

Padova, 9 giugno 2025

UNO STUDIO UNIPD - VIMM CHIARISCE I MECCANISMI DELLE MALATTIE MITOCONDRIALI DOVUTE A MUTAZIONI NEL GENE POLG E OFFRE NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

“Modelling POLG mutations in mice unravels a critical role of POLγB in regulating phenotypic severity” è il titolo dello studio pubblicato sulla prestigiosa rivista internazionale **«Nature Communications»** dal team di ricercatori guidato da **Carlo Viscomi**, professore associato al **Dipartimento di Scienze Biomediche dell’Università di Padova** e Principal investigator dell’**Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM)**.

Lo studio ha fatto luce su come mutazioni in un enzima fondamentale per la nostra salute, la **DNA Polimerasi gamma (POLγ)**, possano causare gravi malattie mitocondriali. Questo enzima è responsabile della replicazione del DNA nei mitocondri, le "centrali energetiche" delle nostre cellule. Quando POLγ non funziona correttamente, **il DNA mitocondriale diventa instabile**, con conseguenze potenzialmente molto gravi per l’organismo.

Le malattie causate da mutazioni nel gene POLG sono molto eterogenee, e spesso **difficili da diagnosticare a causa della complessità dei sintomi**: la stessa mutazione può infatti provocare sintomi diversi in pazienti diversi. Inoltre non esistono cure, per cui i pazienti sono sottoposti solo a trattamenti per alleviare i sintomi.

Per cercare di capire meglio i meccanismi alla base di tale variabilità, i ricercatori hanno prodotto versioni mutate della proteina per analizzarne la struttura e la funzione, e **hanno riprodotto le stesse mutazioni in modelli murini per osservare gli effetti sull’intero organismo**.

Tutte le mutazioni analizzate riducono in modo significativo l’attività della POLγ. Utilizzando la microscopia crioelettronica, il team ha identificato differenze strutturali tra la proteina umana e quella murina, in particolare nella subunità accessoria chiamata POLγB, che ha la funzione di stabilizzare l’enzima. Queste differenze **rendono l’enzima murino più resistente alle mutazioni rispetto a quella umana** e spiegano perché nei topi le stesse mutazioni causano difetti meno gravi rispetto all’uomo. Nonostante questo, i modelli murini mantengono le caratteristiche essenziali delle malattie umane, quali instabilità del DNA mitocondriale e ridotta attività e stabilità dell’enzima.



*“Questo studio è importante per due motivi. Da un lato, ci aiuta a capire meglio i meccanismi molecolari delle malattie dovute a mutazioni in POLG. Dall’altro, apre nuove prospettive per lo sviluppo di farmaci o terapie geniche in grado di correggere o compensare i difetti causati dalle mutazioni di POLG - sottolinea **Carlo Viscomi** -. Lo studio dimostra anche quanto siano utili i modelli animali per indagare i meccanismi alla base di queste malattie rare, pur tenendo conto delle differenze tra specie. Comprendere queste differenze è fondamentale per portare avanti la ricerca verso terapie sempre più efficaci e personalizzate.”*

Carlo Viscomi

Carlo Viscomi ha avviato il proprio laboratorio indipendente nel 2024 ed è attualmente Professore Associato di Genetica presso il Dipartimento di Scienze Biomediche dell’Università di Padova e Principal Investigator all’Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM). Dopo il dottorato in Fisiologia all’Università degli Studi di Milano, ha maturato una solida esperienza nella ricerca mitocondriale in Italia e nel Regno Unito, ricoprendo incarichi presso l’Istituto Neurologico “C. Besta” e la MRC Mitochondrial Biology Unit di Cambridge.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



VIMM

Veneto
Institute of
Molecular
Medicine

La sua attività scientifica è focalizzata sullo studio delle malattie mitocondriali ereditarie, con l'obiettivo di comprenderne i meccanismi patogenetici e sviluppare strategie terapeutiche mirate.

Tra i principali contributi del professor Viscomi si annoverano la chiarificazione della patogenesi dell'encefalopatia etilmalonica, l'introduzione di nuove terapie sperimentali per tale patologia, la dimostrazione del ruolo terapeutico della biogenesi mitocondriale e lo sviluppo di approcci di terapia genica mediata da AAV per il trattamento di encefalomiopatie mitocondriali.

Autore di numerosi articoli peer-reviewed su riviste ad alto impatto come Nature Communications, Brain, Cell Metabolism e Molecular Therapy, il suo lavoro ha ottenuto un ampio riconoscimento nella comunità scientifica internazionale. Il gruppo da lui guidato continua a contribuire in modo significativo all'avanzamento delle conoscenze nel campo della bioenergetica mitocondriale e delle terapie molecolari per le malattie genetiche rare.



Team di ricerca prof. Viscomi

Per ulteriori informazioni:

Ufficio Stampa Università di Padova – Marco Milan - T+39 3204217067 – marco.milan@unipd.it

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