



1

BREVE STORIA DELL'ACIDO IALURONICO

**Karl Meyer (Karpen, Germania 1899-1990)
e la scoperta dell'acido ialuronico**

La scoperta di nuove molecole è legata sempre allo studio e alla ricerca scientifica, ma la scoperta dell'acido ialuronico ha un non so che di fascinoso, derivante dall'avventurosa vita del tedesco Dottor Karl Meyer, un sopravvissuto appena diciottenne alle cruente battaglie della Prima guerra mondiale (Fig. 1). Chissà se proprio la guerra, le battaglie e le crudeltà viste in trincea, non lo abbiano spinto a scegliere la facoltà di Medicina e Chirurgia a Colonia. Si laurea nel 1924 e si trasferisce a Berlino per seguire un corso di chimica. Qui scopre l'amore per la chimica e la ricerca: una sua tesi sulla formazione dell'acido lattico nei muscoli lo rende famoso a livello internazionale. Negli anni '30 vince una borsa di studio dell'Università di Berkeley in California e vi si trasferisce per due anni. Che dire: la cosiddetta "fuga dei cervelli" esisteva anche cento anni fa!

Alla fine del biennio di studi americani un "piccolo" problema forzò la sua permanenza negli Stati Uniti: l'avvento dell'antisemitismo in Europa e il fatto che lui fosse un ebreo tedesco. L'Università di Columbia gli fornisce una nuova borsa di studio presso il dipartimento di Oftalmologia: è qui che finalmente pubblica, nel 1934, il primo articolo sulla scoperta, nell'umor vitreo dei bovini, di una nuova molecola, l'acido ialuronico (Meyer, 1934). Meyer e il suo assistente John Palmer isolarono una nuova molecola polissaccaridica ad alto peso molecolare che chiamarono acido ialuronico da Hyaloid (vitreo) + acido uronico. Ci vollero poi altri 25 anni di studi per stabilire con esattezza la struttura del disaccaride che rappresenta l'unità che si ripete nella molecola acido ialuronico: il suo nome è glucuronato- β 1,3-N acetilglucosamina- β 1,4.

L'eredità di Meyer arriva fino ai nostri giorni, lo studio sempre più approfondito di questa molecola ubiquitaria, ci consente di lavorare, oggi, nel migliore dei modi nell'ambito della medicina estetica e rigenerativa e non solo.

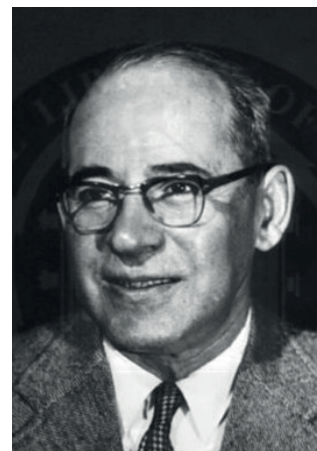


FIGURA 1
Il padre dell'acido ialuronico, Dr. Karl Meyer.

La molecola acido ialuronico

Chimicamente è definibile come un glicosaminoglicano, non solforato e privo di core proteico, dalla catena polisaccaridica non ramificata, prodotta dalla condensazione di migliaia di unità disaccaridiche, formate a loro volta da residui di acido glucuronico e N-acetilglucosamina, legati tra loro alternativamente da legami glicosidici B1-4 e B1-3, nonché da legami idrogeno intramolecolari stabilizzanti (Fig. 2). A pH fisiologico i gruppi carbossilici delle unità glucuroniche sono ionizzati, conferendo alla molecola elevata polarità e di conseguenza elevata solubilità in acqua. Grazie a questa sua proprietà l'acido ialuronico è in grado di complessarsi con numerose molecole d'acqua e, di conseguenza, determina un elevato grado di idratazione. L'acido ialuronico è presente in tutti i tessuti connettivi del nostro organismo:

- nell'umor vitreo dell'occhio
- nel liquido sinoviale
- nella pelle
- nella cartilagine e nei tendini
- nel cordone ombelicale
- nell'aorta
- nei polmoni
- nei reni
- nel cervello
- nella mucosa vaginale.

Grazie alla sua capacità igroscopica, l'acido ialuronico è in grado di mantenere tutti questi tessuti integri e in salute: nella matrice amorfa di tessuto connettivo, infatti, l'acido ialuronico, unico glicosaminoglicano a essere presente nella matrice come tale e non legato a un seme proteico a formare un proteoglicano,

FIGURA 2
Formula di struttura dell'unità disaccaridica. La molecola acido ialuronico è una catena di molteplici unità disaccaridiche.

