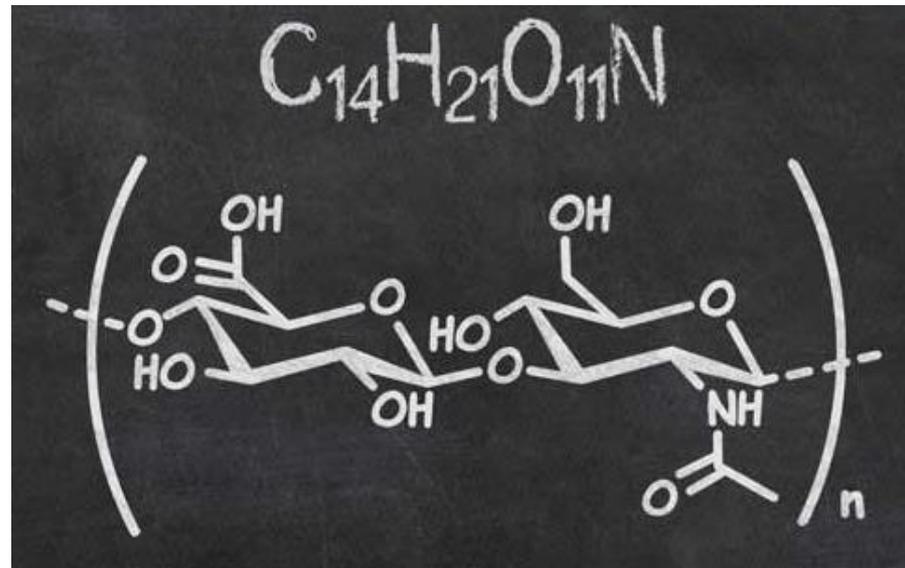


RUOLO, DISTRIBUZIONE E BIODISPONIBILITÀ DELL'ACIDO IALURONICO (HA) AD ALTO E BASSO PESO MOLECOLARE

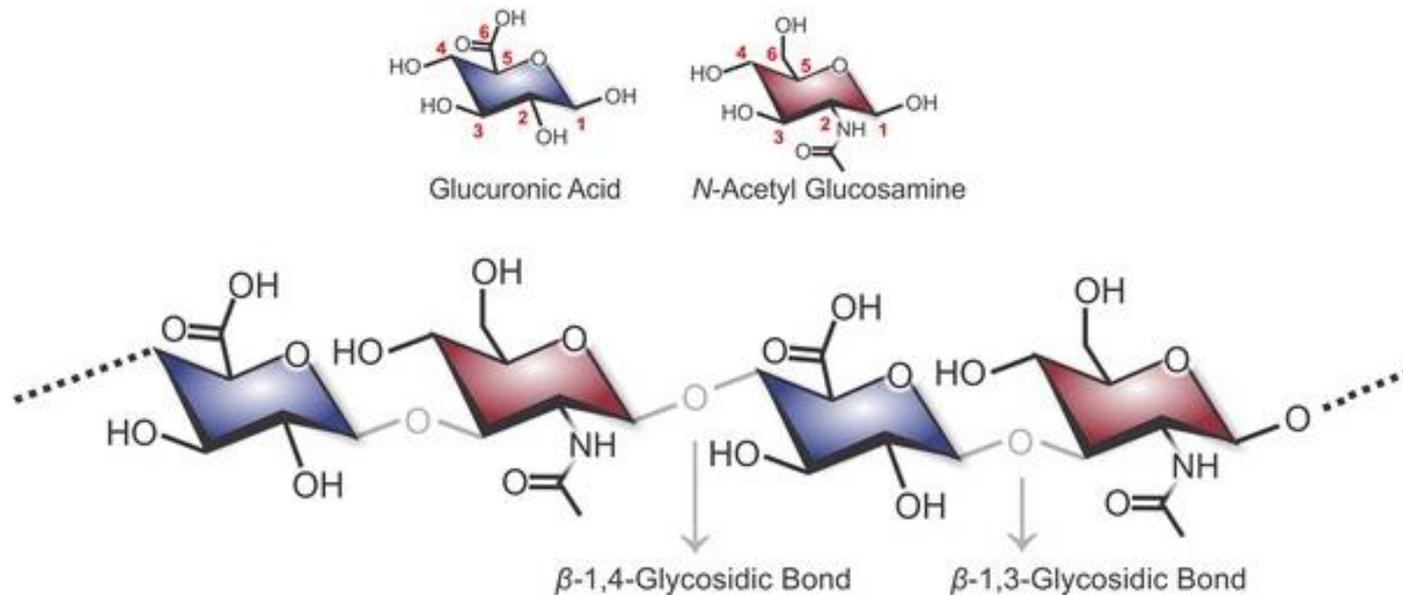


Dr. Simona Dinicola, PhD

Dip. di Chirurgia "P. Valdoni", Università La Sapienza, Roma

Ferrara 19 maggio 2017

COS'È L'ACIDO IALURONICO?



- Polisaccaride (**glicosaminoglicano**) formato dal ripetersi di lunghe sequenze di due zuccheri semplici, l'**acido glucuronico** e la **N-acetilglucosamina** uniti fra loro da legami glicosidici β -1,4 e β -1,3
- Polimero lineare, di grandi dimensioni, flessibile ed estremamente polare
- Importante **componente della ECM**, insieme a collagene, elastina e fibronectina



UN PO' DI STORIA

1934: il biochimico Karl Meyer e il suo assistente John W. Palmer, nei laboratori della Columbia University di New York, isolano per la prima volta la molecola, all'interno dell'**umor vitreo bovino**.

