

COMUNICATO STAMPA:

SCIENZIATI SVELANO IL MECCANISMO DI CONNESSIONE TRA LA FABBRICA E LA CENTRALE ENERGETICA DELLE CELLULE: LA MITOFUSINA 2 È CHIAVE E SERRATURA

Un team internazionale di scienziati del VIMM, dell'Università di Padova e dell'IRB di Barcellona svela una scoperta pubblicata sulla prestigiosa rivista Science

La ricerca rivela che la proteina Mitofusina 2 funziona sia da chiave che da serratura: la stessa proteina viene prodotta dalla cellula in diverse forme, che si uniscono a formare ponti che collegano la "centrale energetica" con la "fabbrica" delle cellule. L'importanza di questa proteina non può essere sottovalutata: è mutata in una malattia genetica (la neuropatia Charcot-Marie-Tooth IIA) e ridotta in disturbi metabolici come il diabete e la malattia del fegato grasso non alcolico

Padova e Barcellona, 28 giugno 2023 – Una scoperta rivela come la cellula "ristrutturi" la proteina Mitofusina 2 per consentirle di collegare gli organelli cellulari

Gli organelli, strutture essenziali che nelle nostre cellule assolvono ciascuno a specifiche funzioni, sono connessi da **connessioni dirette che garantiscono un'efficiente comunicazione**. I mitocondri (considerati le centrali energetiche delle cellule) e il reticolo endoplasmatico (la fabbrica delle cellule, responsabile della sintesi di proteine e grassi) sono intimamente connessi.

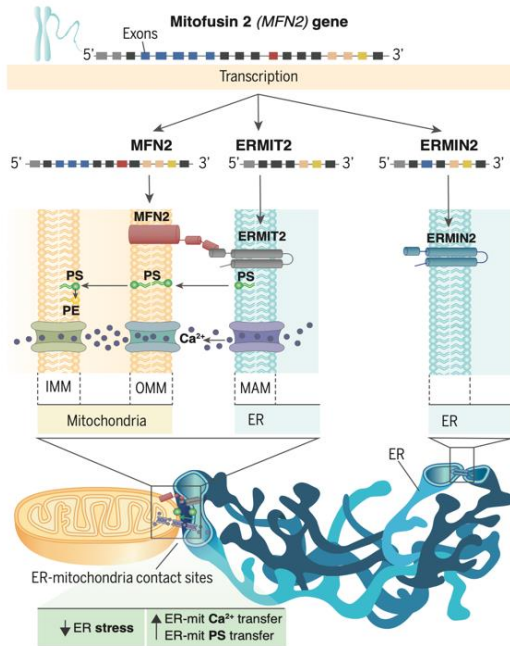
Il gruppo guidato da **Luca Scorrano**, Professore ordinario di Biochimica presso il Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova, Principal Investigator ed ex Direttore Scientifico del VIMM, aveva scoperto nel 2008 che la proteina mitocondriale **Mitofusina 2**, mutata nella neuropatia periferica Charcot-Marie-Tooth IIA e ridotta nei disturbi metabolici come il diabete e il fegato grasso, svolge un ruolo fondamentale nel facilitare queste interazioni. Tuttavia, la sua proteina partner sul reticolo endoplasmatico rimaneva sconosciuta.

Ora, in collaborazione con ricercatori dell'**IRB di Barcellona** il suo gruppo ha scoperto che nelle cellule la Mitofusina 2 ha delle "sorelle", note in biologia come "varianti", che i ricercatori hanno battezzato **ERMIT2** e **ERMIN2**. I nostri geni sono organizzati in "esoni", segmenti che la cellula può riarrangiare per produrre diverse varianti di una proteina a partire dallo stesso gene. Possiamo immaginarci che la Mitofusina 2 sia la sorella maggiore, mentre ERMIT2 e ERMIN2 le minori. Così come sorelle, queste varianti possono svolgere diversi lavori ed abitare in luoghi diversi. ERMIN2 e ERMIT2, a differenza della sorella maggiore Mitofusina 2, infatti non si trovano sui mitocondri, ma **sul reticolo endoplasmatico**.

