

Padova, 26 agosto 2019

INFARTO E ICTUS, TROVATA LA “PORTA MOLECOLARE” CHE DIMINUISCE I DANNI AL CUORE

**Team di ricercatori scopre canale ionico per “far gonfiare” i mitocondri e farli così
funzionare in modo più efficace**

Un team di ricercatori interamente targato Padova ha individuato un nuovo bersaglio molecolare che apre la strada allo sviluppo di nuovi farmaci per combattere le malattie cardiovascolari.

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista «Nature» con il titolo *Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria*, è stato coordinato dal dottor Diego De Stefani e dal professor Rosario Rizzuto, rettore dell’Università di Padova, con la collaborazione dei gruppi di ricerca della professoressa Ildiko Szabò e del professor Fabio Di Lisa.

Tutte le cellule del nostro organismo hanno bisogno di energia per poter funzionare correttamente. Esse sono infatti dotate di compartimenti intracellulari dedicati alla produzione di energia, chiamati mitocondri, che vengono per questo definiti “centrali energetiche”. I mitocondri utilizzano l’ossigeno che respiriamo e i nutrienti che assumiamo con la dieta e li trasformano con grande efficienza in una “moneta comune” (una piccola molecola chiamata ATP) utilizzata dalle moltissime reazioni che avvengono in ogni istante nel nostro organismo. L’attività dei mitocondri tuttavia non è costante, ma deve tenere in considerazione diversi fattori, tra cui la disponibilità di energia, di nutrienti, di ossigeno, nonché il fabbisogno della cellula. Ad esempio, un muscolo a riposo avrà bisogno di meno energia rispetto ad uno in piena attività, così come un organismo nel pieno della sua crescita avrà maggiori richieste rispetto ad un adulto. I mitocondri sono in grado di “percepire” queste necessità e

adattare la propria attività di conseguenza. Tuttavia, i meccanismi alla base di questa grande versatilità dei mitocondri sono compresi solo in piccola parte, e non sempre funzionano in modo ottimale. In diverse condizioni patologiche si verifica infatti una “crisi energetica”, ossia una condizione in cui i mitocondri sono chiamati a fare gli straordinari.



Diego De Stefani

«Purtroppo, in situazioni estreme i mitocondri non riescono a fornire sufficiente energia –**spiega il dottor Diego De Stefani, del Dipartimento di Scienze Biomediche dell’Università di Padova e coordinatore della ricerca** –, innescando la inevitabile morte della cellula. Questo è quello che si verifica nelle malattie cardiovascolari, come l’infarto cardiaco o l’ictus. Esse sono infatti causate dall’ostruzione di un vaso sanguigno e oggi rappresentano la principale causa di morte nel mondo occidentale. L’interruzione del flusso di sangue determina la riduzione di ossigeno

e nutrienti a disposizione dei mitocondri, dando quindi inizio alla crisi energetica. Ma questa nuova scoperta scientifica apre finalmente nuove speranze per fronteggiare queste patologie.»

«Il team, composto da ricercatori dell'Università di Padova e del Consiglio Nazionale di Ricerche – **spiega il Rettore e coordinatore della ricerca Rosario Rizzuto** -, ha individuato un nuovo bersaglio molecolare che è potenzialmente in grado di migliorare l'efficienza dei mitocondri durante le crisi energetiche. Abbiamo scoperto un nuovo canale ionico mitocondriale, cioè una piccola “porta molecolare” in grado di far entrare ioni (in particolare potassio) all'interno dei mitocondri. Questo evento fa “gonfiare” i mitocondri, facendoli funzionare in modo più efficiente e assicurando quindi una maggiore produzione di energia.



