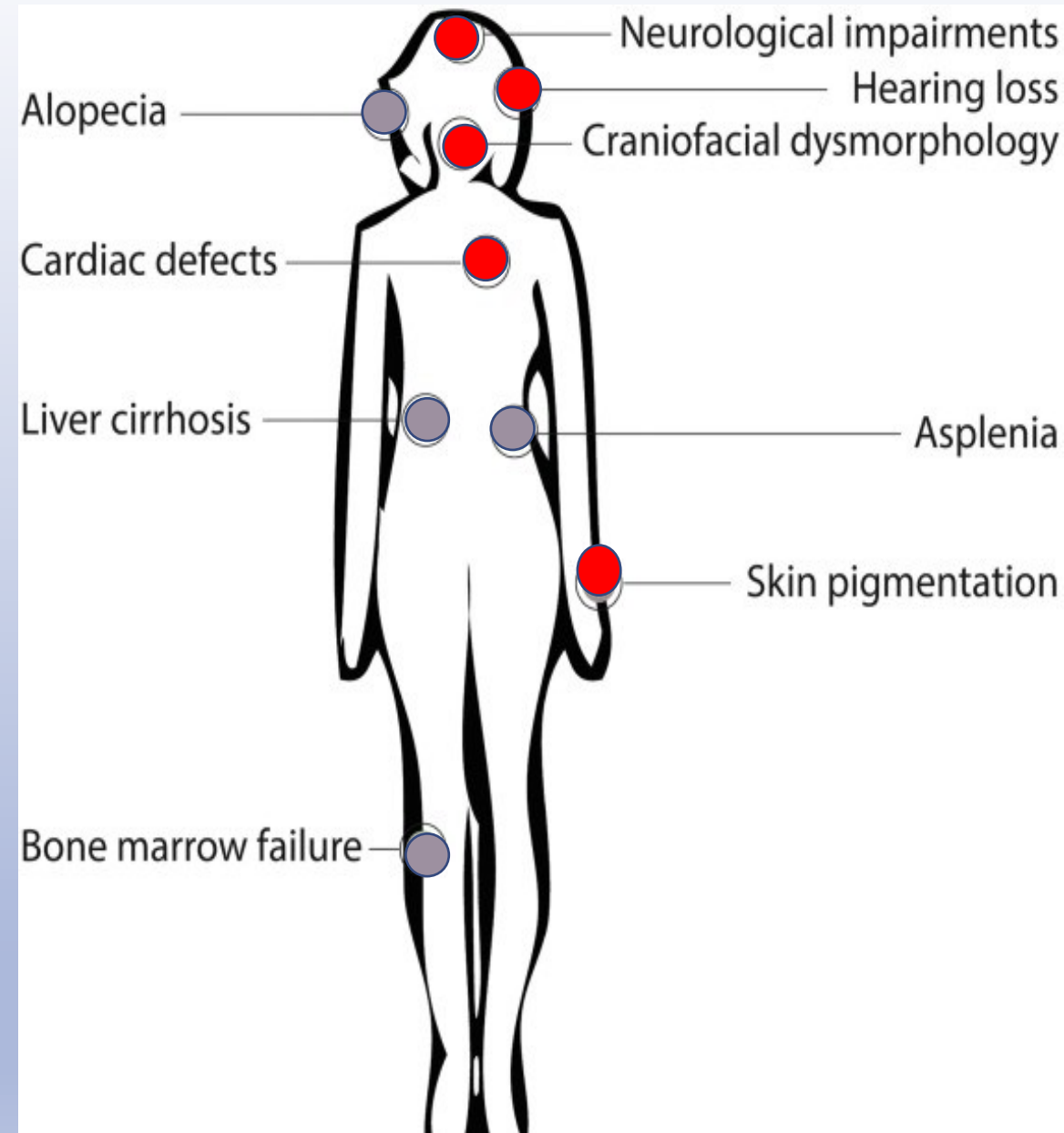
1. SINDROME DI TREACHER COLLINS
2. CIRROSI INFANTILE EREDITARIA DEGLI INDIANI DEL NORD AMERICA, SINDROME DI LABRUNE
3. SINDROME DI SHWACHMAN – DIAMOND



