

Il Metodo Di Bella

Ringrazio gli organizzatori di questo riuscito convegno e l'amico Prof. Lissoni, storico alleato in tante battaglie per la libertà del medico dal sempre più avvilente asservimento al potere politico burocratico, emanazione di quello economico finanziario. Il MDB rappresenta un cambio traumatico di concezioni terapeutiche e mentalità cliniche convenzionali, acquisite consolidate tradizionalmente, abitudinarmente impiegate, non per quei successi che non possono dare perché fondamentalmente irrazionali e pertanto inefficaci, né per l'inaccettabile tossicità, ma per varie cause:

1. L'assenza, fino alla comparsa del MDB, di valide alternative razionali, che potessero sostituirle per maggiore efficacia e minore tossicità.
2. Una certa forma di inerzia mentale che porta ad appiattirsi su concezioni terapeutiche protocollate, ripetitive, standardizzate, abituarie, anche se arcaiche, superate, ingessate nei loro schematismi, difese contro ogni logica ed evidenza. Riesce difficile comprendere e accettare questa sorta di conservatorismo medico-scientifico, in quanto nei tumori solidi, tranne rare eccezioni, il fallimento regolare e sistematico e le drammatiche sofferenze che questi inutili trattamenti infliggono ai malcapitati, malgrado siano quotidianamente evidenti sotto gli occhi di chi somministra queste terapie, non hanno ancora provocato ripensamenti critici né la consapevolezza dell'assoluta necessità di ricercare e attuare percorsi terapeutici totalmente difforni e innovativi.
3. L'influenza determinante di gigantesche multinazionali.

Vi ringrazio di avermi dato voce perché più sono ampie e documentate le conferme scientifiche della terapia Di Bella, maggiori sono le censure e le intimidazioni verso i medici che la praticano o l'approvano. Digitando nella massima banca dati medico scientifica www.pubmed.gov "somatostatin or octreotide (analog) in cancer therapy" si evidenziano 24.000 pubblicazioni a conferma del suo potente e atossico effetto antitumorale. Malgrado una conferma di questa portata questo essenziale componente del MDB di cui il Prof Di Bella ha l'assoluta e incontestabile priorità d'impiego antineoplastico, non viene impiegata nella cura dei tumori, se non in rare eccezioni. La mancata valorizzazione di questa e altre molecole antitumorali del MDB ampiamente confermate in letteratura come Melatonina, Retinoidi, Vit.D3 ecc... evidenzia una chiara e grave frattura tra dato scientifico e clinico-terapeutico, tanto facilmente verificabile, quanto eticamente imperdonabile e scientificamente insostenibile. Questa carenza terapeutica, insieme all'elevato effetto mutageno, la grave tossicità, la depressione immunitaria indotte dalla chemio, spiega i gravi limiti delle attuali terapie mediche oncologiche, ferme malgrado statistici funambolismi e mediatici trionfalismi, ad un 29% di sopravvivenza a 5 anni (M.A. Richards, D.E. Stockson e AA (BMJ 2000;320:895 –898), non ottenuta dalla chemio, ma da chirurgia + radioterapia + chemio. Non è dato da alcuna statistica sui tumori solidi estrapolare la sopravvivenza per la sola chemio, con cui il MDB si confronta.

Ciclo dopo ciclo, per l'elevato effetto mutageno dei chemioterapici, la selezione naturale agisce sulla variazione genetica conferendo un vantaggio evolutivo al fenotipo neoplastico. Il continuo incremento di queste mutazioni chemioindotte, sommato alla naturale attitudine mutagena del fenogenotipo neoplastico, conferisce ovviamente alla cellula tumorale un vantaggio in termini evolutivi e proliferativi, che viene trattenuto dalla selezione, producendo ceppi sempre più resistenti, fino alla refrattarietà, proliferativi, invasivi che colonizzano con crescente facilità, un organismo sempre più debilitato dalla chemio, che ne ha sovvertito strutture e funzioni vitali. Dove non arriva la chirurgia, nei tumori che hanno superato le possibilità chirurgiche, emergono chiare le reali possibilità della chemio. Infatti la logica conseguenza della selezione chemioindotta di cellule sempre più aggressive in un organismo sempre più debilitato, non

può che essere la frequente, anche se non ammessa, disseminazione neoplastica incontrollabile, che frequentemente dopo variabili periodi, conclude dopo illusoria e temporanea riduzione volumetrica tumorale, i cicli chemioterapici. L'oncologia, a fronte delle migliaia di pubblicazioni oggi reperibili a conferma della attività antiblastica di ogni componente del MDB, e del reciproco potenziamento sinergico, non può moralmente e razionalmente giustificare l'ostinazione a fare della chemioterapia il fulcro, l'asse portante della terapia del cancro, e a rifiutare un esame attento, profondo, e soprattutto non prevenuto delle basi scientifiche del MDB. Dalla comparsa del MDB esistono due tipi di oncologia: una tradizionale citotossica-citoriduttiva, che con Lissoni possiamo definire cancerocentrica, che rivolge e concentra l'attenzione diagnostica e terapeutica sul tumore, per la quale il paziente è semplicemente il portatore occasionale del suo tumore. Il trattamento non può conseguentemente che essere la distruzione di quell'aggregato cellulare definito tumore, non delle cause che ne hanno consentito e prodotto l'insorgenza, la proliferazione e la potenziale ripresa e metastatizzazione. Questo limite riduttivo dell'oncologia tradizionale pertanto, non interviene sulle cause del sovvertimento dell'omeostasi antiblastica e sui suoi molteplici e complessi meccanismi differenzianti, citoregolatori, apoptotici, immunologici. Non preserva l'integrità delle membrane cellulari, nucleari, del citosol, del cariosol dai processi ossidativi, dai radicali liberi, non contempla e ignora la necessità e la possibilità di intervenire sui potenziali di membrana cellulare e pertanto sui canali ionici, e conseguentemente sulla dinamica dell'espressione e funzionalità recettoriale, ingessate in una visione statica e cristallizzata, malgrado il dato acquisito di una continua modulazione di queste vitali e basilari strutture biologiche (vedi relazione del Prof Di Bella al Congresso Internazionale di Amburgo sulla MLT del 27/8/98 "Cytocalasina B influence on megakaryocyte patch-clamp", e la Sua pubblicazione sul Medical Science 2002;8(12):BR527-531 "Melatonin effects on megakaryocyte membrane patch-clamp-outward K+Current"). La nuova oncologia biologica, fisiologica, del Prof Di Bella può essere definita antropocentrica nel senso scientifico, filosofico, medico, etico e cristiano del termine. Considera e cura il portatore del tumore, non il tumore come entità estrapolata da un'inscindibile unità biologica psicofisica e spirituale, secondo un pensiero scientificamente inconsistente ed eticamente aberrante, frutto di una condizione culturale obsoleta a volte inconscia, che rallenta e ostacola l'accettazione delle chiare evidenze scientifiche del Metodo Di Bella (MDB) e il loro impiego clinico terapeutico.

Il Metodo Di Bella, si propone la modulazione negativa o positiva di fattori endo ed esoergonici, considerando il tumore come la conseguenza cronica di questa atassia quantitativa, nel momento in cui da episodica diventa costitutiva. Di molti di questi endo ed eso ergoni, sappiamo già tanto da poterli impiegare per utili fini, essendo più che sufficiente la sperimentazione già fatta, che ha valore di acquisizione scientifica definitiva.

Se il tumore è crescita, se la crescita è regolata da questi fattori, è ozioso chiedere un protocollo a conferma. Il MDB nasce da acquisizioni saldamente scientifiche, da verità cioè definitivamente acquisite dalla Scienza Ufficiale.

Questi concetti sono così stati sinteticamente enunciati dal Prof Di Bella nel corso di una Sua relazione congressuale:

“Essere essenziale più che l'inattuabile ed immaginaria uccisione di tutti gli elementi neoplastici, la realizzazione di tutte le condizioni note, possibili e atte a ostacolarne lo sviluppo. L'essenziale sta nell'attivare tutti gli inibitori dei noti fattori di crescita alle dosi e con tempestività e tempi opportuni. Il protocollo MDB è nato in questa atmosfera, quella della vita e non dell'intossicazione e morte delle cellule, metodo che asseconda o esalta le reazioni vitali, senza ricercare con precisione statistica le dosi più opportune per uccidere. Il tumore è deviazione dalla vita normale, per cui occorre portare le reazioni deviate alla norma, attraverso l'esaltazione di tutti quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita normale”.

Secondo una visione documentata da una serie crescente e significativa di conferme, la cellula tumorale, caratterizzata da una frequenza di mutazioni crescente, segue nella sua progressione un programma di sopravvivenza predefinito

ereditato dai batteri, (cui è stato trasferito dagli eucarioti) definito da Radman “SOS”, represso nella cellula sana, al quale essa accede in condizione di stress acuto.

(Radman SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis. Basic Life Sci. 1975;5A:355-67. Review).

Questo programma di sopravvivenza, dà avvio a un percorso predefinito che consente alla cellula divenuta neoplastica di adattarsi con grande rapidità ed efficacia alle condizioni avverse con una progressione modulata da un meccanismo evolutivo predeterminato.

Il paradigma ancora dominante e i canoni ufficiali dell'oncologia, non hanno ancora recepito questo essenziale aspetto dell'evoluzione neoplastica, ormai necessario per una comprensione della biologia oncologica e per dare una lettura in termini evolutivisti della progressione della malattia tumorale. I protagonisti dell'evoluzione in realtà sono la selezione naturale e la variazione genetica. La selezione naturale agisce sulla variazione genetica conferendo un vantaggio evolutivo a fenotipi e genotipi che meglio si sono adattati all'ambiente.

La fonte della diversità genetica è la mutazione nelle sequenze del DNA, e la mutazione è un fenomeno per definizione totalmente casuale, integralmente gestito dal caso.

Quindi nell'ambito dell'evoluzione, in cui agiscono le mutazioni e la selezione naturale, è chiaro che tutto viene pilotato dal caso.

Naturalmente anche il cancro segue questa prassi evolutiva, e sicuramente è un processo di evoluzione somatica totalmente pilotato dal caso, che porta alla carcinogenesi. Nell'uomo essa è un processo genetico, la cui dinamica è regolata dall'interazione fra mutazione, selezione e i meccanismi di omestasi antiblastica dell'organizzazione tissutale, propria degli organismi complessi pluricellulari superiori e ovviamente ad essi limitata. L'evoluzione di una cellula verso la malignità ha inizio con una o più mutazioni casuali, queste mutazioni conferiscono ovviamente alla cellula un vantaggio in termini proliferativi e dunque vengono in qualche modo trattenuti dalla selezione.

Quindi la lettura attuale della malattia tumorale è in termini evolutivi.

In medicina siamo partiti dallo studio degli organi, per passare a quello dei tessuti, della cellula, degli organuli sub e intracellulari, per giungere alla biologia molecolare. L'insieme di quei complessi, vari, mutevoli fenomeni che definiamo vita trascenderà sempre la nostra possibilità di comprensione. Alcune reazioni avvengono nel citosol, nel cariosol o sulla membrana cellulare in un milionesimo di secondo, creando le premesse o l'inibizione di successive reazioni o modulandole nel tempo. In queste infinitesimali frazioni i limiti tra energia e materia risultano labili e indefiniti. Dalla biologia molecolare, attraverso una biologia atomica, e successivamente quantistica, dovremo superare gli attuali schematismi e categorie mentali, per giungere a percepire qualche cosa dell'essenza profonda e degli intimi meccanismi della vita.

La materia che compone l'universo muta in base all'entità, concentrazione e natura dell'energia che la anima, di cui non conosciamo razionalmente origine ed essenza ma modalità e velocità di reazioni con cui agisce. Queste reazioni possono essere convenzionalmente positive o negative e dall'entità nel tempo di queste reazioni si ha l'equilibrio organico, che oscilla entro margini ristretti. Esso è rivolto a mantenere costante il rapporto tra composizione materiale e contenuto energetico. Ogni mutamento ha un aspetto materiale, biochimico e biofisico che interagiscono. Le cellule e gli organuli che contengono, rappresentano la sede in cui avvengono le reazioni, cioè i cambiamenti materiali della sostanza vivente. Dall'equilibrio di queste reazioni positive e negative origina quella situazione di stabilità che è condizione ed aspetto essenziale della vita, considerando che ogni cambiamento della materia vivente non può prescindere da un adeguamento dello stato energetico. Solo minime variazioni quantitative di produzione, assorbimento, cioè elaborazione del terreno biologico e del suo corrispettivo energetico, sono compatibili con la vita, cioè le reazioni

devono procedere per passaggi graduali di entità minima materiali-energetici, reciprocamente compensati nel tempo. Per l'estrema gradualità di queste reazioni apparentemente nulla è cambiato perché si è realizzato con equivalenza materiale-energetica di costruzione e distruzione, di produzione e assorbimento di energia e materia. Ciò si realizza se la materia trasformata è di entità minima, con trasmutazione attraverso gradi ugualmente minimi. Questo continuo divenire, per le eccezionali finalità cui tende, deve essere modulato e graduato con estrema finezza, e nelle sue linee essenziali sarebbe impossibile senza le vitamine il cui fine è il condizionamento e la regolazione di quell'equilibrio materia-energia su cui poggia la vita.

