

IL SISTEMA CONNETTIVO

e la
psiconeuroendocrinoconnettivoimmunologia

Dalla psiconeuro-endocrino-immunologia alla
psiconeuro-endocrino-connettivo-immunologia

*Il network connettivale rientra a pieno titolo fra i più importanti
sistemi di regolazione dell'organismo, a fianco dei sistemi
nervoso, endocrino e immunitario.*

Giovanni Chetta



copyright © 2007

IL SISTEMA CONNETTIVO

Dalla psiconeuro-endocrino-immunologia alla psiconeuro-endocrino-connettivo-immunologia

Il network connettivale rientra a pieno titolo fra i più importanti sistemi di regolazione dell'organismo, a fianco dei sistemi nervoso, endocrino e immunitario.

Giovanni Chetta

Prima edizione: 2007

Nuova edizione aggiornata e ampliata: 2026

Copyright © 2007-2026 Giovanni Chetta

Tutti i diritti riservati

www.giovannichetta.com

NOTA ALLA NUOVA EDIZIONE

Questa edizione conserva il nucleo concettuale e gli argomenti della versione del 2007, aggiornandone terminologia, fisiologia e interpretazione alla luce delle conoscenze disponibili nel 2026. "Psiconeuro-endocrino-connettivo-immunologia" resta una proposta concettuale e non il nome di una disciplina formalmente codificata.

Sommario

INTRODUZIONE.....	4
Dalla PNEI a una visione che include il microambiente connettivale.....	4
In sintesi.....	5
GUIDA ALLA LETTURA.....	6
I. TESSUTO CONNETTIVO: STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE	7
Origine embrionale e distribuzione	7
Le cellule del connettivo.....	7
Le fibre della matrice extracellulare.....	8
In sintesi.....	8
II. LA MATRICE EXTRACELLULARE: IL MICROAMBIENTE CHE REGOLA LA CELLULA	9
Che cos'è realmente la MEC.....	9
La sostanza fondamentale: acqua, GAG e proteoglicani.....	9
Membrane basali e matrici pericellulari.....	10
MEC come riserva e presentazione di segnali	10
MEC, interstizio e movimento dei fluidi	10
FOCUS - Il ruolo della MEC per il nostro organismo	11
Rimodellamento: MMP, TIMP e turnover della matrice	12
Invecchiamento, glicazione e rigidità	13
In sintesi.....	13
III. CITOSCHELETRO, INTEGRINE E MECCANOTRASDUZIONE	14
Il citoscheletro: una struttura dinamica	14
Integrine e adesioni focali	14
Dal citoscheletro al nucleo	15
Tensegrità biologica: utilità e limiti del modello	16
Piezoelettricità e segnali elettromeccanici.....	17
In sintesi.....	17
IV. FASCIA, MOVIMENTO E SISTEMA SENSORIALE	18
Che cosa intendiamo per fascia.....	18
Innervazione, propriocezione e nocicezione.....	18
Ialuronano e scorrimento fra piani.....	19
Movimento, carico e adattamento della matrice.....	19
In sintesi.....	19
V. IL CONNETTIVO NEL DIALOGO CON I GRANDI SISTEMI DI REGOLAZIONE	20

Sistema nervoso	20
Sistema endocrino e asse dello stress	20
Sistema immunitario: la MEC come piattaforma di immunoregolazione	20
Microcircolo, glicocalice e linfatico	21
Metabolismo e mitocondri	21
In sintesi	22
VI. QUANDO IL RIMODELLAMENTO PERDE L'EQUILIBRIO	23
Infiammazione cronica e fibrosi	23
Dolore e sensibilizzazione	23
Tumore e microambiente	23
Diabete, glicazione e connettivo	24
Immobilità, sedentarietà e perdita di capacità tissutale	24
In sintesi	24
VII. COME SOSTENERE FISIOLOGIA E ADATTABILITÀ DEL CONNETTIVO	25
Movimento ed esercizio	25
Nutrizione e disponibilità dei substrati	25
Sonno, recupero e stress	25
Terapie manuali, tecniche corporee e rieducazione posturale	25
Segnali bioelettrici ed elettromagnetici: che cosa possiamo dire	26
Una strategia pratica	26
In sintesi	26
VIII. PSICONEURO-ENDOCRINO-CONNETTIVO-IMMUNOLOGIA: UNA CORNICE AGGIORNATA	27
Il network connettivale come substrato integrativo	27
Conclusione	27
BIBLIOGRAFIA	29
L'Autore	31

INTRODUZIONE

Dalla PNEI a una visione che include il microambiente connettivale

Nel 1981 Robert Ader contribuì a consolidare la psiconeuroimmunologia come campo di studio, rendendo sempre meno sostenibile l'idea di sistemi nervoso e immunitario separati. Negli anni successivi il quadro si è allargato: sistema nervoso, sistema endocrino, immunità, metabolismo e comportamento partecipano a una comunicazione bidirezionale continua. Ormoni, neurotrasmettitori, neuropeptidi, citochine, metaboliti e segnali bioelettrici sono alcuni dei linguaggi attraverso i quali tessuti diversi coordinano risposte locali e sistemiche.

Nel testo del 2007 proponevo di inserire in questa visione anche il tessuto connettivo. L'idea di fondo rimane valida, ma oggi può essere definita con maggiore precisione. La matrice extracellulare non è un semplice materiale di riempimento e la fascia non è soltanto un involucro: ogni cellula vive in un microambiente extracellulare che ne influenza forma, polarità, migrazione, proliferazione, differenziazione, metabolismo, risposta immunitaria e capacità di riparazione. Nel connettivo decorrono inoltre vasi e nervi, transitano o risiedono cellule immunitarie e si muovono fluidi interstiziali. È questo insieme, più che una singola struttura, a creare buona parte del contesto nel quale gli altri sistemi funzionano e comunicano.

In questa nuova edizione la matrice extracellulare, indicata con l'acronimo MEC, occupa perciò uno spazio maggiore. La considero nella sua natura dinamica: trattiene e presenta segnali biochimici, trasmette forze, contribuisce al movimento dei fluidi, organizza nicchie cellulari e dialoga con il citoscheletro fino a influenzare il nucleo. Molti passaggi che nel 2007 erano soltanto intravisti sono oggi descritti dalla meccanobiologia con maggiore dettaglio. Integrine, adesioni focali, FAK, RhoA/ROCK, canali meccanosensibili come PIEZO, complesso LINC e fattori YAP/TAZ costituiscono alcuni dei nodi che collegano proprietà del microambiente e risposta cellulare.

Dalla PNEI a una visione che include il microambiente connettivale



Il modello è utile come cornice integrativa, purché non trasformi correlazioni e meccanismi locali in affermazioni universali.

Figura 1. Schema concettuale della rete integrata. Il connettivo viene rappresentato come microambiente strutturale e regolativo in dialogo con gli altri sistemi.

FERMATI UN ATTIMO

Integrare non significa rendere equivalenti sistemi diversi. Sistema nervoso, endocrino e immunitario conservano organizzazioni, cellule e modalità di segnalazione proprie. Connettivo e MEC partecipano alla regolazione con meccanismi in parte differenti e spesso locali. La cornice proposta in questo libro resta utile finché descrive interazioni documentate; perde valore se diventa una causa universale capace di spiegare tutto.

In sintesi

- L'organismo utilizza reti di comunicazione bidirezionali e non soltanto catene gerarchiche.
- La MEC condiziona il comportamento cellulare attraverso segnali meccanici, biochimici e di trasporto.
- Il concetto di network connettivale è una cornice funzionale, non una nuova classificazione anatomica ufficiale.

GUIDA ALLA LETTURA

Il volume segue un percorso progressivo: parte dalla struttura del tessuto connettivo e della matrice extracellulare, attraversa la meccanotrasduzione e arriva al rapporto con i grandi sistemi di regolazione dell'organismo. Questa sequenza facilita una lettura completa, ma non è obbligatoria; chi cerca un singolo meccanismo può entrare direttamente nel capitolo corrispondente e usare i richiami interni per ricostruire i collegamenti necessari.

FOCUS. I riquadri con questa indicazione approfondiscono passaggi che, nel testo principale, rischierebbero di essere compressi eccessivamente. Uno spazio particolare è riservato alla matrice extracellulare. La ragione è semplice: la MEC non svolge soltanto una funzione di sostegno, perché costituisce l'ambiente fisico, biochimico e meccanico entro il quale la cellula vive, riceve informazioni e modifica il proprio comportamento.

FERMATI UN ATTIMO. Questi box compaiono dove un'immagine intuitiva può diventare fuorviante se presa alla lettera. Servono a separare ciò che è biologicamente plausibile da ciò che è realmente dimostrato e a mantenere visibili i limiti delle interpretazioni, soprattutto quando si parla di tensegrità, fascia, meccanotrasduzione e possibili applicazioni terapeutiche.

IN SINTESI. Alla fine dei capitoli vengono raccolti i concetti che meritano di restare in primo piano e i collegamenti fra i diversi livelli di organizzazione, dalla MEC e dalla cellula ai tessuti e ai sistemi di regolazione. Figure e schemi hanno una funzione diversa: aiutano a orientarsi fra relazioni complesse. Quando raffigurano reti biologiche devono essere letti come modelli concettuali, non come riproduzioni in scala della realtà anatomica.

Edizione 2007 e aggiornamento 2026. Ho conservato il nucleo dell'opera originale e ne ho rivisto le formulazioni quando le conoscenze attuali richiedevano maggiore precisione. L'appendice finale rende esplicite le principali correzioni scientifiche; la bibliografia affianca ai riferimenti storici i lavori utilizzati per questo aggiornamento.

I. TESSUTO CONNETTIVO: STRUTTURA E ORGANIZZAZIONE

Origine embrionale e distribuzione

Il tessuto connettivo deriva da cellule mesenchimali embrionali. Gran parte del mesenchima origina dal mesoderma; nel distretto cranio-facciale interviene però anche un contributo importante della cresta neurale. È una precisazione necessaria rispetto alla formulazione tradizionale che faceva derivare tutto il connettivo dal solo foglietto mesodermico. Sul piano istologico il tratto distintivo non è la forma di una determinata cellula, bensì l'abbondanza della componente extracellulare che le cellule producono e rimodellano.

