

# 95° Congresso Nazionale SIO -Torino

**Giuseppe Di Bella**

**Relazione:**

**Target therapy:**

**Risposta alla terapia biologica di 18 carcinomi della testa e del collo**

Nell'ambito ORL non si osservano sensibili difformità di risposte cliniche tra mono o polichemioterapie, che possono anche ridurre temporaneamente (durata della risposta inferiore a 2 mesi), il volume delle neoplasie, senza alcuna possibilità di incrementare la sopravvivenza malgrado l'elevata tossicità e le frequenti complicazioni, e tanto meno di eradicare la neoplasia (Robert G. Parker, Dale H. Rice Tennis A.Casciato). Né gli anticorpi monoclonali che agiscono sulle proteinchinasi, o sul fattore epidermico di crescita o sul fattore vascolare, hanno consentito sensibili incrementi dell'aspettativa di vita, ma solo marginali miglioramenti, malgrado la tossicità che può essere mortale negli inibitori del VEGFR. Nei tumori della testa e del collo la chemioterapia adiuvante post operatoria non ha alcun effetto sulla sopravvivenza libera da malattia o globale. Non è stata definita la corretta sequenza di radioterapia, chirurgia, chemioterapia, per l'assenza di vantaggi statisticamente documentati della chemio. L'aggiunta della chemio alla radioterapia è ancora in fase di valutazione, e se da una parte sembra che possa migliorare la percentuale di risposta obiettiva, d'altra parte questo risultato è penalizzato da elevata morbilità, decadimento della qualità di vita senza alcun incremento in termini di mediane di sopravvivenza.

Dall'esame esteso e approfondito delle banche dati medico scientifiche, dei protocolli e delle statistiche oncologiche, emerge chiaramente una grave frattura tra dato scientifico e clinico-terapeutico per la mancata valorizzazione di molecole antitumorali differenzianti e antiproliferative a bassa tossicità ed elevato potenziale antiblastico come retinoidi, vitamine D3, E, C, Somatostatina, M.L.T, inibitori prolattinici. L'impiego peraltro tardivo della forma più tossica dei retinoidi, l'Ac 13 Cis retinoico, è superato dall'elevata tollerabilità e maneggevolezza terapeutica dell'Acido trans retinico (ATRA), la cui biodisponibilità, efficacia, tollerabilità ed emivita, sono decisamente potenziate dal suo inserimento in un composto con vit E (nelle proporzioni di Gr 0,5 di ATRA in 1000 Gr di alfa tocoferile acetato), che protegge i retinoidi dall'alta labilità ossidativa. La mancata valorizzazione di queste molecole antitumorali differenzianti e antiproliferative a bassa tossicità ed elevato potenziale antiblastico, insieme all'elevato effetto mutageno, la grave tossicità, la depressione immunitaria chemioindotte, spiega i gravi limiti delle attuali oncoterapie.

Esse consentono il 29% di sopravvivenza a 5 anni (M.A. Richards, D Stockson e AA (BMJ 2000;320:895 –898), non ottenuta dalla chemio, ma da chirurgia + radioterapia + chemio. Un'inaccettabile percentuale di mortalità da chemio è denunciata da un'agenzia della Reuters Health [Wesport,CT 2001-05-17]: “Unexpected high mortality rated associated with chemotherapy regimen. Il dato è confermato dalla pubblicazione di Gerrard [Br.J. Cancer 1998 Jun 77(12) 281-5] **con l'undici per cento di decessi, non causati dal tumore ma unicamente da chemioterapia.** La sopravvivenza ottenuta dalla oncoterapia si riduce ad un 29% di a 5 anni (Richards,BMJ2000;320:895–898). Del 29% solo il 2,5% era dovuto alla chemio, come pubblicato da Morgan G. e AA “The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5- year survival in adult malignancies Clin Oncol [2004 Dec.16(8):549-60]. Statistica basata su 14 anni di osservazione, 225000 pazienti, 22 varietà tumorali,: **su cento ammalati la chemioterapia consente solo al 2,5% di raggiungere i 5 anni,** dopo i quali, Lopez nello studio clinico “Long-term results...Experience at the 20 th...” GacMed Mex [1998 mar. Apr,134(2):145-5] ha accertato che metà dei pazienti sopravvissuti a cinque anni, nel lungo termine muore per tumore.

La terapia biologica recettoriale MDB ha consentito nei 18 casi descritti risposte obiettive parziali o complete, stabilità e qualità di vita, sopravvivenza, in assenza di tossicità, nettamente superiore alle mediane di sopravvivenza e ai dati della letteratura in queste patologie e stadi, attraverso un meccanismo d'azione recettoriale differenziante, citostatico, apoptotico, antiproliferativo, antimetastatico, antiangiogenetico, trofico, immunomodulante.

La proliferazione cellulare è strettamente dipendente dal GH, massimo fattore di crescita, e da molecole mitogene, potenzialmente oncogene, GH dipendenti, da esso positivamente regolate, come EGF, FGF, HGF, IGF1-2, NGF, PDGF, VEGF, TGF, oltre a fattori di crescita prodotti dall'apparato gastrointestinale, VIP, CCK, PG, e la Prolattina potente e ubiquitario fattore di crescita.

Antidoti biologici del GH, come somatostatina e analoghi, non riducono solo l'espressione e la trascrizione di fattori altamente mitogeni come IGF1-2 (Ingle, Casinu, Pollak, Schally, Pola), EGF (Held-Feind), FGF (Mentlein Eichler), ma estendono la loro regolazione negativa ai rispettivi recettori con evidenti riflessi antiproliferativi, e antiangiogenici. (Szepeshazi, Miscima). E' noto come l'asse GH-IGF1 abbia una determinante influenza sullo sviluppo biologico neoplastico. Gli IGFR rispondono mitogenicamente a IGF. L'effetto soppressivo della SST e analoghi sui livelli sierici di IGF1, è sia diretto, attraverso l'inibizione del gene di IGF, che indiretto mediante la soppressione del GH e pertanto della sua attivazione della produzione epatica di IGF1. Momenti essenziali dell'angiogenesi, passaggio essenziale della progressione neoplastica, come la cascata dei monociti, l'interleukina 8, oltre a fattori di crescita il cui sinergismo è essenziale per l'angiogenesi, come il VEGF, TGF,IGF1, FGF HGF PDGF, sono negativamente regolati da somatostatina e analoghi, (Albini,Cascinu,Kishi,Casibang, Florio,Garcia de La Torre, Yamada, Turner, Vidal, Banerjee,Qin,Watson,Woltering,Patel,Pola, Jia, Buchan,Wiedermann).

Lincon ha dimostrato il rapporto causale dose dipendente tra espressione recettoriale del GH e induzione e progressione tumorale, rilevando istochimicamente concentrazioni di GHR nettamente superiori nei tessuti tumorali rispetto ai fisiologici, documentando il potente ruolo mitogeno del GH. Esso è sia diretto, recettoriale, che indiretto attraverso l'induzione dell'espressione epatica di IGF1, GH dipendente. L'asse GH-IGF1 ha un ruolo determinante sul comportamento biologico di molte neoplasie. In un'alta percentuale di varietà di cellule neoplastiche sono stati individuati recettori IGF1 che rispondono mitogenicamente al ligando. La somatostatina esercita sia direttamente l'attività antiblastica attraverso l'inibizione dell'espressione del gene IGF1, che indirettamente mediante la soppressione del GH, da cui dipende l'incremento di IGF1 (Pollak Schally).

Ampiamente documentata è anche l'attività inibitoria della SST su un altro potente fattore di crescita mitogeno, EGF attraverso molteplici meccanismi: Inibizione dose dipendente della fosforilazione tirosinica indotta dall'attivazione di EGFR da parte di EGF (Miscima), riduzione di EGFR nelle cellule tumorali. (Szepeshazi), riduzione dell'espressione di EGF (Held Feind), abbattimento della concentrazione plasmatici di EGF (Cascinu).

Mitogeni prodotti dall'apparato gastrointestinale, come VIP, CCK, PG, sono potentemente inibiti dalla somatostatina e/o octreotide (Kath).

Schaer JC, Waser B, Mengod G, Alberini JL hanno pubblicato che diversi carcinomi esprimono sstr1, sstr2, sstr3, meno frequentemente sstr5, che almeno nel 50% sono scintigraficamente visibili, mentre in oltre la metà delle scintigrafie negative, indagini istochimiche hanno rilevato la presenza di SSTR. Pertanto la presenza di SSTR in oltre il 75% di questi carcinomi oltre ad una percentuale non trascurabile di recettori neuroendocrini, costituisce un'ulteriore indicazione razionale all'impiego della SST, peraltro già ampiamente giustificata dalla citata regolazione negativa della SST sul GH e gli oncogeni GH-correlati, tra cui IGF1-2, EGF, VEGF, TGF, HGF, FGF, NGF, PDGF, VIP, CCK, PG, e le molecole angiogenetiche.

