

TDP-43: Vezava na RNA in uravnavanje izrezovanja in spajanja

Boris Rogelj

Institut “Jožef Stefan” in Zavod BRIS

P4-0127 Farmacevtska biotehnologija: znanje za zdravje

volume 14 | number 4 | APRIL 2011

Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43

James R Tollervey^{1,8}, Tomaž Curk^{2,8}, Boris Rogelj^{3,8}, Michael Brieese¹, Matteo Cereda^{1,4}, Melis Kayikci¹, Julian König¹, Tibor Hortobágyi³, Agnes L Nishimura³, Vera Župunski^{3,5}, Rickie Patani⁶, Siddharthan Chandran^{6,7}, Gregor Rot², Blaž Zupan², Christopher E Shaw³ & Jernej Ule¹

Sodelava s KCL in MRC-LMB

Odmevnost: 96 citatov (Scopus)

Viri financiranja:

MND Association
American ALS Association
Psychiatry Research Trust

Wellcome Trust
Middlemass family
King's College Hospital

Medical Research Council
Guy's & St Thomas Charity
Slovenian Research Agency (ARRS)

Kaj je amiotrofična lateralna skleroza?

(oz. bolezen motoričnih nevronov, Lou Gehrigova ali Charcotova bolezen)

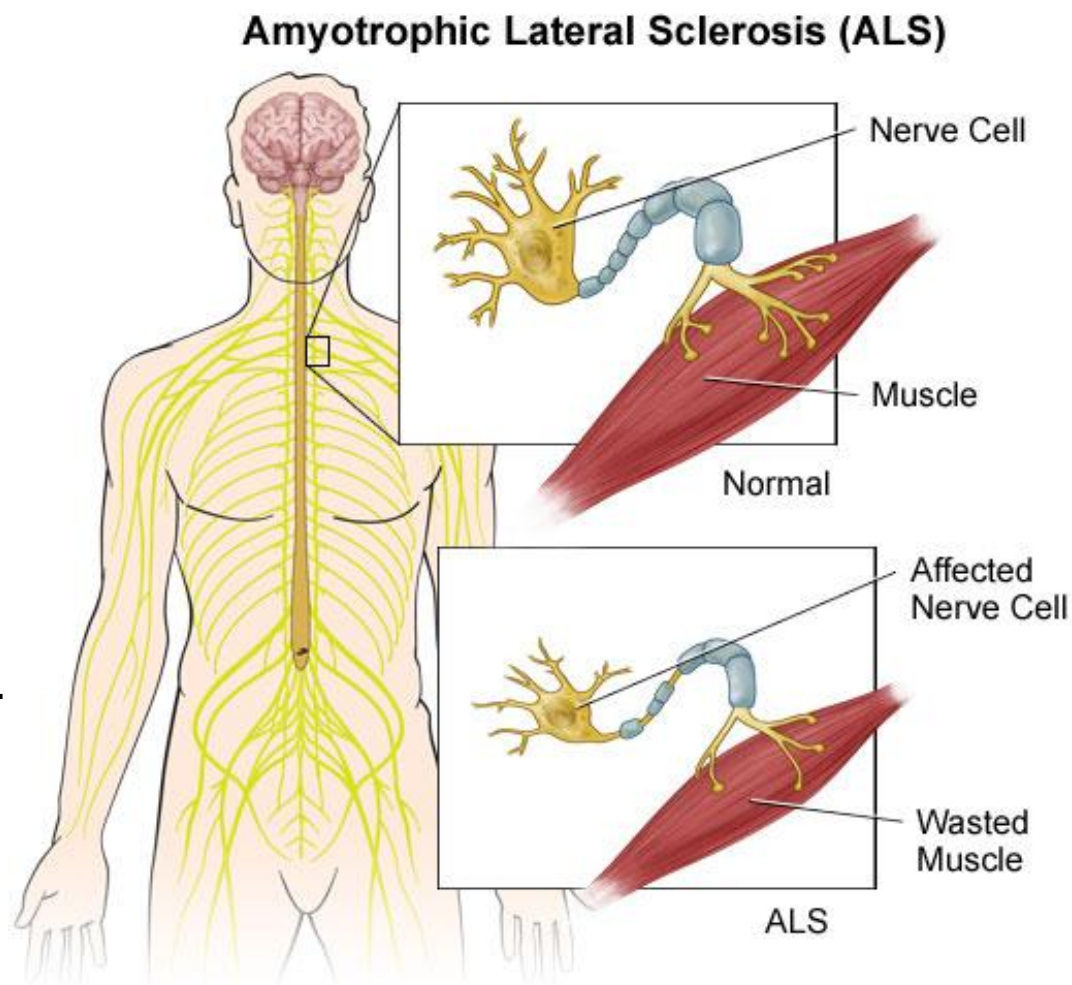
Degeneracija (propadanje) motoričnih nevronov, ki vodi do mišične atrofije.

