

25. gennaio

## Lipocartilagine : lo scheletro invisibile

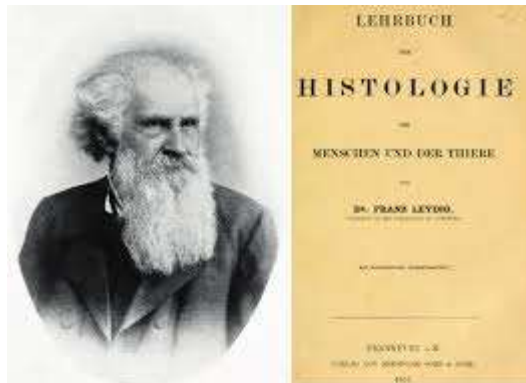
*Le parole sono lo scheletro delle cose  
e per questo motivo resistono più a lungo delle cose.*  
Ramon Gomez de la Serna

La cartilagine è un tessuto connettivo forte e flessibile che svolge funzioni di supporto vitali nel sistema scheletrico dei vertebrati. Oltre a dare struttura a parti del corpo, come naso, orecchie e laringe, la cartilagine protegge ossa e articolazioni assorbendo gli urti e riducendo l'attrito.

Gli attuali libri di testo di istologia e anatomia umana elencano tre tipi di cartilagine (cartilagine ialina, cartilagine elastica e fibrocartilagine) che variano nelle loro caratteristiche morfologiche, posizioni nel corpo e funzioni biomeccaniche.

Tutti e tre i tipi sono costituiti da condrociti e da una matrice extracellulare (ECM) solida ma flessibile che è ricca di collagene, proteoglicani e fibre di elastina.

Tuttavia esiste un quarto tipo di cartilagine scoperta, splendidamente descritta circa 150 anni fa da Franz von Leydig, zoologo tedesco dell'università di Bonn dal 1875, da lui prendono nome le cellule di Leydig delle gonadi maschili nel lavoro



*F. Leydig*

### **Von den Geweben der Binde-substanz**

*in Lehrbuch Der Histologie Des Menschen Und Der Thiere  
(Meidinger, 1857).*

e ignorata fino al 2025 quando un pool di 39 laboratori (vedi allegato) ha pubblicato il report

*Ramos R et al*

### **Superstable lipid vacuoles endow cartilage with its shape and biomechanics.**

*Science. 2025 Jan 10;387(6730):eads9960.*

che descrive le proprietà distintive di un altro tipo di cartilagine caratterizzato da grandi vacuoli lipidici

I vertebrati hanno un endoscheletro complesso che consiste di cartilagine e ossa ossificanti. La biomeccanica della matrice extracellulare ricca di collagene nella cartilagine è alla base della sua integrità fisica. Inoltre, durante lo sviluppo embrionale, i vertebrati formano anche la notocorda, un tessuto endoscheletrico che fornisce ai corpi degli animali un supporto meccanico tramite l'idrostatica.

La notocorda mantiene la sua forma e rigidità grazie alle sue grandi cellule, i cui vacuoli acquosi resistono alla compressione. I resti della notocorda nella maggior parte dei vertebrati sono diventati il nucleo polposo, una struttura a forma di palla al centro dei dischi intervertebrali. Il team di istologi ha individuato cellule simili ad adipociti caratterizzate da un vacuolo lipidico gigante presente in tutta la cartilagine dell'orecchio del topo.

Tuttavia, a differenza degli adipociti, queste cellule non erano etichettate con marcatori genetici specifici degli adipociti e ha deciso di caratterizzare questa forma di cartilagine, chiamata **lipocartilagine**, che abbiamo trovato in strutture anatomiche vitali del naso, dell'orecchio, della laringe e del torace, e di stabilire se le sue proprietà biomeccaniche dipendono dai vacuoli intracellulari.

