

**Al Consiglio Superiore di Sanità e p.c.**

**Al Ministro della Salute**

**On. Francesco Storace**

**e**

**Al Capo dell'Ufficio Tecnico del Ministero della Salute**

**Prof. Vincenzo Saraceni**

**Relazione sintetica ed esaustiva, informativa generale sulle risultanze  
più peculiari e innovative del MDB, dimensioni della casistica  
(Integrata da note sul razionale, basi scientifiche e conferme in  
letteratura del MDB, come da richiesta del Ministro al CSS)**

## Premessa

Chi ha esperienza di studi clinici sa che questi sono in grande maggioranza proposti e/o finanziati dall'industria farmaceutica. Nelle strutture pubbliche è agevole impostare uno studio clinico fissando gli obiettivi, i criteri di progettazione, i parametri di valutazione, il monitoraggio e l'elaborazione statistica. Al contrario è difficoltoso per i casi trattati con MDB a domicilio e studiati da medici in regime di libera professione, che vedono in modo irregolare pazienti che devono superare una quantità di difficoltà, da quelle di ordine economico, agli esami attuabili solo nei tempi e modi concessi dalle rispettive ASL e dalla collaborazione del medico di base. Soprattutto devono affrontare l'ostracismo al MDB nelle strutture pubbliche particolarmente in quelle ematologiche e oncologiche. È difficile, in queste condizioni, raccogliere ed elaborare dati in modo organico, in forma tale da consentire la pubblicazione su riviste internazionali. Inoltre raramente un singolo medico può disporre di ampie statistiche omogenee di singole patologie. Per questo motivo, una quantità di dati dal rilevante significato scientifico e clinico non è stata ancora valorizzata. Raccogliendo in una società scientifica i medici che prescrivono il MDB e organizzando convegni per la presentazione di casi clinici, si sta cercando di costruire statistiche da pubblicare. Questo lavoro di raccolta, studio, elaborazione, comporta anche un oneroso impegno logistico, organizzativo, statistico, di monitoraggio della qualità di vita dei pazienti oltre che dei dati ematochimici e strumentali. Questa attività di studio, completata dall'aggiornamento sulle banche dati medico scientifiche, è sostenuta prevalentemente dal sottoscritto, integrando il modesto bilancio della SIBOR-MDB con i proventi della propria attività professionale. Non ultima difficoltà fare accettare alle riviste studi provenienti da ambulatori privati, non da cliniche universitarie o enti ospedalieri.

Nonostante questi limiti, dai casi presentati nelle relazioni congressuali e dalla documentazione clinica dei medici della SIBOR-MDB, sta affluendo un numero di dati sufficiente a documentare l'attività del MDB in varie patologie. Una prima

statistica sui linfomi NH è stata pubblicata, una seconda sui carcinomi polmonari al III e IV stadio a piccole cellule non chemiotrattati, è già stata accettata per la pubblicazione, seguirà uno studio clinico sulla risposta al MDB di tumori polmonari non a piccole cellule sia chemiotrattati, che trattati solo con MDB, anch'esso già accettato. Complessivamente, la sopravvivenza dei carcinomi polmonari trattati con MDB supera di 3 volte le mediane di sopravvivenza ufficiali reperibili in letteratura per gli stessi tumori e stadi. Altre statistiche si riferiscono a mesoteliomi pleurici, carcinomi del pancreas esocrino, carcinomi della mammella, sarcomi, mentre si stanno assemblando i dati relativi ad un rilevante numero di linfomi NH. I casi disponibili di sarcomi sono meno numerosi, ma di estremo interesse per le frequenti risposte complete di una significativa percentuale di casi in assenza di malattia da anni. Ho già inviato al CSS un'ampia rassegna della letteratura circa l'efficacia e tollerabilità dei principi terapeutici del MDB nelle malattie linfoproliferative allegando, oltre le voci bibliografiche, gli estratti dei lavori e una relazione sintetica sul razionale d'impiego dei principi del MDB e sul loro meccanismo d'azione in queste patologie. Ho anche inviato riviste contenenti 42 casi di Linfomi NH trattati con esito positivo con MDB. Stiamo raccogliendo altri casi di linfomi, ma questo studio osservazionale retrospettivo, come quello richiesto sui sarcomi, sarà attuabile dopo aver concordato col CSS forme e criteri di valutazione e se il Ministero si farà *carico dell'onere finanziario e logistico-organizzativo necessario per completare tutta la serie di indagini e aggiornamenti richiesti dal CSS, relativi a pazienti che essendo guariti, hanno già da tempo concluso l'iter diagnostico e terapeutico. La SIBOR-MDB può documentare con cartelle cliniche e/o esami ematochimici e strumentali la diagnosi e i trattamenti effettuati e chiedere la disponibilità dei pazienti a collaborare per integrare e completare i dati acquisiti, ma ovviamente non può farsi carico di quel complesso e costoso completamento di indagine richiesto dal CSS, cui dovrà far fronte il Ministero.*

## **Le risultanze più peculiari e innovative del MDB possono essere suddivise in**

**I) Premesse scientifiche**

**II) Aspetti clinici**

### **Premesse scientifiche**

Ritengo indispensabile esporle, in quanto costituiscono la chiave di lettura dei meccanismi d'azione, del razionale e pertanto dei riflessi clinico-terapeutici del MDB. Sono ampiamente descritte nel volume "Il Metodo Di Bella", pubblicato dal sottoscritto, e inviato ai componenti del CSS. Esse comprendono la concezione terapeutica biologica e causale, i criteri d'impiego, il meccanismo d'azione, i bersagli delle singole molecole MDB, gli obiettivi, il loro sinergismo recettoriale ed extrarecettoriale, basato sulle scienze esatte e sull'integrazione di chimica, biologia, farmacologia, fisiologia e biologia molecolare, con ampia e crescente conferma in letteratura. Dall'esame esteso e approfondito delle banche dati medico scientifiche, dei protocolli e delle statistiche oncologiche, si evidenzia una chiara e grave frattura tra dato scientifico e clinico- terapeutico, per la mancata valorizzazione di molecole antitumorali a bassa tossicità ed elevato potenziale antiblastico come SST, ATRA MLT, etc. Questa carenza terapeutica, insieme all'elevato effetto mutageno, la grave tossicità, la depressione immunitaria, chemioindotte spiega i gravi limiti delle attuali erapie mediche oncologiche, ferme malgrado funambolismi statistici e mediatici trionfalismi, ad un 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. Non è dato da alcuna statistica sui tumori solidi estrapolare la sopravvivenza per la sola chemio, con cui il MDB si confronta.

Ciclo dopo ciclo, per l'elevato 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 fenogenotipo neoplastico, conferisce ovviamente alla cellula tumorale un vantaggio in termini evolutivi e proliferativi, che viene trattenuto dalla selezione, producendo ceppi sempre più resistenti, fino alla refrattarietà, proliferativi, invasivi, che colonizzano con crescente facilità, un organismo sempre più debilitato dalla tossicità della chemio, che ne ha sovvertito strutture e funzioni vitali. 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 periodi variabili segue i cicli chemioterapici. Per questo motivo ad una temporanea e illusoria diminuzione volumetrica del tumore segue non di rado la disseminazione neoplastica molto più rara e/o controllabile col MDB.

