

Domiziano Dario Tosi, PhD student  
Dip. Scienze della Vita e Sanità Pubblica – Sez. Biologia Applicata  
Dottorato in medicina sperimentale e traslazionale  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Email: domizianodario.tosi@unicatt.it

## Studio degli effetti della microgravità sulla fluidodinamica cellulare: conseguenze sulla meccano-transduzione mediata dal ciglio primario nell'omeostasi del tessuto osseo

---



Simposio ASI 15/03/2023



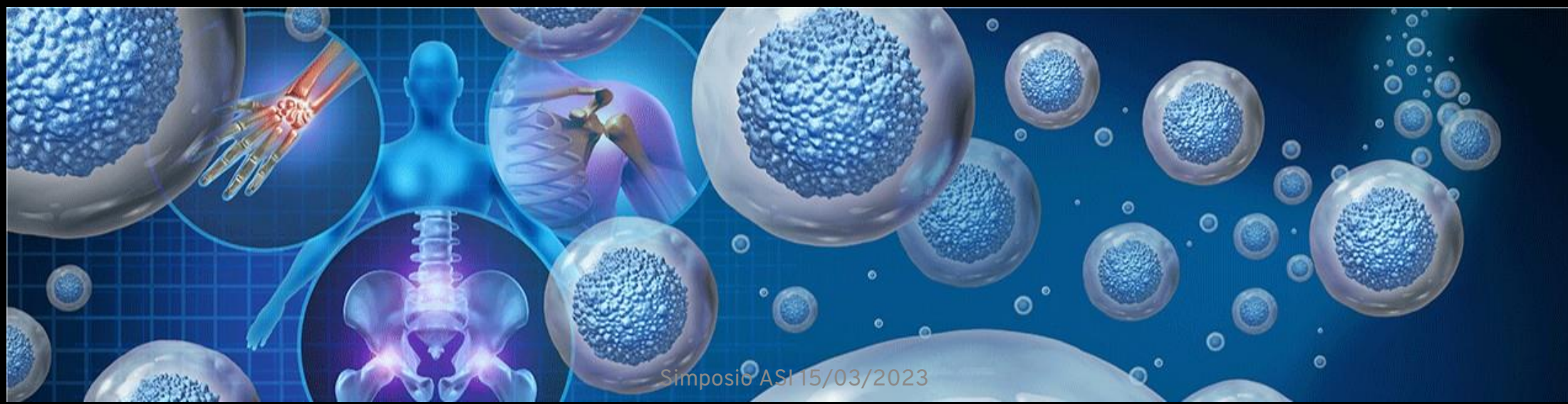
## Lo spazio accelera i meccanismi di invecchiamento cellulare nel tessuto osseo

### alterazione:

- trasmissione stimoli meccanici;
- fluidodinamica extra ed intracellulari;
- forma ed architettura cellulare;
- omeostasi cellulare.



aumentata fragilità e  
diminuita densità ossea  
(osteopenia/osteoporosi)



### Comprendere:

- i meccanismi alla base delle alterazioni omeostatiche indotte dalla microgravità sul tessuto osseo.

### Chiarire:

- Il ruolo dell'alterata fluidodinamica extra-cellulare;
- Il ruolo del ciglio primario

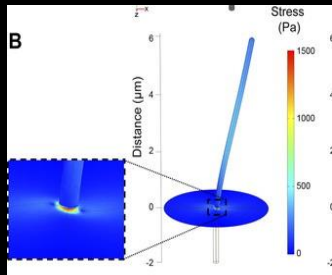
### Identificare:

- i mediatori molecolari di questi processi all'interno delle cellula e nell'ambiente intracellulare;
- potenziali bersagli terapeutici per modulare gli effetti dannosi e ripristinare l'omeostasi cellulare.