Progresivna paraliza – bolniki ne morejo hoditi, govoriti, jesti,...

Ohranejena so čutila, zavedanje, gibanje oči, zadrževanje blata in vode...

Bolezen je zaenkrat neozdravljiva.

Smrt nastopi po dveh/treh letih.



Frontotemporalna demenca

Bolezen z opazno atrofijo frontalnega in temporalnega korteksa, kar vodi do izgube osebnosti in zavedanja.

FTD predstavlja 3-20 % vseh demenc.

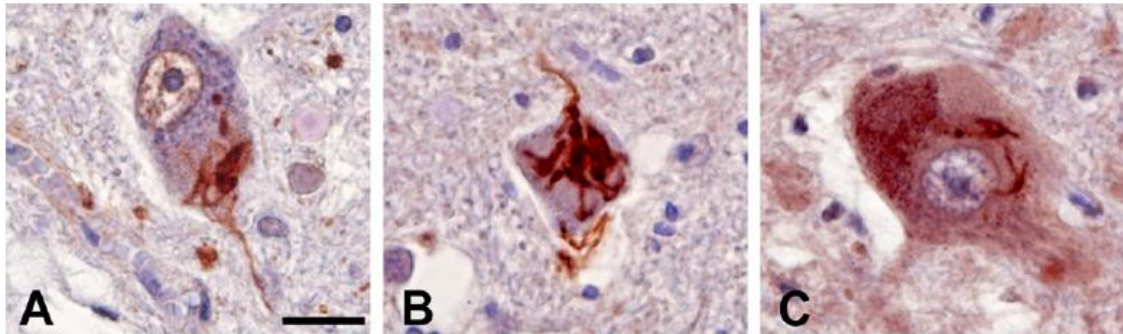
Pogost vzrok za demenco pri mlajši populaciji!

Veliko socijalno breme za družbo, ker pacienti potrebujejo oskrbo in zaradi visokih stroškov zdravljenja.



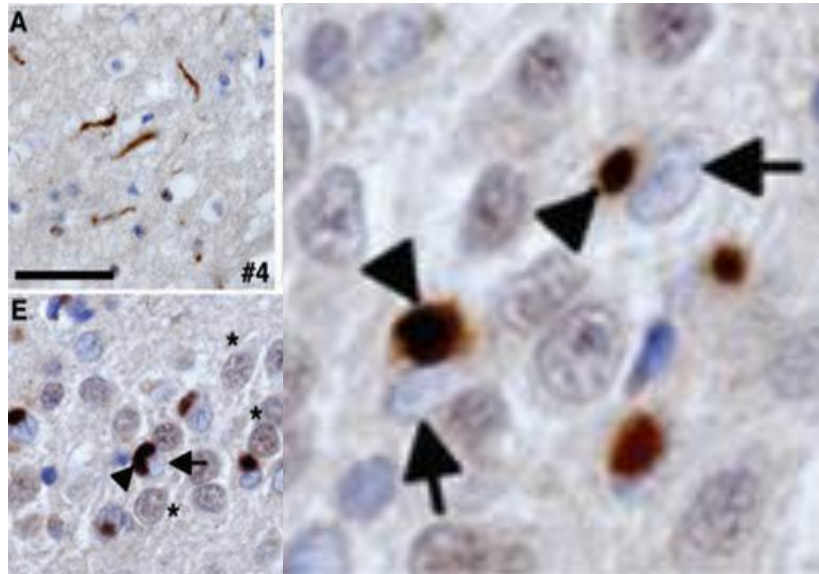
Klinične, patološke in genetske raziskave kažejo na prekrivanje med ALS in FTD!