Potenziamento dell'attività dei chemioterapici nei tumori (Tesei).

La MLT ha anche un ruolo immuno-modulatorio ben stabilito, come dimostrato in diverse condizioni sperimentali.

Ciclo dopo ciclo, per l'elevato l'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 fenotipo 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 tossicità della chemio. 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, metastatizzazione diffusa e incontrollabile, che dopo variabili periodi fa seguito alla temporanea e illusoria diminuzione volumetrica citolitica del tumore.

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 )

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. 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

(Israel 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?)

(Israel 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)

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. 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. La lettura attuale della malattia tumorale è in termini evolutivi

### **Trattamento biologico MDB effettuato :**

I pazienti sono stati trattati con il Metodo Di Bella (MDB), terapia biologica che prevede l'impiego sinergico di modulatori neuroendocrini come somatostatina e/o l'analogo ocreotide, melatonina, inibitori prolattinici, vitamine liposolubili, dosi minimali di un chemioterapico

Componenti e posologia MDB:-

**Ciclofosfamide** da 50 a 100 mg al dì x os (rispondenti a 1/100 a 1/200 rispetto ai dosaggi chemioterapici) con meccanismo pertanto d'azione apoptotici, non citolitico e senza indurre radicali liberi per il dosaggio impiegato. Il composto plurivitaminico ha la seguente formulazione:

**Beta carotene Gr 2, Axeroftolo palmitato Gr 0,25, Ac tutto-trans retinoico Gr 0,25 solubilizzati in alfatocoferile acetato Gr 1000.-** Il composto è somministrato in dose di 100 milligrammi per Kg di peso corporeo da 1 a 3 volte al dì. Nelle neoplasie o progressioni cerebrali, per la capacità di superare la barriera ematoencefalica, la ciclofosfamide è sostituita dall'idrossiurea in dosi di 500 – 1000 milligrammi giornalieri. L'azione del composto vitaminico è antiproliferativa, proapoptotica differenziante, citostatica con incremento dell'attività immunitaria

**Somatostatina** (14 aminoacidi) iniettata sottocute di notte nell'arco di 8-10 ore mediante un temporizzatore per la breve emivita (circa 3') e l'analogo

**Octreotide** (otto aminoacidi) in formulazione ritardo intramuscoloda 10 a 30 mg ogni 10-25 giorni,

**Bromocriptina** da 2,5 mg 1\2 cpr mattino e sera, **Cabergolina** 1\2 compressa 2 volte la settimana. Composto vitaminico secondo la formulazione del prof Di Bella

**Diidrotachisterolo (Vit D3 di sintesi)** 10 gocce nel cucchiaino per ogni somministrazione di composto vitaminico

**Melatonina** chimicamente coniugata con adenosina e glicina secondo la formulazione del Prof Di Bella **Melatonina 12% Adenosina 51% Glicina 37%**  
2 compresse mattino e mezzogiorno e 10 la sera

**Ac Ascorbico (polvere)** 1/2 cucchiaino mezzogiorno e sera durante il pasto con

**Calcio Lattogluconato +calcio carbonato** una bustina da 1 grammo nello stesso bicchiere

**Galattosamina solfato mg 250 + Glucosamina solfato mg 250** componenti essenziali della matrice extracellulare ad attività differenziante e antimetastatica, trofica da 1 cps x pasto 3 al dì, fino a 6 al dì .-

## Casistica

- 1) Ca laringeo T1N0M0 squamocellulare infiltrante interessante 2/3 della CV. SN, fino a 1 mm circa dalla commessura anteriore. Regressione completa e recupero funzionale dopo poco più di un anno con MDB. Abbandono della terapia per più di un anno dopo degenze per fatti vascolari e crisi iperglicemiche. Dopo circa 1 anno recidiva con interessamento della commessura anteriore, estensione sottocordale e controlaterale, fissità della CV Sn assenza di adenopatie satelliti e metastasi. Ripresa MDB con terapia radiante, in remissione completa da otto anni.
2. CA laringeo T2N0M0 vegetante della faccia a dell'epiglottide, esteso alle false corde e plica ariepiglottica. Regressione superiore al 50% dopo sei mesi di trattamento.
3. Ca laringeo T3N1M0 infiltrante, sovraglottico, esteso alle CV, commessura anteriore BL ha rifiutato la laringectomia, irradiato. Risposta completa.
4. Ca tiroide T3N3M1 iperfunzionante con ripetizioni polmonari disseminate linfonodali, condizioni critiche e gravemente scadute all'inizio del MDB, dopo 14 mesi netto ed evidente miglioramento soggettivo e obiettivo.
5. Ca Papillare T3N3M1 tiroideo con metastasi linfonodali, polmonari e ossee, netto rallentamento della progressione della malattia, evidente miglioramento della qualità di vita.
6. Ca Papillare tiroide T3N3M1 dopo chirurgia e trattamento con iodio radiomarcato, radioterapia, chemioterapia in progressione mediastinica polmonare disseminata e faringolaringea, con estensione alla muscolatura circostante, disfagia da compressione esofagea. Sottoposta a tracheotomia, dimessa con terapia del dolore agosto 2003, in settembre inizio MDB, che continua, con regressione di poco inferiore al 50% buona qualità di vita, risoluzione della disfagia. Per la documentata regressione con MDB, la terapia è erogata dalla ASL.
7. Ca tonsillare, T1,N0,M0 squamoso Dx, adenopatie e metastasi assenti, non operato, trattato unicamente con MDB risposta obiettiva superiore al 50%.
8. Ca tonsillare T1,N0,M0 scarsamente differenziato Dx operato, trattato con MDB prima, durante e dopo intervento. Non adenopatia o metastasi, non svuotamento, dopo nove anni non recidive.
9. Sarcoma del seno max. dx. T3 N1M0 inferiormente esteso all'osso alveolare e palatino. Operato, trattato con MDB in remissione dal 1996 al 2005, parziale

recidiva alla fine del 2005; 1 anno dopo sospensione del MDB, attualmente ripreso.

10. Ca squamoso esofago T2N0M0 localizzato al 3° medio. Dopo 3 mesi con MDB miglioramento della qualità di vita e blocco della progressione.
11. Ca esofago T2 N0 M0 scarsamente differenziato cervicale, non trattamenti pregressi. In 10 mesi miglioramento evidente endoscopico, radiologico, soggettivo e clinico
12. Ca esofago T3N1M1 chemiotrattato in condizioni scadenti, critiche, dimesso in progressione con terapia del dolore dal 1995. Subito la dimissione inizia MDB che continua parzialmente. In remissione dalla fine del 1996.
13. Ca vegetante del rinofaringe T3N2aM0 scarsamente differenziato , con parziale rinostenosi. . Metastasi LC alta omolaterale dura, fissa. Operato nel 1975 di svuotamento LC secondo Suarez bl, radiotattato in sede rinofaringea, trattato con MDB, in remissione da 31 anni.
14. Ca adenocistico parotide SN., T4N1M1 metastasi LC omolaterali, polmonari, esteso interessamento del max facciale. Dopo poco più di un anno di trattamento con MDB regressione polmonare e facciale del 50%.
15. Ca rinofaringe T3N2cM0 ad epitelio piatto altamente indifferenziato esteso dall'orletto tubarico sn stenosato alla coana e oltre la linea mediana della volta del rinofaringe. Metastasi in 2 linfonodi sottoiugodigastrici omolaterali e uno della catena dello spinale controlaterale. Operato nel 1976 di svuotamento LC secondo Suarez bl, radiotattato in sede rinofaringea, trattato con MDB in remissione da 30 anni.
16. Carcinoma della lingua e del pavimento orale T2N1M0 infiltrante ulcerativo con lesioni linguali e pavimento orale. Radioterapia seguita da MDB. In remissione da 10 anni
17. Carcinoma ulcerato della tonsilla Dx con estensione extracapsulare a adenopatia satellite T3 N1M0 ha iniziato MDB 2 settimane prima dell'intervento e proseguito a dosaggi pieni per 3 mesi , risucendo successivamente le dosi fino a mantenere come trattamento di mantenimento un cucchiaino di composto dei retinoidi MDB + Vit D3 8 gocce l mattino e 6 cpr di MLT complessata con Adenosina e glicina dopo cena. Assenza di progressione locale o recidive dopo 10 anni
18. Carcinoma della parotide Sn ( Carcinoma NAS-G3) T2N1M1 operato a 11 anni per cilindroma parotide Sn e radiotattato. Recidiva all'età di 34 anni (2004) e parotidectomia radicale con svuotamento omolaterale LC al 3° livello , seguita da

chemioradioterapia,. Dopo alcuni mesi progressione estesa fino a tutta la loggia pterigoidea,e posteriormente alla branca montante della mandibola con blocco funzionale dell'ATM. Progressione polmonare disseminata mantellare del lobo inferiore di destra e nodule di 1,7 cm postero basale del lobo superiore di DX. Dolore sub continuo e intenso , accentuato dalla masticazione , estremamente difficoltosa. Inizio della terapia biologica MDB in ottobre 2005 con riduzione progressiva del danno funzionale e del dolore con ripresa dell'attività lavorativa. Le indagini strumentali evidenziano a oggi condizione di stabilità e recupero a livelli pressochè fisiologici della qualità di vita .