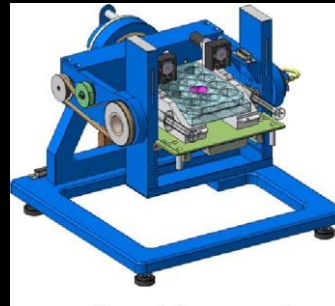
Dicembre 2023

Dicembre 2024

Dicembre 2025



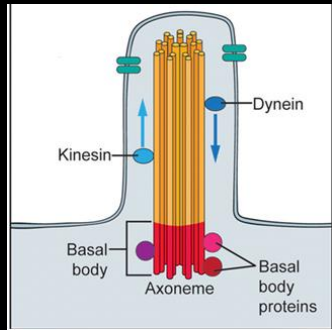
Modello  
fluido-strutturale-funzionale  
ciglio primario



Test in vitro  
microgravità-RPM



Molecular profiling



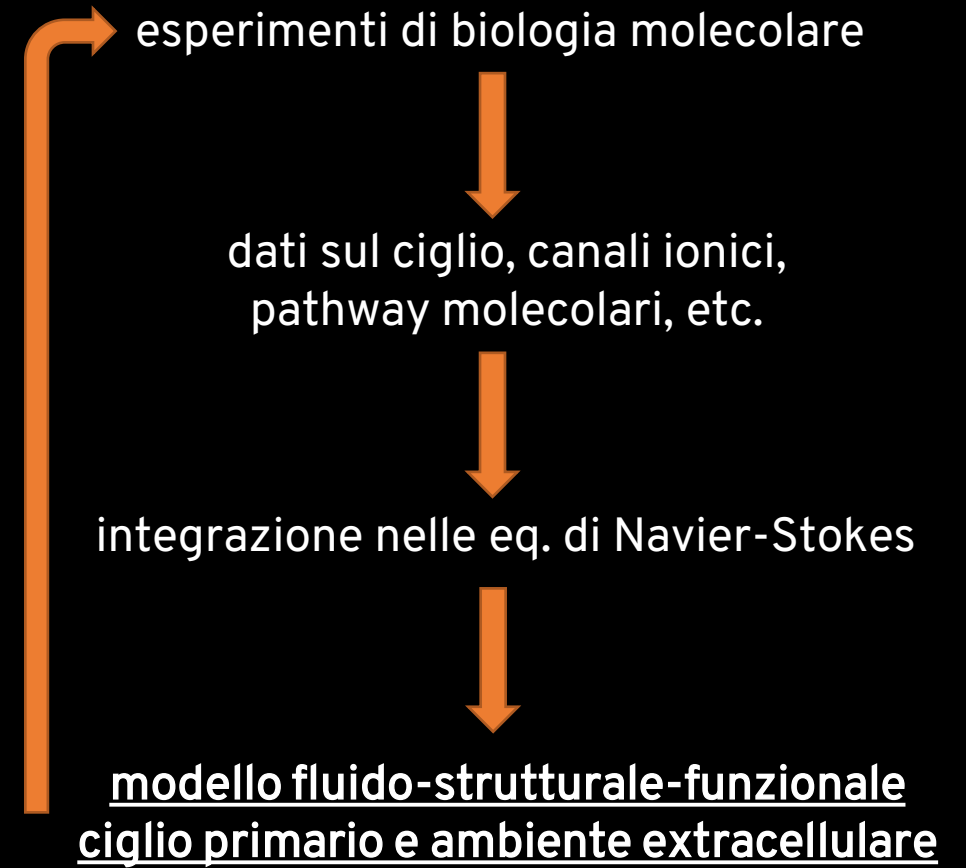
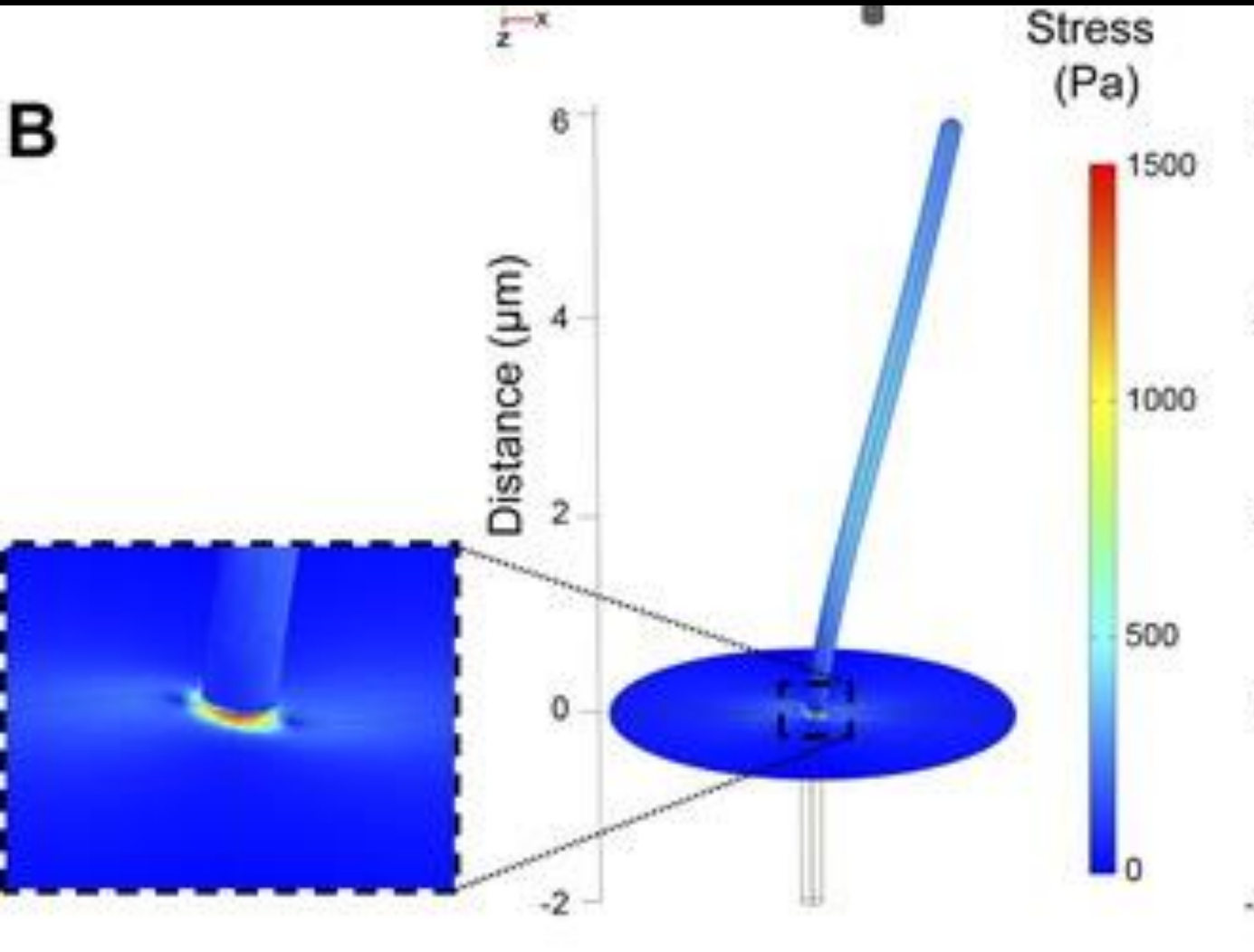
Caratterizzazione  
canali ionici  
ciglio primario