La piena conoscenza delle vitamine equivale alla conoscenza dei più fini equilibri e dei rapporti energia-materia e di tutti i riflessi sull'attività vitale. Se questa è l'essenza della vita se ne comprende il peso determinante nelle deviazioni tumorali dalla vita fisiologica. La conoscenza della composizione chimica, della formazione, della localizzazione all'interno della cellula, del momento del loro intervento, della regolazione e dell'entità della loro attività, consente di cogliere l'essenza della vita fisiologica e di correggere le sue deviazioni patologiche, perciò dal suo ruolo originario biochimico-vitale, la vitaminologia è assurta a quello terapeutico razionale essenziale, sia nella prevenzione, che nella cura di varie patologie. Pertanto la conoscenza approfondita dei meccanismi regolatori della vita normale, fisiologica, consente la predisposizione di contromisure efficaci per evitare deviazioni incompatibili con la salute e con la vita per un periodo indefinito. Teoricamente la vitaminologia consentirebbe di prevedere una durata impensabile della vita attiva, perfettamente adattabile a tutte le contingenze.

Le vitamine, biologico catalizzatore tra energia e materia, consentono quella situazione di stabilità, irrinunciabile caratteristica e basilare condizione su cui poggia la vita, che nasce dall'interazione di tre realtà: il tempo, lo spazio e un terzo elemento, che potremmo indifferentemente definire lo stato energetico della materia, o lo stato materiale dell'energia, entità unica pertanto in due momenti, fasi, aspetti ontologici diversi. Parafrasando la biologia potremmo definire energia e materia due fenotipi intercambiabili di un unico genotipo. Questa è l'essenza della vita.

Essa è un continuo ciclo, un'ininterrotta reciproca trasmutazione di energia in materia e viceversa nello spazio nell'ordine di tempo. Per quale motivo la cellula tumorale prevale? Perché riesce a sfruttare questo equilibrio a suo vantaggio? Consentitemi una banale similitudine: se paragonate la cellula tumorale ad un motore, il suo rendimento è nettamente più elevato della cellula fisiologica, per la capacità di assimilare, trasformare e utilizzare una quantità moltiplicata di energia rispetto alla cellula normale. L'inversione del rapporto metabolico a vantaggio della cellula sana non può che necessariamente essere l'obiettivo razionale di un'oncoterapia causale.

La cellula somatica colpita da danni chimicofisici o da agenti patogeni, in prima battuta cerca di riparare il DNA, se impossibilitata, ha altre due alternative:

- 1) Mette in atto un meccanismo di autodistruzione, l'apoptosi, che attiva da sé, ma col determinante concorso delle cellule limitrofe, dei sistemi distrettuali di controllo e difesa APUD, DNES e dell'omeostasi sistemica antiblastica. Anche su questo punto è franata l'attuale concezione cancerocentrica oncologica che unicamente sulle popolazioni cellulari tumorali focalizza tutta la diagnostica e terapia, ignorando l'assoluta e ovvia necessità di preservare e potenziare trofismo e funzionalità di organi, parenchimi e tessuti, determinanti per l'efficienza della risposta antiblastica. L'attuale impostazione terapeutica citotossica non solo non persegue il potenziamento, ma al contrario gravemente degrada l'ambiente in cui vivono le cellule, le membrane basali, su cui poggiano la matrice extracellulare con tutta la materia vivente extracellulare e le sue fondamentali proprietà differenzianti e di opposizione al superamento delle naturali barriere che contengono la mobilità, migrazione ed espansione tumorale. L'attuale concezione cancerocentrica con terapie citolitiche, inattiva a volte irreversibilmente quelle vitali strutture e funzioni che al contrario

il MDB preserva ed esalta opponendole al tumore per realizzare le condizioni idonee al prevalere della vita fisiologica su quella tumorale.

2) Alternativo all'apoptosi è lo sblocco del sistema di sopravvivenza articolato su 20 geni, che lo scopritore Radman ha battezzato sistema SOS, represso nella cellula sana, al quale essa accede in condizione di stress acuto. Pertanto i due attori fondamentali sono il gene LexA, e il gene RecA, con le relative proteine.

(Radman SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis. *Basic Life Sci.* 1975;5A:355-67. Review) Le ricerche di Radman furono considerate e valorizzate da Israel (Israele L *J Theor Biol.* 1996 Feb 21;178(4):375-80. Tumour Progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms?)

(Israele L *Ann Med Interne (Paris)*. 1996; 147 (6) : 387 - 8. Cancer as a survival program of individual cells inherited from prokaryotes, conserved but repressed in cells from higher organisms and unveiled by environmental aggressions) e i riflessi clinico-scientifici furono magistralmente esposti dal Prof Fabio Truc al primo congresso della SIBOR-MDB. (Bologna, 8 e 9 maggio 2004)

Il gene LexA è un repressore trascrizionale, mentre il gene RecA è invece un regolatore positivo. Rimando alle pubblicazioni citate per approfondimenti.

In condizioni di stabilità il programma di sopravvivenza SOS non è attivo, è represso dal gene LexA. Il sistema SOS comprende circa una ventina di geni e quindi quando il DNA viene danneggiato o comunque la sopravvivenza della cellula è in pericolo, la proteina LexA viene inattivata dalla produzione di un'altra proteina, la RecA, con attivazione dei geni; si rimane pertanto in una cornice darwinista. Sicuramente questo programma è stato messo a punto da mutazioni casuali, selezionate favorevolmente e trattenute dalla cellula che ha accesso a questa informazione in condizioni particolari. Esso avvia a una continua e crescente serie di mutazioni. Ciò significa che la cellula tumorale di oggi ha sviluppato, rispetto alle precedenti generazioni neoplastiche, sistemi maggiormente efficienti di opposizione alle misure e possibilità di cui dispone l'organismo e che la medicina può attuare. Ad ogni mutazione-selezione, la cellula neoplastica incrementa resistenza, aggressività, indice proliferativo, mobilità, invasività. Se in un primo momento esprime molecole di membrana mascheranti rispetto a macrofagi, ed elementi immunitari cellulari, in un secondo tempo acquisisce la capacità di individuarli ed eliminarli. Anche su questo è franata l'attuale concezione dell'oncologia, che considera ancora casuali queste mutazioni. Non c'è nulla di casuale in un tumore. La cellula tumorale segue un criterio di una logica assoluta, matematica. Seleziona esclusivamente i vantaggi, recita invariabilmente e fedelmente un copione con un'evoluzione prevedibilissima. Mutazione dopo mutazione conosciamo il suo percorso. L'espressione di Cesare "Illico e immediate" evidenzia perfettamente con quale tempestività e immediatezza agire perchè la biologia neoplastica non prevalga sulla fisiologica. Meno mutazioni-selezioni ha effettuato la cellula tumorali, maggiori sono le probabilità di eradicarla.

Quando avete distrutto con la chemio quell'aggregato di cellule che definiamo tumore estrapolandolo da quell'unità biologica, psicofisica che citavo, cosa avete fatto? Avete eliminato una serie di cellule. E la causa? La causa l'avete eliminata? No. La causa non solo persiste ma l'avete esasperata. Per due motivi. Perché con la chemio avete degradato e debilitato tutte le strutture portanti dell'organismo, creando contemporaneamente, un altissimo effetto mutageno. Se la cellula tumorale ha una sua frequenza di mutazioni, con la terapia citolitica l'elevate a livello esponenziale. Questo è un dato documentato innegabile e indiscutibile. L'altissimo effetto mutageno citotossico è tale che già in alcuni Paesi del Nord Europa è stato osservato un incremento statisticamente significativo della frequenza di malformazioni fetali nei nati da infermiere che assistono i malati di cancro chemioterattati. Basta soltanto il contatto dell'infermiere che inserisce in vena la flebo, vuota gli escrementi, rigoverna il letto del paziente in chemioterapia, per indurre effetti mutageni. Fino

adesso un'attenta regia ha pianificato un ermetico blocco dell'informazione simile a quello sulle evidenze scientifiche e le conferme cliniche del MDB, censurando queste inquietanti verità che, se conosciute, potrebbero innescare imprevedibili ed esplosive reazioni. Se considerate la storia militare, la tattica e strategia incomincerete a comprendere come dovete razionalmente impostare la strategia terapeutica nella guerra ad un nemico così micidiale. Quando si è sotto attacco, sotto bombardamento, cos'è la prima cosa da fare? Se in guerra piovono granate, cercate un rifugio, vi scavate una buca ove ripararvi e da cui organizzare il contrattacco. Quando l'uomo è sotto attacco del tumore, la prima cosa da fare è quella di ripararsi, quella di aumentare le difese, quella di scavarsi questo rifugio. Come?

Utilizzando esoergoni come retinoidi, Vit E, Vit D3, Vit C ecc..., neurotrasmettitori come la Melatonina, le sole sostanze fisiologiche bifasiche per il loro potere di esaltare funzionalità e trofismo di cellule, tessuti e parenchimi sani, nello stesso momento in cui deprimono e inibiscono la progressione e vitalità delle popolazioni neoplastiche. Si tratta di molecole che con meccanismi diversi esercitano effetti spettacolari in quantità esigue.

L'essenza della sostanza viva sta nel suo continuo divenire causato da fenomeni intrinseci autoregolati, solo in parte condizionati o modificati dal mondo esterno. Gli esoergoni e neurotrasmettitori sono catalizzatori fisiologici fra energia e materia. Per quale motivo? Perché i retinoidi consentono di trasportare l'energia dove serve. Il primo punto in cui il retinoide agisce è la retina, da cui queste molecole hanno tratto il nome. I coni e bastoncelli, fotorecettori retinici contenenti un retinoide sotto forma aldeidica di vitamina A, il retinale, sono un primario, anche se non unico, mezzo di collegamento dell'uomo con il mondo esterno, ricevono energia luminosa, che i retinoidi convertono in energia chimica dando avvio ad una reazione e al ciclo di Wald.

I retinoidi differiscono per la funzione chimica terminale, che può essere alcolica nell'Axeroftolo o Vit A, acida nell'Ac Retinoico, aldeidica nel retinale. Il betacarotene è una grande molecola apolare con 40 atomi di carbonio e 56 di idrogeno dal peso molecolare elevato. Per quale motivo questo precursore di tutti gli altri retinoidi è fondamentale per la vita? Gli atomi di carbonio del betacarotene legati ai radicali metilici CH₃, collegandosi per mezzo di una quantità di legami insaturi, costituiscono la catena di collegamento fra i due anelli aromatici betaiononici. Dall'apertura di questi doppi legami si libera quella spettacolare quantità di energia finalizzata sia alla crescita che all'ordine della crescita, che richiede un elevatissimo dispendio energetico, non inferiore a quello della crescita stessa. Questo altissimo costo energetico dell'ordine fisiologico della crescita e cioè della differenziazione, non è altro che il determinante tributo energetico dei retinoidi alla differenziazione stessa, fulcro dell'omeostasi antitumorale e pertanto basilare e insostituibile obiettivo di ogni prevenzione e terapia antitumorale scientifica. Il suo perseguimento e conservazione deve rappresentare l'obiettivo primario di ogni oncoterapia razionale basata sulla fisiologia e le scienze esatte. Il retinoide vitamina A è la vitamina della crescita. Ma attenzione, questo è il punto critico che vi sto per dire: la crescita ordinata, finalizzata, programmata. La cosa stupenda di queste molecole è l'attività bifasica. Essi insieme alla melatonina, la vitamina D₃, i derivati solforati degli amminozuccheri, gli acidi grassi essenziali omega tre ed esoergoni idrosolubili come la C, agiscono opponendosi alla progressiva involuzione indifferenziata, potenziando al tempo stesso la cellula sana. I mezzi per combattere il tumore ce li ha dati Dio, non li hanno dati le multinazionali. Quando inserite molecole apolari come l'alfatocoferolo (Vit E) e il betacarotene tra i fosfolipidi di una membrana cellulare, la stabilizzate preservandola da danni ossidativi e radicali liberi. Cosa fa la chemio? Destabilizza la membrana cellulare sovvertendone i potenziali e pertanto l'espressione e la funzionalità recettoriali con meccanismo citotossico diretto e indiretto mediante l'aspirazione dei processi ossidativi col conseguente altissimo picco di radicali liberi. In un centomilionesimo di secondo i radicali liberi possono rompere legami, creare nuove molecole, sovvertire membrane cellulari, alterarne i potenziali di superficie e pertanto i canali ionici, la permeabilità e gli scambi. In presenza dei dosaggi di vit E e retinoidi previsti dal MDB, in pratica reazioni ossidative e radicali liberi non hanno la possibilità di agire.

Ma cos'è la membrana cellulare? È una difesa, un filtro vitale attraverso cui transita tutto dall'interno della cellula all'esterno e viceversa, recepisce e analizza gli stimoli e i condizionamenti dall'esterno all'interno e viceversa, comunica, emette e riceve impulsi e segnali. Ottimizzarla, renderla efficiente, vuol dire rendere la cellula capace di difendersi in condizioni ottimali, potenziarla al massimo, darle tutta l'energia che le serve.