Il connettivo attraversa tutto l'organismo assumendo configurazioni molto diverse. Il connettivo propriamente detto comprende forme lasse e dense; tessuto adiposo, cartilagine, osso e sangue rientrano fra i connettivi specializzati. Le classificazioni moderne separano inoltre con maggiore precisione endotelio e altri tessuti che nei vecchi manuali venivano talvolta inclusi impropriamente nello stesso gruppo. Conviene dunque parlare di una famiglia di tessuti, accomunati dalla rilevanza quantitativa e funzionale della matrice extracellulare, piuttosto che di un unico tessuto connettivo.

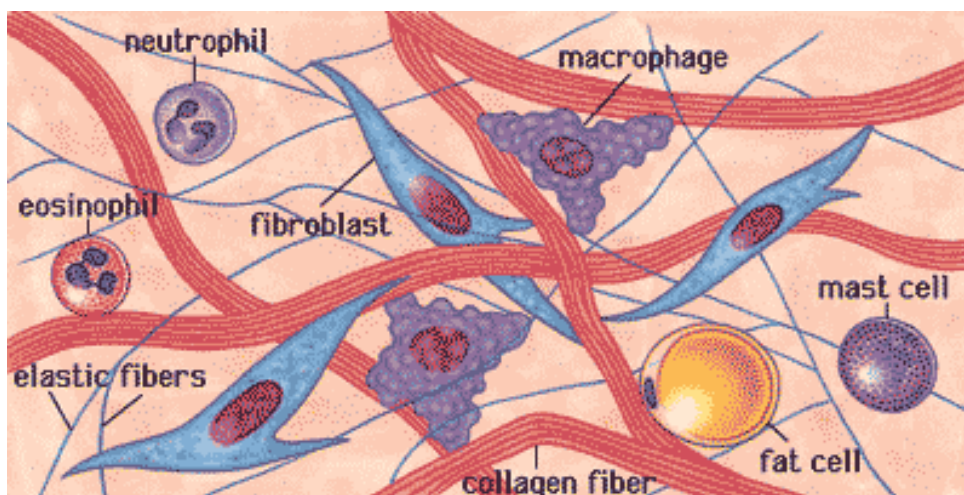


Figura 2. Cellule e fibre del tessuto connettivo in uno schema istologico classico. Immagine ripresa dalla versione originale del 2007.

Le cellule del connettivo

Fibroblasti

I fibroblasti sono i principali produttori e organizzatori della MEC nei tessuti connettivi. Sintetizzano collagene, fibronectina, proteoglicani, ialuronano e numerose molecole regolative. Un dato emerso con chiarezza negli ultimi anni è la loro eterogeneità: i fibroblasti differiscono fra organi e, spesso, anche all'interno dello stesso tessuto. Da questa diversità derivano funzioni specializzate nella riparazione, nella regolazione immunitaria, nella fibrosi e nella costruzione di nicchie per altre cellule.

Miofibroblasti

Durante la riparazione una parte dei fibroblasti può assumere un fenotipo miofibroblastico, più contrattile e fortemente orientato alla produzione di matrice. È una risposta utile per chiudere una ferita; diventa problematica quando persiste oltre il necessario. TGF-beta, tensione meccanica, rigidità della matrice e segnali infiammatori concorrono all'attivazione dei miofibroblasti. La fibrosi mostra bene la natura circolare del processo: la MEC non è soltanto il risultato finale del danno, perché può contribuire a mantenerlo.

Cellule immunitarie e altre popolazioni

Macrofagi, mastociti, linfociti e altre cellule immunitarie attraversano o abitano i tessuti connettivi. A seconda dell'organo partecipano anche adipociti, periciti, cellule stromali e progenitori mesenchimali. Il dialogo fra fibroblasti e cellule immunitarie può sostenere l'infiammazione oppure accompagnarne la risoluzione. Osservato a questa scala, il confine fra funzione strutturale e funzione immunitaria diventa meno netto.

Le fibre della matrice extracellulare

Collagene

Il collagene costituisce la famiglia proteica più abbondante della MEC animale e rappresenta circa un quarto, o poco più, delle proteine dell'organismo. Parlare di "collagene" al singolare è però riduttivo. Il tipo I prevale in tendini, osso, derma e molte fasce; il tipo II caratterizza la cartilagine; il tipo III forma gran parte delle fibre reticolari; il tipo IV costruisce reti specializzate nelle membrane basali. La resistenza del tessuto dipende dalla sequenza proteica, ma anche dall'organizzazione gerarchica in fibrille e fibre, dal cross-linking e dall'interazione con acqua, proteoglicani e altre proteine.

La vitamina C è necessaria come cofattore per le idrossilasi che modificano prolina e lisina durante la maturazione del collagene. Nello scorbuto la sintesi del collagene non "si arresta" in senso assoluto, come affermava una formulazione semplificata del testo originale; la sua maturazione e stabilità risultano invece gravemente compromesse, con fragilità vascolare, alterazioni gengivali e difficoltà di guarigione.

Elastina e fibre elastiche

Le fibre elastiche permettono a grandi arterie, polmone, cute e alcuni legamenti di deformarsi per poi recuperare la forma. L'elastina lavora insieme a microfibrille ricche di fibrillina e dà origine a un sistema molto resiliente. Il suo turnover è però assai lento; danni dovuti all'età, al fumo o allo stress ossidativo possono quindi lasciare conseguenze durature sulle proprietà meccaniche dei tessuti.

Fibre reticolari

Le fibre reticolari non sono semplicemente collagene immaturo. Sono costituite soprattutto da collagene di tipo III e formano reti sottili che sostengono le cellule in organi come linfonodi, milza, midollo osseo e fegato. Ne deriva un supporto diffuso e flessibile, diverso dalla robusta organizzazione in fasci tipica del collagene di tipo I.

In sintesi

- Il connettivo comprende tessuti diversi ma accomunati da una MEC quantitativamente e funzionalmente importante.
- I fibroblasti costruiscono e rimodellano la matrice e possono anche regolare la risposta immunitaria.
- Collagene, elastina e fibre reticolari possiedono organizzazioni e funzioni differenti.

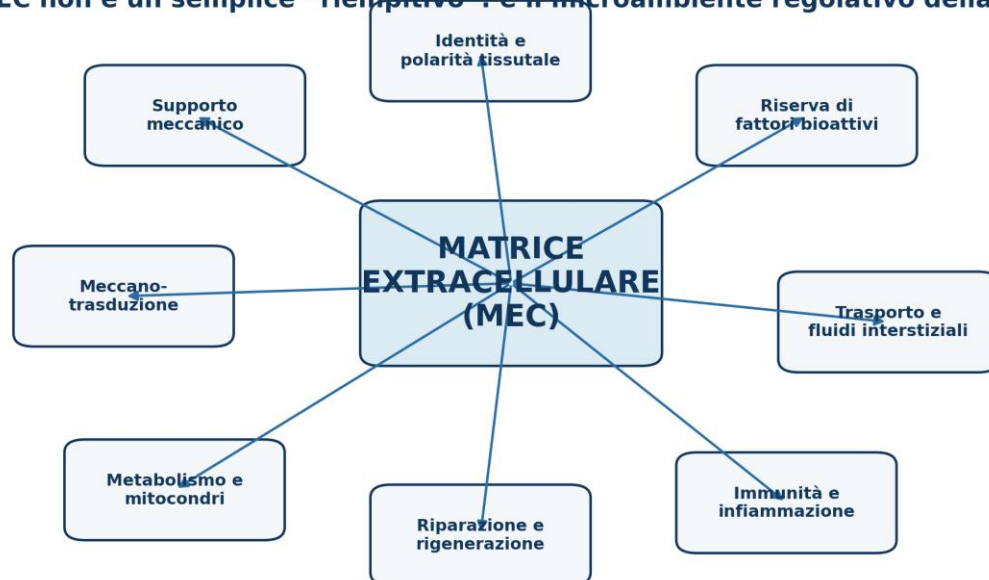
II. LA MATRICE EXTRACELLULARE: IL MICROAMBIENTE CHE REGOLA LA CELLULA

Che cos'è realmente la MEC

La matrice extracellulare comprende macromolecole, acqua, ioni e fattori associati organizzati attorno alle cellule. La vecchia espressione “sostanza intercellulare” ne indica la posizione, ma rischia di farla apparire passiva. La MEC, al contrario, viene costruita, modificata e degradata senza sosta. Con il termine *matrisoma* si indica il repertorio di proteine che costituiscono e regolano questo ambiente: collagene, proteoglicani, glicoproteine, enzimi di rimodellamento, fattori di crescita legati alla matrice e numerose proteine associate.

Ogni organo possiede una propria firma matriciale. La MEC della cartilagine differisce da quella di un tendine, di una membrana basale, di un muscolo o del cervello e contribuisce così all'identità del tessuto. Le cellule leggono questa identità attraverso recettori di adesione e altri sistemi di sensing; una variazione di composizione, rigidità o architettura modifica le informazioni disponibili e può cambiare la risposta cellulare.

La MEC non è un semplice “riempitivo”: è il microambiente regolativo della cellula



Composizione, architettura, idratazione, rigidità e dinamica della MEC modulano il comportamento cellulare.

Figura 3. Principali funzioni della matrice extracellulare nell'organismo.

La sostanza fondamentale: acqua, GAG e proteoglicani

La sostanza fondamentale è un gel fortemente idratato nel quale si trovano fibre, cellule e molecole solubili. I glicosaminoglicani, o GAG, possiedono cariche negative capaci di richiamare cationi e acqua. Da questa proprietà dipendono una parte della resistenza alla compressione e il controllo della diffusione dei soluti. I proteoglicani, costituiti da una proteina centrale con catene di GAG, modulano a loro volta porosità, idratazione, disponibilità dei fattori di crescita e caratteristiche meccaniche del microambiente.