LE RIBOSOMOPATIE E LA TESSUTO-SPECIFICITÀ

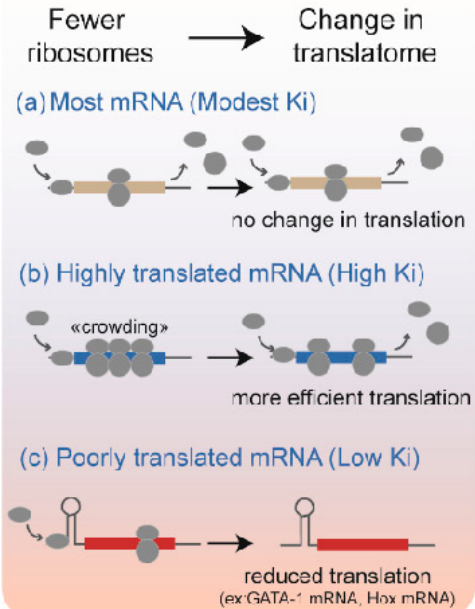
NONOSTANTE SIANO PARTICELLE UBIQUITARIE, LE ANOMALIE NELLA BIOGENESI SONO TESSUTO – SPECIFICHE. SI PARLA DI :

- **RIBOSOMOPATIE CHE COLPISCONO I TESSUTI DERIVANTI DALLE CRESTE NEURALI**
- RIBOSOMOPATIE CHE COLPISCONO I TESSUTI NON DERIVANTI DALLE CRESTE NEURALI



