

## MATRICE EXTRACELLULARE E PH

### Lezione Magistrale

#### Mantenere l'equilibrio del sistema tampone delle matrici.

*La cosiddetta "dieta alcalina" non esiste. Possono esistere alimenti che rilasciano ceneri più o meno acide. Ciò che accade in laboratorio, è tuttavia difficilmente replicabile nel sistema complesso dell'organismo umano.*

*Conosciamo gli acidi e le basi sin dal 1884, da Svante Arrhenius. Secondo tale teoria un acido è una sostanza che in soluzione acquosa libera ioni idrone ( $H^+$ ), una base è una sostanza che in soluzione acquosa libera ioni idrossido. Successivamente nel 1923 Gilbert Newton Lewis (teoria acido-base di Lewis) postulò che un acido è una sostanza capace di accettare un doppietto elettronico da un'altra specie chimica; una base è una sostanza capace di donare un doppietto elettronico a un'altra specie chimica.*

*Oggi sappiamo che a livello endocellulare, questo continuo e costante "scambio" di particelle, legato ad un modello atomico ad orbitali, consiste, in ultima analisi, a fenomeni di ossido-riduzione. È dunque obsoleto e scientificamente inesatto parlare di "acidi e basi", terminologia che deve necessariamente essere sostituita da sostanze ossidanti e riducenti. Possiamo quindi parlare a pieno titolo di "Redoxomica".*

**Definiamo dunque la dieta non come "alcalina", ma altresì "riducente", o meglio "anti stress-elettrofilo".**

Tutto inizia nel secolo scorso con Otto Warburg postulò che le masse tumorali fossero acide a causa del tasso "incredibile" con cui producevano acido lattico (Warburg, 1956): nasce per la prima volta il concetto di "Acidemia della MEC". Successivamente, misurazioni effettuate in numerosi tumori solidi tramite microelettrodi hanno confermato tale ipotesi (Wike-Holey et al., 1984; Raghunand et al. 1999). Fra le altre cose, il grading acido si correla ad una minore efficacia non solo per l'efficacia di farmaci come i chemioterapici ed in particolar modo quelli debolmente basici (es. doxorubicina), giacché essi hanno difficoltà ad entrare nelle cellule relativamente alcaline e vengono in parte sequestrati dalle matrici acide peritumorali, ma l'ambiente acido sequestra anche metalli pesanti (Roos, 1978; Taylor et al., 1991). L'incremento dell'acidemia extracellulare e dell'alcalinizzazione endocellulare comporta, in ultima analisi, un'alterazione di tutta una serie di processi pH correlati, come la glicolisi, la sintesi, trascrizione e riparazione del DNA, nonché compromette generalmente la stabilità genetica, aumentando la competitività e capacità di crescita delle cellule neoplastiche rispetto alle cellule sane. (Stern et al., 1999; Stubbs et al., 2000).

Il microambiente tumorale è caratterizzato inoltre da una marcata deplezione di ossigeno (ipossia), nonché da alti livelli di lattato e di acidosi extracellulare (che da ora in poi chiameremo acidemia, ben diversa dall'acidosi che conosciamo dell'equilibrio presente nel sangue) (Frassetto et al., 1996). Questi cambiamenti sono causati da una combinazione di fattori: scarsa perfusione tissutale, proliferazione incontrollata e una disregolazione metabolica endocellulare. (Chen et al., 2009). I livelli più marcati di anormalità riguardano in primo luogo il metabolismo del glucosio. In condizioni fisiologiche, il piruvato prodotto al termine della glicolisi anaerobia viene ulteriormente processato nel ciclo di Krebs, con successiva fosforilazione ossidativa; tuttavia in condizione di ipossia, esso viene fermentato ad acido lattico; ne consegue che più sono le molecole di glucosio utilizzate, più acido lattico viene generato ed immesso nel tessuto connettivo o matrice extracellulare. Ciò spiega perché i tessuti di un portatore di tumore siano più acidi del normale; si aggiunge inoltre

il fatto che i chemioterapici, sebbene ben indirizzati ed utilizzati per il loro meccanismo d'azione, inducano un danno cellulare con produzione ulteriore di radicali acidi: questo processo porta gradualmente ad uno stato latente di acidemia connettivale, incrementandone il grading.