### Epicrisi

La terapia biologica MDB consente un netto miglioramento del performance status,e incrementa nettamente rispetto alla chemioterapia, in tutti gli stadi, la mediana di sopravvivenza riportata dalla letteratura nelle stesse patologie tumorali e stadiazioni, Essendo una terapia biologica, non ottiene come le terapie citotossiche, rapidi decrementi volumetrici, ma lente e gradualis risposte obiettive,attraverso l'attivazione di target recettoriali differenzianti, antiproliferativi e antiangiogenetici realizzando un effetto citostatico, proapoptotico e antimetastatico atossico. Contrariamente alla chemio non induce, ma inibisce mutazioni, reazioni ossidative, incremento di radicali liberi,depressione midollare e immunitaria, esaltando il trofismo e la funzionalità di epiteli, endoteli, parenchimi e tessuti, della matrice extracellulare e della sostanza biologica extracellulare attuando un'omeostasi antiblastica e quelle condizioni biologiche che consentono il prevalere della vita fisiologica sulla biologia neoplastica.

In estrema sintesi, i meccanismi d'azioni sinergici e delle singole molecole differenzianti e antiproliferative di una terapia biologico-fisiologica antiblastica scientificamente validate da una letteratura ampia e crescente, ma non valorizzate sono:

### Melatonina

#### **Azione:**

- **Antiossidante, antiradicaliliberi**
- **Prodifferenziante.**
- **Citostatica-antiproliferativa**
- **Proapoptotica.**
- **Regolazione circadiana e circannuale.**
- **Modulazione neuro-immuno-endocrina**
- **Omeostatica antitumorale**
- **Radioprotettiva e radiomodificante**
- **Antimetastatica**
- **Antiangiogenica**
- **Trofica**



## **meccanismi d'azione della MLT**

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).

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).

In forma fisiologica, omeostatica l'organismo tende a normalizzare o contenere i processi proliferativi patologici attraverso la MLT (Bartsch, Kvetnoi).

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 in cui riduce anche l'iperplasia del tessuto linfoide (Mediavilla).

Rappresenta la molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione distrettuale delle relazioni intercellulari (Maestroni, Conti).

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 (Bartsch).

Effetto antiproliferativo dose-dipendente della MLT (Crossino).

Effetto inibente in dosi fisiologiche sulla sintesi di DNA in cellule neoplastiche (Cos).

Esercita la sua funzione antitumorale anche sugli spazi di giunzione intercellulare inducendo la proteina dello spazio di giunzione CX32 (Kojma)

Attiva a livello intercellulare il processo di polimerizzazione del tubulin, a concentrazioni fisiologiche induce un aumento di microtubuli nelle cellule tumorali (Melendez).

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).

Esercita azione radioprotettiva e dimostra di possedere proprietà radiomodificanti e radiosensibilizzanti (Lissoni)).

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).

Inibisce l'increzione di fattori mitogeni come la prolattina (Lemus-Wilson).

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).

Agisce da agente oncostatico cronobiologico in grado di controllare la proliferazione cellulare e attivare l'apoptosi (Blask).

Sopprime EGFR, (recettore del fattore di crescita epidermico) (Blask).

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).

Inibisce la diffusione metastatica delle cellule tumorali. L'azione si realizza attraverso una ridotta attrazione per la fibronectina (Mediavilla).

Incrementa sensibilmente nei pazienti neoplastici l'aspettativa di vita migliorandone la qualità (Lissoni)

## Bibliografia

1. Barrett, Characterization of melatonin antiproliferation effects in normal and neoplastic epithelial cells, Laboratory of Molecular Carcinogenesis, NIEHS - Research Triangle Park, North Carolina, Start Date: 9/93, End Date: 9/95, FY95 Funds.
2. Bartsch C e Bartsch H, [Significance of melatonin in malignant diseases], Wiener Klinische Wochenschrift. 109(18):722-9, 1997 Oct 3.
3. Blask e AA, Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy, Curr Top Med Chem. 2002 Feb;2(2):113-32.
4. Fraschini e AA, Melatonin involvement in immunity and cancer. Biol Signals Recept 1998 Jan-Feb; 7 (1):61.72.
5. Jatoi, Aggressive multimodality therapy for patients with locally advanced esophageal cancer: is there a role for amifostine?, Semin Oncol. 2003 Dec;30(6 Suppl 18):72-5.
6. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. Cancer Res. 2006 Oct 15;66(20):9789-93. Review.
7. Karasek e Pawlikowski, Antiproliferative effects of melatonin and CGP 52608, Biological Signals & Receptors. 8(1-2):75-8, 1999 Jan-Apr.
8. Kvetnoy e AA, Melatonin and tumour growth: from experiments to clinical application, 1994, in Kvetnoy e Reiter, Melatonin: general biological and oncoradiological aspects, MRRC Press, Obninsk, pp 17-23.
9. Kvetnoy, C Bartsch, H Bartsche e AA, Nocturnal urinary 6-sulphatoxymelatonin and proliferating cell nuclear antigen immunopositive tumour cells show strong positive correlations in patients with gastrointestinal and lung cancer, 1997a, J Pineal Res 23:90-6.

- 11.Lapin ed Ebels, The role of the pineal gland in neuroendocrine control mechanism of neoplastic growth, J. Neuronal Transm. 1981; 50(2-4):275-82.
- 12.Lerner e Nordlund, Melatonin: clinical pharmacology, J Neural Transm Suppl. 1978;(13):339-47.
- 13.Maestroni, Conti, Pierpaoli, Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer, Ann. NY Acad. Sci. 1988; 521:140-8.
- 14.Panzer e Viljoen, The validity of melatonin as an oncostatic agent, Journal of Pineal Research. 22(4):184-202, 1997 May.
- 15.Pawlikowski e AA, Oncostatic action of melatonin: facts and question marks, Neuroendocrinol Lett. 2002 Apr;23 Suppl 1:24-9.
- 16.Ravindra T, Lakshmi NK, Ahuja YR.Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer.Indian J Med Sci. 2006 Dec;60(12):523-35. Review.
- 17.Ronco e Halberg, The pineal gland and cancer, Anticancer Research 1996 Jul-Aug; 16 (4A):2033-9.
- 18.Slovinska-Klencka e Lewinski, Role of melatonin in human physiology and pathology. II. Involvement of melatonin in pathogenesis of affective and chronobiological disorders. Melatonin and the aging process. Melatonin and neoplasms, Postepy Hig Med Dosw 1993; 47 (4):267-76.
- 19.Souza e AA, Melatonin biological activity and binding sites in human melanoma cells, J Pineal Res. 2003 May;34(4):242-8.
- 20.Tamarkin e AA., Melatonin and malignant disease, Ciba Found. Symp. 1985, 117:284-99.
- 21.Witt-Enderby PA, Radio NM, Doctor JS, Davis VL.Therapeutic treatments potentially mediated by melatonin receptors: potential clinical uses in the prevention of osteoporosis, cancer and as an adjuvant therapy.J Pineal Res. 2006 Nov;41(4):297-305. Review.