THE MULTIFACETED ORIGINS OF RIBOSOMOPATHIES

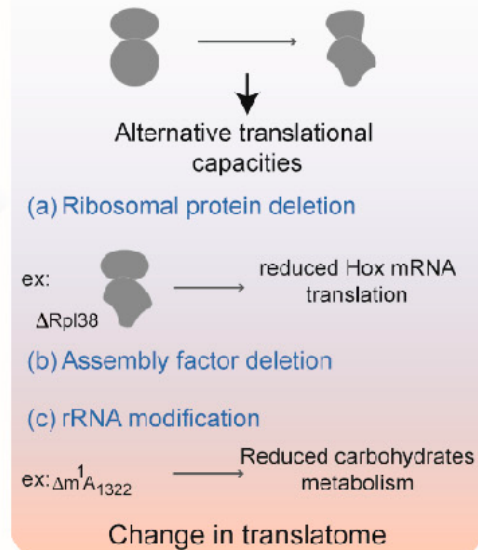
Ribosome deficit



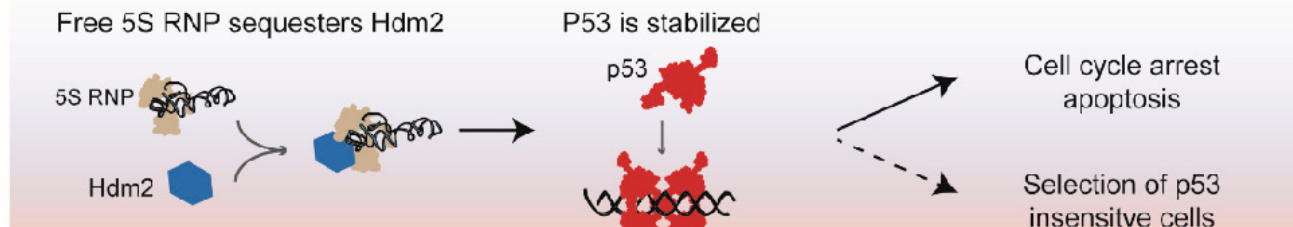
RP or RAF mutation

Pre-rRNA processing defects
Ribosome biogenesis defects

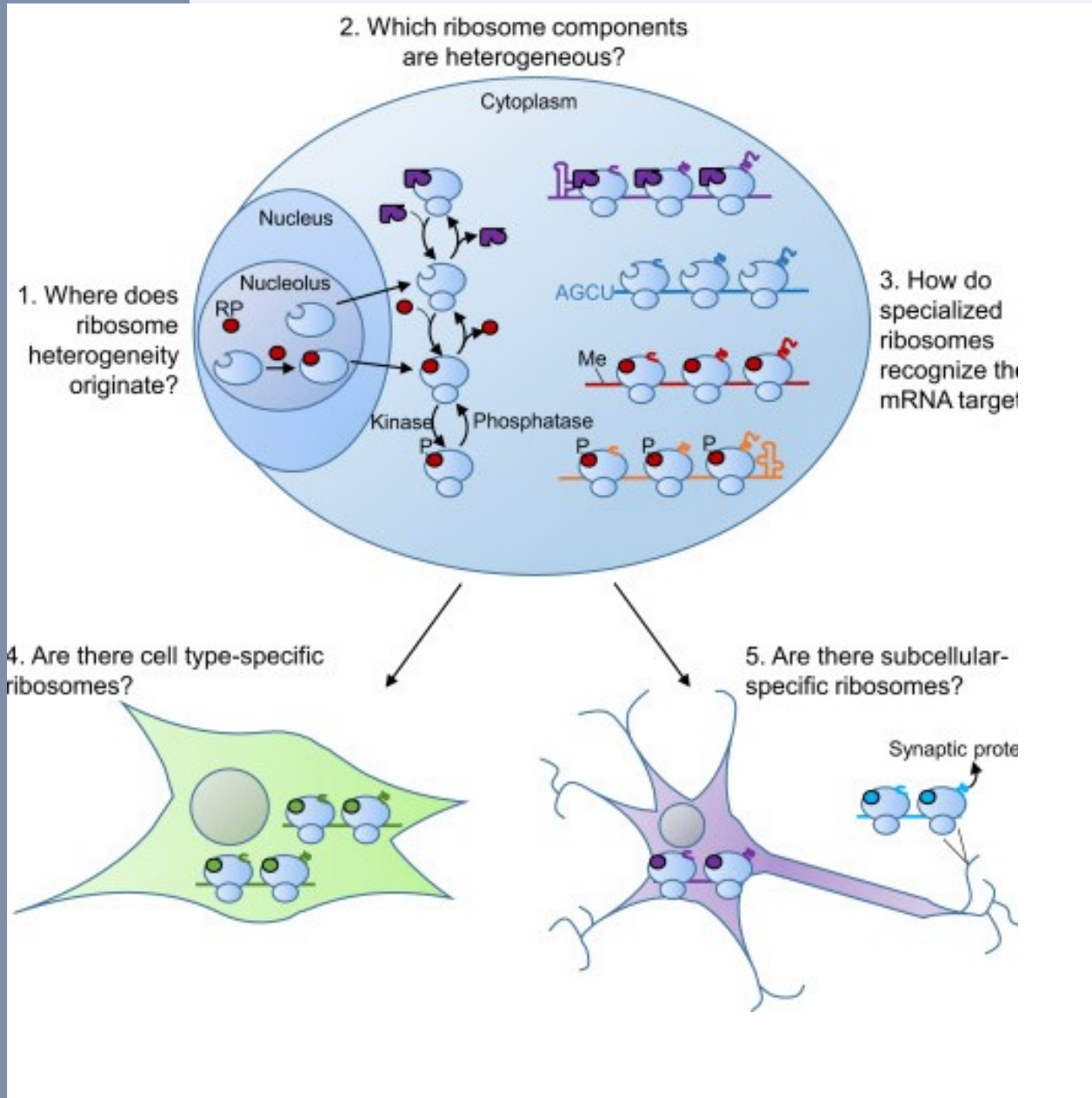
Changes in ribosomes composition/structure