"La nostra approfondita indagine ha identificato la presenza di ERMIN2 e ERMIT2 in svariati organi umani, tra cui tessuto adiposo, muscolo e fegato. Questi risultati sottolineano che ERMIN2 ed ERMIT2 siano essenziali per mantenere un'ottimale funzione cellulare in diversi organi", spiega Antonio Zorzano, direttore del laboratorio di Malattie Metaboliche Complesse e Mitocondri dell'IRB di Barcellona, che ha co-diretto lo studio insieme a Luca Scorrano, che aggiunge: "La nostra ricerca ha scoperto che ERMIN2 regola la forma del reticolo endoplasmatico, mentre ERMIT2 insieme a

Mitofusina 2 forma un ponte tra mitocondri e reticolo endoplasmatico. Questo ponte facilita lo scambio di segnali e grassi tra la fabbrica e la centrale energetica delle cellule"

Varianti alternative e complementari



I geni contengono le istruzioni per produrre specifiche proteine all'interno delle cellule. Tuttavia, alcuni geni vanno incontro ad un processo chiamato "**splicing alternativo**", in cui le cellule combinano selettivamente frammenti genici chiamati esoni per generare **varianti delle proteine**. Questo meccanismo aumenta la complessità e l'adattabilità delle nostre cellule, svolgendo un ruolo cruciale nel funzionamento degli organismi viventi.

Nel caso di Mitofusina 2, una proteina mitocondriale, il team di ricerca ha scoperto due varianti precedentemente sconosciute chiamate ERMIT2 e ERMIN2, che risiedono nel reticolo endoplasmatico. ERMIT2, interagendo con Mitofusina 2, stabilisce la connessione tra mitocondri e reticolo endoplasmatico, mentre ERMIN2 regola la struttura del reticolo endoplasmatico.

"Il nostro studio riporta dei risultati particolarmente inaspettati: questo è uno dei pochi casi in cui sono state osservate varianti di proteine mitocondriali che non abitano insieme alla 'sorella maggiore'", osserva la prima autrice dello studio, la **Dr.ssa Deborah Naon**, che ha dedicato sette anni a questo progetto presso il **VIMM** e l'**Università di Padova** ed è ora una ricercatrice presso l'**IRB di Barcellona**.

Malattie metaboliche e neuromuscolari

Questi ponti tra reticolo endoplasmatico e mitocondri, composti da Mitofusina 2 e dalla sua variante ERMIT2, sono **vitali per il metabolismo dei grassi**, per la regolazione complessiva del metabolismo e per il funzionamento di entrambe le strutture delle cellule.

Quando questo ponte è compromesso, si verifica una condizione nota come "*stress del reticolo endoplasmatico*", che comporta effetti dannosi a livello di cellule, tessuti e organismo. Il gruppo del Prof. Zorzano aveva infatti scoperto nel 2019 che la compromissione dell'interazione tra questi due organelli contribuisce alla **steatoepatite non alcolica**, una grave complicanza epatica associata a disturbi metabolici.

In questo lavoro, il team è stato in grado di migliorare la funzione epatica in modelli di steatoepatite non alcolica, semplicemente **stimolando la produzione della proteina ponte ERMIT2**.

"L'interazione tra mitocondri e reticolo endoplasmatico è alterata anche in sindromi caratterizzate da resistenza insulinica, come il diabete e l'obesità. Pertanto, questa scoperta presenta una potenziale strategia terapeutica meritevole di essere investigata", spiega **Antonio Zorzano**, che è

anche Professore presso la Facoltà di Biologia dell'Università di Barcellona (UB) e membro del consorzio CIBERDEM.

Inoltre, le mutazioni nel gene Mitofusina 2 causano la Charcot-Marie-Tooth IIA, una neuropatia periferica di natura genetica caratterizzata da grave debolezza muscolare alle gambe. Le difficoltà ambulatorie che ne derivano richiedono spesso l'uso di una sedia a rotelle. *"La scoperta di ERMIN2 e ERMIT2 apre la possibilità che i difetti del reticolo endoplasmatico e della sua comunicazione con i mitocondri contribuiscano alle manifestazioni cliniche di questa malattia. Se questo fosse il caso, potremmo esplorare nuove strategie terapeutiche mirate per questa malattia attualmente intrattabile"*, sottolinea **Luca Scorrano**.