## **Somatostatina e /o Octreotide**

Azioni:

- Citostatica-antiproliferativa,
- proapoptica
- omeostatica antitumorale
- antimetastatica
- antiangiogenetica
- Potenzia l'azione citotossica dei farmaci antineoplastici sulle cellule tumorali
-

## **Meccanismi d'azione della somatostatina e analoghi**

- Aumenta l'espressione della topoisomerasi inibendo il ciclo proliferativo di cellule neoplastiche (Brevini).
- Inibizione dei percorsi del pentosio fosfato non ossidativi (Boros).
- Inibizione del riciclo del carbonio del glucosio tramite il PC del 5,7%, con aumento al 19,8% in combinazione con l'ossitiamina (Boros).
- Regolazione dei canali ionici, inibizione dell'adenilciclastasi, della chinasi e della serina/treonina fosfatasi e tiroxina fosfatasi (Bousquet).
- Forte aumento dell'attività della adenilato ciclastasi (Giannetti).
- Inibizione della sintesi del DNA (Charland).
- Effetto antiproliferativo attraverso la soppressione della riduzione di p27(Kip1)
- 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).
- Inibizione dell'incorporazione della 3H-timidina nel DNA (Yano).
- Riduzione dell'incorporazione di 3H-timidina nel DNA (Feind).
- Inibizione dell'incorporazione della 3H-timidina nelle cellule tumorali (Damge).
- Riduzione significativa di IGF1 (Ingle).
- Inibizione, con modalità dose-dipendente della fosforilazione tirosinica, da parte di EGFR (attivato dal EGF) (Mischima).
- Induzione della traslocazione del PTP1C intracellulare, alle membrane di cellule neoplastiche (Srikant).
- 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).
- 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).
- Riduzione nelle cellule tumorali dei recettori del fattore di crescita epidermico EGFR (Szepeshazi).
- Effetto positivo e stimolante sulle cellule di Kupfer, con meccanismo antitumorale, potenziato da una decisa inibizione della perossidazione lipidica epatica (Kouroumanlis).
- Netta inibizione della perossidazione lipidica epatica (Venger).
- 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).
- 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).

- 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).
- Aumento dell'attività del gene soppressore p53, con la capacità inibente sulle linee di tumori, del tutto indipendentemente dallo stato del loro p53 (Szepeshasi).
- Potenziamento dell'attività dei chemioterapici nei tumori (Tesei).
- Inibizione dell'attività di chinasi della proteina mitogeno attivata MAB (Cattaneo).
- Intensa attività fosfatase (Cattaneo).
- Soppressione dell'attivazione del Ras indotto da PDGF (Cattaneo).
- Induzione non solo all'apoptosi ma alla CA (aberrazione cromosomica), cioè rottura cromosomica con deciso effetto antitumorale (Tompa).
- 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).
- Attivazione delle fosfatasi della tiroxina, della proteina SHP2 e inibizione delle chinasi della proteina mitogeno-attivata (Held Feind).
- Inibizione in maniera significativa, dose-dipendente, della proliferazione di cellule leucemiche con riduzione dell'espressione del gene c-fos (Ishihara).
- Induzione di una forte espressione della proteina bcl-2 prima assente, con relativo effetto apoptotico (Zalatnai).
- Diminuzione delle cellule in fase S e dell'indice proliferativo dose dipendente (Rederer).
- Diminuzione dei livelli sierici di AFP negli epatocarcinomi (Rederer).
- Defosforilazione delle chinasi della proteina mitogeno attivata ERK 1-2 (Held Field).
- Riduzione dell'espressione di EGF stimolata dal complesso AP1 a livello trascrizionale e traslazionale (Held Field).
- Effetto proapoptotico e antiproliferativo sinergico con MLT (Melen-Mucha).

### **Bibliografia**

1. Albini, A., T. Florio, et al. (1999). Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. *Faseb J* 13(6): 647-55.
2. Anthony e AA, Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations, *Digestion*. 1996;57 Suppl 1:50-3.
3. Augustin, H. G. (1998). Antiangiogenic tumour therapy: will it work? *Trends Pharmacol Sci* 19(6): 216-22.
4. Barrie, R., E. A. Woltering, et al. (1993). Inhibition of angiogenesis by somatostatin and somatostatinlike compounds is structurally dependent. *J Surg Res* 55(4): 446-50.
5. Boros e AA, Inibizione dei percorsi del fosfato pentosio non ossidativi mediante somatostatina: un possibile meccanismo d'azione antitumorale, *Med. Hypotheses*, 1998.

6. Bousquet e AA, Antiproliferative effect of somatostatin and analogs, *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:30-9., 2001.
7. Burghardt e AA, L'effetto inibitorio di un analogo a lunga azione della somatostatina sulla proliferazione, stimolata da EGF, delle cellule Capan-2, *J. Physiol Paris*, 2000.
8. Cascinu e AA, Inibizione del fattore di crescita vascolare ed endoteliale mediante octreotide in pazienti con cancro colonrettale, *Cancer Invest* 2001;19 (1):8-12.
9. Dasgupta, P. (2004). Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther* 102(1): 61-85.
10. De Herder e Lamberts, Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses, *Curr Opin Oncol*. 2002 Jan;14(1):53-7.
11. Denzler e AA, Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors, *Cancer*. 1999 Jan 1;85(1):188-98.
12. Ferjoux, G., C. Bousquet, et al. (2000). Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J Physiol Paris* 94(3-4): 205-10.
13. Florio, T., M. Morini, et al. (2003). Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities. *Endocrinology* 144(4): 1574-84.
14. Garcia de la Torre, N., J. A. Wass, et al. (2002). Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57(4): 425-41.
15. Gorges, [Somatostatin receptor status in non-medullary thyroid carcinoma], *Nuklearmedizin*. 1999;38(1):15-23.
16. Hofland e AA, Somatostatin receptor subtype expression in human tumor, *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S31-6.
17. Jenkins e AA, Analoghi della somatostatina in oncologia: uno sguardo al futuro, *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2:162-96
18. Kath e Hoffken, Il significato degli analoghi della somatostatina nel trattamento antiproliferativo dei carcinomi, *Recent Results Cancer Res* 153:23-43.2000.
19. Lamberts SW, de Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Dec;13(10):451-7. Review.
20. Mato e AA, Somatostatina ed espressione del gene del sottotipo di recettore della somatostatina nel carcinoma midollare della tiroide, *J Clin Endocrinol Metab* 83(7):2417-20.
21. Minuto F, Ferone D, Arvigo M, Barreca A. Rationale for treating cancer with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(8 Suppl):117-9. Review. No abstract available. PMID: 15233226 [PubMed - indexed for MEDLINE]
22. Mosdell e AA, Indicazioni emergenti per la terapia con octreotide, *Am. J. Hosp. Pharm*, 1994.

23. Muros e AA, <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy is superior to <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the diagnosis and location of chemodectoma, *Nucl Med Commun.* 1998 Aug;19(8):735-42.
24. O'Byrne e AA, Somatostatin and somatostatin analogues in medullary thyroid carcinoma, *Nucl Med Commun.* 1996 Sep;17(9):810-6.
25. Papotti e AA, Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001
26. Pollak, M. N. and A. V. Schally (1998). Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 217(2): 143-52.
27. Robbins e AA, Inhibition of metabolic activity in papillary thyroid carcinoma by a somatostatin analogue, *Thyroid.* 2000 Feb;10(2):177-83.
28. Robbins e AA, Somatostatina e cancro, *Metabolism* 45(8 Suppl 1):98-100. Agosto.
29. Segal, K., T. Shpitzer, et al. (1996). Angiogenesis in follicular tumors of the thyroid. *J Surg Oncol* 63(2): 95-8.
30. Woltering, E. A., J. C. Watson, et al. (1997). Somatostatin analogs: angiogenesis inhibitors with novel mechanisms of action. *Invest New Drugs* 15(1): 77-86.
31. Zalatnai e AA, Epidermal growth factor receptor, somatostatin and bcl-2 in human pancreatic tumor xenografts. An immunohistochemical study, *Pathol Oncol Res.* 1999;5(2):146-51.

### :: **Vitamina D3**

- Antiossidante, antiradicaliliberi
- prodifferenziante.
- citostatica-antiproliferativa
- proapoptotica.
- omeostatica antitumorale
- radioprotettiva
- Antimetastatica
- Antiangiogenetica
- Trofica,
- epitelioprotettiva, antinfettiva

### **meccanismi d'azione della vitamina D3**

– 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).

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 un 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).

– Attività pro-differenziante della D3, che si realizza non solo interagendo col recettore, ma anche con meccanismi extrarecettoriali mediati dalla membrana (Marcinkowska).

– 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).

– 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 collagene 3D, con regressione dovuta all'induzione all'apoptosi (Mantell).

– 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).

– 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).

– L'attivazione del VDR, oltre all'effetto antiproliferativo, aumenta l'espressione della proteina legante il fattore di crescita similinsulinico IGF (Chokkalingam).

– 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).

– 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).

– Riduce l'effetto di stimolazione della crescita del DHT, e incrementa l'espressione di VDR (Ahnonen).

– Influenza la comunicazione intercellulare degli spazi di giunzione (GJIC) durante la carcinogenesi aumenta la funzione di GJIC dei HRPTC (Fujioka).

– 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).