Ribosomal Stress



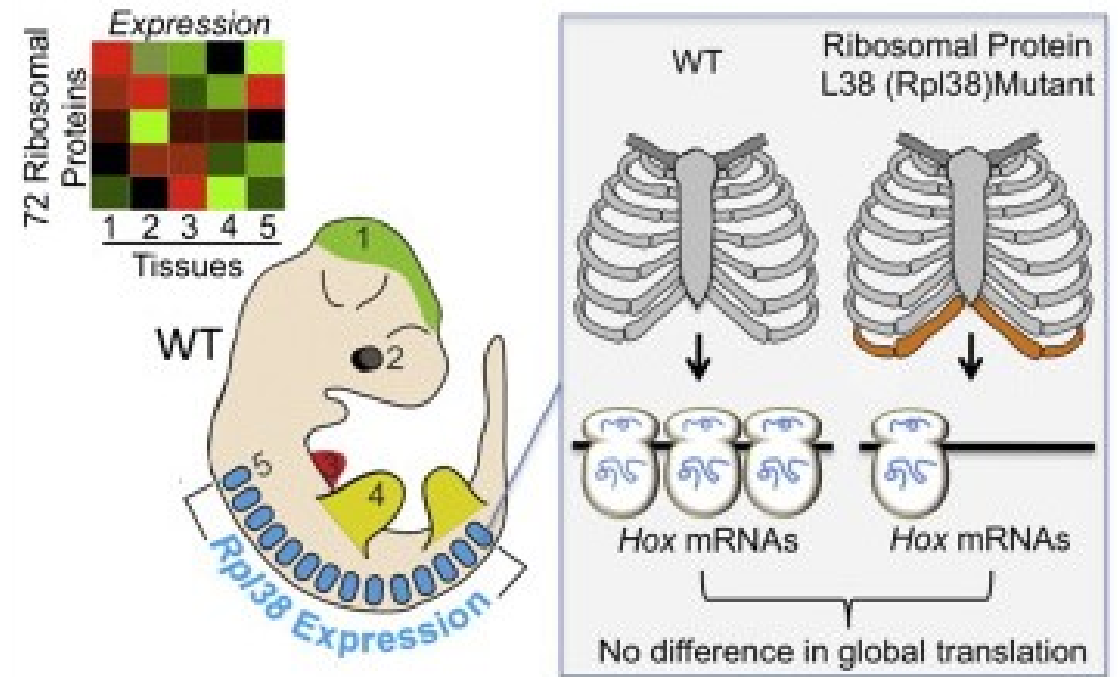
COME SI
PUÒ
SPIEGARE LA
TESSUTO –
SPECIFICITÀ?



ONE GENE-ONE RIBOSOME- ONE PROTEIN HYPOTHESIS

- LA PRIMA TEORIA AD ESSERE IPOTIZZATA
- INIZIALMENTE CONFUTATA, ORA RIVALUTATA IN SEGUITO A DATI SPERIMENTALI
- IMPORTANTE IL RUOLO DELLE r-PROTEINE NEL CONFERIRE ETEROGENEITÀ
- DATI SPERIMENTALI OTTENUTI IN SEGUITO AI CONTROLLI SU RPL38 E GENI HOX COINVOLTI NELLO SVILUPPO DELL'ASSE CORPOREO DEI TOPI