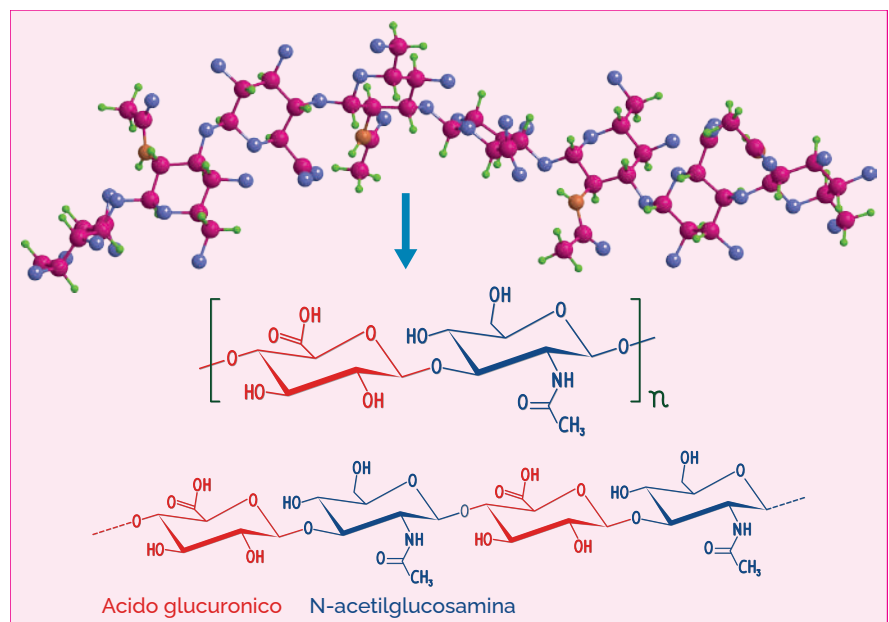


Tabella I. Proprietà dell'acido ialuronico.
• Azione idratante: immagazzina acqua e la rilascia in base al fabbisogno
• Azione protettiva: protegge i tessuti da eccessive tensioni e sollecitazioni; mantiene elastiche le articolazioni
• Azione riparativa tissutale (CD44)
• Azione batteriostatica
• Azione antinfiammatoria
• Azione antiossidante
• Non antigenico

mantiene idratazione e plasticità della cute, mantiene la lubrificazione del liquido sinoviale, ha un'azione anti urto per stress meccanici delle cartilagini e tendini e conserva la viscosità dell'umor vitreo dell'occhio (Tab. I). Più polimeri di acido ialuronico possono legarsi in strutture di tipo reticolare con specifiche funzioni:

- creare un'impalcatura molecolare per mantenere forma e tono del tessuto;
- funzionare come filtro contro la diffusione libera nel tessuto di sostanze, batteri, agenti infettanti.

Ciò spiega perché alcuni batteri sono dotati di ialuronidasi, un enzima che scioglie letteralmente l'acido ialuronico.

Biosintesi dell'acido ialuronico

L'acido ialuronico (Fig. 3) viene prodotto sulla superficie interna della membrana plasmatica cellulare, grazie a una HA sintetasi e proteine transmembrana HAS1, HAS2 e HAS3, che catalizzano la reazione utilizzando il nucleotide uridina difosfato UDP, capace di legare in maniera alternata le molecole acido