La molecola di betacarotene può agire una prima volta come tale e prima di scindersi in 2 molecole di Vit A e/o Ac. retinoico, esercita una documentata azione differenziante, antiproliferativa e proapoptica sulle cellule tumorali danneggiandole per l'incremento della concentrazione intracellulare dei processi di perossidasi lipidica, migliorando l'efficienza delle cellule sane attraverso l'incremento intracellulare di glutatione.

Queste sostanze come agiscono? Agiscono su recettori di membrana. Sono stati individuati tre tipi di recettori: RAR alfa, beta, gamma. Cosa fanno questi recettori? Potenziano il trofismo della cellula sana e ne favoriscono la crescita, bloccando al tempo stesso la riproduzione anomala cancerogena attraverso una catena di reazioni, dalla membrana al nucleo con blocco del ciclo cellulare nettamente più potente per l'attivazione del RAR beta, la cui delezione cromosomica, favorendo l'insorgenza del cancro ne documenta l'elevata potenzialità antiblastica.

I 3 retinoidi MDB non agiscono unicamente sulla membrana, ma estendono l'attività antitumorale al nucleo, dove sono stati individuati i recettori RXR con capacità inibente il ciclo cellulare. Vi parlo di dati di fatto, documentati e verificabili, ma non utilizzati nei tumori solidi.

Questi recettori RXR sono sinergici e potenziati dai recettori MEL 1 della melatonina, e VDR della vitamina D₃. La contemporanea e sinergica attivazione recettoriale, propria della multiterapia Di Bella, non induce un effetto sommatorio, ma fattoriale. Il livello esponenziale di questa risposta terapeutica è l'unico che può contrapporsi alla crescita esponenziale delle cellule tumorali. Queste potenti e atossiche molecole biologiche, come MLT, D₃, Vit E, C, ecc..., oltre ai retinoidi, mettono le cellule normali in condizione di difendersi e contrattaccare le cellule tumorali con meccanismi antiossidanti, antiradicali liberi, differenzianti, citostatici, apoptotici, antiproliferativi, antiangiogenetici, antimetastatici. La cellula tumorale cambia in continuazione, diventa sempre più aggressiva. Ogni volta che muta prende le distanze dalla sua forma, struttura e funzione originaria. Perdere la differenziazione vuol dire avere un atteggiamento sempre più egoistico, non fare più nessuna funzione utile per l'organismo. La vitamina E svolge un ruolo fondamentale per bloccare i radicali liberi e stabilizzare i potenziali di membrana. Tutta l'ossidazione, e la catena respiratoria passano dalla vitamina E come dalla vitamina C. È noto il ruolo vitale della catena respiratoria nell'equilibrio biologico, negli scambi, nel trofismo, nell'immunità contro agenti infettivi e cellule tumorali, in sintesi nell'omeostasi antitumorale e anti infettiva. Più precoce è la terapia, maggiore è l'effetto, più differenziate la cellula tumorale, meglio la controllate.

Essa è proteiforme. Non so se ricordate in mitologia l'Idra di Lerna. Tagliate una testa ne spunta un'altra, altre due. All'Idra neoplastica non dovete dare tempo, né tregua tempore spaziale, la dovete assediare da tutti i lati, contemporaneamente. Questa strategia è realizzabile associando l'impiego degli esoergoni differenzianti del MDB alla sottrazione dei fattori di crescita attuata dalla somatostatina e inibitori prolattinici: Bromocriptina e/o Cabergolina.

Sulla superficie della cellula tumorale è stata evidenziata una espressione di recettori per l'ormone della crescita o smatotropo (GH) moltiplicata rispetto alla cellula sana. L'ormone della crescita (il cui antitodo è la somatostatina), attiva un'intera costellazione di altri fattori di crescita altamente mitogeni (induttori di proliferazione neoplastica), come il vascolare VEGF, responsabile della angiogenesi tumorale e pertanto della crescita e disseminazione tumorale, di quello epidermico EGF ecc. C'è un lavoro interessantissimo di Lincoln (Histochem cell biol 1998) che documenta un rapporto addirittura dose-dipendente tra espressione recettoriale del GH e malignità, aggressività, proliferazione della cellula tumorale. Pertanto la cosa più ovvia è inibire con la somatostatina il GH, potente induttore tumorale, che le

cellule neoplastiche, per la documentata e molto superiore espressione recettoriale, assimilano in dose esponenziale rispetto alle sane. L'oncologia guarda ancora ai recettori della somatostatina per valutarne l'impiego ignorando il dato fondamentale del peso determinante dei recettori del GH su cui poggia tutta la capacità di espansione e proliferazione tumorale. Altri fattori di crescita come quello epidermico EGF, svolgono un ruolo nella cancerogenesi, ma secondario rispetto al GH e al IGF1, prodotto dal fegato per induzione da parte del GH. Il fenotipo neoplastico può, in certe situazioni, arrivare ad esprimere recettori per il fattore di crescita GH fino a 500 volte di più rispetto alla cellula normale, con relativa proliferazione esponenziale. La cosa più ovvia è impedire che la cellula tumorale utilizzi questi fattori di crescita. Come? Il mezzo l'ha dato, anche in questo caso, Dio, non le multinazionali. L'antidoto naturale, biologico, fisiologico, non del solo GH, ma di tutti i fattori di crescita, è la somatostatina, nelle sue varietà di otto, quattordici o ventotto aminoacidi. Cosa fa la somatostatina? Attua non una, ma una quantità di azioni antitumorali, che accenno brevemente, estesamente riportate nel volume che ho scritto "Il Metodo Di Bella", oppure nel portale ufficiale del MDB www.metododibella.org.

Ce n'è una che gli oncologi considerano indiretta, invece è la più diretta di questo mondo, o meglio ancora, non la considerano neanche, perché sono ancora fermi alla azione recettoriale della somatostatina. Loro ritengono ancora che in assenza di recettori la somatostatina non funzioni. Non hanno considerato l'elemento più ovvio e importante: il GH e la costellazione satellite di fattori di crescita rappresentano il carburante delle cellule tumorali. Allo stadio iniziale della cellula tumorale, un cancro "in situ" limitato a pochi millimetri può crescere solo e unicamente sviluppando la sua rete di vasi (angiogenesi), con cui prolifera, migra, si diffonde, invade, metastatizza. L'angiogenesi è vitale per la crescita tumorale, che senza una rete di vasi sanguigni che ne assicuri l'apporto logistico e lo smaltimento dei cataboliti, non procede di un millimetro, non fa un passo e finisce per atrofizzarsi e andare in apoptosi. Senza angiogenesi per una vita intera un cancro rimane inaccessibile alla diagnosi, inattivo e inoffensivo.

La crescita delle popolazioni neoplastiche è condizionata dall'asse mitogeno GH-IGF1 e dalla disponibilità di altri fattori di crescita, tra cui principalmente il VEGF, ma anche FGF, TGF, PDGF HGF, concorrono ad creare l'angiogenesi neoplastica. Attenzione: sono tutti sotto il controllo della somatostatina o analoghi. Se intervenite tempestivamente mediante la somatostatina bloccate l'incremento di GH, dei fattori satelliti GH-dipendenti, regolando negativamente angiogenesi, crescita e disseminazione neoplastica.

Nel libro reperibile sul sito www.metododibella.org ho riportato oltre duemila voci bibliografiche sull'efficacia antitumorale del MDB, centinaia riguardano il blocco dei vari fattori di crescita e dell'angiogenesi da parte della somatostatina. Recita il Vangelo che il peggior cieco è chi non vuole vedere, il peggior sordo chi non vuole sentire. Questa massima spiega la posizione ufficiale e istituzionale in riferimento al MDB. Le basi logiche, razionali, scientifiche del MDB sono di un'evidenza solare. Un concetto riduttivo che vincola l'efficacia della somatostatina alla presenza di recettori è completamente vanificato. È stato dimostrato che la somatostatina agisce magnificamente bene in totale assenza dei recettori, sempre comunque individuati nei vasi peritumorali. Nel Sarcoma di Kaposi, per esempio, la crescita tumorale viene bloccata dalla somatostatina in totale assenza di recettori, così come nel Condrosarcoma di Swarm, totalmente mancante di recettori somatostatini, la crescita è totalmente bloccata dalla somatostatina. La somatostatina inibisce i fattori di crescita conosciuti, impedisce alla cellula tumorale non solo di utilizzare il GH ma tutti i fattori di crescita satelliti collegati.

Cosa fanno adesso? Adesso usano i farmaci "intelligenti", come se un oggetto, una cosa, fosse intelligente. Intelligente è il modo di usarli. Ci sono arrivati con il leggerissimo ritardo di quaranta anni rispetto al Prof. Di Bella, che attuò la prima terapia recettoriale, e già nel 1960 fece pubblicare ai Suoi allievi tesi di laurea sui fattori di crescita. Adesso, 40 anni dopo Di Bella, accennano goffamente a qualche ingenuo tentativo di terapia recettoriale, ma ancora con una

visione riduttiva e limitata, penalizzata dalle complicazioni e tossicità a volte gravi o letali degli anticorpi monoclonali impiegati.

Quando attuano la terapia recettoriale con anticorpi monoclonali su quali strutture intervengono? Sul recettore del fattore epidermico di crescita EGFR, o su quello vascolare VEGFR. Ma quando voi bloccate uno solo delle decine di fattori di crescita responsabili dello sviluppo tumorale, trascurando di inibire i più potenti e decisivi, rappresentati dall'asse Ormone della crescita (GH) – Somatomedina (IGF1), cosa avete ottenuto? Quale logica sostiene questa linea terapeutica?

Quando agite sui recettori del fattore di crescita epidermico EGFR e/o di quello vascolare VEGF e le relative proteine di membrana, tutti espressi sulla superficie cellulare, dopo che la chemio ha cancellato i recettori o sovvertito funzionalità e potenziali, che risposta potete ottenere? La chemio ha compromesso in varia misura la risposta, sempre ammesso che tutta la catena di trasduzione del segnale recettoriale dalla membrana al nucleo sia integra.

La tossicità degli anticorpi monoclonali nasce dal fatto che bloccano un'intera famiglia di geni, in quanto alle proteine G recettoriali di membrana sono collegate molteplici famiglie di geni, con funzioni vitali, che vengono inibite in blocco per poter intervenire sul solo responsabile dell'effetto mitotico, il VEGFR, oppure il EGFR. Per bloccare il VEGFR, responsabile dell'angiogenesi si interviene negativamente anche su tutta una serie di geni della stessa famiglia, attivati dallo stesso recettore, responsabili del trofismo, protidosintesi e ricambio cellulare dell'apparato gastroenterico, provocando addirittura emorragie acute da perforazioni dello stomaco e dell'intestino, non rare e a volte letale complicazione di questi anticorpi monoclonali, che dopo spettacolari annunci di eccezionali progressi terapeutici si sono in effetti rivelati in grado di prolungare al massimo di pochi mesi la sopravvivenza penalizzando questi modesti risultati con la citata tossicità.

La MLT, indolo della pineale, ormai definita agente oncostatico fisiologico e cronobiologico (Panzer Bartsch, Kvetnoi, Blask) con picco notturno, svolge un numero elevato di funzioni vitali, è una molecola ubiquitaria, multifunzionale, che per il basso peso molecolare diffonde facilmente nei liquidi organici e tessuti, intervenendo sull'immunità, il trofismo, la crasi ematica e dinamica midollare, la differenziazione, la proliferazione cellulare, con effetti antidegenerativi sull'endotelio vascolare e sul sistema nervoso. Contiene decisamente la cachessia neoplastica, il decadimento, l'anoressia degli ammalati terminali neoplastici, prolungando la sopravvivenza (Lissoni). Dispone ubiquitariamente gli esteri fosforici AMP, ADP, ATP, base energetica primaria e condizione indispensabile per la realizzazione del primo e fisiologico meccanismo di difesa antitumorale, l'apoptosi.

Con la MLT siamo agli inizi di un nuovo capitolo della fisiologia del sistema nervoso, che prospetta la realizzazione di un dato evento come la risultante fattoriale di diverse serie di fattori. Fra questi non la MLT nella sua staticità molecolare, bensì nel suo dinamismo chimico, esercita un ruolo, che limitato prevalentemente al sistema serotonergico, può raggiungere estrema complessità e fine adattamento attraverso il sistema APUD piastrinico, il DNES, e interferire in funzione antiblastica nell'etiopatogenesi e nell'evoluzione dei tumori.