L'oncologia, a fronte delle migliaia di pubblicazioni oggi reperibili a conferma della attività antiblastica di ogni componente del MDB, e del reciproco potenziamento sinergico, non può eticamente e scientificamente giustificare l'ostinazione a fare della chemioterapia il fulcro, l'asse portante della terapia del cancro, e a rifiutare un esame attento, profondo e soprattutto non prevenuto delle basi scientifiche del MDB. Dalla comparsa del MDB esistono due tipi di oncologia: una tradizionale citotossica-citoriduttiva, che con Lissoni possiamo definire cancerocentrica, che rivolge e concentra l'attenzione diagnostica e terapeutica sul tumore, per la quale il paziente è semplicemente il portatore occasionale del suo tumore. Il trattamento non può conseguentemente che essere la distruzione di quell'aggregato cellulare definito tumore, non delle cause che ne hanno consentito e prodotto l'insorgenza, la proliferazione e la potenziale ripresa e metastatizzazione. Questo limite riduttivo dell'oncologia tradizionale pertanto, non interviene sulle cause del sovvertimento dell'omeostasi antiblastica e sui suoi molteplici e complessi meccanismi differenzianti, citoregolatori, apoptotici, immunologici. Non preserva l'integrità delle membrane cellulari, nucleari, del citosol, del cariosol dai processi ossidativi, dai radicali liberi, non contempla e ignora la necessità e la possibilità di intervenire sui

potenziali di membrana cellulare e pertanto sui canali ionici, e conseguentemente sulla dinamica dell'espressione e funzionalità recettoriale ingessate in una visione statica e cristallizzata, malgrado il dato acquisito di una continua modulazione di queste vitali e basilari strutture biologiche (vedi relazione del Prof Di Bella al Congresso Internazionale di Amburgo sulla MLT del 27/8/98 "Cytocalasina B influence on megacaryocyte patch –clamp", e la Sua pubblicazione sul Medical Science 2002;8(12):BR527-531 "Melatonin effects on megakaryocyte membrane patch-clamp-outward K+Current"). La nuova oncologia biologica, fisiologica, del Prof Di Bella può essere definita antropocentrica nel senso scientifico, filosofico, medico etico e cristiano del termine. Considera e cura il portatore del tumore, non il tumore come entità estrapolata da un'inscindibile unità biologica e psicofisica secondo un pensiero scientificamente ed eticamente aberrante, frutto di una condizione culturale obsoleta a volte inconscia, che rallenta e ostacola l'accettazione di chiare evidenze scientifiche e il loro impiego clinico terapeutico.

Il Metodo Di Bella, si propone la modulazione negativa o positiva di fattori endo od esoergonici, considerando il tumore come la conseguenza cronica di questa atassia quantitativa, nel momento in cui da episodica diventa costitutiva.

Non occorre andare molto lontano per trovare tali fattori. Basta ricordare la somatostatina, la somatotropina, la prolattina e, anche se di minore importanza, tanti ormoni e mediatori chimici da una parte, ed i numerosissimi esoergoni dall'altra, a partire dagli acidi retinoici, dai carotenoidi e dall'axeroftolo, fino ai tocoferoli, ergo, tachisteroli e deltanoidi. Si tratta di molecole che con meccanismi diversi esercitano effetti spettacolari in quantità esigue.

L'essenza della sostanza viva sta nel suo continuo divenire causato da fenomeni intrinseci autoregolati, solo in parte condizionati o modificati dal mondo esterno.

Di molti di questi endo ed eso ergoni, sappiamo già tanto da poterli impiegare per utili fini, essendo più che sufficiente la sperimentazione già fatta, che ha valore di acquisizione scientifica definitiva.

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

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

*“Essere essenziale più che l’inattuabile ed immaginaria uccisione di tutti gli elementi neoplastici, la realizzazione di tutte le condizioni, note, possibili e non dannose entro determinati limiti, atte a ostacolarne lo sviluppo (fino alla morte anche per apoptosi), soprattutto attraverso l’intergioco fra i numerosi fattori di crescita. Tutto ciò senza rinunciare eventualmente, ad un certo antineoplastico, probabilmente più attivo nel corso dell’attuazione del protocollo proposto”.* Un altro aspetto determinante della sua strategia terapeutica è stato così espresso dal Prof. Di Bella nello stesso convegno: *“L’essenziale sta nell’attivare tutti gli inibitori dei noti fattori di crescita alle dosi e con tempestività e tempi opportuni. Il protocollo MDB è nato in quest’atmosfera , quella della vita e non dell’intossicazione e morte delle cellule, metodo che asseconda o esalta le reazioni vitali, senza ricercare con precisione statistica le dosi più opportune per uccidere. Il tumore è deviazione dalla vita normale, per cui occorre portare le reazioni deviate alla norma, attraverso l’esaltazione di tutti quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita normale”.*

### **Concetti basilari del MDB**

Per evidenziare i concetti basilari dell’impiego delle vitamine nel MDB occorre considerare che caratteristica essenziale della vita è il ricevimento, l’elaborazione e la cessione di materiale da parte delle vitamine. Questo con la finalità di mantenere costanti forma, struttura funzioni cellulari, rapporti endogeni, qualità, quantità, densità delle varie forme di energia. Il terreno biologico, organico, animato dalla vita, la sua struttura chimica, il rapporto tra materia ed energia e i riflessi energetici dei mutamenti della materia, il finalismo delle attività della sostanza vivente, che

tende a mantenere costanti la realtà materiale e quella energetica, pur in contrasto alle sollecitazioni esogene o endogene, sono stati gli elementi basilari dal cui esame approfondito il Prof Di Bella ha elaborato il Suo metodo. La materia che compone l'universo muta in base all'entità, concentrazione e natura dell'energia che la anima, di cui non conosciamo razionalmente origine ed essenza ma modalità e velocità di reazioni con cui agisce. Queste reazioni possono essere convenzionalmente positive o negative e dall'entità nel tempo di queste reazioni si ha l'equilibrio organico, che oscilla entro margini ristretti. Esso è rivolto a mantenere costante il rapporto tra composizione materiale e contenuto energetico. Ogni mutamento ha un aspetto materiale, biochimico e biofisico che interagiscono. Le cellule e gli organuli che contengono, rappresentano la sede in cui avvengono le reazioni, cioè i cambiamenti materiali della sostanza vivente. Dall'equilibrio di queste reazioni positive e negative origina quella situazione di stabilità che è condizione ed aspetto essenziale della vita, considerando che ogni cambiamento della materia vivente non può prescindere da un adeguamento dello stato energetico. Solo minime variazioni quantitative di produzione, assorbimento, cioè elaborazione del terreno biologico e del suo corrispettivo energetico, sono compatibili con la vita, cioè le reazioni devono procedere per passaggi graduali di entità minima materiali-energetici, reciprocamente compensati nel tempo. Per l'estrema gradualità di queste reazioni apparentemente nulla è cambiato perché si è realizzato con equivalenza materiale-energetica di costruzione e distruzione, di produzione e assorbimento di energia e materia. Ciò si realizza se la materia trasformata è di entità minima, con trasmutazione attraverso gradi ugualmente minimi. Questo continuo divenire per le eccezionali finalità cui tende deve essere modulato e graduato con estrema finezza, e nelle sue linee essenziali sarebbe impossibile senza le vitamine, il cui fine è il condizionamento e la regolazione di quell'equilibrio materia-energia su cui poggia la vita.