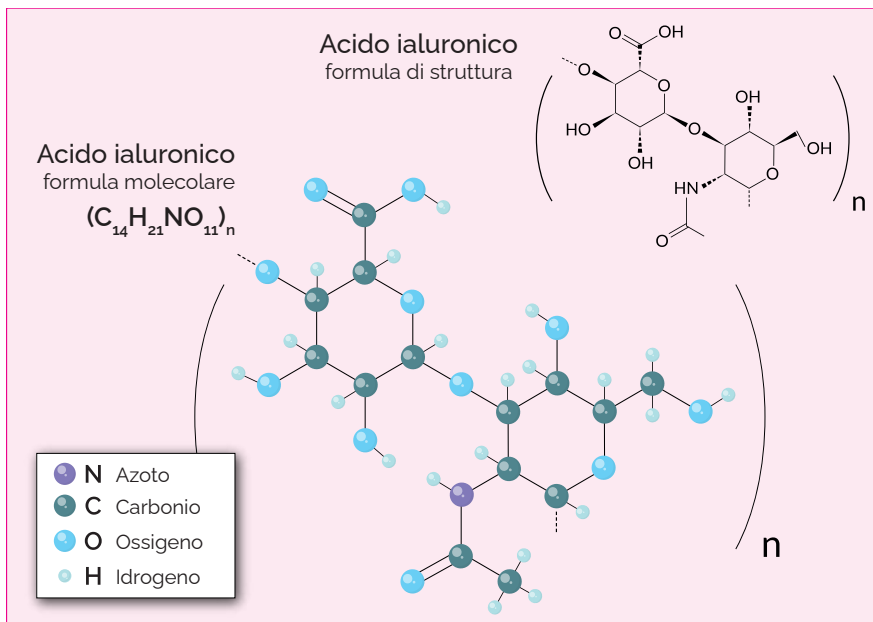
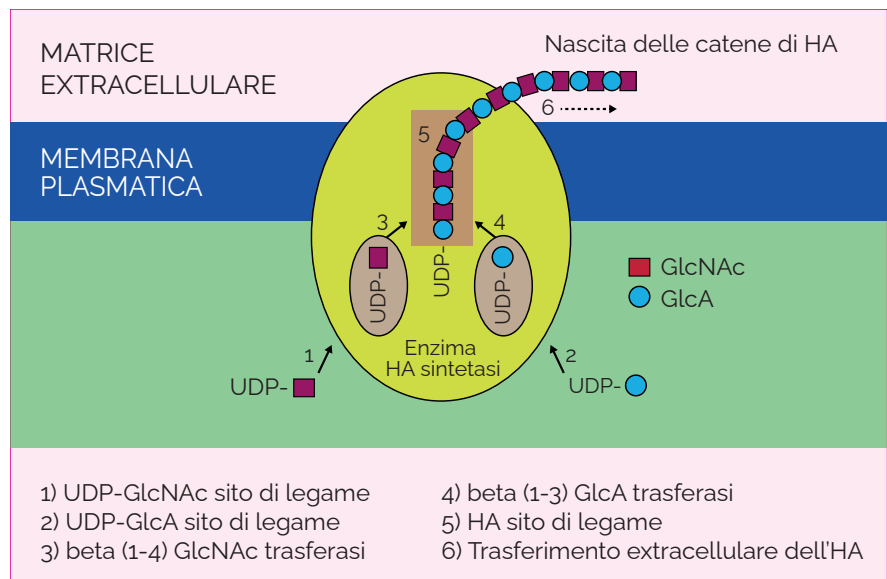


FIGURA 3
Acido ialuronico (HA):
formula di struttura e sua
spazialità.

FIGURA 4
 Biosintesi dell'acido ialuronico.
 HA = Acido ialuronico
 GlcNAc = N-acetilglucosammina
 GlcA = Acido glucuronico
 UDP = Nucleotide uridina difosfato



glucuronico+N-acetilglucosammina, fino al raggiungimento di una lunga catena. HAS1 e HAS2 producono catene ad alto peso molecolare. HAS3 produce catene più corte a basso peso molecolare (Fig. 4).

Le neo catene andranno a riversarsi nella matrice extracellulare a svolgere le loro importanti funzioni. Le catene hanno una diversa funzione in base al peso molecolare: le catene lunghe ad alto peso molecolare (>300 Kd) hanno una funzione igroscopica e tensiva. Quindi una cute ricca in acido ialuronico, come quella del neonato, sarà ben idratata e con un buon tono cutaneo.

Le catene corte a basso peso molecolare (<300 Kd) hanno una funzione riparatrice: ad esempio, in una cute danneggiata, l'acido ialuronico stimola la migrazione e proliferazione dei fibroblasti, le cellule deputate alla sintesi dell'acido ialuronico nel derma, la neocollagenesi, la neoangiogenesi, la riepitelizzazione. Come è possibile tutto ciò? Perché l'acido ialuronico interagisce con CD44, RHAMM, ICAM1, Toll Like receptor. Ecco perché la cicatrizzazione di un tessuto giovane è migliore di quella che avviene in un tessuto avanti con l'età.

DALTON

Unità di misura comunemente usata in biologia e corrisponde a 10^{-27} kg.

La curva nel tempo dell'acido ialuronico

La produzione di acido ialuronico decresce con l'età e l'intensità di questa decrescita dipende dall'invecchiamento cronologico (genetica), dal foto-invecchiamento (esposizione solare) e dall'invecchiamento ambientale (alimentazione scorretta, stress, fumo, alcol, alterazione ritmo sonno-veglia, inquinamento).