Ialuronano

L'ialuronano è un GAG particolare: non è solfatato e non viene assemblato su una proteina centrale. Le lunghe catene trattengono molta acqua e partecipano a viscosità, scorrimento fra piani tissutali e organizzazione della matrice. Conta anche il peso molecolare. Le forme ad alto peso molecolare sono generalmente associate a idratazione e omeostasi, mentre i frammenti generati durante danno e infiammazione possono esercitare

attività di segnalazione differenti. Recettori come CD44 e RHAMM collegano queste proprietà al comportamento cellulare.

Fibronectina, laminine e altre glicoproteine

La fibronectina favorisce l'adesione fra cellula e matrice e offre siti di legame a integrine e altre molecole. Le laminine, componenti essenziali delle membrane basali, partecipano alla polarità e alla sopravvivenza di cellule epiteliali, muscolari e nervose. In questa prospettiva la MEC funziona come una piattaforma molecolare sulla quale segnali differenti vengono concentrati, presentati e integrati.

Membrane basali e matrici pericellulari

Le membrane basali sono matrici extracellulari specializzate, sottili e altamente organizzate, poste alla base degli epiteli e attorno a diverse cellule, fra cui fibre muscolari, adipociti e cellule di Schwann. Collagene IV, laminine, nidogeno e perlecano ne sono componenti principali. Il loro compito va oltre il sostegno: orientano la polarità cellulare, filtrano molecole, partecipano alla rigenerazione e contribuiscono a mantenere separati determinati compartimenti tissutali.

Molte cellule sono circondate anche da una matrice pericellulare, cioè dal microambiente più immediato. Nella cartilagine, a esempio, quella del condrocita agisce come filtro meccanico e trasforma carico, pressione e flusso in segnali accessibili alla cellula. Lo stesso principio, con caratteristiche diverse, aiuta a comprendere altri tessuti: la cellula non riceve quasi mai la forza esterna "nuda", perché fra stimolo e risposta si interpongono strutture che la modulano.

MEC come riserva e presentazione di segnali

Numerosi fattori di crescita e citochine si legano alla matrice e restano concentrati localmente. La MEC costituisce così una riserva regolata: durante il rimodellamento enzimi e forze meccaniche possono liberare o rendere accessibili molecole prima sequestrate. TGF-beta, VEGF, FGF e altre famiglie di segnali vengono modulate anche in questo modo. Non conta soltanto la quantità del segnale, dunque; contano il luogo in cui viene presentato e il tempo durante il quale rimane disponibile.

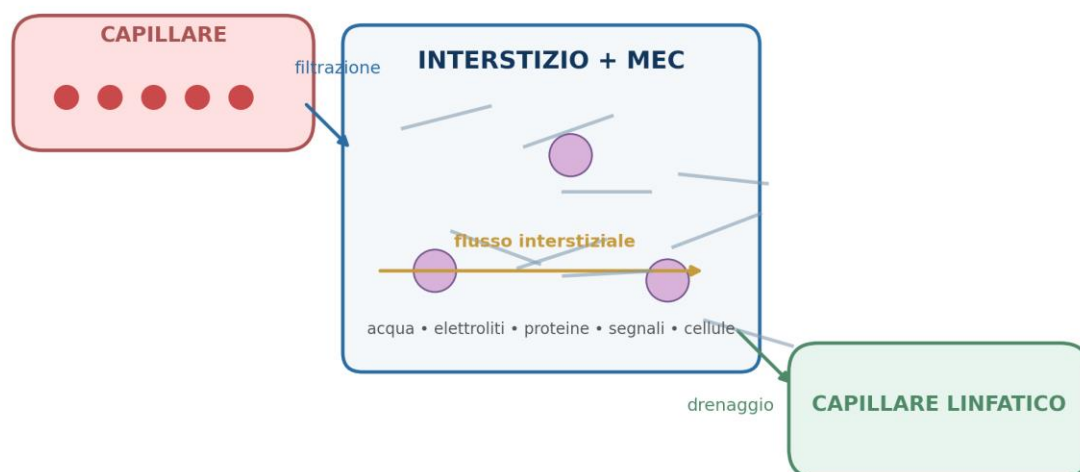
Anche degradare la matrice significa generare informazione. Frammenti di collagene, elastina e altre proteine possono acquistare attività biologiche proprie; vengono spesso indicati come matrikine o matricryptins. Il rimodellamento non è perciò una semplice demolizione, perché lascia dietro di sé un nuovo paesaggio biochimico e meccanico al quale le cellule devono rispondere.

MEC, interstizio e movimento dei fluidi

L'interstizio comprende matrice extracellulare, fluidi, soluti e cellule nello spazio fra microcircolo e parenchima. Il liquido interstiziale deriva soprattutto dalla filtrazione capillare e viene riassorbito o convogliato nel sistema linfatico. Pressione interstiziale, compliance della matrice, idratazione e resistenza al flusso concorrono all'equilibrio dei volumi. Quando uno o più di questi parametri si alterano possono comparire edema, modificazioni del trasporto e conseguenze sulla funzione cellulare.

Il flusso interstiziale è lento, ma non irrilevante. Muove nutrienti, metaboliti e citochine, accompagna il traffico delle cellule immunitarie e può esercitare stimoli meccanici sulle cellule. Durante infiammazione e crescita tumorale l'aumento della pressione e la riorganizzazione della matrice cambiano i gradienti dei soluti e possono ostacolare farmaci e cellule immunitarie. L'interstizio va quindi pensato come un compartimento di scambio in attività continua, non come uno spazio vuoto fra le strutture nobili dell'organo.

La MEC è anche un compartimento di scambio e di trasporto



Pressione interstiziale, porosità, idratazione e flusso influenzano trasporto, immunità e omeostasi dei tessuti.

Figura 4. Rapporto fra microcircolo, interstizio, matrice extracellulare e drenaggio linfatico.

FOCUS - Il ruolo della MEC per il nostro organismo

FOCUS - LA MEC COME “AMBIENTE OPERATIVO” DELLA CELLULA

Si può riassumere il ruolo della MEC con un'idea: essa stabilisce molte delle condizioni nelle quali la cellula vive e prende decisioni biologiche. Sostiene i tessuti, distribuisce le forze, regola idratazione e diffusione, crea gradienti, presenta fattori di crescita, delimita nicchie, modula l'immunità e trasmette informazioni meccaniche. A parità di patrimonio genetico, una cellula può comportarsi in modo molto diverso quando cambia il microambiente matriciale. È per questo che oggi la MEC viene considerata una componente attiva della regolazione tissutale, non un'impalcatura inerte.

1. Impalcatura e continuità meccanica

La MEC distribuisce carichi e tensioni su scale molto diverse, dalla fibrilla di collagene all'intero organo. La sua funzione meccanica non si esaurisce nella resistenza del tessuto: l'orientamento delle fibre dirige le forze, condiziona i percorsi della migrazione cellulare e contribuisce alla forma. In tendini, cartilagine, osso, parete vascolare e stroma degli organi l'architettura della matrice e la funzione sono difficili da separare.

2. Controllo del comportamento cellulare

Rigidità, elasticità, topografia e composizione della matrice vengono continuamente interpretate dalle cellule. Gli esperimenti classici sulla rigidità del substrato hanno mostrato che queste proprietà possono orientare il destino di cellule staminali e progenitori; studi successivi hanno definito vie come integrine-FAK-RhoA/ROCK e YAP/TAZ. In determinate condizioni la MEC concorre così a orientare proliferazione, migrazione, differenziazione, quiescenza e programmi di riparazione.

3. Organizzazione biochimica dello spazio

La matrice lega proteine, lipidi, ioni e fattori solubili e crea microgradienti che un liquido omogeneo non potrebbe mantenere allo stesso modo. Alcune molecole vengono concentrate accanto a determinate cellule,

altre sono protette dalla degradazione o diventano disponibili quando la matrice viene tagliata. Anche il luogo in cui un segnale compare, perciò, contribuisce a definirne l'effetto.

4. Barriera selettiva e filtro

Porosità, carica, dimensione dei pori e composizione fanno sì che la MEC faciliti alcuni passaggi e ne ostacoli altri. Le membrane basali ne sono l'esempio più evidente, ma il principio vale anche nell'interstizio. Quando la matrice diventa troppo densa o eccessivamente cross-linkata possono risentirne diffusione, migrazione delle cellule immunitarie e perfusione tissutale.

5. Riparazione, rigenerazione e memoria del danno

Dopo una lesione si forma una matrice provvisoria che permette alle cellule di migrare, ai vasi di crescere e ai fibroblasti di ricostruire il tessuto. Se la riparazione procede regolarmente, questa MEC viene rimodellata verso una struttura più funzionale. Se invece l'infiammazione persiste, deposito di collagene e cross-linking possono aumentare la rigidità e mantenere attivi i fibroblasti. In questo senso il tessuto può conservare una vera e propria memoria meccanica del danno, pur senza attribuire al termine un significato letterale.

6. Regolazione dell'immunità

Le cellule immunitarie attraversano la matrice servendosi di integrine e altri recettori per orientarsi nel microambiente. La composizione della MEC può facilitare infiltrazione e ritenzione oppure escludere determinate popolazioni. Fibroblasti e macrofagi, nel frattempo, si scambiano segnali che regolano produzione e degradazione della matrice. Questo intreccio acquista particolare importanza nella fibrosi, nell'invecchiamento e nel microambiente tumorale.

7. Collegamento con il metabolismo

Rigidità e tensione del microambiente possono modificare consumo di glucosio, attività di AMPK e mTOR, produzione di specie reattive dell'ossigeno e funzione mitocondriale. Il rapporto procede anche in senso opposto: una cellula con metabolismo alterato cambia la sintesi e il rimodellamento della propria MEC. Meccanica e metabolismo appartengono dunque allo stesso circuito di adattamento, pur conservando meccanismi specifici.

8. Connessione fra sistemi

Vasi, nervi, cellule immunitarie e strutture endocrine sono immersi in matrici specifiche. La MEC definisce percorsi anatomici e proprietà meccaniche ma partecipa anche a scambi di molecole e fluidi. Il connettivo può quindi facilitare l'integrazione fra sistemi senza sostituirsi a essi. Questa è la base più solida sulla quale aggiornare la proposta di una psiconeuro-endocrino-connettivo-immunologia.