Le cellule precursori della lipocartilagine esprimevano fattori trascrizionali e geni della matrice extracellulare condivisi con i progenitori della cartilagine "convenzionale". Durante la differenziazione terminale, le cellule precursori della lipocartilagine attivavano i geni del metabolismo lipidico, inclusi gli enzimi della lipogenesi de novo che convertono il glucosio in acidi grassi. La formazione della lipocartilagine dipendeva dalla lipogenesi de novo per sintetizzare i vacuoli lipidici e, a differenza degli adipociti, le sue cellule non potevano assorbire ulteriori acidi grassi dalla circolazione.

Inoltre, rispetto agli adipociti, le cellule mature della lipocartilagine sono prive degli enzimi necessari per scomporre i lipidi immagazzinati, con conseguenti vacuoli metabolicamente "bloccati".

Infatti, quando i topi sottoposti a restrizione calorica o a una dieta ricca di grassi, le loro orecchie esterne e i vacuoli lipidici in esse contenuti non cambiavano di dimensioni. Ciò era in contrasto con i tessuti adiposi, che svuotavano o riempivano prontamente i loro vacuoli lipidici, rispettivamente. Oltre ai roditori sono stata la lipocartilagine in mammiferi filogeneticamente diversi, tra cui nelle orecchie dei pipistrelli ecolocalizzatori, dove diventa particolarmente intricata. Abbondanti goccioline lipidiche si formano anche nelle cellule cartilaginee umane coltivate in vitro da cellule staminali embrionali.

Il pool ha ipotizzato che la lipocartilagine sia un tipo distinto di tessuto scheletrico vacuolato che si è evoluto nei mammiferi ed è simile per forma e funzione alla notocorda vacuolata. La lipocartilagine raggiunge e mantiene le sue dimensioni e forma adattando un distinto programma di metabolismo lipidico che consente la formazione di vacuoli lipidici superstabili. Gli elementi scheletrici realizzati in lipocartilagine acquisiscono comunemente forme complesse e micromodellate, come nelle orecchie di pipistrello dalla forma elaborata.