- 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).
- Inibisce irreversibilmente la crescita e blocca in G0-G1 la mitosi cellulare neoplastica con forte inibizione della clono-proliferazione e invasività (Hisatake).
- Determina un accumulo di cellule in G0-G1, e la successiva apoptosi (Blutt).
- Inibisce l’angiogenesi tumorale, oltre ad esercitare effetti antiproliferativi, prodifferenzianti, proapoptotici, fortemente potenziati dal sinergismo con i retinoidi (Majewski).
- 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).
- Promuove selettivamente l’espressione delle molecole di adesione ICAM-3, in modo dipendente dal tempo e dalla dose (Babina).
- Inibisce l’espressione della proteina anti-apoptotica Bcl-2, favorendo conseguentemente l’apoptosi (Larsen).
- Realizza l’apoptosi attraverso il coinvolgimento della fosfolipasi A2 citosolica, inducendo frammentazione di DNA e perdita di vitalità delle cellule neoplastiche (Piranov).
- Rafforza la risposta delle cellule tumorali al TNF-alfa (Piranov).
- Disattiva l’effetto antiapoptotico dell’inibitore delle caspasi ad ampio spettro Z VADFMK (Pirianov).
- Attiva un’altra via apoptotica caspasi indipendente, mediata dal coinvolgimento della ceramide e fosfolipasi A-2(cPLA2) (Piranov).
- 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).
- Esprime attività antimitotica direttamente proporzionale alla concentrazione di 1 alpha OH-ase e inversamente a quella di 24OH-ase (Bareis).
- Induce E-caderina e altre molecole di adesione, con effetto proapoptotico (Palmer).
- 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).
- Esercita anche mediante meccanismi non recettoriali una potente azione antiproliferativa e prodifferenziante (Consolini).
- Esercita effetti antiproliferativi sinergicamente potenziati dall’acido retinoico con abbattimento dei livelli della proteina c-myc (Stio).
- Induce una maggior espressione nucleare della proteina dell’inibitore della chinasi dipendente dalla ciclina P27(kip1) (Liu).
- Induce un’elevata espressione di P21 e P27, regolatori del ciclo cellulare (Ager).
- 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).

- Blocca l'espressione del recettore EGF attraverso l'inibizione della sua fosforilazione, con defosforilazione dei polipeptidi 17 e 66-kDa, recettori di EGF (Lee).
- Riduce la presenza di cellule CD34(+) con effetto immunostimolante (Lathers).
- 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).
- Abbatte le concentrazioni di cyclin C e D1 noti attivatori della riproduzione cellulare (Verlinden).
- Promuove l'espressione di molecole di adesione ICAM 3, agisce sui mastociti di leucemia (Babina).

### **Bibliografia**

1. Goltzman e AA, Studi dell'effetto della 1,25-diidrossivitamina D sull'omeostasi del calcio e dello scheletro e sull'inibizione della crescita delle cellule tumorali, *J Steroid Biochem Mol Biol* 76(1-5):43-7.
2. Hager e AA, La 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> induce elevata espressione dei geni P21 e P27 che regolano il ciclo delle cellule nelle linee di cellule del carcinoma squamoso della testa e del collo, *Acta Otolaryngol* 121(1):103-9.
3. Jensen e AA, Effetti inibitori della 1alfa,25-diidrossivitamina D(3) sul meccanismo di controllo della fase G(1)-S, *Mol Endocrinol* 15(8):1370-80.
4. Lathers e AA, Studio di fase IB del trattamento con 25-idrossivitamina D(3) per diminuire le cellule soppressori in pazienti con cancro della testa e del collo, *Hum Immunol* 62(11):1282-93.
5. Lee e AA, Calcipotriol inhibits autocrine phosphorylation of EGF receptor in a calcium-dependent manner, a possible mechanism for its inhibition of cell proliferation and stimulation of cell differentiation, *Biochem Biophys Res Commun* 2001 Jun 8;284(2):419-25.
6. Liu e AA, La vitamina D arresta la crescita delle cellule di carcinoma della tiroide e induce defosforilazione e accumulo di p27 mediante percorsi dipendenti e indipendenti da PTEN/akt, *Am J Pathol* 160(2):511-9.
7. Majewski e AA, Vitamin D analogs in cutaneous malignancies, *Current Pharmaceutical Design*, 6(7):829-38, 2000 May.
8. Nagpal e AA, Analoghi della vitamina D: meccanismi d'azione ed applicazioni terapeutiche, *Curr Med Chem* 8(13):1661-79.
9. Prudencio e AA, Azione dell'analogo a bassa calcemia dell'1alfa,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, EB1089 nel carcinoma delle cellule squamose del collo e della testa, *J Natl Cancer Inst*;93(10):745-53

## **:: Retinoidi**

### **Azioni**

- Antiossidante, antiradicaliliberi
- Azione prodifferenziante.
- Azione citostatica-antiproliferativa
- Azione proapoptotica.
- Attivazione –immunitaria, antinfettiva
- Azione omeostatica antitumorale
- Esercita azione radioprotettiva e radiomodificante
- Antimetastatica
- Antiangiogenica
- Trofica, epitelio protettiva

### **i meccanismi d'azione dei retinoidi**

#### **Betacarotene**

- Esercita effetto protettivo sulle membrane cellulari (Di Bella).
- Diminuisce la perossidazione lipidica e aumenta il glutatione (Basu).
- Esercita un effetto antiproliferativo diretto (indipendentemente dalla conversione in 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)**

- 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]**

- Ridifferenzia i blasti e le cellule tumorali (Hassan).
- Induce la sintesi di leucotriene C4 (Abe).
- Sopprime la trascrizione genica di fattori oncogeni e promuove l'effetto antiproliferativo (Arnold).
- Esercita azione anti-angiogenetica (Majewsk).
- 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).
- Arresta lo sviluppo cellulare associato ad aumento dei livelli d'interferone 1 (IRF-1) con attivazione di p21WAF1 (Arany).
- Attiva col concorso di IRF-1 e STAT1, l'apoptosi mediante la caspasi 1 (Arany).
- Arresta la progressione del ciclo cellulare (Wu).

- Induce l'arresto del ciclo cellulare in G0/G1.
- Induce l'espressione di p 21 WAF1/CIP 1, mediante percorsi sia dipendenti, che indipendenti da p 53 (Wu).
- 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).
- Sinergizza l'effetto di Bcl-2, sia sull'arresto della crescita, che sull'espressione del gene p21 (Chou).
- Impedisce l'invasione in vitro delle cellule del cancro del colon e diminuisce l'espressione del matrilysin (Adachi).
- 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).
- Attiva tramite RAR-beta un netto incremento di proteine c-myc e Bax, che portano maggiore suscettibilità all'apoptosi (Lee).
- Diminuisce il potenziale di proliferazione neoplastica e ha un ruolo importante nella differenziazione, apoptosi e adesione cellulare (Voigt).
- Rende particolarmente sensibili ai chemioterapici le cellule neoplastiche, inducendo anche un aumento della comunicazione intercellulare negli spazi di giunzione (Carystinos).
- Riduce il livello della proteina silicea fibrillare gliale e la sintesi del DNA, e induce percorsi apoptoici, dimostrando un notevole sinergismo e potenziamento dell'efficacia col TNF-alfa con aumento dei recettori di p55TNF (Gambaut Guerin).
- Induce un gene, l'autotaxin (ATX), che decodifica un fattore di stimolazione della motilità del tumore (Duffner Beattie).
- 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).
- Differenzia le cellule neoplastiche attraverso il suo effetto sulle fosfolipasi A2, Ca<sup>2+</sup>-dipendenti (Antony).
- Riduce l'espressione di VnR, correlata all'organizzazione della fibronectina e all'adesione ed espansione cellulare (Baroni).
- Riduce l'inibizione chimicamente indotta di RAR Beta bloccando il ciclo cellulare in fase G1 (Song).

### **Bibliografia**

1. Arany e AA, All-trans-retinoic acid activates caspase-1 in a dose-dependent manner in cervical squamous carcinoma cells, *Anticancer Res.* 2003 Jan-Feb;23(1A):471-3.
2. Arany e AA, Dose-dependent activation of p21WAF1 transcription by all-trans-acid in cervical squamous carcinoma cells, *Anticancer Res.* 2003 Jan-Feb;23(1A):495-7.