I due ricercatori battezzano la sostanza *Hyaluronic Acid*, dall'unione delle parole *Hyalos*, che in greco antico significa vitreo, e *Uronic Acid* (Acido Uronico)



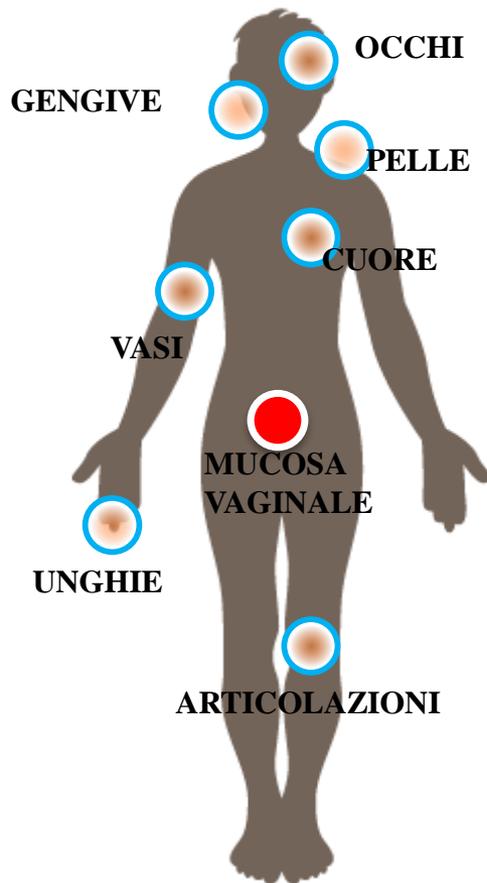
1960: gli scienziati Balazs e Delinger ne scoprono la presenza anche in diversi tessuti del **corpo umano**.

Comincia così lo studio di tale molecola, per identificarne la funzione e la distribuzione.



DISTRIBUZIONE NELL'UOMO

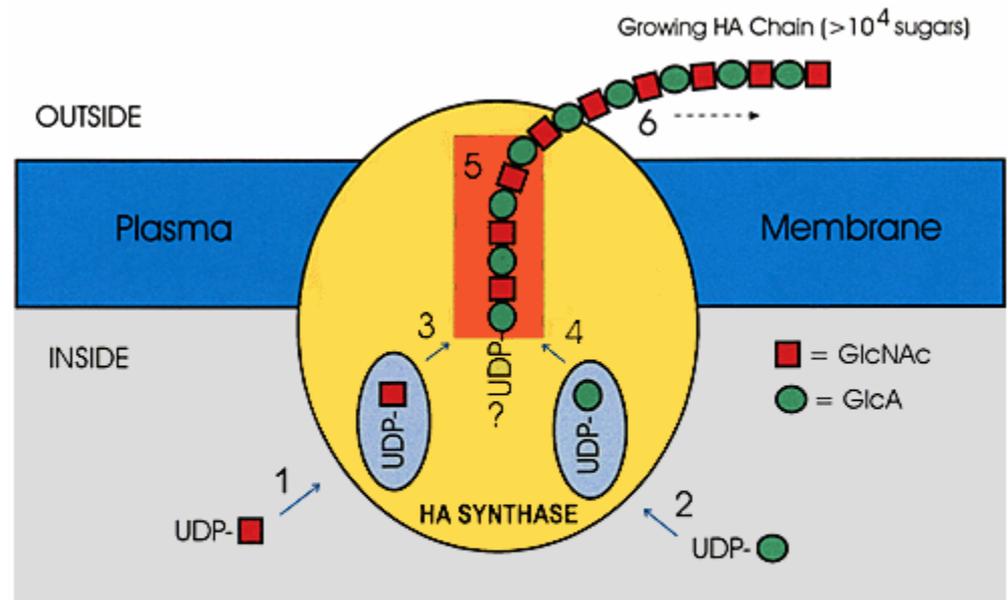
L'acido ialuronico (ialuronato) è uno dei principali costituenti del connettivo dell'uomo e dei mammiferi



- pelle (50% nel derma)
- umor vitreo dell'occhio
- liquido sinoviale
- cartilagine
- tendini
- cordone ombelicale
- pareti dell'aorta
- polmoni
- reni
- cervello
- mucosa vaginale

BIOSINTESI

- L'HA viene sintetizzato sulla superficie interna della membrana plasmatica cellulare
- Tale processo è catalizzato HA sintetasi, proteine transmembrana: **HAS1, HAS2, HAS3**
- Le HAS utilizzano il nucleotide uridina difosfato (UDP) capace di legare in maniera alternata molecole di acido glucuronico e N-acetilglucosamina alla catena terminale crescente, finché non raggiunge un determinato peso molecolare.



