

## Protein translation: biological processes and therapeutic strategies for human diseases

[Xuechao Jia](#), [Xinyu He](#), [Chuntian Huang](#), [Jian Li](#), [Zigang Dong](#)✉ & [Kangdong Liu](#)✉

[Signal Transduction and Targeted Therapy](#) **9**, Article number: 44 (2024) | [Cite this article](#)

**28k** Accesses | **65** Citations | **4** Altmetric | [Metrics](#)



60S



**Disciplina:** Estudos de Genômica Transcriptômica e Proteômica

**Seminário III:** *Protein translation: biological processes and therapeutic strategies for human diseases* — AAAAAA 3'

**Equipe:** Alisson Clementino da Silva, Leonardo Henrique da Silva e Madson A. de Luna Aragão



40S



# EXPERTISE DOS AUTORES DO PAPER

- **Câncer**
  - Bioquímica
  - Biologia molecular
  - Identificação de alvos terapêuticos
- **Tradução de proteínas**
  - Fatores de transcrição
  - modificações pós-traducionais
- **Multi-ômicas**



 中美（河南）荷美尔肿瘤研究院  
China-US(Henan) Hormel Cancer Institute

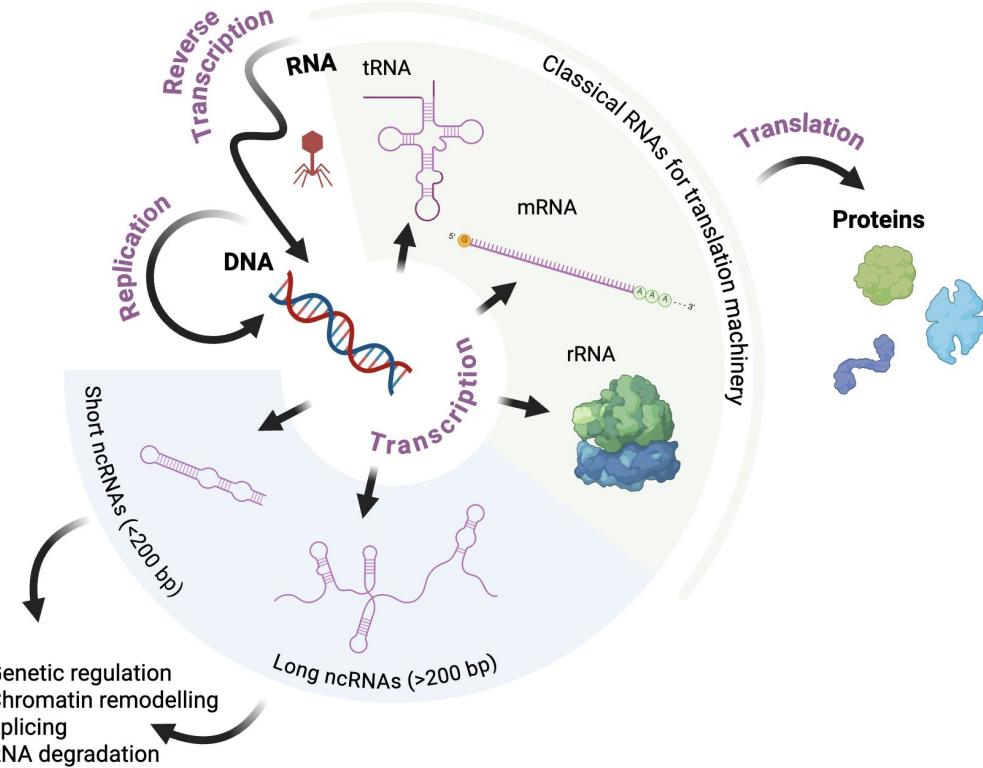


# O QUE É TRADUÇÃO?



# Dogma Central

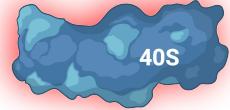
- O **dogma central** da biologia molecular descreve o fluxo da informação genética através de dois processos essenciais
- A transcrição, onde o **DNA** serve como molde para a síntese de moléculas de **RNA**, e a tradução, na qual o RNA mensageiro direciona a sequência de aminoácidos para formar as **proteínas**.
- **DNA -> RNA -> PROTEÍNA**
- **REPLICAÇÃO -> TRANSCRIÇÃO -> TRADUÇÃO**
- **RNA -> cDNA (TRANSCRIÇÃO REVERSA)**





60S

5' O QUE É A DESREGULAÇÃO DA TRADUÇÃO? AAAAAA 3'

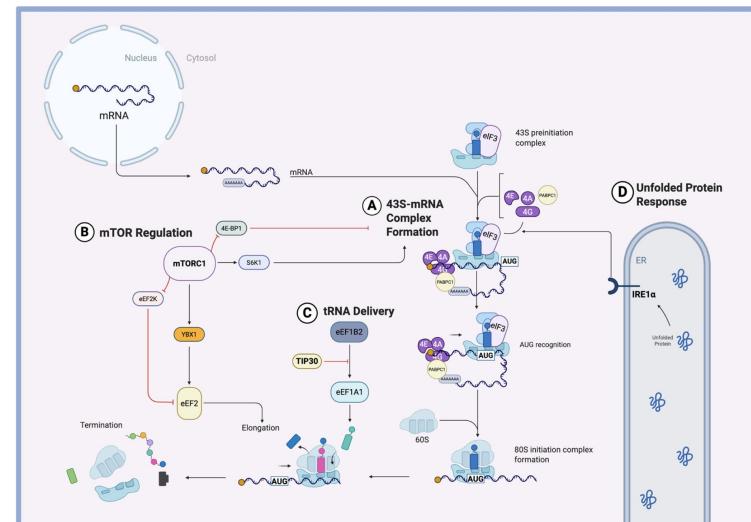
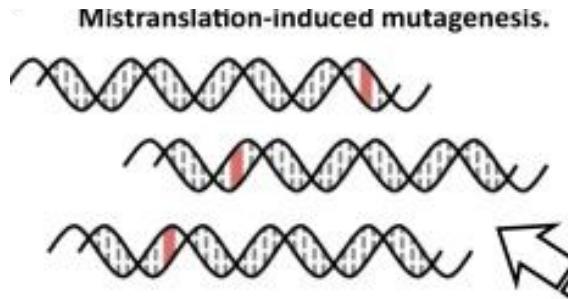


40S

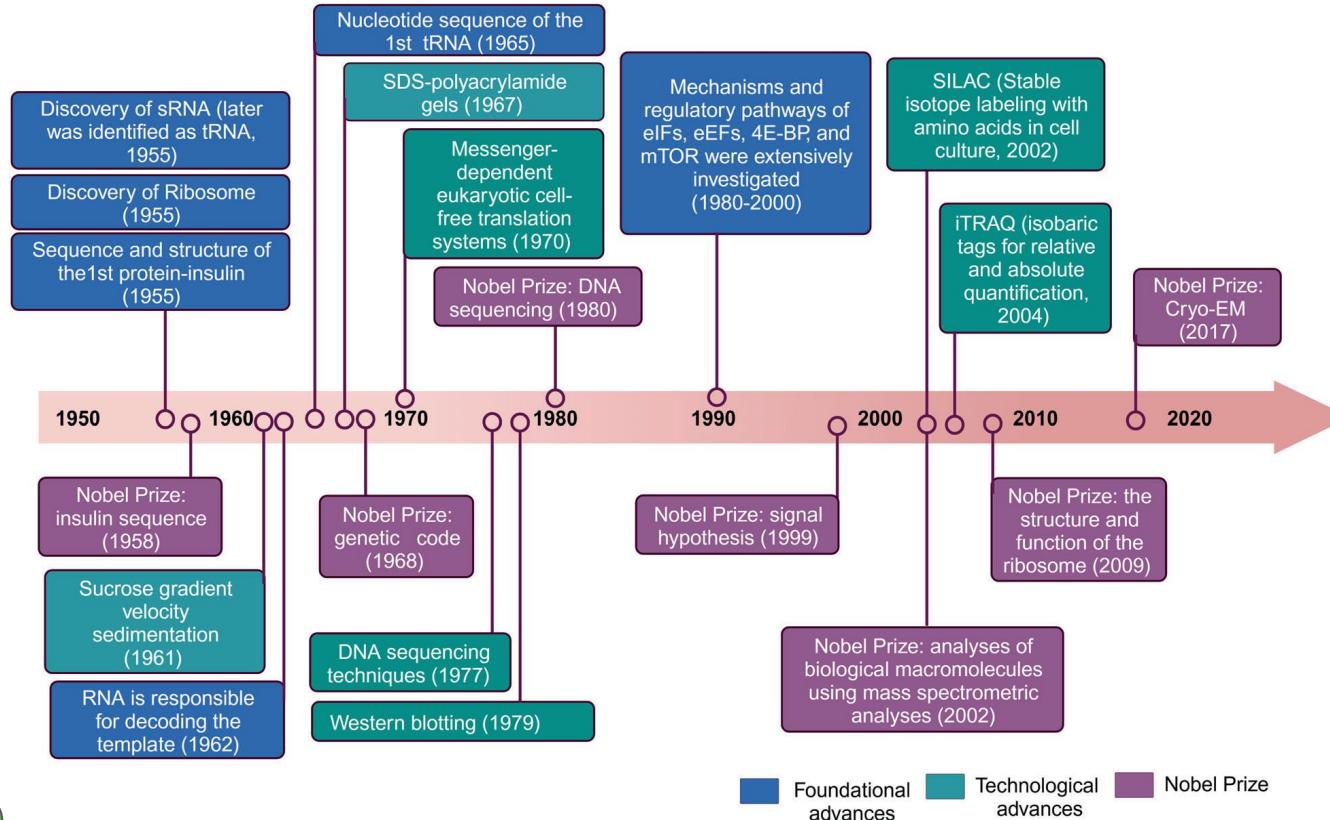


# Desregulação da Tradução

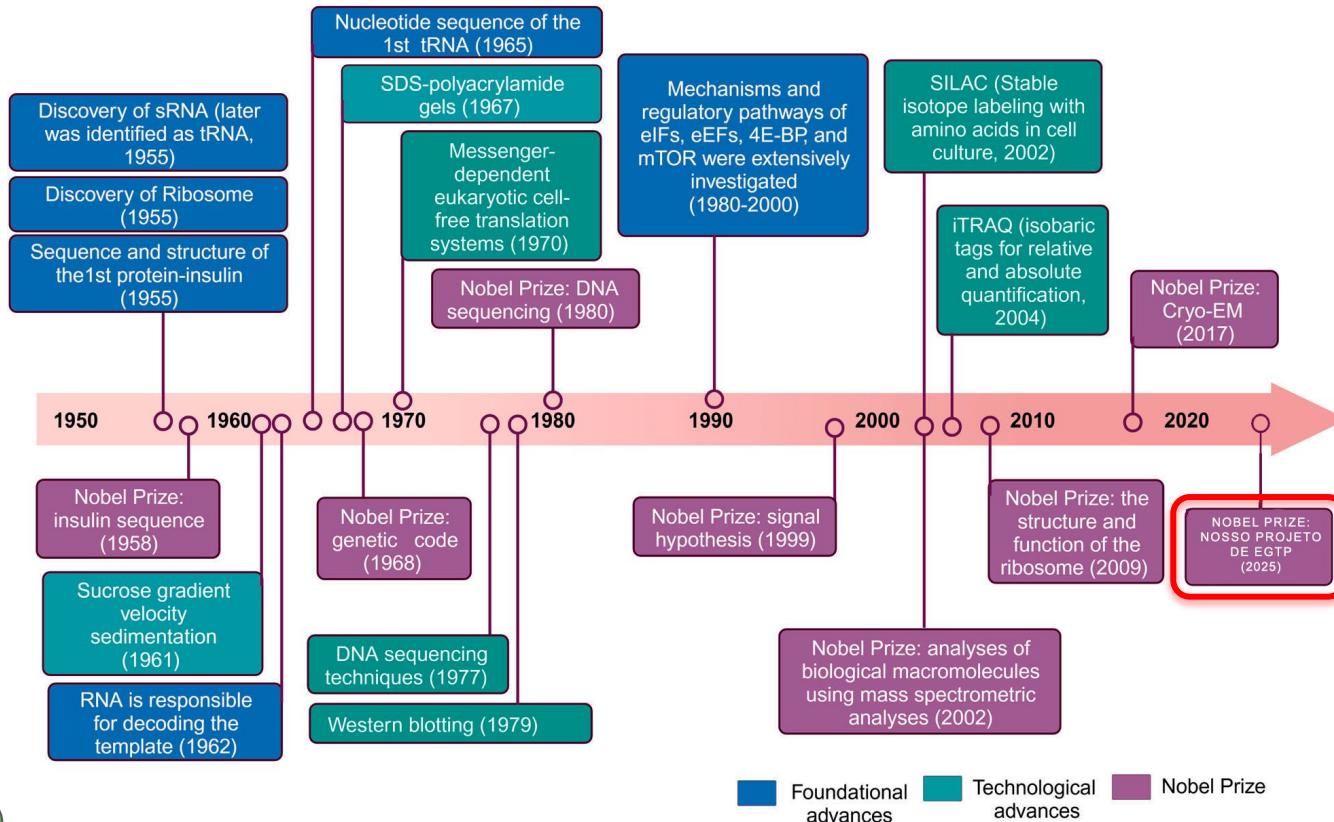
- O termo que pode se referir a mais de uma coisa:
  - “Disrupção ou alteração do processo normal de síntese de proteína”
    - Tanto pela alteração do produto em uma proteína aberrante
    - Ou perda da regulação da expressão de proteínas



# Linha do Tempo das Descobertas

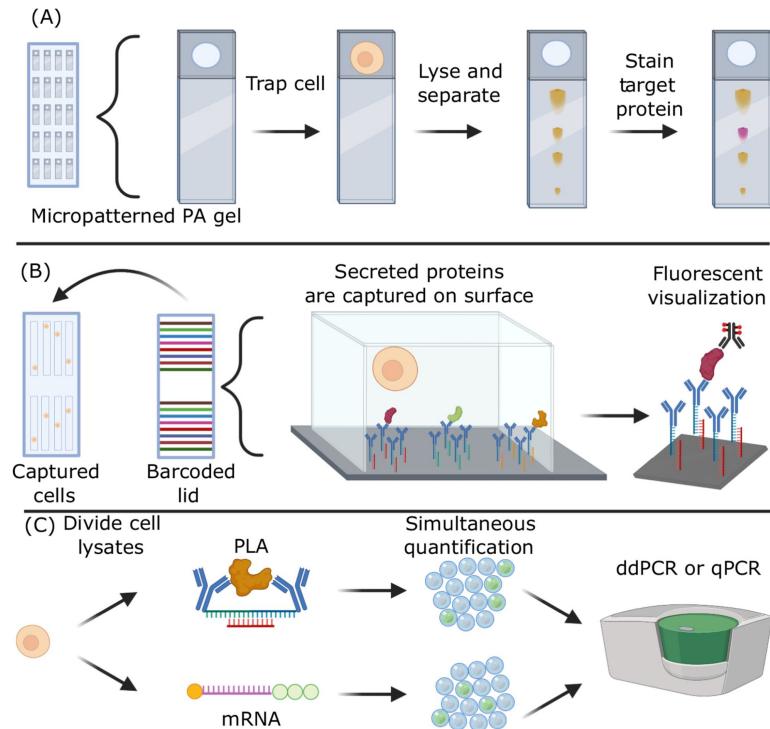


# Linha do Tempo das Descobertas



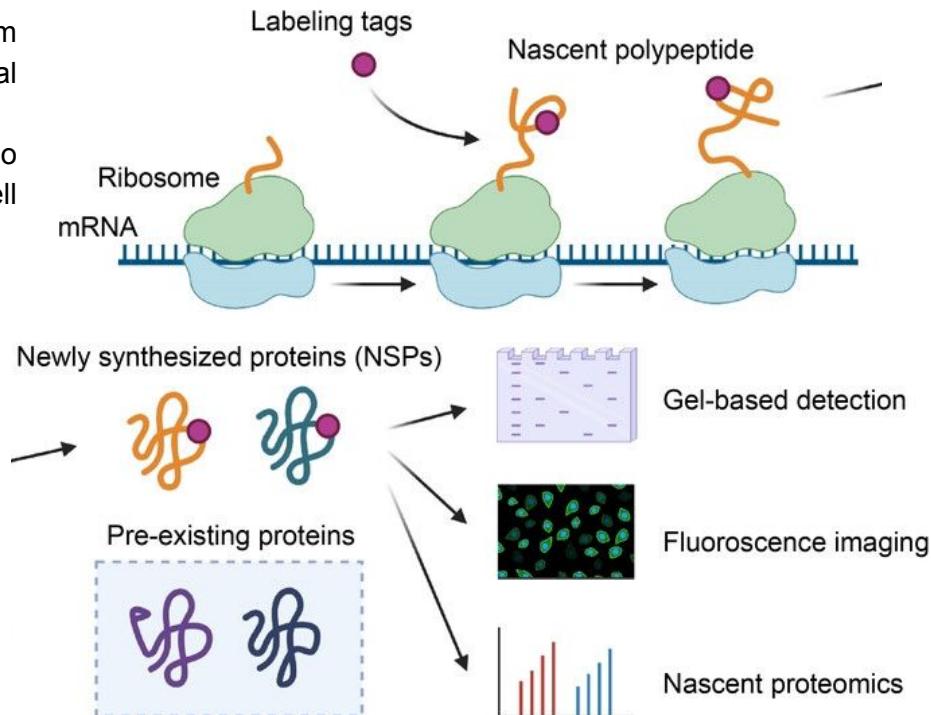
# Cronologia das Descobertas

- O advento de ômicas permitiu explorar a tradução em escala global
- Mais recentemente, essas análises chegaram também ao nível de single-cell