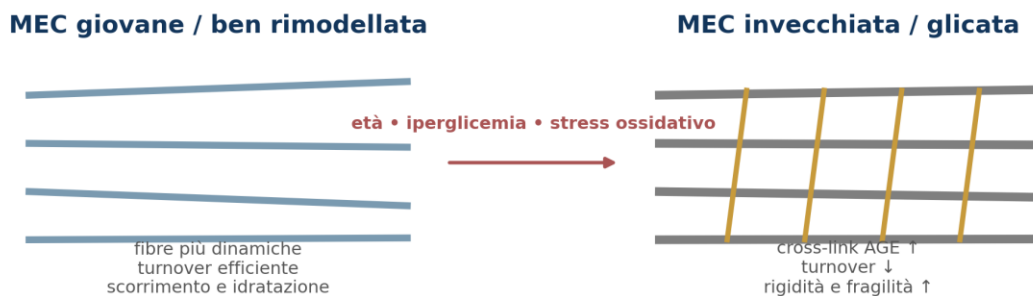
Rimodellamento: MMP, TIMP e turnover della matrice

La MEC è sottoposta a un turnover continuo. Le metalloproteinasi della matrice, o MMP, tagliano numerosi componenti extracellulari e la loro attività viene modulata, fra l'altro, dai TIMP. Ridurre questo sistema a una coppia "distruzione contro protezione" sarebbe fuorviante: MMP e TIMP intervengono anche nella segnalazione, nella migrazione, nell'angiogenesi e nell'infiammazione. Un rimodellamento insufficiente può favorire la fibrosi; una degradazione eccessiva può indebolire la struttura o facilitare l'invasione tumorale.

I tempi di ricambio non sono uniformi. Alcune glicoproteine vengono sostituite rapidamente, mentre collagene ed elastina possono persistere molto più a lungo. Proprio questa lentezza rende certe matrici vulnerabili all'accumulo di glicazione, ossidazione e cross-linking non fisiologico. Parlare di "qualità della MEC" significa quindi considerare quantità e composizione, ma anche età molecolare e organizzazione dei suoi componenti.

Invecchiamento, glicazione e rigidità

Con l'età, in molti tessuti la matrice perde parte della propria dinamicità. Il collagene accumula cross-link enzimatici e non enzimatici; gli advanced glycation end-products, o AGE, aumentano soprattutto in presenza di iperglicemia e possono irrigidire le fibrille. Tendini, muscoli, vasi e cute ne modificano progressivamente le proprietà meccaniche. La rigidità, tuttavia, non è soltanto una caratteristica del materiale: viene percepita dalle cellule e può orientare diversamente la loro segnalazione.



La glicazione non enzimatica del collagene modifica le proprietà meccaniche e può alterare la segnalazione cellulare.

Figura 5. Schema dell'effetto della glicazione e dell'invecchiamento sul collagene e sulle proprietà della MEC.

In sintesi

- La MEC è un microambiente regolativo che integra struttura, segnali biochimici, meccanica e trasporto.
- Interstizio e matrice partecipano al bilancio dei fluidi e alla comunicazione locale.
- Rimodellamento, glicazione e rigidità possono cambiare il comportamento cellulare e la funzione dell'organo.

III. CITOSCHELETRO, INTEGRINE E MECCANOTRASDUZIONE

Il citoscheletro: una struttura dinamica

La cellula è tutt'altro che un sacco membranoso nel quale le molecole diffondono liberamente. Actina, microtubuli e filamenti intermedi formano una rete dinamica che organizza forma, trasporto intracellulare, divisione, polarità e migrazione. Questa rete collega recettori di membrana, organelli e nucleo. La continuità strutturale consente di convertire una deformazione meccanica in risposta biochimica e, nel verso opposto, di applicare forze alla matrice.

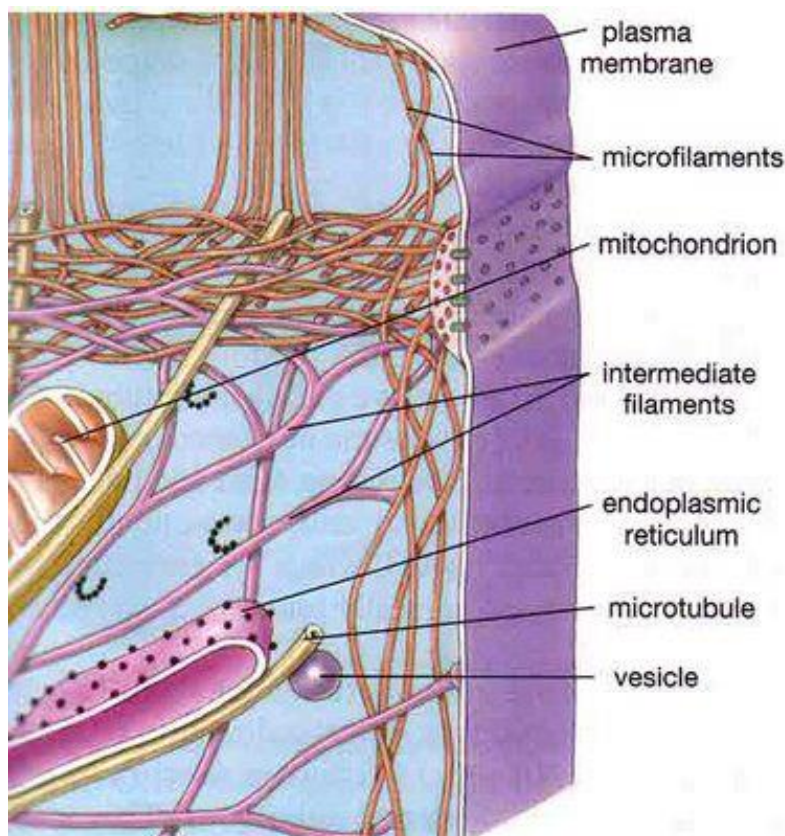


Figura 6. Schema classico del citoscheletro e dei principali organelli. Immagine ripresa dalla versione originale del 2007.

Calcio e magnesio partecipano alla regolazione di numerose proteine citoscheletriche, ma non bastano a spiegare la dinamica di actina e microtubuli. ATP, GTP, chinasi, fosfatasi, proteine accessorie e forze intracellulari controllano polimerizzazione, depolimerizzazione e organizzazione nello spazio. Il citoscheletro va quindi considerato una rete attiva, continuamente montata, smontata e riorganizzata.

Integrine e adesioni focali

Le integrine sono recettori transmembrana eterodimerici formati da subunità alfa e beta. La porzione extracellulare riconosce specifiche molecole della MEC; quella citoplasmatica si associa a proteine come talina, kindlin, vinculina e paxillina. Nascono così le adesioni focali, complessi che collegano la matrice al citoscheletro di actina. Chiamare le integrine semplici "ganci" sarebbe riduttivo: cambiano affinità e organizzazione, reclutano enzimi di segnalazione e rendono possibile una comunicazione bidirezionale, outside-in e inside-out.

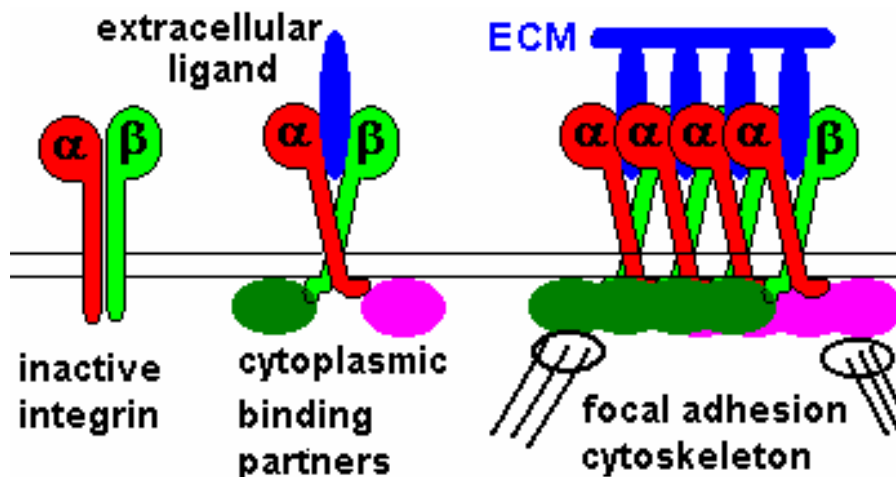


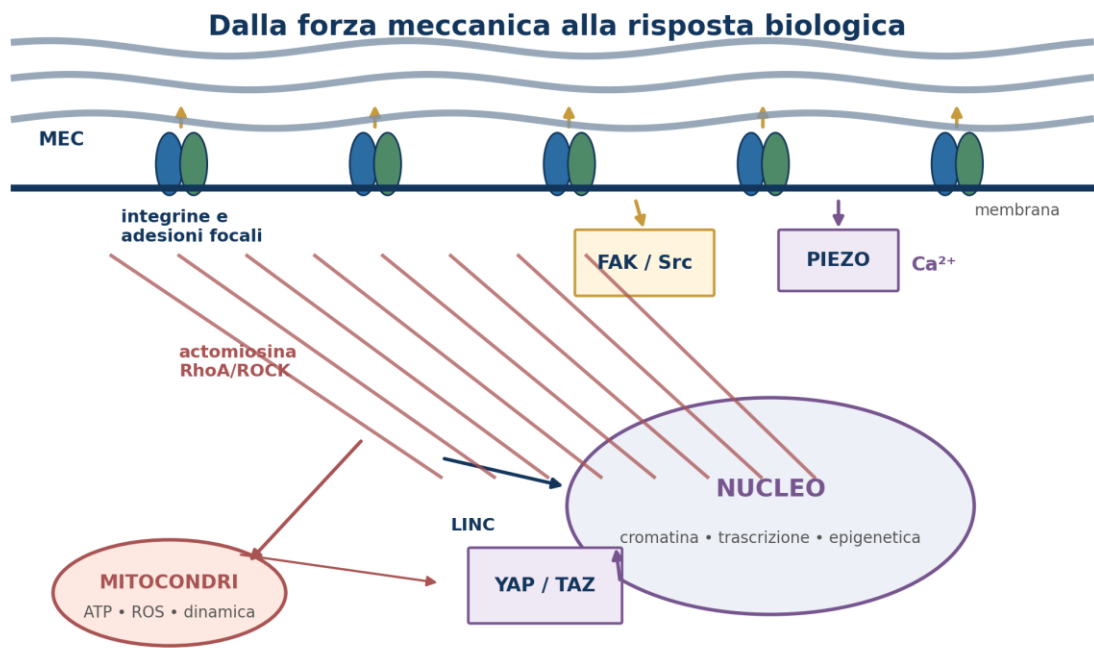
Figura 7. Schema storico dell'attivazione e del raggruppamento delle integrine. Immagine ripresa dalla versione originale del 2007.