Zakaj nevroni degenerirajo?



V 95% primerov ALS se protein TDP-43 akumulira v citoplazmi motoričnega nevrona.

TDP-43 je običajno v jedru celice, kjer sodeluje pri procesiranju prepisov z genov.

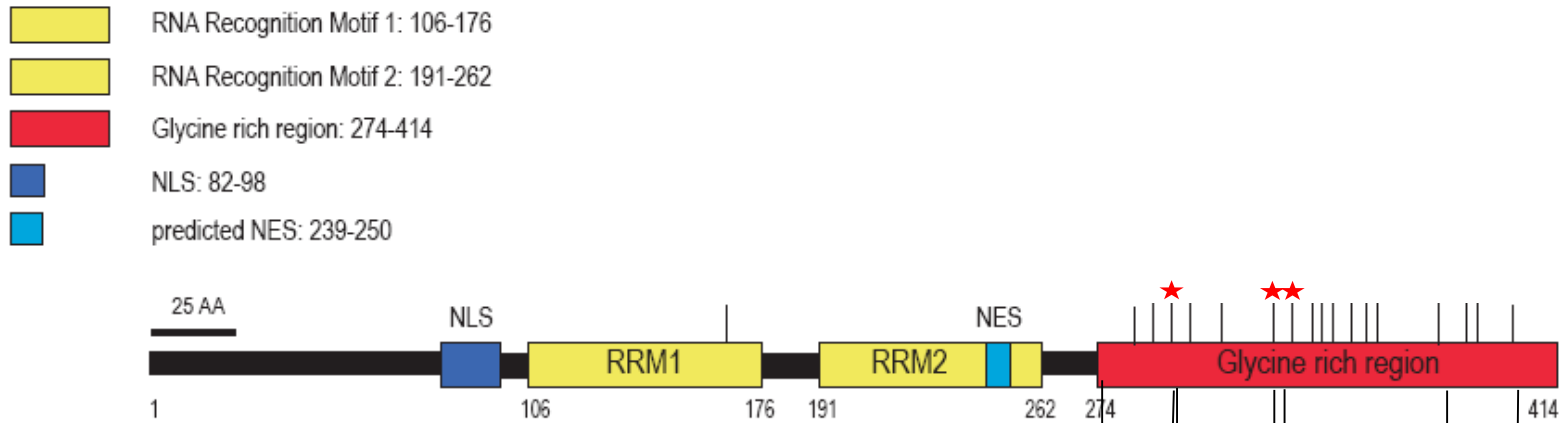


TDP-43 se tudi kopiči v nevronih možganske skorje pri 60% pacientov s FTD.

TDP-43 pozitivnim ALS in FTD pravimo **proteinopatije TDP-43**.