# Cronologia das Descobertas

- O advento de -ômicas permitiu explorar a tradução em escala global
- Mais recentemente, essas análises chegaram também ao nível single-cell
- E de observar apenas proteínas nascentes

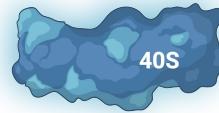


5'



60S

—> **EM QUAL LOCAL OCORRE A TRADUÇÃO?** ————— AAAAAA 3'

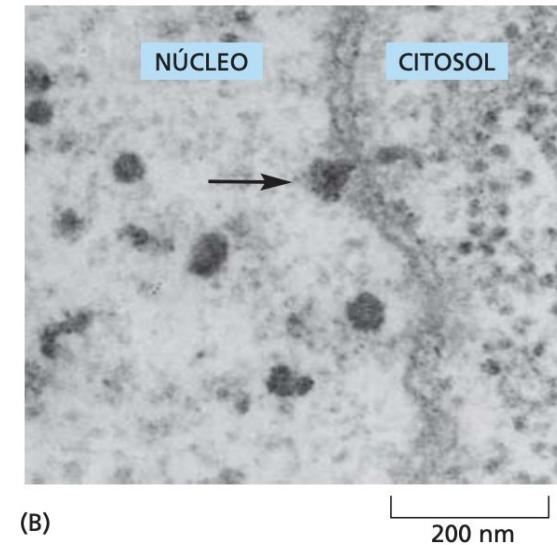
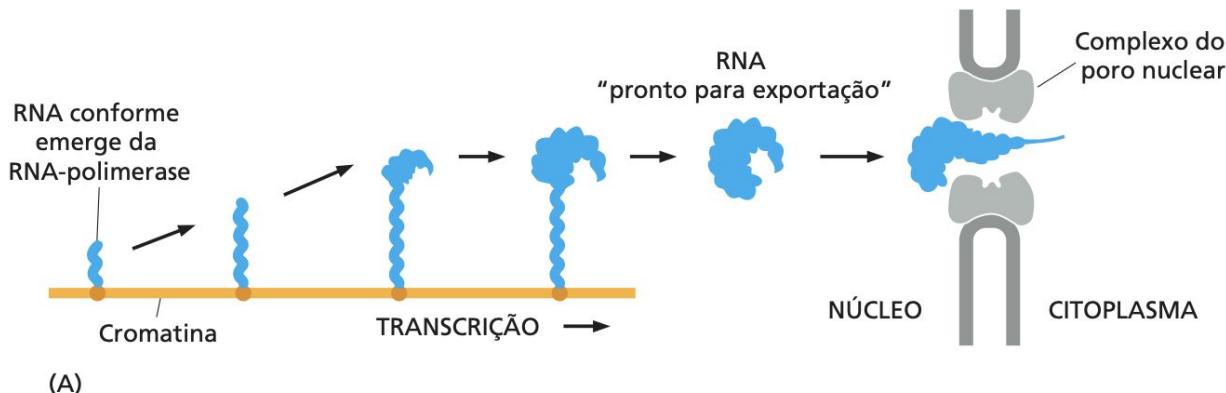


40S



# Local da Tradução

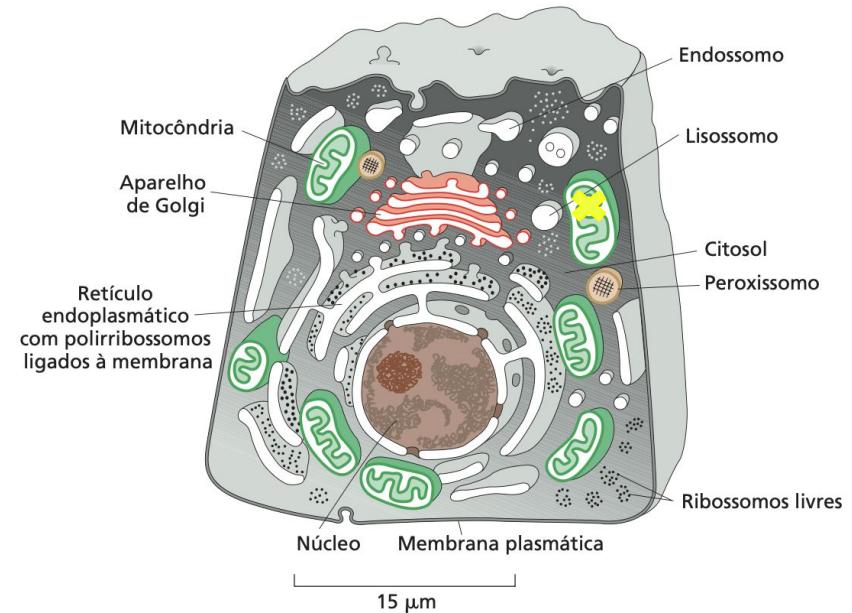
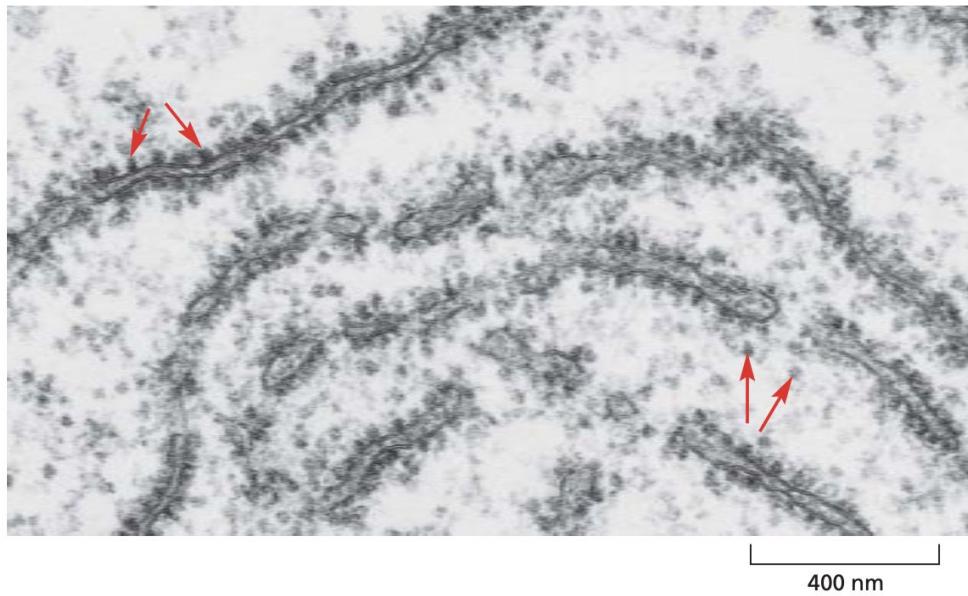
- Citosol
  - Frações poliribossomais
  - Stress bodies
  - P-bodies



Fonte: Imagem retirada do BioRender, criada por Pease N.D.

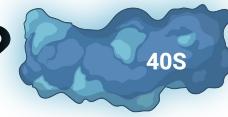
# Local da Tradução

Ribossomos, livres e ligados ao retículo endoplasmático rugoso





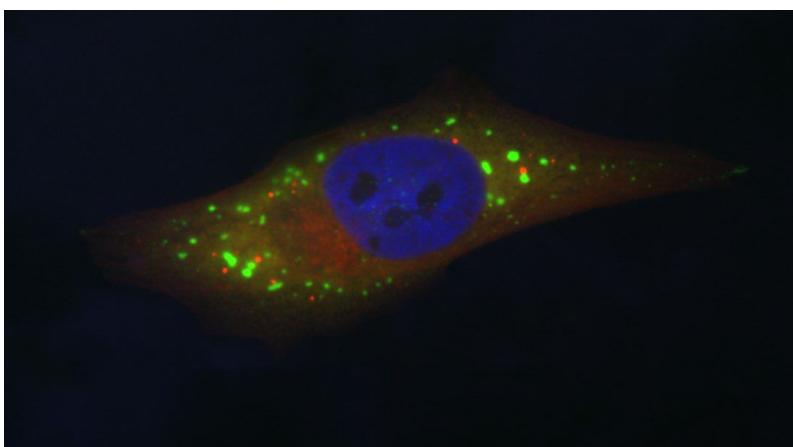
A COMPARTIMENTALIZAÇÃO PODE MODULAR A  
TRADUÇÃO? COMO?



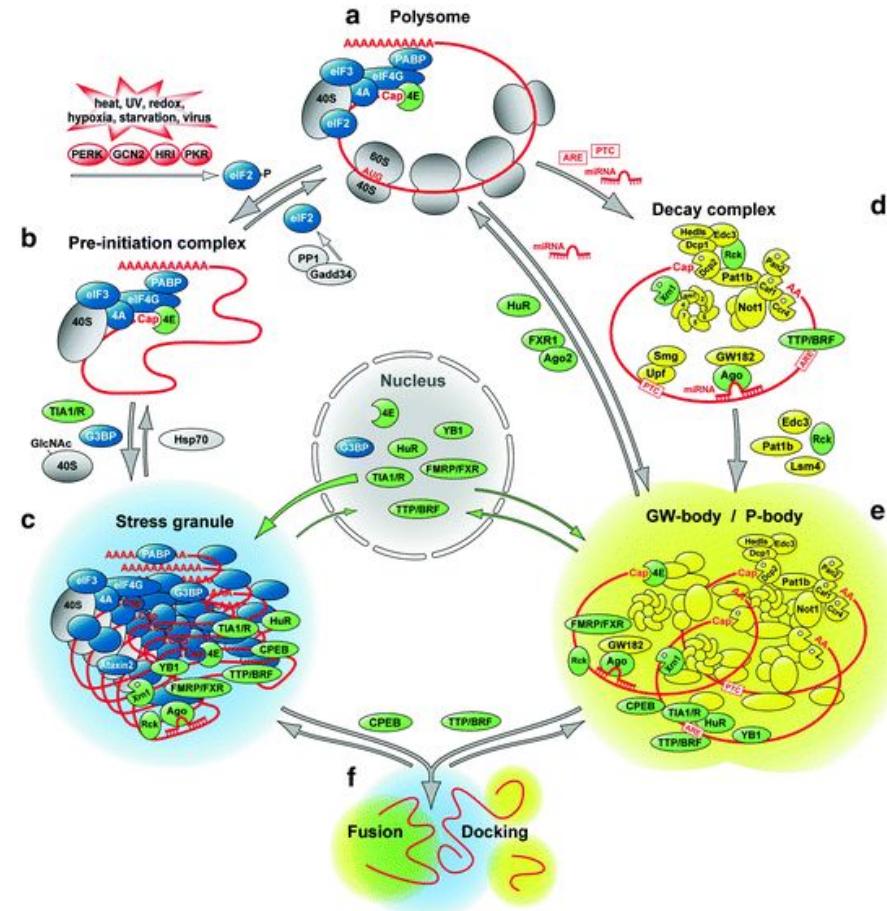
# Local da Tradução

- Citosol
  - Frações poliribossomais (Ribossomos, IFs, tRNAs, ATP, GTP, RBPs)
  - Stress bodies (Sala espera de tradução)
  - P-bodies (Um grande cemitério de mRNAs)

P-bodies



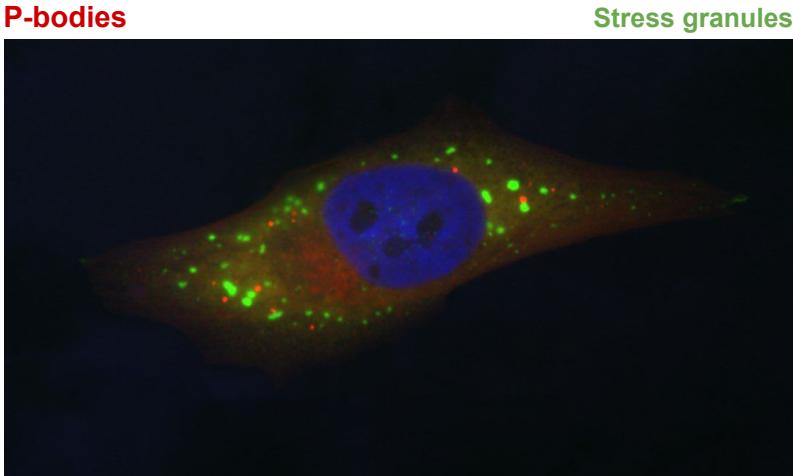
Fonte: Imagem retirada do BioRender, criada por Pease N.D.



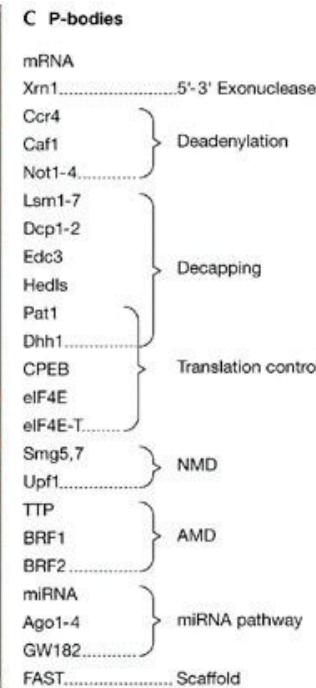
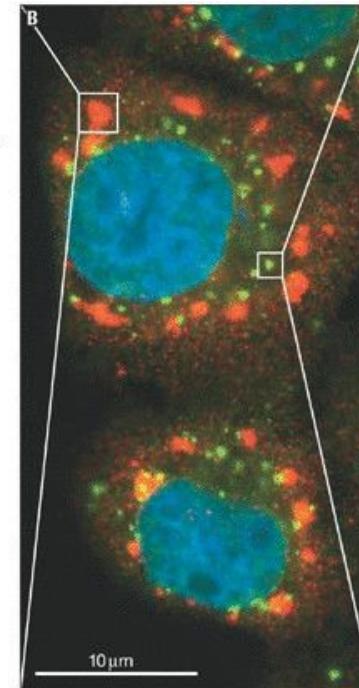
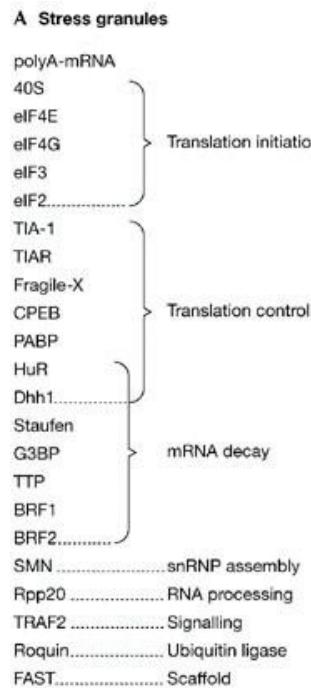
# Local da Tradução

- Citosol
  - Frações poliribossomais (Ribossomos, IFs, tRNAs, ATP, GTP, RBPs)
  - Stress bodies (Sala espera de tradução)
  - P-bodies (Um grande cemitério de mRNAs)

P-bodies

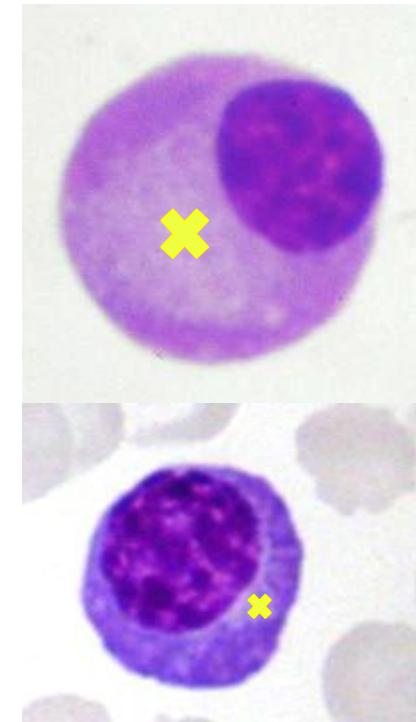
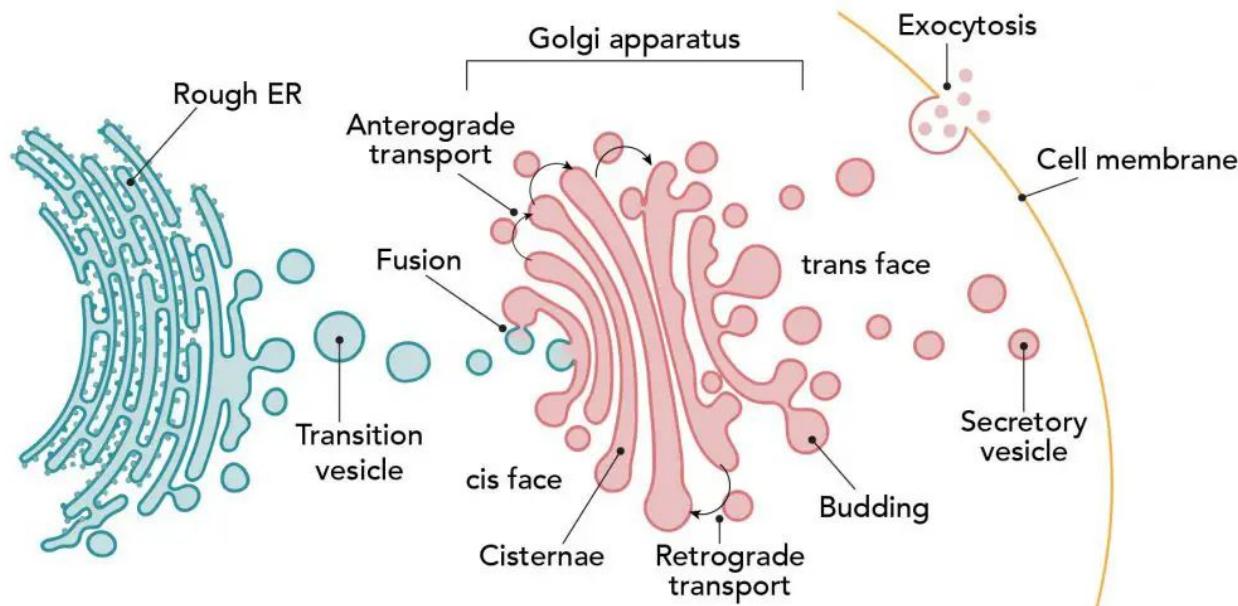


