

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 meccanotransduzione mediata dal ciglio primario nell'omeostasi del tessuto osseo



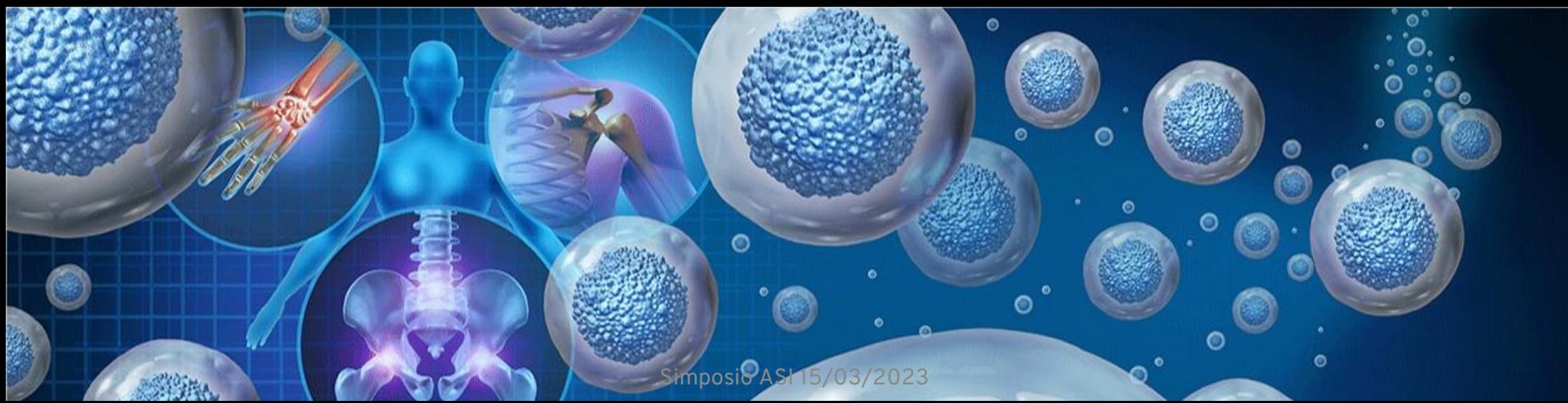
Lo spazio accelera i meccanismi di invecchiamento cellulare nel tessuto osseo

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

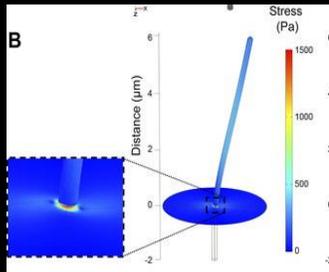
Identificare:

- 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.

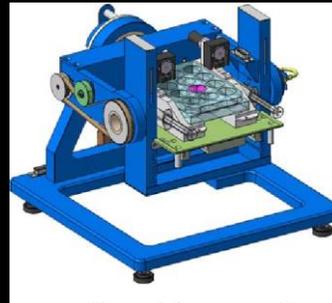
Dicembre 2023

Dicembre 2024

Dicembre 2025



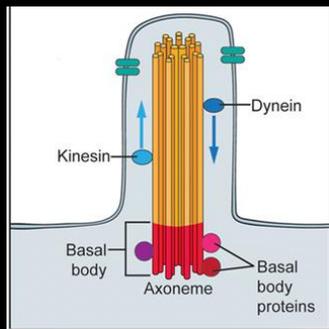
Modello
fluido-strutturale-funzionale
ciglio primario