Test in vitro  
camera da vuoto



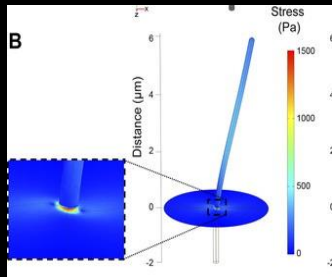
Design & test  
molecole  
farmacologicamente  
attive



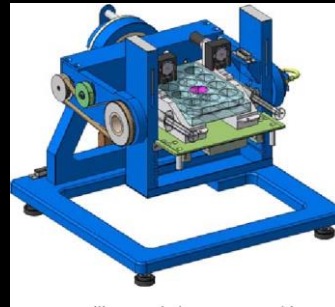
Dicembre 2023

Dicembre 2024

Dicembre 2025



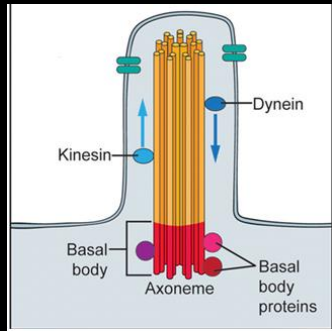
Modello  
fluido-strutturale-funzionale  
ciglio primario



Test in vitro  
microgravità-RPM



Molecular profiling



Caratterizzazione  
canali ionici  
ciglio primario



Test in vitro  
camera da vuoto



Design & test  
molecole  
farmacologicamente  
attive

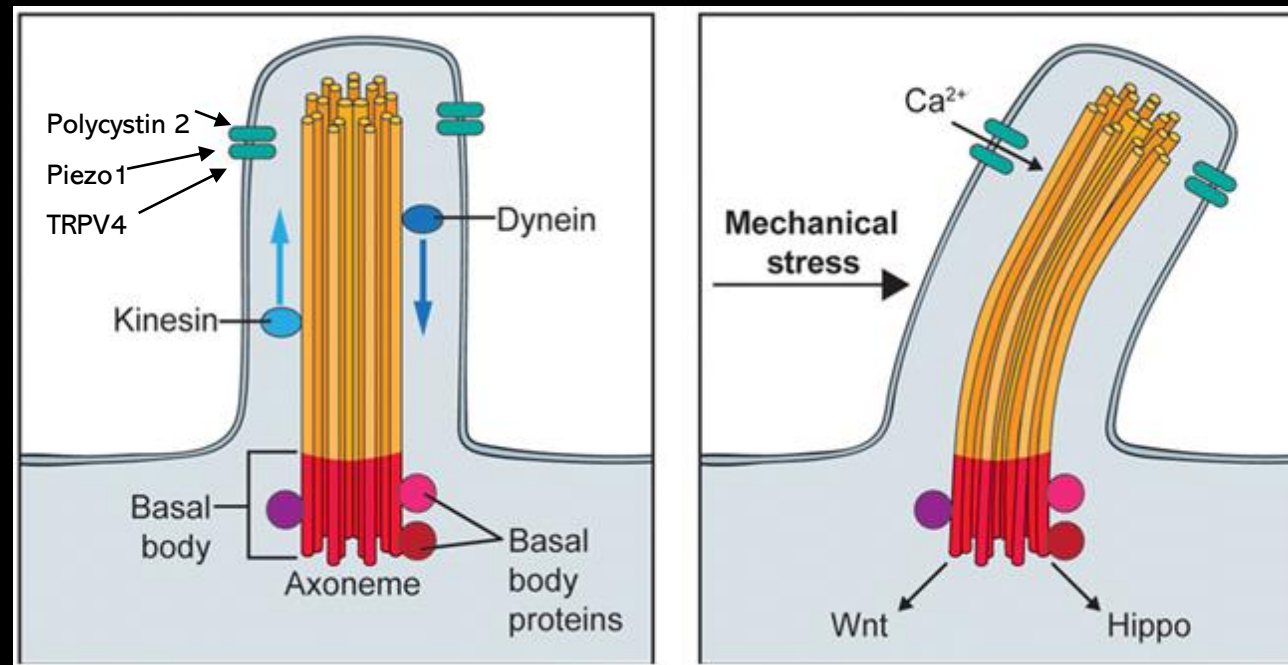
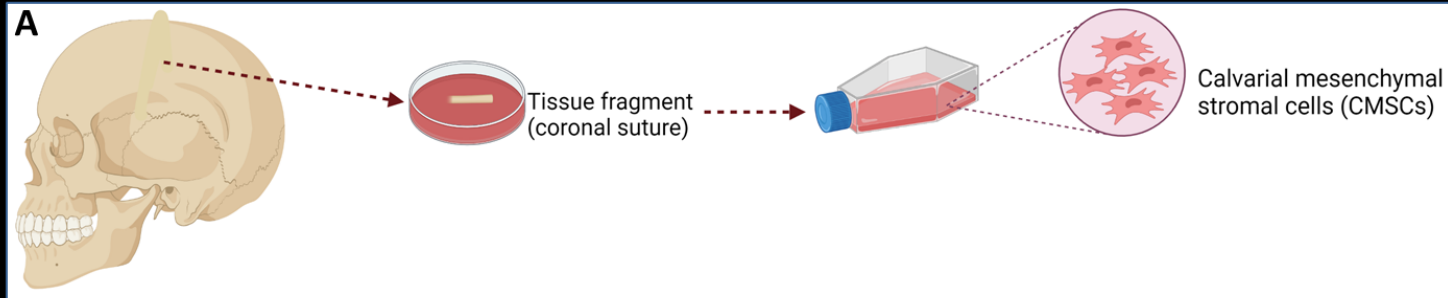


Image from: Arvind, V. and Huang, A.H. (2017), Mechanobiology of limb musculoskeletal development. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1409: 18-32. <https://doi.org/10.1111/nyas.13427>