La piena conoscenza delle vitamine equivale alla conoscenza dei più fini equilibri e dei rapporti energia-materia e di tutti i riflessi sull'attività vitale. Se questa è l'essenza della vita se ne comprende il peso determinante nelle deviazioni tumorali



dalla vita fisiologica. La conoscenza della composizione chimica, della formazione, della localizzazione all'interno della cellula, del momento del loro intervento, della regolazione e dell'entità della loro attività consente di cogliere l'essenza della vita fisiologica e di correggere le sue deviazioni patologiche, perciò dal suo ruolo originario biochimico-vitale, la vitaminologia è assurta nel MDB, a quello terapeutico razionale essenziale sia nella prevenzione che nella cura di varie patologie. Pertanto la conoscenza approfondita dei meccanismi regolatori della vita normale, fisiologica, consente la predisposizione di contromisure efficaci per evitare deviazioni degenerativa o neoplastiche.

Le proprietà differenzianti, antiradicali liberi, antiossidanti e stabilizzatrici delle membrane cellulari, delle vitamine impiegate nel MDB (Retinoidi, VIT E, C, D3) si oppongono alla spiccata tendenza mutagena del geno fenotipo neoplastico.

Secondo una visione che sta raccogliendo una serie crescente e significativa di conferme, la cellula tumorale è caratterizzata da una frequenza di mutazioni crescente, e segue nella sua progressione un programma predefinito di sopravvivenza ereditato dai batteri, (cui è stato trasferito dai procarioti) definito da Radman "SOS", represso nella cellula sana, al quale essa accede in condizione di stress acuto.

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

(Israele L J Theor Biol. 1996 Feb 21;178(4):375-80. Tumour Progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms?)

(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) Questi aspetti innovativi e di estremo interesse sia sul piano scientifico, che per i riflessi clinici furono esposti magistralmente dal Prof Fabio Truc in una relazione ( di cui riporto I concetti basilari) al primo congresso dellSIBOR-MDB.

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, 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 evolucionistici della progressione della malattia tumorale. I protagonisti dell'evoluzione in realtà sono la selezione naturale e la variazione genetica. La selezione naturale agisce sulla variazione genetica conferendo un vantaggio evolutivo a fenotipi e genotipi che meglio si sono adattati all'ambiente.

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

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

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

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

Naturalmente l'accumulazione di mutazioni produrrà ondate successive di espansioni clonali.

In questa concezione è racchiuso quello che è il paradigma prevalente della visione ortodossa del cancro. Il cancro è una malattia genetica, originata soprattutto dalla mutazione di 2 classi di geni, gli oncogeni e gli oncosoppressori, pertanto da mutazioni dei geni che regolano la differenziazione e la crescita, direttamente coinvolti nell'evoluzione, e di quelli preposti a mantenere l'integrità del DNA, deputati alla sorveglianza della fedeltà della sintesi del DNA, e alla sua riparazione mediante i molteplici meccanismi apparsi nel corso dell'evoluzione. Tra i geni che regolano l'omeostasi antiblastica un ruolo fondamentale è svolto da quelli che generano l'apoptosi, il suicidio cellulare.

Ogni qualvolta si presenti una mutazione in questi geni, una o più mutazioni, si assiste ad una progressione della malattia tumorale. Così quando si verifica una mutazione soprattutto nei geni di riparazione del danno del DNA, si verifica quella che è stata definita instabilità genetica, cioè il fenotipo mutante. Una semplice mutazione fisiologica di una cellula sana, non riuscirebbe a spiegare questo accumulo di mutazioni e quindi si invoca la presenza di un fenotipo molto più instabile.

Probabilmente c'è un errore di posizione sul concetto di instabilità genetica. Nella concezione di Radman (basata su un sistema di sopravvivenza definito SOS), sostenuta da Israel, Truc e AA due attori fondamentali sono il gene LexA, e il gene RecA. e le relative proteine.

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 in qualche modo viene inattivata dalla produzione di un'altra proteina, la RecA, è a questo punto che si attivano i 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.

Vi sono forti indizi per ritenere, con gli A. citati, che questo programma che è stato trattenuto dall'evoluzione ed è presente negli eucarioti, sia stato trasmesso alle nostre cellule.

La ricerca di un programma s.o.s. nelle cellule eucariote e negli organismi multicellulari come il nostro, ha già dato risultati positivi. Gli studi del professor Israel, portano a ricercare omologie, tra le proteine e i geni del sistema s.o.s.batterico e quelli trattenuti nelle nostre cellule.

Uno di questi geni è stato già identificato. C'è un'omologia molto marcata tra la proteina batterica RecA e una proteina presente nelle nostre cellule, la Rad51. Dunque abbiamo fondate ragioni di ritenere che il sistema s.o.s. anche in una sua versione molto più evoluta, possa esistere anche nelle nostre cellule. Ad un approfondito esame l'attuale paradigma dominante della visione della progressione maligna come totalmente gestita dal caso, cioè interamente prodotta da una somma di mutazioni successive, ma sempre casuali, non regge, per il carattere piuttosto prevedibile della progressione maligna. Ad eccezione degli eventi iniziali, sicuramente gestiti da casuali mutazioni, la progressione della malattia tumorale è sicuramente molto stereotipata, è la recita di un copione.

Le cellule tumorali acquisiscono con gradualità e progressione, crescenti proprietà e caratteristiche, "imparano" "a svolgere tutta una serie di attività. Un fenotipo così caratterizzato, necessita di circa un migliaio di generazioni, considerando che un tempo di generazione è di circa 48 ore, in un periodo relativamente breve la cellula tumorale è in grado di produrre fattori di crescita che le loro omologhe non endocrine non sanno sintetizzare; le cellule tumorali esprimono dei recettori a questi fattori, che influenzano la proliferazione selettiva limitata alle stesse popolazioni neoplastiche.

Esse inoltre acquisiscono sempre maggiori motilità e formabilità per meglio raggiungere i capillari e aumentare il proprio potenziale di metastasi, sanno inoltre acquistare capacità di sopravvivenza e di proliferazione in parenchimi anche diversi,

e ricoprirsi di molecole che la mascherano al sistema immunitario. Successivamente sono in grado di secernere delle proteasi che lisando le membrane permettono una invasione per contiguità, oltre a indurre angiogenesi e immunodepressione locale, e sistemica. In un recente lavoro pubblicato su Nature si documenta come una cellula di melanoma attaccata da un linfocita, sia in grado di produrre apoptosi nel linfocita; quindi le popolazioni neoplastiche raggiungono la capacità di eliminare le cellule del sistema immunitario che tentano l'aggressione.

