

Matrice ExtraCellulare

Introduzione

<http://jpkc.scu.edu.cn/ywwy/zbsw%28E%29/edetail4.htm>

Take-home message

- ✚ Il **comportamento cellulare** (metabolismo, proliferazione, differenziamento o staminalità, migrazione, apoptosi) non dipende solo da caratteristiche intrinseche delle cellule, ma è **strettamente condizionato dall'interazione tra cellule, matrice e microambiente cellulare.**

Extracellular Matrix (ECM)

- ✦ A collection of proteins and carbohydrates produced by cells that forms a matrix outside the cell
- ✦ a.k.a. **connective tissue, interstitium**
- ✦ **The extracellular matrix is interesting to biotech** because it:
 - Is **involved in disease** processes, including atherosclerosis, cancer, arthritis, lupus...
 - Is a major **impediment to gene therapy**
 - Interactions of the matrix with cell surface receptors **influence cell behavior** and gene expression.
 - Creating artificial matrices is a big part of **tissue engineering**, and one of the biggest challenges.

Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine

Summary

The extracellular matrix (ECM) regulates cell behavior by influencing cell proliferation, survival, shape, migration and differentiation. Far from being a static structure, the ECM is constantly undergoing **remodeling** – i.e. assembly and degradation – particularly during the normal processes of **development, differentiation and wound repair**. When misregulated, this can contribute to disease. **ECM assembly is regulated by the 3D environment and the cellular tension that is transmitted through integrins**. Degradation is controlled by complex proteolytic cascades, and misregulation of these results in ECM damage that is a common component of many

diseases. **Tissue engineering strives to replace damaged tissues with stem cells seeded on synthetic structures designed to mimic the ECM and thus restore the normal control of cell function. Stem cell self-renewal and differentiation is influenced by the 3D environment within the stem cell niche.** For tissue-engineering strategies to be successful, the intimate dynamic relationship between cells and the ECM must be understood to ensure appropriate cell behavior.

Daley WP, Peters SB, Larsen M.
Extracellular matrix dynamics in
development and regenerative
medicine. J Cell Sci. 2008 Feb
1;121(Pt 3):255-64.

Key words: Biomimetic scaffold, Branching morphogenesis, Extracellular matrix, Fibronectin, Stem cell niche, Stem cells



ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour

Lukashev ME, Werb Z. **ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour**. Trends Cell Biol. 8:437-441, 1998.

“Matrice extracellulare e matricine, segnali criptici fondamentali per il dialogo locale cellula-matrice” – [1]

- ✚ La **matrice extracellulare** è una struttura **dinamica** ricca di **proteine multimodulari altamente glicosilate** e di **polisaccaridi** che sorreggono meccanicamente e orientano le cellule che vi poggiano ma soprattutto modulano e pilotano ad ogni momento il loro comportamento (**metabolismo, proliferazione, differenziamento** o **staminalità, migrazione, apoptosi**)
- ✚ A loro volta **le cellule condizionano la composizione e dinamica della matrice.**



Overview of the Matrisome—An Inventory of Extracellular Matrix Constituents and Functions

Completion of genome sequences for many organisms allows a reasonably complete definition of the complement of **extracellular matrix (ECM) proteins**. In mammals this **“core matrisome”** comprises **~300 proteins**. In addition there are **large numbers of ECM-modifying enzymes, ECM-binding growth factors, and other ECM-associated proteins**. These different categories of ECM and ECM-associated proteins **cooperate to assemble and remodel extracellular matrices and bind to cells through ECM receptors**. Together with receptors for ECM-bound growth factors, they provide multiple inputs into cells to control survival, proliferation, differentiation, shape, polarity, and motility of cells. The evolution of ECM proteins was key in the **transition to multicellularity**, the arrangement of cells into tissue layers, and the elaboration of novel structures during vertebrate evolution. This key role of ECM is reflected in the **diversity of ECM proteins** and the **modular domain structures of ECM proteins** both **allow their multiple interactions and, during evolution, development of novel protein architectures**.

