

Il Metodo Di Bella

A cura di Giuseppe Di Bella

Definizione dell' M.D.B.

- Bioterapia oncologica razionale multifattoriale la cui efficacia è esaltata dall' interazione sinergica fattoriale di componenti singolarmente dotati di documentata attività antitumorale
- Prima formulazione risalente al 1965

Componenti dell' M.D.B. (I)

■ Modulo Fisso

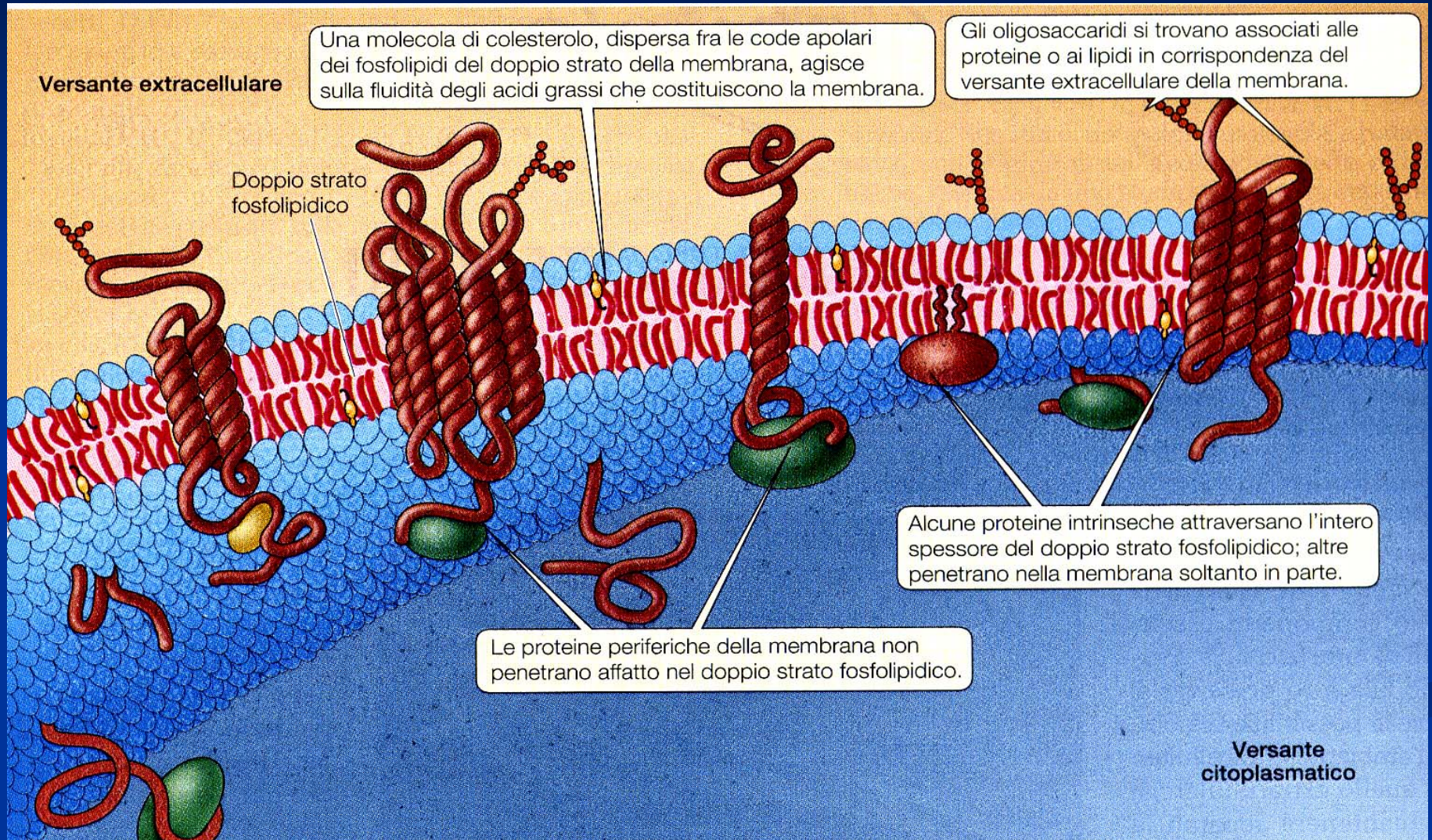
- Somatostatina o Octreotide
- Retinoidi
- Melatonina
- Vitamina E
- Vitamina D
- Vitamina C
- Dosaggi minimali di chemioterapici
- Inibitori della prolattina

Componenti dell' M.D.B. (II)