Per ultimo la cellula tumorale è in grado di modificare l'ambiente cellulare circostante, inducendo le cellule vicine a sostenere la propria proliferazione.

Il fatto stesso che siamo agevolmente in grado di codificare i passaggi essenziali della progressione verso la malignità e di prevedere il graduale incremento di aggressività, proliferazione, adattamento, contraddice una visione evolutiva strettamente casuale della malattia tumorale.

Ci sono ulteriori aspetti che danno conforto a questa posizione, le sindromi paraneoplastiche, una sorta di cartina di tornasole della progressione verso la malignità. Un dato significativo, è costituito dal fatto che, se queste mutazioni fossero gestite dal caso, o meglio se la progressione fosse totalmente gestita dal caso, dovremmo assistere sia a mutazioni favorevoli, che sfavorevoli o comunque neutre rispetto all'evoluzione tumorale. In realtà questo non succede, (il tema è svolto in un lavoro di Israel).

Le sindromi paraneoplastiche documentano come la produzione di sostanze anomale da parte della cellula tumorale, mostri sempre un'utilità biologica per il tumore, che produce soltanto sostanze che gli tornano utili.

Ciò è fortemente in contraddizione con l'idea di progressione casuale, perché in questo caso dovremmo assistere anche a produzione di sostanze (se è il caso che gioca), neutre o comunque anche sfavorevoli rispetto alla progressione tumorale. Se il cancro è una malattia genetica, esistono alcuni eventi genetici caratterizzanti la progressione tumorale, che non sono delle mutazioni, ma semplici riattivazioni e repressioni o amplificazioni di geni non mutati ma silenti.

Questo inevitabilmente ci porta a dire che sicuramente gli organismi multicellulari più evoluti come noi, hanno ereditato parti di genoma dai batteri, come emerge chiaramente nei recenti lavori di genetica molecolare in cui si documenta che certi geni batteri si sono assolutamente conservati nelle nostre cellule.

Nell'evoluzione degli organismi pluricellulari verso una sempre maggiore complessità, il destino di ogni cellula si lega a quello della collettività a cui appartiene.

L'evoluzione verso la complessità, verso un organismo pluricellulare prevede una sorta di cooperazione della collettività cellulare e dunque l'introduzione di nuove regole; in questo senso l'evoluzione ha messo a punto una sorta di controprogramma o comunque di sistema, che controlla l'omeostasi tissutale, cosa che ovviamente non è possibile e necessaria in un ambiente batterico o unicellulare.

Questo è il sistema degli oncosoppressori, che assicura l'omeostasi cellulare antiblastica impedendo ad ogni singola cellula di affrancarsi e acquistare una propria autonomia che potrebbe mettere a rischio l'intera collettività tissutale.

Quindi l'evoluzione ha prodotto questo sistema, sicuramente più giovane, quindi più imperfetto, con delle lacune, che è il sistema degli oncosoppressori.

Conseguentemente la ricerca non ha evidenziato negli euocarioti gli omologhi degli oncosoppressori, quindi abbiamo ragione di ritenere che gli oncosoppressori siano dei geni emersi evolutivamente più tardi.

Tra gli oncosoppressori è di particolare interesse il gene p53, guardiano del genoma, direttamente coinvolto nell'attivazione di un programma cellulare fondamentale per l'omeostasi antiblastica, quello dell'apoptosi.

Mi sono dilungato sul programma di sopravvivenza di Radman per evidenziare, anche alla luce di queste acquisizioni, la razionalità dei criteri, dei tempi d'impiego, degli obiettivi del MDB. Le ricerche di Radman recepite e sviluppate dai Professori Israel e Truc, e da questi esposte in memorabili relazioni al primo congresso nazionale della SIBOR-MDB del maggio 2004, hanno dato maggiore consapevolezza che la proteiforme capacità di adattamento della cellula tumorale, la sua formidabile

vitalità, capacità mutagenica e di recupero, sconosciute alla biologia fisiologica, per quanto già ammesse, erano state sottovalutate. L'esatta e realistica valutazione dei potenziali biologici neoplastici porta ad una logica terapeutica esattamente conforme ai postulati e al razionale del MDB: solo un precoce attacco multiterapico sinergico e concentrico, senza discontinuità spazio-temporale può tenere testa, contenere e prevalere su una forma di vita diversa e nettamente superiore alla fisiologica. Solo l'effetto fattoriale sinergico di componenti multiterapici differenzianti citostatici e antiproliferativi del MDB, può contrastare la proliferazione esponenziale del genotipo neoplastico. È necessario agire **contemporaneamente** su elementi critici del processo neoplastico come la differenziazione, attraverso la **contemporanea** attivazione di molteplici bersagli recettoriali differenzianti come i VDR, RXR, RAR – alfa, beta, gamma, Mel-1,2 RZR/ROR ecc. **Al tempo stesso** occorre sottrarre alla cellula neoplastica la maggiore varietà e la massima entità, concentrazione distrettuale e sistemica possibile di fattori di crescita, sia inibendone a monte la produzione con SST e analoghi, MLT, Retinoidi, inibitori prolattinici, inibitori ormonali ecc..., che inattivandone direttamente i meccanismi recettoriali, (Vedi la letteratura allegata sulla capacità di SST, MLT, VIT D3, RETINOIDI, di regolare negativamente l'espressione delle proteine recettoriali, la trascrizione e l'incremento di fattori di crescita mitogeni come GH, IGF1, EGF, FGF, HGF, NGF, PDGF, TGF, VEGF, ESTROGENI, PROLATTINA, GASTRINA, COLECISTOCHININA). Occorre intervenire ad un tempo sui siti recettoriali differenzianti (RXR, RAR, VDR, Mel-1,2 RZR/ROR etc.) su quelli citostatici e proapoptotici, (SSTR, PRLR, etc...). Se SST, Retinoidi, Vit. D3 E, C, inibitori prolattinici hanno dimostrato nel loro insieme la capacità di coprire e inibire l'ampia gamma dei fattori di crescita coinvolti nell'angiogenesi e la loro espressione recettoriale, la MLT esercita un particolare, determinante e multifunzionale effetto di regolazione negativa dell'angiogenesi, sia inibendone un essenziale componente, il PDGF, che regolando (con meccanismo omeostatico di modulazione serotoninergica consentito anche dal suo legame di idrogeno con l'adenosina), il tasso trombocitemico, l'aggregazione piastrinica,