Test in vitro
microgravità-RPM



Molecular profiling



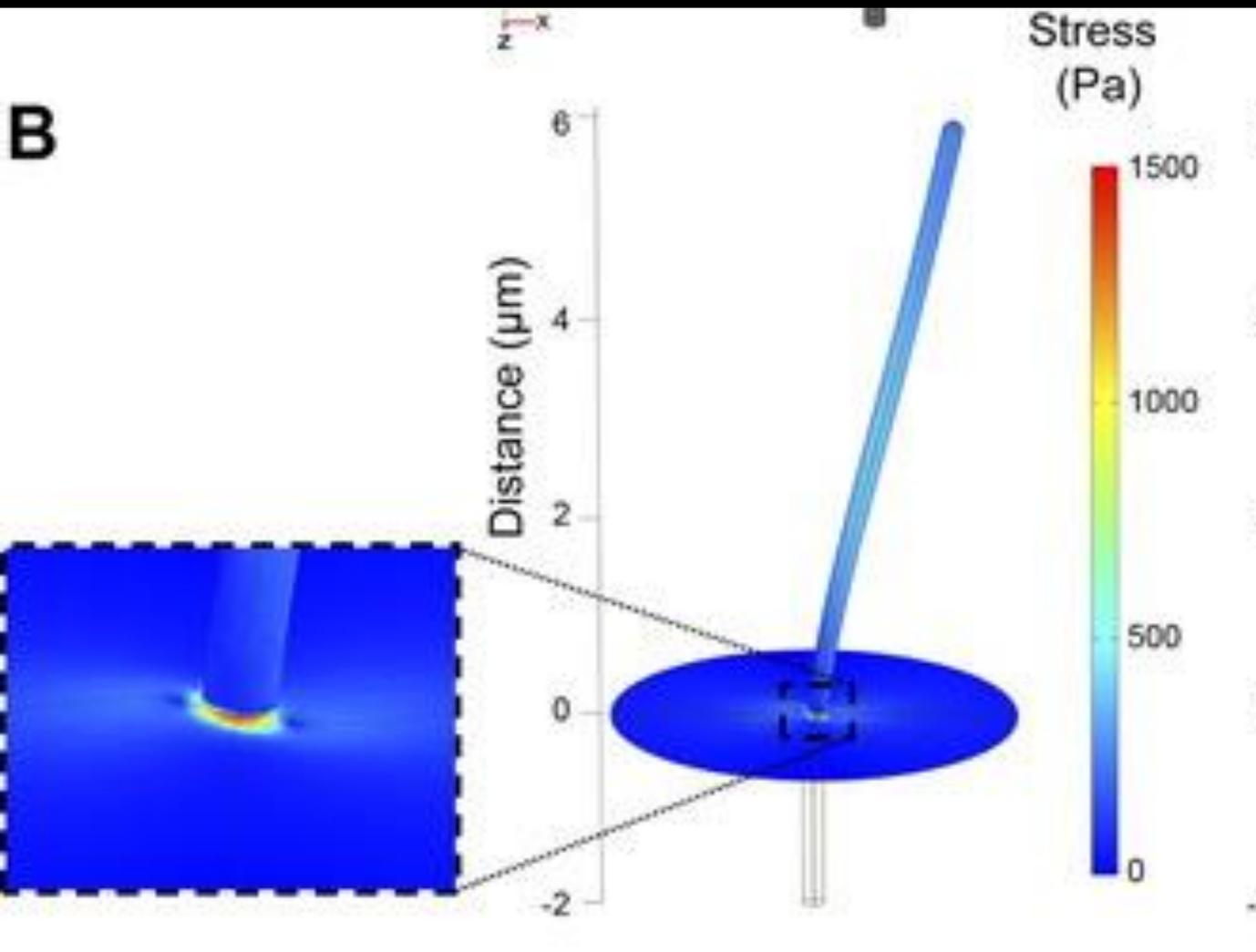
Caratterizzazione
canali ionici
ciglio primario



Test in vitro
camera da vuoto



Design & test
molecole
farmacologicamente
attive



esperimenti di biologia molecolare

dati sul ciglio, canali ionici,
pathway molecolari, etc.

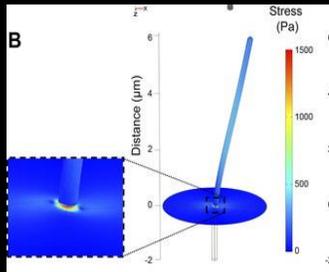
integrazione nelle eq. di Navier-Stokes

modello fluido-strutturale-funzionale
ciglio primario e ambiente extracellulare

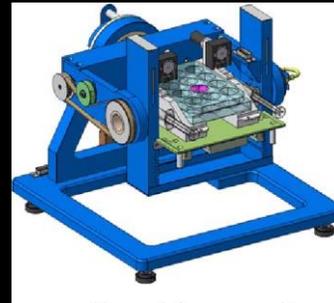
Dicembre 2023

Dicembre 2024

Dicembre 2025



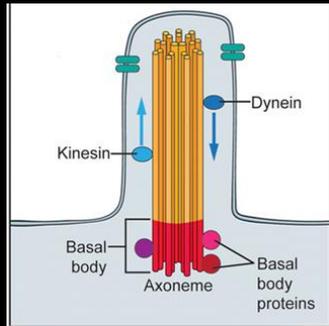
Modello
fluido-strutturale-funzionale
ciglio primario



