

MINI EDITORIALI

## MicroRNA: una piccola “grande” molecola



**Belinda Spoto**

CNR-IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Biomedicina - Epidemiologia Clinica del Rischio Cardiovascolare nelle Nefropatie Croniche & Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Azienda Ospedaliera “Bianchi-Melacrino-Morelli”, Reggio Calabria

I microRNA sono corti frammenti (~22 nucleotidi) di RNA non codificante che funzionano da regolatori negativi dell'espressione genica negli eucarioti. Essi promuovono la degradazione dell'RNA messaggero cui si legano o ne impediscono la “traduzione” a proteina. Finora nell'uomo sono stati identificati quasi un migliaio di miRNA e si stima che almeno il 60% di tutti i geni umani siano regolati post-trascrizionalmente dai miRNA. Una sola di queste molecole può silenziare più di 200 diverse sequenze di RNA messaggero essendo in grado di reprimere la trascrizione anche in assenza di un appaiamento perfetto con il gene target. I miRNA sono trascritti sotto forma di molecole precursore (pri-miRNA) da sequenze genomiche che mappano prevalentemente all'interno di lunghe regioni introniche.

I pri-miRNA vengono processati sequenzialmente a pre-miRNA ed a miRNA per azione di due RNasi III ubiquitariamente espresse: *Drosha* e *Dicer*. *Drosha*, enzima nucleare, riconosce e taglia i pri-miRNA generando i pre-miRNA che, dopo essere stati attivamente trasportati nel citoplasma, sono a loro volta processati a miRNA maturi dall'enzima *Dicer*.

I miRNA sono virtualmente coinvolti in tutti i processi biologici, incluso lo sviluppo, la proliferazione e il differenziamento cellulare, ma si associano anche a malattia. In ambito renale, un'alterazione nel profilo di espressione di specifici miRNA è stata osservata nel rene policistico, nella nefropatia diabetica, nella nefrite lupica e nel rigetto d'organo. Da qualche anno è stato dimostrato un ruolo dei miRNA anche nella progressione del danno renale. In modelli murini in cui è stata indotta l'ablazione dell'enzima *Dicer* nei podociti; la mancata produzione dei miRNA maturi si associa alla comparsa di proteinuria, ad alterazioni nella membrana basale glomerulare, a sdifferenziamento dei podociti e ad un marcato aumento della matrice mesangiale e questo fenotipo progredisce rapidamente verso l'insufficienza renale terminale e la morte entro le prime 6-8 settimane di vita.

Tuttavia, a differenza di *Drosha*, l'enzima *Dicer*, oltre ad essere responsabile della biogenesi dei miRNA, ha anche altre funzioni biologiche. A tal proposito, in un interessante articolo Zhdanova *et al.* [1] hanno indagato se la glomerulopatia proteinurica secondaria alla delezione del *Dicer* fosse causata specificamente dalla mancata espressione dei miRNA nei podociti o se, invece, fossero altre funzioni dell'enzima responsabili della comparsa di malattia. A questo scopo, gli autori hanno generato un modello di topi knockout per il gene *Drosha* nei podociti murini (*Drosha<sup>fl/fl</sup>*) ed hanno paragonato il fenotipo risultante con quello ottenuto da un modello sperimentale di topi knockout per il gene *Dicer* (*Dicer<sup>fl/fl</sup>*). Alla nascita i topi *Drosha<sup>fl/fl</sup>* erano fenotipicamente normali, i podociti erano ben differenziati e la barriera di filtrazione era intatta ma, dopo 2 settimane, insorgeva proteinuria e l'insufficienza renale progrediva rapidamente per esitare nella morte dei topi dopo sol-

tanto 4-8 settimane dalla loro nascita. Istologicamente era visibile un marcato sdifferenziamento dei podociti con conseguente perdita dei marcatori citologici specifici (nefrina, podocina, sinaptopodina), appiattimento dei processi pedicellari e retrazione dei processi primari. Questo fenotipo era sovrapponibile a quello dei topi *Dicer<sup>fl/fl</sup>* confermando che la glomerulopatia osservata nel modello murino mutante per l'enzima Dicer è dovuta esclusivamente alla mancata espressione dei miRNA che hanno, quindi, un ruolo chiave nello sviluppo dei podociti. Inoltre, al fine di stabilire se i miRNA erano coinvolti anche nel mantenimento della normale funzione dei podociti maturi, gli autori hanno sviluppato un ulteriore modello costituito da topi transgenici adulti in cui la delezione di Droscha nei podociti era indotta sperimentalmente tramite un attivatore trascrizionale tetraciclina-sensibile. Ancora una volta, dopo 2 settimane, il fenotipo risultante era quello di una glomerulopatia proteinurica con sdifferenziamento completo dei podociti, dimostrando che i miRNA sono importanti non solo durante lo sviluppo del rene ma anche durante la vita adulta per il mantenimento del fenotipo differenziato. In un lavoro molto recente Argyropoulos e colleghi [2] ([full text](#)) hanno dimostrato che il *profiling* urinario dei miRNA differiva nei vari stadi della nefropatia diabetica suggerendo che i miRNA potevano essere utilizzati sia come markers precoci di differenti fenotipi della malattia che come indicatori di alterazioni di specifici processi biologici. Alla luce di queste evidenze, risulta chiaro che l'identificazione dei miRNA e dei geni target di cui regolano l'espressione segnerà una svolta nella comprensione dei meccanismi patogenetici alla base di alcune nefropatie e contribuirà ad individuare nuovi bersagli terapeutici per la cura delle podocitopatie.

---

## Bibliografia

[1] Zhdanova O, Srivastava S, Di L et al. The inducible deletion of Droscha and microRNAs in mature podocytes results in a collapsing glomerulopathy. *Kidney international* 2011 Oct;80(7):719-30

[2] Argyropoulos C, Wang K, McClarty S et al. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS one* 2013;8(1):e54662 ([full text](#))