(sinergicamente all'Alfa MSH), il tono vasale e la permeabilità endoteliale (attraverso la modulazione di EDRF ed EDCF), fattori essenziali per la liberazione del PDGF. Bersagli terapeutici innovativi del MDB sono anche l'ambiente in cui vive la cellula tumorale, la sua capacità di promuovere l'angiogenesi, i potenziali di membrana cellulare, le membrane basali, dotate di documentata attività differenziante, le proteine di adesione, le fasce di contenimento dell'espansione neoplastica, tutta la matrice extracellulare, il trofismo ed efficienza di parenchimi e tessuti, e degli endoteli con relativa riconduzione e livello fisiologico della permeabilità vasale degli scambi e della perfusione emotissutali. Anche l'immunità, e la regolazione del ciclo circadiano, sovvertiti nel paziente neoplastico, sono obiettivi del MDB. Pertanto gli elementi innovativi del MDB non si limitano alla contemporanea attivazione di più bersagli cellulari neoplastici, ma si estendono all'obiettivo di esaltare efficienza trofismo e attività delle cellule sane, e ripristinare l'equilibrio biologico in funzione di contenimento dell'espansione neoplastica. Tra le finalità del MDB la modulazione circadiana anche di biodisponibilità e recettività terapeutica con indoli pinealici, in un contesto di continuità temporale e spaziale, intesa come assedio ermetico di una cellula tumorale già sensibilizzata dai numerosi agenti differenzianti cui vengono al tempo stesso sottratti numerosi fattori di crescita, senza concederle (diversamente dai cicli chemioterapici) pause di recupero, il tutto integrato da minimali dosaggi apoptotici, non citotossici e non mutageni di chemioterapici la cui tollerabilità è esaltata dalla MLT e dalle vitamine del MDB.

Recentemente stanno trovando sempre più ampia conferma, e cominciano ad essere adottati, (ovviamente senza citarlo) questi postulati terapeutici anticipati dal Prof Luigi Di Bella a partire dalla metà degli anni sessanta, trattati nel citato volume "Il Metodo Di Bella": *che riassumo e che rappresentano sul piano scientifico gli elementi peculiari e innovative del MDB richiesti dal CSS:*



1. La modulazione circadiana mediante gli indoli della Pineale, della risposta terapeutica ai farmaci somministrati, associata al recupero dei ritmi circadiani fisiologici, sovvertiti nel paziente neoplastico.
2. La regolazione negativa dell'espressione e trascrizione e pertanto dell'incremento e del tasso sierico di fattori di crescita mitogeni, di oncogeni, e dei rispettivi recettori, in funzione citostatica, pro apoptotica e antiproliferativa, antimetastatica, sia mediante somatostatina e analoghi, inibitori prolattinici, che melatonina, retinoidi, tocoferoli, tachisteroli D3 o deltanoidi
3. Rilevante effetto antiangiogenico di somatostatina e analoghi, Retinoidi, Vit D3, Vit E, Vit C, inibitori prolattinici (Cabergolina e/bromocriptina) amminozuccheri (condroitinsolfato), notevolmente potenziato dal loro sinergismo. Nel MDB l'inibizione sia diretta dell'angiogenesi, che indiretta, si realizza attraverso la contemporanea e sinergica regolazione negativa sia dell'espressione e incremento di GH, IGF1, FGF, PDGF, VEGF, TGF, HGF, EGF, che dei rispettivi recettori, della cascata monocitica, e della sintesi epatica di IGF1, GH dipendente, come ampiamente confermato in letteratura (bibliografia allegata). L'entità e l'estensione della risposta antiangiogena superano ampiamente, con profilo tossicologico più favorevole, l'effetto selettivo dei recenti anticorpi monoclonali antiangiogeni limitato all'azione sul solo VEGFR.
4. Il rilevante e ubiquitario effetto mitogeno sia recettoriale diretto del GH, che indiretto attraverso l'induzione di fattori di crescita mitogeni (vedi le numerose pubblicazioni di vari Autori tra cui Lincoln ed AA allegate in bibliografia) come IGF1, VEGF, EGF ecc...e la logica e innovativa strategia terapeutica di inibirlo col suo fisiologico antitodo, la SST. La necessità di inibire contemporaneamente il forte effetto mitogeno, di poco inferiore al GH, della

PRL, fattore di crescita ubiquitario i cui recettori sono stati individuati in un'estesa varietà di neoplasie di cui promuove la proliferazione e diffusione.

5. Lo spostamento dell'asse terapeutico da farmaci citotossici e citoreducenti a ligandi recettoriali biologici sia esoergonici che endoergonici, in funzione omeostatica, antiblastica, immunoneuroendocrina, antiangiogenica, differenziante, citostatica, apoptotica, antiproliferativa, associando questi effetti all'esaltazione del trofismo e della funzionalità di endoteli, parenchimi e tessuti, e al ripristino fisiologico della matrice extracellulare e di tutto l'ambiente biologico extracellulare.
6. L'estensione dei bersagli terapeutici all'ambiente biologico extracellulare, alla matrice extracellulare, di cui gli studi recenti stanno documentando in forma ampia e crescente il ruolo primario nella omeostasi antiblastica. Nel MDB viene valorizzato ad obiettivo terapeutico il determinante condizionamento dell'ambiente biologico extracellulare sulle cellule neoplastiche e sane che vi convivono.
7. Tempi, criteri d'impiego e i dosaggi di chemioterapici secondo concetti ora adottati dalla "Terapia metronomica", con superamento delle controindicazioni tossiche e altamente mutagene dei dosaggi citolitici, e della discontinuità d'azione che scopre ampi spazi tra i vari cicli chemioterapici, alla proliferazione, migrazione e colonizzazione metastatica di popolazioni neoplastiche. Altro rilevante progresso della concezione MDB è l'abbattimento degli elevati incrementi di reazioni ossidative chemioindotte e conseguente concentrazione di radicali liberi notoriamente cancerogeni.
8. L'estensione dei bersagli terapeutici al controllo dei potenziali di membrana cellulare e pertanto dei canali ionici della permeabilità e degli scambi

attraverso la membrana stessa. (Vedi pubblicazioni del Prof Di Bella sulla capacità di MLT e Citocalasina B di modulare potenziali di membrana riportate nel citato volume il Metodo Di Bella”).

Per evidenziare i meccanismi d’azione con cui i componenti del MDB portano ai riscontri descritti, ho ritenuto opportuno riportare a conferma una revisione aggiornata della letteratura sul potenziale antitumorale delle molecole del MDB. Due elementi portanti per la comprensione e la conferma del MDB sono rappresentati dalla capacità dei componenti del metodo di regolare negativamente l’asse mitogeno GH-IGF1 e un’ampia gamma di fattori di crescita che intervengono nella proliferazione e nell’angiogenesi neoplastica

Per ogni componente del MDB sono riportati i principali meccanismi d’azione, gli autori che li hanno confermati e la bibliografia relativa. Ho ritenuto utile inserire questa documentazione, anche per l’estensione da parte del Ministro della Salute del mandato al CSS ad esaminare il razionale, le basi scientifiche e il riscontro del MDB nelle banche dati medico scientifiche.