FAK e Src, le GTPasi Rho e la tensione actomiosinica permettono alla cellula di saggiare il substrato. Una matrice rigida oppone maggiore resistenza alla trazione cellulare e, in determinati contesti, favorisce la maturazione delle adesioni focali; una matrice morbida produce segnali differenti. Tipo cellulare, geometria, durata dello stimolo e fattori biochimici modificano però profondamente il significato della risposta.

Dal citoscheletro al nucleo

Le forze possono propagarsi ben oltre la periferia cellulare. Il complesso LINC collega il citoscheletro alla lamina nucleare e permette di trasmettere tensione al nucleo. La deformazione nucleare può cambiare accessibilità della cromatina, trasporto attraverso i pori e attività di fattori di trascrizione. Fra gli effettori meccanosensibili più studiati vi sono YAP e TAZ: in molti contesti una maggiore tensione citoscheletrica e una matrice rigida ne favoriscono la presenza nel nucleo e l'attivazione di programmi proliferativi o di rimodellamento.

YAP e TAZ sono soltanto una parte del sistema. Canali meccanosensibili come PIEZO1 e PIEZO2 convertono deformazioni di membrana in flussi ionici; recettori accoppiati a proteine G, caveole, glicocalice, giunzioni cellula-cellula e altri sensori partecipano alla stessa rete. La ridondanza ha un significato funzionale, perché le forze non sono tutte uguali: trazione, compressione, shear stress, pressione, vibrazione e variazioni di curvatura richiedono modalità di lettura differenti.



La trasmissione è bidirezionale: la cellula percepisce la MEC e, nello stesso tempo, la rimodella.

Figura 8. Schema aggiornato della meccano-trasduzione dalla MEC alle integrine, al citoscheletro, al nucleo e ai mitocondri.

Tensegrità biologica: utilità e limiti del modello

La tensegrità descrive strutture nelle quali elementi in compressione e reti in tensione si stabilizzano reciprocamente. Donald Ingber ha applicato questo modello alla cellula per interpretare la distribuzione delle forze attraverso il citoscheletro. È un'immagine utile per ragionare sulla continuità meccanica e sulla capacità di cambiare forma senza perdere coerenza, purché non venga trasformata in una spiegazione universale di ogni comportamento tissutale.

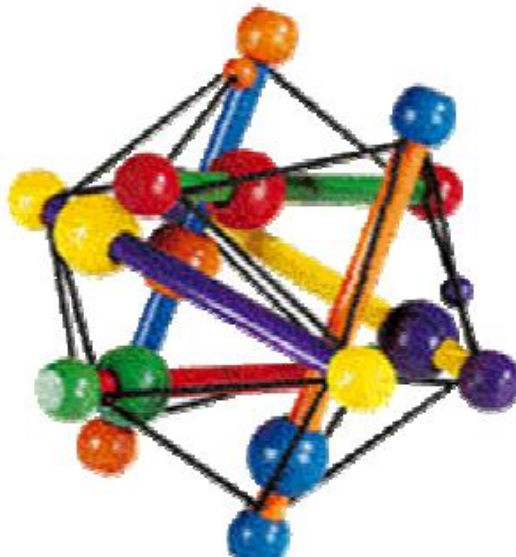


Figura 9. Modello di tensegrità utilizzato nella versione originale per rappresentare una rete auto-stabilizzata. Immagine ripresa dalla versione originale del 2007.

FERMATI UN ATTIMO - TENSEGRITÀ NON SIGNIFICA “TUTTO È COLLEGATO A TUTTO”

La tensegrità è un modello meccanico utile a determinate scale. Non dimostra però che una minima variazione locale debba produrre effetti clinicamente rilevanti in ogni parte del corpo. I tessuti dissipano energia, scivolano,

hanno comportamento viscoelastico e presentano discontinuità anatomiche e funzionali. Le connessioni meccaniche esistono; intensità e significato vanno misurati caso per caso.

Piezoelettricità e segnali elettromeccanici

Il collagene possiede proprietà piezoelettriche e l'osso può generare potenziali elettrici quando viene deformato. Nel testo del 2007 attribuivo a questo fenomeno un ruolo quasi diretto nel rimodellamento osseo; le conoscenze successive impongono un quadro più articolato. Nell'osso idratato sono ben documentati streaming potentials, flusso del liquido canalicolare, shear stress sugli osteociti, canali ionici e numerosi segnali biochimici. La piezoelettricità del collagene resta un fenomeno reale, ma non può essere assunta come spiegazione unica dell'adattamento osseo al carico.

AGGIORNAMENTO 2026

Il carico meccanico viene percepito dagli osteociti e tradotto in segnali che regolano osteoblasti e osteoclasti. La componente elettrica fa parte del fenomeno, ma oggi il rimodellamento osseo viene interpretato come il risultato di una rete di meccanismi: deformazione della matrice, flusso di fluido, shear stress, integrine, canali meccanosensibili, prostaglandine, ossido nitrico, Wnt/sclerostina e altre vie.

In sintesi

- Integrine e adesioni focali collegano MEC e citoscheletro in modo bidirezionale.
- Il nucleo e la cromatina possono rispondere alle forze attraverso il citoscheletro e il complesso LINC.
- Tensegrità e piezoelettricità sono concetti utili, ma non devono essere trasformati in spiegazioni uniche o assolute.

IV. FASCIA, MOVIMENTO E SISTEMA SENSORIALE

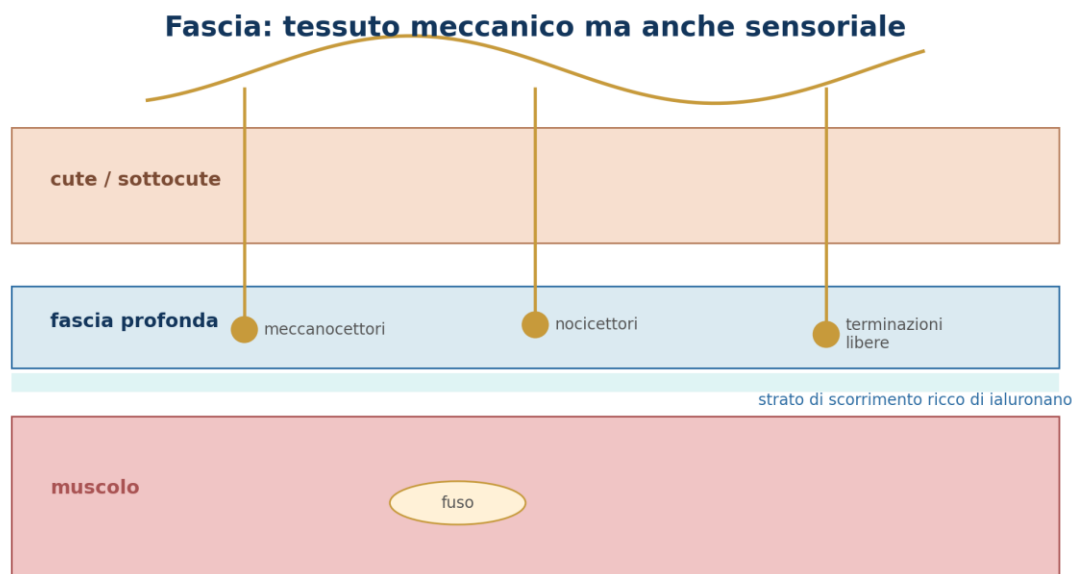
Che cosa intendiamo per fascia

Nella letteratura anatomica e clinica la parola fascia non ha sempre lo stesso significato. Le nomenclature ufficiali identificano strutture fasciali specifiche; alcuni autori usano invece l'espressione "fascial system" per descrivere un continuum di tessuti connettivi. Quest'ultima impostazione può essere utile sul piano funzionale, ma non corrisponde a una classificazione anatomica accettata in modo unanime. In queste pagine uso perciò "network fasciale" per indicare la continuità di molte strutture connettivali, senza attribuire loro lo statuto di un singolo organo.

Le fasce profonde contengono fasci di collagene orientati, elastina, fibroblasti e strati più lassi ricchi di ialuronano, importanti per lo scorrimento. L'architettura varia con la regione anatomica e con i carichi. Anche il connettivo intramuscolare - endomisio, perimisio ed epimisio - partecipa alla trasmissione della forza fra le fibre e verso le strutture circostanti. Una quota della forza muscolare può infatti viaggiare lateralmente attraverso la matrice, non soltanto lungo il tendine.

Innervazione, propriocezione e nocicezione

La fascia è innervata. Le revisioni istologiche descrivono terminazioni nervose libere e recettori distribuiti in modo diverso a seconda del tessuto e della regione. Le terminazioni nocicettive possono contribuire al dolore quando il connettivo è infiammato o sensibilizzato; altri recettori partecipano alla percezione meccanica e alla propriocezione. La densità dell'innervazione non è costante e in alcune condizioni patologiche può aumentare.



La densità e il tipo di innervazione variano fra regioni e strati; la fascia può contribuire a propriocezione e nocicezione.

Figura 10. Rappresentazione semplificata dell'innervazione fasciale e degli strati di scorrimento.

Attribuire il dolore miofasciale a una generica "fascia bloccata" è però una scorciatoia. Nocicezione, sensibilizzazione periferica e centrale, attività muscolare, sonno, stress, infiammazione e aspettative cognitive si influenzano reciprocamente. La fascia può fornire input nocicettivo; l'esperienza dolorosa viene comunque costruita dal sistema nervoso e risente del contesto complessivo della persona.

