



Padova, 21 ottobre 2024

SVELATO UN MECCANISMO CHE INFLUISCE SULLA LUNGHEZZA DEI MITOCONDRI E DETERMINA IL COMPORTAMENTO CELLULARE

**I risultati di uno studio internazionale coordinato dall'Università di Padova
aprono nuove prospettive per indurre nelle cellule risposte efficaci,
in grado di contrastare le metastasi tumorali**

Il mitocondrio è un organello presente all'interno delle nostre cellule con diverse funzioni, tra cui alcune fondamentali legate al metabolismo e alla produzione di energia. Pressoché tutte le cellule degli organismi eucarioti contengono numerosi mitocondri, che formano una estesa rete filamentosa all'interno di ciascuna cellula. Questa rete va incontro a continue divisioni e fusioni che accorciano e allungano dinamicamente i singoli mitocondri.

In un articolo pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature Cell Biology*, un gruppo internazionale di ricercatori, coordinato dal professor Sirio Dupont, dell'Università di Padova, hanno mostrato l'esistenza di un meccanismo universale, comune a molti diversi tipi di cellule. Tale meccanismo sembra in grado di regolare la lunghezza dei mitocondri in risposta alle condizioni meccaniche del microambiente cellulare. Tali condizioni includono, per esempio, lo stiramento della pelle oppure la reazione dei vasi sanguigni alle sollecitazioni provocate dallo scorrimento del sangue sulle loro pareti.

«Abbiamo scoperto che i mitocondri funzionano come una sorta di “centralina di controllo” in grado di accendere e spegnere in maniera coordinata tre importanti ‘interruttori’ molecolari – spiega **Patrizia Romani, del Dipartimento di Medicina molecolare dell'Università di Padova e prima autrice dell'articolo** –. In questo modo i segnali meccanici riescono a controllare, tramite un unico meccanismo, diverse funzioni della cellula, inclusa la capacità di produrre nuove molecole con attività antiossidante, di accumulare energia sotto forma di lipidi, di regolare la proliferazione e di mantenere la propria identità. In questo studio abbiamo dimostrato sperimentalmente che tale funzione ha rilevanza in diversi contesti, compreso il differenziamento di cellule staminali in adipociti, il corretto funzionamento delle cellule del fegato, e la resistenza delle cellule tumorali metastatiche alla chemioterapia».

Lo studio è nato nel contesto della mecano-biologia, una branca della biologia che si occupa di studiare le interazioni tra i sistemi biologici e le proprietà meccaniche della materia. Il gruppo guidato dal Professor Dupont è stato tra i primi a sviluppare studi di mecano-biologia in Italia, e oggi si occupa di studiare come le cellule “sentono” le proprietà meccaniche del proprio microambiente (ad esempio la sua elasticità), e quali possono essere gli effetti di queste proprietà sul comportamento cellulare.

«I risultati ottenuti hanno rivelato un fine meccanismo molecolare basato su una proteina



Sirio Dupont

localizzata sulla superficie dei mitocondri, chiamata MIEF1 (dal nome per esteso in inglese: Mitochondrial Elongation Factor 1). Quando le cellule ricevono intensi stimoli meccanici, la proteina MIEF1 viene fosforilata, e questo diminuisce la sua capacità di reclutare sulla superficie del mitocondrio una seconda proteina, chiamata DRP1, che agisce da ‘forbice molecolare’ spezzettando i mitocondri e quindi accorciandoli – **spiega Sirio Dupont** –. La conoscenza di questo nuovo

meccanismo molecolare apre la strada, prima di tutto, a ulteriori ricerche, perché fornisce alla comunità scientifica una nuova ‘lente’ con cui capire alcuni processi biologici in cui la meccanica dei tessuti svolge un ruolo importante».

Il gruppo di ricerca ha inoltre già iniziato a identificare e sviluppare piccole molecole ad azione farmacologica, in grado di regolare la lunghezza dei mitocondri, e di conseguenza la risposta delle cellule agli stimoli meccanici. Queste molecole potrebbero rappresentare la base per sviluppare farmaci in grado di “correggere” le risposte cellulari ai difetti meccanici che si pensa siano alla base dello sviluppo di alcuni tumori o di alcune malattie cardiovascolari. Oppure tali farmaci potrebbero agire “forzando” queste risposte quando ciò sia utile per prevenire reazioni patologiche o maligne».

Non ultimo, il nuovo meccanismo individuato potrebbe portare allo sviluppo di marcatori per capire se e quando una cellula all’interno di un tessuto sta ricevendo un segnale di tipo meccanico, con beneficio sia per la ricerca fondamentale che per la ricerca applicata.

Lo studio è il frutto di una collaborazione con numerosi gruppi di ricerca dell’Università di Padova, italiani e internazionali, ed è stato sostenuto da Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro, Fondazione Veronesi, Worldwide Cancer Research, dal Ministero della Ricerca e da Fondazione CARIPARO. Quest’ultima, con Heal Italia sulla Medicina di Precisione hanno inoltre finanziato progetti di ricerca per sviluppare possibili applicazioni inerenti questo studio.

Titolo dello studio:

Mitochondrial mechanotransduction through MIEF1 coordinates the nuclear response to forces

Link alla pubblicazione:

<https://www.nature.com/articles/s41556-024-01527-3>