Le caratteristiche cliniche del cronoinvecchiamento possono riassumersi nelle Figure 5-7, che evidenziano come il lento e inesorabile scorrere del tempo induca la comparsa delle rughe nella regione del contorno occhi e il colorito

**FIGURA 5**

Immaginiamo che dieci anni separino queste due immagini. Tale figura rappresenta molti degli aspetti clinici del crono invecchiamento: approfondimento delle rughe nasogeniene, svuotamento delle guance per riduzione del medial fat pad, comparsa delle occhiaie, invecchiamento delle labbra con svuotamento labbro superiore e appiattimento del labbro inferiore, comparsa di micro-rughe perilabiali (codice a barre), comparsa di pori dilatati, colore della cute spento, opaco. In realtà, tale immagine va letta al contrario perché l'immagine a destra rappresenta l'immagine di partenza senza filler e senza Biototulino®, mentre l'immagine di sinistra è il dopo filler e dopo Biototulino® (tecnica personale Velvet Dott. Basso e Dott.ssa Di Lella). Risultato eccellente... no?

spento dovuto alla disidratazione dell'epidermide, la formazione dell'occhiaia, la perdita di tono con rilassamento dei tessuti e il peggioramento delle rughe nasogeniene e della marionetta, dovuti alle modifiche strutturali del derma e dei compartimenti adiposi.

Cronoinvecchiamento

Il cronoinvecchiamento (da *chronos* = tempo) è il termine che indica le alterazioni funzionali e strutturali cutanee che accompagnano il fisiologico invecchiamento della pelle (Fig. 8). È il nostro orologio biologico geneticamente programmato ed è quindi direttamente correlato alle nostre caratteristiche individuali quali genotipo e fenotipo, è l'invecchiamento che abbiamo ereditato. Chi non si ricorda le nostre nonne e le loro rughe? Ecco noi abbiamo ereditato alcuni aspetti della loro pelle e del loro invecchiamento. Le caratteristiche istologiche del crono invecchiamento sono (Fig. 9):

- ispessimento dello strato corneo, diminuzione della coesione dei corneociti;
- appiattimento della giunzione dermo-epidermica;
- alterazione dello strato basale dell'epidermide;
- degenerazione delle fibre collagene e di elastina: le fibre sono ridotte di numero, sottili, è ridotta la quota di acido ialuronico, il numero dei fibroblasti e in alcuni compartimenti del volto si riduce la quantità di grasso (prevalentemente nel compartimento adiposo mediale [*medial fat pad*]).

Fotoinvecchiamento

Il fotoinvecchiamento, invece, è il termine utilizzato per descrivere i danni determinati dall'eccessiva e prolungata esposizione della cute ai raggi ultravioletti: la cute mantiene in memoria gli errori accumulati nel tempo (Fig. 10).

FIGURA 6

A) Altro esempio di crono invecchiamento. Pensiate, per ora, che sia una foto di un pre e post a dieci anni di distanza l'una dall'altra.

Segni di invecchiamento del volto importanti sono le rughe del contorno occhi, l'approfondimento del solco lacrimale (occhiaia), l'ipotrofia del medial fat pad che concorre ad evidenziare il bargiglio lungo la linea mandibolare e l'appesantimento della ruga nasogeniena, l'invecchiamento delle labbra con il labbro superiore che si svuota e si retrae e il labbro inferiore che si appiattisce, le rughe del codice a barre, i pori dilatati, le rughe della marionetta. In realtà anche questa foto va letta al contrario: ovvero la paziente è arrivata nel nostro studio come nella foto a destra e con un lavoro complesso, eseguito dalla dottoressa Di Lella e dal dottor Basso, di Biobotulino®, filler e fili di trazione, siamo riusciti, in realtà, a togliere dieci anni! (Velvet technique). Quindi leggiamo la foto con la cronologia giusta.

B) Reale cronologia delle due immagini: il complesso lavoro Biobotulino®, filler, fili di trazione ha determinato un notevole miglioramento di tutti gli aspetti del crono invecchiamento.



**FIGURA 7**

Stessa paziente trattata con Biobotulino®, filler e fili di trazione. Questa foto riassume il nostro concetto di trattamento anti-aging: decelerare l'invecchiamento cutaneo nel rispetto delle proporzioni e dei volumi del volto con più tecniche associate.