Quando, per mancanza di informazioni adeguate o per golosità, tale paziente dovesse inoltre cibarsi di alimenti che lasciano ceneri acide, (es. pasta e pane fatti con farina bianca, dolci industriali, latte vaccino e derivati, carne rossa, acqua acida, etc.), il suo livello di acidemia aumenterà ulteriormente; in alcuni cibi, inoltre, vi sono micronutrienti come IGF1 o profiline che rappresentano una ghiottoneria per le cellule cancerose; non tutti sono a conoscenza di come questi alimenti, sebbene molto noti e comuni, siano un vero e proprio alleato della cellula tumorale e pertanto vadano tassativamente esclusi dall'alimentazione. Importante è considerare inoltre il tessuto adiposo in quanto produttore di citochine, le quali promuovono la crescita della cellula tumorale; spesso invece accade che il soggetto mangi di più pensando di sopperire all'astenia generale indotta dalla chemioterapia.

In un famoso lavoro del 1995, vengono studiati 40 pazienti affetti da neoplasia, di differenti istotipi, sedi e dimensioni: il lavoro evidenzia che i pazienti sviluppano tutti un'acidosi intracellulare generalizzata, che può essere modificata con l'utilizzo di alimenti e alcalinizzanti con il risultato di ridurre la degenerazione cellulare. (Davydova *et al.*, 1995)

In ogni caso, sebbene la situazione sia per molti aspetti ancora controversa, è certo che il pH extracellulare dei tumori solidi maligni sia spostato verso il basso (pH 6.5 – 6.9 contro un range di 7.2 – 7.5 del tessuto sano) (Griffiths, 1991), a causa della massiva esportazione di acido nella matrice extracellulare da parte del tumore stesso, e che acidificando le cellule tumorali si incrementa il loro tasso di metastatizzazione (Rofstad *et al.*, 2006). Queste osservazioni hanno portato alla cosiddetta "ipotesi di aggressività acido-mediata", in cui le molecole acide tumore-derivate, ne promuovono l'aggressività e la capacità di metastatizzare. E' significativo che negli ultimissimi anni comincino a delinearsi nuovi *test genetici prognostici* (farmacogenomica), che si basano sulla capacità genotipica di preferire più o meno un metabolismo di tipo anaerobico-lattacido (Chen *et al.*, 2009).

A questo proposito è interessante considerare il lavoro del gruppo americano dell'Arizona Cancer Center, in cui i ricercatori hanno dimostrato, in vitro e soprattutto *in vivo*, risultati interessantissimi nel trattamento di tumore mammario metastatico: attraverso somministrazioni di **NaHCO<sub>3</sub> per via orale**, si sono riscontrate, insieme ad un innalzamento del pHe tumorale ma non di quello dei tessuti sani, riduzioni del tasso di metastatizzazione spontanea e del tasso di infiltrazione linfonodale. **I ricercatori concludono che, sebbene molti meccanismi siano ancora da capire, bassi pHe sono correlati al rilascio di catepsina B attiva, una importante proteasi coinvolta nei processi di rimodellamento delle matrici.**

E' noto comunque ormai da moltissimi anni, che un pHe basso e una *condizione di ipossia*, influenzano enormemente l'efficacia delle terapie antitumorali: l'ipossia conferisce infatti *radio resistenza*; il gradiente acido extracellulare può conferire invece *chemio resistenza*. La dinamica delle vescicole acide intracellulari è implicata sia nella chemio resistenza fisiologica che biochimica; l'ipossia rientra probabilmente in un efficace meccanismo di difesa della cellula cancerosa per mantenere l'iperacidità. (Tannock and Rotin, 1989). Il Prof. Jeff Evelhoch (Detroit, USA) ha rilevato che il fisiologico gradiente elettrochimico di membrana è spesso invertito nelle cellule cancerose; fa notare inoltre quanto sia importante regolare il pH extra ed endocellulare nel potenziamento di due trattamenti come la *radioterapia* e l'*ipertermia*.

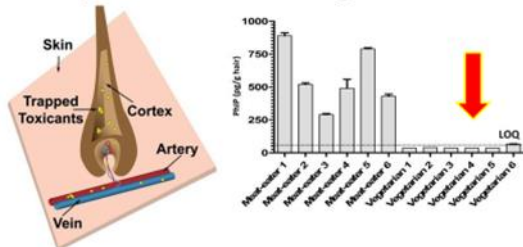
**Combattere l'acidemia per interferire con la fitness delle cellule cancerose è una nuova strategia che alcuni ricercatori stanno sperimentando con trials internazionali.** Sono cinque oggi i trials clinici, di nostra conoscenza presentati al Primo Simposio Internazionale presso L'Istituto Superiore di Sanità il 27/09/2010. "L'obiettivo – spiega il dott. Stefano Fais, del Dipartimento del Farmaco, è quello di colpire il target molecolare che causa il tumore, per evitare gli effetti collaterali