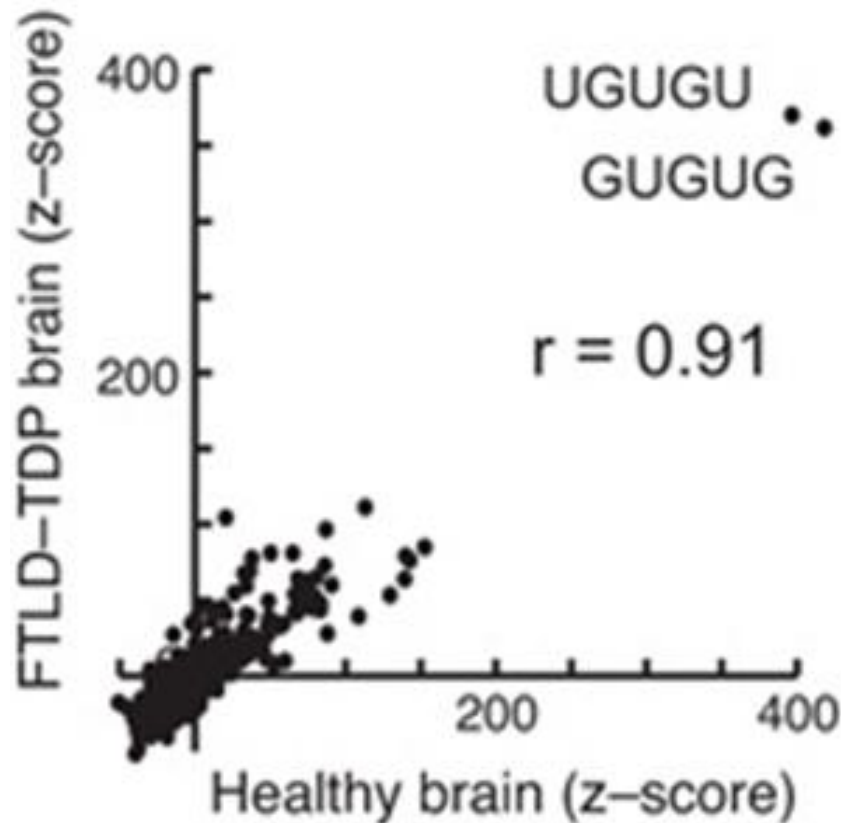
Bolezen nastaja zaradi **toksičnosti agregatov v citoplazmi** ali **izgube funkcije v jedru**.

TDP-43 struktura in funkcija



- DNA in RNA vezavni jedrni proteini
- Dve RRM domeni, G-bogata regija, NLS, NES.
- Uravnava RNA transkripcijo, izrezovanje in spajanje ter transport.
- Del velikega Drosha kompleksa (biogeneza miRNA).
- Tri mutacije TDP-43 povezane z ALS (Sreedharan, *Science* 2008)
- Zdaj >40 mutacij pri ALS. Mutacije so prisotne pri 5 % dednih pacientov z ALS