## Il ciglio primario è un'antenna sulla superficie delle cellule, in grado di:

- Captare stimoli meccanici (flusso extracellulare; variazioni di pressione; posizione del sistema scheletrico);
- Flettersi passivamente al passaggio di fluidi aprendo canali ionici sulla sua membrana, che permettono ingresso di Ca<sup>2+</sup> ed attivazione di vie di segnale (Wnt, Hedgehog, Hippo, etc)



Bone 112 (2018) 58-70

Contents lists available at ScienceDirect

**Bone**

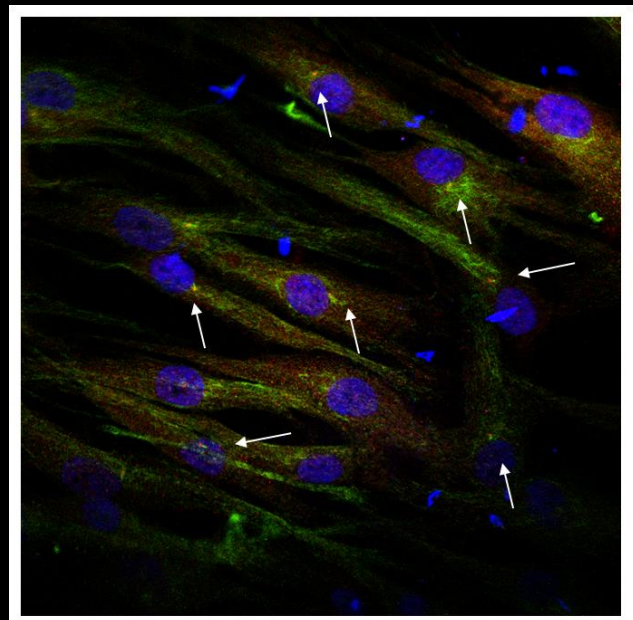
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bone](http://www.elsevier.com/locate/bone)

Full Length Article

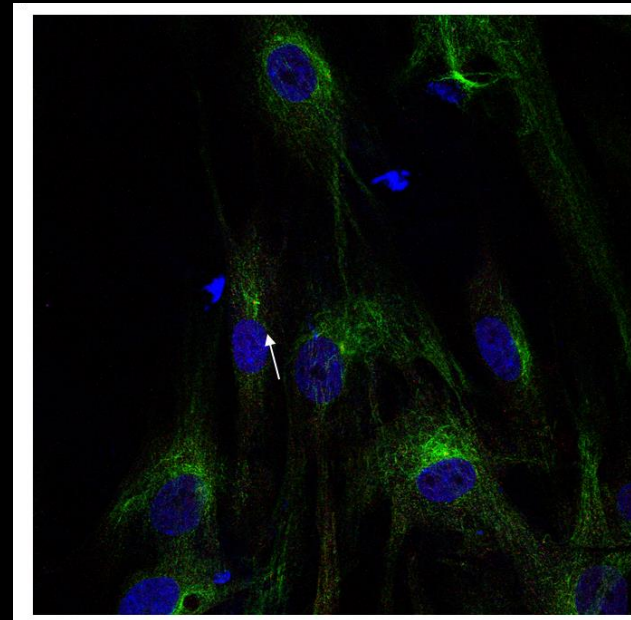
**BBS9 gene in nonsyndromic craniosynostosis: Role of the primary cilium in the aberrant ossification of the suture osteogenic niche**

Marta Barba<sup>a,b,1</sup>, Lorena Di Pietro<sup>a,1</sup>, Luca Massimi<sup>b,c</sup>, Maria Concetta Gelooso<sup>a,b</sup>, Paolo Frassanito<sup>a</sup>, Massimo Caldarelli<sup>b,c</sup>, Fabrizio Michetti<sup>a</sup>, Stefano Della Longa<sup>a</sup>, Paul A. Romitti<sup>a</sup>, Concezio Di Rocco<sup>a</sup>, Alessandro Arcovito<sup>a,d</sup>, Ornella Parolini<sup>a,b,h</sup>, Gianpiero Tamburrini<sup>b,c</sup>, Camilla Bernardini<sup>a,b</sup>, Simeon A. Boyadjev<sup>a,1,2</sup>, Wanda Lattanzi<sup>a,b,r,2</sup>

Cellule della sutura fisiologica  
(N)



Cellule della sutura ossificata  
(P)