Multiple Functions of Hyaluronan Synthases

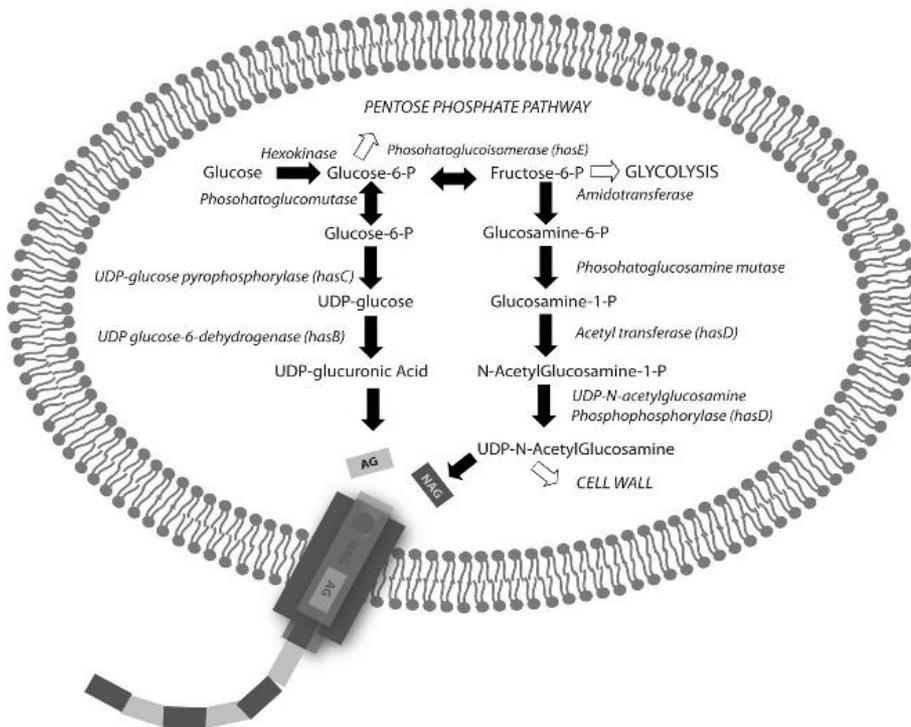
- | | |
|----------------------------------|--------------------------------|
| 1) UDP-GlcNAc Binding Site | 4) beta (1,3) GlcA Transferase |
| 2) UDP-GlcA Binding Site | 5) HA (acceptor) Binding Site |
| 3) beta (1,4) GlcNAc Transferase | 6) HA Transfer (translocation) |

Le catene formate vengono estruse nello spazio extracellulare, dove andranno a legare le altre proteine della ECM



DA DOVE SI RICAVA

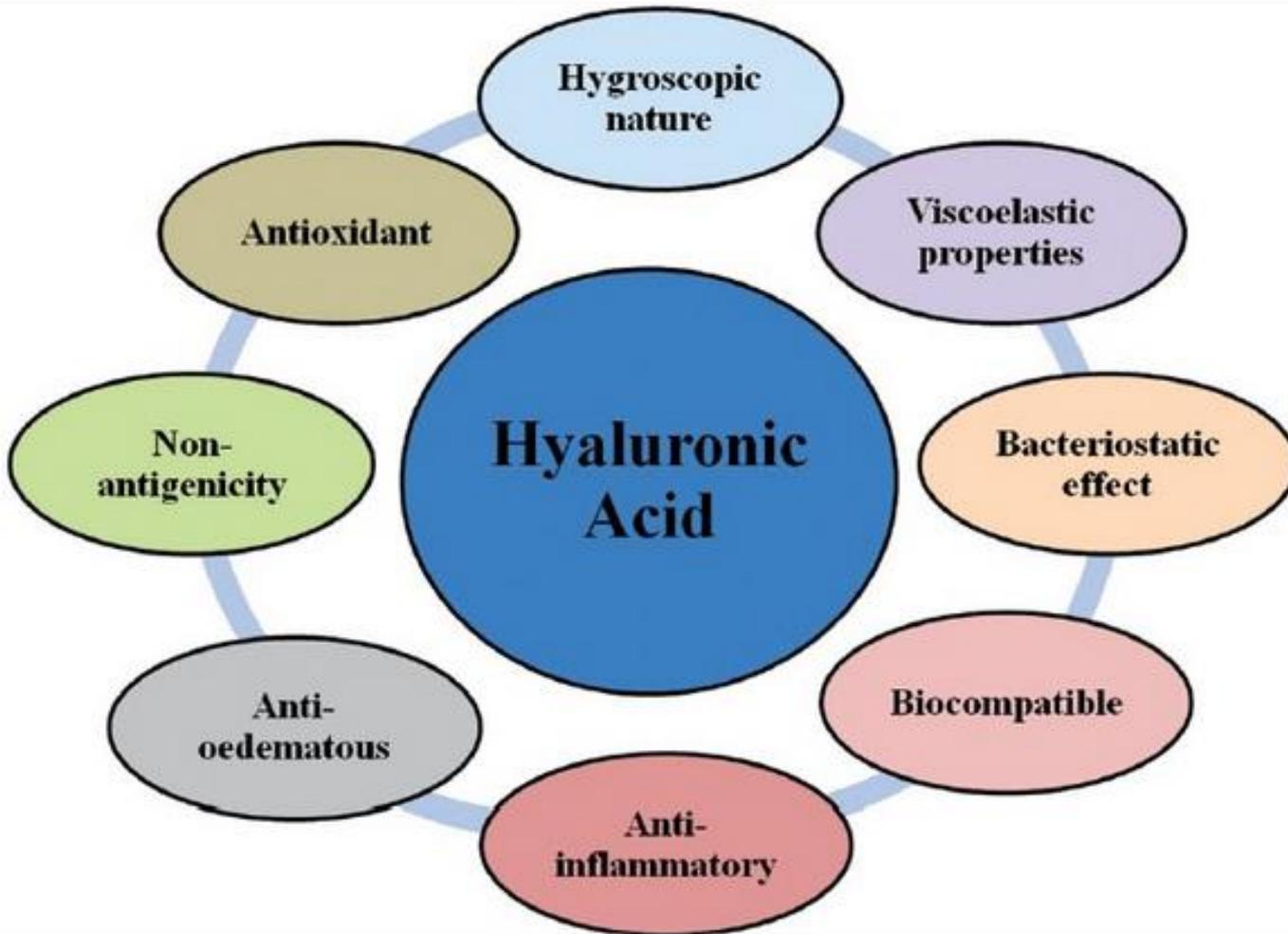
Fino agli anni 70: veniva ottenuto con tecniche estrattive assai complesse a partire da tessuti animali come le creste di gallo o dal funicolo ombelicale dei bovini con costi elevati che ne limitavano l'uso



