

Zc3h10 CONTROLLA LA BIOGENESI MITOCONDRIALE E IL DIFFERENZIAMENTO MUSCOLARE E ADIPOCITARIO

M. Audano¹, G. Cermenati¹, M. Crestani¹, D. Caruso¹, E. Saez², E. De Fabiani¹, N. Mitro¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133, Milano

²Department of Chemical Physiology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037, USA

Il diabete di tipo 2 colpisce circa 300 milioni di persone a livello mondiale e porta allo sviluppo di complicanze fra cui patologie cardiovascolari, insufficienza renale, retinopatia e neuropatie. Nonostante la sua eziologia sia complessa e multifattoriale, diverse evidenze dimostrano come obesità, disfunzioni degli organi insulino-sensibili (tessuto adiposo, muscolo scheletrico etc) ed alterazioni della funzionalità mitocondriale siano strettamente associati all'insorgenza del diabete di tipo 2. Per questo motivo, la ricerca e la caratterizzazione di nuovi fattori in grado di regolare la densità e l'attività mitocondriale rappresentano un requisito fondamentale per meglio comprendere i meccanismi alla base della malattia, offrendo la possibilità di individuare nuovi bersagli farmacologici.

Con tale obiettivo è stato sviluppato uno screening in cui è stata valutata la capacità di 16000 geni di incrementare l'attività del promotore del fattore di trascrizione mitocondriale A (Tfam), gene coinvolto nella trascrizione e replicazione del DNA mitocondriale. Successive analisi bioinformatiche e biochimiche svolte in una linea cellulare di muscolo scheletrico hanno permesso di individuare la proteina zinc finger CCCH-type containing 10 (Zc3h10) come miglior candidato. I nostri dati dimostrano che la sovraespressione di Zc3h10 in mioblasti promuove la densità e funzionalità mitocondriale; Specificamente, è stato osservato un incremento dei livelli di DNA mitocondriale, parametro utilizzato per misurare la densità mitocondriale, nonché un'aumentata espressione ed attività dei complessi appartenenti alla catena di trasporto degli elettroni e di diversi regolatori mitocondriali. Il silenziamento di Zc3h10, viceversa, compromette in modo significativo la funzionalità mitocondriale. Questi dati dimostrano che Zc3h10 è un nuovo regolatore mitocondriale.