
Padova, 13 aprile 2021

MALATTIA DI HUNTINGTON, LO SNODO NELLA VIABILITÀ DEI NEURONI

Uno studio internazionale sulla patologia genetica neurodegenerativa, coordinato dall'Università di Trento, identifica il ruolo fondamentale di una proteina (PRMT6) nel garantire la capacità di trasporto delle cellule nervose e quindi la salute dei neuroni. Il lavoro è stato pubblicato su Cell Reports. Della ricerca è Corresponding author la Professoressa Maria Pennuto del Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Padova e Istituto Veneto di Medicina Molecolare VIMM di Padova.

Nella viabilità interna dei neuroni c'è lo snodo per comprendere sempre meglio la malattia di Huntington, patologia neurodegenerativa genetica ereditaria che può insorgere a età diverse della vita e si manifesta con movimenti involontari patologici simili a movenze di danza, gravi alterazioni del comportamento e decadimento cognitivo. Sono le conclusioni di un lavoro internazionale coordinato dall'Università di Trento e pubblicato sulla rivista Cell Reports.

Il team di ricerca ha identificato il ruolo fondamentale di una proteina (PRMT6) nel garantire la capacità di trasporto lungo le strade che attraversano le cellule nervose (gli assoni) e quindi la salute dei neuroni. A causare la sofferenza e la degenerazione neuronale – riferisce lo studio - è una mancata modifica (metilazione) dell'huntingtina, la proteina che regola il traffico. L'assenza della metilazione dell'huntingtina ha infatti come conseguenza una viabilità difettosa, dovuta a un deficit del trasporto di vescicole lungo gli assoni dei neuroni. Il gruppo di ricercatori e ricercatrici ha quindi indagato come ripristinare la funzionalità della huntingtina e ha osservato i vantaggi prodotti dall'aumento di un enzima (PRMT6) che genera la modifica (metilazione). L'attività dell'enzima è legata alla quantità delle vitamine B9 e B12 presenti nell'organismo umano.

«Le malattie neurodegenerative causano la perdita del corretto funzionamento dei nostri neuroni. Purtroppo i meccanismi alla base di tali processi patologici sono poco chiari e non ci sono terapie per arrestare o ritardare il decorso di queste malattie devastanti. Questa ricerca mette in luce l'importanza della interazione di proteine quali huntingtina che, se mutate, causano malattie neurodegenerative con fattori che nella cellula regolano l'espressione genica, quali PRMT6. La nostra ricerca fornisce un nuovo tassello al puzzle delle malattie neurodegenerative: l'aver stabilito che huntingtina interagisce con PRMT6 e chiarito qual è il ruolo funzionale di tale interazione, che viene meno nella malattia, potrà aiutarci a comprendere come possiamo intervenire per ripristinare tale processo e migliorare la funzionalità dei neuroni con effetti benefici sul paziente» spiega Maria Pennuto (corresponding author del Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Padova e Istituto Veneto di Medicina Molecolare VIMM di Padova).

«Abbiamo capito che huntingtina, la proteina che quando mutata causa la malattia di Huntington, viene modificata da un enzima (PRMT6) in grado di aggiungere gruppi metilici (piccole bandierine) e far riconoscere l'huntingtina da altre proteine che si occupano di trasporto assonale. Se l'huntingtina non viene riconosciuta, il trasporto lungo gli assoni rallenta. Si può immaginare come fosse un treno (il trasporto assonale) senza un capotreno (huntingtina) che controlla i biglietti in entrata e apre le porte a tutte le stazioni (caricamento

di altre proteine o organelli che viaggiano da un lato all'altro dell'assone). Le bandierine che vengono aggiunte da PRMT6 derivano da cicli metabolici che dipendono dalle vitamine B9 e B12. Sarà interessante misurare il livello di vitamine B9 e B12 nei pazienti con malattia di Huntington e testare sia in vitro che in vivo se l'aumento dell'assunzione di vitamine in neuroni possa aumentare la metilazione dell'huntingtina e quindi il suo corretto funzionamento. È ciò che cercheremo di approfondire nei prossimi mesi assieme alla nostra giovane collega Alice» conclude Manuela Basso (corresponding author per l'Università di Trento).

Nel progetto di ricerca internazionale sono confluiti contributi italiani, francesi, spagnoli e americani. Il lavoro è stato ispirato da una scoperta pubblicata sulla prestigiosa rivista Neuron da Maria Pennuto nel 2015 (Università di Padova e Istituto Veneto di Medicina Molecolare VIMM) ed è stato sviluppato principalmente da Alice Migazzi e Chiara Scaramuzzino sia nei laboratori del Dipartimento di Biologia cellulare, computazionale e integrata dell'Ateneo di Trento (Laboratory of Transcriptional Neurobiology, diretto da Manuela Basso), sia nel laboratorio di Frédéric Saudou, all'Istituto di Neuroscienze di Grenoble. La ricerca sulla malattia di Huntington prosegue ora grazie alla borsa di ricerca della Fondazione Cassa di risparmio di Trento e Rovereto, ottenuta da Alice Migazzi.