Oggi: grazie alle biotecnologie, è possibile ottenerlo in modo conveniente da colture batteriche (*Streptococcus zooepidemicus*, *Bacillus subtilis* ecc.) tramite processi di fermentazione a basso costo



PROPRIETÀ DELL'ACIDO IALURONICO



- Elevata capacità di legare l'acqua e formare gel
- Comportamento reologico pseudoplastico (agente viscosizzante)
- Proprietà lubrificanti, antinfiammatorie e antiossidanti



RUOLO DELL'HA NELLA FISIOPATOLOGIA

1. Idratare i tessuti

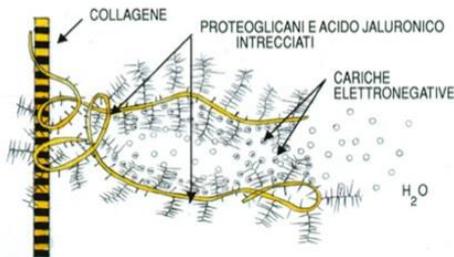
(immagazzina l'acqua e la rilascia in base al fabbisogno)

2. Proteggere i tessuti da eccessive tensioni e sollecitazioni

(mantiene elastiche le articolazioni)

3. Mantenere l'integrità tissutale

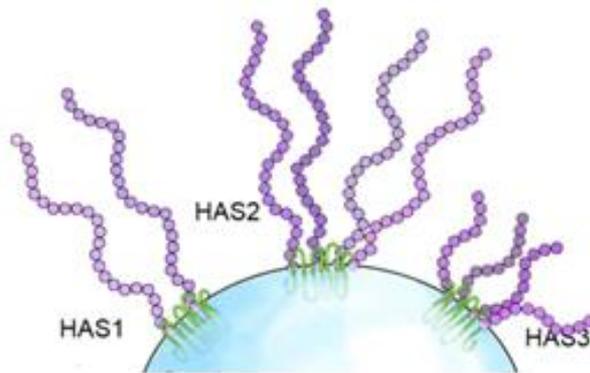
(rigenera i tessuti danneggiati)



MA NON TUTTO L'ACIDO IALURONICO È UGUALE !

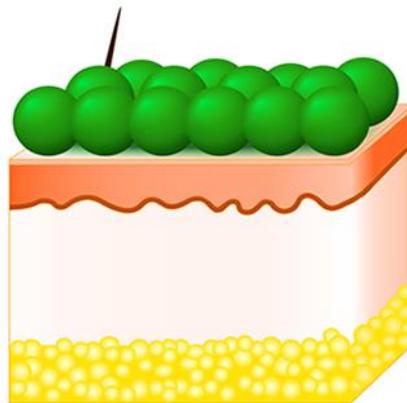
HAS1 e HAS2 polimerizzano catene più lunghe di HA (≥ 300 kDa)

HAS3 sintetizza catene più corte (< 300 kDa)

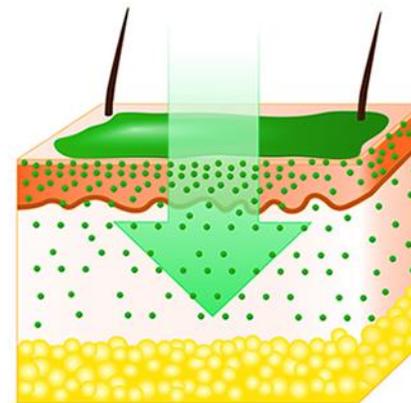


La **lunghezza delle catene di HA** (**peso molecolare**) assume un ruolo biologico importante ed implica differenti effetti sul comportamento cellulare ed una diversa penetrazione nei tessuti

HA ad alto peso molecolare agisce **in superficie** garantendo un'efficace idratazione e ha un'azione filmogena legandosi allo strato corneo con effetto tensore e protettivo