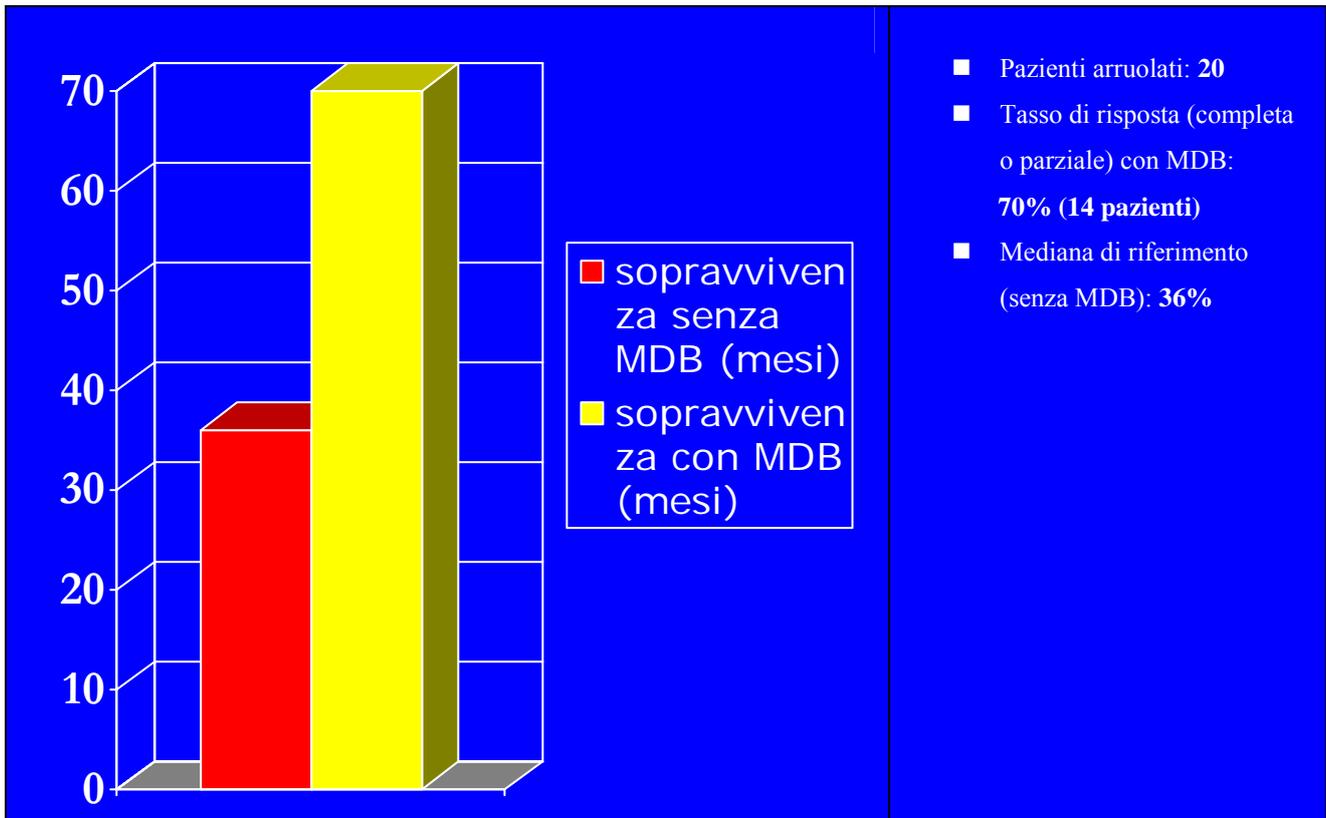
In base a questi dati documentati e verificabili, il MDB è esattamente l'opposto di quelle che si definiscono "cure alternative", nel senso comunemente attribuito al termine, in quanto il Metodo Di Bella è esclusivamente basato sull'integrazione di tutte le scienze esatte con la fisiologia e la clinica.

Vi invito a riflettere su questi concetti. e vi ringrazio.

Giuseppe Di Bella

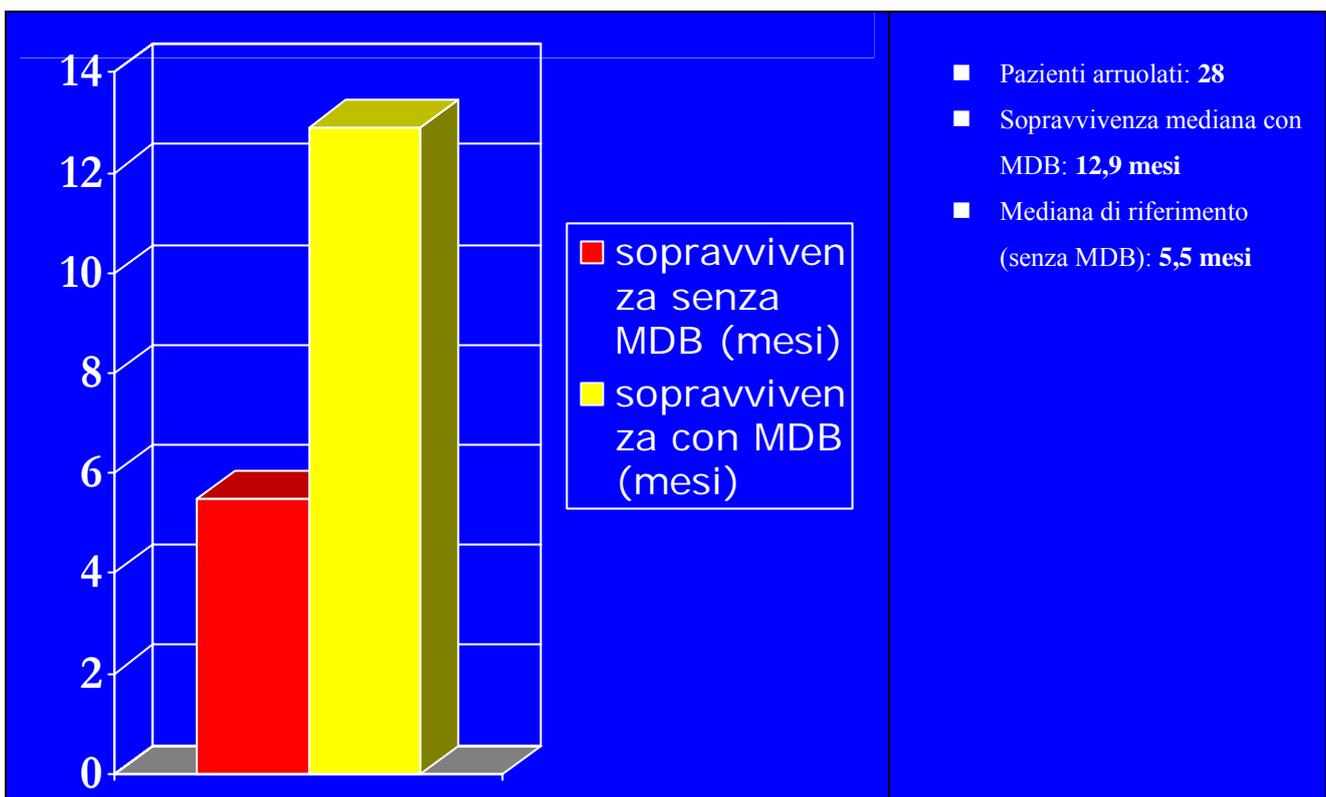
Per i riscontri bibliografici consultare il portale scientifico ufficiale del MDB
www.metododibella.org

Linfomi Non-Hodgkin basso grado stadio avanzato
(pubblicato su *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*)



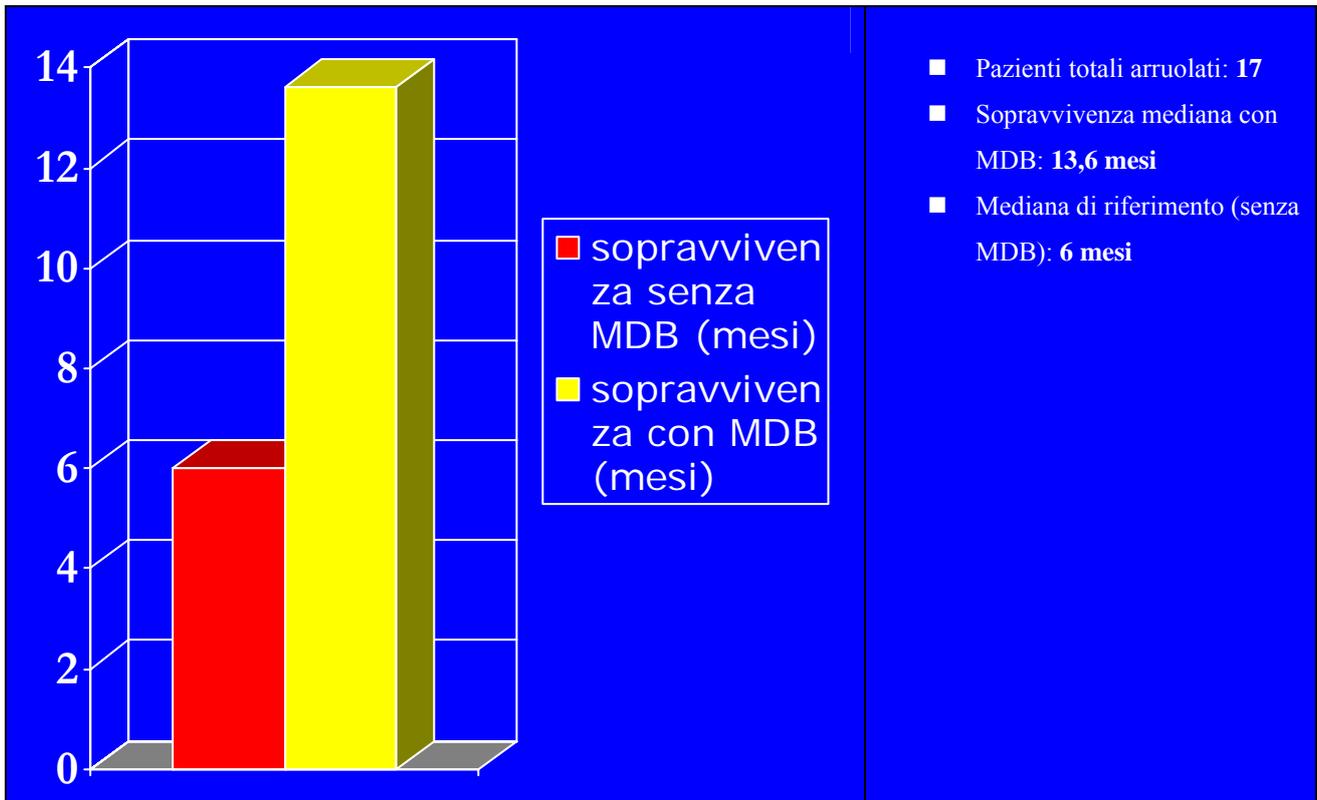
Cancro del polmone non a piccole cellule metastatico

basso performance status trattato con MDB, non inquinato da pregressa chemio
(Pubblicato nel Febbraio 2006 su *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*)