frequenti nelle terapie tradizionali utilizzando inibitori della pompa protonica per inibire la crescita della massa tumorale”. Questi studi sono partiti dalla considerazione che l’acidità è una caratteristica del microambiente tumorale tanto che le cellule normali ai livelli di acidità nei quali normalmente cresce il tumore, muoiono. Queste condizioni si creano progressivamente durante la crescita della massa, con un iniziale accumulo di acido lattico, dovuto al metabolismo anaerobico, e la successiva selezione di cellule che per sopportare l’incremento dell’acidità fanno iperfunzionare delle pompe cellulari che eliminano protoni all’esterno della cellula. “I risultati sono estremamente incoraggianti – conclude Fais – ma devono essere confermati su un numero più ampio di pazienti”.

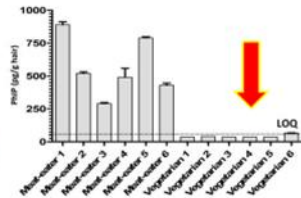
Anche nel trattare l’acidemia bisogna fare molta attenzione, e ricordarsi di partire sempre dalla fisiologia cellulare, che, nel caso specifico è regolata da ben precisi cicli e *ritmi*. Il collagene e le matrici extracellulari infatti, sono soggette ad una variazione di fase da sol a gel nel corso della giornata, dove al mattino prevalgono i fenomeni catabolici e di infiammazione acida, successivamente insorge la fase ricostruttiva. È d’uopo quindi utilizzare miscele di carbonati e bicarbonati per aumentare l’alcalemia esclusivamente nelle ore pomeridiane. Infatti lo stress ossidativo con la *conseguente acidemia* è assolutamente necessario durante le fasi di aggressione con i chemioterapici per rendere più efficace i trattamenti. Non è sempre corretto dunque, alcalinizzare. Il ripristino del fisiologico ritmo circadiano è di fondamentale importanza, poiché dalle secrezioni pulsatili della ghiandola pineale dipende in gran parte il rilascio degli altri ormoni. Inoltre un cibo, un nutraceutico, così come un farmaco (nel caso specifico un antitumorale) possono agire o venire assorbiti in maniera diversa a seconda dello stato di fase delle matrici extracellulari.

In generale anche i Metalli, molecole elettrofile instabili - “Cationi” – in una matrice “acidemica” interagiscono con i siti attivi degli enzimi, come gruppi -OH, -SH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, causandone la perdita o riduzione della funzionalità; possono inoltre sostituirsi ai metalli nutrizionali. Il piombo può infatti sostituire il ferro nella ferritina intestinale; può inoltre sostituire il calcio in tutti quegli enzimi o quelle proteine che vengono attivati dal calcio. I siti d’azione possono variare a seconda delle affinità tra metallo e proteine, proprietà condizionata dall’ambiente elettrofilo. In fisiologia vegetale per ridurre il danno da metalli tossici si verifica una reazione che viene chiamata complessazione (chelazione). La complessazione può avvenire sia con gruppi S-H (fitochelatine), sia come reazione ionica tra metalli es: selenio e Mercurio (Selenito di Mercurio, idrosolubile). Abbiamo osservato che la complessazione dei minerali è una modalità per disintossicare il nostro organismo da metalli tossici, in soggetti che mantenevano una dieta vegana e/o vegetariana, anche se le concentrazioni dei metalli tossici erano notevolmente più basse nei soggetti vegan “significativamente meno inquinati”, nonostante che molti di loro avessero scelto la nutrizione vegan solo in età adulta. Abbiamo, altresì, osservato che **integrando minerali alcalini per un periodo di tre mesi come potassio, sodio, cloro, selenio, boro, molibdeno, aumenta la capacità emuntoriale dei tossici.**

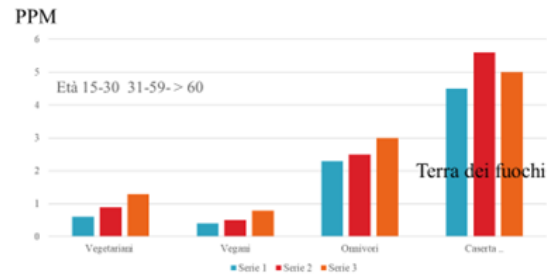
### Accumulo di PhIP Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) c nei capelli di onnivori e vegetariani.



Chem Res Toxicol. 2011.  
Metabolism and biomarkers of heterocyclic aromatic amines in molecular epidemiology studies: lessons learned from aromatic amines.  
Turesky RJ1, Le Marchand L.



### ACCUMULO DI METALLI TOSSICI NEI CAPELLI



DDClinic Institute of Medical Biology, Caserta, Italia.