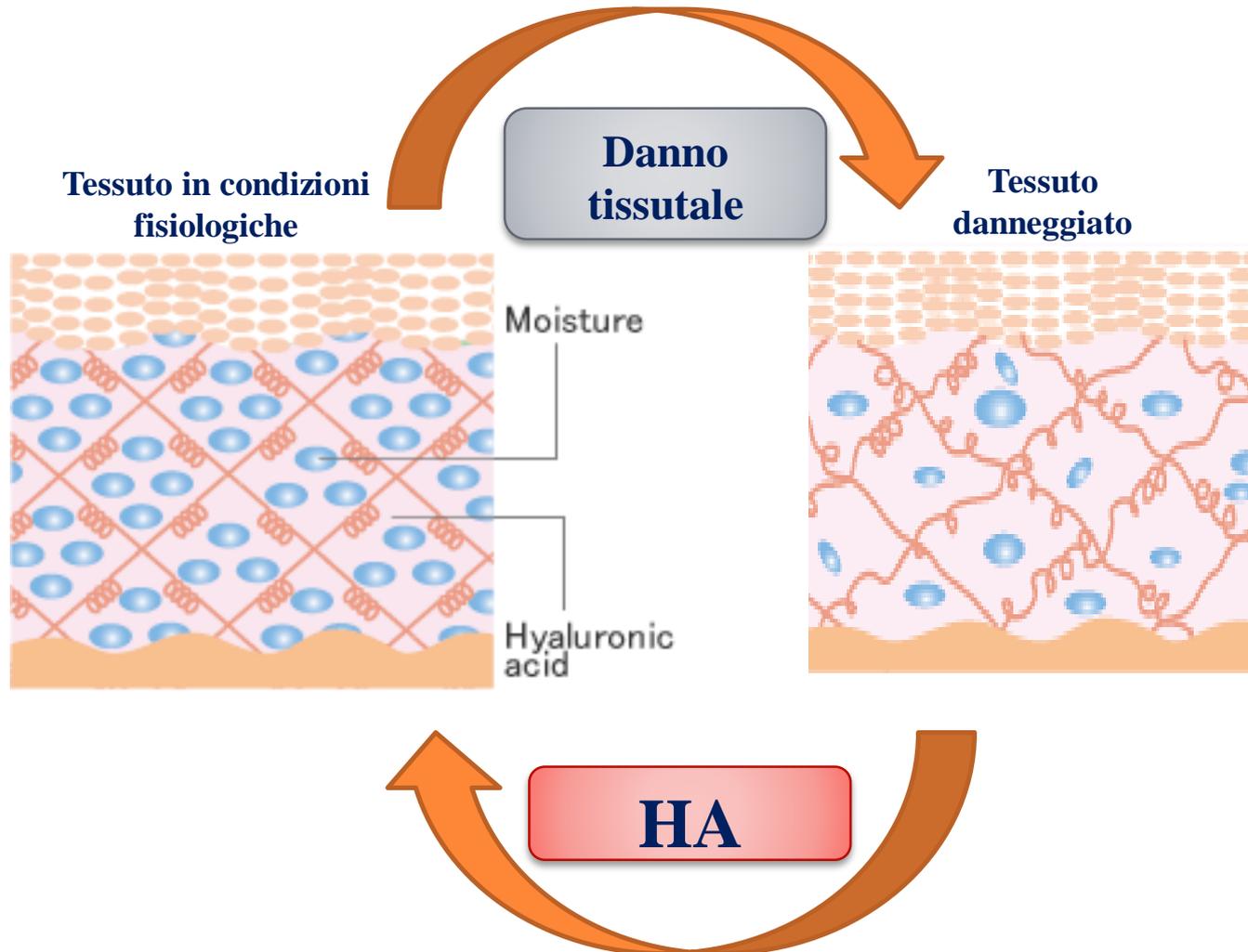
Alto peso Molecolare



Basso peso Molecolare

HA a basso peso molecolare agisce **in profondità** nella riparazione del tessuto

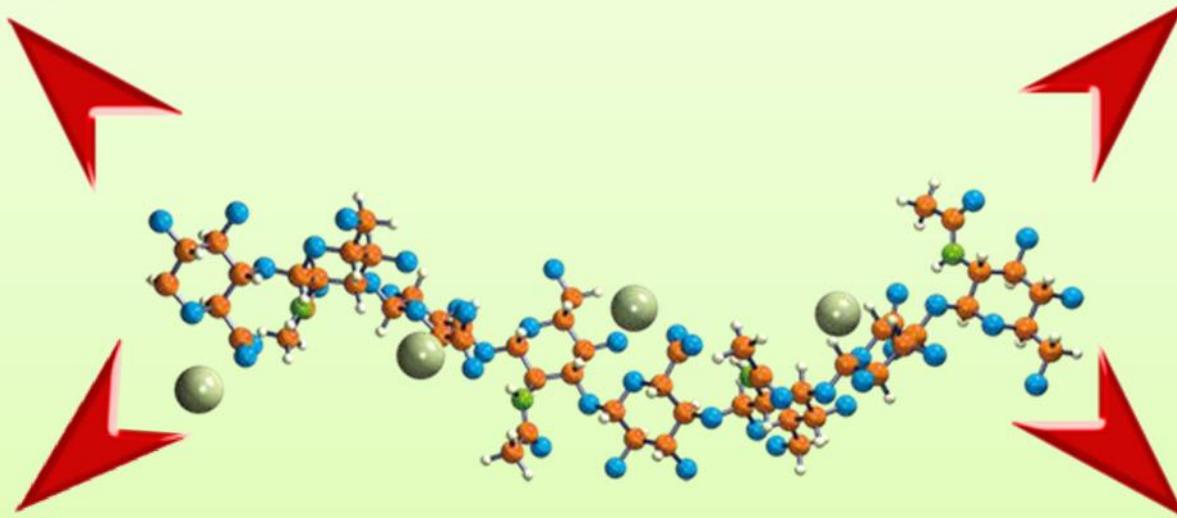
È stato dimostrato il ruolo fondamentale dell'HA nella cicatrizzazione delle ferite e nel riparo del danno tissutale