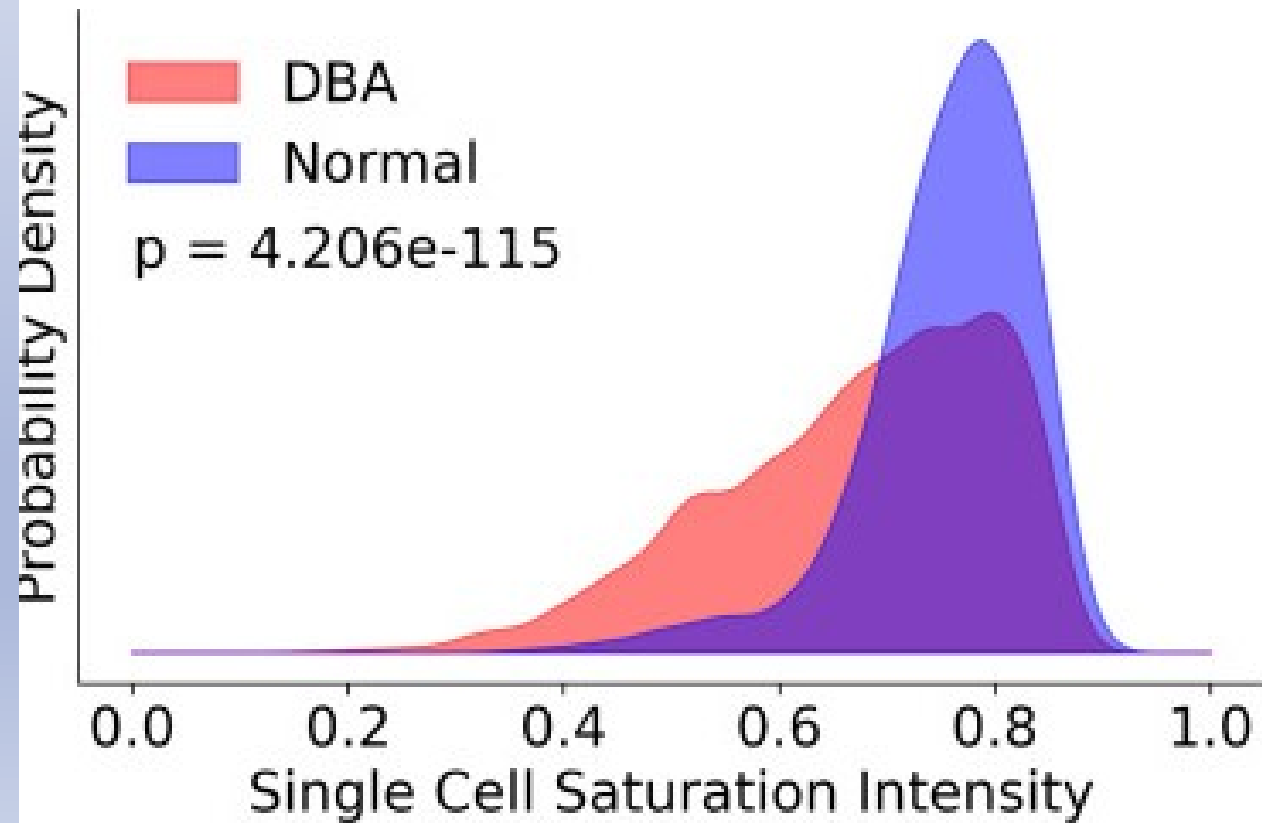
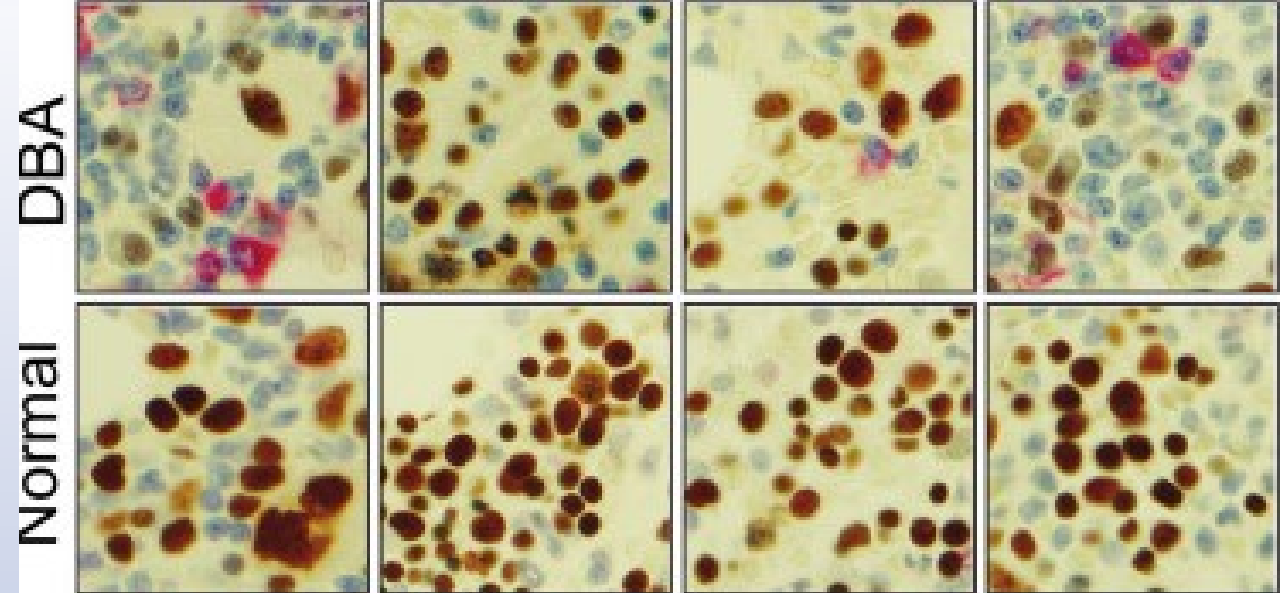
RPL38 E GENI HOX