Per concludere per il momento ci limitiamo a constatare come l'uniformità dei risultati nelle più diverse situazioni geografiche porti ad un'unica constatazione possibile: la dieta vegan è uno dei più potenti strumenti esistenti per limitare il proprio contatto con i veleni della società industriale.

**Dr. Andrea Del Buono**  
**Medico-Chirurgo**  
**Specialista in Medicina Preventiva**  
**Nutrigenomica e Farmacogenomica**  
**Presidente DDclinic Foundation**

#### Bibliografia

- Arguin H, Sánchez M, Bray GA, Lovejoy JC, Peters JC, Jandacek RJ, Chaput JP, Tremblay A. Impact of adopting a vegan diet or an olestra supplementation on plasma organochlorine concentrations: results from two pilot studies. *Br J Nutr.* 2010 May;103(10):1433-41. Epub 2009 Dec 24.
- Borghesi N, Corsolini S, Leonards P, Brandsma S, de Boer J, Focardi S. Polybrominated diphenyl ether contamination levels in fish from the Antarctic and the Mediterranean Sea. *Chemosphere.* 2009 Oct;77(5):693-8. Epub 2009 Aug 18.
- Chen HL, Su HJ, Lee CC. Patterns of serum PCDD/Fs affected by vegetarian regime and consumption of local food for residents living near municipal waste incinerators from Taiwan. *Environ Int.* 2006 Jul;32(5):650-5. Epub 2006 Apr 17.
- Dickman MD, Leung CK, Leong MK. Hong Kong male subfertility links to mercury in human hair and fish. *Sci Total Environ.* 1998 Jun 18;214:165-74.
- Dórea JG, Vegetarian diets and exposure to organochlorine pollutants, lead, and mercury, *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 80, No. 1, 237-238, July 2004
- Michael Greger MD, *Latest in Clinical Nutrition 2008-2010*, Humane Society

- Hergenrather J, Hlady G, Wallace B, Savage E. Pollutants in breast milk of vegetarians. *N Engl J Med.* 1981 Mar 26;304(13):792.
- Kunisue T, Johnson-Restrepo B, Hilker DR, Aldous KM, Kannan K. Polychlorinated naphthalenes in human adipose tissue from New York, USA. *Environ Pollut.* 2009 Mar;157(3):910-5. Epub 2008 Dec 11.
- Lorber M, Patterson D, Huwe J, Kahn H. Evaluation of background exposures of Americans to dioxin-like compounds in the 1990s and the 2000s. *Chemosphere.* 2009 Oct;77(5):640-51. Epub 2009 Sep 4.
- Norén K. Levels of organochlorine contaminants in human milk in relation to the dietary habits of the mothers. *Acta Paediatr Scand.* 1983 Nov;72(6):811-6.
- Food Safety and Inspection Service (Risk Assessment Division, Office of Public Health Science), United States Department of Agriculture. DIOXIN 08 Survey: Dioxins and Dioxin-Like Compounds in the U.S. Domestic Meat and Poultry Supply. October 2009
- Rogan WJ, Bagniewska A, Damstra T. Pollutants in breast milk. *N Engl J Med.* 1980 Jun 26;302(26):1450-3.
- Sanders TA, Reddy S. The influence of a vegetarian diet on the fatty acid composition of human milk and the essential fatty acid status of the infant. *J Pediatr.* 1992 Apr;120(4 Pt 2):S71-7.
- Schecter A, Harris TR, Shah N, Musumba A, Pöpke O. Brominated flame retardants in US food. *Mol Nutr Food Res.* 2008 Feb;52(2):266
- Shaw SD, Berger ML, Brenner D, Carpenter DO, Tao L, Hong CS, Kannan K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in farmed and wild salmon marketed in the Northeastern United States. *Chemosphere.* 2008 Apr;71(8):1422-31. Epub 2008 Mar 7.
- Srikumar TS, Johansson GK, Ockerman PA, Gustafsson JA, Akesson B. Trace element status in healthy subjects switching from a mixed to a lactovegetarian diet for 12 mo. *Am J Clin Nutr.* 1992 Apr;55(4):885-90.
- José G Dórea. Vegetarian diets and exposure to organochlorine pollutants, lead, and mercury. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 80, No. 1, 237-238, July 2004
- Michael Greger MD, Vegans “Significantly Less Polluted”, [VegSource.org](http://VegSource.org)
- Reed Mangels, Virginia Messina, Mark Messina. *The Dietitian’s Guide to Vegetarian Diets: Issues and Applications*, Jones & Bartlett Learning; 3 edition (September 24, 2010)