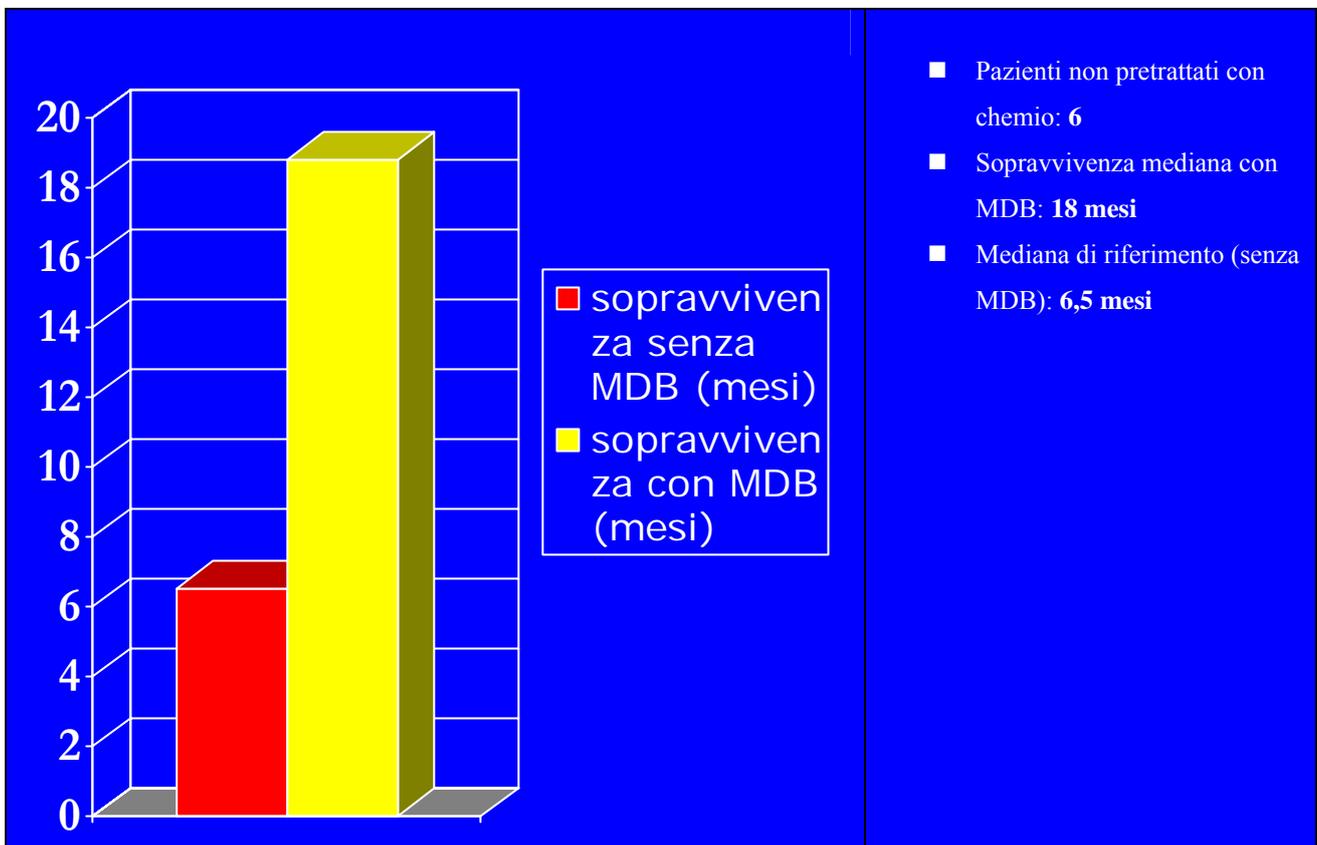
2° congresso nazionale MDB

Carcinoma esocrino del pancreas metastatico con MDB



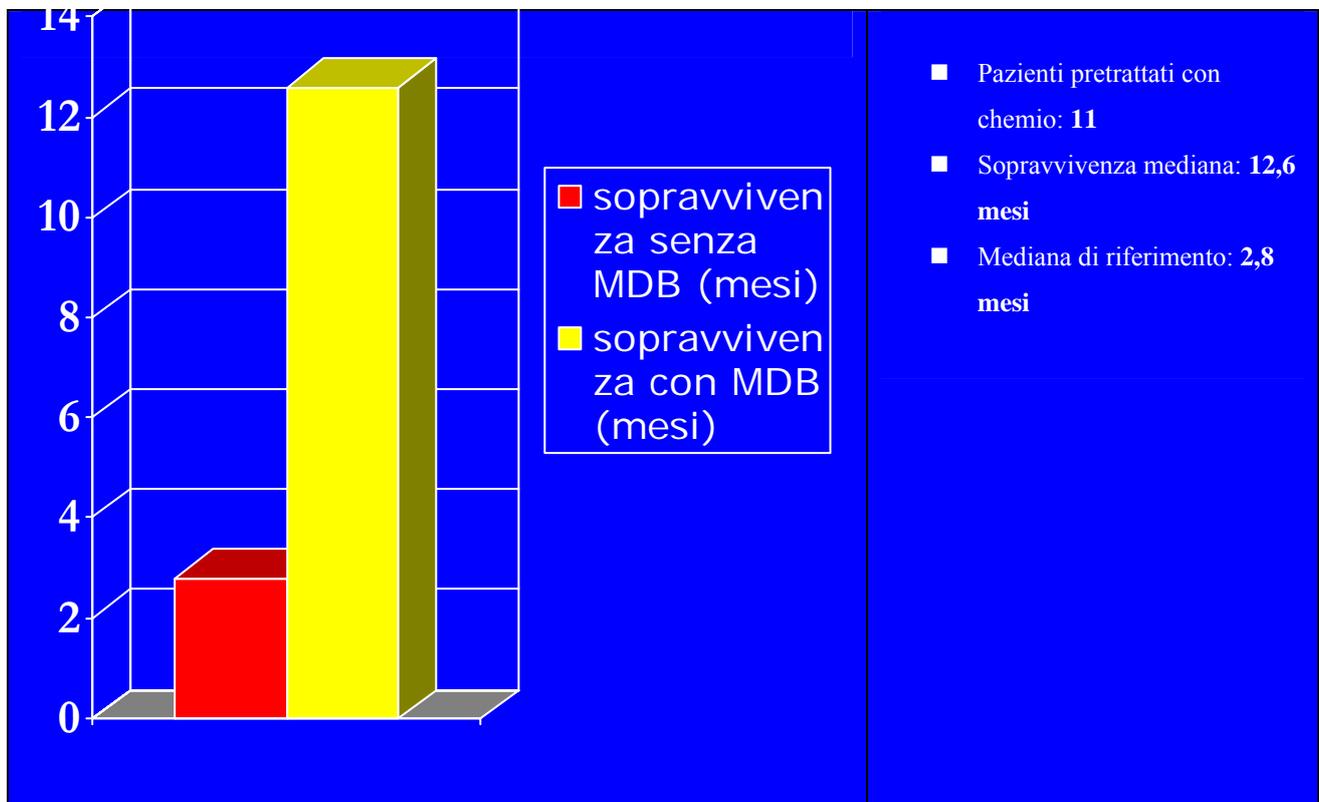
2° congresso nazionale MDB

Carcinoma esocrino del pancreas metastatico con MDB



2° congresso nazionale MDB

Carcinoma esocrino del pancreas metastatico con MDB



Meccanismi d'azione singoli e sinergici dei componenti del MDB

I meccanismi d'azione di ogni singolo componente del MDB, con ampio e crescente riscontro in letteratura, sono qui riportati in estrema sintesi. La relativa bibliografia e la documentazione ampia e completa sono reperibili nel portale scientifico del Metodo Di Bella www.metododibella.org e nel trattato "Il Metodo Di Bella".

:: Melatonina

Azione antiproliferativa attraverso:

- Inibizione della trascrizione del recettore dell'estrogeno.
- Soppressione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR).
- Inibizione dell'azione e azione recettoriale della prolattina.
- Diffusione ubiquitaria degli esteri fosforici di AMP, ADP, ATP.
- Azione omeostatica antitumorale.
- Inibizione dell'azione della proteina N-Ras.
- Azione come molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione distrettuale delle relazioni intercellulari.
- Regolazione dei messaggeri secondari: cAMP, cGMP, e diacilglicerolo, inositolo, acido arachidonico, Ca²⁺ intracellulare.
- Regolazione della fosforilazione della proteina legante e dell'espressione del C-Fos.
- Tasso ematico MLT inversamente proporzionale all'indice proliferativo.

Azione antimetastatica

- Riduce l'attrazione per la fibronectina.
- Attiva l'espressione delle proteine di adesione cellulare E-Cadherin e beta(1)integrin.

- Agisce sugli spazi di giunzione intercellulare inducendo la proteina dello spazio di giunzione CX32.
- Polimerizza il tubulin e incrementa i microtubuli delle cellule tumorali.

Azione antiossidante, antiradicali-liberi, radioprotettiva

- Protegge il DNA nucleare dal danno ossidativo e dalle radiazioni ionizzanti.
- Come componente principale del DNES agisce su tutti i sistemi d'organo in forma fisiologica, omeostatica, antiradicali liberi, antiossidante.
- Esercita azione radioprotettiva e radiomodificante.
- Somministrata prima della radioterapia riduce il danno epatico delle radiazioni ionizzanti e inattiva i radicali liberi da questi prodotti.

Azioni varie

- Antiaggregante piastrinico.
- Fattore primario della piastrinogenesi.
- Regola la formula leucocitaria in senso granulocitico.
- Incrementa la resistenza globulare, la sintesi Hb riducendone la degradazione , con indicazioni fondamentali nelle talassiemie.
- Azione prodifferenziante.
- Azione proapoptotica.
- Regolazione circadiana e circannuale.
- Modulazione neuro-immuno-endocrina

Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione e autore

1. Azione antiaggregante piastrinica dipendente dal legame della MLT con i microtubuli piastrinici, sinergica all'effetto antiaggregante dell'alfa MSH, probabilmente dovuto ad affinità di legame della MLT e alfa MSH per lo stesso recettore di membrana (Di Bella)
2. Anche la documentata capacità della MLT di diminuire la trascrizione del recettore dell'estrogeno, di bloccare gli effetti della prolattina e l'effetto blastico indotto dal fattore di crescita epidermico (EGF), sono aspetti di una sicura valenza antitumorale (Bartsch).
3. Concorre alla sintesi della NO-sintasi, potenziandone la complessa attività anche antitumorale, probabilmente in sinergismo con Ca-modulina, tirosinkinasi, TNF. In questa serie di reazioni che portano sia alla produzione di NO, che alle poliamine, la MLT può esercitare un ruolo fondamentale. Una delle molteplici attività della MLT, interessa la modulazione dell'attività ipofiso-gonadica, unitamente all'attività immunomodulatoria, con azione "scavenger" antitumorale (Di Bella).
4. Esprime una complessa capacità di interagire con modalità, tempi e meccanismi molteplici con la biologia neoplastica (Di Bella).
5. Dispone ubiquitariamente gli esteri fosforici dell'AMP, ADP, ATP. Questo rappresenta il ruolo fondamentale, primario d'intervento della MLT nella patologia neoplastica (Di Bella).
6. Esercita un ruolo unico tra i componenti del DNES (Sistema Neuroendocrino Diffuso), e svolge un ruolo essenziale nell'apparato sistemico di risposta e controllo della protezione dell'organismo, agendo in tutti i sistemi d'organi. Pertanto si può considerare la MLT extrapineale, come una molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione locale delle reazioni intercellulari (Kvetnoi).

7. In forma fisiologica, omeostatica l'organismo tende a normalizzare o contenere i processi proliferativi patologici attraverso la MLT(Bartsc,Kvetnoi).
8. La produzione di MLT e dei relativi peptidi APUD, in sito, nei carcinomi non endocrini, svolge un ruolo determinante nei meccanismi autocrini di omeostasi antitumorale (Kvetnoi).
9. Riduce l'incidenza di noduli alveolari iperplastici, e la presenza della proteina N-ras, nelle lesioni iperplastiche focali, inoltre previene efficacemente anche l'atipia delle cellule epiteliali e gli adenocarcinomi della mammella, in cui riduce anche l'iperplasia del tessuto linfoide (Mediavilla).
- 10.Rappresenta la molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione distrettuale delle relazioni intercellulari (Maestroni, Conti).
- 11.Il tasso plasmatico di MLT è in forte correlazione inversamente proporzionale con l'indice proliferativo dei tumori, immunostochimicamente determinato attraverso la presenza dell'antigene nucleare delle cellule proliferanti (Bartsc).
- 12.Effetto antiproliferativo dose-dipendente della MLT (Crossino).
- 13.Effetto antagonizzante sulla crescita prolattino-dipendente del carcinoma umano del seno (Lemus-Wilson).
- 14.Effetto inibente in dosi fisiologiche sulla sintesi di DNA in cellule neoplastiche (Cos).
- 15.Esercita la sua funzione antitumorale anche sugli spazi di giunzione intercellulare inducendo la proteina dello spazio di giunzione CX32 (Kojma)
- 16.Attiva a livello intercellulare il processo di polimerizzazione del tubulin, a concentrazioni fisiologiche induce un aumento di microtubuli nelle cellule tumorali (Melendez).
- 17.Aumenta la radiosensibilità ed esercita effetti stabilizzanti sui disordini metabolici che si sviluppano durante il processo oncologico, esercita capacità immunomodulante, attiva la funzione citotossica dei linfociti natural-killer e la produzione di interferone. (Kvetnoi).

18. Esercita azione radioprotettiva e dimostra di possedere proprietà radiomodificanti e radiosensibilizzanti (Lissoni).
19. Se somministrata prima della radioterapia riduce i danni epatici delle radiazioni ionizzanti. La sua azione radioprotettiva viene attuata attraverso l'inattivazione dei radicali liberi prodotti dalle radiazioni ionizzanti (Taysi).
20. Protegge le cellule nervose dallo stress ossidativo indotto dal cobalto, dalla neurotossicità ed aumenta la secrezione di beta amiloide (Olivieri).
21. Previene e ritarda la carcinogenesi chimica (William J.M. Hrushesky)
22. Inibisce nei pazienti neoplastici simultaneamente e velocemente sia il rilascio di acido grasso dai corpi adiposi, sia l'assorbimento dell'acido grasso da parte dei tumori (Sauer).
23. Esercita effetto antiradicalico sinergico a quello della Vit. E, protegge l'intera cellula dallo stress ossidativo con vari mezzi, tra cui il potenziamento di sistemi enzimatici quali la glutatione perossidasi, l'aumento della sintesi del mRNA e conseguentemente la superossidodismutasi. Inibisce la perossidazione lipidica, con effetto sinergico ai retinoidi. Riduce l'incidenza di mutazioni e pertanto le probabilità di cancro (Reiter).
24. Inibisce l'increzione di fattori mitogeni come la prolattina (Lemus-Wilson).
25. Esercita attraverso i recettori melli azione antiproliferativa diretta sulle cellule di cancro umano alla prostata LNCaP androgeno sensibili (Xi SC e Tam).
26. Regola diversi messaggeri secondari: cAMP, cGMP, diacilglicerolo, inositolo, ac. Arachidonico e la concentrazione intracellulare di Ca²⁺. La MLT regola anche i fattori di trascrizione, cioè la fosforilazione della proteina legante, elemento che risponde al cAMP e l'espressione del c-Fos. Esercita meccanismi inibenti l'adenilciclastasi, e modulante il metabolismo del fosfolipide e (Ca²⁺+O) (Vanecek).
27. Nei talassemici migliora la sintesi di Hb e ne rallenta la degradazione aumentando anche la resistenza globulare (Di Bella).