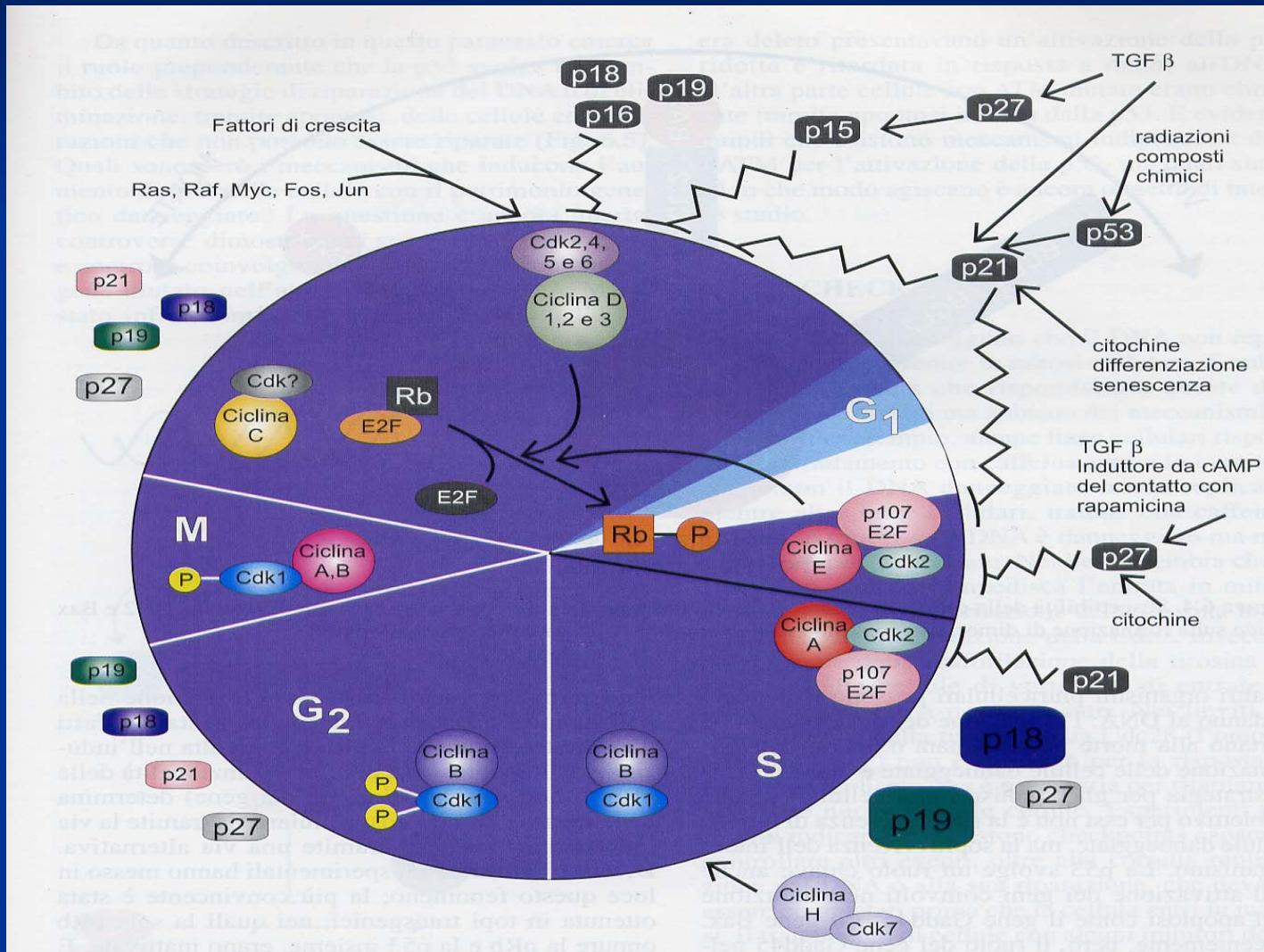
■ Modulo Variabile

- ACTH di sintesi
- Inibitori degli estrogeni
- Inibitori degli androgeni
- Calcio
- Glucosammina solfato
- Glifosina
- Galatturoglicano solfato
- Anidrometilencitrato-esametilentetramina
- Dibromomannitolo
- Omega 3
- Isoniazide
- Anidrometilencitrato-esametilentetramina
- Eritropoietina
- Citochine (Granulokine)
- Albumina umana 25%
- Lisozima
- Immunoglobulina

Membrana cellulare



Meccanismi di azione e modulazione della crescita e proliferazione cellulare



Meccanismi d'azione dei retinoidi:

Betacarotene

- Stabilizza le membrane cellulari
- Inibisce la perossidazione lipidica
- Incrementa il glutathione intracellulare
- Esercita un effetto antiproliferativo diretto indipendentemente dalla conversione in acido retinoico
- Attraverso l'apertura degli otto doppi legami insaturi della catena laterale degli atomi di carbonio fornisce energia necessaria alla crescita differenziata

Meccanismi d'azione dei retinoidi:

Vitamina A

- 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

Meccanismi d'azione dei retinoidi:

Acido Retinoico

- 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

La Melatonina (I)

- Azione **antiproliferativa** attraverso:
 - Inibizione della trascrizione del recettore dell' estrogeno
 - Sopprime il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR)
 - Inibizione in crezione e azione della prolattina
 - Diffusione ubiquitaria degli esteri fosforici di AMP, ADP, ATP
 - Azione omeostatica antitumorale
 - Inibisce l' azione della proteina N-Ras

La Melatonina (II)

- Agisce come molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione distrettuale delle relazioni intercellulari
- Regola i messaggeri secondari: cAMP, cGMP, e diacilglicerolo, inositolo, acido arachidonico, Ca^{2+} intracellulare
- Regola la fosforilazione della proteina legante e l'espressione del C-Fos
- Tasso ematico MLT invers. proporz. all' indice proliferativo

La Melatonina (III)

- 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

La Melatonina (IV)

- **Azione antiossidante, antiradicali-liberi, radioprotettiva**
 - Protegge il DNA nucleare dal danno ossidativo e dalle radiazioni ionizzanti
 - Come componente principale 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

La Melatonina (V)

■ Azioni varie:

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

Somatostatina e Octreotide (I)

- **Azione antiproliferativa** mediante:
 - Inibizione dei percorsi non ossidativi del fosfato pentosio
 - Inibizione del riciclo del carbonio del glucosio tramite PC 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 IGF1, GH, VEGF, EGF, e altri fattori di crescita come FGF, NGF, PDGF, TGF, Gastrina, Colecistochinina, Estrogeni, Prolattina

Somatostatina e Octreotide (II)

- Attivazione della traslocazione del PTP1C intracellulare alla membrana della cellula neoplastica
- Inibizione dell' espressione di EGFR
- Attivazione mediante SSTR di Fosfatasi della Tirosina
- Riduzione dell' espressione di EGF
- 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

Somatostatina e Octreotide (III)

■ Effetto proapoptotico:

- 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 delle CHromatine con frammentazione, restringimento, formazione di corpi apoptotici

■ Effetto antiangiogenetico:

- Inibizione dell' espressione di VEGF e di VEGFR

■ Effetto antimetastatico

Vitamina D3 (I)

- Azione **prodifferenziante** (sinergica a retinoidi, vit. E, mlt):
 - Sia mediante interazione con recettore ma anche con meccanismi extrarecettoriali mediati dalla membrana
- Azione **proapoptotica**:
 - 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

Vitamina D3 (II)

- 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

Vitamina D3 (III)

■ Effetto antimetastatico

- 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 e la migrazione delle cellule dalla membrana basale legato a una diminuzione dell' espressione degli integrins alfa6 e beta4, recettori della laminina, responsabili dell' incremento della migrazione invasione cellulare e tumorale