Hynes RO, Naba A. **Overview of the matrisome—an inventory of extracellular matrix constituents and functions**. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

Matrisoma

- ✚ Elenco delle proteine che costituiscono la matrice extracellulare e di quelle che contribuiscono alle matrici in diverse situazioni.
- ✚ **Le proteine della matrice** tipicamente contengono **ripetizioni** di un insieme caratteristico di **domini**: LamG (Laminin G), TSPN (thrombospondin), FN3 (fibronectin 3), VWA (von Willebrandt A), Ig (immunoglobulin), EGF (epidermal growth factor), prodomini del collagene, ecc.
- ✚ Molti di questi domini non sono specifici delle proteine della MEC, ma in esse la loro disposizione è unica e caratteristica

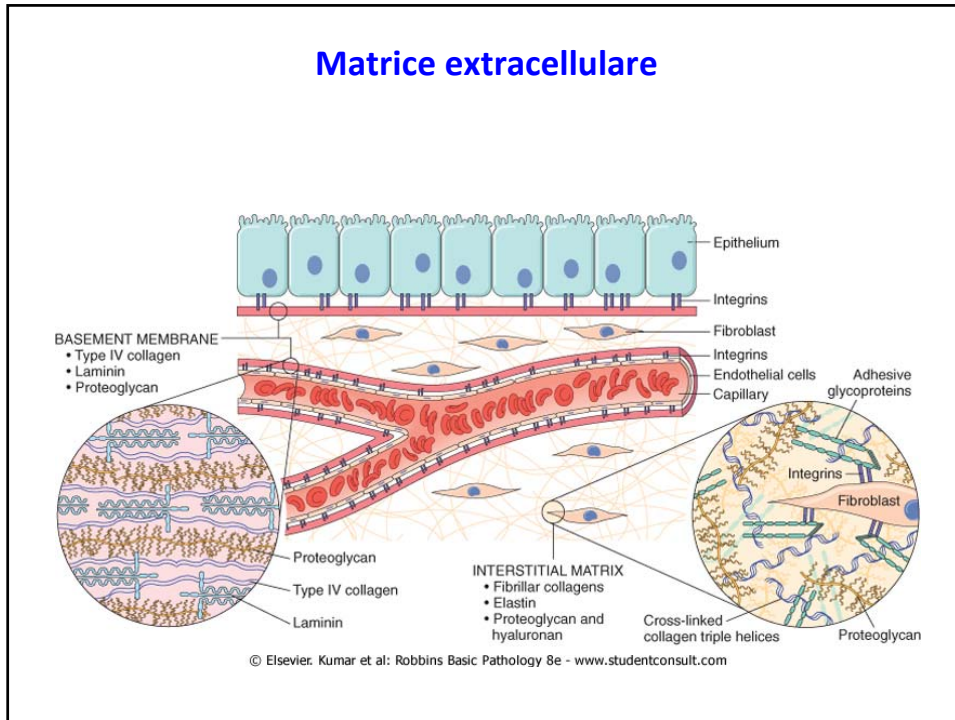
Hynes RO, Naba A. **Overview of the matrisome—an inventory of extracellular matrix constituents and functions**. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jan 1;4(1):a004903.

“Matrice extracellulare e matricine, segnali criptici fondamentali per il dialogo locale cellula-matrice” – [2]

- ✚ La **proteolisi della matrice** in situazioni normali e patologiche induce **varchi** che facilitano la **migrazione** cellulare e provoca il **rilascio** di **frammenti peptidici in soluzione** nel liquido interstiziale oppure la **comparsa sulla superficie** proteica di **moduli precedentemente situati in posizione criptica**, che sono riconosciuti da integrine sulla superficie cellulare comportandosi da **fattori di crescita** o di **differenziamento**.
- ✚ I **proteoglicani** e l'**acido ialuronico** permettono una **concentrazione localizzata di tali segnali** contribuendo alla **diversificazione del microambiente cellulare**.

Matrice extracellulare, introduzione – [1]

- ✚ Nonostante la MEC sia composta soltanto da cinque classi di macromolecole - collagene, elastina, acido ialuronico, proteoglicani, glicoproteine - essa può assumere una **ricca varietà di forme** con **proprietà meccaniche altamente differenziate**.