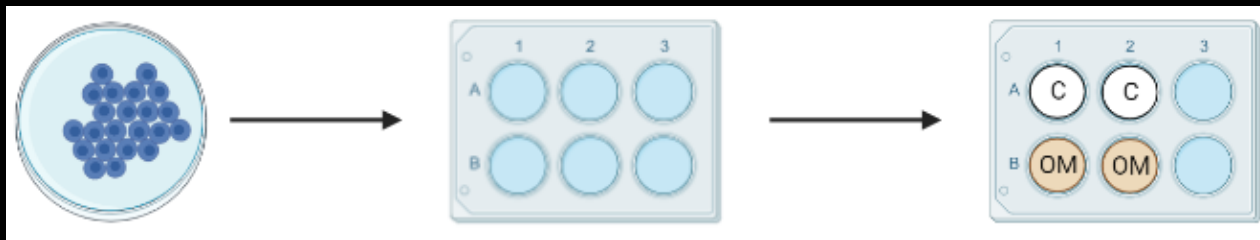
## Saggio osteoinduttivo:

Trattamenti con terreno di crescita e osteoinduttivo per 0, 4, 7, 14 giorni

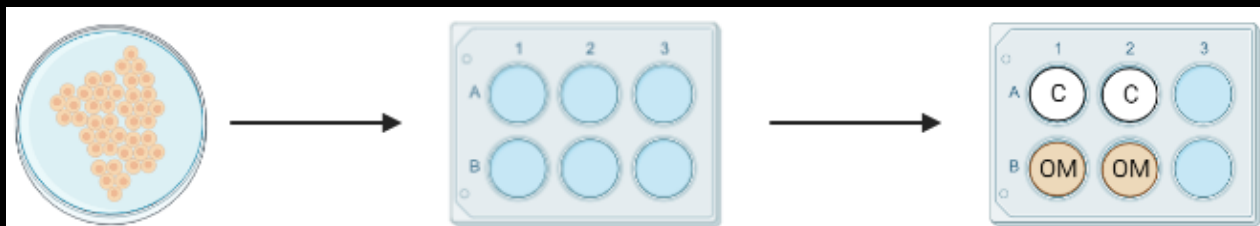
## Scopo:

Estrarre proteine ed RNA per definire e caratterizzare espressione dei canali ionici (Piezo1, TRPV4, PKD2)

### Tessuto normale

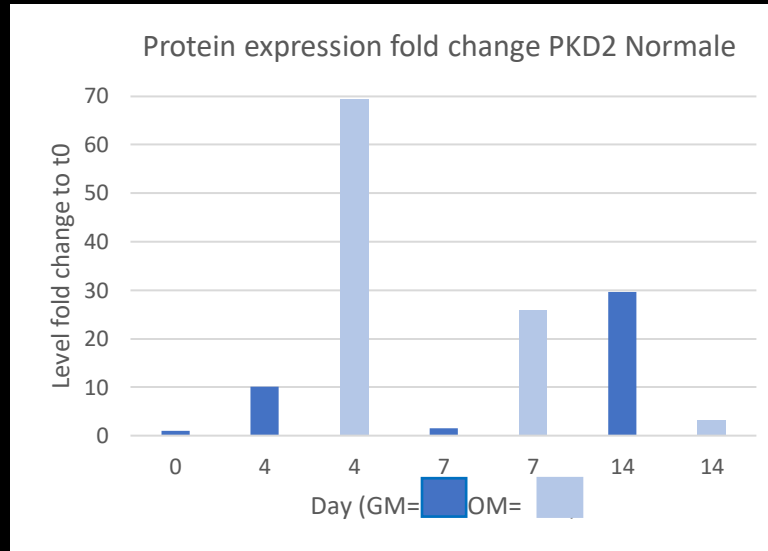
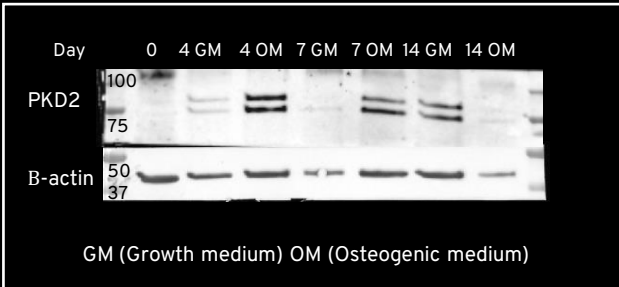