L'articolo

L'articolo, dal titolo "*Huntingtin-mediated axonal transport requires arginine methylation by PRMT6*" lo si può scaricare dai seguenti link:

[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(21\)00294-1](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(21)00294-1)

doi: 10.1016/j.celrep.2021.108980

Prima firma è Alice Migazzi (Dipartimento di Biologia cellulare, computazionale e integrata, Università di Trento), assieme a Chiara Scaramuzzino (Grenoble Institut des Neurosciences, Université Grenoble Alpes Inserm).

Corresponding authors sono: Frédéric Saudou (Grenoble Institut des Neurosciences, Université Grenoble Alpes Inserm); Maria Pennuto (Dipartimento di Scienze biomediche, Università di Padova e Istituto Veneto di Medicina Molecolare VIMM di Padova); Manuela Basso (Dipartimento di Biologia cellulare, computazionale e integrata, Università di Trento).

Per informazioni

Ufficio Stampa e Relazioni esterne

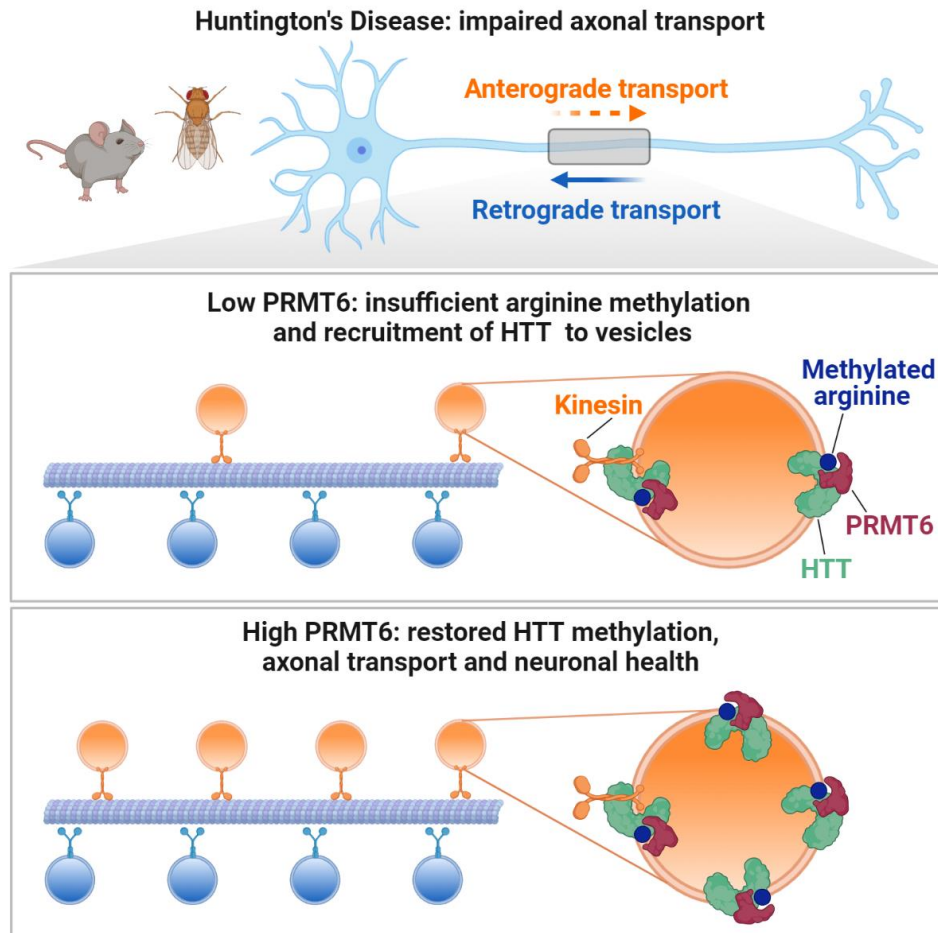
Direzione Comunicazione e Relazioni esterne
Università degli Studi di Trento
tel. +39 0461 281131 – 281136
ufficio.stampa@unitn.it
Archivio comunicati:
pressroom.unitn.it/

Ufficio Stampa Università di Padova

Marco Milan
marco.milan@unipd.it
3204217067

Fondazione Ricerca Biomedica Avanzata – VIMM

Pietro Cavalletti
pietro.cavalletti@ahca.it –
3351415577



Nella malattia di Huntington il trasporto assonale è difettoso e ciò porta alla degenerazione dei neuroni. In questo lavoro abbiamo scoperto che la proteina che quando mutata causa la malattia di Huntington, chiamata huntingtina (HTT), deve essere metilata dall'enzima PRMT6 per garantire un corretto trasporto assonale e la sopravvivenza dei neuroni (in arancione e blu sono raffigurate le vescicole che vengono trasportate lungo l'assone). Infatti, bassi livelli di PRMT6 comportano una riduzione del numero di vescicole che viaggiano lungo l'assone (pannello in alto), mentre alti livelli di PRMT6 correggono il difetto e migliorano la malattia in modelli *in vitro* ed *in vivo* (pannello in basso).