## **Meccanismi d’azione dei componenti del MDB**

### **:: Melatonina**

#### **Azione antiproliferativa attraverso:**

- Inibizione della trascrizione del recettore dell’estrogeno.
- Soppressione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR).
- Inibizione dell’ increzione e azione recettoriale della prolattina.
- Diffusione ubiquitaria degli esteri fosforici di AMP, ADP, ATP.
- Azione omeostatica antitumorale.
- Inibizione dell’ azione della proteina N-Ras.
- Azione come molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione distrettuale delle relazioni intercellulari.

- Regolazione dei messaggeri secondari: cAMP, cGMP, e diacilglicerolo, inositolo, acido arachidonico, Ca<sup>2+</sup> intracellulare.
- Regolazione della fosforilazione della proteina legante e dell'espressione del C-Fos.
- Tasso ematico MLT inversamente proporzionale all'indice proliferativo.

### **Azione antimetastatica**

- Riduce l'attrazione per la fibronectina.
- Attiva l'espressione delle proteine di adesione cellulare E-Cadherin e beta(1)integrin.
- Agisce sugli spazi di giunzione intercellulare inducendo la proteina dello spazio di giunzione CX32.
- Polimerizza il tubulin e incrementa i microtubuli delle cellule tumorali.

### **Azione antiossidante, antiradicali-liberi, radioprotettiva**

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

### **Azioni varie**

- Antiaggregante piastrinico.

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

### **Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione e autore**

1. Azione antiaggregante piastrinica dipendente dal legame della MLT con i microtubuli piastrinici, sinergica all'effetto antiaggregante dell'alfa MSH, probabilmente dovuto ad affinità di legame della MLT e alfa MSH per lo stesso recettore di membrana (Di Bella)
2. Anche la documentata capacità della MLT di diminuire la trascrizione del recettore dell'estrogeno, di bloccare gli effetti della prolattina e l'effetto blastico indotto dal fattore di crescita epidermico (EGF), sono aspetti di una sicura valenza antitumorale (Bartsch).
3. Concorre alla sintesi della NO-sintasi, potenziandone la complessa attività anche antitumorale, probabilmente in sinergismo con Ca-modulina, tirosinkinasi, TNF. In questa serie di reazioni che portano sia alla produzione di NO, che alle poliamine, la MLT può esercitare un ruolo fondamentale. Una delle molteplici attività della MLT, interessa la modulazione dell'attività ipofiso-gonadica, unitamente all'attività immunomodulatoria, con azione "scavenger" antitumorale (Di Bella).
4. Esprime una complessa capacità di interagire con modalità, tempi e meccanismi molteplici con la biologia neoplastica (Di Bella).

5. Dispone ubiquitariamente gli esteri fosforici dell'AMP, ADP, ATP. Questo rappresenta il ruolo fondamentale, primario d'intervento della MLT nella patologia neoplastica (Di Bella).
6. Esercita un ruolo unico tra i componenti del DNES (Sistema Neuroendocrino Diffuso), e svolge un ruolo essenziale nell'apparato sistemico di risposta e controllo della protezione dell'organismo, agendo in tutti i sistemi d'organi. Pertanto si può considerare la MLT extrapineale, come una molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione locale delle reazioni intercellulari (Kvetnoi).
7. In forma fisiologica, omeostatica l'organismo tende a normalizzare o contenere i processi proliferativi patologici attraverso la MLT( Bartsc,Kvetnoi).
8. La produzione di MLT e dei relativi peptidi APUD, in sito, nei carcinomi non endocrini, svolge un ruolo determinante nei meccanismi autocrini di omeostasi antitumorale (Kvetnoi).
9. Riduce l'incidenza di noduli alveolari iperplastici, e la presenza della proteina N-ras, nelle lesioni iperplastiche focali, inoltre previene efficacemente anche l'atipia delle cellule epiteliali e gli adenocarcinomi della mammella, in cui riduce anche l'iperplasia del tessuto linfoide (Mediavilla).
10. Rappresenta la molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione distrettuale delle relazioni intercellulari (Maestroni, Conti).
11. Il tasso plasmatico di MLT è in forte correlazione inversamente proporzionale con l'indice proliferativo dei tumori, immunostochimicamente determinato attraverso la presenza dell'antigene nucleare delle cellule proliferanti (Bartsc).
12. Effetto antiproliferativo dose-dipendente della MLT (Crossino).
13. Effetto antagonizzante sulla crescita prolattino-dipendente del carcinoma umano del seno (Lemus-Wilson).
14. Effetto inibente in dosi fisiologiche sulla sintesi di DNA in cellule neoplastiche (Cos).

15. Esercita la sua funzione antitumorale anche sugli spazi di giunzione intercellulare inducendo la proteina dello spazio di giunzione CX32 (Kojima)
16. Attiva a livello intercellulare il processo di polimerizzazione del tubulin, a concentrazioni fisiologiche induce un aumento di microtubuli nelle cellule tumorali (Melendez).
17. Aumenta la radiosensibilità ed esercita effetti stabilizzanti sui disordini metabolici che si sviluppano durante il processo oncologico, esercita capacità immunomodulante, attiva la funzione citotossica dei linfociti natural-killer e la produzione di interferone. (Kvetnoi).
18. Esercita azione radioprotettiva e dimostra di possedere proprietà radiomodificanti e radiosensibilizzanti (Lissoni)).
19. Se somministrata prima della radioterapia riduce i danni epatici delle radiazioni ionizzanti. La sua azione radioprotettiva viene attuata attraverso l'inattivazione dei radicali liberi prodotti dalle radiazioni ionizzanti (Taysi).
20. Protegge le cellule nervose dallo stress ossidativo indotto dal cobalto, dalla neurotossicità ed aumenta la secrezione di beta amiloide (Olivieri).
21. Previene e ritarda la carcinogenesi chimica (William J.M. Hrushesky)
22. Inibisce nei pazienti neoplastici simultaneamente e velocemente sia il rilascio di acido grasso dai corpi adiposi, sia l'assorbimento dell'acido grasso da parte dei tumori (Sauer).
23. Esercita effetto antiradicalico sinergico a quello della Vit. E, protegge l'intera cellula dallo stress ossidativo con vari mezzi, tra cui il potenziamento di sistemi enzimatici quali la glutatione perossidasi, l'aumento della sintesi del mRNA e conseguentemente la superossidodismutasi. Inibisce la perossidazione lipidica, con effetto sinergico ai retinoidi. Riduce l'incidenza di mutazioni e pertanto le probabilità di cancro (Reiter).
24. Inibisce l'increzione di fattori mitogeni come la prolattina (Lemus-Wilson).
25. Esercita attraverso i recettori mELL azione antiproliferativa diretta sulle cellule di cancro umano alla prostata LNCaP androgeno sensibili (Xi SC e Tarn).