### Tessuto patologico



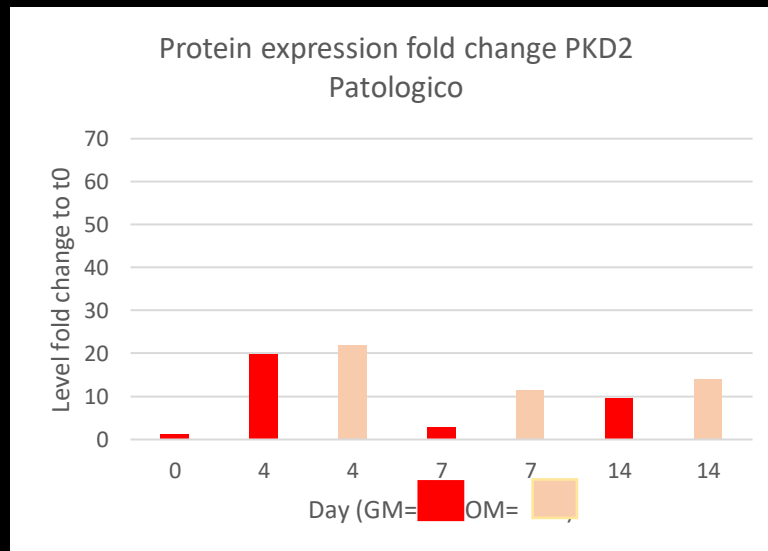
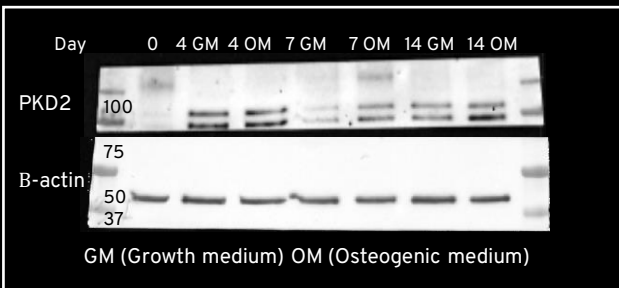
Proteine & RNA → Western blot  
Real time PCR

## tessuto osseo normale VS tessuto osseo patologico



L'espressione di PKD2 ha un picco nei primi 4 giorni di differenziazione per poi diminuire fino al livello iniziale.

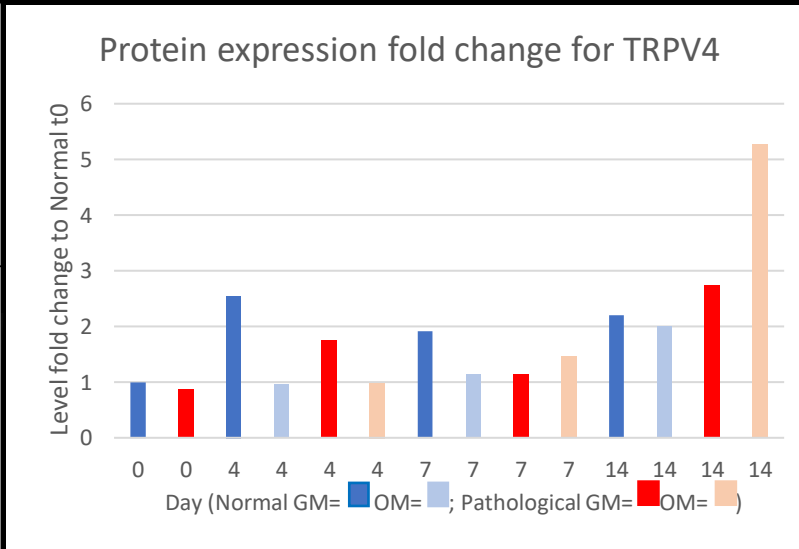
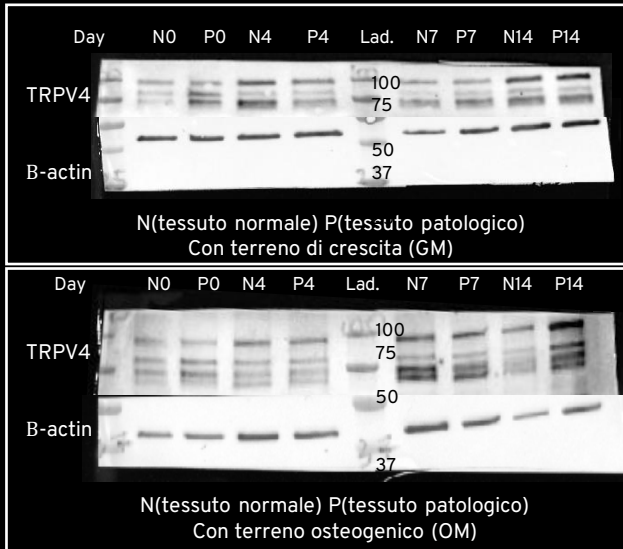
**IPOTESI:** PKD2 ha un ruolo nelle fasi iniziali del differenziamento osseo



