

Ruolo della matrice  
extracellulare nel processo di invecchiamento.  
Quando il danno è *out-door*.

*Eugenio Luigi Iorio*

*Presidente Osservatorio Internazionale Stress Ossidativo, Radicali Liberi e Sistemi Antiossidanti*

Gli organismi superiori – è ampiamente noto – sono esseri pluricellulari. Purtroppo, quando si riporta questa evidenza, molto spesso ci si dimentica che essi possiedono anche una matrice extracellulare, il cui peso secco è addirittura superiore a quello di tutte le corrispondenti cellule messe insieme.

Ma cosa è esattamente la matrice extracellulare?

Secondo la biochimica, essa è un complesso stabile ma dinamico di macromolecole altamente idrofile disposte secondo un'ordinata intelaiatura tridimensionale intorno alla maggior parte delle cellule del nostro organismo. Insomma, una sorta di gel spugnoso nelle cui maglie sono stipate le cellule.

Così, se le cellule corrispondono agli spazi vuoti del sughero – come osservò Robert Hooke con un classico paragone dal quale abbiamo tratto l'origine stessa del termine di cellula ("piccola cella") – la matrice extracellulare è proprio il sughero. Con l'enorme differenza che mentre il sughero è rigida materia inerte, la matrice è sede plastica di importanti processi vitali.

La matrice extracellulare assume composizione diversa a seconda delle specie. Nelle piante, per esempio, essa è composta principalmente di cellulosa mentre negli artropodi e nei funghi è costituita prevalentemente da chitina.

Nell'uomo, la matrice extracellulare deriva dal mesenchima, il connettivo embrionale non ancora differenziato che, in una fase molto precoce dello sviluppo, si dispone tra l'ectoderma e l'endoderma per dare origine, in seguito, ai tessuti muscolare e connettivo. Taluni ricercatori utilizzano il termine "mesenchima" come sinonimo di tessuto connettivo o, addirittura, di matrice, per sottolinearne, appunto, la specifica origine embrionale.

Fin dalle prime settimane di sviluppo, comunque, la matrice extracellulare assume una ben precisa struttura, assimilabile ad un colloide, di norma non calcificato, nella cui fase acquosa sono disperse fibre (collagene, reticolari ed elastiche) e macromolecole di natura essenzialmente polisaccaridica (glicosamminoglicani) e proteica (proteoglicani e glicoproteine), che fanno da impalcatura di sostegno a vasi sanguigni, vasi linfatici e fibre nervose (figura 1).

In generale, le fibre collagene costituiscono l'intelaiatura tridimensionale di supporto dell'intera matrice, quelle reticolari formano una trama più fine intorno ai piccoli vasi sanguigni o all'interno dello stroma degli organi, mentre

quella elastiche, infine, conferiscono la proprietà meccanica della distensibilità. I glicosamminoglicani, da soli o associati ad un core proteico – come proteoglicani – riempiono gli spazi lasciati liberi dall'impalcatura fibrosa e, inglobando notevoli quantità di acqua, agiscono da efficaci "shock adsorber" (a questo complesso fortemente idrofilo corrisponde la cosiddetta "sostanza fondamentale" dell'istologia classica). Particolari glicoproteine, dette di "adesione", consentono specifiche interazioni tra le diverse componenti della matrice extracellulare e tra queste e le cellule. Inoltre, in corrispondenza del polo basale di alcune cellule specifiche, generalmente adibite a funzioni di rivestimento e di protezione, quali le cellule epiteliali e quelle endoteliali, la matrice assume un aspetto decisamente compatto adattandosi ad una funzione prevalentemente strutturale, di sostegno, costituendo le cosiddette membrane basali, ove predomina la componente proteica. Infine, sono riconducibili a specializzazioni della matrice le strutture di adesione interposte fra cellule epiteliali adiacenti (giunzioni serrate o occludenti, giunzioni ancoranti e gap junction).

Secondo le più recenti acquisizioni della biologia cellulare e della biochimica, la matrice extracellulare non svolge solo una funzione strutturale di sostegno, conferendo agli organi forma e consistenza, ma protegge anche le cellule dai traumatismi. Inoltre, grazie alla sua particolare natura di gel fortemente idratato, consente un flusso incessante di molecole (nutrienti, mediatori chimici, farmaci e sostanze di rifiuto) tra il compartimento ematico e quello cellulare, facilitando la comunicazione fra le cellule e, ove previsto, orientandone la migrazione in risposta a specifici stimoli lungo ben precise direzioni. In particolare, l'interazione tra le cellule e componenti specifiche della matrice genera una serie complessa di segnali implicati nella regolazione della crescita, della differenziazione, dell'adesione e della motilità cellulare. Non sono, poi, da trascurare alcune specifiche funzioni quali, ad esempio, la lubrificazione delle superfici articolari o dei visceri nelle grandi cavità sierose (pleure, pericardio e peritoneo) e, soprattutto, la compartimentalizzazione dei tessuti grazie alle membrane basali. Infine, la matrice extracellulare è la sede dove hanno luogo i processi reattivi, quali l'infiammazione e la risposta immunitaria, la riparazione delle ferite e l'accumulo di grasso e di altre sostanze nocive o non più utili.