26. Regola diversi messaggeri secondari: cAMP, cGMP, diacilglicerolo, inositolo, ac. Arachidonico e la concentrazione intracellulare di  $Ca^{2+}$ . La MLT regola anche i fattori di trascrizione, cioè la fosforilazione della proteina legante, elemento che risponde al cAMP e l'espressione del c-Fos. Esercita meccanismi inibenti l'adenilciclastasi, e modulante il metabolismo del fosfolipide e ( $Ca^{2+}$ ) (Vanecek).
27. Nei talassemici migliora la sintesi di Hb e ne rallenta la degradazione aumentando anche la resistenza globulare (Di Bella).
28. Effetto antiproliferativo sinergico della MLT e Vit. D3 con capacità delle due molecole di inibire con modalità dose-dipendente la proliferazione cellulare esprimendo un reciproco e altamente significativo potenziamento anche nell'aumento dell'espressione di TGF-beta che concorre al blocco proliferativo (Bizzarri).
29. Mobilizza AR (recettore dell'androgeno) dal cariosol al citosol e ne limita l'espressione, limitando così le risposte epiteliali all'androgeno (Rimler).
30. Agisce da agente oncostatico cronobiologico in grado di controllare la proliferazione cellulare e attivare l'apoptosi (Blask).
31. Inibisce i tumori estrogeno-dipendenti riducendo l'espressione e la trascrizione del recettore dell'estrogeno, la pervietà dei canali ionici delle membrane cellulari al calcio, l'attività delle proteinchinasi, l'architettura e la funzionalità citoscheletrica, la veicolazione, la metabolizzazione e l'utilizzazione dell'acido linoleico e altri acidi grassi da parte delle cellule neoplastiche. Sopprime EGFR, (recettore del fattore di crescita epidermico) (Blask).
32. Inibisce reversibilmente la proliferazione neoplastica, mentre aumenta l'espressione delle proteine P 53 e P21 WAF 1, regola il ciclo cellulare e l'incidenza di metastasi mediante espressione delle proteine di adesione cellulare E-caderina e di beta 1 integrina (Pawlikowski).
33. La MLT riduce inoltre l'espressione di ER e la risposta del DNA al complesso ER (Pawlikowski).



34. Inibisce la diffusione metastatica delle cellule tumorali. L'azione si realizza attraverso una ridotta attrazione per la fibronectina (Mediavilla).
35. Incrementa sensibilmente nei pazienti neoplastici l'aspettativa di vita migliorandone la qualità (Lissoni)
36. Contiene decisamente i processi che portano alla cachessia neoplastica (Lissoni)
37. Riduce la tossicità della chemioterapia (Lissoni)
38. La quantità di cellule neoplastiche che i tessuti possono elaborare e liberare, è condizionata dalla funzione inibente antitumorale della MLT e dalla sua concentrazione nel sangue e nei tessuti (Di Bella).

### **Bibliografia sulla Melatonina**

1. Aghajanian e Wang, Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique, *Brain Res.* 1977 Feb 18;122(2):229-42. Aghajanian, Foote e Sheard, Lysergic acid diethylamide: sensitive neuronal units in the midbrain raphe, *Science.* 1968 Aug 16;161(842):706-8.
2. Ahlbom A, Feychting M. A Bayesian approach to hazard identification. The case of electromagnetic fields and cancer, *Ann N Y Acad Sci.* 1999;895:27-33.
3. Altschule, *Frontiers of Pineal Physiology*, The Mit Press, MA, 1975, pag. 288.
4. Anisimov e AA, Dose-dependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice, *Exp Gerontol.* 2003 Apr;38(4):449-61.
5. Anisimov e AA, The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice, *Int J Cancer.* 2003 Jan 20;103(3):300-5.
6. 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.
7. Bartsch C e Bartsch H, [Significance of melatonin in malignant diseases], *Wiener Klinische Wochenschrift*. 109(18):722-9, 1997 Oct 3.
  8. Bartsch C e Bartsch H. [Significance of melatonin in malignant diseases], *Wiener Klinische Wochenschrift*. 109(18):722-9, 1997 Oct 3.
  9. Bartsch C, Bartsch H. [Significance of melatonin in malignant diseases], *Wiener Klinische Wochenschrift*. 109(18):722-9, 1997 Oct 3.
  10. Beck Friis e AA, Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder, *Acta Psychiatrica Scandin*. 71, 519, 1985.
  11. Benot, Gobema, Reiter, Garcia, Maurino, Osuna, Guerrero, Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999 Aug; 27(81):59-64.
  12. Bhat, Baraban e AA, Thresholds for synaptic activation of transcription factors in hippocampus: correlation with long-term enhancement, *J Neurosci*. 1993 Nov;13(11):4776-86.
  13. Bizzarri e AA, Melatonin and vitamin D3 increase TGF-beta1 release and induce growth inhibition in breast cancer cell cultures, *J Surg Res*. 2003 Apr;110(2):332-7.
  14. 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.
  15. Bonkhoff e AA, Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells, *Hum Pathol* 26:167-70.
  16. Bosman, Neuroendocrine cells in non-endocrine tumours, 1984, in Falkmer e AA, Evolution and tumour pathology of the neuroendocrine system, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, pp 519-43.
  17. Brismar, Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system, *Acta Med Scand*. 1988;223(6):525-30.

18. Brodie e Shore, A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain, *Ann N Y Acad Sci.* 1957 Mar 14;66(3):631-42.
19. Brzezinski e AA, Melatonin in human preovulatory follicular fluid, (1987), *J Clin Endocrinol Metab* 64: 48.
20. Bubenik, Blask, Reiter, Maestroni e AA, Prospects of the clinical utilization of melatonin, *Biological Signals & Receptor.* 7(4):195-219, 1998 Jul-Aug.
21. Cavallo e AA, Pharmacokinetics of melatonin in human sexual maturation, (1996), *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1882-1886.
22. Cini, Coronello e AA, Melatonin's growth-inhibitory effect on hepatoma AH 130 in the rat, *Cancer Letters.* 125(1-2):51-9, 1998 Mar 13.
23. Collins e AA, Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice, *Cancer Lett.* 2003 Jan 10;189(1):49-57.
24. Collins e AA, Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice, *Cancer Lett.* 2003 Jan 10;189(1):49-57.
25. Coloma e Niles, Melatonin enhancement of [3H]-gamma-aminobutyric acid and [3H]muscimol binding in rat brain, *Biochem Pharmacol.* 1988 Apr 1; 37 (7): 1271-4.
26. Cos e AA, Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro, 1996, *Life Sci* 58:2447-53.
27. Dahlstrom, Fuxe e AA, On the distribution and possible function of monamine nerve terminals in the olfactory bulb of the rabbit, *Life Sci.* 1965 Nov;4(21):2071-4.
28. Dai e AA, Modulation of intracellular calcium and calmodulin by melatonin in MCF-7 human breast cancer cells, *J Pineal Res.* 2002 Mar;32(2):112-9.
29. Davis e AA, Residential magnetic fields and the risk of breast cancer, *Am J Epidemiol.* 2002 Mar 1;155(5):446-54.