Stress granules



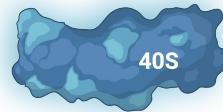
# Halo Perinuclear (Compl. de Golgi)

Em células de plasmócito isso fica visível pela alta produção de proteínas (anticorpos)



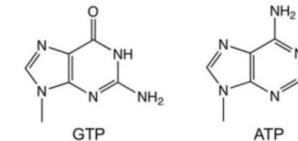
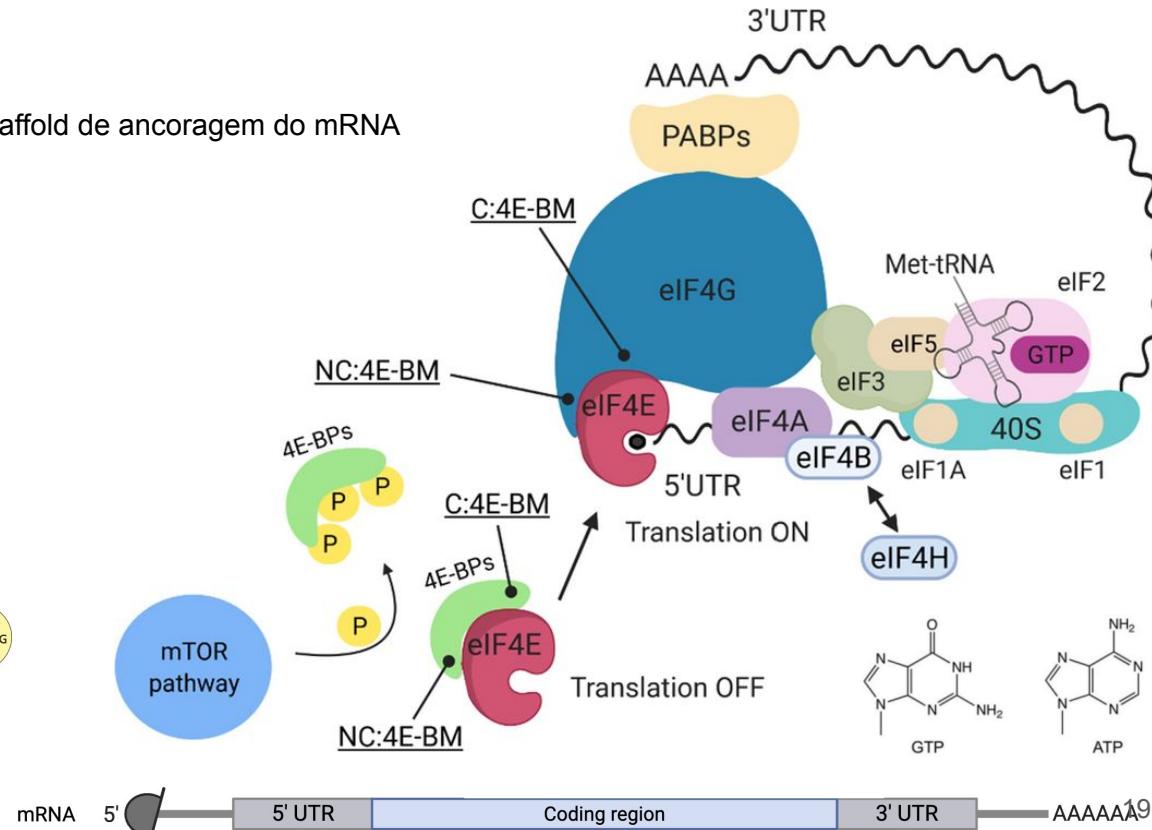
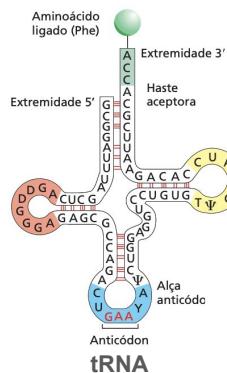
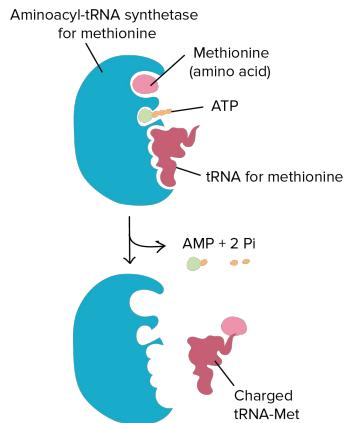


# Elementos Necessários para Tradução?



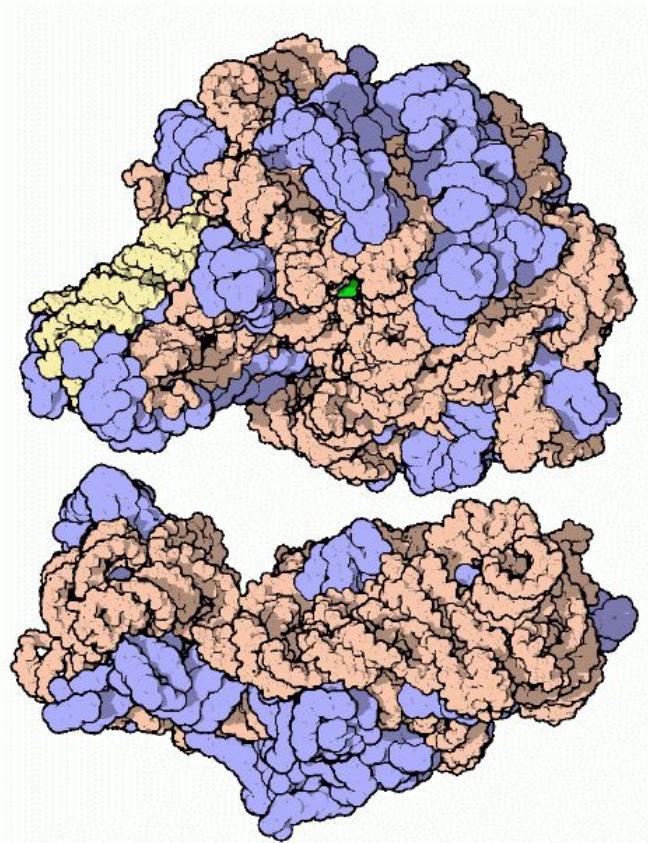
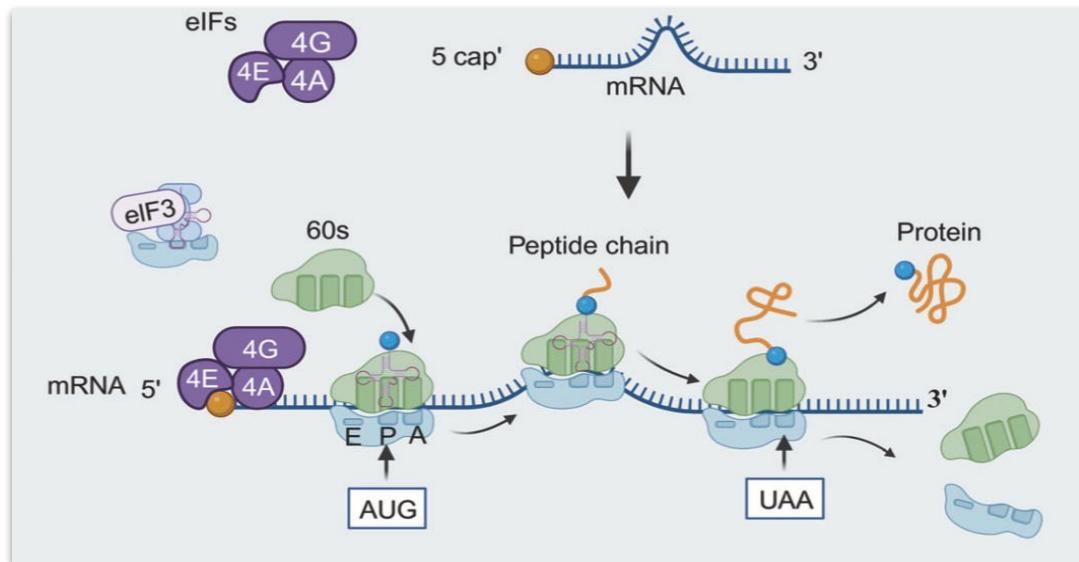
# Elementos Necessários para Tradução

- mRNA maduro (éxons\*, 5'cap & poli-AAA)
- ribossomos (rRNAs + proteínas)
- elf4F (elf4A, elf4G, elf4E, PABP) -> Scaffold de ancoragem do mRNA
- elf1A, elf1B & elf2 -> Fator de elongação
- eRF1/eRF3+GTP -> Fator de terminação
- Aminoacil-tRNA sintetasases
- tRNA
- Aminoácidos
- ATP & GTP



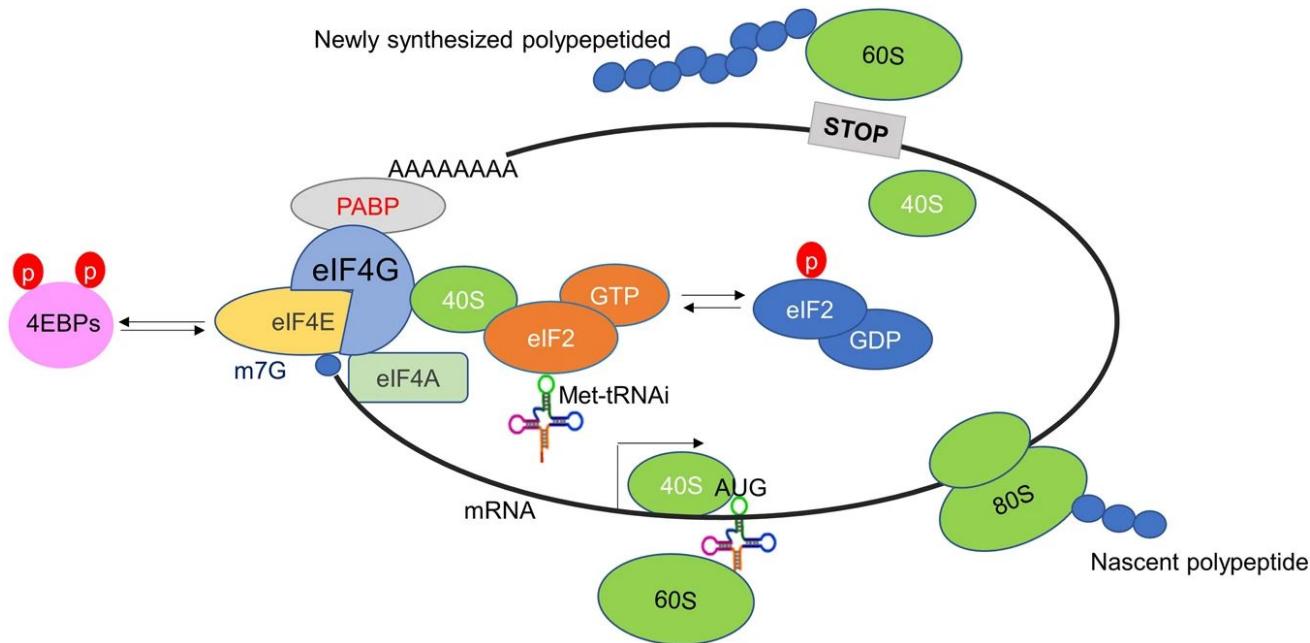
# Ribossomo

- Subunidades ribossomais, com o **RNA** em **laranja e amarelo** e as **proteínas** em **azul**
- 40s -> Subunidade de escaneamento pelo AUG (códon de iniciação -> MET)
- 60s -> Após a identificação do AUG, formando o complexo de elongação (80S)



# Montagem do Complexo e Iniciação

A intereço do 5'cap do mRNA com o eIF4E recruta os fatores eIF4G, eIF4A e PABP, além do ribossomos, agindo como na scaffold da tradução do mRNA

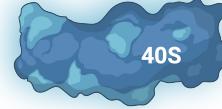




**COMO VOCÊS IMAGINAM QUE O SISTEMA DE  
TRADUÇÃO É CONSERVADO?**



60S

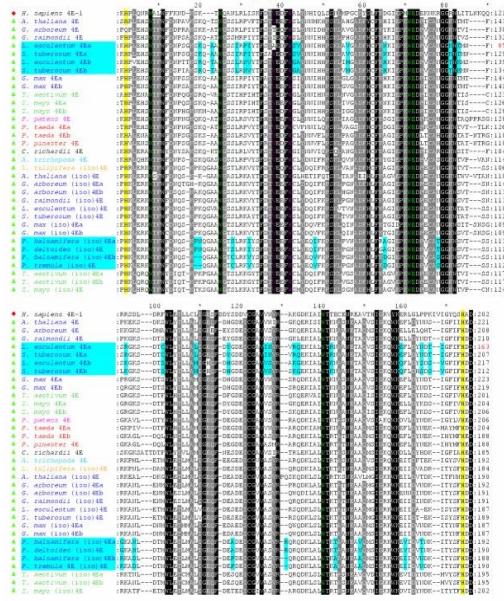


40S

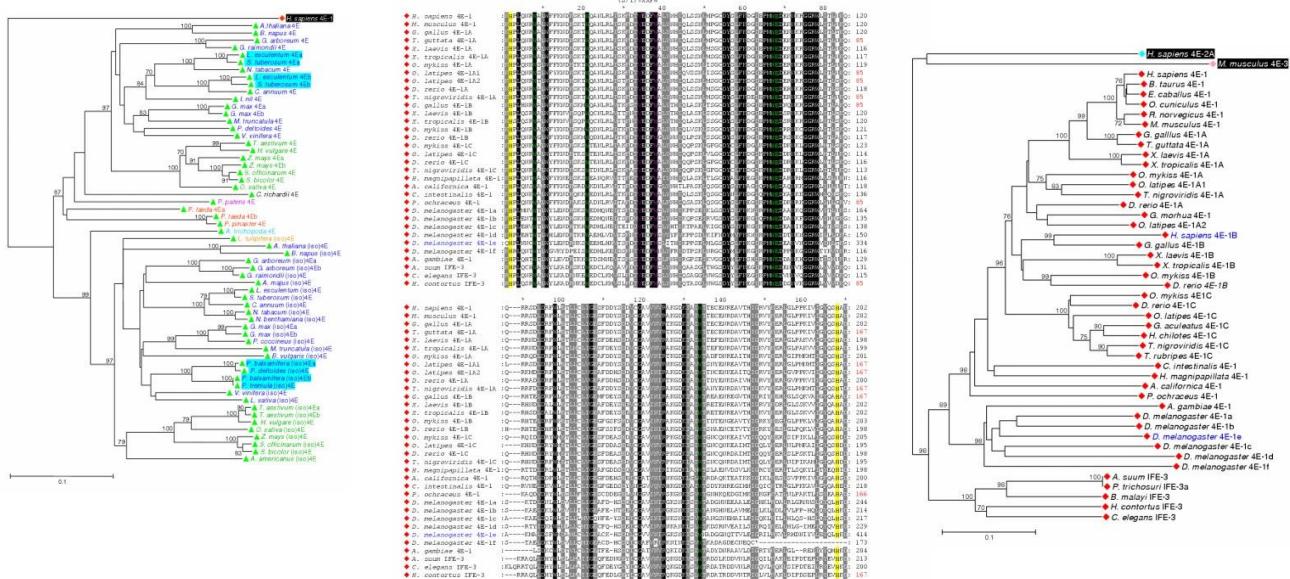


# Conservação (Gene x Proteína)

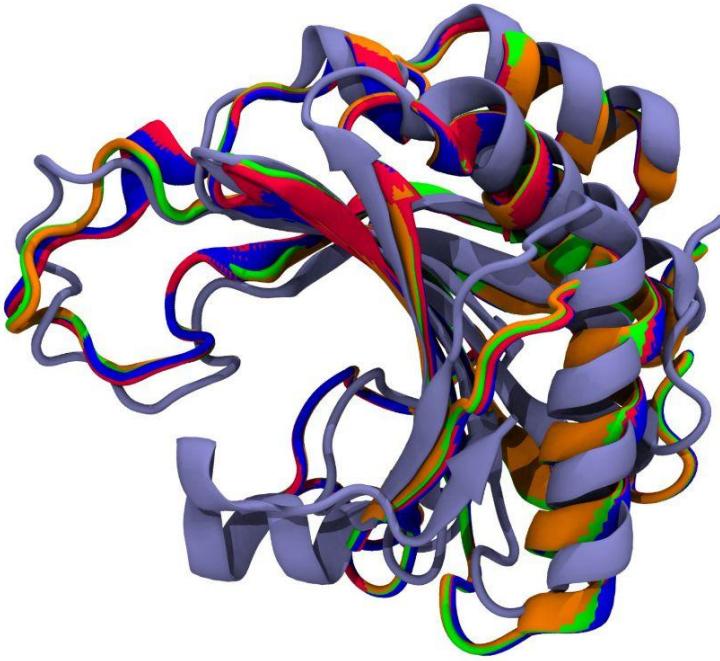
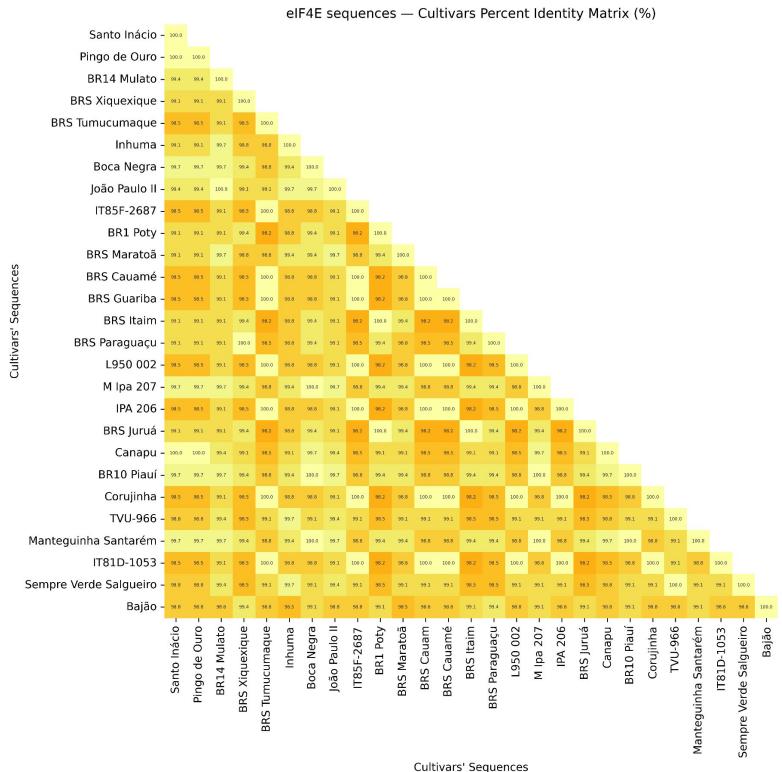
## Viridiplantae



