

## ***ER - Mitochondria contact sites in Alzheimer disease: Transglutaminase 2 a novel therapeutic target.***

***Ricercatore: Federica Rossin***

---

### ***Breve scheda divulgativa del Progetto di ricerca:***

L'ipotesi più ampiamente accettata per spiegare la patogenesi dell'Alzheimer è la “cascata amiloide”, ovvero gli eventi che portano all'accumulo della proteina  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) nelle placche neurali. Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata principalmente sulla comprensione del processo coinvolto nella formazione delle placche, che certamente esacerbano il decorso e la progressione della malattia, ma sembrano essere eventi successivi e non la causa principale della malattia. Infatti, l'Alzheimer è anche caratterizzato da altri eventi, tra cui il mal funzionamento dei mitocondri e del metabolismo del calcio. Recenti ricerche mostrano che questi aspetti potrebbero essere correlati ad alterazioni in uno specifico compartimento cellulare, le membrane del reticolo endoplasmatico associate ai mitocondri (MAM), che giocano un ruolo cruciale nel metabolismo dei lipidi, del calcio e nel mantenimento della funzione mitocondriale. Sia nell'Alzheimer familiare che in quello sporadico, è stato osservato un aumento della funzione delle MAM, suggerendo che la compromissione di questo compartimento potrebbe essere la causa della formazione aberrante dell'A $\beta$ .

Recentemente il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato che la proteina transglutaminasi 2 (TG2), un enzima multifunzionale che svolge un ruolo chiave nei mitocondri, si localizza nelle MAM e la sua assenza riduce la funzionalità di questo compartimento. Inoltre, è emersa una correlazione tra la TG2 e l'Alzheimer in quanto i livelli e l'attività della proteina sono elevati nella corteccia del cervello dei pazienti.

Considerando queste evidenze, lo scopo di questo progetto è di studiare se la TG2 potrebbe contribuire alla patogenesi dell'Alzheimer attraverso la regolazione delle MAM. L'obiettivo è modulare l'espressione della TG2 sia in modelli cellulari di Alzheimer che in vivo, su modelli murini, per dimostrare che l'inibizione della TG2 potrebbe ripristinare l'omeostasi delle MAM e invertire il decorso della malattia. A questo proposito, ci proponiamo di utilizzare la cisteamina, un inibitore della TG2, approvato dall'FDA, che ha già dimostrato di essere neuroprotettivo nelle malattie di Parkinson e Huntington, per cui è attualmente in trial clinico. Pertanto, questo studio potrebbe aumentare le conoscenze sul ruolo delle MAM nell'Alzheimer e fornire la base per una strategia terapeutica incentrata sul colpire la TG2 con il fine di prevenire e trattare la patologia.

### ***Breve biografia personale:***

Federica Rossin è una ricercatrice che lavora presso il Dipartimento di Biologia dell'Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”. Ha svolto il tirocinio per la laurea magistrale nel laboratorio diretto dal Prof. Mauro Piacentini studiando il ruolo della

Transglutaminasi 2 (TG2) nei processi autofagici e apoptotici. Durante il dottorato di ricerca ha focalizzato l'attenzione sullo studio dell'omeostasi mitocondriale specializzando la sua attività sperimentale sul processo mitofagico. In questo periodo, Federica ha migliorato le competenze tecniche e ha acquisito abilità nel maneggiare ed eseguire esperimenti sui modelli murini. Negli anni seguenti, Federica ha proseguito la sua attività di ricerca con le motivazioni e le attitudini necessarie per realizzare gli obiettivi dei progetti di ricerca. Negli ultimi anni ha svolto ricerca su progetti sostenuti dalla "Fondazione Umberto Veronesi" e dalla "Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro", focalizzati sullo studio dell'attività degli chaperoni e sulla regolazione della proteostasi cellulare.

Durante l'attività lavorativa quotidiana, Federica si occupa della supervisione dei progetti di laboratorio, sia nella gestione quotidiana degli esperimenti che nella sua pianificazione complessiva. Il lavoro di Federica è iniziato ad essere riconosciuto anche a livello internazionale, è stata infatti invitata come relatore nelle ultime Gordon Research Conference sulla "TG2" (2016 e 2018). Dopo gli anni passati in laboratorio e il coordinamento di tanti progetti, Federica sta ora avviando una sua linea di ricerca che possa renderla scientificamente indipendente.