Ribosome-mediated translational specificity

RIBOSOME CONCENTRATION HYPOTHESIS

- LA CONCENTRAZIONE DEI RIBOSOMI INFLUISCE SULLA TRADUZIONE DEGLI mRNA
- CONCENTRAZIONE DELLE PROTEINE DIRETTAMENTE CORRELATA CON QUELLA DEI RIBOSOMI
- EFFETTO SOGLIA, DETERMINATO DA DIVERSI FATTORI TRA CUI LA STRUTTURA DELLA REGIONE 5'UTR
- CONFERME SPERIMENTALI GRAZIE A STUDI SUL COINVOLGIMENTO DI GATA1 NELLA DBA
- BASSI LIVELLI DEL PEPTIDE GATA1 INFLUISCONO SULLA FORMAZIONE DEI RETICOLOCITI CAUSANDO ANEMIA, MA NON SONO COINVOLTI NELLA SINTESI DELLE ALTRE CELLULE EPOIETICHE



p53 NELLE RIBOSOMOPATIE

- **FATTORE PROAPOPTOTICO, INTERVIENE IN SEGUITO A DANNO AL DNA O STRESS RIBOSOMIALE BLOCCANDO IL CICLO CELLULARE E PORTANDO ALL'APOPTOSI**
- **LIVELLI CELLULARI SOLITAMENTE BASSI, L'ATTIVAZIONE SI BASA SU UN EFFETTO A CASCATA CON IMPLICAZIONE DI ALTRE MOLECOLE**
- **COINVOLTO IN ALCUNE RIBOSOPATIE es. SINDROME DI TREACHER COLLINS**
- **BLOCCA LA MIGRAZIONE DELLE CELLULE DELLA CRESTA NEURALE COINVOLTE NELLO SVILUPPO CRANIO-FACCIALE**
- **TERAPIE GENICHE E FARMACOLOGICHE BASATE SUL DIMINUIRNE LA CONCENTRAZIONE CELLULARE**
- **NON È COINVOLTO IN TUTTE LE RIBOSOMOPATIE**

Conclusioni

- LA RIBOGENESI È UN MECCANISMO UBIQUITARIO, LA CUI ALTERAZIONE COMPORTA L'INSORGENZA DI PATOLOGIE SPECIFICHE
- IL GRANDE RANGE DI MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE È CORRELATO ALLA FASE DEL PROCESSO DI BIOGENESI CHE VIENE ALTERATO
- I MECCANISMI RITENUTI RESPONSABILI DELLA TESSUTO SPECIFICITÀ SONO ANCORA IN FASE DI DEFINIZIONE E RAPPRESENTANO TUTT'ORA UN CAMPO RICCO DI CONTROVERSIE
- LA COMPRESIONE DELLE CAUSE E DELLE VIE IMPLICATE NELL'INSORGENZA DELLE RIBOSOMOPATIE RISULTA IMPORTANTE PER SVILUPPARE DELLE CURE