28. Effetto antiproliferativo sinergico della MLT e Vit. D3 con capacità delle due molecole di inibire con modalità dose-dipendente la proliferazione cellulare esprimendo un reciproco e altamente significativo potenziamento anche nell'aumento dell'espressione di TGF-beta che concorre al blocco proliferativo (Bizzarri).
29. Mobilizza AR (recettore dell'androgeno) dal cariosol al citosol e ne limita l'espressione, limitando così le risposte epiteliali all'androgeno (Rimler).
30. Agisce da agente oncostatico cronobiologico in grado di controllare la proliferazione cellulare e attivare l'apoptosi (Blask).
31. Inibisce i tumori estrogeno-dipendenti riducendo l'espressione e la trascrizione del recettore dell'estrogeno, la pervietà dei canali ionici delle membrane cellulari al calcio, l'attività delle proteinchinasi, l'architettura e la funzionalità citoscheletrica, la veicolazione, la metabolizzazione e l'utilizzazione dell'acido linoleico e altri acidi grassi da parte delle cellule neoplastiche. Sopprime EGFR, (recettore del fattore di crescita epidermico) (Blask).
32. Inibisce reversibilmente la proliferazione neoplastica, mentre aumenta l'espressione delle proteine P 53 e P21 WAF 1, regola il ciclo cellulare e l'incidenza di metastasi mediante espressione delle proteine di adesione cellulare E-caderina e di beta 1 integrina (Pawlikowski).
33. La MLT riduce inoltre l'espressione di ER e la risposta del DNA al complesso ER (Pawlikowski).
34. Inibisce la diffusione metastatica delle cellule tumorali. L'azione si realizza attraverso una ridotta attrazione per la fibronectina (Mediavilla).
35. Incrementa sensibilmente nei pazienti neoplastici l'aspettativa di vita migliorandone la qualità (Lissoni)
36. Contiene decisamente i processi che portano alla cachessia neoplastica (Lissoni)
37. Riduce la tossicità della chemioterapia (Lissoni)

38. La quantità di cellule neoplastiche che i tessuti possono elaborare e liberare, è condizionata dalla funzione inibente antitumorale della MLT e dalla sua concentrazione nel sangue e nei tessuti (Di Bella).

:: Somatostatina e Octreotide

Azione antiproliferativa mediante:

- Inibizione dei percorsi non ossidativi del fosfato pentosio.
- Inibizione del riciclo del carbonio del glucosio tramite P.C. con incremento del 20% in combinazione con l'ossitiamina.
- Modulazione dei canali ionici e inibizione dell'adenilciclasi, della chinasi, e fosfatasi della serina/treonina e tiroxina.
- Inibizione della sintesi del DNA.
- Induce l'espressione di p21Cip, e P27.
- Inibisce l'incorporazione della (<3>H)Timidina nel DNA.
- Riduzione significativa di EGF FGF, GH ,HGF, IGF, NGF, PDGF, TGF, VEGF Gastrina, Colecistochinina, Estrogeni, Prolattina,Androgeni
- Attivazione della traslocazione del PTP1C intracellulare alla membrana della cellula neoplastica.
- Inibizione dell'espressione di EGFR.
- Attivazione mediante SSTR di Fosfatasi della Tirosina.
- Inibizione della fase S del ciclo cellulare dose-dipendente.
- Incremento dell'attività del gene soppressore P53.
- Inibizione dell'attività di chinasi della proteina mitogenoattivata MAB.
- Soppressione dell'attivazione della RAS
- Induzione di aberrazione (CA) cromosomica con rottura cromosomica
- Riduzione dell'espressione del gene C-FOS

Azione proapoptotica,antimetastatica, mediante

- Induzione di una forte espressione della proteina BCL-2
- Intensa attività fosfatasica
- Abbattimento della concentrazione plasmatica di fattori di crescita tumorale
- Aumento della perossidazione lipidica intracellulare neoplastica

- Condensazione nucleare della cromatina con frammentazione, restringimento, formazione di corpi apoptotici

Azione antiangiogenica mediante:

- Inibizione dell'espressione di VEGF e di VEGFR, TGF, PDGF, HGF, EGF, FGF, azione di contrasto della cascata dei monociti attivante l'angiogenesi

Meccanismi d'azione della somatostatina e analoghi, autore

1. Aumenta l'espressione della topoisomerasi inibendo il ciclo proliferativo di cellule neoplastiche (Brevini).
2. Inibizione dei percorsi del pentosio fosfato non ossidativi (Boros).
3. Inibizione del riciclo del carbonio del glucosio tramite il PC del 5,7%, con aumento al 19,8% in combinazione con l'ossitiamina (Boros).
4. Regolazione dei canali ionici, inibizione dell'adenilciclastasi, della chinasi e della serina/treonina fosfatasi e tiroxina fosfatasi (Bousquet).
5. Forte aumento dell'attività della adenilato ciclastasi (Giannetti).
6. Inibizione della sintesi del DNA (Charland).
7. Effetto antiproliferativo attraverso la soppressione della riduzione di p27(Kip1)
8. Induzione dell'espressione di p21Cip, inibizione del percorso del fosfoditilinositolo chinasi -3 e da una maggior espressione di p21(cip) e p27(Kip), che porta alla repressione della fosforilazione del pRb e della complessa attività di cyclin E-cdk2 (Charland).
9. Inibizione dell'incorporazione della 3H-timidina nel DNA (Yano).
10. Riduzione dell'incorporazione di 3H-timidina nel DNA (Feind).
11. Inibizione dell'incorporazione della 3H-timidina nelle cellule tumorali (Dange).
12. Riduzione significativa di IGF1 (Ingle).

13. Inibizione, con modalità dose-dipendente della fosforilazione tirosinica, da parte di EGFR (attivato dal EGF) (Mischima).
14. Induzione della traslocazione del PTP1C intracellulare, alle membrane di cellule neoplastiche (Srikant).
15. Induzione mediata dagli SSTR, dell'attività della tirosin-fosfatasi di membrana (PTP), implicata nella segnalazione antiproliferativa per la sua capacità di defosforilare e inattivare le chinasi del recettore del fattore di crescita (Srikant).
16. Inibizione dell'attività della fosfotirosina fosfatasi (PTPase) e più specificamente della tirosina fosfatasi SHP-1 fosfatasi (PTP1C), inibizione anche dell'attività di tirosina chinasi della membrana e di p 42MAP chinasi (Douziech).
17. Riduzione nelle cellule tumorali dei recettori del fattore di crescita epidermico EGFR (Szepeshazi).
18. Effetto positivo e stimolante sulle cellule di Kupfer, con meccanismo antitumorale, potenziato da una decisa inibizione della perossidazione lipidica epatica (Kouroumanlis).
19. Netta inibizione della perossidazione lipidica epatica (Venger).
20. Effetto apoptotico con condensazione nucleare della cromatina e frammentazione, restringimento cellulare, e formazione di corpi apoptotici, con una correlazione direttamente proporzionale, dose-dipendente, tra concentrazione di somatostatina e tasso apoptotico (Chen).
21. Inibizione della fase S del ciclo cellulare con induzione dell'apoptosi dose-dipendente, aumento della perossidazione lipidica intrametastatica, con perdita dell'integrità delle cellule tumorali (Rederer).
22. Abbattimento della concentrazione plasmatica di fattori di crescita tumorale come l'IGF-1 e l'EGF con netta diminuzione della percentuale della fase S statisticamente significativa (Cascinu).

23. Aumento dell'attività del gene soppressore p53, con la capacità inibente sulle linee di tumori, del tutto indipendentemente dallo stato del loro p53 (Szepeshasi).
24. Potenziamiento dell'attività dei chemioterapici nei tumori (Tesei).
25. Inibizione dell'attività di chinasi della proteina mitogeno attivata MAB (Cattaneo).
26. Intensa attività fosfataseica (Cattaneo).
27. Soppressione dell'attivazione del Ras indotto da PDGF (Cattaneo).
28. Induzione non solo all'apoptosi ma alla CA (aberrazione cromosomica), cioè rottura cromosomica con deciso effetto antiblastico (Tompa).
29. Induzione della migrazione delle cellule della AML mediante l'attivazione di SSTR-2 ed attrazione sulle normali cellule progenitrici emopoietiche, proprietà chemiotattiche, con implicazioni nella distribuzione delle cellule AML nel corpo con applicazioni cliniche nella leucemia mieloide acuta (Oomen).
30. Attivazione delle fosfatasi della tiroxina, della proteina SHP2 e inibizione delle chinasi della proteina mitogeno-attivata (Held Feind).
31. Inibizione in maniera significativa, dose-dipendente, della proliferazione di cellule leucemiche con riduzione dell'espressione del gene c-fos (Ishihara).
32. Induzione di una forte espressione della proteina bcl-2 prima assente, con relativo effetto apoptotico (Zalatnai).
33. Diminuzione delle cellule in fase S e dell'indice proliferativo dose dipendente (Rederer).
34. Diminuzione dei livelli sierici di AFP negli epatocarcinomi (Rederer).
35. Defosforilazione delle chinasi della proteina mitogeno attivata ERK 1-2 (Held Field).
36. Riduzione dell'espressione di EGF stimolata dal complesso AP1 a livello trascrizionale e traslazionale (Held Field).
37. Effetto proapoptotico e antiproliferativo sinergico con MLT (Melen-Mucha).

:: Vitamina D3

Azione differenziante (sinergica a Retinoidi, vit. E, MLT):

- Sia mediante interazione con recettore ma anche con meccanismi extrarecettoriali mediati dalla membrana

Azione proapoptotica(sinergica a SST,Bromocriptina e/o Cabergolina,Retinoidi, vit. E, MLT):

- Induzione dell' espressione di mRNA della proteina BRCA1
- Inibizione della segnalazione del fattore di crescita dei cheratinociti e diminuzione dell' espressione basale di *bcl2*
- Determina l' accumulo di cellule tumorali in G0 e G1
- Abbatte le concentrazioni di cyclin C e D1
- Rafforza la risposta delle cellule tumorali al TNFalfa
- Disattiva l'effetto anti apoptotico dell'inibitore delle caspasi ad ampio spettro z-VAD-fmk
- Attiva una via apoptotica caspasi indipendente mediante il coinvolgimento della ceramide e fosfolipasi A-2
- Induce una elevata espressione di P21, P27
- Promuove il clivaggio della molecola che attiva la promozione della sopravvivenza e della crescita attivata dal mitogeno
- L'apoptosi avviene attraverso il clivaggio selettivo caspasidipendente del MEK-1 ed è mediata dal p38 MAPK
- Inibizione dell'angiogenesi e dello sviluppo e crescita indotti da VEGF con meccanismo apoptotico

Azione antimetastatica (Sinergica a SST, Omega 3, condroitinsolfato MLT)

- Induce e-caderin ed altre molecole di adesione
- Promuove l'espressione in forma dose-dipendente delle molecole di adesione ICAM-3
- Inibisce l'invasività della matrice extracellulare mediante il blocco della degradazione delle sue barriere mediante collagenolisi da parte delle cellule tumorali
- Diminuisce l'adesione delle cellule alla membrana basale e il suo superamento legati a una diminuzione dell'espressione degli integrins alfa 6 e beta 4, recettori della laminina, responsabili dell'incremento della migrazione/invasione delle cellule tumorali

Azione antiproliferativa:

- Blocca l'espressione di EGFR mediante inibizione della sua fosforilazione con defosforilazione dei polipeptidi 17 e 66-kDa
- Incrementa l'espressione nucleare di p27
- Abbatte i livelli della proteina c-MIK
- Blocca in fase G1 il ciclo cellulare neoplastico abbattendo le concentrazioni di cyclin C e D1
- Incrementa l'espressione della proteina 3 legante IGF (IGFBP3), indispensabile per la realizzazione dell'effetto antiproliferativo della D3

Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione della vitamina D3 e

Autori

1. Induzione di differenziazione, apoptosi, blocco proliferativo di progressione alla fase S per l'apparire della forma ipofosforilata della proteina del retinoblastoma (pRb) inibente crescita e attività di modulazione delle chinasi ciclino-dipendenti (cdk) 2-4-6. (Jensen).
2. La D3 impedisce l'attivazione della ciclina D1cdk-4, e la perdita della ciclina D3, che insieme portano alla perdita dei fattori di trascrizione di E2F, inibendo l'espressione della proteina A della ciclina. Insieme a una rapido decremento dell'oncoproteina c-Myc in risposta alla D3, questi risultati dimostrano che D3 intervenendo su regolatori chiave della transizione G1-S, blocca la proliferazione (Jensen).
3. Attività pro-differenziante della D3, che si realizza non solo interagendo col recettore, ma anche con meccanismi extrarecettoriali mediati dalla membrana (Marcinkowska).
4. Inibizione sia dell'espressione di PTHR nell'osso diminuendone la trascrizione mediante P2, che della trascrizione del gene di PTHrP. Il dato è clinicamente rilevante, per evitare i gravi danni prodotti dall'ipercalcemia indotta da sovrapproduzione di PTHrP nelle cellule tumorali (Goltzman).
5. Inibizione dell'angiogenesi, dello sviluppo e crescita indotti dal fattore di crescita endoteliale vascolare VEGF, delle cellule endoteliali, in modo dipendente dalla dose, inibizione della formazione di cellule endoteliali allungate all'interno dei gel di collagene3D, con regressione dovuta all'induzione all'apoptosi (Mantell).
6. Attivazione di un recettore nucleare specifico per inibire la proliferazione e promuovere la differenziazione di numerosi tipi di cellule tumorali, inibizione inoltre dell'adesione e migrazione delle cellule dalla membrana basale, dovuta ad una diminuzione dell'espressione degli integrins alpha-6 e beta-4, che sono