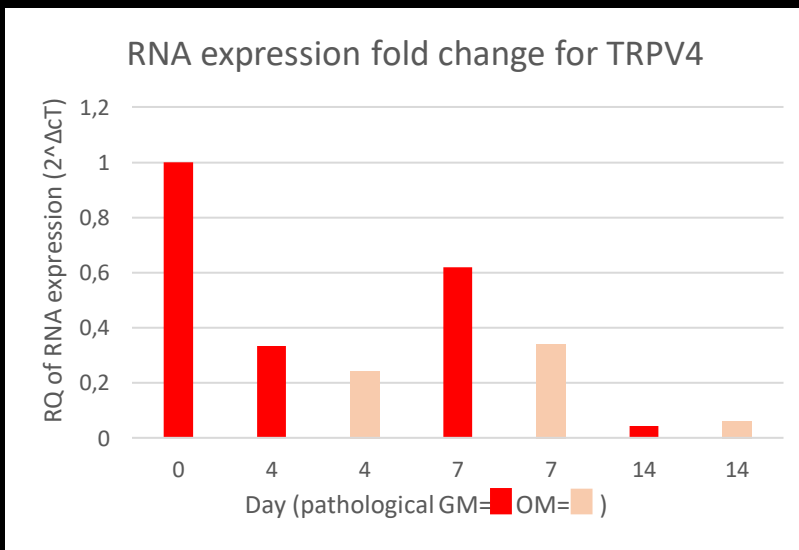
L'espressione di PKD2 nel tessuto patologico è «stabile» nelle varie condizioni

**IPOTESI:** Questo tipo cellulare è in una condizioni di differenziazione avanzata permanente, quindi non va ad influenzare l'espressione di PKD2

N.B. Ancora alle fasi iniziali, manca significativa statistica



L'espressione di TRPV4 nel tessuto patologico aumenta con l'aumentare della differenziazione ossea



IOTESI: indotta dall'aumento di pressione dovuta alla formazione di matrice ossea

N.B. Ancora alle fasi iniziali, manca significativa statistica

- L'espressione di PKD2 è dipendente dalla differenziazione della cellula
- TRPV4 aumenta la sua espressione in base agli stimoli meccanici che la cellula capta
  - Completare la caratterizzazione dei canali del calcio
  - Completare il modeling del ciglio primario
  - Studiare le vie di segnalazione a valle dei fenomeni interessati
  - Identificare molecole bersaglio per il *drug design and testing*

N.B. Al momento lo studio è nelle prime fasi del suo decorso e i risultati sono preliminari



MIPRONS

## TEAM

---



**ANGELO MINOTTI, PhD**  
MIPRONS CEO&CTO  
+15 yrs. in Space Propulsion



**GIOVANNA GARGIULO, PhD**  
Fluid Dynamics



**LUDOVICA CANTA**  
Master Degree in  
Mechanical Engineering



**DOMIZIANO DARIO TOSI, PhD student**  
MIPRONS / Università Cattolica del Sacro Cuore  
Email: [domizianodario.tosi@unicatt.it](mailto:domizianodario.tosi@unicatt.it)



**WANDA LATTANZI, MD, PhD**  
Associate Professor  
Università Cattolica del Sacro Cuore



**ALESSANDRO ARCOVITO, PhD**  
Associate Professor  
Università Cattolica del Sacro Cuore



**LORENA DI PIETRO, PhD**  
Assistant Professor  
Università Cattolica del Sacro Cuore