Test in vitro
microgravità-RPM



Molecular profiling



Caratterizzazione
canali ionici
ciglio primario



Test in vitro
camera da vuoto



Design & test
molecole
farmacologicamente
attive

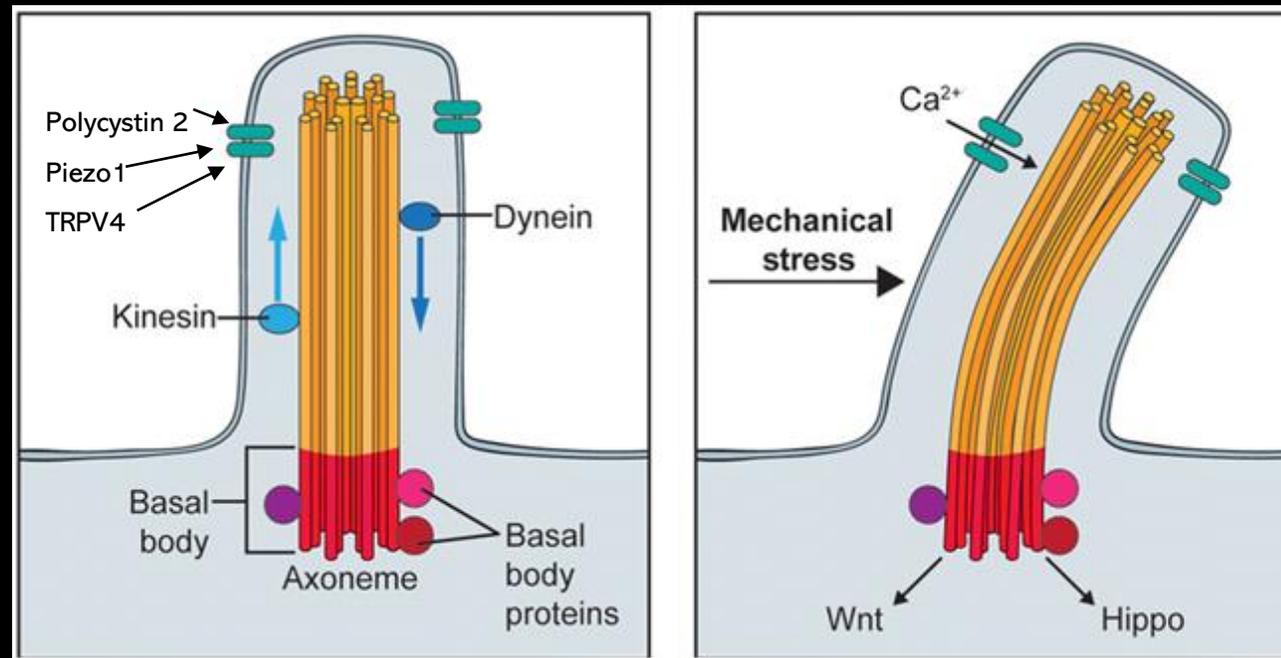
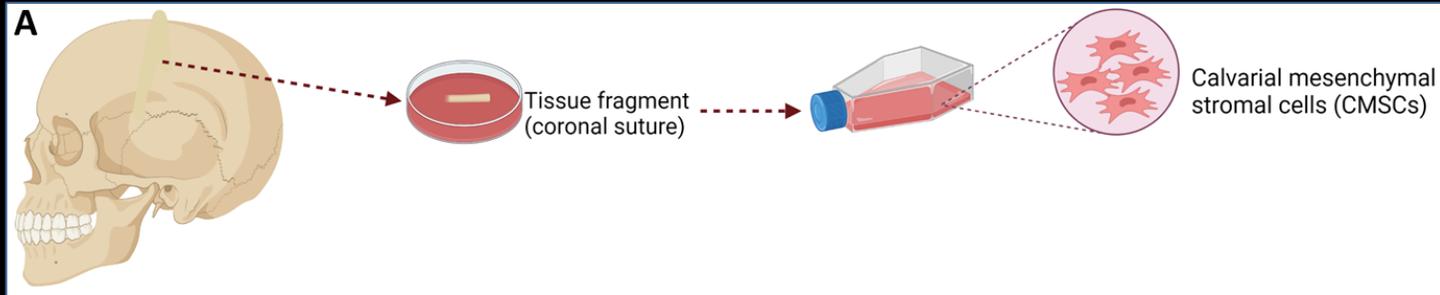


Image from: Arvind, V. and Huang, A.H. (2017), Mechanobiology of limb musculoskeletal development. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1409: 18-32. <https://doi.org/10.1111/nyas.13427>