- recettori della laminina associati ad una maggiore migrazione ed invasione delle cellule di cancro alla prostata in vivo (Sung).
7. Induzione dell'espressione di mRNA della proteina di BRCA1, e dell'attivazione trascrizionale da parte del promotore di BRCA1. Infatti la sensibilità agli effetti antiproliferativi della Vit. D3, è intimamente collegata alla capacità di modulare la proteina di BRCA1 mediante attivazione trascrizionale dei fattori indotti da VDR (Campbell).
 8. L'attivazione del VDR, oltre all'effetto antiproliferativo, aumenta l'espressione della proteina legante il fattore di crescita similinsulinico IGF (Chokkalingam).
 9. Incrementa l'espressione della proteina 3 legante l'IGF(IGFBP3), la cui presenza è indispensabile per attivare l'effetto antiproliferativo della D3. Sia la D3 che IGFBP3 attivano la proteina inibitoria della chinasi ciclin-dipendente p21/WAF 1, che media il loro effetto antiproliferativo (Boyle).
 10. Inibisce la segnalazione del fattore di crescita dei cheratinociti e induce apoptosi nelle cellule di cancro umano della prostata, induce la diminuzione dell'espressione basale di bcl 2, con relativo effetto (Crescioli).
 11. Riduce l'effetto di stimolazione della crescita del DHT, e incrementa l'espressione di VDR (Ahnonen).
 12. Influenza la comunicazione intercellulare degli spazi di giunzione (GJIC) durante la carcinogenesi aumenta la funzione di GJIC dei HRPTC (Fujioka).
 13. Induce la maturazione fenotipica delle cellule tumorali in cellule funzionalmente mature, differenziate, fisiologicamente normali, attiva parallelamente un'inibizione della proliferazione cellulare neoplastica potenziando l'effetto antiproliferativo dell'ac.trans retinoico (Barroga).
 14. Inibisce l'invasività della matrice extracellulare e le metastasi attraverso il blocco della degradazione delle barriere della matrice extracellulare (ECM) da parte delle cellule tumorali mediante la collagenolisi (Yudoh).

15. Inibisce irreversibilmente la crescita e blocca in G0-G1 la mitosi cellulare neoplastica con forte inibizione della clono-proliferazione e invasività (Hisatake).
16. Determina un accumulo di cellule in G0-G1, e la successiva apoptosi (Blutt).
17. Inibisce l'angiogenesi tumorale, oltre ad esercitare effetti antiproliferativi, prodifferenzianti, proapoptotici, fortemente potenziati dal sinergismo con i retinoidi (Majewski).
18. Blocca in fase G1 il ciclo cellulare neoplastico, impedendo la proliferazione cellulare, e abbattendo le concentrazioni di cyclin C e D1, noti attivatori della riproduzione cellulare (Verlinden).
19. Promuove selettivamente l'espressione delle molecole di adesione ICAM-3, in modo dipendente dal tempo e dalla dose (Babina).
20. Inibisce l'espressione della proteina anti-apoptotica Bcl-2, favorendo conseguentemente l'apoptosi (Larsen).
21. Realizza l'apoptosi attraverso il coinvolgimento della fosfolipasi A2 citosolica, inducendo frammentazione di DNA e perdita di vitalità delle cellule neoplastiche (Piranov).
22. Rafforza la risposta delle cellule tumorali al TNF-alfa (Piranov).
23. Disattiva l'effetto antiapoptotico dell'inibitore delle caspasi ad ampio spettro Z VADFMK (Piranov).
24. Attiva un'altra via apoptotica caspasi indipendente, mediata dal coinvolgimento della ceramide e fosfolipasi A-2(cPLA2) (Piranov).
25. Esercita attività antiproliferativa attraverso l'induzione del gene l'amphiregulin e l'aumento del suo mRNA. Inibisce così l'EGF, su cui agisce l'amphiregulin (Akutsu).
26. Esprime attività antimitotica direttamente proporzionale alla concentrazione di 1 alpha OH-ase e inversamente a quella di 24OH-ase (Bareis).
27. Induce E-caderina e altre molecole di adesione, con effetto proapoptotico (Palmer).

28. Inibisce significativamente la perossidazione epatica dei lipidi citosolici e protegge le membrane cellulari dai radicali liberi. Esercita un effetto protettivo massimo sulla normale architettura cellulare degli epatociti e mantiene la concentrazione del citocromo epatico P 450 a livello fisiologico (Basak).
29. Esercita anche mediante meccanismi non recettoriali una potente azione antiproliferativa e prodifferenziante (Consolini).
30. Esercita effetti antiproliferativi sinergicamente potenziati dall'acido retinoico con abbattimento dei livelli della proteina c-myc (Stio).
31. Induce una maggior espressione nucleare della proteina dell'inibitore della chinasi dipendente dalla ciclina P27(kip1) (Liu).
32. Induce un'elevata espressione di P21 e P27, regolatori del ciclo cellulare (Ager).
33. Incrementa l'espressione di p27, codificatore degli inibitori delle chinasi cyclin-dipendenti e di gadd4alfa, gene dell'arresto della crescita e dei danni al DNA (Prudencio).
34. Blocca l'espressione del recettore EGF attraverso l'inibizione della sua fosforilazione, con defosforilazione dei polipeptidi 17 e 66-kDa, recettori di EGF (Lee).
35. Riduce la presenza di cellule CD34(+) con effetto immunostimolante (Lathers).
36. Promuove il clivaggio della molecola che segnala la promozione della sopravvivenza e della crescita attivata dal mitogeno (protein Kinase) con meccanismo caspasi dipendente. L'apoptosi avviene attraverso il clivaggio selettivo caspasi dipendente del MEK-1 ed è mediata dal p38 MAPK (Mc Guire).
37. Abbatte le concentrazioni di cyclin C e D1 noti attivatori della riproduzione cellulare (Verlinden).
38. Promuove l'espressione di molecole di adesione ICAM 3, agisce sui mastociti di leucemia (Babina).

:: Retinoidi

Betacarotene

- Stabilizza le membrane cellulari
- Inibisce la perossidazione lipidica delle cellule sane
- Incrementa il glutatione intracellulare nelle cellule sane
- Esercita un effetto antiproliferativo diretto indipendentemente dalla conversione in acido retinoico
- Attraverso l'apertura dei otto legami insaturi della catena di carbonio fornisce energia necessaria alla crescita differenziata

Vitamina A(Axeroftolo Palmitato)

- Provoca la morte della cellula neoplastica per apoptosi:
 1. Attraverso l'attivazione delle caspasi
 2. Attraverso la degradazione del fattore della trascrizione generale Sp-1
- Azione prodifferenziante
- Epitelio-protettiva
- Immuno-stimolante

Acido tutto trans Retinico (ATRA)

- Ridifferenzia i blasti e le cellule tumorali
- Azione antiangiogenetica
- Inibisce la trascrizione genica di fattori oncogeni promuovendo l'effetto antiproliferativo
- Effetto antimetastatico inibendo l'espressione di VnR correlata all'organizzazione della fibronectina e all'adesione ed espansione cellulare
- Antiossidante
- Proapoptotico

Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione dei retinoidi e autori

Betacarotene

1. Esercita effetto protettivo sulle membrane cellulari (Di Bella).
2. Diminuisce la perossidazione lipidica e aumenta il glutatione (Basu).
3. Esercita un effetto antiproliferativo diretto (indipendentemente dalla conversione in
4. ATRA), sulle cellule tumorali, ne sopprime in modo significativo sia la mobilità (misurata mediante tetrazolium "MTT"), che la sintesi del DNA (controllata attraverso la captazione di 3H-timidina) e la proliferazione cellulare (misurata attraverso il conteggio delle cellule) (Onogi).

Vitamina A (axeroftolo o retinolo)

1. Provoca la morte della cellula neoplastica per apoptosi, attraverso l'attivazione di enzimi cellulari proteolitici, le caspasi, e la degradazione del fattore della trascrizione generale Sp-1 (Piedrafita).

Acido retinoico (Ac.TuttoTrans Retinico) [ATRA]

1. Ridifferenzia i blasti e le cellule tumorali (Hassan).
2. Induce la sintesi di leucotriene C4 (Abe).
3. Sopprime la trascrizione genica di fattori oncogeni e promuove l'effetto antiproliferativo (Arnold).
4. Esercita azione anti-angiogenetica (Majewsk).

5. Diminuisce la densità microvascolare del midollo osseo nelle leucemie e della densità del punto caldo, interrompe la produzione di VEGF da parte delle cellule NB4, sopprimendo l'angiogenesi (Kini).
6. Arresta lo sviluppo cellulare associato ad aumento dei livelli d'interferone 1 (IRF-1) con attivazione di p21WAF1 (Arany).
7. Attiva col concorso di IRF-1 e STAT1, l'apoptosi mediante la caspasi 1 (Arany).
8. Arresta la progressione del ciclo cellulare (Wu).
9. Induce l'arresto del ciclo cellulare in G0/G1.
10. Induce l'espressione di p 21 WAF1/CIP 1, mediante percorsi sia dipendenti, che indipendenti da p 53 (Wu).
11. Inibisce nelle cellule tumorali l'attività della proteina-1 attivatrice (AP-1) mediante il suo recettore RAR-alfa e attiva la soppressione dell'espressione di cJun e c Fos (Wu).
12. Sinergizza l'effetto di Bcl-2, sia sull'arresto della crescita, che sull'espressione del gene p21 (Chou).
13. Impedisce l'invasione in vitro delle cellule del cancro del colon e diminuisce l'espressione del matrilysin (Adachi).
14. Causa nelle cellule neoplastiche cambiamenti morfologici e biochimici come il restringimento della membrana, la condensazione della cromatina e la spaccatura del DNA, caratteristiche tipiche delle cellule in corso di apoptosi (Lee).
15. Attiva tramite RAR-beta un netto incremento di proteine c-myc e Bax, che portano maggiore suscettibilità all'apoptosi (Lee).
16. Diminuisce il potenziale di proliferazione neoplastica e ha un ruolo importante nella differenziazione, apoptosi e adesione cellulare (Voigt).
17. Rende particolarmente sensibili ai chemioterapici le cellule neoplastiche, inducendo anche un aumento della comunicazione intercellulare negli spazi di giunzione (Carystinos).

18. Riduce il livello della proteina silicea fibrillare gliale e la sintesi del DNA, e induce percorsi apoptotici, dimostrando un notevole sinergismo e potenziamento dell'efficacia col TNF-alfa con aumento dei recettori di p55TNF (Gambaut Guerin).
19. Induce un gene, l'autotaxin (ATX), che decodifica un fattore di stimolazione della motilità del tumore (Duffner Beattie).
20. Induce differenziazione neurotica con estesa crescita dei neuriti, diminuzione dell'oncoproteina n-Myc e del mRNA di Gap-43. Esercita l'effetto antiproliferativo attraverso l'incremento della chinasi A della proteina di tipo II/RII beta e chinasi A della proteina W (Kim).
21. Differenzia le cellule neoplastiche attraverso il suo effetto sulle fosfolipasi A2, Ca²⁺-dipendenti (Antony).
22. Riduce l'espressione di VnR, correlata all'organizzazione della fibronectina e all'adesione ed espansione cellulare (Baroni).
23. Riduce l'inibizione chimicamente indotta di RAR Beta bloccando il ciclo cellulare in fase G1 (Song).

Vitamina C

- **Azione antiossidante, anti radicali liberi**
- **di prevenzione dei tumori**
- **Antiangiogenetica**
- **Determinante per il trofismo di endoteli , della matrice extracellulare , del tessuto osteo cartilagineo**
- **Citostatica**
- **Differenziante**
- **Proapoptotica**
- **Antimetastatica**
- **.Incremento dell'aspettativa di vita in pazienti neoplastici**
- **Potenziamento dell'azione citotossica dei farmaci antineoplastici sulle cellule tumorali**
- **Riduzione della tossicità**

Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione con autori

Azione Antiossidante, anti radicali liberi

1. L'acido ascorbico è uno dei più importanti agenti riducenti presenti nei tessuti viventi, è un forte agente anti-ossidante, che reagisce direttamente con atomi di ossigeno singoli, idrossidi e radicali superossidi (Sauberlich 1994).
2. I linfociti umani normali hanno la capacità di concentrare intracellularmente la Vit.C (Levine, Conry-Cantilena et al. 1996), che aiuta a proteggere tali cellule dai danni ossidativi (Ozturk, Mulholland et al. 2001).
3. Previene i danni cellulari indotti da prodotti ossidativi, inclusi i radicali liberi (Padh 1991)

Azione di prevenzione dei tumori

1. Uno studio epidemiologico di fattori che influenzano lo sviluppo di linfoma non-Hodgkin, in uomini e donne in Nebraska (USA), ha trovato una relazione inversa statisticamente significativa tra la quantità di Vit.C, caroteni, verdure ed agrumi consumati e l'incidenza di linfoma non-Hodgkin (Ward, Zahm et al. 1994).
2. Può avere un ruolo preventivo e terapeutico in diverse patologie, tra cui le malattie cardiovascolari ed il cancro (Bendich and Langseth 1995).
3. Ci sono evidenze che la Vit.C possa inibire gli effetti carcinogenici prodotti da sostanze mutagene (Aidoo, Lyn-Cook et al. 1994; Lee, Lee et al. 2002).