Matrice Extracellulare

Materiale acellulare che circonda le cellule

Struttura della MEC:

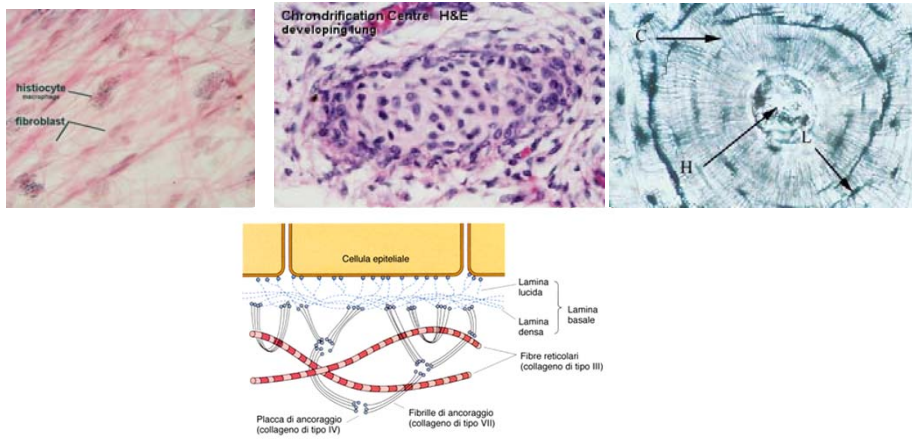
- ✚ **Fibre:** collagene ed elastina, che forniscono resistenza e flessibilità
- ✚ **Proteoglicani:** complessi proteine-polisaccaridi che forniscono una matrice voluminosa
- ✚ **Glicoproteine adesive:** "incollano le cellule" e la MEC, ad es. fibronectina e laminina

Funzione

- ✚ Sostegno meccanico per le cellule e per il tessuto
- ✚ Integrazione delle cellule in tessuti
- ✚ Influenza la forma e il movimento della cellule
- ✚ Influenza lo sviluppo e il differenziamento delle cellule
- ✚ Coordina le funzioni cellulari mediante segnalamento attraverso recettori di adesione (e recettori associati)
- ✚ Riserva di molecole di segnalamento extracellulare.
- ✚ Legame con proteasi della matrice e loro inibitori

MEC: Macromolecole secrete localmente da cellule specializzate

- ✚ **Fibroblasti** nei tessuti connettivi
- ✚ **Condroblasti**, osteoblasti: tessuti connettivi specializzati
- ✚ **Cellule epiteliali e fibroblasti**: lamina basale



Matrice Extracellulare

- ✚ Gran varietà di **polisaccaridi** e **(glico)proteine** altamente **versatili** che vengono secreti localmente e si assemblano in una rete organizzata
- ✚ Variazioni in:
 - quantità relative macromolecole della matrice
 - modo di organizzarsi
- ✚ Stupefacente **diversità di forme**, adattate alle richieste funzionali dei vari tessuti:
 - **Calcificazione**: strutture dure e compatte delle ossa o dei denti
 - **Matrice trasparente**: cornea
 - **Strutture cordoniformi**: tendini
 - Lamina di **controllo della permeabilità**: "lamina" basale

MACROMOLECOLE EXTRACELLULARI – [1]

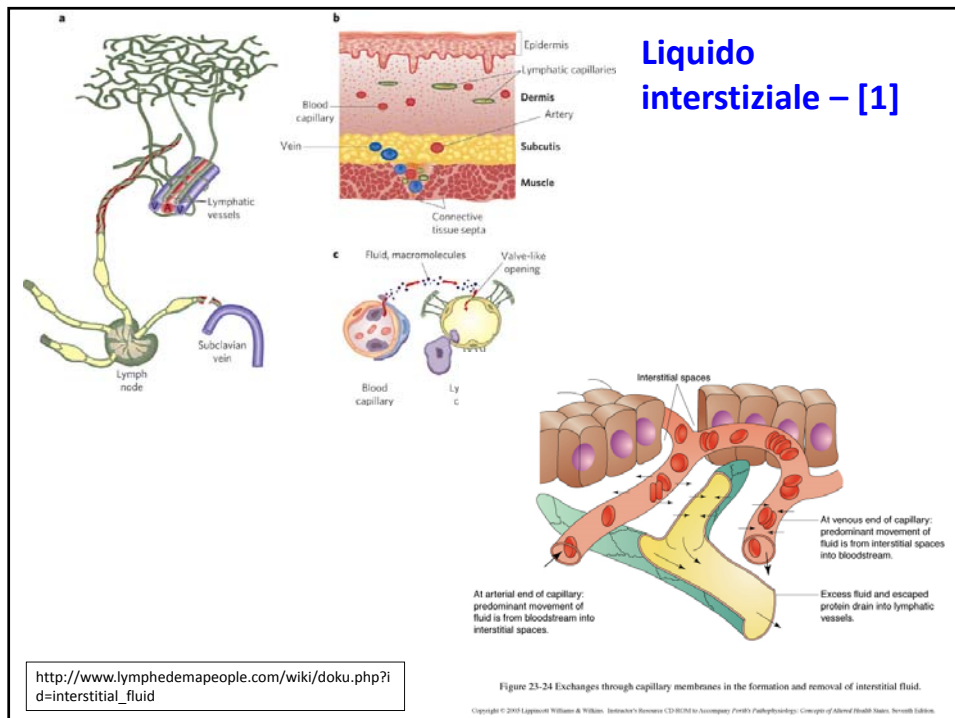
- A. Polisaccaridi di tipo **glicosaminoglicani** (GAGs) di solito **legati covalentemente a proteine** formando **proteoglicani**.
- B. Proteine fibrose:
- Predominantemente **strutturali**: **collagene**, **elastina**
 - Predominantemente **adesive**: es:
 - **Fibronectina**
 - **Laminina**