RIPARAZIONE TISSUTALE

stimola la migrazione e la proliferazione dei fibroblasti e la formazione del tessuto di granulazione

stimola la deposizione, da parte dei fibroblasti, di fibre collagene ordinate



stimola la formazione di nuovi vasi sanguigni (neoangiogenesi)

stimola la riepitelizzazione

HA esplica le sue attività tramite interazioni con i recettori CD44, RHAMM, Toll like e ICAM-1 di svariati tipi cellulari

OPEN ACCESS Freely available online



Hyaluronan Fragments Improve Wound Healing on *In Vitro* Cutaneous Model through P2X7 Purinoreceptor Basal Activation: Role of Molecular Weight

Kamelia Ghazi, Uriell Deng-Pichon, Jean-Michel Warnet, Patrice Rat*

Chimie-Toxicologie Analytique et Cellulaire (EA 4463), Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Pharmacie, Paris, France



Explore this journal >

Functions of hyaluronan in wound repair

W. Y. JOHN CHEN PhD, GIOVANNI ABATANGELO MD, PhD

First published: March 1999 Full publication history

DOI: 10.1046/j.1524-475X.1999.00079.x View/save citation



NIH Public Access

Author Manuscript

Physiol Rev. Author manuscript; available in PMC 2011 July 1.

Published in final edited form as:

Physiol Rev. 2011 January ; 91(1): 221-264. doi:10.1152/physrev.00052.2009.

Hyaluronan as an Immune Regulator in Human Diseases

PAUL W. NOBLE, JIURONG LIANG, and DIANHUA JIANG

Department of Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina



ELSEVIER

Current Opinion in Cell Biology

Volume 6, Issue 5, October 1994, Pages 726-733



Hyaluronate receptors: key players in growth, differentiation, migration and tumor progression

Larry Sherman, Jonathan Sleeman, Peter Herrlich, Helmut Ponta

Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2007. 23:435-61

The *Annual Review of Cell and Developmental Biology* is online at <http://cellbio.annualreviews.org>

This article's doi:
10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123337

Copyright © 2007 by Annual Reviews.
All rights reserved

1081-0706/07/1110-0435\$20.00

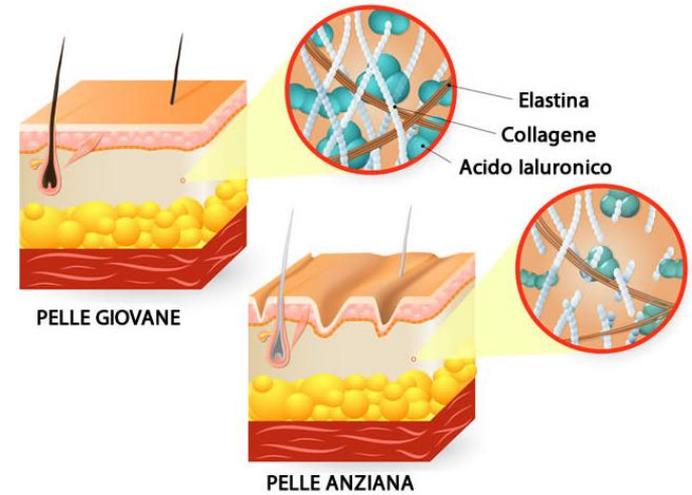
Hyaluronan in Tissue Injury and Repair

Dianhua Jiang, Jiurong Liang, and Paul W. Noble

Department of Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina 27710; email: dianhua.jiang@duke.edu, carol.liang@duke.edu, paul.noble@duke.edu



LA PRODUZIONE ENDOGENA DECRESCCE CON L'ETÀ

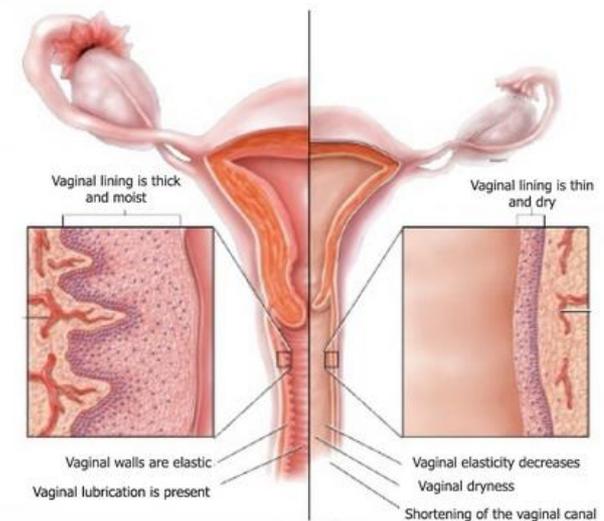


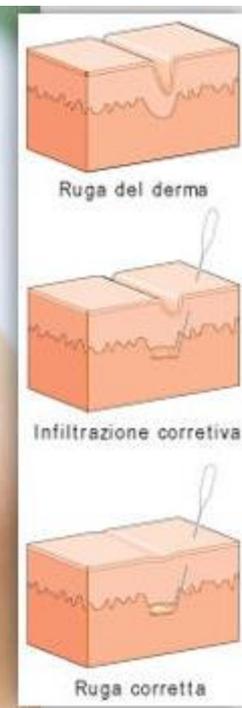
La sua assenza porta:

1. Perdita di elasticità, consistenza e turgore dei tessuti (derma)
2. Danneggiamento dei tessuti ed invecchiamento cutaneo
3. Osteoporosi
4. Maggiore attacco da parte di virus e batteri (mucosa vaginale)

Healthy Vagina

Vaginal Atrophy





FILLER

VISCOSUPPLEMENTAZIONE (iniezione intrarticolare di HA)

- effetto antinfiammatorio (riduzione versamento)
- ricostruzione dello strato superficiale della cartilagine
 - aumento della densità dei condrociti



ASSUMERE HA ESOGENO ORALMENTE: UNA POSSIBILE SOLUZIONE?

A causa dell'elevato peso molecolare e della dimensione delle molecole di HA, nonché metabolismo epatico, si è a lungo ipotizzato che l'HA orale dimostrasse scarso assorbimento e/o scarsa utilità clinica

JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY

Absorption, Uptake and Tissue Affinity of High-Molecular-Weight Hyaluronan after Oral Administration in Rats and Dogs

LAJOS BALOGH,[†] ANDRAS POLYAK,[†] DOMOKOS MATHE,[†] REKA KIRALY,[†]
JULIANA THUROCY,[†] MARIAN TEREZ,[†] GYÖZÖ JANOKI,[†] YAOTING TING,[‡]
LUKE R. BUCCI,[§] AND ALEXANDER G. SCHAUSS^{*||}

10582 *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56, 10582–10593

**Analisi in due modelli animali,
dell'assorbimento nei tessuti dopo
ingestione x os di HA ad alto peso
molecolare radioattivo.**

**Risultato: assorbimento di HA
radioattivo nei tessuti, specialmente
connettivi !!!**

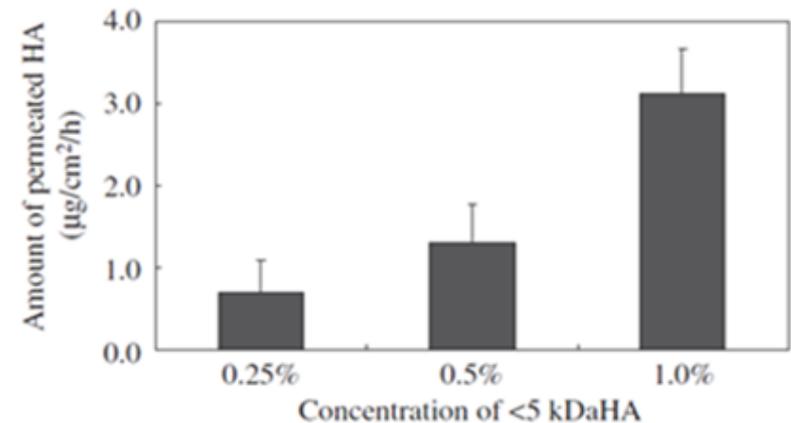
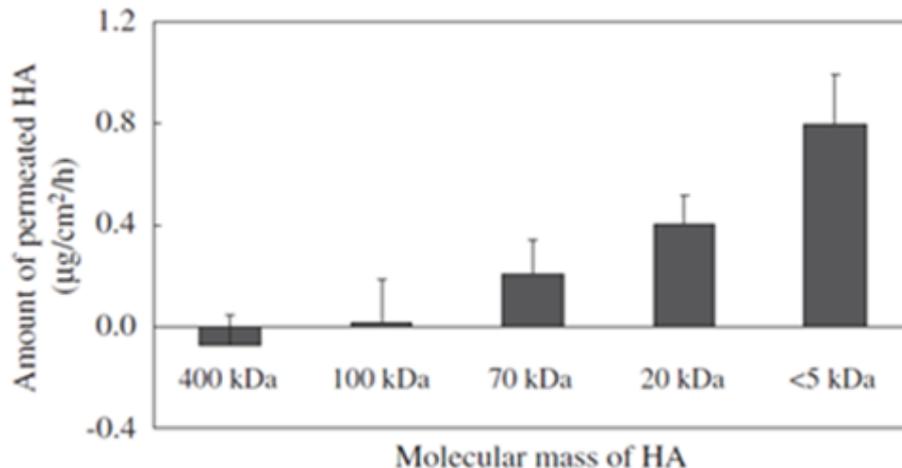
Ipotesi: HA è idrolizzato a livello gastrico ed intestinale; qui, grazie alla spiccata solubilità, alla struttura lineare e all'assenza di gruppi solfato, è plausibile che i frammenti di acido ialuronico vengano assorbiti senza particolare difficoltà. Dopo l'assorbimento, queste catene molecolari verrebbero in qualche modo ricomposte per dare acido ialuronico attraverso reazioni di sintesi interna.