Con l'avanzare degli anni, la matrice extracellulare tende a perdere progressivamente la sua integrità anatomo-funzionale. Le cause di questo fenomeno sono molteplici ma, tra di esse, sembra giocare un ruolo determinante il cosiddetto stress ossidativo, ovvero la rottura del fisiologico equilibrio tra la produzione e l'eliminazione, ad opera dei sistemi di difesa antiossidanti, delle specie chimiche reattive, in primis le specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS) (figura 2). Sono queste, infatti che, attraverso meccanismi sia diretti che indiretti, favoriscono la distruzione

ed impediscono la sintesi delle proteine della matrice, innescando spesso anomali fenomeni di riparazione tissutale (*remodelling*).

Così gli scambi metabolici si rallentano, la comunicazione tra le cellule viene compromessa e i residui tossici delle attività cellulari si accumulano innescando un pericoloso circolo vizioso che accelera i segni dell'invecchiamento. La pelle, che è l'organo più sensibile alle alterazioni della matrice extracellulare, diventa atrofica e sottile a causa della disidratazione. Le articolazioni, a causa della riduzione delle capacità lubrificanti della sostanza intercellulare, perdono progressivamente la loro funzionalità con frequente insorgenza di rigidità ed anchilosi. Il processo di riparazione tissutale, data anche la difficoltà di comunicazione tra le cellule e i ridotti scambi metabolici, viene notevolmente rallentato con accumulo di sostanze lesive o non più utili. Le cellule risentono immediatamente delle alterazioni della matrice riducendo la loro capacità di assimilare i nutrienti ma anche di reagire all'azione dei farmaci ai normali dosaggi, con potenziali rischi da iperdosaggio.

In soggetti predisposti, inoltre, la perdita improvvisa o graduale delle proprietà biochimiche e funzionali della matrice facilita l'insorgenza o aggrava condizioni croniche e degenerative a carico di tutti gli organi. Tra queste sono da segnalare i processi degenerativi cronici a carico delle articolazioni ma anche quelli conseguenti alla compromissione delle strutture di rivestimento delle grandi cavità corporee, che poggiano sulle membrane basali, quali i vasi sanguigni (con predisposizione all'aterosclerosi ed aggravamento del diabete), le mucose respiratorie gastrointestinali e genitourinarie che diventano più sensibili all'azione di inquinanti esterni (con conseguente insorgenza di allergie, infezioni, fenomeni di autoimmunità). Infine, il trasporto degli ormoni e dei neurotrasmettitori diviene inefficiente e la sensibilità cellulare ad essi si riduce, facilitando l'insorgenza dell'ipotiroidismo, del diabete mellito, ecc.

Consapevoli dell'importanza della matrice extracellulare, molti studiosi stanno mettendo a punto dei metodi per individuare e quantificare il danno a carico di questo importante comparto del nostro organismo. Già sono disponibili metodi indiretti che valutano i livelli plasmatici e/o urinari di intermedi chiave del metabolismo della matrice, mentre in taluni distretti, come quello cardiaco, la tecnica degli ultrasuoni sta fornendo risultati molto promettenti.

In attesa che queste tecniche vengano standardizzate ed entrino nella routine clinica, appare evidente che qualsiasi forma di integrazione nutrizionale non può non tener conto delle singolari proprietà morfo-funzionali e biochimiche della matrice cellulare, in ultima analisi riconducibili alla sua natura colloidale.