Ialuronano e scorrimento fra piani

Fra i foglietti fasciali esistono strati più lassi ricchi di ialuronano e acqua, la cui viscosità contribuisce allo scorrimento. Immobilità, infiammazione e sovraccarico possono modificare composizione, idratazione e organizzazione del microambiente e, con esse, le proprietà meccaniche. In alcune scuole si usa il termine “densificazione” per descrivere possibili alterazioni dello ialuronano e dei piani di scorrimento. Il concetto è interessante, ma meccanismi clinici e reversibilità richiedono ancora prudenza interpretativa.

Movimento, carico e adattamento della matrice

Il connettivo risponde al carico rimodellandosi. Tendini, legamenti, osso e matrice muscolare modificano sintesi, degradazione, orientamento delle fibre e cross-linking in relazione agli stimoli meccanici. Un carico troppo basso riduce il segnale anabolico e favorisce la perdita di organizzazione; un carico eccessivo, oppure mal recuperato, può produrre microdanno e infiammazione. La risposta dipende dalla dose, dalla velocità di applicazione, dalla frequenza e dal tempo concesso al recupero.

Lavoro contro resistenza, esercizio elastico, locomozione e movimenti multidirezionali inviano alla matrice segnali differenti. Non esiste una singola attività capace di “allenare tutta la fascia”. Sono più solidi due principi: varietà del movimento e progressione del carico. Lo stretching può modificare nell’immediato tolleranza, viscoelasticità e percezione della tensione; gli adattamenti strutturali richiedono invece esposizioni ripetute e tempi più lunghi.

In sintesi

- La fascia è una componente del connettivo con funzioni meccaniche e sensoriali.
- I piani ricchi di ialuronano facilitano lo scorrimento ma non spiegano da soli il dolore.
- La MEC si adatta al carico; dose e recupero determinano se lo stimolo diventa adattativo o lesivo.

V. IL CONNETTIVO NEL DIALOGO CON I GRANDI SISTEMI DI REGOLAZIONE

Sistema nervoso

Nervi periferici e vasi che li nutrono sono avvolti da matrici specializzate. Endonevrio, perinevrio ed epinevrio proteggono le fibre, contribuiscono alla barriera sangue-nervo e consentono lo scorrimento rispetto ai tessuti circostanti. La MEC del sistema nervoso centrale possiede caratteristiche particolari: è relativamente povera di collagene fibrillare nel parenchima, ma ricca di ialuronano, proteoglicani e glicoproteine. Le reti perineuronali che circondano alcuni neuroni regolano stabilità sinaptica e plasticità.

Il rapporto con il sistema nervoso procede in entrambe le direzioni. L'attività nervosa modifica tono muscolare, flusso sanguigno e comportamento motorio e cambia così le forze trasferite alla matrice. Il sistema autonomo regola vasomotricità e numerose funzioni d'organo; catecolamine e neuropeptidi possono agire su cellule stromali e immunitarie. Nello stesso tempo la MEC modifica meccanica e microambiente nei quali nervi e recettori operano.

Sistema endocrino e asse dello stress

Gli ormoni agiscono sulla matrice in modo dipendente dal tessuto. Estrogeni, androgeni, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, insulina e IGF-1 modulano fibroblasti, sintesi proteica, turnover del collagene e metabolismo. Negli organi endocrini la MEC contribuisce a organizzare polarità, vascularizzazione e nicchie cellulari. Il rapporto, quindi, non procede in una sola direzione: anche il microambiente può cambiare sensibilità e comportamento delle cellule endocrine.

Lo stress cronico può incidere sul connettivo soprattutto attraverso vie indirette che si sommano fra loro. L'attivazione protratta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema simpatico modifica glucocorticoidi, catecolamine, sonno, attività fisica, metabolismo glucidico e risposta immunitaria; questi cambiamenti possono riflettersi sulla riparazione delle ferite, sulla sintesi di collagene e sull'infiammazione. Dire semplicemente che lo stress "irrigidisce la fascia" sarebbe però improprio. Effetti e intensità dipendono dal tessuto, dalla durata dell'esposizione, dalla dose e dal contesto metabolico.

Sistema immunitario: la MEC come piattaforma di immunoregolazione

La risposta immunitaria si svolge dentro una struttura. Le cellule aderiscono, migrano, attraversano membrane basali e seguono gradienti; integrine e recettori della MEC partecipano a ciascuno di questi passaggi. I fibroblasti producono chemochine e citochine, rimodellano la matrice e possono creare nicchie capaci di trattenere o escludere specifiche popolazioni immunitarie. Nella risposta acuta questa cooperazione aiuta a contenere il danno e a riparare il tessuto. Quando diventa persistente può invece alimentare infiammazione cronica e fibrosi.

MEC, fibroblasti e immunità formano un circuito dinamico

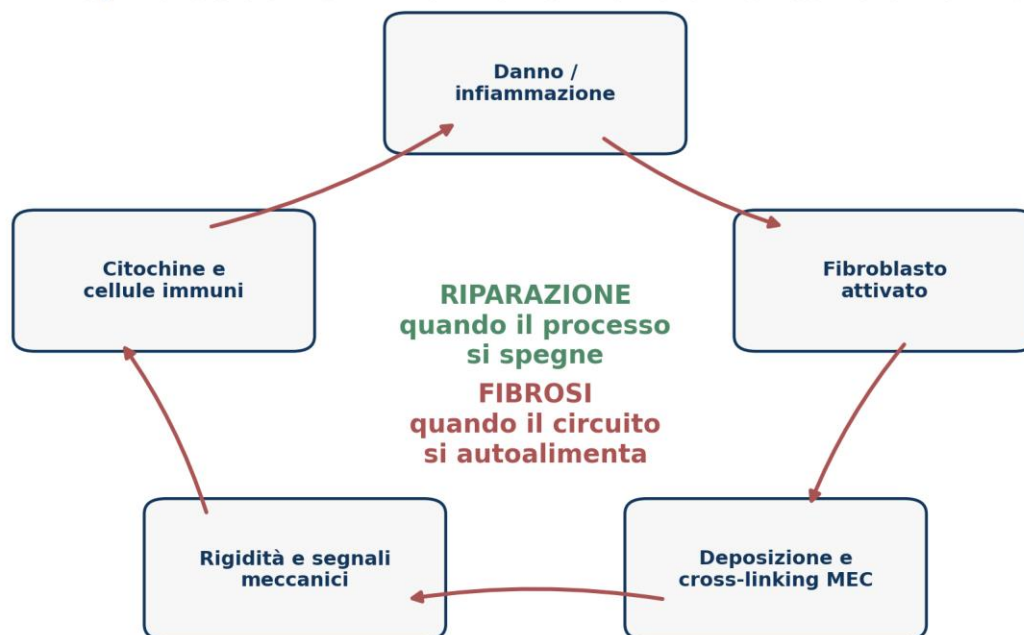


Figura 11. Circuito fra danno, cellule immunitarie, fibroblasti, deposito di matrice e rigidità.

La degradazione della MEC libera frammenti che possono agire come segnali di danno e modificare l'attività di macrofagi e altre cellule. La matrice lega inoltre citochine e fattori di crescita, alterandone disponibilità e distribuzione. Il microambiente stromale contribuisce così non soltanto all'intensità, ma anche alla durata e alla qualità della risposta immunitaria.

Microcircolo, glicocalice e linfatico

Il microcircolo collega sangue e interstizio. L'endotelio è rivestito da glicocalice, una struttura ricca di glicoproteine e proteoglicani che partecipa alla meccanopercezione dello shear stress e alla regolazione della permeabilità. Il glicocalice non coincide con la MEC interstiziale, ma le due strutture comunicano attraverso scambi di acqua, soluti e segnali.

Il sistema linfatico riporta al circolo liquidi e macromolecole che non rientrano direttamente nei capillari e trasporta cellule e antigeni verso i linfonodi. La matrice contribuisce alla resistenza opposta al flusso interstiziale e offre ancoraggi ai capillari linfatici. Movimento e contrazione muscolare facilitano la dinamica dei fluidi; il drenaggio dipende però anche dalla funzione intrinseca dei vasi linfatici e dalle pressioni locali.

Metabolismo e mitocondri

Nel 2007 il rapporto fra meccanica della matrice e metabolismo cellulare era ancora poco definito. Oggi numerosi dati mostrano che i segnali meccanici possono cambiare la programmazione metabolica. Integrine, FAK, RhoA/ROCK, YAP/TAZ e variazioni del calcio intracellulare interagiscono con AMPK, mTOR e altre vie che regolano uso dei substrati, sintesi proteica e risposta allo stress. In diversi modelli una matrice rigida si associa a programmi più glicolitici e proliferativi; l'effetto, tuttavia, non è identico in tutti i tessuti né in tutte le condizioni.

Anche i mitocondri rispondono alla meccanica. Possono cambiare dinamica, distribuzione, consumo di ossigeno e produzione di specie reattive dell'ossigeno. Il citoscheletro ne organizza trasporto e posizione, mentre segnali provenienti dalla MEC possono influenzare fissione, fusione e biogenesi. La relazione è reciproca: ATP, ROS e

metaboliti mitocondriali modificano citoscheletro, espressione genica e sintesi della matrice. Questo dialogo MEC-mitocondri è uno dei punti in cui meccanobiologia e metabolismo si incontrano in modo particolarmente evidente.

La meccanica del microambiente può modificare il metabolismo cellulare

Il legame MEC-mitocondri è mediato da reti di segnalazione; non esiste un unico "interruttore".

