

Dott. Pierpaolo Longhin

*Matrice extracellulare e MDB*

Misurazioni condotte in vivo con il metodo della spettroscopia a Risonanza magnetica nucleare con P31 hanno rivelato, nei tumori, la presenza di vaste regioni extracellulari a pH acido, mentre il pH intracellulare si mantiene in un range che va da neutro ad alcalino.

Nell'interstizio tumorale vi è una ridotta capacità tamponante e in combinazione con l'insufficiente perfusione neoplastica si giunge all'acidificazione come risposta all'aumentata secrezione di acido lattico.

I bicarbonato sotto forma di sali di Sodio o Potassio possono selettivamente riportare il pH verso l'alcalinità con minori effetti sul pH del tessuto normale.

È stato dimostrato che il trattamento con Bicarbonato di Na è in grado di ridurre, eliminare e spesso invertire il gradiente di pH del plasmalemma in vari tumori sperimentali.

Ho notato in un personale studio condotto su tutti i pazienti neoplastici giunti alla mia osservazione una elevata incidenza di uno stato di acidosi latente.

Questa condizione legata ad un pH acido a livello della matrice extracellulare porta tra l'altro, attraverso l'ossidazione di gruppi SH, all'attivazione di numerosi sistemi enzimatici quali proteasi, fosfolipasi, etc. Proteasi inibitori, Na, K AtpAsi ed altri enzimi, come pure il TNF subiscono una importante perdita di attività.

Lo stress ossidativo apre la via alla multimorbilità. I radicali possono provocare danni diretti al genoma e con multipli meccanismi aumento della proliferazione cellulare.

Siccome nella massa tumorale prevale un pH acido mentre i fattori XIII e l'ATIII come pure l'inattivatore del C1 funzionano meglio a pH neutro o basico, la concentrazione di tali fattori deve aumentare notevolmente per ottenere una adeguata demarcazione della massa neoplastica con la fibrina.

L'ATIII per esempio sviluppa la massima attività per la trombina e il fattore Xa a pH 8.6

In condizione di acidosi è disturbata anche l'attività dell'Eparina, la quale si lega a proteine estranee al sistema della coagulazione con conseguente aumento del pericolo di coagulazione intravascolare.

A pH acido inoltre le molecole di eparansolfato assumono una configurazione allungata in modo da offrire un maggior numero di siti a carica negativa e quindi elevata capacità di legare i cationi.

In conclusione, l'aumento di radicali acidi causa alterazioni strutturali dei proteoglicani e dei glucosaminoglican (GAGS) della matrice.

Da notare che, in condizioni di normalità, la loro configurazione più ricurva permette un maggior rilascio di cationi come ioni Ca e Na e quindi una maggior disponibilità per i meccanismi di depolarizzazione della cellula.

I macrofagi e le cellule Killer che hanno, fra l'altro, il compito di fagocitare questi radicali acidi vanno incontro ad una riduzione di attività, in quanto sono in grado di fosforilare solo con meccanismo ossidativo: la strada verso l'espansione neoplastica e le metastasi è aperta.

Una siffatta situazione di matrice non permette più una corretta comunicazione intercellulare e spesso neppure un corretto effetto farmacologico da parte di numerose molecole.

Molti chemioterapici dotati di un PKa superiore a 8 riducono la loro efficacia in presenza di Ph tissutali acidi. Parlo di molecole come la doxorubicina, la daunorubicina, i derivati della vinca, il mitoxantrone, etc.

È mia convinzione, supportata da primi risultati positivi, che trattando preventivamente il terreno della MEC, per es. correggendo l'acidosi ma non solo, si ottengano maggiori risposte positive anche dalla MDB.