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^{2+} ed attivazione di vie di segnale (Wnt, Hedgehog, Hippo, etc)



Bone 112 (2018) 58-70

Contents lists available at ScienceDirect

Bone

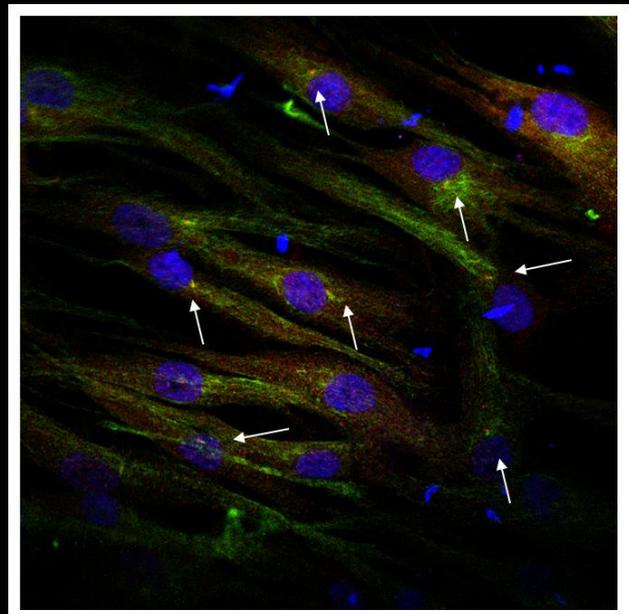
journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone

Full Length Article

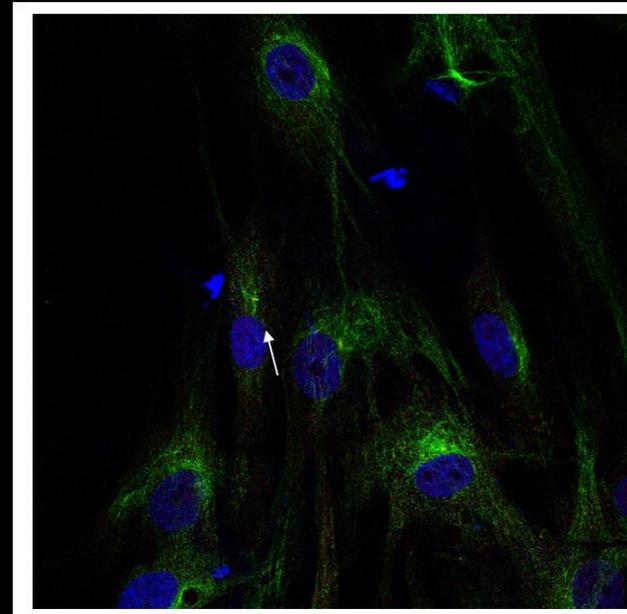
BBS9 gene in nonsyndromic craniosynostosis: Role of the primary cilium in the aberrant ossification of the suture osteogenic niche

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

Cellule della sutura fisiologica
(N)



Cellule della sutura ossificata
(P)



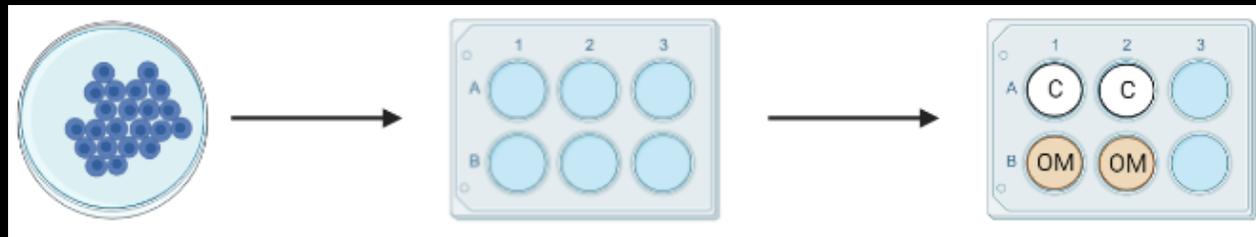
Saggio osteoinduttivo:

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

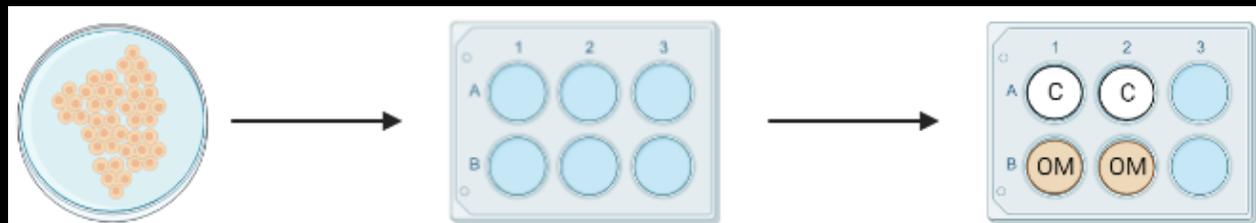
Scopo:

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

Tessuto normale



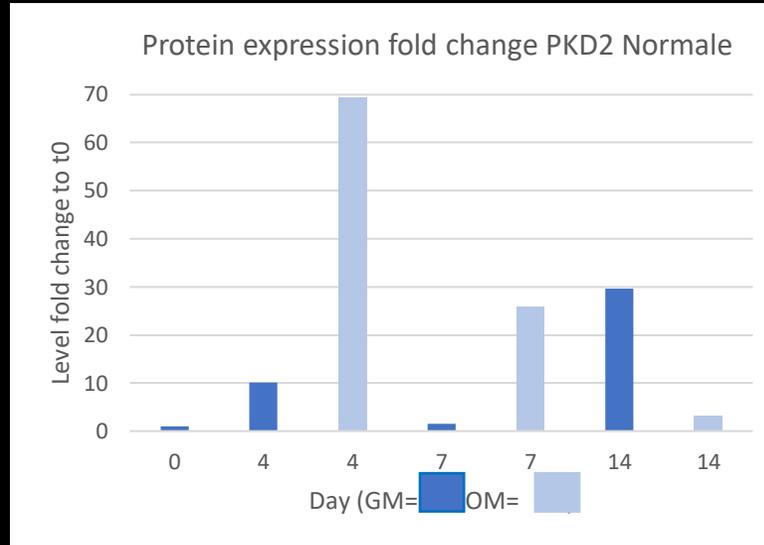
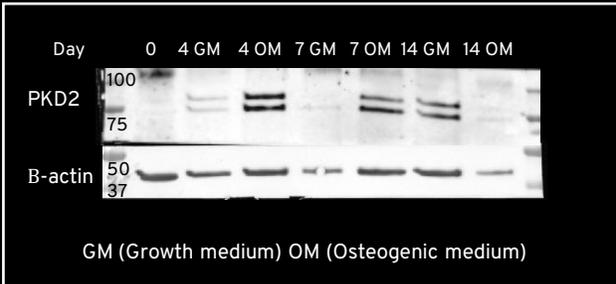
Tessuto patologico



Proteine & RNA

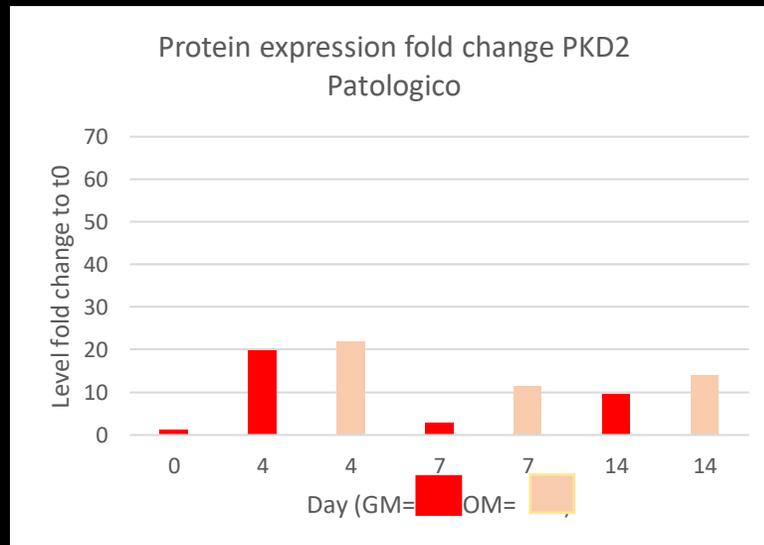
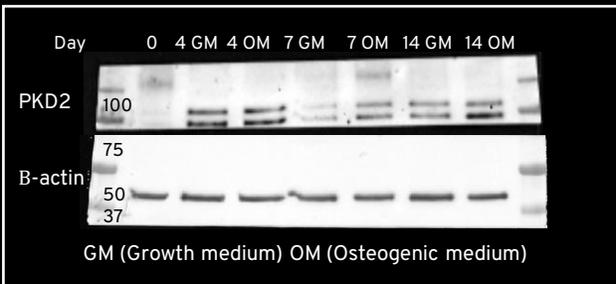
Western blot
Real time PCR

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.