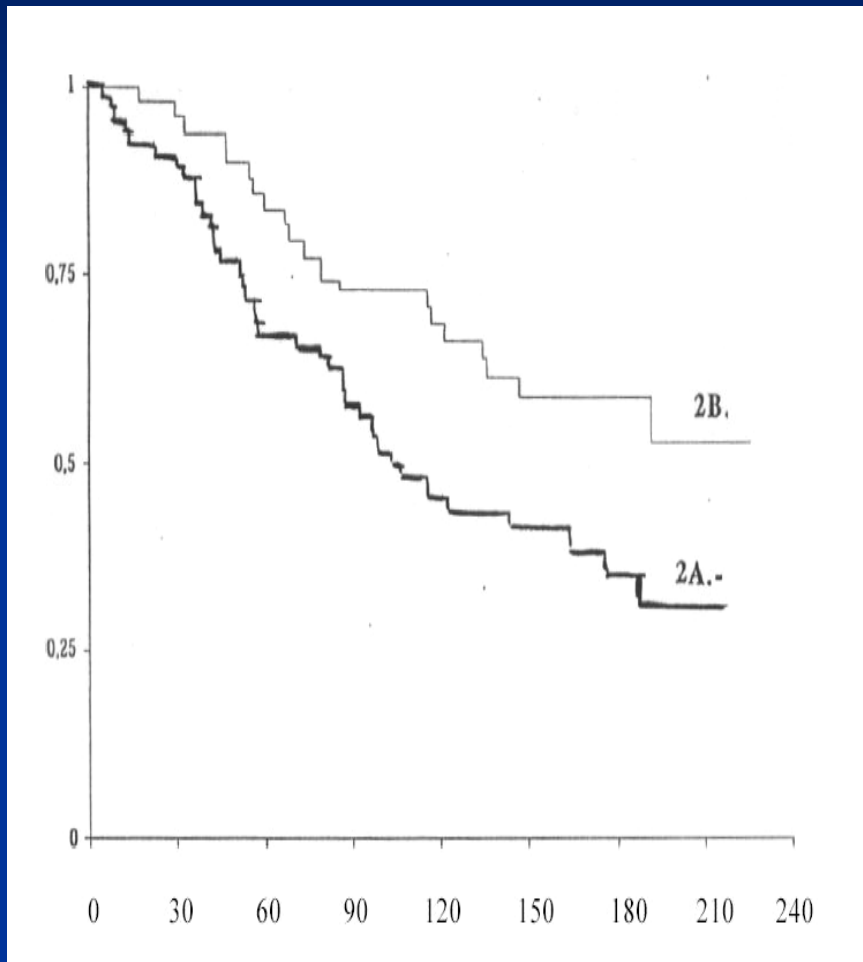
Vitamina D3 (IV)

- **Effetto antiproliferativo:**
 - 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

Meccanismi sinergici dei componenti dell' MDB

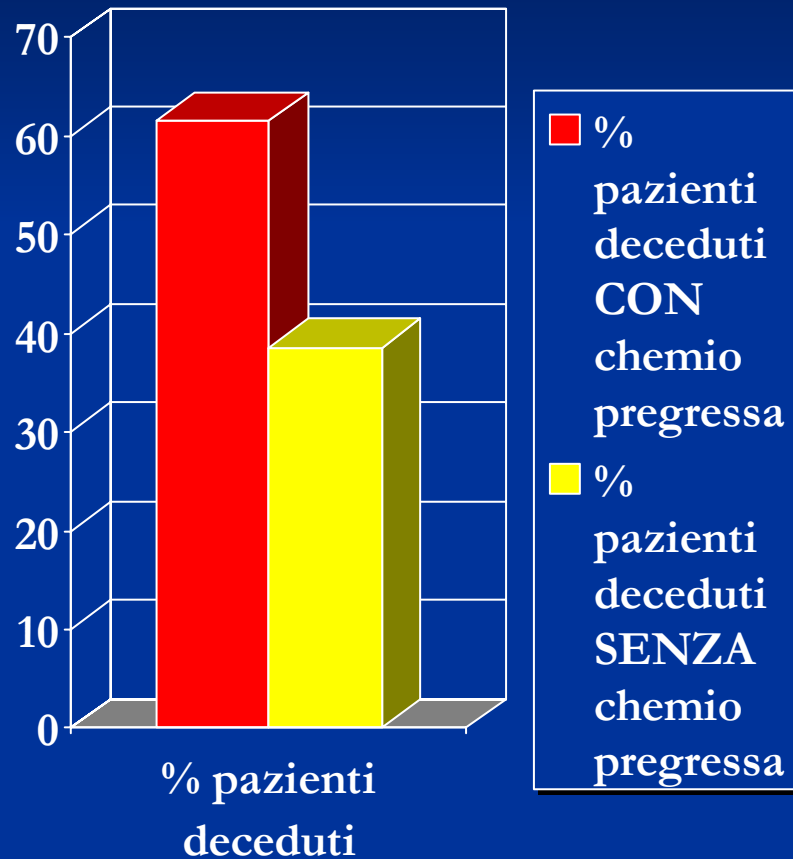
- Antiangiogenetica (MLT, SST, ATRA, D3)
- Antiproliferativa (MLT, SST, ATRA, D3)
- Antimetastatica (MLT, SST, D3)
- Prodifferenziante (MLT, ATRA, B.car, D3, A, E)
- Proapoptotica (MLT, SST, ATRA, D3, A, E)
- Antiossidante – Antirad. Liberi (RET, MLT, E, C, D3)
- Immunomodulante (MLT, RET, C, D, E)
- Omeostatica - Antiblastica (MLT, SST, RET, D3, E)

Protocollo 5 della sperimentazione MDB: Carcinomi polmonari, non a piccole cellule, metastatici (I)