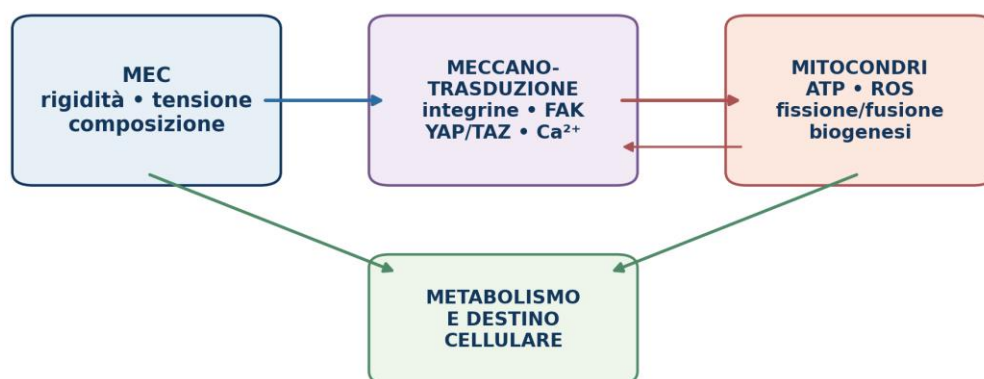


Figura 12. Interazioni bidirezionali fra matrice extracellulare, meccanotrasduzione, metabolismo e mitocondri.

FOCUS - PERCHÉ I MITOCONDRI ENTRANO NEL DISCORSO SULLA MEC

La MEC modifica il modo in cui la cellula riceve e interpreta una forza. Da qui il segnale raggiunge vie che regolano consumo energetico, sintesi proteica, equilibrio redox e destino cellulare. I mitocondri forniscono ATP per contrazione, rimodellamento del citoscheletro e sintesi della matrice e producono metaboliti capaci di influenzare enzimi ed espressione genica. I due compartimenti, quindi, non lavorano separatamente: il microambiente meccanico modifica il metabolismo e il metabolismo modifica la capacità della cellula di costruire il proprio microambiente.

In sintesi

- La MEC influenza nervi, vasi, immunità, ormoni e metabolismo attraverso meccanismi locali e bidirezionali.
- Fibroblasti e cellule immunitarie cooperano nella riparazione ma possono sostenere la fibrosi.
- Meccanotrasduzione e funzione mitocondriale rappresentano un ponte fra proprietà fisiche del tessuto e metabolismo.

VI. QUANDO IL RIMODELLAMENTO PERDE L'EQUILIBRIO

Infiammazione cronica e fibrosi

La fibrosi consiste in un accumulo eccessivo o disorganizzato di matrice capace di compromettere la funzione di un organo. Può interessare fegato, polmone, rene, cuore, cute e altri tessuti. Pur con differenze importanti fra organi, ricorre una sequenza generale: danno persistente, segnali infiammatori, attivazione fibroblastica, aumento di collagene e cross-linking, rimodellamento inefficace. Quando la matrice si irrigidisce può rafforzare la contrattilità dei miofibroblasti e mantenere attivi YAP/TAZ e TGF-beta. Si crea così un circuito che aiuta a spiegare perché il processo possa proseguire anche dopo la riduzione dello stimolo iniziale.

Fibrosi e generica "tensione fasciale" non sono sinonimi. La prima è un processo istopatologico definito, sostenuto da modificazioni cellulari e molecolari misurabili. Il movimento può migliorare funzione e capacità fisica, ma questo non equivale automaticamente a esercitare un effetto antifibrotico su un organo.

Dolore e sensibilizzazione

Un connettivo infiammato può diventare sorgente di nocicezione. Prostaglandine, bradichinina, NGF, citochine e variazioni del pH sensibilizzano le terminazioni nervose; anche la meccanica locale può aumentare l'input nocicettivo. Nel dolore persistente, però, il sistema nervoso centrale può amplificare la risposta anche quando l'entità del danno tissutale non è proporzionale alla percezione. Il connettivo entra dunque nel problema senza poter essere assunto come unico generatore del dolore cronico.

Lo stesso criterio aiuta a leggere gli effetti delle terapie manuali. Se il dolore diminuisce dopo un trattamento non possiamo concludere, per questo solo motivo, che una "aderenza" sia stata rotta meccanicamente. Possono contribuire modificazioni della sensibilità, del tono muscolare, della percezione del movimento, delle aspettative e della regolazione autonoma.

Tumore e microambiente

Già nel 2007 citavo il lavoro di Paszek e colleghi sulla rigidità della matrice e il fenotipo maligno. Da allora il campo si è ampliato molto. Nei tumori solidi i fibroblasti associati al cancro, il deposito di collagene, l'attività della lisil-ossidasi, il cross-linking e il riassetto delle fibre possono aumentare la rigidità dello stroma. Le cellule tumorali leggono questo ambiente attraverso integrine, FAK, Rho e YAP/TAZ, con conseguenze su proliferazione, migrazione e invasione.

Nel tumore contano anche stress compressivo e pressione interstiziale elevata. Possono comprimere i vasi, ridurre la perfusione, aumentare l'ipossia e ostacolare la penetrazione dei farmaci; una matrice densa può limitare anche l'ingresso di cellule immunitarie. La componente meccanica non sostituisce le alterazioni genetiche ed epigenetiche del cancro. Interagisce con esse e può contribuire sia alla progressione sia alla resistenza terapeutica.

AGGIORNAMENTO RISPETTO AL 2007

Oggi la meccanica tumorale non si esaurisce nell'idea di un "tumore più duro". Si distinguono rigidità della matrice e della singola cellula, stress solido, pressione interstiziale, orientamento delle fibre, viscosità e plasticità. Queste proprietà possono variare anche all'interno dello stesso tumore e produrre conseguenze differenti. La meccanica va quindi letta come una componente del microambiente oncologico, non come un parametro diagnostico unico e universale.

Diabete, glicazione e connettivo

L'iperglicemia cronica aumenta la formazione di AGE e modifica collagene e altre proteine a lunga vita. I cross-link rendono alcune matrici più rigide e meno facilmente degradabili; il legame degli AGE con il recettore RAGE può favorire stress ossidativo e infiammazione. Parete vascolare, rene, retina, nervi, tendini e cute sono fra i distretti nei quali questi meccanismi contribuiscono alle complicanze del diabete. La matrice conserva così, nel tempo, una parte della storia metabolica del tessuto.

Immobilità, sedentarietà e perdita di capacità tissutale

Una riduzione prolungata del carico modifica collagene, proteoglicani, orientamento delle fibre e contenuto d'acqua. Tendini e legamenti perdono capacità meccanica, il muscolo riduce massa e forza e l'osso riceve uno stimolo osteogenico minore. Sedentarietà e immobilizzazione completa non sono la stessa cosa, ma entrambe riducono, in misura diversa, varietà e intensità dei segnali meccanici. Per il connettivo il movimento è quindi anche informazione biologica, non soltanto dispendio energetico.

In sintesi

- La fibrosi è un circuito patologico fra danno, infiammazione, fibroblasti e rigidità della MEC.
- Nel cancro le proprietà meccaniche del microambiente interagiscono con biologia tumorale e risposta immunitaria.
- Iperglicemia, glicazione e immobilità possono lasciare modificazioni persistenti nella matrice.

VII. COME SOSTENERE FISIOLOGIA E ADATTABILITÀ DEL CONNETTIVO

Movimento ed esercizio

Per sostenere l'adattabilità del connettivo occorre esporre i tessuti a carichi progressivi e variabili. Tendine e osso richiedono tensioni sufficienti a produrre adattamento; cartilagine e dischi intervertebrali rispondono a cicli di carico e scarico; muscolo e fascia beneficiano della varietà di movimento. L'esercizio contro resistenza ha un ruolo particolare perché genera tensione meccanica, conserva massa muscolare e sostiene l'osso. L'attività aerobica agisce su perfusione, funzione endoteliale e metabolismo e crea un contesto favorevole anche al rimodellamento della matrice.

La progressione deve però rispettare i tempi del tessuto. Il collagene si adatta più lentamente di molti parametri neuromuscolari e un aumento troppo rapido di volume o intensità può oltrepassare la capacità di recupero. Il recupero fa parte dell'allenamento: è la fase nella quale sintesi, organizzazione e cross-linking della matrice trasformano lo stimolo in adattamento.

Nutrizione e disponibilità dei substrati

Per costruire e rimodellare la matrice servono aminoacidi, energia e micronutrienti. Un apporto proteico adeguato fornisce precursori per collagene ed enzimi; la vitamina C sostiene l'idrossilazione del collagene; rame, ferro, zinco e manganese partecipano come cofattori a diverse reazioni di sintesi, cross-linking e difesa antiossidante. Nessun nutriente, preso isolatamente, può però "rigenerare la fascia" quando bilancio energetico, attività fisica e stato metabolico restano inadeguati.

Il controllo glicemico assume un rilievo particolare nei tessuti ricchi di proteine a lunga vita. Ridurre l'esposizione cronica all'iperglicemia limita uno dei principali motori della glicazione non enzimatica. Nel complesso, un'alimentazione adeguata, ricca di alimenti poco processati, fibre, micronutrienti e fonti proteiche appropriate, offre un supporto più plausibile di protocolli costruiti attorno a una singola molecola.

Sonno, recupero e stress

Sonno e recupero influenzano ormoni, immunità, percezione del dolore e capacità di allenarsi. La privazione di sonno altera il metabolismo glucidico e la regolazione infiammatoria e può aumentare la sensibilità al dolore. La gestione dello stress va inserita nello stesso quadro, ma senza presentarla come una terapia diretta della MEC: modifica piuttosto il contesto endocrino, autonomico e comportamentale nel quale il rimodellamento tissutale avviene.

Terapie manuali, tecniche corporee e rieducazione posturale

Nella versione originale attribuito alle tecniche manuali e di rieducazione un possibile effetto di "riarmonizzazione" del connettivo. Oggi è necessario separare i meccanismi plausibili dalle conclusioni non dimostrate. Pressione e trazione deformano localmente i tessuti, spostano fluidi e generano input sensoriali; un trattamento può modificare nell'immediato rigidità percepita, ROM, tono muscolare e dolore. Esistono inoltre studi cellulari nei quali lo stiramento cambia il comportamento dei fibroblasti e della matrice. Da questi dati, tuttavia, non deriva la prova che una singola seduta possa rimodellare in modo permanente l'intero network fasciale.

La rieducazione del movimento dispone di un razionale più robusto quando modifica nel tempo esposizione al carico, coordinazione, forza, capacità aerobica e comportamento. Il risultato clinico può nascere dalla somma

di adattamenti nervosi, muscolari, connettivali e psicologici. Un approccio integrato resta coerente con la fisiologia a condizione che ogni intervento venga giudicato per la sua efficacia, non soltanto per la plausibilità teorica.