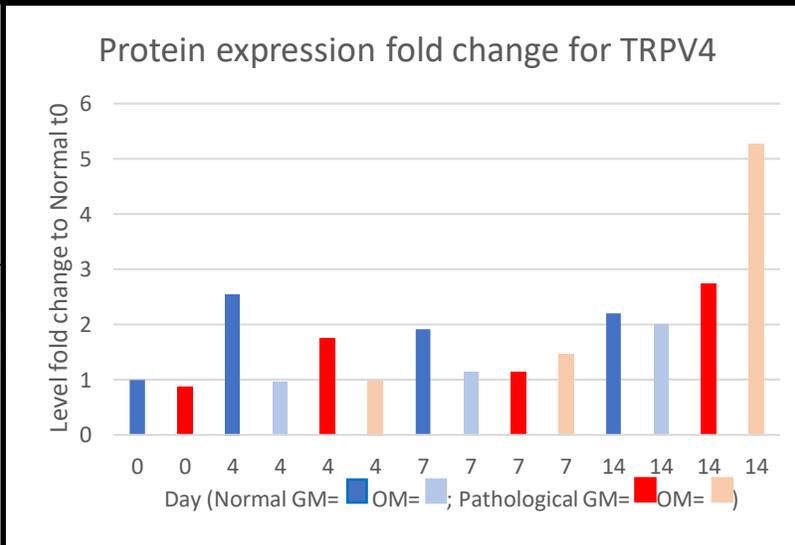
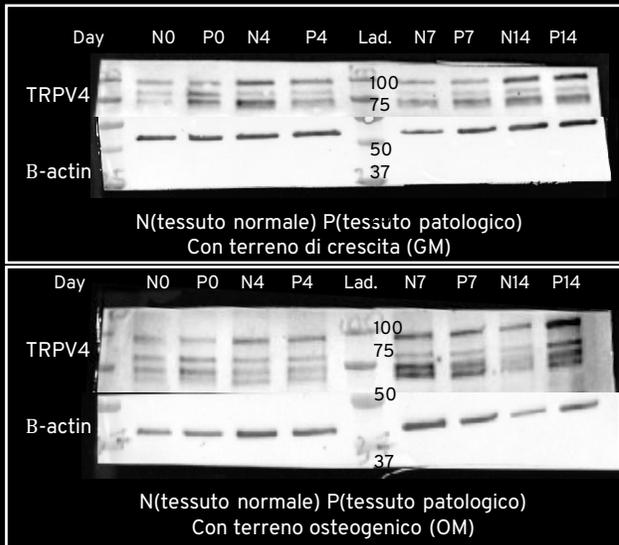
IPOTESI: PKD2 ha un ruolo nelle fasi iniziali del differenziamento osseo



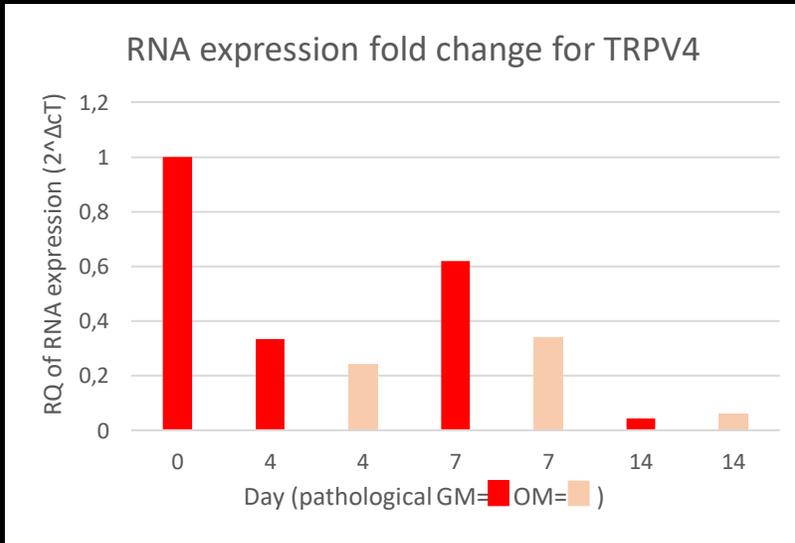
L'espressione di PKD2 nel tessuto patologico è «stabile» nelle varie condizioni

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



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