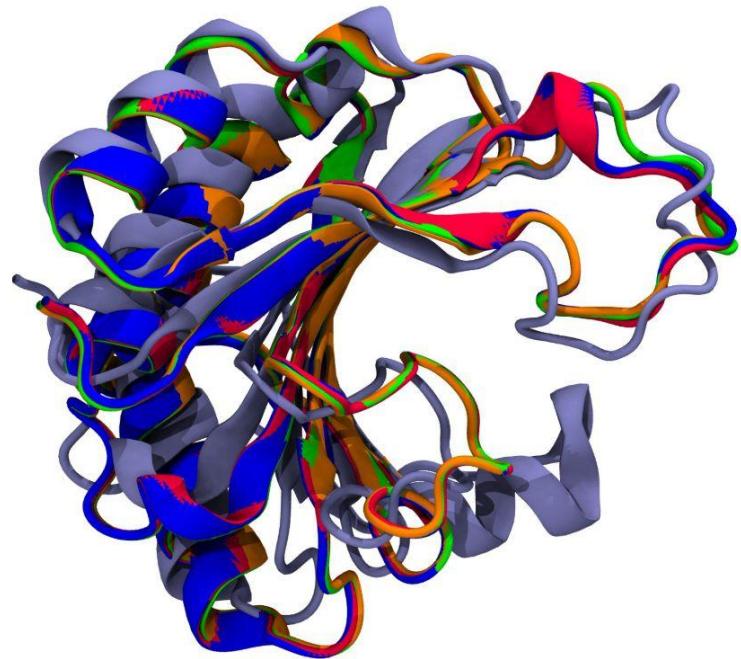
## Metazoa



# Conservação (Gene x Proteína)



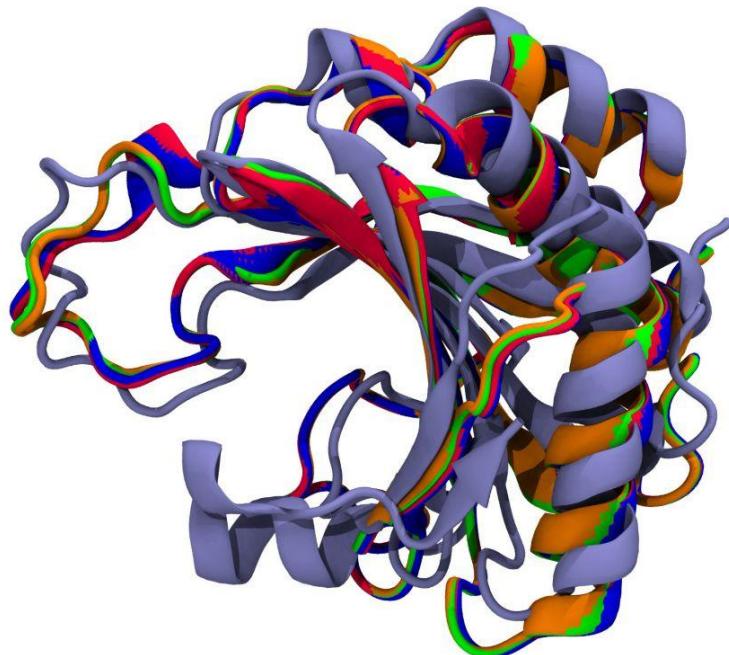
# Conservação (Gene x Proteína)



RMSD: 0.071 Å

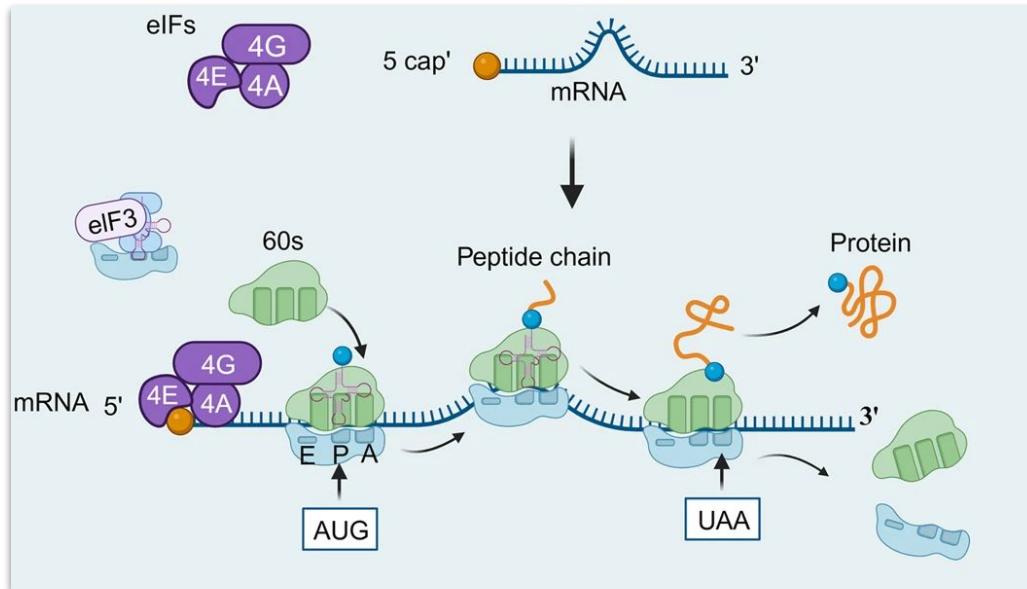
180°

- Models
- Boca Negra
  - BRS Xiquexique
  - BRS Cauamé
  - IT85F-2687
  - Bajão

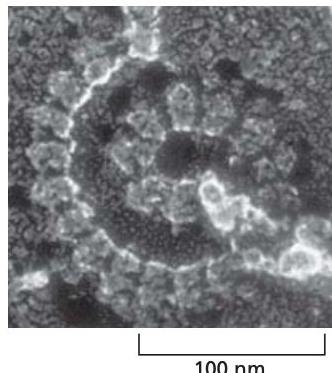
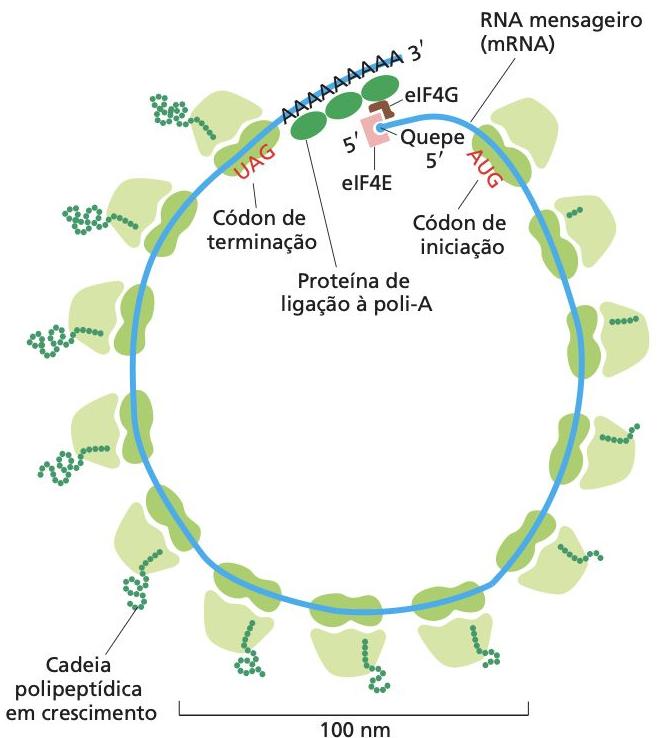


# Tradução Canônica

- Iniciação
- Elongação
- Terminação



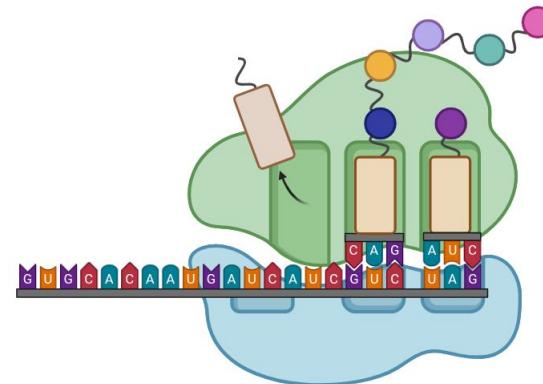
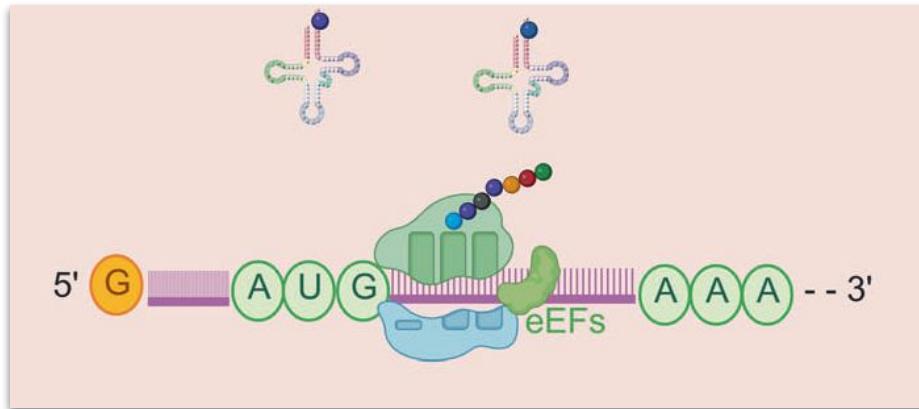
# INICIAÇÃO



Fonte: BioRender, adaptado de Valeria Yartseva

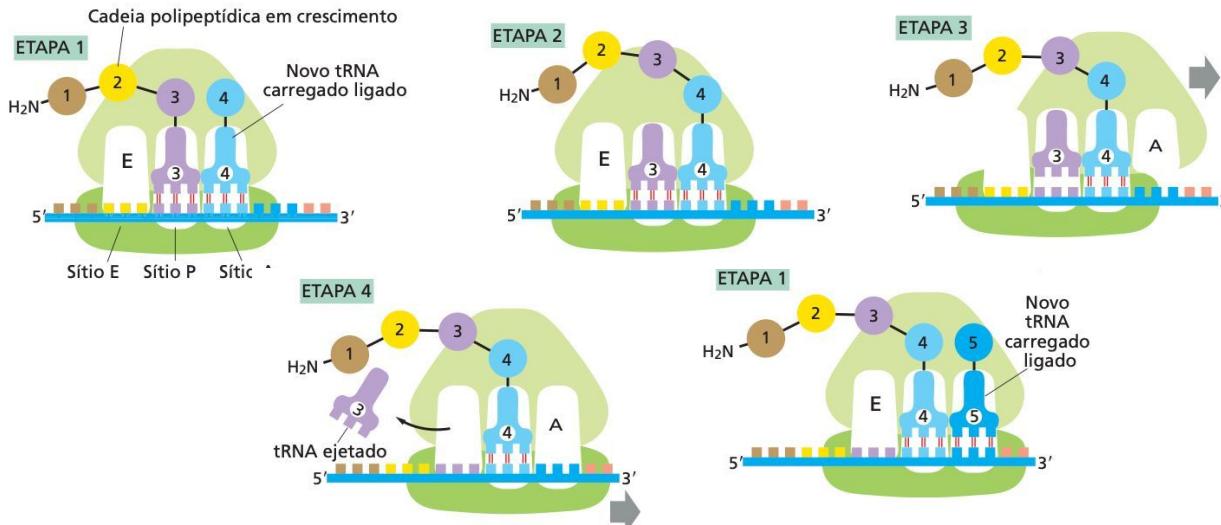
# Elongação

- Os RNAs ribossomais estabilizam, posicionam e catalisam
- As proteínas ribossomais são responsáveis por estabilizar e permitir mudanças
- O mRNA interage com a subunidade menor
- Os sítio A, P e E estão na subunidade maior
- A proximidade dos sítio mantém a fidelidade da leitura



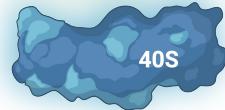
# Elongação

- Novos tRNA carregando um AA-tRNA sempre no sítio A
- O tRNA no sítio P sofre o ataque nucleofílico do AA-tRNA no sítio A
- O rompimento da ligação AA-tRNA no sítio P fornece a energia

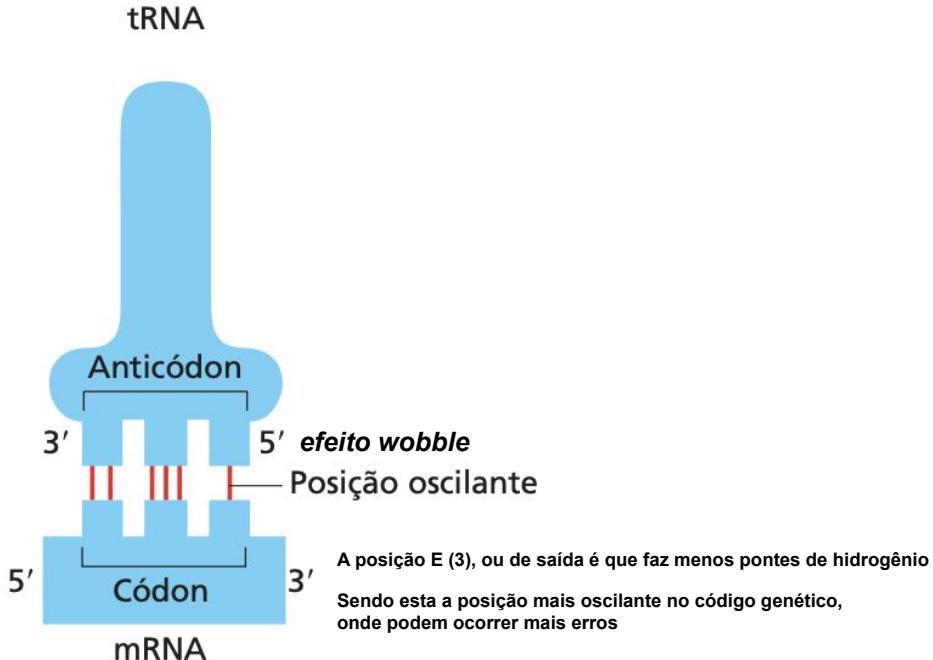




# O QUE O *EFEITO WOBBLE*?



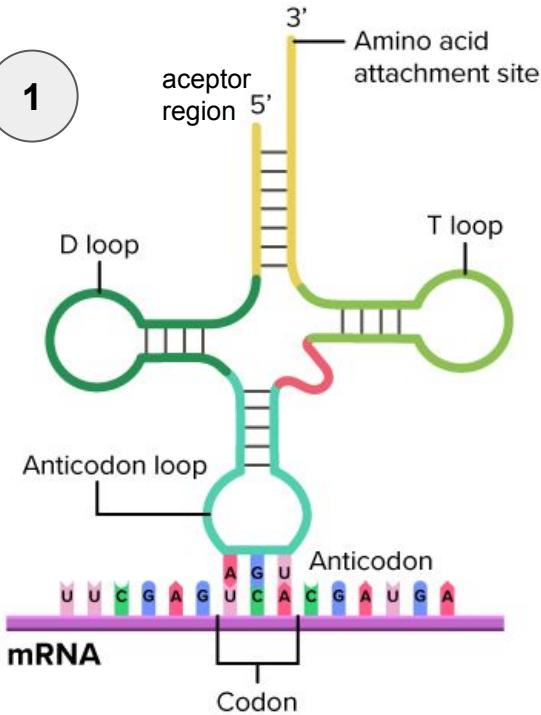
# Regulação da Elongação



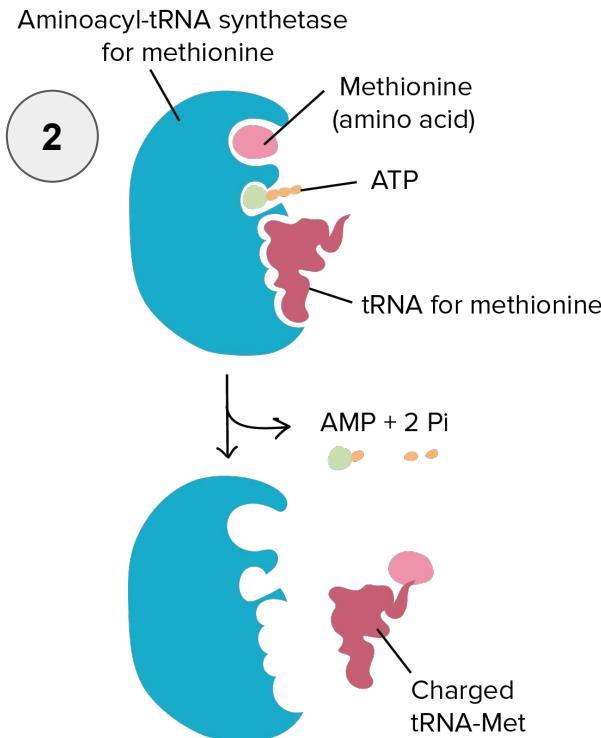
		Second Base					
		U	C	A	G	U	C
First Base	U	UUU Phe UUC UUA UUG Leu	UCU UCC UCA UCG Ser	UAU Tyr UAC UAA STOP UAG	UGU Cys UGC UGA — STOP UGG Trp	A	G
	C	CUU CUC CUA CUG Leu	CCU CCC CCA CCG Pro	CAU His CAC CAA Gln CAG	CGU CGC CGA Arg CGG	U	C
	A	AUU AUC Ile AUA AUG Met or Start	ACU ACC ACA ACG Thr	AAU Asn AAC AAA Lys AAG	AGU Ser AGC AGA Arg AGG	A	G
	G	GUU GUC GUA GUG Val	GCU GCC GCA GCG Ala	GAU Asp GAC GAA Glu GAG	GGU GGC GGA Gly GGG	U	C
						A	G