3. Arnold et al., Phase III trial of 13-cis-retinoic acid plus interferon alpha in non-small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, *J Natl Cancer Inst.* 1994 Feb 16; 86(4): 306-9.
4. Barthes et al., [Vitamins A and E in digestive cancers], *Acad Sci III.* 1989; 309(4): 101-4. French.
5. Basu, Il Betacarotene aumenta la sopravvivenza, diminuisce la perossidazione dei lipidi e aumenta il glutathione nei linfomi murini trapiantabili, *Phytomedicine.* 7(2):151-9, 2000 apr.
6. Bertram JS, Vine AL. Cancer prevention by retinoids and carotenoids: independent action on a common target. *Biochim Biophys Acta.* 2005 May 30;1740(2):170-8. Epub 2005 Jan 25. Review.
7. Clarke N, Germain P, Altucci L, Gronemeyer H. Retinoids: potential in cancer prevention and therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2004 Nov 30;6(25):1-23. Review.
8. Fields AL, Soprano DR, Soprano KJ. Retinoids in biological control and cancer. *J Cell Biochem.* 2007 Nov 1;102(4):886-98. Review.
9. Fountzilias, Retinoids in the management of head and neck cancer. An update, *J Chemother.* 1994 Apr; 6(2): 127-38. Review.
10. Garewal, Potential role of beta-carotene in prevention of oral cancer, *Am J Clin Nutr.* 1991 Jan, 53(1 Suppl): 294S-297S. Review.
11. Hennekens, Vitamin A analogues in cancer chemoprevention, *Important Adv Oncol.* 1986; 23-35. Review.
12. Hong et al., Chemoprevention of head and neck cancer. Potential use of retinoids, *Otolaryngol Clin North Am.* 1985 Aug; 18(3): 543-9.
13. Huber et al., Biology and chemoprevention of head and neck cancer, *Curr Probl Cancer.* 1994 Mar; 18(2): 81-140. Review.
14. Israel et al., [Vitamin A and cancer], *Pathos Biol (Paris).* 1980 Apr; 28(4):253-9. Review. French.
15. Kelloff et al., New agents for cancer chemoprevention, *J Cell Biochem Suppl.* 1996; 26: 1-28. Review.
16. Lee et al., All-trans retinoic acid converts E2F into a transcriptional suppressor and inhibits the growth of normal human bronchial epithelial cells through a retinoic acid receptor- dependent signaling pathway, *J Clin Invest.* 1998 Mar 1; 101(5): 1012-9.
17. Liede e AA, Beta-carotene concentration in buccal mucosal cells with and without dysplastic oral leukoplakia after long-term beta-carotene supplementation in male smokers, *European Journal of Clinical Nutrition.* Dec 1998; 52(12):872-6.
18. Lippman et al., Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin, *Ann Intern Med.* 1987 Oct; 107(4): 499-502.
19. Lippman et al., Vitamin A derivatives in the prevention and treatment of
20. Majewski et al., Synergistic effect of retinoids and interferon alpha on tumor-induced angiogenesis: anti-angiogenic effect on HPV-harboring tumor-cell lines, *Int J Cancer.* 1994 Apr 1; 57(1): 81-5.

21. McMillan e AA, Tumor growth inhibition and regression induced by photothermal vascular targeting and angiogenesis inhibitor retinoic acid, *Cancer Lett.* 1999 Mar 22;137(1):35-44.
22. Mettlin, Epidemiologic studies on vitamin A and cancer, *Adv Nutr Res.* 1984; 6: 47-65. Review
23. Meyskens Jr et al., Clinical experience with topical tretinoin in the treatment of cervical dysplasia, *J Am Acad Dermatol.* 1986 Oct; 15(4 Pt 2): 826-29
24. Meyskens Jr et al., Role of topical tretinoin in melanoma and dysplastic nevi, *J*
25. Moriwaki et al., Retinoids and cancer chemoprevention, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1992, 317-20.
26. Papadimitrakopoulou et al., Retinoids in head and neck chemoprevention, *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997 Nov; 216(2): 283-90. Review.
27. Peck, Topical tretinoin in actinic keratosis and basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol.* 1986 Oct; 15(4 Pt 2): 829-35.
28. Polavaram e AA, The role of laser vascular targeting and retinoic acid in oral cancer inhibition, *Laryngoscope.* 2003 Apr;113(4):715-9.
29. Redlich et al., Vitamin A chemoprevention of lung cancer. A short-term biomarker study, *Adv Exp Med Biol.* 1995; 375: 17-29. Review.
30. Sankaranarayanan et al., Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment, *Oral Oncol.* 1997 Jul; 33(4): 231-6.
31. Seigel, Selenium, retinal, retinal-binding protein, and uric acid: from epidemiology to clinical prevention trial, *Ann Epidemiol*, 1992 May, 2(3): 343-4.
32. Shealy e AA, Inhibition of papilloma formation by analogues of 7,8-dihydroretinoic acid, *J Med Chem.* 2003 May 8;46(10):1931-9.
33. Smith W, Saba N. Retinoids as chemoprevention for head and neck cancer: where do we go from here? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Aug;55(2):143-52. Review.
34. Song e AA, Effect of benzo[a]pyrene diol epoxide on expression of retinoic acid receptor-beta in immortalized esophageal epithelial cells and esophageal cancer cells, *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Mar 9;281(4):872-7.
35. Surwit et al., Evaluation of topically applied trans-retinoic acid in the treatment of cervical intraepithelial lesions, *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Aug 1; 143(7); 821-23.
36. Thiberville et al., [Vitamin A derivatives and prevention of bronchial cancers], *Rev Mal Respir.* 1996; 13(2); 193-5. Review. French.
37. Thorne, Long-term clinical experience with a topical retinoid, *Br J Dermatol*,

## Vitamina C

### Azioni:

- Antiossidante, antiradicaliliberi
- Differenziante
- Citostatica

- Antiproliferativa
- Proapoptotica
- radioprotettiva e radiomodificante
- Trofica, determinante per il trofismo di endoteli, della matrice extracellulare, del tessuto osteo cartilagineo
- Antiangiogenica
- Antimetastatica
- Incremento dell'aspettativa di vita in pazienti neoplastici
- Potenzia l'azione citotossica dei farmaci antineoplastici sulle cellule tumorali
- Antitossica per riduzione della tossicità dei farmaci antineoplastici

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). 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). Previene i danni cellulari indotti da prodotti ossidativi, inclusi i radicali liberi (Padh 1991). 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 l'incidenza di linfoma non-Hodgkin (Ward, Zahm et al. 1994).

può avere un ruolo preventivo e terapeutico in diverse patologie, tra cui le malattie cardiovascolari ed il cancro (Bendich and Langseth 1995). 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). E'

Determinante per il trofismo di endoteli, della matrice xtracellulare, del tessuto osteo cartilagineo. Vit.C viene usata per l'integrità del tessuto connettivo (Bendich and Langseth 1995). Ha attività Citostatica Antiangiogenica, e agisce come un fattore angiostatico sulla proliferazione delle cellule endoteliali (Ashino, Shimamura et al. 2003). 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). 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). Diversi meccanismi d'azione dell'attività antineoplastica della Vit.C sono stati riportati (Cameron, Pauling et al. 1979; Head 1998). Ha attività antimetastatica, può inibire il processo metastatico tumorale in diversi modi: sia inducendo la sintesi di collagene (Pinnel, Murad et al. 1987; Peterkofsky 1991), che nibendo l'azione della ialuronidasi (Cameron and Pauling 1973); e diminuendo la permeabilità di cellule endoteliali alle popolazioni cellulari neoplastiche (Utoguchi, Ikeda et al. 1995). Vari studi clinici hanno valutato l'efficacia della somministrazione di Vit.C in pazienti con malattie

neoplastiche (Head 1998). 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). Anche studi clinici condotti in Giappone hanno confermato l'aumento del periodo di sopravvivenza di pazienti con tumori terminali trattati con Vit.C (Murata, Morishige et al. 1982). Induce il potenziamento della citotossicità di farmaci antineoplastici. 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). Anche studi in vivo in topi confermano un effetto sinergico della vit.con molecole chemioterapetiche in linfomi maligni (Prasad, Giri et al. 1992; Sarna and Bhola 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). Riduce la tossicità di agenti chemioterapici come l'adriamicina (Fujita, Shinpo et al. 1982; Shimpo, Nagatsu et al. 1991)

### **Bibliografia**

1. Aidoo, A., L. E. Lyn-Cook, et al. (1994). "Ascorbic acid (vitamin C) modulates the mutagenic effects produced by an alkylating agent in vivo." Environ Mol Mutagen **24**(3): 220-8.
2. Ashino, H., M. Shimamura, et al. (2003). "Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor." Angiogenesis **6**(4): 259-69.
3. Cameron, E. (1991). "Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer." Med Hypotheses **36**(3): 190-4. and other diseases." Oncology **27**(2): 181-92.
4. Cameron, E. and L. Pauling (1976). "Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer." Proc Natl Acad Sci U S A **73**(10): 3685-9.
5. Creagan, E. T., C. G. Moertel, et al. (1979). "Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial." N Engl J Med **301**(13): 687-90.
6. Fujita, K., K. Shinpo, et al. (1982). "Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs." Cancer Res **42**(1): 309-16.
7. Golde DW. Vitamin C in cancer. Integr Cancer Ther. 2003 Jun;2(2):158-9. Review.
8. Kurbacher, C. M., U. Wagner, et al. (1996). "Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro." Cancer Lett **103**(2): 183-9.
9. Murata, A., F. Morishige, et al. (1982). "Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate." Int J Vitam Nutr Res Suppl **23**: 103-13.
10. Nagy, B., I. Mucsi, et al. (2003). "Chemosensitizing effect of vitamin C in combination with 5-fluorouracil in vitro." In Vivo **17**(3): 289-92.