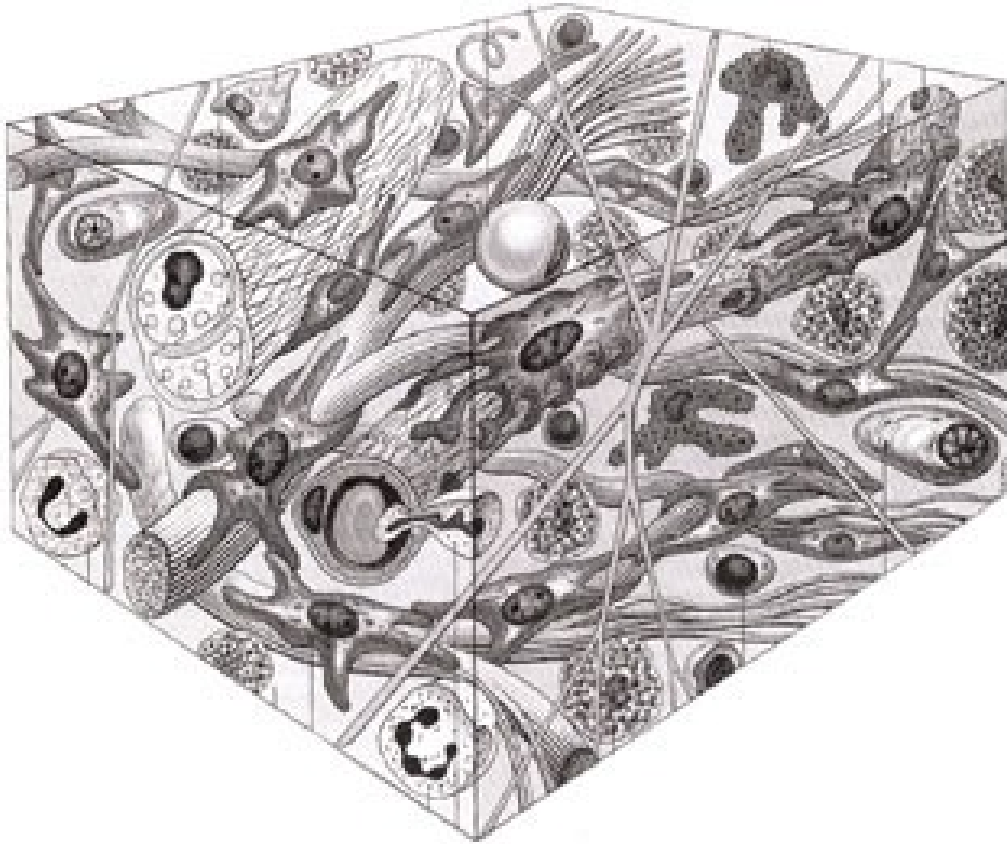
In tale contesto, Deutrosulfazyme® (CELLFOOD®, distribuito in esclusiva per l'Italia da Eurodream s. r. l. di La Spezia), con il suo patrimonio di oligoelementi, amminoacidi, enzimi e solfato di deuterio in tracce, appare, nell'attuale panorama dell'offerta degli integratori, come l'unica formulazione della quale è documentata *in vitro* la natura colloidale, presupposto indispensabile per l'interazione di qualsiasi nutriente con le biomolecole della materia vivente.

Così, già in fase di assorbimento mucosale, i principi attivi di Deutrosulfazyme®, veicolati dalla struttura colloidale della formulazione, possono diffondere più facilmente, per affinità, attraverso le maglie della matrice extracellulare e guadagnare più agevolmente il sangue e la linfa e, di nuovo, attraverso la matrice extracellulare periferica, le cellule e i tessuti. In quest'ultimo passaggio, è verosimile che i micronutrienti di Deutrosulfazyme® "impregnino" la matrice extracellulare per poi essere gradualmente ceduti in funzione delle esigenze metaboliche cellulari. Di qui l'importante proprietà – per altri versi verificata per l'ossigeno – di una biodisponibilità "on demand" anche dei principi nutritivi di Deutrosulfazyme®. In altri termini, seppur in certi limiti, le cellule tenderanno ad assorbire solo le sostanze effettivamente necessarie in quel determinato momento, con una drastica riduzione del rischio sovradosaggio.

Ovviamente, la perdita dell'integrità morfo-funzionale della matrice extracellulare – alla quale contribuiscono in varia misura, attraverso lo stress ossidativo, l'età, l'inquinamento ambientale e lo stile di vita – può rappresentare un grosso ostacolo ai processi sopra descritti di bionutrizione cellulare.

Ma proprio in questi casi, ove l'ostinazione di taluni sanitari porta all'aumento – inutile, se non dannoso – del dosaggio dell'integratore dell'ultimo grido, Deutrosulfazyme®, (CELLFOOD® Formula Everett Storey) ancora una volta, grazie anche alle sue proprietà antiossidanti, possiede tutti i requisiti per "ripulire" la matrice dalle ROS, consentendo ad essa di svolgere il preziosissimo ruolo di dinamico substrato per gli scambi metabolici e informativi fra il torrente circolatorio e le singole cellule che compongono il nostro organismo.

## Appendice.



**Figura 1.** Rappresentazione schematica tridimensionale della matrice extracellulare.



**Figura 2.** Stress ossidativo e del danno della matrice extracellulare