FERMATI UN ATTIMO - MECCANISMO PLAUSIBILE NON SIGNIFICA EFFICACIA CLINICA

Che i fibroblasti rispondano allo stiramento e che la MEC trasmetta forze rende plausibili alcuni meccanismi; non basta a dimostrare l'efficacia clinica di ogni tecnica manuale, strumentale o definita "energetica". La plausibilità biologica è soltanto il primo passaggio. Servono studi sull'uomo, controlli appropriati, una stima della dimensione dell'effetto e dati sulla durata del beneficio.

Segnali bioelettrici ed elettromagnetici: che cosa possiamo dire

I tessuti biologici generano segnali elettrici e rispondono a essi. Potenziali di membrana, correnti ioniche, segnali nervosi, attività cardiaca e proprietà elettromeccaniche del collagene appartengono alla fisiologia ordinaria. Alcune terapie elettromagnetiche hanno indicazioni cliniche specifiche, a esempio nella stimolazione della guarigione ossea in determinati contesti. Da questi fenomeni non si può però dedurre l'esistenza di generici circuiti energetici né attribuire efficacia a una tecnica soltanto perché utilizza il termine "energia". Ogni tecnologia richiede una valutazione propria.

Una strategia pratica

- Mantenere movimento quotidiano e ridurre i periodi prolungati di inattività.
- Allenare forza e capacità aerobica con progressione compatibile con età e condizione clinica.
- Utilizzare mobilità e stretching come strumenti, non come unica strategia di "rilascio fasciale".
- Curare sonno e recupero per sostenere adattamento, metabolismo e modulazione del dolore.
- Garantire apporto proteico e micronutrizionale adeguato e controllare i fattori metabolici che favoriscono glicazione.
- Usare terapie manuali e strumentali come possibili componenti di un programma, senza sostituire il carico progressivo quando esso è indicato.
- In presenza di patologia sistemica o dolore persistente, integrare la gestione del connettivo con la diagnosi e la terapia della causa primaria.

In sintesi

- La MEC risponde al carico nel tempo; il movimento è un segnale biologico.
- Nutrizione, metabolismo e recupero sostengono la capacità di sintesi e rimodellamento.
- Le terapie manuali possono modulare sintomi e funzione, ma non devono essere spiegate con meccanismi assoluti non dimostrati.

VIII. PSICONEURO-ENDOCRINO-CONNETTIVO-IMMUNOLOGIA: UNA CORNICE AGGIORNATA

Il network connettivale come substrato integrativo

Il nucleo della proposta formulata nel 2007 può essere conservato, ma va espresso con maggiore rigore. L'organismo non è la semplice somma di organi isolati. Segnali nervosi, ormonali, immunitari e metabolici costruiscono una comunicazione continua che si svolge sempre dentro un contesto fisico. MEC e interstizio contribuiscono a questo contesto: organizzano lo spazio, guidano il movimento di cellule e fluidi, presentano segnali e trasformano le forze in informazione biologica.

Il network connettivale possiede una caratteristica difficilmente trascurabile: è ubiquitario. Vasi, nervi, muscoli e organi sono sostenuti, delimitati o attraversati da matrici extracellulari. Continuità non significa però uniformità e non autorizza a prevedere effetti sistemici da qualunque intervento locale. Il valore del modello sta altrove: ricorda che la biologia di una cellula dipende anche dal microambiente e che la funzione di un organo risente della matrice che lo organizza.



Figura 13. Modello di tensegrità presente nella versione originale e utilizzato come metafora visiva della rete integrata. Immagine ripresa dalla versione originale del 2007.

La meccanobiologia moderna amplia questa lettura della PNEI senza sostituirla. Integrine, citoscheletro, canali meccanosensibili, nucleo e mitocondri mostrano la convergenza fra segnali fisici e chimici; fibroblasti e cellule immunitarie rendono evidente il dialogo fra struttura e difesa; interstizio e linfatico ricordano che comunicare significa anche trasportare. In questo intreccio la MEC non è un semplice sfondo, ma il luogo in cui meccanica, biochimica e metabolismo si incontrano.

Conclusione

Nel 2007 inserire il connettivo in un grande network regolativo serviva soprattutto a richiamare un fatto allora poco valorizzato: la cellula vive immersa in una matrice e la meccanica possiede significato biologico. Nel 2026 questa idea poggia su basi sperimentali molto più estese. Sappiamo che la MEC partecipa alla regolazione di adesione, migrazione, differenziazione, immunità, riparazione, metabolismo e risposta ai carichi e che le sue alterazioni entrano nei processi di fibrosi, invecchiamento, diabete e tumori.

Non serve trasformare il connettivo in una spiegazione universale per riconoscerne l'importanza. Una fisiologia che ignori il microambiente extracellulare rimane inevitabilmente incompleta. Il tessuto connettivo non è soltanto lo sfondo sul quale agiscono gli altri sistemi: partecipa alla scena biologica e cambia con essa. È dal dialogo fra cellule, matrice, fluidi, forze e segnali che emerge gran parte della sua funzione.

MESSAGGIO FINALE

La MEC dà forma ai tessuti e, soprattutto, dà contesto alle cellule. Ogni cellula interpreta ciò che accade attraverso il microambiente che la circonda. Studiare il connettivo significa quindi osservare una parte essenziale del modo in cui movimento, metabolismo, infiammazione e segnali sistemici vengono tradotti in adattamento oppure, quando l'equilibrio si perde, in malattia.

BIBLIOGRAFIA

- Ader R. Psychoneuroimmunology. Academic Press, 1981.
- Ahn AC, Grodzinsky AJ. Relevance of collagen piezoelectricity to Wolff's Law: a critical review. *Medical Engineering & Physics*. 2009;31:733-741. doi:10.1016/j.medengphy.2009.02.006.
- Altieri A, Visser GV, Buechler MB. Enter the Matrix: Fibroblast-immune cell interactions shape extracellular matrix deposition in health and disease. *F1000Research*. 2024;13:119. doi:10.12688/f1000research.143506.2.
- Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15:786-801.
- Bordoni B, Escher AR, Tobbi F, et al. Fascial Nomenclature: Update 2022. *Cureus*. 2022;14:e25904. doi:10.7759/cureus.25904.
- Chan DD, Guilak F, Sah RL, Calve S. Mechanobiology of Hyaluronan: Connecting Biomechanics and Bioactivity in Musculoskeletal Tissues. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2024;26:25-47. doi:10.1146/annurev-bioeng-073123-120541.
- Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*. 2011;474:179-183.
- Elosegui-Artola A, Andreu I, Beedle AEM, et al. Force Triggers YAP Nuclear Entry by Regulating Transport across Nuclear Pores. *Cell*. 2017;171:1397-1410.e14.
- Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*. 2006;126:677-689.
- Feng X, Cao F, Wu X, et al. Targeting extracellular matrix stiffness for cancer therapy. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1467602. doi:10.3389/fimmu.2024.1467602.
- Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science*. 2010;123:4195-4200.
- Geiger B, Spatz JP, Bershadsky AD. Environmental sensing through focal adhesions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2009;10:21-33.
- Hassan N, Greve B, Götte M. The role of ECM mechanics in cancer mechanotransduction through unraveling the molecular machinery of integrins, FAK, and YAP signaling. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2026;31:86. doi:10.1186/s11658-026-00905-z.
- Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15:802-812.
- Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome - an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012;4:a004903.
- Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 2002;110:673-687.
- Ingber DE. Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology. *Journal of Cell Science*. 2003;116:1157-1173.
- Ingber DE. The architecture of life. *Scientific American*. 1998;278:48-57.
- Kamml J, Acevedo C, Kammer DS. Advanced-Glycation Endproducts: How cross-linking properties affect the collagen fibril behavior. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2023;148:106198. doi:10.1016/j.jmbbm.2023.106198.
- Linke JA, Munn LL, Jain RK. Compressive stresses in cancer: characterization and implications for tumour progression and treatment. *Nature Reviews Cancer*. 2024;24:768-791. doi:10.1038/s41568-024-00745-z.
- Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011;3:a005058.
- Mai Z, Lin Y, Lin P, Zhao X, Cui L. Modulating extracellular matrix stiffness: a strategic approach to boost cancer immunotherapy. *Cell Death & Disease*. 2024;15:307. doi:10.1038/s41419-024-06697-4.
- Narayanasamy A, Karuppusamy PA, Gnanarajan R, et al. Mechanobiology-Driven Metabolic Reprogramming: Integrative Roles of YAP/TAZ Signaling and Extracellular Matrix Dynamics. *Cell Biology International*. 2026;50:e70180. doi:10.1002/cbin.70180.
- Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell*. 2005;8:241-254.
- Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovascular Research*. 2010;87:211-217.

- Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Developmental Biology*. 2010;341:126-140.
- Schwartz MA. Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010;2:a005066.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016;14:e1002533.
- Stecco A, Gesi M, Stecco C, Stern R. Fascial components of the myofascial pain syndrome. *Current Pain and Headache Reports*. 2013;17:352.
- Stecco C. *Functional Atlas of the Human Fascial System*. Churchill Livingstone Elsevier, 2015.
- Suarez-Rodriguez V, Fede C, Pirri C, et al. Fascial Innervation: A Systematic Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:5674. doi:10.3390/ijms23105674.
- Sun Z, Guo SS, Fässler R. Integrin-mediated mechanotransduction. *Journal of Cell Biology*. 2016;215:445-456.
- Swartz MA, Fleury ME. Interstitial flow and its effects in soft tissues. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007;9:229-256.
- Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;97:4-27.
- Wells RG, Theise ND. Interstitial Spaces: A Basolateral Source of Structure and Signals. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2026; pubblicato online il 9 giugno 2026. doi:10.1146/annurev-cellbio-111524-023144.
- Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiological Reviews*. 2012;92:1005-1060.
- Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25:886-903. doi:10.1038/s41580-024-00773-5.

Riferimento alla versione originale

Chetta G. Il Sistema connettivo e la psiconeuroendocrinoconnettivoimmunologia. Versione originale del 19 settembre 2007.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

www.giovannichetta.com