# Regulação da Elongação

1

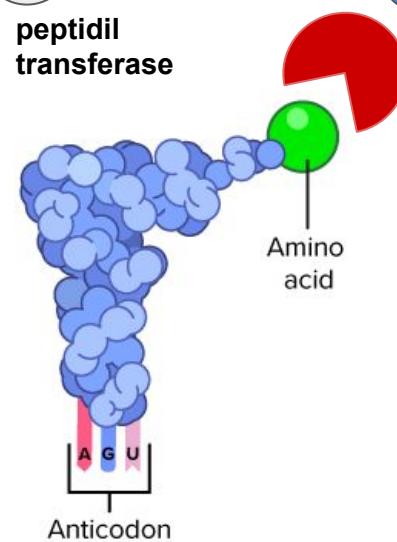


2



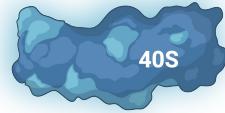
3

peptidil transferase





60S

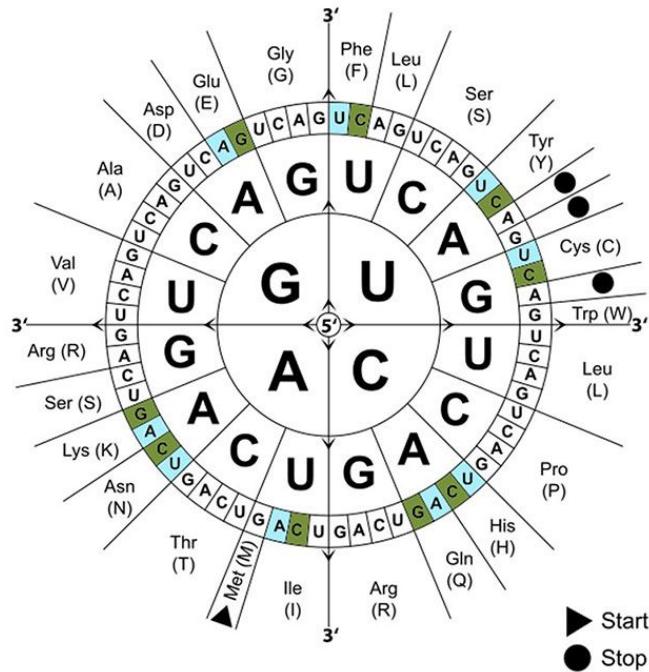


40S

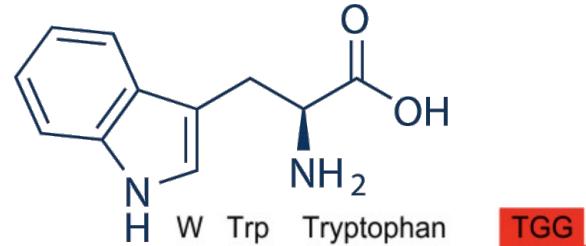
## O QUE É CODON USAGE?



# Regulação da Elongação

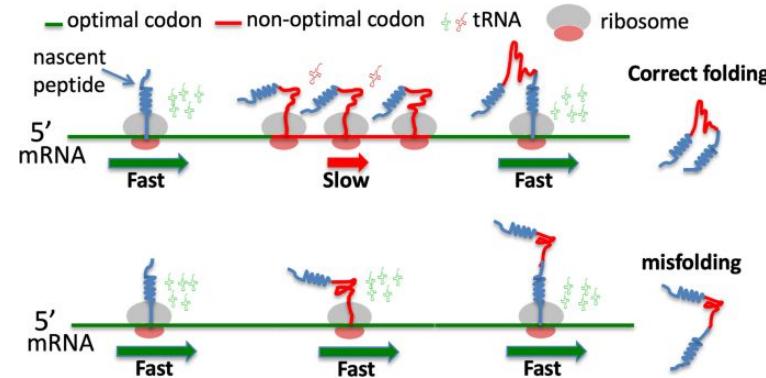


Amino acid	Codon	<i>P. patens</i>	<i>A. thaliana</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>S. pombe</i>	<i>H. Sapiens</i>
Cys	UGC	+	+	-	+	+
	UGU	-	-	+	-	-
Glu	GAA	-	-	+	-	-
	GAG	+	+	-	+	+
Phe	UUC	+	+	+	+	+
	UUU	-	-	-	-	-
His	CAC	+	+	+	+	+
	CAU	-	-	-	-	-
Ile	AUA	-	-	/	-	-
	AUC	+	+	/	-	+
	AUU					
Lys	AAA	-	-	-	-	-
	AAG	+	+	+	+	+
Asn	AAC	+	+	+	+	+
	AAU	-	-	-	-	-
Gln	CAA	-	-	-	+	-
	CAG	+	+	+	-	+
Tyr	UAC	+	+	+	+	+
	UAU	-	-	-	-	-



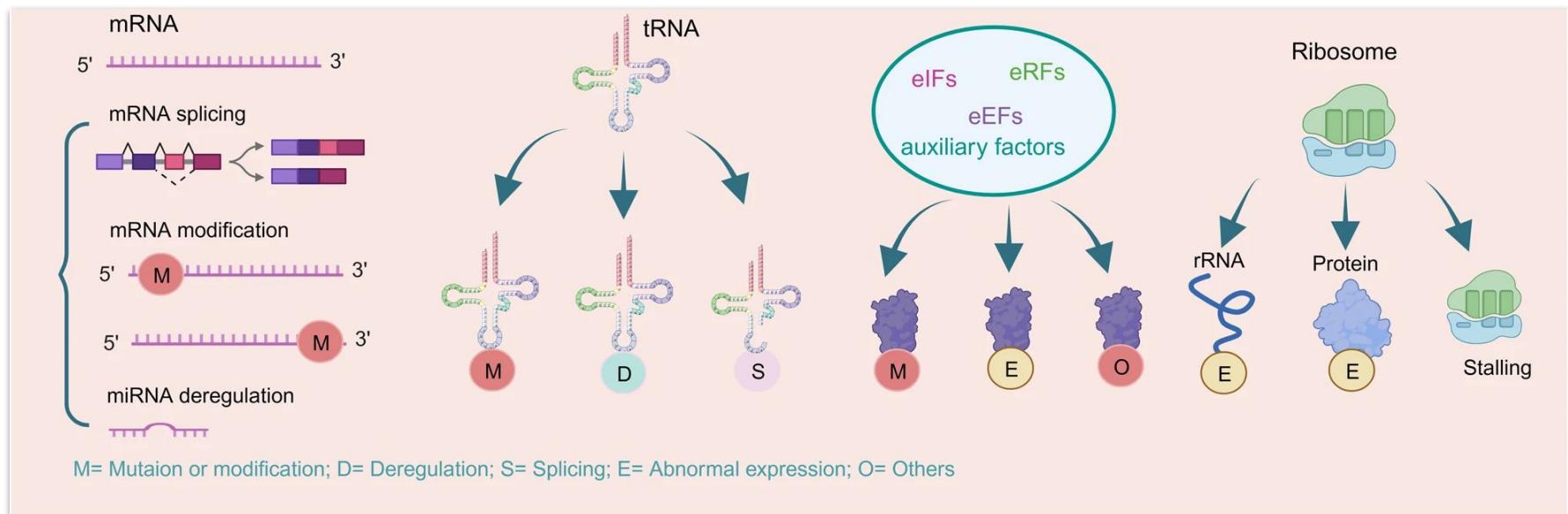
Apenas 1 códon, a falta de tRNAs para Trp pode pausar traduções

AGA	UUA	UUA	AGC	AGU	AGU	GUU	UAA
GCA	CGA	UUG	UCA	UCA	UCA	UAC	UAG
GCC	CGC	GGC	CUC	CUC	CUC	UGC	UGA
GCG	CGG	GAC	CAA	CAA	CAA	ACC	UAC
GCU	CGU	GAU	GGG	GGG	GGG	ACG	UAG
		AAU	CAU	CAU	CAU	ACU	UAA
		UGU	GGU	GGU	GGU	CCG	UAG
		GAG	CAC	CAC	CAC	CCC	UAG
		GAA	CAA	CAA	CAA	CCA	UAG



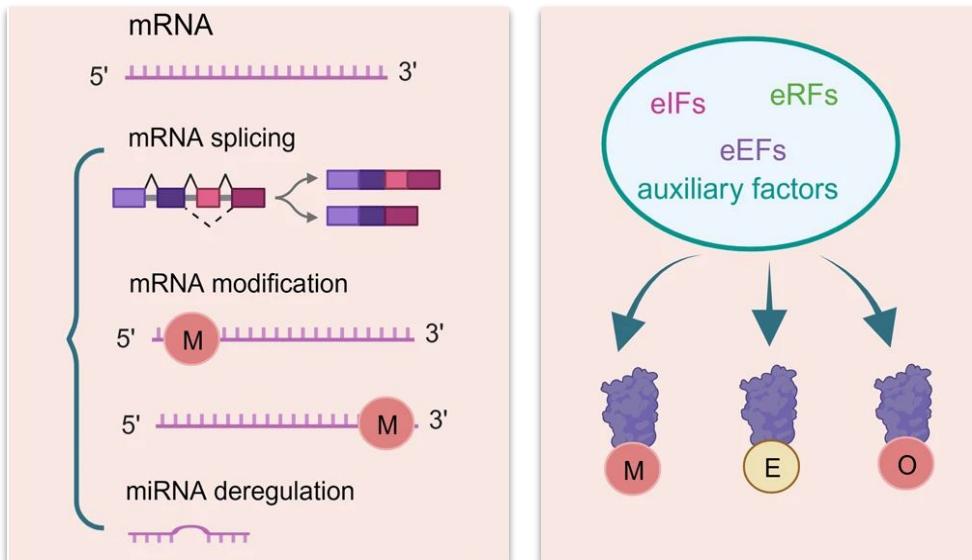
# Desregulação da Elongação

A desregulação do alongamento envolve modificações nos fatores de alongamento (eEFs), erros na seleção de aminoacil-tRNA, mutação de tRNA, modificação no ribossomo



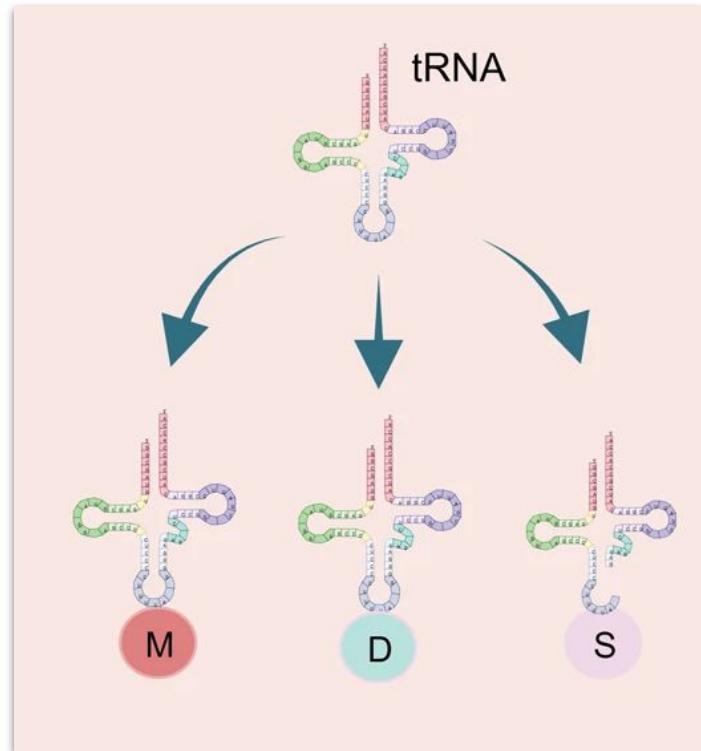
# Desregulação da Elongação

- **Mutações no mRNA** podem interromper a seleção e a decodificação do tRNA durante o alongamento (preferências)
- **Mutações nos fatores de elongação** pode levar à redução da translocação ribossomal e taxas de tradução mais lentas, afetando o enovelamento e a função proteica
- **Mutações em fatores de alongamento mitocondriais ou citosólicos** (como eEF1A, eEF1B, eEF2)



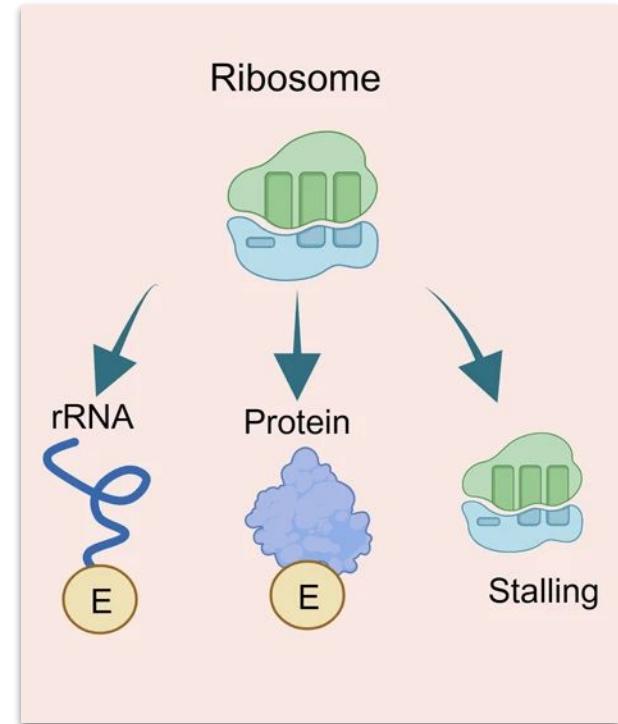
# Desregulação da Elongação

- A seleção de aminoacil-tRNA e o reconhecimento códon-anticódon levam à **incorporação de aminoácidos incorretos**, resultando em proteínas defeituosas
- Mutações de tRNA podem causar **parada do ribossomo**



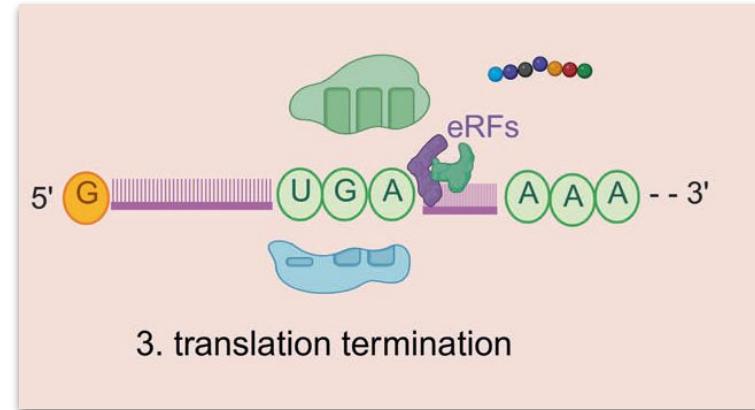
# Desregulação da Elongação

- **Modificações nas proteínas ribossomais** podem modular a taxa de movimento do ribossomo.
- As **mudanças na velocidade do ribossomo** influenciam o enovelamento proteico e as modificações co-traducionais, afetando a qualidade da proteína.
- **Parada do Ribossomo** por **estruturas secundárias do mRNA**, repetições de códons, códons raros, danos ao mRNA ou limitações na disponibilidade de eEFs.