11. J Physiol Pharmacol **52**(2): 285-92.
12. Prasad, K. N., C. Hernandez, et al. (1994). "Modification of the effect of tamoxifen, cis-platin, DTIC, and interferon-alpha 2b on human melanoma cells in culture by a mixture of vitamins." Nutr Cancer **22**(3): 233-45.
13. Sarna, S. and R. K. Bhola (1993). "Chemo-immunotherapeutical studies on Dalton's lymphoma in mice using cisplatin and ascorbic acid: synergistic antitumor effect in vivo and in vitro." Arch Immunol Ther Exp (Warsz) **41**(5-6): 327-33.
14. Sauberlich, H. E. (1994). "Pharmacology of vitamin C." Annu Rev Nutr **14**: 371-91. Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer.
15. Shimpo, K., T. Nagatsu, et al. (1991). "Ascorbic acid and adriamycin toxicity." Am J Clin Nutr **54**(6 Suppl): 1298S-1301S.
16. Tamayo C, Richardson MA. Vitamin C as a cancer treatment: state of the science and recommendations for research. Altern Ther Health Med. 2003 May-Jun;9(3):94-101. Review. No abstract available.

## **Inibitori prolattinici Bromocriptina e/o Cabergolina**

### **Azioni:**

- Azione citostatica-antiproliferativa
- Azione proapoptotica.
- Azione omeostatica antitumorale
- Antimetastatica
- Antiangiogenica

### **Meccanismi d'azione**

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 aumenta l'aggressività del tumore coloretale (Bhatavdekar, Patel et al. 1994; Bhatavdekar, Patel et al. 1995), induce la proliferazione di diverse linee di cancro del seno umano (Vonderhaar 1998; Vonderhaar 1999) ,stimola la proliferazione di cellule di cancro della prostata (Janssen, Darro et al. 1996) ,attiva la proliferazione di cellule di leucemia acuta mieloide (Nishiguchi, Hibasami et al. 1993)regola positivamente la proliferazione di cellule di leucemia acuta linfoide (Matera, Cutufia et al. 1997),incrementa la proliferazione di linfociti B maligni (Walker, Montgomery et al. 1995) ,eleva l'indice proliferativo di cellule di linfoma (Gout, Beer et al. 1980; Yu-Lee 1990)

**I** Nelle cellule maligne del sistema immunitario, la prolattina inibisce il processo apoptotico(Krumenacker, Buckley et al. 1998; Buckley and Buckley 2000).

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). La PRL favorisce inoltre il processo di epatocarcinogenesi (Buckley, Putnam et al. 1988)

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). Diversi dati sperimentali documentano un'azione autocrina/paracrina della prolattina nelle cellule emopoietiche (Matera 1996; Ben-Jonathan, Liby et al. 2002). 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). 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). Un altro lavoro ha mostrato che anche diverse linee cellulari di linfoma non-Hodgkin producono la prolattina (Matera, Geuna et al. 2000). 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). 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).

## BIBLIOGRAFIA

1. Al-Sakkaf, K. A., L. M. Mooney, et al. (2000). "Possible role for protein kinase B in the anti-apoptotic effect of prolactin in rat Nb2 lymphoma cells." J Endocrinol **167**(1): 85-92.
2. Ben-Jonathan, N. and R. Hnasko (2001). "Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor." Endocr Rev **22**(6): 724-63.
3. Ben-Jonathan, N., K. Liby, et al. (2002). "Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer." Trends Endocrinol Metab **13**(6): 245-50.
4. Bhatavdekar, J., D. Patel, et al. (1994). "Interrelationship of prolactin and its receptor in carcinoma of colon and rectum: a preliminary report." J Surg Oncol **55**(4): 246-9.
5. Bhatavdekar, J. M., D. D. Patel, et al. (1995). "Prognostic value of insulin-like growth factor-1 receptors in patients with colon/rectal cancer: correlation with plasma prolactin." Eur J Surg Oncol **21**(1): 23-6.
6. Bole-Feysot, C., V. Goffin, et al. (1998). "Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice." Endocr Rev **19**(3): 225-68.

7. Buckley, A. R. and D. J. Buckley (2000). "Prolactin regulation of apoptosis-associated gene expression in T cells." Ann N Y Acad Sci **917**: 522-33.
8. Buckley, A. R., C. W. Putnam, et al. (1988). "Prolactin as a mammalian mitogen and tumor promoter." Adv Enzyme Regul **27**: 371-91.
9. Camarillo, I. G., B. E. Linebaugh, et al. (1997). "Differential tyrosyl-phosphorylation of multiple mitogen-activated protein kinase isoforms in response to prolactin in Nb2 lymphoma cells." Proc Soc Exp Biol Med **215**(2): 198-202.
10. Camarillo, I. G. and J. A. Rillema (1998). "Changes in numbers of prolactin receptors during the cell cycle of Nb2 cells." J Endocrinol **159**(1): R1-4.
11. Colao, A., A. di Sarno, et al. (2002). "Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas." Expert Opin Investig Drugs **11**(6): 787-800.
12. Dardenne, M., C. de Moraes Mdo, et al. (1994). "Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analyzed by flow cytometry." Endocrinology **134**(5): 2108-14.
13. Davis, J. A. and D. I. Linzer (1988). "Autocrine stimulation of Nb2 cell proliferation by secreted, but not intracellular, prolactin." Mol Endocrinol **2**(8): 740-6.
14. DiMattia, G. E., B. Gellersen, et al. (1988). "A human B-lymphoblastoid cell line produces prolactin." Endocrinology **122**(6): 2508-17.
15. Ganguli, S., L. Hu, et al. (1996). "Nuclear accumulation of multiple protein kinases during prolactin-induced proliferation of Nb2 rat lymphoma cells." J Cell Physiol **167**(2): 251-60.
16. Goffin, V., N. Binart, et al. (2002). "Prolactin: the new biology of an old hormone." Annu Rev Physiol **64**: 47-67.
17. Gout, P. W., C. T. Beer, et al. (1980). "Prolactin-stimulated growth of cell cultures established from malignant Nb rat lymphomas." Cancer Res **40**(7): 2433-6.
18. Harris, J., P. M. Stanford, et al. (2004). "Prolactin and the prolactin receptor: new targets of an old hormone." Ann Med **36**(6): 414-25.
19. Hooghe, R., S. Merchav, et al. (1998). "A role for growth hormone and prolactin in leukaemia and lymphoma?" Cell Mol Life Sci **54**(10): 1095-101.
20. Matera, L., M. Cutufia, et al. (1997). "Prolactin is an autocrine growth factor for the Jurkat human T-leukemic cell line." J Neuroimmunol **79**(1): 12-21.
21. Matera, L., M. Geuna, et al. (2000). "Expression of prolactin and prolactin receptors by non-Hodgkin's lymphoma cells." Int J Cancer **85**(1): 124-30.
22. Mehta, A. E. and G. Tolis (1979). "Pharmacology of bromocriptine in health and disease." Drugs **17**(5): 313-25.
23. Nishiguchi, Y., H. Hibasami, et al. (1993). "Human promyelocytic cell line HL60 has the specific binding sites for prolactin and its ornithine decarboxylase, DNA synthesis and cellular proliferation are induced by prolactin." Leuk Res **17**(8): 633-7.
24. Todiscoo, M., P. Casaccia, et al. (2001). "Cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptin, retinoids, melatonin and ACTH in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas at advanced stage: results of a phase II trial." Cancer Biother Radiopharm **16**(2): 171-7.

## Vitamina E

### Azioni

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

### **meccanismi d'azione**

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). Azione Preventiva della cancerogenesi. Studi epidemiologici infatti 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). Effetto Antiproliferativo. Studi in vitro indicano che  $\alpha$ -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).

Azione proapoptotica con effetti (differenziamento, inibizione della proliferazione ed apoptosi) dipendenti dalla concentrazione di  $\alpha$ -tocoferolo, dal periodo di trattamento, dalle condizioni di coltura ed il tipo di cellule tumorali.

Concentrazioni basse di  $\alpha$ -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' $\alpha$ -tocoferolo ha un effetto di soppressione della crescita tumorale (Prasad review). In topi, la somministrazione di  $\alpha$ -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 in quanto L'  $\alpha$ -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). Inoltre,  $\alpha$ -tocoferolo protegge le cellule del midollo osseo contro gli effetti letali della doxorubicina (Fariss, Fortuna et al. 1994). Ciò indica che  $\alpha$ -tocoferolo può potenziare l'effetto antitumorale di agenti chemioterapici, proteggendo le cellule normali dagli effetti tossici (Prasad, Kumar et al. 2003).