Rosario Rizzuto

L'esistenza di questa “porta molecolare” era stata prevista per la prima volta trent'anni fa, ma nonostante gli sforzi mai nessuno prima di oggi era riuscito a identificare realmente questa struttura cellulare. Siamo inoltre riusciti a dimostrare come l'apertura di questa “porta” durante l'infarto cardiaco riesca a diminuire il danno alle cellule del cuore. Questa importante scoperta rappresenta quindi il punto di partenza per lo sviluppo di nuovi farmaci mirati in grado di controllare l'apertura e la chiusura di questa “porta molecolare”. La speranza è che questi farmaci si dimostrino efficaci nella riduzione del danno nelle malattie cardiovascolari.»

Link alla pubblicazione: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1498-3>

Titolo: Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria

Autori: Angela Paggio, Vanessa Checchetto, Antonio Campo, Roberta Menabò, Giulia Di Marco, Fabio Di Lisa, Ildiko Szabo, Rosario Rizzuto and Diego De Stefani

Padova, 26 agosto 2019

HEART ATTACK AND STROKE, THE DISCOVERY OF A “MOLECULAR GATE” THAT PROTECTS THE HEART FROM INJURY

**Italian scientists reveal a new ion channel able to enlarge mitochondria
and improve their function**

Researchers from Padova (Italy) discover a new potential target to treat cardiovascular diseases

The study, entitled **“Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria”** and published in the prestigious journal **“Nature”**, was lead by **Dr. Diego De Stefani and Prof. Rosario Rizzuto**, rector of the University of Padova, thanks to the collaboration with professors Ildiko Szabò and Fabio Di Lisa.

Every cell in our body needs energy to work properly. They indeed contain hundreds of tiny organelles called mitochondria, that represent the powerhouse of the cell. Mitochondria employ the oxygen we breath and the nutrients in the food we eat to generate the common energy source (a small molecule named ATP) for all cellular reactions. However, mitochondrial activity is not constant, but it rather depends on several factors, including the availability of power, nutrient and oxygen, as well as cellular energy demand. For instance, muscles during physical exercise require more power than at rest. Similarly, energy requirement during development will be necessarily higher compared to the adulthood. Mitochondria are able to sense and adapt to these needs.



Diego De Stefani

However, the mechanisms underlying this versatility are still poorly understood, and sometimes they can fail. Several pathologies are accompanied by an “energy crisis”, a condition where optimal mitochondrial activity becomes crucial.

“Unfortunately, in severe conditions mitochondria do not provide enough energy – **says lead researcher Dr. Diego De Stefani, biochemist at the Department of Biomedical Sciences-**, thus triggering cell death. This is what occurs in cardiovascular diseases, such as heart attack and stroke. They are indeed caused by a clot in blood vessels and represent the leading cause of death in Western countries. The blockage of blood flow decreases oxygen and nutrients available to mitochondria, eventually leading to energy crisis.

But this scientific discovery finally paves the way for new approaches to combat these pathologies.”

“The research team, composed by scientists from the University of Padova and the National Research Council – **says Rosario Rizzuto, rector of the University of Padova and additional coordinator of the research** –, identified a new molecular target that can enhance mitochondrial activity during energy crisis. We discovered a new ion channel, that is a “molecular gate” for the entry of ions (mainly potassium) inside mitochondria. This in turn causes mitochondrial enlargement with consequent improved function and higher energy production.

This “molecular gate” was proposed to exist almost thirty years ago, but despite the efforts no one has been able to genuinely spot its molecular structure until now. In addition, we could also demonstrate that the opening of this “gate” during myocardial infarction is beneficial, sparing cardiac cells from death. Accordingly, this important discovery represents the starting point for the development of novel molecules tailored to control the opening and closure of this “molecular gate”. We hope that these potential drugs will be effective in decreasing the injury in cardiovascular diseases.”



Rosario Rizzuto

Link to the publication: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1498-3>

Title: Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria

Authors: Angela Paggio, Vanessa Checchetto, Antonio Campo, Roberta Menabò, Giulia Di Marco, Fabio Di Lisa, Ildiko Szabo, Rosario Rizzuto and Diego De Stefani