- 2A: curva di sopravvivenza dei *pazienti pretrattati* con chemio
- 2B: *non pretrattati*
- Ascisse: durata della sopravvivenza in giorni
- Ordinate: % di sopravvivenza

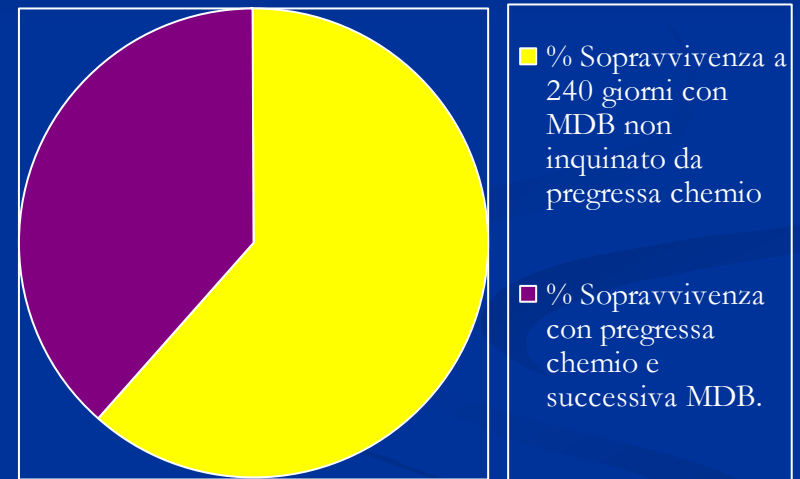
Protocollo 5 della sperimentazione MDB: Carcinomi polmonari, non a piccole cellule, metastatici (II)



- % pazienti deceduti al 31/10/1998:
 - 61,5% con precedente chemio
 - 38,5% senza precedente chemio

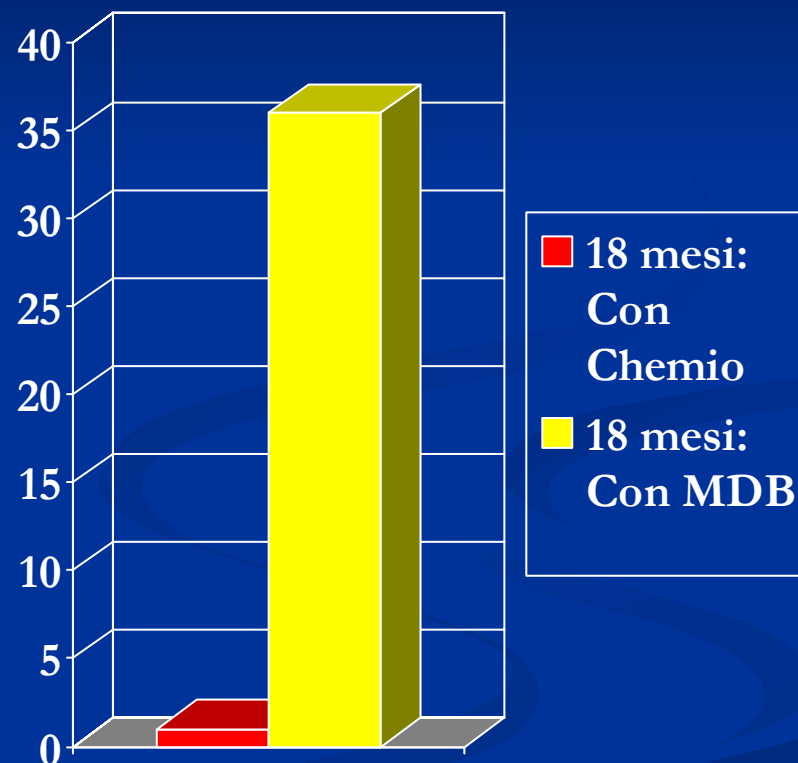
Protocollo 5 della sperimentazione MDB: Carcinomi polmonari, non a piccole cellule, metastatici (III)

- Sopravvivenza a 240 giorni con MDB non inquinato da pregressa chemio
- Sopravvivenza con pregressa chemio e successiva MDB



Sperimentazione MDB, Protocollo 7: carcinoma esocrino del pancreas metastatico

- Sopravvivenza secondo il N.C.I. a 6 mesi: 7%
- Sopravvivenza ad un anno: inferiore all' 1%
- Sopravvivenza con MDB a 18 mesi (osservazionale): 36 %



Per maggiori informazioni

- Portale ufficiale per il Metodo Di Bella:

www.metododibella.org

- E-Mail:

info@metododibella.org