MACROMOLECOLE EXTRACELLULARI – [2]

- ✚ **Fibre collagene**: rafforzano e aiutano ad organizzare la matrice
- ✚ **Fibre di elastina**: conferiscono **resilienza** (capacità di riprendere la forma primitiva dopo deformazione)
- ✚ **Proteine multiadesive**: aiutano le cellule ad aderire alla matrice e organizzano le varie componenti della matrice

GAGs & Proteoglicani

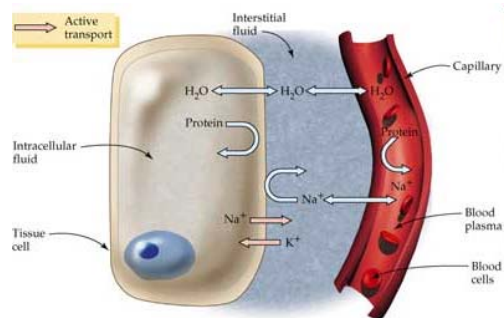
- ✚ **“Sostanza fondamentale”** altamente **idratata** tipo gel in cui sono incluse le proteine fibrose:
- ✚ Fase acquosa del gel di polisaccaridi → permette la **diffusione di nutrienti, metaboliti, cataboliti e ormoni tra sangue e cellule.**



Liquido interstiziale – [2]

✚ Il liquido interstiziale è fondamentale per **mantenere l'omeostasi fra le aree intracellulari e extracellulari**.

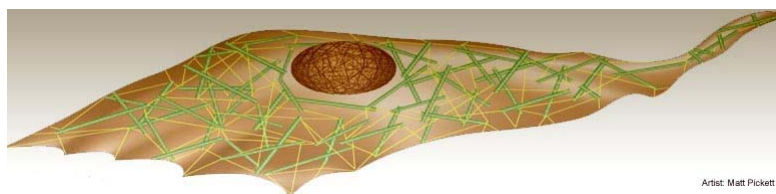
✚ E' composto da un vettore **acquoso** che contiene soprattutto acidi grassi, aminoacidi, zuccheri, coenzimi, messaggeri chimici (es. citochine, ormoni, neurotrasmettitori), sali minerali, gas in soluzione (es. O_2 , CO_2) e prodotti di scarto.



<http://www.fastexercise.com/?LP=102>

Meccanotrasduzione e biotensegrità

- ✚ Mediante il processo di **meccanotrasduzione**, le cellule sono in grado di convertire alterazioni di tipo meccanico in alterazioni chimiche o genetiche.
- ✚ Le cellule mantengono la loro morfologia e funzione mediante un **sistema di tensione integrato** denominato **tensegrità**.



Artist: Matt Pickett

<http://apps.childrenshospital.org/clinical/research/ingber/Tensegrity.html>

Biotensegrità

La morfologia appiattita o arrotondata degli elementi cellulari e la struttura tridimensionale dei patterns tissutali formando ghiandole, alveoli, dotti e papille, dipendono dalla **rigidità** o **flessibilità** della **lamina basale**, nonchè del suo movimento coordinato.

Noguera R, Nieto OA, Tadeo I, Fariñas F, Alvaro T. **Extracellular matrix, biotensegrity and tumor microenvironment**. An update and overview. *Histol Histopathol.* 2012 Jun;27(6):693-705.

Cell adhesion and cell migration
 Expert Reviews in Molecular Medicine © 1999 Cambridge University Press