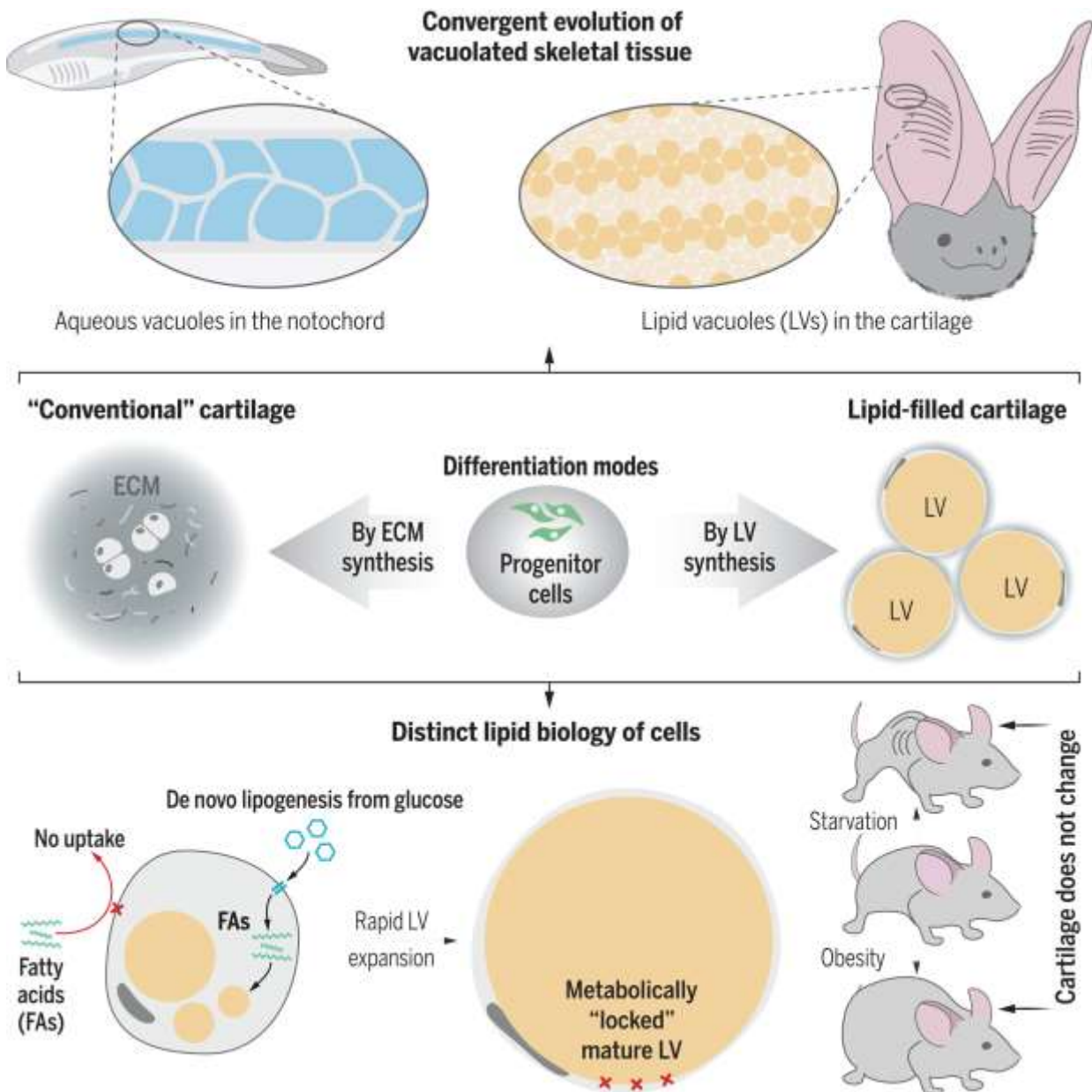
I test di washout lipidico suggeriscono inoltre che i vacuoli sono essenziali per la biomeccanica della lipocartilagine, richiedendo studi approfonditi sulla relazione struttura-funzione tra vacuoli intracellulari e matrice extracellulare nei tessuti scheletrici. Le strategie di medicina rigenerativa

per la cartilagine umana derivata da cellule staminali embrionali possono utilizzare i vacuoli lipidici come biomarcatore naturale che distingue le cellule differenziate dai progenitori pluripotenti.

## LIPOCARTILAGINE

Le caratteristiche della Cartilagine ricca di lipidi dei mammiferi.

A differenza della cartilagine convenzionale, la forma e la funzione della cartilagine piena di lipidi derivano da vacuoli lipidici giganti (al centro). La cartilagine vacuolata nei mammiferi rappresenta un'evoluzione convergente con la notocorda, che ha cellule contenenti vacuoli acquosi giganti. La cartilagine in via di sviluppo fa crescere i vacuoli tramite un percorso biochimico strettamente controllato (in basso). La lipocartilagine matura mantiene i vacuoli stabili disattivando la mobilizzazione dei lipidi. Questa insolita biologia molecolare salvaguarda i vacuoli da fluttuazioni di dimensioni indesiderate in caso di disturbi metabolici sistemici. ECM, matrice extracellulare.