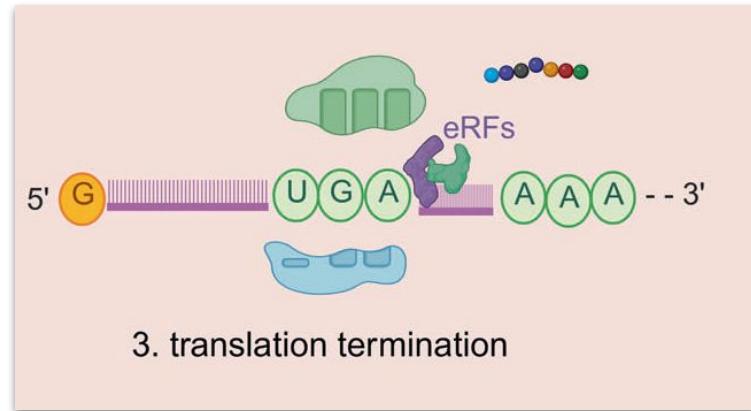
# Regulação da Terminação

- Depende dos **códons de terminação** (UAA, UAG, UGA)
- Envolve os **fatores de liberação**: eRF1/eRF3-GTP mimetiza o tRNA
- Ribossomo **expõe os códon de terminação no sítio A** ligação induz a peptidil transferase
- Liberação da cadeia polipeptídica do tRNA no sítio P
- Finaliza a extensão da cadeia
- Desmonte do complexo Ribossomo-tRNA-mRNA



# Desregulação da Terminação

- Leituras além do **codon de parada** podem ser causados por mutações genéticas específicas, contexto ribossomal, ou a **presença de tRNAs supressores**
- **Mutações nos fatores de terminação**
- Modificações em **elementos regulatórios da 3' UTR**



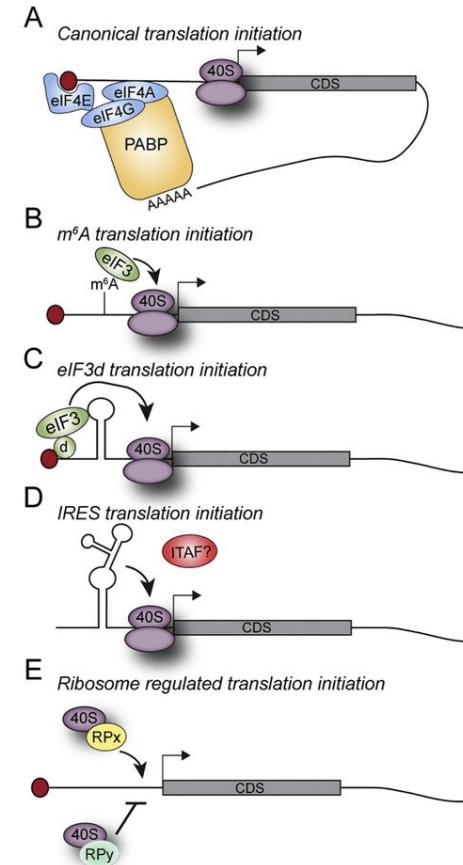


**ALGUÉM SABERIA EXPLICAR O QUE  
É UMA TRADUÇÃO NÃO CANÔNICA?**

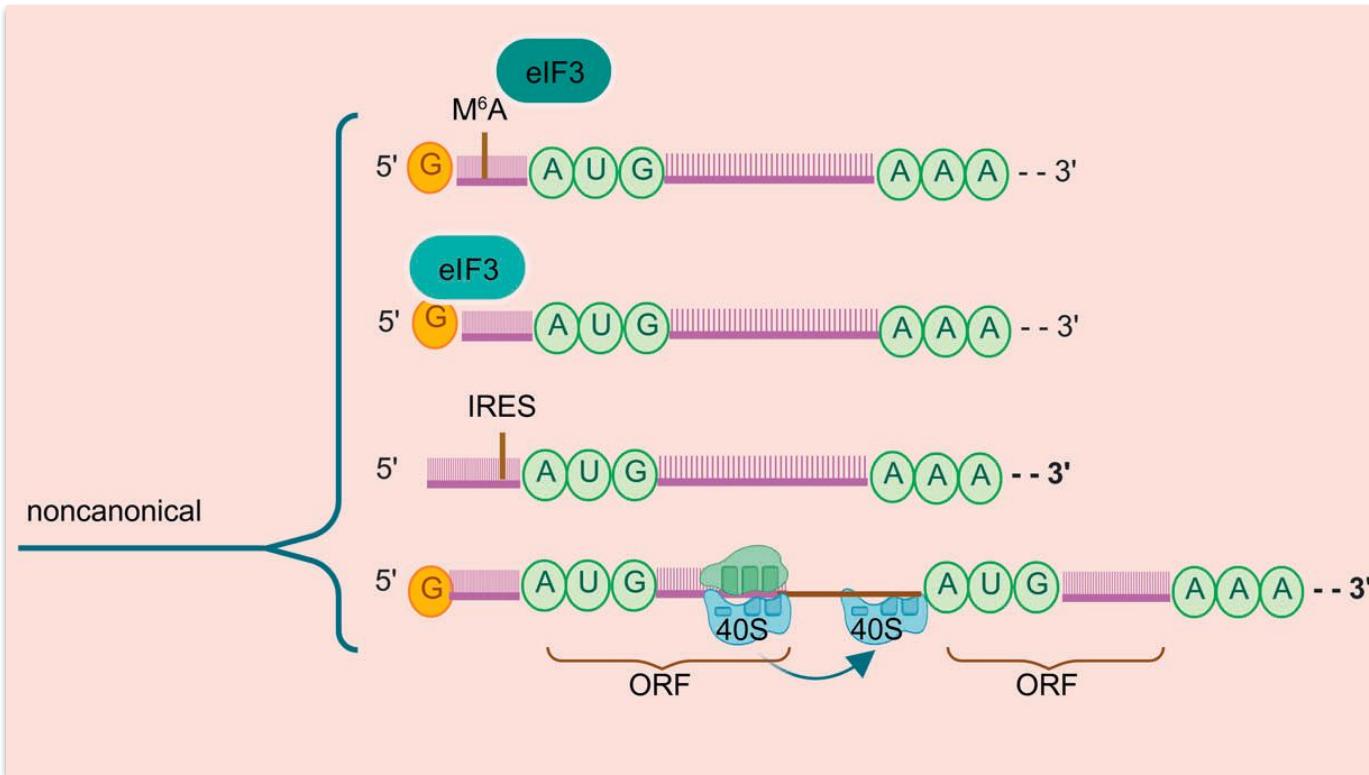


# Tradução Não Canônica

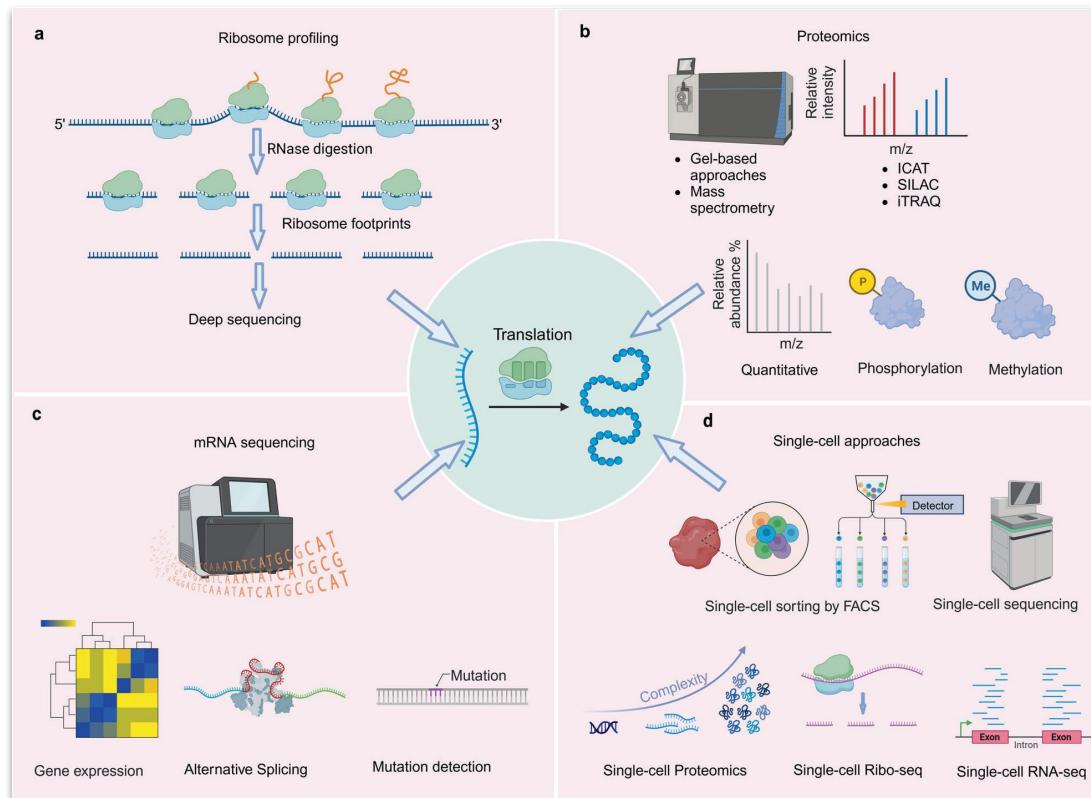
- Existem diversos tipos de tradução NC
  - Tradução por iniciação de m<sup>6</sup>A
  - eIF3d
  - IRES
  - Ribosome shunting
- Tipos de tradução NC se distinguem principalmente em fatores de iniciação
- Mas normalmente ainda guardam características em comum
  - Reconhecimento do cap
  - O escaneamento da subunidade 40S para encontrar o códon de início



# Tradução Não Canônica



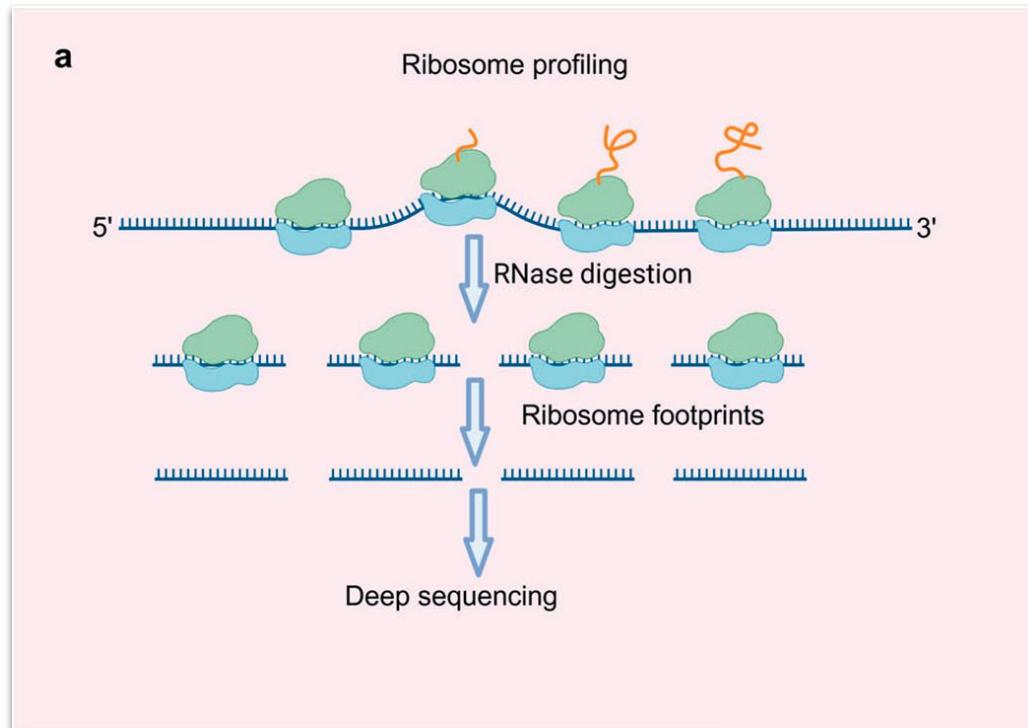
# Técnicas de Estudo



Integração de  
técnicas para  
compreensão da  
complexidade do  
estudo da  
proteômica.

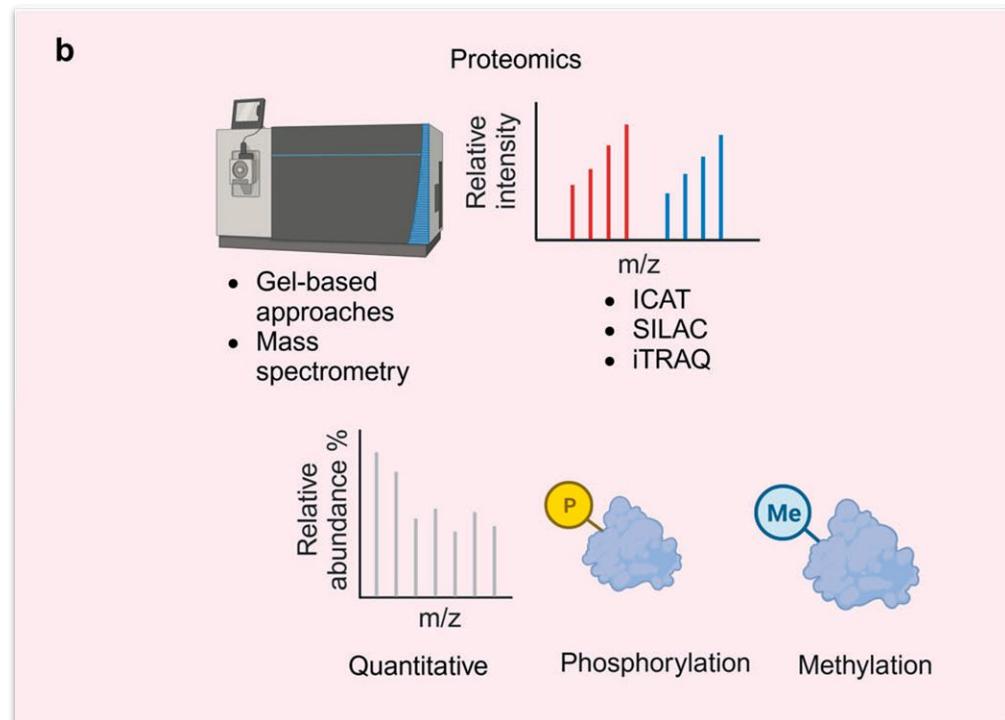
# Técnicas de Estudo

- Quantificar tradução genome wide
- Inibidores de tradução para manter a posição
- Digestão de RNAs por nuclease
- *Ribosome Footprints* resguardados (28bp)
- Conversão em biblioteca
- Quantificação precisa de níveis de tradução
- Eficiência de tradução (TE)



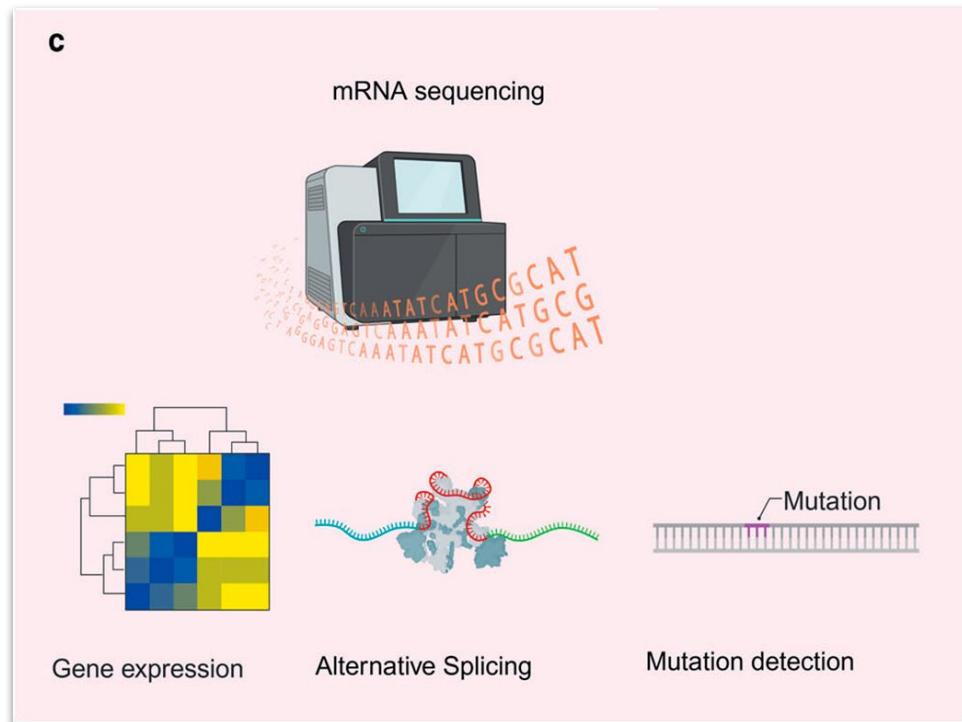
# Técnicas de Estudo - Mass spectrometry-based proteomics

- Uma maneira de pesar as moléculas em uma razão massa/carga
  - Quantificação
  - Fosforilação
  - Metilação
- Formas de marcação das moléculas
  - ICAT - Reação química resíduo específico
  - SILAC - Isótopos em aminoácidos
  - iTRAQ- Marcação de peptídeos



