



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI TRENTO

*L'Università di Trento con Yale e l'Istituto di biofisica del Cnr di Trento apre la strada per progettare in futuro soluzioni terapeutiche mirate alla capacità delle cellule di rispondere a situazioni di stress. Lo studio internazionale pubblicato sulla rivista *Molecular Cell**



Trento, 18 marzo 2022 - I tumori del sangue sono patologie molto aggressive, con conseguenze devastanti per la qualità della vita dei malati. In molti casi, ad esempio nelle sindromi mielodisplastiche e nelle leucemie, i pazienti presentano mutazioni dannose in alcune proteine chiamate fattori di splicing, che compromettono la maturazione delle cellule del sangue. La ricerca è da tempo impegnata per individuare nuovi approcci terapeutici per contrastare queste neoplasie.

Qualche spiraglio arriva da uno studio condotto dall'Università di Trento con Yale e in collaborazione con l'Istituto di biofisica del Cnr di Trento, appena pubblicato sulla rivista *Molecular Cell*, con il titolo: "[Precision analysis of mutant U2AF1 activity reveals deployment of stress granules in myeloid malignancies](#)".

Oggetto dello studio sono i processi biologici dell'RNA. Le molecole di RNA, una volta trascritte dal DNA, devono essere processate in modo da funzionare correttamente. Durante lo splicing, le molecole di

RNA sono tagliate e alcuni pezzi scelti sono reincollati assieme con l'aiuto di proteine chiamate fattori di splicing, tra le quali la proteina U2AF1 (U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1) gioca un ruolo rilevante.

Lo splicing dell'RNA quindi è un passaggio fondamentale per garantire la diversità cellulare. Mutazioni in U2AF1 e altri fattori di splicing, frequenti in molti tipi di tumori, generano errori durante questo processo.

Toma Tebaldi, ricercatore del Dipartimento di Biologia cellulare, computazionale e integrata dell'Università di Trento e Assistant Professor Adjunct alla Yale School of Medicine, è una delle firme di rilievo della pubblicazione (co-last e co-corresponding author): "La scoperta principale è che le mutazioni nel fattore di splicing U2AF1 modificano la composizione e l'aggregazione degli RNA presenti nella cellula e favoriscono la formazione di granuli di stress, gruppi di RNA e proteine che si formano quando le cellule sono "stressate". Quindi le cellule tumorali, con la mutazione, hanno un vantaggio competitivo rispetto a quelle "normali" in situazioni di stress quali sono sia i tumori sia i trattamenti farmacologici usati per curarli".

Giulia Biancon (ricercatrice a Yale) e Stephanie Halene (professoressa di ematologia a Yale), le altre firme di spicco della pubblicazione, aggiungono: "La scoperta che le mutazioni di U2AF1 aumentano la formazione di granuli di stress apre una nuova via per il trattamento farmacologico delle sindromi mielodisplastiche e delle leucemie. Non è stato facile identificare questo meccanismo, perché non è causato da un singolo grande cambiamento in un RNA, ma dalla somma di molti piccoli cambiamenti in centinaia di RNA. Questo meccanismo potrebbe, più in generale, spiegare e aiutare il trattamento di patologie con mutazioni a carico di altri fattori di splicing".

All'articolo è associata una copertina, elaborata da un quadro dell'artista Antonietta Bellini. È una metafora dei processi di biologia dell'RNA che sono oggetto dello studio.

Toma Tebaldi racconta: "Il progetto è cominciato durante il mio periodo a Yale e ora prosegue al Dipartimento Cibio di UniTrento, grazie a un finanziamento Airc che ha permesso al laboratorio di "RNA and Disease Data Science" di nascere nel 2021".