Luca Scorrano

Le future ricerche del team si concentreranno sulla comprensione di come dalla Mitofusina 2 si generino ERMIN2 e ERMIT2. Saranno inoltre analizzati il delicato equilibrio di questo processo in diverse condizioni fisiologiche e patologiche, tra cui i disturbi metabolici e neurologici.

Lo studio è stato condotto nell'ambito di progetti finanziati dalla Fondazione 'la Caixa', dal Ministero spagnolo della Scienza e dell'Innovazione, dall'Istituto di Salute Carlos III, dal Consiglio Europeo per la Ricerca, dall'Associazione Distrofia Muscolare (MDA), dal Ministero italiano dell'Università e della Ricerca e dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza italiano (NRRP), Missione 4, Componente 2, Investimento 1.2, supportato dall'Unione Europea - NextGenerationEU.

Lo studio ha coinvolto anche collaborazioni con altri laboratori di IRB Barcellona, tra cui quelli guidati dal Dr. Manuel Palacín e dal Dr. Modesto Orozco, che hanno svolto ruoli essenziali nella discussione dei meccanismi di interazione e nell'analisi dei risultati. Inoltre, hanno contribuito allo studio gruppi di ricerca dell'Università Autonoma di Barcellona, dell'Università Rovira i Virgili, dell'Ospedale Joan XXIII e del Parc Sanitari Sant Joan de Déu.

Titolo dell'articolo:

Splice variants of Mitofusin 2 shape the endoplasmic reticulum and tether it to mitochondria

Link all'articolo:

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.adh9351>

Autori:

Déborah Naón, María Isabel Hernández-Alvarez, Satoko Shinjo, Milosz Wieczor, Saska Ivanova, Olga Martins de Brito, Albert Quintana, Juan Hidalgo, Manuel Palacín, Pilar Aparicio, Juan Castellanos, Luis Lores, David Sebastián, Sonia Fernández-Veledo, Joan Vendrel, Jorge Joven, Modesto Orozco, Antonio Zorzano e Luca Scorrano

LUCA SCORRANO

Nato a Padova nel 1971, ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia nel 1996, iniziando subito il Dottorato di Ricerca in Biologia e Patologia cellulare e Molecolare, ottenuto nel 2001.

Dal 2000 al 2003 ha lavorato come ricercatore post-dottorato al Dana-Farber Cancer Institute dell'Harvard Medical School a Boston, grazie al sostegno di una borsa di studio della Human Frontiers Science Program e

di una Borsa di Studio Fontana-Lionello di AIRC. Lì ha lavorato nel laboratorio del compianto Dr. Stan Korsmeyer, uno dei più conosciuti e apprezzati studiosi del ruolo della morte cellulare nei tumori.

Nel 2003 è rientrato in Italia presso il VIMM come Assistant Scientist dell'Istituto Telethon Dulbecco. Nel 2007 è stato promosso a Senior Telethon Scientist e contestualmente chiamato come Professore Ordinario presso il Dipartimento di Fisiologia Cellulare e Metabolismo dell'Università di Ginevra, in Svizzera.

È rientrato nuovamente in Italia nel 2013, chiamato per chiara fama come Professore Ordinario di Biochimica presso il Dipartimento di Biologia dell'Università degli Studi di Padova. Dal 2014 al 2020 è stato Direttore Scientifico dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare, di cui oggi è Principal Investigator.

È considerato uno dei fondatori degli studi sulla dinamica dei mitocondri in fisiologia e patologia. È autore di più di 190 pubblicazioni, diverse delle quali apparse sulle più prestigiose riviste scientifiche internazionali (*Cell*, *Nature*, *Science*). Nel 2012 è stato eletto membro dell'EMBO e nel 2019 dell'Accademia Europaea, tra le più prestigiose accademie scientifiche europee delle scienze della vita. Per le sue scoperte ha ricevuto numerosi premi nazionali ed internazionali.

Per ulteriori informazioni:

Ufficio Stampa VIMM – Pietro Cavalletti - T+39 3351415577 - pietro.cavalletti@ahca.it

Ufficio Stampa Università di Padova – Carla Menaldo - T+39 3346962662 – carla.menaldo@unipd.it

Ufficio Stampa IRB Barcelona – Nahia Barberia – T +34 652769748 – communications@irbbarcelona.org