

Poster P.01.11

SMN-PRIMED RIBOSOMES MODULATE THE TRANSLATION OF TRANSCRIPTS RELATED TO SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Lauria F.^[1], Bernabò P.^[1], Tebaldi T.^[2], Groen E.^[3], Perenthaler E.^[1], Massimiliano C.^[4], Maniscalco F.^[1], Marchioretto M.^[1], Dalla Serra M.^[1], Inga A.^[2], Quattrone A.^[2], Gillingwater T.^[3], Viero G.*^[1]

^[1]Institute of Biophysics CNR ~ Trento ~ Italy, ^[2]University of Trento ~ Trento ~ Italy, ^[3]Edinburgh Medical School ~ Edinburgh ~ United Kingdom, ^[4]Immagina Biotech ~ Trento ~ Italy

Ribosome heterogeneity is coming of age as a sophisticated layer of control to shape cell proteomes. Despite major advances, the contribution of ribosome-associated factors to disease pathogenesis is still enigmatic. Here we show that the SMN protein, whose loss is the genetic cause of the motor neuron disease spinal muscular atrophy (SMA), binds to ribosomes and that this interaction varies among tissues. We show that SMN-specific ribosomes are positioned within the first five codons of a particular set of mRNAs. Loss of SMN at early stages of SMA induces translational defects in vivo characterized by depletion of ribosomes at the third and fifth codons. These positional defects cause ribosome drop-off from mRNAs bound by SMN-specialized ribosomes and, consequently, translational impairment of proteins involved in neuromuscular junction physiology. These results suggest that SMN plays a previously unnoticed yet crucial role as a modulator of ribosome function. Our work sheds new light on the involvement of specialized ribosomes in a devastating disease, establishing a new framework for general understanding of neurodegenerative diseases.

I ribosomi sono i macchinari cellulari deputati alla sintesi delle proteine. Recentemente si sta facendo strada l'ipotesi che i ribosomi siano eterogenei e che fattori proteici ad essi associati possano controllare in modi sofisticati e ancora poco noti la loro efficienza. In questo lavoro dimostriamo che la proteina Survival Motor Neuron (SMN), la cui perdita provoca l'atrofia muscolare spinale (SMA), si lega ai ribosomi e che questa interazione è tessuto-dipendente. I ribosomi associati a SMN sono preferenzialmente posizionati all'inizio della sequenza codificante di una popolazione ristretta di mRNA. Quando i livelli di SMN sono ridotti in seguito alla malattia, osserviamo importanti difetti nella corretta localizzazione dei ribosomi su questi trascritti e una conseguente perdita di produzione della proteina. Questi difetti posizionali causano il deterioramento nella funzione e nella stabilità dei motoneuroni.

None

Atrofia Muscolare Spinale

Coordinator: Gabriella Viero

Partner: Marina Boido

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19115

Disease Name:

Spinal Muscular Atrophy

Keywords:

SMA, translation, ribosome profiling