Questo è caratterizzato istologicamente da:

- aumento dello spessore dello strato corneo e atipie cellulari (acantosi: i raggi ultravioletti penetrano fino allo strato basale e alterano turnover cellulare);
- aumento della quantità dei melanociti... ma con alterata funzionalità;
- alterata funzionalità degli elementi cellulari del derma: mastociti, fibroblasti e cellule di Langherans: produzione di proteasi che alterano il collagene e l'elastina del derma;
- se l'esposizione solare è continua e prolungata negli anni si può assistere alla comparsa di alterazioni cellulari e possibilità di neoplasie.

Il fotoinvecchiamento clinicamente si esprime con ispessimento cutaneo, cute secca e devitalizzata, rughe, macchie e cheratosi attiniche. Queste ultime sono lesioni precancerose, dermatologicamente importanti.

Invecchiamento ambientale

Recentemente e, nostro malgrado, esiste anche questa forma di invecchiamento legata alle malsane abitudini di vita e all'inquinamento atmosferico. Non ci soffermiamo sul fumo di sigaretta, l'alcol, farmaci, droghe, l'alterazione del ritmo sonno/veglia e le cattive abitudini alimentari perché si aprirebbe una parentesi troppo lunga riguardo la questione stress ossidativo/invecchiamento, ma è un dato di fatto: tutto ciò che induce uno stress al nostro organismo induce una os-

FIGURA 8

Formazione delle rughe in base alle alterazioni strutturali e funzionali di epidermide e derma.

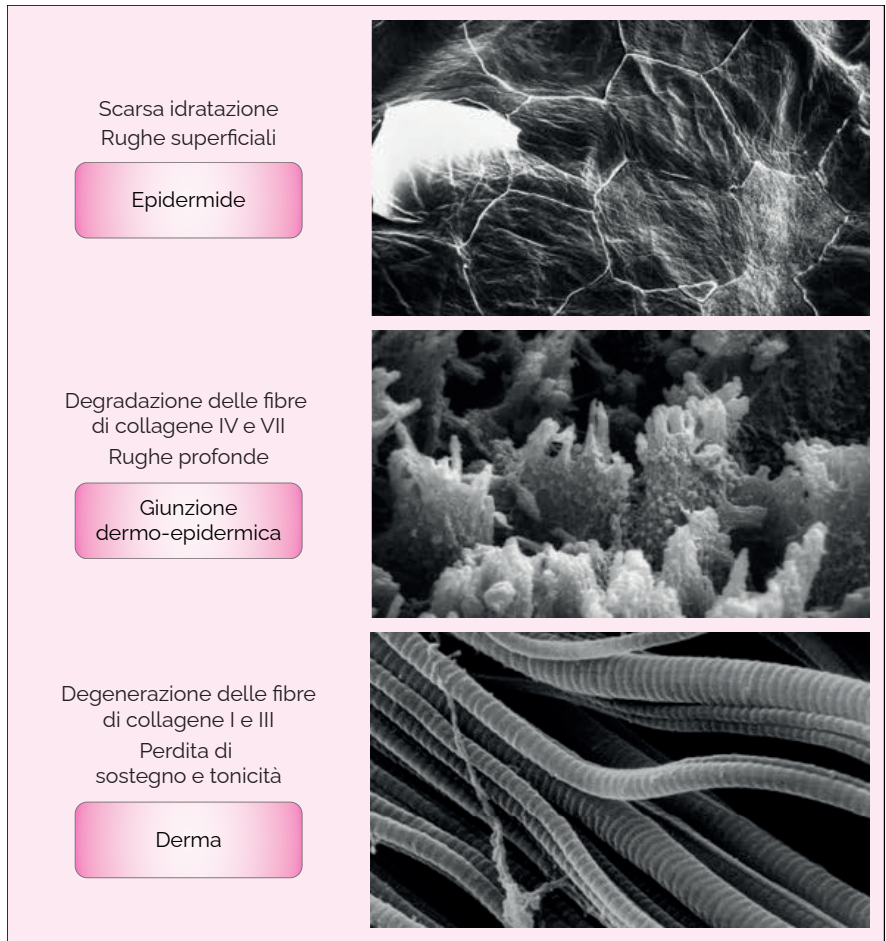


FIGURA 9

Modificazioni istologiche della qualità della cute in luogo del lento, inesorabile scorrere del tempo: il cronoinvecchiamento.

1. Ispessimento dello strato corneo.
2. Diminuzione della coesione dei corneociti.
3. Appiattimento della giunzione DE.
4. Alterazione dello strato basale dell'epidermide.
5. Degenerazione delle fibre di collagene e di elastina: meno numerose, sottili, intrecciate e dunque rigide. Calo dei GAG fibroblasti e adipe.