## Il pool degli Embriologi

Department of Anatomy, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Republic of Korea.  
Department of Anatomy, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea.  
Biomedical Research Institute, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Republic of Korea.  
Department of Mathematics, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA.  
Center for Complex Biological Systems, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA.  
Scientific Research Laboratory of Molecular Medicine, Grodna State Medical University, Grodna, Belarus.  
NSF-Simons Center for Multiscale Cell Fate Research, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA.  
National Institute of Education, Singapore, Republic of Singapore.  
Institute of Veterinary Pathology, Leipzig University, Leipzig, Germany.  
Discovery Life Sciences Biomarker Services GmbH, Kassel, Germany.  
Institute of Biomedical Engineering, College of Medicine and College of Engineering, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.  
LEO Foundation Skin Immunology Research Center, Department of Immunology and Microbiology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.  
Australian Museum, Sydney, NSW, Australia.  
Mammal Research Institute, Department of Zoology and Entomology, University of Pretoria, Hatfield, South Africa.  
South African National Biodiversity Institute, Pretoria, South Africa.  
School of Life Sciences, University of Nevada, Las Vegas, Las Vegas, NV, USA.  
School of Biotechnology and Biomolecular Sciences, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia.  
Department of Obstetrics and Gynecology, SUNY Downstate Medical Center, New York, NY, USA.  
Department of Microbiology and Cell Biology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan.  
Valdosta State University, Valdosta, GA, USA.  
Serrano Animal and Bird Hospital, Lake Forest, CA, USA.  
Santa Ana Zoo, Santa Ana, CA, USA.  
Department of Dermatology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.  
International Center for Wound Repair and Regeneration, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.  
Department of Cell and Developmental Biology, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA.  
Department of Mammalogy, Burke Museum, University of Washington, Seattle, WA, USA.  
BPGbio, Inc., Framingham, MA, USA.  
Department of Chemical Engineering and Materials Science, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA.  
Charles Perkins Centre, School of Life and Environmental Sciences and School of Medical Sciences, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia.  
Center for Craniofacial Molecular Biology, Ostrow School of Dentistry, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.  
The Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, Grodna, Belarus.  
Department of Genetics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.

# ATTACCHI DI PANICO



**Il panico è altamente contagioso,  
specialmente in situazioni dove nulla è noto e tutto è in divenire.**

**Stephen King**

Un'interruzione senza precedenti delle riunioni del comitato di revisione delle sovvenzioni presso i National Institutes of Health sta scatenando il panico nel mondo accademico, temendo che questo aspetto fondamentale della missione dell'agenzia possa essere stravolto.

In alcune interviste, più di due dozzine di ricercatori di istituzioni in tutto il paese hanno dichiarato a STAT che l'improvvisa cancellazione di questi appuntamenti (in almeno un caso questa settimana, una riunione è stata interrotta dopo essere iniziata) ha gettato molti scienziati all'inizio della loro carriera in un limbo, incerti se avranno i soldi per pagare gli stipendi dei membri del laboratorio o per condurre gli esperimenti.

Più in generale, l'incertezza su quando riprenderanno le riunioni e la mancanza di comunicazione da parte dei dirigenti dell'NIH stanno alimentando i timori circa l'impatto a lungo termine sull'innovazione medica e biotecnologica negli Stati Uniti.

Il National Institutes of Health impiega oltre 20.000 lavoratori e comprende 27 istituti e centri, il compito principale dell'agenzia è finanziare i ricercatori che lavorano al di fuori delle sue mura. Ma un'interruzione senza precedenti delle riunioni del comitato di revisione delle sovvenzioni sta provocando il panico nel mondo della scienza accademica che questo pezzo chiave della missione dell'agenzia verrà capovolto.

Nelle interviste, più di due dozzine di ricercatori di istituzioni in tutto il paese hanno detto a STAT che l'improvvisa cancellazione (in almeno un caso questa settimana, una riunione è stata interrotta dopo essere iniziata) ha gettato molti scienziati all'inizio della loro carriera nel limbo, incerti se avranno i soldi per pagare gli stipendi dei membri del laboratorio o condurre esperimenti. Più in generale, l'incertezza su quando riprenderanno le riunioni e la mancanza di comunicazione da parte della dirigenza dell'NIH stanno alimentando i timori sull'impatto a lungo termine sull'innovazione medica e biotecnologica negli Stati Uniti.

In concomitanza l'uscita degli Stati Uniti ha determinato il blocco immediato delle strategie attualmente attivate per la sicurezza sanitaria globale.