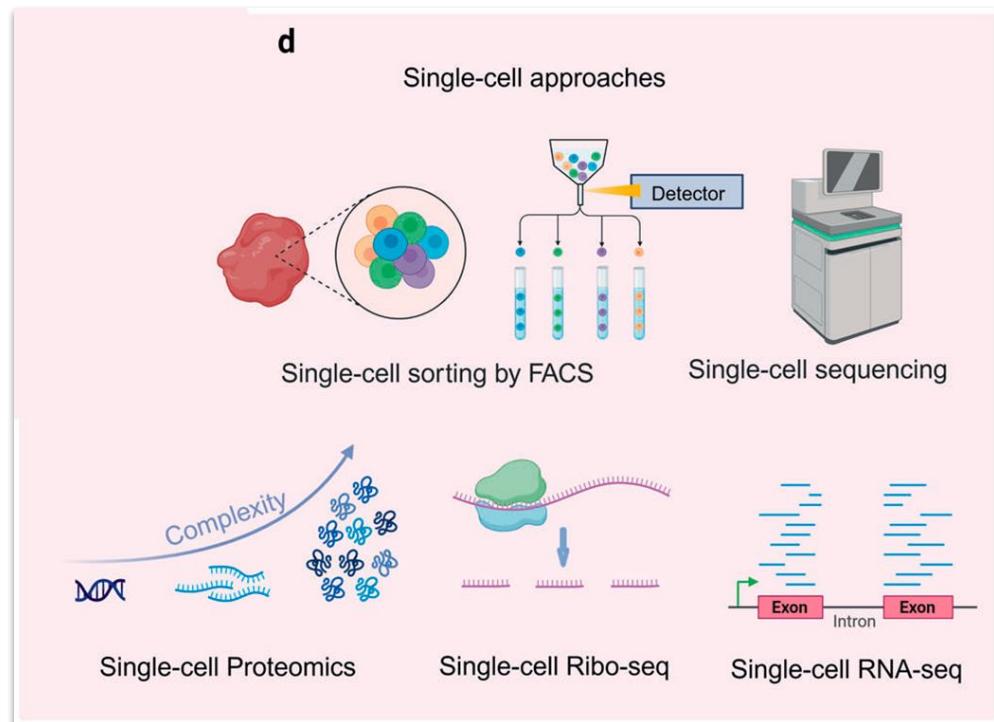
# Técnicas de Estudo

- Perfilamento do transcriptoma por sequenciamento de mRNA
  - Análise de bioinformática desses dados oferecem percepções sobre:
    - Expressão gênica
    - Splicing alternativo
    - Detecção de mutações
    - “Eficiência traducional”



# Técnicas de Estudo

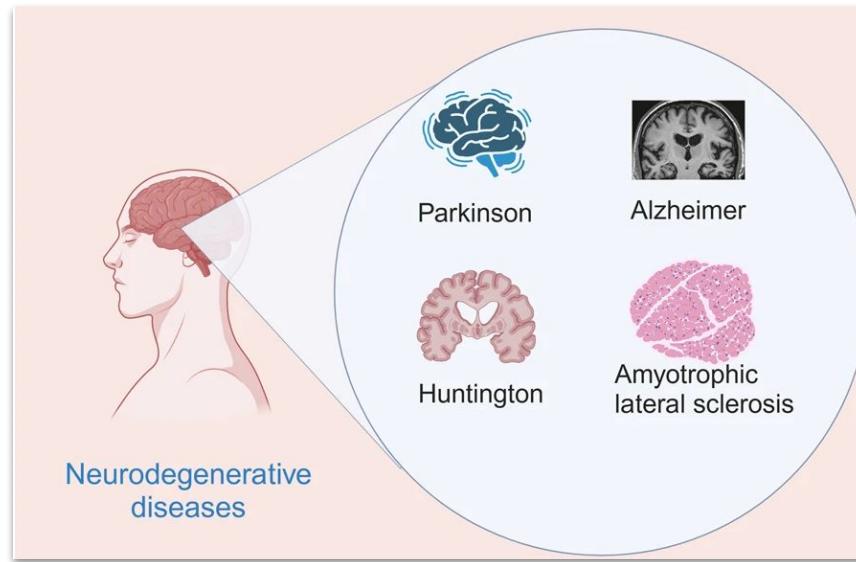
- Separação celular por FACS
- Desvendando a heterogeneidade célula-célula e defeitos de tradução em subpopulações.
- Combinação com outras técnicas
  - Single-cell + Ribo-seq = Single-cell Ribo-seq



# Doenças Neurodegenerativas

**Associação entre a desregulação da tradução de proteínas e doenças neurodegenerativas**

A maioria desses distúrbios apresenta **progressão rápida** e atualmente **carece de tratamentos eficazes** capazes de interromper ou reverter o avanço da doença.



# Parkinson

- A agregação anormal de proteínas  $\alpha$ -sinápticas está relacionada à desregulação traducional
- eIF4G1 é um fator de iniciação associado a doença e Demência em Corpos de Lewy
- Regulação traducional por vias PI3K, mTOR e MAPKs regulam fatores de tradução
- Via mTOR desregulada, na doença de Parkinson, afeta a expressão de eIF4E

Volume 89, Issue 3, 9 September 2011, Pages 398-406

---

Article

## Translation Initiator EIF4G1 Mutations in Familial Parkinson Disease

Marie-Christine Chartier-Harlin <sup>1 2 24</sup>, Justus C. Dachsel <sup>3 24</sup>, Carles Vilariño-Güell <sup>4 24</sup>, Sarah J. Lincoln <sup>3</sup>, Frédéric Léprêtre <sup>1 2</sup>, Mary M. Hulihan <sup>3</sup>, Jennifer Kachergus <sup>3</sup>, Austen J. Milnerwood <sup>4</sup>, Lucia Tapia <sup>4</sup>, Mee-Sook Song <sup>4</sup>, Emilie Le Rhun <sup>5</sup>, Eugénie Mutez <sup>1 2 5</sup>, Lydie Larvor <sup>1 2</sup>, Aurélie Duflot <sup>1 2</sup>, Christel Vanbesien-Mailliot <sup>1 2 6</sup>, Alexandre Kreisler <sup>1 2 5</sup>, Owen A. Ross <sup>3</sup>, Kenya Nishioka <sup>3</sup>, Alexandra I. Soto-Ortolaza <sup>3</sup>, Stephanie A. Cobb <sup>3</sup>...  
Matthew J. Farrer <sup>3 4 25</sup>  

# Alzheimer

- Agregados de peptídeos  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) no RE
- Formação placas amiloides e emaranhados neurofibrilares
- Promove estresse oxidativo, dano mitocondrial, disfunção sináptica e perda de memória
- O acúmulo da proteína precursora amiloide (APP) e sua clivagem pela enzima BACE1
- Fosforilação aumentada de  $eIF2\alpha$  está associada a quadros da doença
- Gastrodinina: suprime a expressão de BACE1 via PKR/ $eIF2\alpha$ , reduz estresse oxidativo e melhora memória

**The  $eIF2\alpha$  kinases:  
their structures and  
functions**

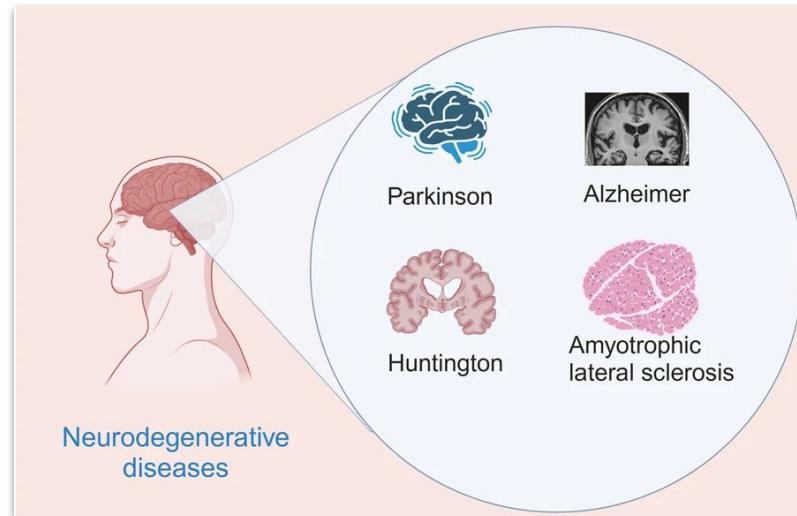
Review | Published: 26 January 2013

Volume 70, pages 3493–3511, (2013)

[Cite this article](#)

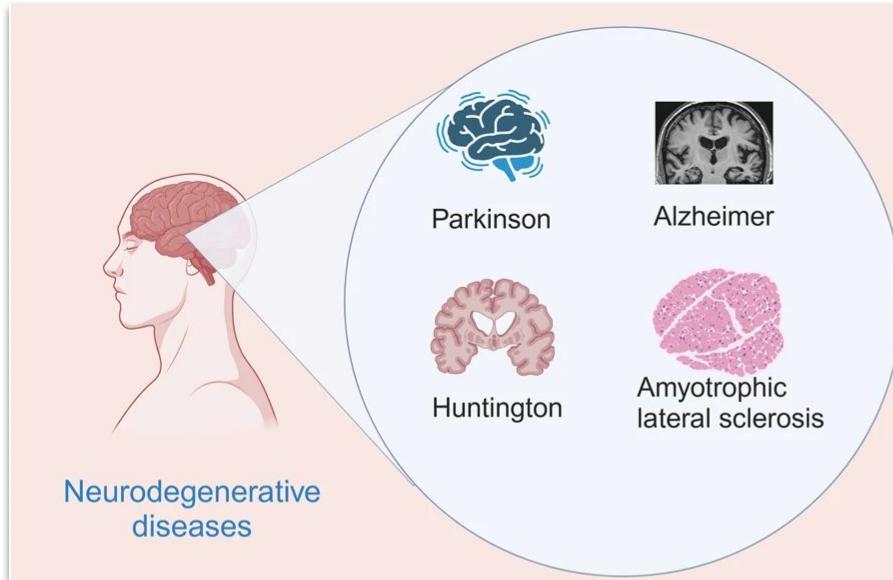
# Esclerose Lateral Amiotrófica

- Perda progressiva de neurônios motores
- Mecanismo de resposta celular ao **acúmulo de proteínas mal dobradas (UPR)**
- O **PERK** (transmembrana do RE), é ativado por altos níveis de proteínas mal dobradas
- O **PERK ativado**, inibe globalmente o fator de tradução **eIF2 $\alpha$** . o processo global de síntese proteica é atenuado

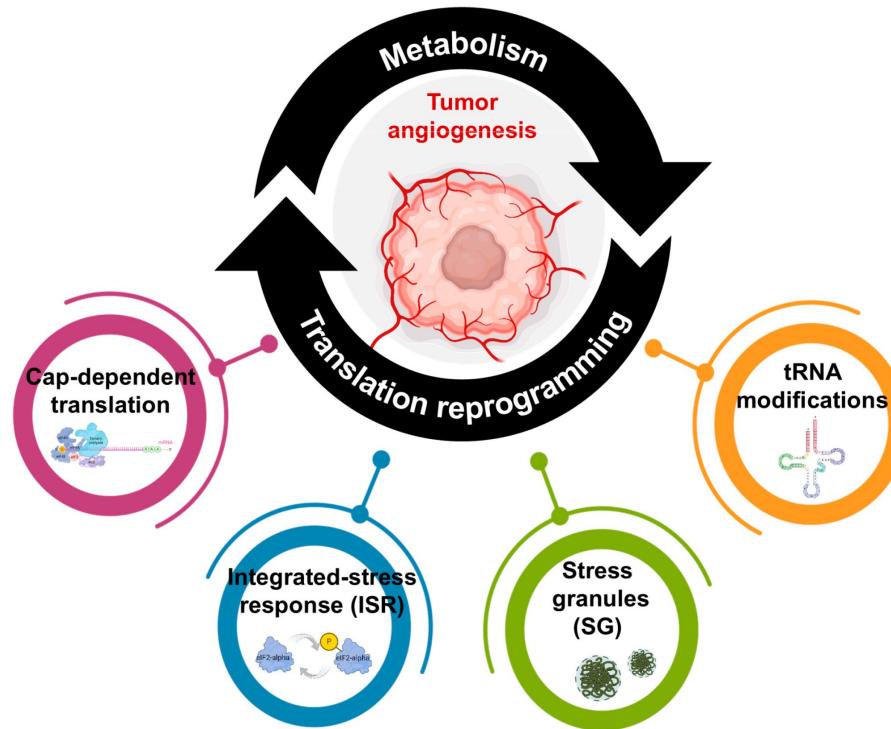


# Huntington

- Progressiva, causada pela expansão do trinucleotídeo CAG no gene HTT (mutação)
- Gera uma expansão anormal de poliglutaminas na huntingtina mutante (citotoxicidade e morte neuronal)
- Alvo no DNA/RNA da huntingtina e promoção da eliminação da proteína mutante

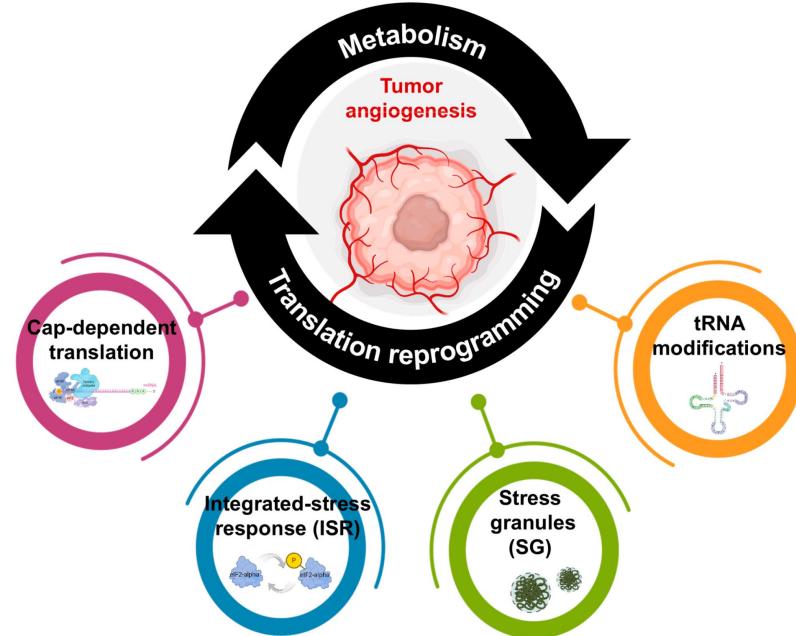


# Estratégias Terapêuticas para Câncer



# Estratégias Terapêuticas para Câncer

- Câncer não é apenas uma coisa, **diferentes cânceres têm diferentes características**
- Evidências de **alterações na quantidade de tradução**, fatores de tradução e aspectos ribossômicos
- Desvendar os mecanismos de desregulação da tradução em câncer é essencial pro **desenvolvimento de novas terapias**



# Estratégias Terapêuticas para Câncer

Table 1. Deregulation of RNA, translation factors, ribosome and mTOR pathway aspects in various cancers

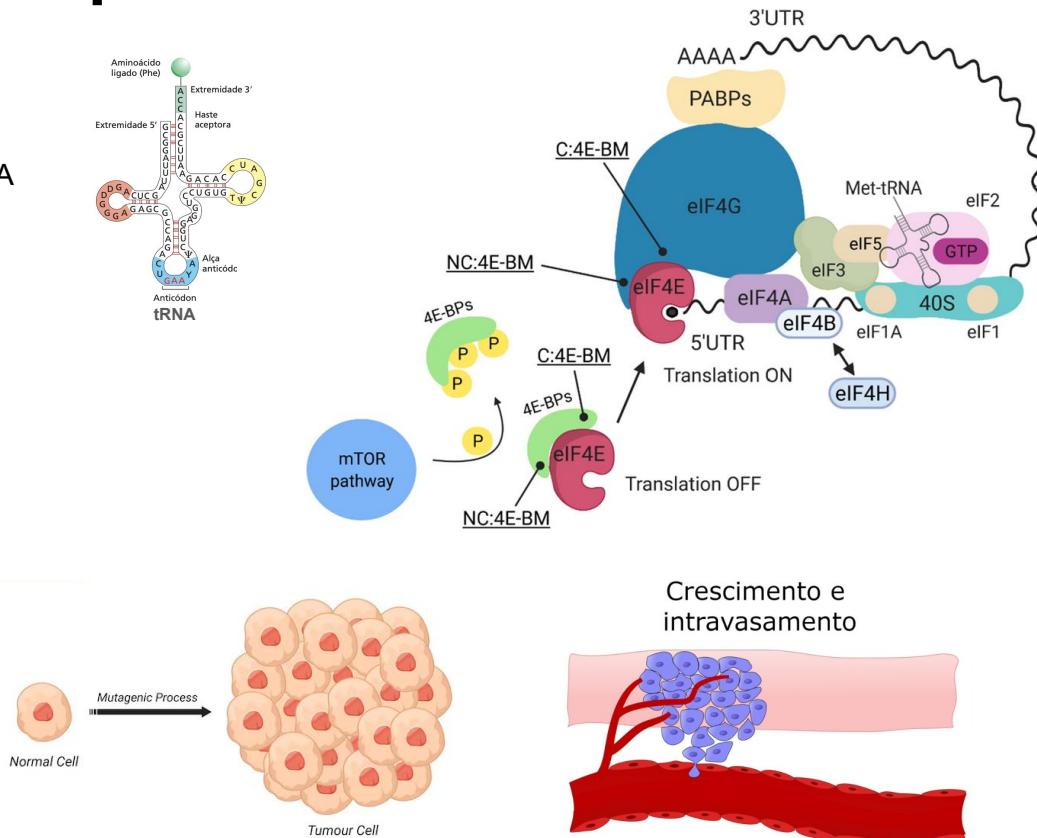
Cancer type	Category	Deregulation type	Consequence
Breast cancer	tRNA	tRNA-Leu, tRNA-Tyr	proliferation
	ribosome	RPL15	metastasis
	translation factors	eIF2, eIF4A, eEF2, eEF2K	abnormal expression
	mTOR pathway	S6K, 4E-BP1	metabolism, proliferation
Colorectal cancer	translation factors	eIF4A, eIF3a	proliferation, metastasis, resistance
	tRNA	guanosine hypomodification	ribosome frameshift, oncogenic
	mRNA	M <sup>6</sup> A modifications	abnormal translation encoding
	ribosome	alterations	hyperproliferative and survival factors
Lung cancer	mTOR pathway	ribosomal components upregulated	accelerate protein turnover
	translation factors	eIF4E	abnormal expression
	tRNA	A12172G Mutation	pathogenic
	translation factors	eIF4A, eIF4E, eEF1A	survival, resistance
Prostate cancer	ribosome	PIM1, ribosomal small subunit protein 7	ribosomal stress, advancing tumor progression
	translation factors	eIF5A, eEF1, eIF4E	proliferation, invasion, metastasis
	tRNA	METTL8	tRNA Methylation
	ribosome	ribosome biogenesis	cell proliferation
Pancreatic cancer	mTOR pathway	protein biogenesis decrease	adaptive resistance to KRAS and MEK
	translation factors	eEF1a, EIF3b, eIF4a	worse outcome alter protein
	tRNA	tRNA-derived fragments	translation, prognostic biomarkers
	ribosome	distribution of RPL22	proliferation
Gastric cancer	translation factors	eIF5	closely associated with the development of hepatocellular carcinoma
	mRNA	m6A modification of PDK4	promote tumor growth
	tRNA	modifications	PPAR $\delta$ translation, cholesterol synthesis
	ribosome	hyperactive ribosome biogenesis	disrupt RPL5 and RPL11 nuclear location, ubiquitylation and degradation of p53
Liver cancer	translation factors	Elf5	promote proliferation
	mRNA	m6A modification of PDK4	promote tumorigenesis process
	tRNA	N7-methylguanosine tRNA modification	promote tumor progression
	ribosome	microRNA alterations	proliferation, invasion, metastasis
Esophageal cancer	ribosome	ribosomal protein S6	promote tumor progression
	translation factors	Elf3H, eEF1A, eEF2	
	tRNA	N7-methylguanosine tRNA modification	
mRNA	microRNA alterations	proliferation, invasion, metastasis	
	ribosome	ribosomal protein S6	promote tumor progression