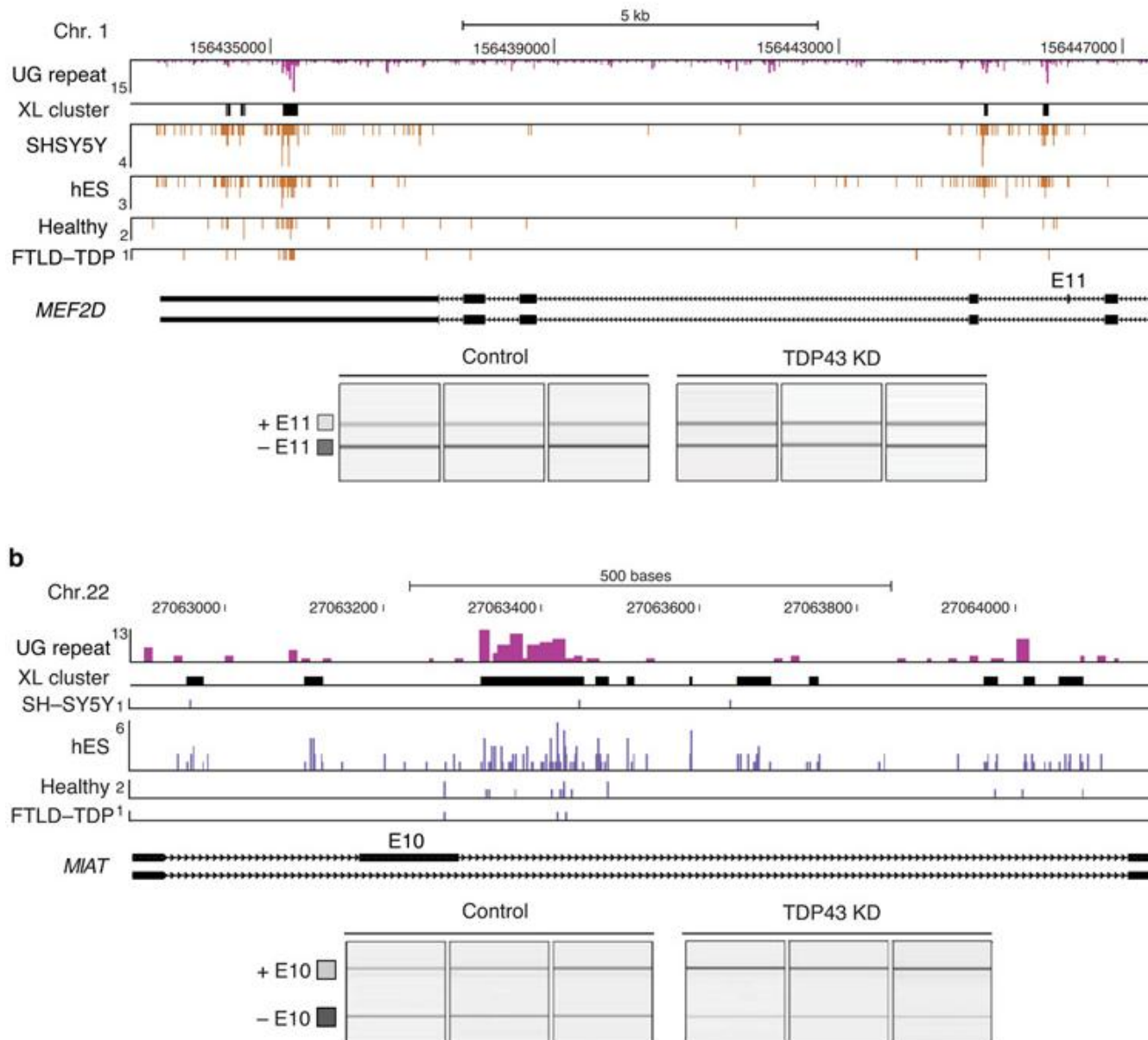
TDP-43 veze UG ponovitve



Tollervey/Curk/Rogelj, *Nature Neuroscience* 2011

86% zaporedij, katere je vezal TDP-43, vsebuje >50% UG ponovitev v zaporedju

TDP-43 uravnava izrezovanje in spajanje



TDP-43 uravnava gene morfogenezе

GO term	<i>P</i> value	Reference exons	TDP-43 regulated exons	
Organ morphogenesis	<0.001	811	13	BCL2L11_E5, COL4A3BP_E12, CTNND1_E30, DLC1_E2, FGFRL1_E4, FZD6_E2, MACF1_E68, MEF2D_E11, PLEKHA1_E21, PLEKHA1_E23, TFAP2A_E2, TLE1_E10, TPM1_E7
Neural tube closure	0.001	45	3	DLC1_E2, FZD6_E2, TFAP2A_E2
Homeostasis of number of cells	0.01	187	4	BCL2L11_E5, RPS24_E11, RPS24_E9, SOX6_E9
Mitotic cell cycle	0.016	856	9	CLIP1_E33, HORMAD1_E4, KIF2A_E19, MYO16_E8, PMF1_E2, PSMD6_E4, RBM38_E3, SIRT7_E9, STAG2_E36
Cell surface receptor linked signaling pathway	0.018	2,005	16	ANXA1_E2, BRD8_E24, CNTFR_E2, CTNND1_E30, FZD6_E2, GRM4_E7, HOMER2_E5, IRAK3_E2, MACF1_E68, MADD_E40, PILRB_E25, PLEKHA1_E21, PLEKHA1_E23, PTPRD_E78, TLE1_E10, TNIK_E15
Chordate embryonic development	0.021	475	6	BCL2L11_E5, COL4A3BP_E12, DLC1_E2, FZD6_E2, SOX6_E9, TFAP2A_E2
Lipid transport	0.037	276	4	ANXA1_E2, ATP11C_E36, COL4A3BP_E12, STARD4_E5