In Huntington's Disease, axonal transport is defective and this leads to neuronal degeneration. In this work, we found that the protein mutated in Huntington's Disease, called huntingtin (HTT), needs to be methylated by the enzyme PRMT6 in order to guarantee an efficient axonal transport and the survival of neural cells (in orange and blue we depicted the vesicles that are transported along the axon). Indeed, low PRMT6 levels cause a reduction in the number of vesicles travelling along the axon (top panel), whereas high PRMT6 levels rescue this defect and ameliorate the disease in *in vitro* and *in vivo* models (bottom panel).

Huntington's Disease: neural traffic could help understand the disease

An international study on this genetic neurodegenerative disorder, coordinated by the University of Trento, identified the fundamental role of a protein (PRMT6) in ensuring the transport capacity of neurons and therefore their health. The work was published in Cell Reports. Maria Pennuto is corresponding author for the University of Padova and VIMM Padova

Trento, April 13th 2021 – Huntington's disease is a genetic neurodegenerative disorder caused by mutations in the protein huntingtin and characterized by involuntary dance-like movements, severe behavioural changes and cognitive impairment. That neuronal traffic is impaired in this disease has been very well known for several years. But that this deranged trafficking could be ameliorated by increasing huntingtin methylation was not yet known. The findings emerged from an international research work coordinated by the University of Trento and published in Cell Reports.

The research teams identified the fundamental role of the protein arginine methyltransferase PRMT6 in ensuring transport along axons, the routes that connect nerve cells to each other, and hence the health of neurons. According to the study, neural impairment and degeneration are caused by the loss of methylation of huntingtin, the protein that regulates the traffic. The researchers therefore focused on how to restore huntingtin's function and observed benefits associated with increased expression of PRMT6.

"We have learned that huntingtin, the protein that causes Huntington's disease when mutated, is modified by an enzyme (PRMT6) that is capable of adding methyl groups (small flags) to teach other proteins, responsible for axonal transport, to recognize huntingtin. When huntingtin is not recognised, axonal traffic slows down. Imagine axonal transport like a train. Huntingtin works like a driver that checks tickets and opens the doors at the station, that means it loads proteins or various organelles that are transported from one side of the axon to the other. With no functional huntingtin, the traffic is altered. The flags provided by PRMT6 derive from metabolic cycles that depend on vitamins B9 and B12. It will be interesting to measure the level of B9 and B12 in patients with Huntington's disease and perform both in vitro and in vivo experiments to find out if an increase in vitamin intake in neurons can lead to an increase in huntingtin methylation and therefore restore its function. That is what we will work on in the coming months with Alice, our young investigator", concluded Manuela Basso (corresponding author for the University of Trento).

"Neurodegenerative diseases are associated with an impairment of neural function. Unfortunately, the mechanisms underlying these pathological processes are still unknown and there are no treatments to stop or delay the progression of these devastating disorders. This research work sheds light on the importance of the interaction of proteins, like huntingtin, with factors that regulate gene expression in cells, like PRMT6. Our study adds a new piece to the puzzle of neurodegenerative disorders. Having established that huntingtin interacts with PRMT6, and understood the functional role of this interaction in normal conditions and in disease, we will now be able to understand what to do to restore this process and improve neural function to the benefit of patients", explained Maria Pennuto (corresponding author for the University of Padova and VIMM).

The international research project brought together Italian, French, Spanish and American contributions. The study was inspired by a discovery by Maria Pennuto (University of Padova and Veneto Institute of Molecular Medicine - VIMM) reported in 2015 in the prestigious

journal Neuron, and was developed mainly by Alice Migazzi and Chiara Scaramuzzino in the laboratories of the Department of Cellular, Computational and Integrative Biology, University of Trento (Laboratory of Transcriptional Neurobiology, led by Manuela Basso), and in the laboratory of Frédéric Saudou at Grenoble Institut des Neurosciences. The research work on Huntington's disease will continue thanks to the grant awarded by Fondazione Caritro to Alice Migazzi.

About the article

The article "Huntingtin-mediated axonal transport requires arginine methylation by PRMT6" was published on April 13th 2021 in "Cell Reports"

First authors: Alice Migazzi (Department of Cellular, Computational and Integrative Biology - CIBIO, University of Trento), and Chiara Scaramuzzino (Grenoble Institut des Neurosciences, Université Grenoble Alpes Inserm).

Corresponding authors: Frédéric Saudou (Grenoble Institut des Neurosciences, Université Grenoble Alpes Inserm); Maria Pennuto (Department of Biomedical Sciences, University of Padova and Veneto Institute of Molecular Medicine - VIMM, Padova); Manuela Basso (Department of Cellular, Computational and Integrative Biology, University of Trento).