Exemplos do mundo real:

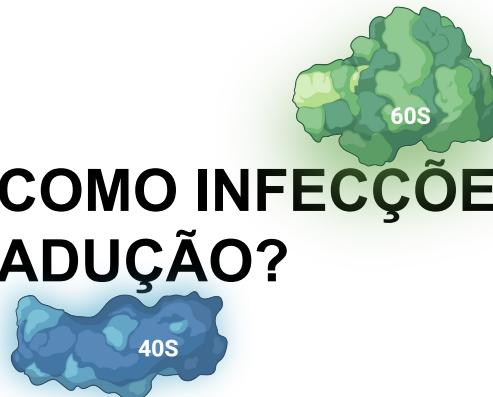
- Depleção de Leucyl tRNA sintetase, função não canônica de mTORC1 no câncer de mama
- Desregulação de mTOR também afeta extensivamente tradução e proliferação em câncer de mama
- Desregulação de *RPL15*, leva ao acúmulo de marcadores de proliferação e maior tradução de reguladores do ciclo celular

# Estratégias Terapêuticas para Câncer

- **Alvos**
  - Fatores de tradução
  - Alvos de modificação *upstream* de mRNA
  - tRNA
  - Ribossomos,
  - Controle translacional global
- **Podem alterar**
  - Proliferação
  - Prognóstico de sobrevida
  - Invasão celular
  - Sobrevivência
  - Metástase
  - Resistência adaptativa



**ALGUÉM SABERIA EXPLICAR COMO INFECÇÕES PODEM  
AFETAR A TRADUÇÃO?**



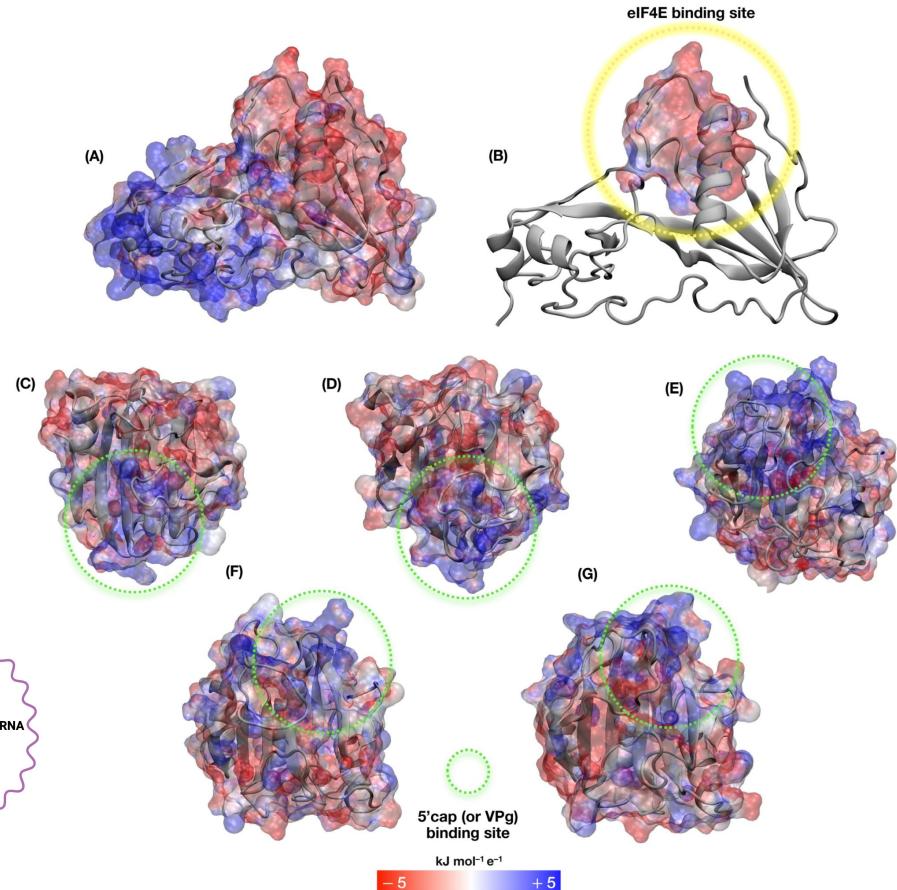
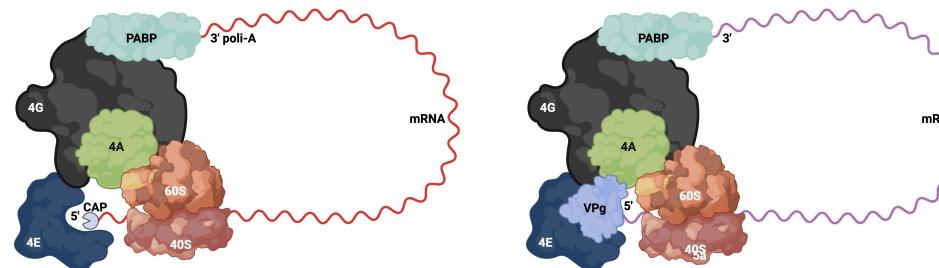
# Doenças Infecciosas



Article

## Deciphering Cowpea Resistance to Potyvirus: Assessment of eIF4E Gene Mutations and Their Impact on the eIF4E-VPg Protein Interaction

Fernanda Alves de Andrade <sup>1,†</sup>, Madson Allan de Luna-Aragão <sup>2,†</sup>, José Diogo Cavalcanti Ferreira <sup>3</sup>, Fernanda Freitas Souza <sup>1</sup>, Ana Carolina da Rocha Oliveira <sup>1</sup>, Antônio Félix da Costa <sup>4</sup>, Francisco José Lima Aragão <sup>5</sup>, Carlos André dos Santos-Silva <sup>6</sup>, Ana Maria Benko-Iseppon <sup>1,\*</sup> and Valesca Pandolfi <sup>1,\*</sup>



# Doenças Cardiovasculares

- A expressão genética cardíaca é controlada extensivamente ao nível traducional
- Término Ineficiente da Tradução levou à identificação de muitos novos microproteínas com diversas funções celulares.
- A alteração da expressão de proteínas envolvidas na contratilidade cardíaca, função endotelial e remodelação vascular

RESOURCE · Volume 178, Issue 1, P242-260.E29, June 27, 2019 · Open Archive

 Download Full Issue

## The Translational Landscape of the Human Heart

Sebastiaan van Heesch   · Franziska Witte <sup>1,34</sup> · Valentin Schneider-Lunitz <sup>1,34</sup> · ... · Uwe Ohler <sup>5,6</sup> · Stuart A. Cook <sup>2,4,9,32</sup> ·

Norbert Hubner   ... Show more

Affiliations & Notes ▾ Article Info ▾



# Cardiopatia Hipertrófica

- Uma sobrecarga patológica, os cardiomiócitos respondem produzindo mais proteínas, o que leva à **hipertrofia**
- A proteína **TIP30**, conhecida por atuar como **supressora tumoral**, também tem uma função no coração, inibindo a **hipertrofia e a disfunção cardíaca**
- A **TIP30** interage com o **fator de alongamento eucariótico eEF1A**

**O TIP30 neutraliza a hipertrofia e a insuficiência cardíaca inibindo o alongamento translacional**

Andréa Grund <sup>1 2</sup>, Małgorzata Szaroszyk <sup>1</sup>, Mortimer Korf-Klingebiel <sup>1</sup>,  
Mona Malek Mohammadi <sup>1 2</sup>, Félix A. Trogisch <sup>2</sup>, Ulrike Schrameck <sup>1</sup>, Ana Gigina <sup>1</sup>,  
Cristóvão Tiedje <sup>3</sup>, Matias Gaestel <sup>3</sup>, Theresia Kraft <sup>4</sup>, Jan Hegermann <sup>5</sup>, Sandor Batkai <sup>6</sup>,  
Thomas Thum <sup>6 7</sup>, András Perrot <sup>8</sup>, Cris Dos Remédios <sup>9</sup>, Eva Riechert <sup>10</sup>, Mirko Völkers <sup>10 11</sup>,  
Shirin Doroudgar <sup>10 11</sup>, Andreas Jungmann <sup>10</sup>, Ralf Bauer <sup>10</sup>, Xiaoke Yin <sup>12</sup>, Manuel Mayr <sup>12</sup>,  
Kai C Wollert <sup>1 7</sup>, Andreas Pich <sup>13</sup>, Hua Xiao <sup>14</sup>, Hugo A Katus <sup>10 11</sup>, Johann Bauersachs <sup>1 7</sup>,  
Oliver J. Müller <sup>10 11 15</sup>, Jörg Heineke <sup>1 2 7 11</sup>

Afiliações + expandir

PMID: 31468715 PMCID: PMC6783653 DOI: [10.15252/emmm.201810018](https://doi.org/10.15252/emmm.201810018)





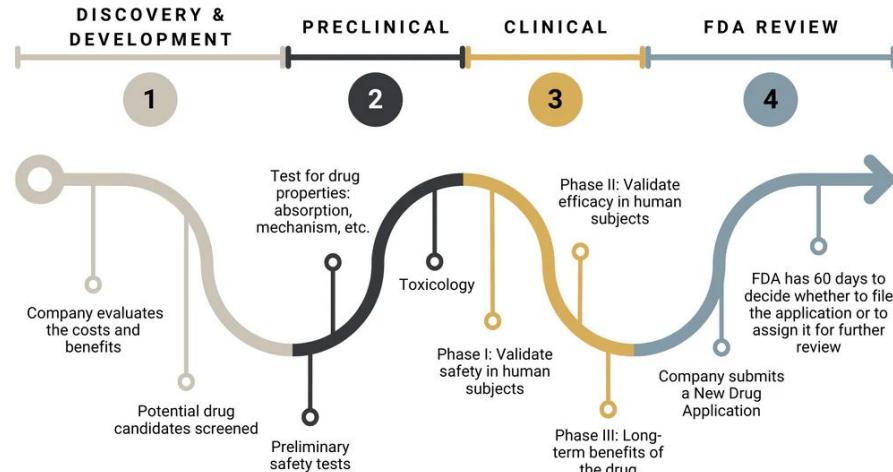
**SERIA POSSÍVEL DROGAR ALVOS ENVOLVIDOS NA TRADUÇÃO? COMO PODERIA SER FEITO?**



# Fases de Estudos Clínicos e Pré-Clínicos

**Table 2.** Small molecule inhibitors targeting translation regulators

Target	Agent	Clinical stage	Reference
eIF4E	Ribavarin, LY2275796	Phase II (NCT00559091)	<a href="#">252-254</a>
	Homoharringtonine	Phase I (NCT00903708)	
		Phase III (NCT05457361)	
eIF4E-eIF4G interaction	4EGI-1, 4E1RCat, Quabain	Preclinical	<a href="#">153,255</a>
eIF4A	Pateamine A, Rocaglates, Silvestrol	Preclinical	<a href="#">234,256,257</a>
eIF3a	Mimosine	Preclinical	<a href="#">258</a>
eIF2a	Salubrinil, Troglitazone	Preclinical	<a href="#">259</a>
eIF3h	CM16	Preclinical	<a href="#">232</a>
mTOR	Rapamycin, Everolimus, Temsirolimus	Approved by FDA	<a href="#">260</a>
eEF2K	NH125, rottlerin	Preclinical	<a href="#">261,262</a>



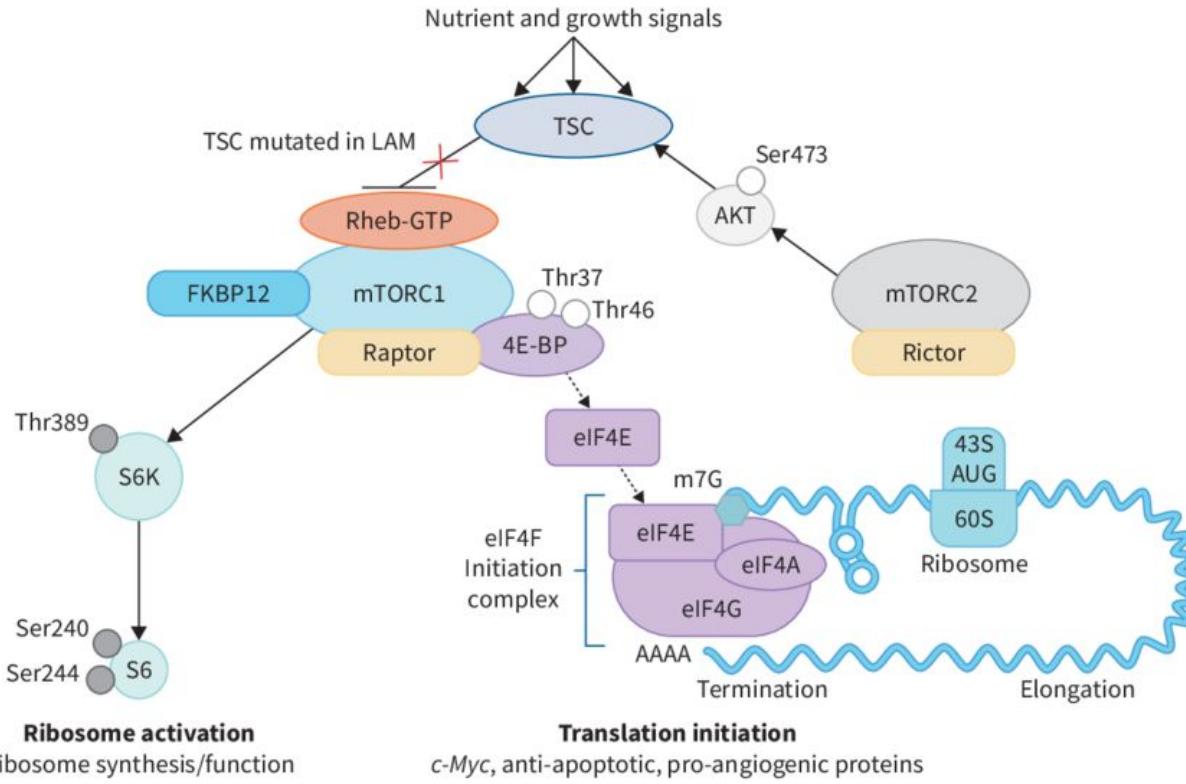
**Rapamicina:** Imunossupressão (prevenção de rejeição de transplante)

**Everolimus:** Câncer (agente antineoplásico) e imunossupressão

**Tensirolimus:** Câncer (principalmente carcinoma de células renais)

**Todas essas drogas agem em mTOR!**

# Fases de Estudos Clínicos e Pré-Clínicos



# Conclusão

- A desregulação da tradução protéica leva à expressão proteica anormal, isoformas proteicas alteradas e funções celulares interrompidas
- Faltam biomarcadores eficazes e açãoáveis que visem o processo de tradução e seus inibidores relacionados no contexto clínico
- Pesquisas futuras sobre doenças genéticas raras causadas por mutações em fatores translacionais ou proteínas ribossômicas podem aprofundar a compreensão dos mecanismos de tradução
- A complexidade da síntese proteica celular é vista como um desafio e uma oportunidade para o desenvolvimento de métodos terapêuticos inovadores



5'  Obrigado! Perguntas? 3'