ASSORBIMENTO DELL'HA A BASSO PESO MOLECOLARE A LIVELLO INTESTINALE

Low-Molecular-Weight Hyaluronan Permeates through Human Intestinal Caco-2 Cell Monolayers *via* the Paracellular Pathway

NOZOMI HISADA,¹ HIDEO SATSU,¹ AKIRA MORI,¹ MAMORU TOTSUKA,¹
JUN-ICHI KAMEI,² TAKASHI NOZAWA,³ and MAKOTO SHIMIZU^{1,†}

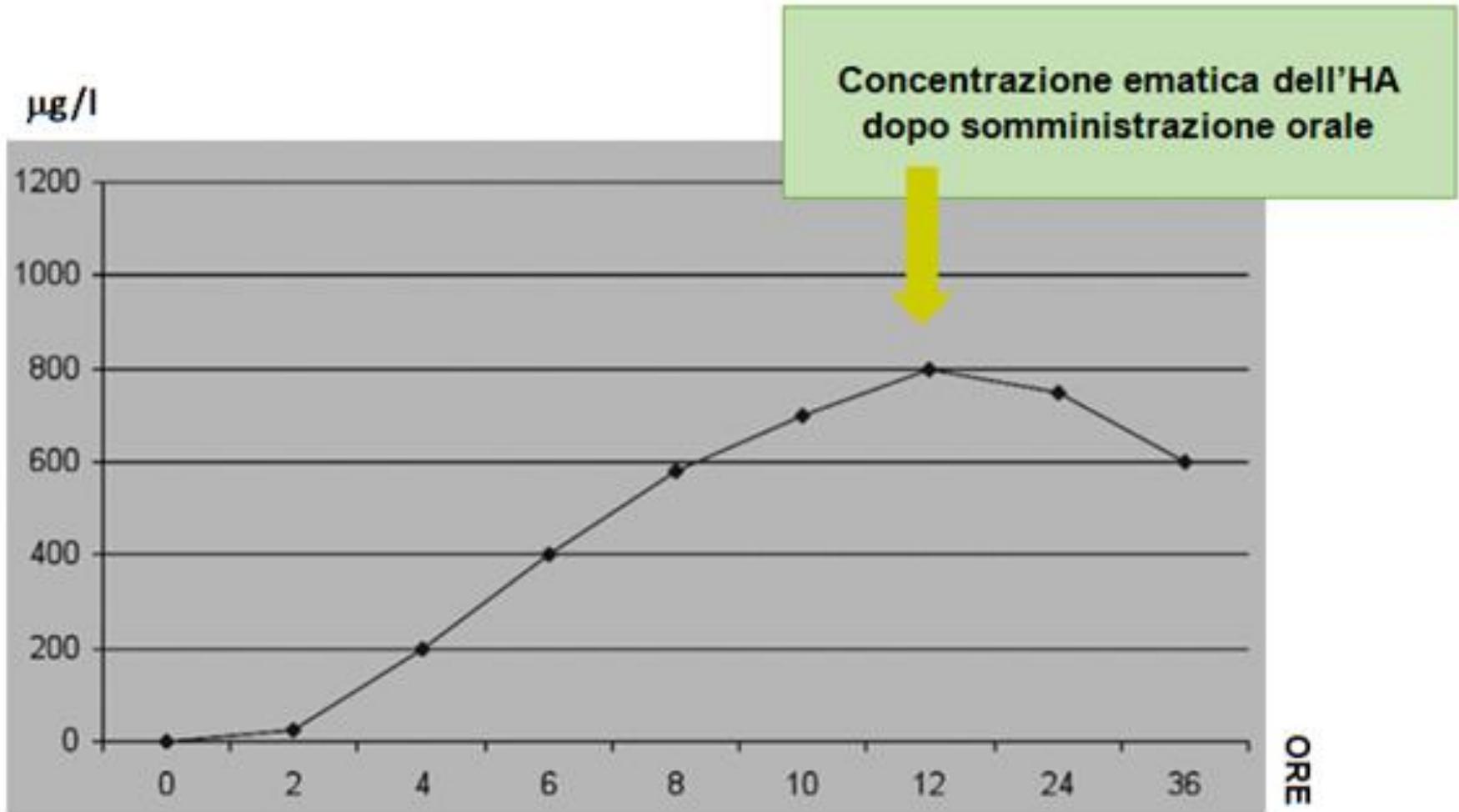
Biosci. Biotechnol. Biochem., 72 (4), 1111–1114, 2008



La quantità di HA assorbito è inversamente proporzionale al peso molecolare

Il tasso di assorbimento è direttamente proporzionale alla concentrazione (dose-dipendenza)

CINETICA HA A BASSO PESO MOLECOLARE



HIGHLIGHTS

- **HA è un componente essenziale della ECM**
- **Glicosaminoglicano che riesce a legare moltissime molecole d'acqua, contribuendo all'idratazione e alla lubrificazione di tessuti e articolazioni**
- **HA è sintetizzato dagli enzimi HAS 1, 2 e 3 sottoforma di HA ad alto e basso peso molecolare**
- **HA ad alto peso (≥ 300 kDa) ha un'azione filmogena con effetto tensore e protettivo**
- **HA a basso peso (< 300 kDa) è coinvolto nella riparazione del tessuto e nella cicatrizzazione**
- **Con l'età l'HA subisce una notevole riduzione**
- **È bene assorbito a livello intestinale se assunto per via orale, in maniera dose dipendente e soprattutto se a basso peso molecolare**