Determinante per il trofismo di endoteli, della matrice extracellulare, del tessuto osteo cartilagineo

La Vit.C viene usata per l'integrità del tessuto connettivo (Bendich and Langseth 1995).

Citostatica Antiangiogenica

1. Agisce come un fattore angiostatico sulla proliferazione delle cellule endoteliali (Ashino, Shimamura et al. 2003).
2. È stata isolata una linea di cellule-T maligne, da un paziente con un linfoma NH, con la caratteristica di essere sensibile alla Vit.C. Concentrazioni minori di 50 micromol/l uccidevano le cellule nel giro di poche ore (Helgestad, Pettersen et al. 1990).
3. Sono state successivamente riportate altre linee cellulari di tumori linfocitici, che sono sensibili ad un effetto inibitorio della Vit.C (Kao, Meyer et al. 1993).

4. Diversi meccanismi d'azione dell'attività antineoplastica della Vit.C sono stati riportati (Cameron, Pauling et al. 1979; Head 1998).

Antimetastatica

La Vit.C può inibire il processo metastatico tumorale in diversi modi:

1. inducendo la sintesi di collagene (Pinnel, Murad et al. 1987; Peterkofsky 1991);
2. inibendo l'azione della ialuronidasi (Cameron and Pauling 1973);
3. diminuendo la permeabilità di cellule endoteliali alle popolazioni cellulari neoplastiche (Utoguchi, Ikeda et al. 1995).

Differenziante, proapoptotica

1. Vari studi clinici hanno valutato l'efficacia della somministrazione di Vit.C in pazienti con malattie neoplastiche (Head 1998).
2. Alcuni studi clinici, condotti in Scozia, hanno riportato che pazienti a cui veniva somministrata la Vit.C avevano un periodo di sopravvivenza medio superiore a quello di pazienti a cui non era data la Vit.C (Cameron and Campbell 1974; Cameron and Pauling 1976; Cameron and Pauling 1978; Cameron 1991).
3. Anche studi clinici condotti in Giappone hanno confermato l'aumento del periodo di sopravvivenza di pazienti con cancro terminali trattati con Vit.C (Murata, Morishige et al. 1982).

Potenziamento della citotossicità di farmaci antineoplastici

1. Studi in vitro dimostrano che la Vit.C potenzia l'azione del 5-fluorouracile e dell'arsenico triossido in cellule di linfoma (Michel, Dupuy et al. 2003; Nagy, Mucsi et al. 2003).
2. Anche studi in vivo in topi confermano un effetto sinergico della vit.con molecole chemioterapeutiche in linfomi maligni (Prasad, Giri et al. 1992; Sarna and Bholra 1993), con diversi chemioterapici, come il cisplatino, la doxorubicina ed il 5-fluorouracile (Lee and Wurster 1994; Prasad, Hernandez et al. 1994; Kurbacher, Wagner et al. 1996; Nagy, Mucsi et al. 2003).

Riduzione della tossicità dei chemioterapici

Riduzione della tossicità di agenti chemioterapici come l'adriamicina (Fujita, Shinpo et al. 1982; Shimpo, Nagatsu et al. 1991)

Inibitori prolattinici, Bromocriptina e/o Cabergolina

Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione con autori

Azione antiproliferativa

In quanto inibiscono la prolattina, di cui è ampiamente documentato l'effetto mitogeno (Ben-Jonathan, Liby et al. 2002). Infatti, la prolattina inducendo l'attività proliferativa:

1. aumenta l'aggressività del tumore coloretale (Bhatavdekar, Patel et al. 1994; Bhatavdekar, Patel et al. 1995)
2. induce la proliferazione di diverse linee di cancro del seno umano (Vonderhaar 1998; Vonderhaar 1999)
3. stimola la proliferazione di cellule di cancro della prostata (Janssen, Darro et al. 1996)
4. attiva la proliferazione di cellule di leucemia acuta mieloide (Nishiguchi, Hibasami et al. 1993)
5. regola positivamente la proliferazione di cellule di leucemia acuta linfoide (Matera, Cutufia et al. 1997)
6. incrementa la proliferazione di linfociti B maligni (Walker, Montgomery et al. 1995)
7. eleva l'indice proliferativo di cellule di linfoma (Gout, Beer et al. 1980; Yu-Lee 1990)
8. Nelle cellule maligne del sistema immunitario, la prolattina inibisce il processo apoptotico (Krumenacker, Buckley et al. 1998; Buckley and Buckley 2000).
9. Il recettore della prolattina è espresso dalla maggior parte delle cellule del sistema immunitario, (O'Neal, Schwarz et al. 1991; Dardenne, de Moraes Mdo et al. 1994; Matera, Geuna et al. 2000)
10. favorisce il processo di epatocarcinogenesi (Buckley, Putnam et al. 1988)

11. I tumori miometrali fibromuscolari benigni (leiomiomi) producono più prolattina rispetto al normale miometrio, esercitando attraverso la prolattina prodotta localmente un'azione mitogenica (Nowak, Rein et al. 1993).
12. Diversi dati sperimentali documentano un'azione autocrina/paracrina della prolattina nelle cellule emopoietiche (Matera 1996; Ben-Jonathan, Liby et al. 2002).
13. Il recettore della prolattina è espresso dalla maggior parte delle cellule maligne del sistema immunitario, (O'Neal, Schwarz et al. 1991; Dardenne, de Moraes Mdo et al. 1994; Matera, Geuna et al. 2000).
14. Le cellule emopoietiche maligne possono produrre prolattina. È stato riportato che cellule leucemiche mieloidi, così come mieloblasti isolati da pazienti con leucemia acuta producono la prolattina (Kooijman, Gerlo et al. 2000).
15. Un altro lavoro ha mostrato che anche diverse linee cellulari di linfoma non-Hodgkin producono la prolattina (Matera, Geuna et al. 2000).
16. La linea cellulare di linfoma di ratto, detta Nb2, dipende dalla prolattina per la crescita. Inoltre, tale linea cellulare è stata ampiamente utilizzata per studiare le vie regolative indotte dalla prolattina (Davis and Linzer 1988; LaVoie and Witorsch 1995; Ganguli, Hu et al. 1996; Camarillo, Linebaugh et al. 1997; Camarillo and Rillema 1998; Krumenacker, Buckley et al. 1998; Al-Sakkaf, Mooney et al. 2000; Yu and Rillema 2000).
17. Sia la prolattina che il GH, entrambi appartenenti alla stessa famiglia di ormoni, possono partecipare allo sviluppo e/o alla progressione di certe neoplasie ematologiche (Hooghe, Merchav et al. 1998).
18. È stato dimostrato che la prolattina agisce da co-mitogeno, specialmente attraverso l'induzione del recettore per Interleuchina-2 (IL2), promuovendo così la proliferazione cellulare stimolata da IL2 (Ben-Jonathan, Liby et al. 2002).

:: Vitamina E

- **Azione Antiradicali liberi**
- **anti ossidante**
- **Preventiva della cancerogenesi**
- **Antiproliferativa**
- **Proapoptotica**
- **Attività chemiosensibilizzante e chemioprotettiva**
- **Antiangiogenica**

Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione con autori

Antiradicali liberi, anti ossidante

Esercita notevoli proprietà anti-ossidanti, proteggendo così le cellule ed i tessuti da radicali liberi (come superossido, ossido nitrico, radicali idrossilici) ed altre specie reattive (come perossido di idrogeno, perossinitrite, acido ipocloroso) (Brigelius-Flohe and Traber 1999; Fang, Yang et al. 2002).

Preventiva della cancerogenesi

Studi epidemiologici indicano che alti livelli di tocoferolo sono associati ad un ridotto rischio di cancro alla prostata (Jiang, Christen et al. 2001; Huang, Alberg et al. 2003).

Antiproliferativa

Studi in vitro indicano che α -tocoferolo inibisce la crescita di varie linee cellulari tumorali, come:

1. Cellule di carcinoma della prostata (Israel, Yu et al. 2000; Yu, Somasundar et al. 2002; Zhang, Ni et al. 2002)
2. Cellule di carcinoma del seno (Yu, Israel et al. 1999; Pussinen, Lindner et al. 2000; Yu, Liao et al. 2001)
3. Cellule di carcinoma del polmone (Neuzil, Weber et al. 2001)

4. Cellule di carcinoma della parotide (Prasad and Kumar 1996)
5. Cellule di carcinoma dello stomaco (Rose and McFadden 2001; Wu, Zhao et al. 2002)
6. Cellule di carcinoma del colon (Neuzil, Weber et al. 2001)
7. Cellule di carcinoma del pancreas (Heisler, Towfigh et al. 2000)
8. Cellule di carcinoma squamoso orale (Elattar and Virji 1999)
9. Cellule di melanoma (Prasad, Cohrs et al. 1990)
10. Cellule di neuroblastoma (Prasad, Kumar et al. 2003)
11. Cellule di glioma (Prasad, Kumar et al. 2003)
12. Cellule leucemiche (Yamamoto, Tamai et al, 2000)
13. Cellule di linfoma (Turley, Funakoshi et al. 1995; Yu, Sanders et al. 1997; Dalen and Neuzil 2003).

Proapoptotica

I tipi di effetti (differenziamento, inibizione della proliferazione ed apoptosi) dipendono dalla concentrazione di α -tocoferolo, dal periodo di trattamento, dalle condizioni di coltura ed il tipo di cellule tumorali. Concentrazioni basse di α -tocoferolo inducono differenziazione e inibizione della proliferazione, mentre concentrazioni più alte inducono apoptosi (Prasad, Kumar et al. 2003).

Anche studi in vivo indicano che l' α -tocoferolo ha un effetto di soppressione della crescita tumorale (Prasad review). In topi, la somministrazione di α -tocoferolo può indurre apoptosi e/o ridurre marcatamente la crescita di cellule tumorali, come ad esempio nelle:

1. cellule di carcinoma del seno (Malafa and Neitzel 2000)
2. cellule di carcinoma del colon (Prasad, Kumar et al. 2003)
3. cellule di melanoma (Malafa, Fokum et al. 2002)

4. cellule di neuroblastoma (Prasad, Kumar et al. 2003)
5. cellule di linfoma (Sarna, Kumar et al. 2000)

Attività chemiosensibilizzante e chemioprotettiva

1. L' α -Tocoferolo induce anche un potenziamento dell'azione antitumorale di diversi agenti chemioterapici come l'adriamicina, il cisplatino e il tamoxifene (Ripoll, Rama et al. 1986; Prasad, Hernandez et al. 1994)
2. . Inoltre, α -tocoferolo protegge le cellule del midollo osseo contro gli effetti letali della doxorubicina (Fariss, Fortuna et al. 1994).
3. Ciò indica che α -tocoferolo può potenziare l'effetto antitumorale di agenti chemioterapici, proteggendo le cellule normali dagli effetti tossici (Prasad, Kumar et al. 2003).

Antiangiogenica

L'azione antitumorale della vitamina E si manifesta anche attraverso il contenimento della disseminazione neoplastica. Infatti diversi lavori evidenziano un potenzialità antiangiogenetica della vitamina E (Shklar and Schwartz 1996; Tang and Meydani 2001; Neuzil, Kagedal et al. 2002; Inokuchi, Hirokane et al. 2003; Miyazawa, Tsuzuki et al. 2004).

Meccanismi sinergici dei componenti del MDB. Azione

1. Antiangiogenica (MLT, SST, retinoidi, Vit. D3, E, C, Bromocriptina e/o Cabergolina condroitinsolfato, [proteoglicani])
2. Antiproliferativa (MLT, SST bromocriptina/Cabergolina, retinoidi, Vit E D3,C)
3. Antimetastatica (MLT, SST, condroitinsolfato [proteoglicani e analoghi] retinoidi, VIT C, D3, E omega 3)
4. Differenziante (MLT, retinoidi, Vit D3, Vit E, Vit C condroitinsolfato [proteoglicani e aminosuccheri])
5. Proapoptotica (MLT, SST, bromocriptina/cabergolina, retinoidi Vit E D3, C)
6. Antiossidante-Antiradicali Liberi (retinoidi, MLT, Vit D3 Vit E, Vit C)
7. Immunomodulante (MLT, retinoidi, Vit C, Vit D3, Vit E)
8. Omeostatica-Antiblastica (MLT, SST, bromocriptina/Cabergolina, condroitinsolfato [proteoglicani e analoghi] retinoidi, Vit C, Vit D3, Vit E, Omega 3)
9. Trofica (MLT, retinoidi, condroitinsolfato [proteoglicani e analoghi] Vit D3, Vit C, Vit E Omega 3)