Antiangiogenica, 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).

## **Bibliografia della Vitamina E**

1. Azzi, A., R. Gysin, et al. (2003). "The role of alpha-tocopherol in preventing disease: from epidemiology to molecular events." Mol Aspects Med **24**(6): 325-36.
2. Brigelius-Flohe, R. and M. G. Traber (1999). "Vitamin E: function and metabolism." Faseb J **13**(10): 1145-55.
3. Dalen, H. and J. Neuzil (2003). "Alpha-tocopheryl succinate sensitises a T lymphoma cell line to TRAIL-induced apoptosis by suppressing NF-kappaB activation." Br J Cancer **88**(1): 153-8.
4. Elattar, T. M. and A. S. Virji (1999). "Biphasic action of vitamin E on the growth of human oral squamous carcinoma cells." Anticancer Res **19**(1A): 365-8.
5. Fang, Y. Z., S. Yang, et al. (2002). "Free radicals, antioxidants, and nutrition." Nutrition **18**(10): 872-9.
6. Fariss, M. W., M. B. Fortuna, et al. (1994). "The selective antiproliferative effects of alpha-tocopheryl hemisuccinate and cholesteryl hemisuccinate on murine leukemia cells result from the action of the intact compounds." Cancer Res **54**(13): 3346-51.

7. Heisler, T., S. Towfigh, et al. (2000). "Peptide YY augments gross inhibition by vitamin E succinate of human pancreatic cancer cell growth." J Surg Res **88**(1): 23-5.
8. Hensley, K., E. J. Benaksas, et al. (2004). "New perspectives on vitamin E: gamma-tocopherol and carboxyethylhydroxychroman metabolites in biology and medicine." Free Radic Biol Med **36**(1): 1-15.
9. Huang, H. Y., A. J. Alberg, et al. (2003). "Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer." Am J Epidemiol **157**(4): 335-44.
10. Inokuchi, H., H. Hirokane, et al. (2003). "Anti-angiogenic activity of tocotrienol." Biosci Biotechnol Biochem **67**(7): 1623-7.
11. Israel, K., W. Yu, et al. (2000). "Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis." Nutr Cancer **36**(1): 90-100.
12. Jiang, Q., S. Christen, et al. (2001). "gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention." Am J Clin Nutr **74**(6): 714-22.
13. Malafa, M. P., F. D. Fokum, et al. (2002). "Vitamin E inhibits melanoma growth in mice." Surgery **131**(1): 85-91.
14. Malafa, M. P. and L. T. Neitzel (2000). "Vitamin E succinate promotes breast cancer tumor dormancy." J Surg Res **93**(1): 163-70.
15. Miyazawa, T., T. Tsuzuki, et al. (2004). "Antiangiogenic potency of vitamin E." Ann N Y Acad Sci **1031**: 401-4.
16. Neuzil, J., K. Kagedal, et al. (2002). "Vitamin E analogs: a new class of multiple action agents with anti-neoplastic and anti-atherogenic activity." Apoptosis **7**(2): 179-87.
17. Neuzil, J., T. Weber, et al. (2001). "Selective cancer cell killing by alpha-tocopheryl succinate." Br J Cancer **84**(1): 87-9.
18. Prasad, K. N., R. J. Cohrs, et al. (1990). "Decreased expressions of c-myc and H-ras oncogenes in vitamin E succinate induced morphologically differentiated murine B-16 melanoma cells in culture." Biochem Cell Biol **68**(11): 1250-5.
19. Prasad, K. N., C. Hernandez, et al. (1994). "Modification of the effect of tamoxifen, cis-platin, DTIC, and interferon-alpha 2b on human melanoma cells in culture by a mixture of vitamins." Nutr Cancer **22**(3): 233-45.
20. Prasad, K. N., B. Kumar, et al. (2003). "Alpha-tocopheryl succinate, the most effective form of vitamin E for adjuvant cancer treatment: a review." J Am Coll Nutr **22**(2): 108-17.
21. Prasad, K. N. and R. Kumar (1996). "Effect of individual and multiple antioxidant vitamins on growth and morphology of human nontumorigenic and tumorigenic parotid acinar cells in culture." Nutr Cancer **26**(1): 11-9.
22. Pussinen, P. J., H. Lindner, et al. (2000). "Lipoprotein-associated alpha-tocopheryl-succinate inhibits cell growth and induces apoptosis in human MCF-7 and HBL-100 breast cancer cells." Biochim Biophys Acta **1485**(2-3): 129-44.
23. Ricciarelli, R., J. M. Zingg, et al. (2001). "Vitamin E: protective role of a Janus molecule." Faseb J **15**(13): 2314-25.

24. Ripoll, E. A., B. N. Rama, et al. (1986). "Vitamin E enhances the chemotherapeutic effects of adriamycin on human prostatic carcinoma cells in vitro." J Urol **136**(2): 529-31.
25. Rose, A. T. and D. W. McFadden (2001). "Alpha-tocopherol succinate inhibits growth of gastric cancer cells in vitro." J Surg Res **95**(1): 19-22.
26. Sarna, S., A. Kumar, et al. (2000). "alpha-Tocopherol enhances tumour growth inhibition by cis-dichlorodiammine platinum (II)." Braz J Med Biol Res **33**(8): 929-36.
27. Shklar, G. and J. L. Schwartz (1996). "Vitamin E inhibits experimental carcinogenesis and tumour angiogenesis." Eur J Cancer B Oral Oncol **32B**(2): 114-9.
28. Tang, F. Y. and M. Meydani (2001). "Green tea catechins and vitamin E inhibit angiogenesis of human microvascular endothelial cells through suppression of IL-8 production." Nutr Cancer **41**(1-2): 119-25.
29. Turley, J. M., S. Funakoshi, et al. (1995). "Growth inhibition and apoptosis of RL human B lymphoma cells by vitamin E succinate and retinoic acid: role for transforming growth factor beta." Cell Growth Differ **6**(6): 655-63.
30. Wu, K., Y. Zhao, et al. (2002). "RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits human gastric cancer SGC-7901 cell growth by inducing apoptosis and DNA synthesis arrest." World J Gastroenterol **8**(1): 26-30.
31. Yu, A., P. Somasundar, et al. (2002). "Vitamin E and the Y4 agonist BA-129 decrease prostate cancer growth and production of vascular endothelial growth factor." J Surg Res **105**(1): 65-8.
32. Yu, W., K. Israel, et al. (1999). "Vitamin E succinate (VES) induces Fas sensitivity in human breast cancer cells: role for Mr 43,000 Fas in VES-triggered apoptosis." Cancer Res **59**(4): 953-61.
33. Yu, W., Q. Y. Liao, et al. (2001). "Activation of extracellular signal-regulated kinase and c-Jun-NH(2)-terminal kinase but not p38 mitogen-activated protein kinases is required for RRR-alpha-tocopheryl succinate-induced apoptosis of human breast cancer cells." Cancer Res **61**(17): 6569-76.
34. Yu, W., B. G. Sanders, et al. (1997). "RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits EL4 thymic lymphoma cell growth by inducing apoptosis and DNA synthesis arrest." Nutr Cancer **27**(1): 92-101.
35. Zhang, Y., J. Ni, et al. (2002). "Vitamin E succinate inhibits the function of androgen receptor and the expression of prostate-specific antigen in prostate cancer cells." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(11): 7408-13.

**Meccanismi sinergici dei componenti della terapia biologica MDB. mediante azione:**

- **Antiangiogenica (MLT, SST, retinoidi,VIT,D3,E,C,Bromocriptina e/o Cabergolina**
- **Antiproliferativa (MLT, SST bromocriptina/Cabergolina, retinoidi, Vit E D3,C)**
- **Antimetastatica (MLT, SST, retinoidi VIT C,D3,E)**
- **Differenziante (MLT, retinoidi, Vit D3, Vit E,Vit C)**
- **Proapoptotica (MLT, SST, bromocriptina/cabergolina, retinoidi Vit E D3, C),**
- **Antiossidante – Antiradicaliliberi (retinoidi, MLT, Vit D3 Vit E,Vit C,)**
- **Immunomodulante,antinfettiva (MLT, retinoidi,Vit C,Vit D3,Vit E)**
- **Omeostatica - Antiblastica (MLT, SST, bromocriptina/Cabergolina, retinoidi,Vit C,Vit D3,Vit E, )**
- **Trofica( MLT, retinoidi,Vit D3, Vit C, Vit E )**