Bibliografia

- Ribosomopathies: Old Concepts, New Controversies - Katherine I. Farley-Barnes, Lisa M. Ogawa, and Susan J. Baserga
- Biologia Molecolare – Francesco Amaldi, Piero Benedetti, Graziano Pesole, Paolo Plevani
- Dauwerse, J.G. et al. (2011) Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. Nat. Genet.
- Jenkinson, E.M. et al. (2016) Mutations in SNORD118 cause the cerebral microangiopathy leukoencephalopathy with calcifications and cysts. Nat. Genet
- Warren, A.J. (2018) Molecular basis of the human ribosomopathy Shwachman–Diamond syndrome. Adv. Biol. Regul
- Ferretti, M.B. and Karbstein, K. (2019) Does functional specialization of ribosomes really exist? RNA 25
- Genuth, N.R. and Barna, M. (2018) The discovery of ribosome heterogeneity and its implications for gene regulation and organismal life. Mol. Cell
- Kondrashov, N. et al. (2011) Ribosome mediated specificity in Hox mRNA translation and vertebrate tissue patterning. Cell
- Ludwig, L.S. et al. (2014) Altered translation of GATA1 in Diamond–Blackfan anemia. Nat. Med. 20, 748–753

L'INTENTO DI QUESTA PRESENTAZIONE È QUELLO DI FORNIRE UN QUADRO GENERALE SULLE RIBOSOMOPATIE, ARGOMENTO TANTO STUDIATO, MA AL CONTEMPO FONTE DI INNUMEREVOLI DUBBI E CONTROVERSIE. PER COMPRENDERE MEGLIO TALI PATOLOGIE, INIZIALMENTE HO PRESENTATO IL MECCANISMO E LE MOLECOLE COINVOLTE OVVERO I RIBOSOMI E LA LORO SINTESI, PER SPOSTARE POI L'ATTENZIONE SU UNA POSSIBILE CLASSIFICAZIONE DEI DISORDINI, PORTANDO COME ESEMPIO QUELLI CHE A MIO AVVISO HO RITENUTO PIÙ CALZANTI. IN SEGUITO ALLA FASE DI INCIPIT, MI SONO CONCENTRATA SU UN PUNTO CHE GENERA ANCORA TANTE DOMANDE, OVVERO SUL PERCHÈ UN MECCANISMO UBIQUITARIO COME LA RIBOGENESI, LE CUI ANOMALIE NEL PATHWAY GENERANO APPUNTO LE RIBOSOPATIE, PRESENTA TESSUTO - SPECIFICITÀ. A TAL PROPOSITO HO RIPORTATO E ILLUSTRATO LE DUE TEORIE CHE SONO STATE SVILUPPATE FINO AD ORA. LA PRIMA È LA TEORIA DELLA RIBOSOMOSPECIFICITÀ, SECONDO CUI LA TRADUZIONE DI OGNI PROTEINA AVVIENE GRAZIE AD UNO SPECIFICO RIBOSOMA. A SOSTEGNO DI QUESTA VI SONO EVIDENZE SPERIMENTALI RISCONTRATE NEGLI STUDI EFFETTUATI SULLO SVILUPPO DELL'ASSE CORPOREO DELLE CAVIE DA LABORATORIO. L'ALTRA TEORIA, DETTA DELLA CONCETRAZIONE RIBOSOMIALE, SI BASA SUL FATTO CHE LA TESSUTO - SPECIFICITÀ SIA DATA DA CONCENTRAZIONI RIBOSOMICHE DIVERSE RICHIESTE PER LA TRADUZIONE DI OGNI PROTEINA IN DETERMINATI TESSUTI PIUTTOSTO CHE IN ALTRI. ANCHE IN QUESTO CASO VI SONO RISCONTRI SPERIMENTALI COME LA RELAZIONE TRA I BASSI LIVELLI DI GATA1 E L'INSORGERE DELLA DBA. INFINE HO VOLUTO CONCLUDERE LA TRATTAZIONE ACCENNANDO AL COINVOLGIMENTO DEL FATTORE PROAPOPTOTICO p53 NELLE RIBOSOMOPATIE E AL COME CONTROLLANDONE I LIVELLI È POSSIBILE SVILUPPARE DELLE TERAPIE. HO VOLUTO METTERE IN LUCE QUESTI ASPETTI PER SOTTOLINEARE L'IMPORTANZA DEL CONOSCERE I MECCANISMI BIOCHIMICI E MOLECOLARI PER RIUSCIRE A COMPRENDERE LE CAUSE DI DETERMINATE MALATTIE E RIUSCIRE IN QUESTO MODO A TROVARE UNA SOLUZIONE, QUINDI UNA CURA.