30. De Jonage-Canonico e AA, Long term inhibition by estradiol or progesterone of melatonin secretion after administration of a mammary carcinogen, the dimethyl benz(a)anthracene, in Sprague-Dawley female rat; inhibitory effect of Melatonin on mammary carcinogenesis, *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Jun;79(3):365-77.
31. Dillon e AA, Differential expression of high-affinity melatonin receptors (MT1) in normal and malignant human breast tissue, *Am J Clin Pathol.* 2002 Sep;118(3):451-8.
32. Eck, Yuan e AA, A sequential treatment regimen with melatonin and all-trans retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 tumor cells, *British Journal of Cancer.* 77(12):2129-37, 1998 Jun.
33. Eckman e AA, Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study, *Journal Clinical Endocrinology* 77, 780, 1993
34. El-Missiry e Abd El-Aziz, Influence of melatonin on proliferation and antioxidant system in Ehrlich ascites carcinoma cells, *Cancer Lett.* 2000 Apr 14;151(2):119-25.
35. Feychting e AA, Reduced cancer incidence among the blind, *Epidemiology.* 1998 Sep;9(5):490-4.
36. Fraschini e AA, Melatonin involvement in immunity and cancer. *Biol Signals Recept* 1998 Jan-Feb; 7 (1):61-72.
37. Gao e AA, [Inhibitory effects of melatonin on the development of 17-beta-estradiol induced prolactinoma in relation to plasma prolactin and peroxidative lipid contents], *Sheng Li Xue Bao.* 2001 Jun;53(3):165-9.
38. Griffith e AA, Melatonin reduces the production and secretion of prolactin and growth hormone from rat pituitary cells in culture, *Acta Physiol. Scand.* 1987 Sept; 13 (1):43-9.

39. Hamill e AA, Improved patch clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches, *Pflugers Arch*, 1981, 391. 85-100.
40. Inui, Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management, *CA Cancer J Clin*. 2002 Mar-Apr;52(2):72-91.
41. 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.
42. Jeffrey e Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer Verlag, Berlin 1991, p.569.
43. Kapural e Fein, Changes in the expression of voltage-gated K<sup>+</sup> currents during development of human megakaryocytic cells, *Biochim Biophys Acta*.1997;1326:319-28.
44. Karasek e AA, Future of melatonin as a therapeutic agent, *Neuroendocrinol Lett*. 2002 Apr;23 Suppl 1:118-21.
45. Karasek e Pawlikowski, Antiproliferative effects of melatonin and CGP 52608, *Biological Signals & Receptors*. 8(1-2):75-8, 1999 Jan-Apr.
46. Karbownik e Reiter, Melatonin protects against oxidative stress caused by delta-aminolevulinic acid: implications for cancer reduction, *Cancer Invest*. 2002;20(2):276-86.
47. Kauppila, Dark season, a stress factor in human reproduction in a region with a strong seasonal contrast in luminosity in *Adv Gynecol Endocrinol*, Genazzani AR, Petraglia F, volpe A, Facchinetti F Editors, 1987, vol. 1° pagg.131-6.
48. Kawa, Voltage-gated calcium and potassium currents in megakaryocytes dissociated from guinea-pig bone marrow, *J.Physiol*.1990;431:187-206.
49. Kitay e Altschule, *The pineal gland*, Harvard Univ. Press, Cambridge.
50. Koerner, Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review, 1994, *Virch Arch*, 425:449-57.

51. Kojima e AA, Effects of melatonin on proliferation, oxidative stress and Cx32 gap junction protein expression in primary cultures of adult rat hepatocytes, *Cell Struct Funct.* 1997 Jun;22(3):347-56.
52. Kvetnoi, Extrapineal melatonin in pathology: new perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of illness, *Neuro Endocrinol Lett.* 2002 Apr;23 Suppl 1:92-6.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Lemus-Wilson e AA, Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture, *Br J Cancer.* 1995 Dec;72(6):1435-40.
57. Lemus-Wilson, Kelly, Blask, Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture, 1995.
58. Leone, Similan, Hill, Wheland e Shellard, *The pineal gland and cancer*, p. 273, Tuebingen.
59. Lerner e Nordlund, Melatonin: clinical pharmacology, *J Neural Transm Suppl.* 1978;(13):339-47.
60. Lesnikov e Pierpaoli, Pineal cross-transplantation (old-to-young and viceversa) as evidence for an endogenous "aging clock". *Ann NY Acad Sci.* 719, 456-60, 1994.
61. Lissoni e AA, A randomized study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs. interleukin 2 plus pineal neurohormone melatonin in advanced solid

- neoplasms other than renal cancer and melanoma, *Br J Cancer*. 69(1):196-199, 1994 Jan.
62. Lissoni e AA, Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low-dose epirubicin plus melatonin: a phase II study, *Journal of Pineal Research*. 26(3):169-73, 1999 Apr.
63. Lissoni e AA, Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*. 35(12):1688-92, 1999 Nov.
64. Lissoni e AA, Eliminazione dell'influenza negativa degli oppioidi sull'immunoterapia IL-2 del cancro alle cellule renali mediante melatonina, *European Urology*. 38(1):115-8, 2000 Jul.
65. Lissoni, Barni e AA, Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*. 35(12):1688-92, 1999 Nov.
66. Lissoni, Is there a role for melatonin in supportive care?, *Support Care Cancer*. 2002 Mar;10(2):110-6. Epub 2001 Nov 13.
67. Maestroni, Conti, Covacci, Melatonin-induced immuno-opioids: fundamentals and clinical perspectives, in Maestroni, Conti, Reiter (eds), *Advances in Pineal Research*: 7, John Libbey, London, pp 73-81.
68. Maestroni, Conti, Pierpaoli, Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer, *Ann. NY Acad. Sci.* 1988; 521:140-8.
69. Maluf e Koerner, Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review, 1994, *Virch Arch* 425:449-57.
70. Mediavilla e AA, Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro, *Life Sciences*. 65(4):415-20, 1999.

71. Mediavilla, Cos, e Sanchez-Barcelo, Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro, *Life Sciences*. 65(4):415-20, 1999.
72. Melendez e AA, Effect of melatonin on beta-tubulin and MAP2 expression in NIE-115 cells, *Neurochem Res*. 1996 Jun;21(6):653-8.
73. Melen-mucha e AA, Somatostatin analogue octreotide and melatonin inhibit bromodeoxyuridine incorporation into cell nuclei and enhance apoptosis in the transplantable murine colon 28 cancer, *Anticancer. Research*. 18(5A):3615-9, 1998 Sep-Oct.
74. Miller e Kasahara, Observation on the innervation of human long bones, 1963, *Anat. Rec.*, 145, 13.
75. Miller e McCuskey, Innervation of bone marrow in the rabbit, 1973, *Scand. J. Haemat.*, 10, 17.
76. Moccheggiani e AA, Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2, *Int J Immunopharmacol* 1999 Jan; 21 (1):27-46.
77. Moretti, Marelli e AA, Antiproliferative action of melatonin on human prostate cancer LNCaP cells, *Oncology Reports*. 7(2):347-51, 2000 Mar-Apr.
78. Norris e Bonnell, People in 50Hz electric and magnetic fields: Studies in the United Kingdom, 1988, in *Electromagnetic Fields and Neurobehavioral Function*, O'Connor M.E., Lovely R.H., eds., Liss. A.R., New York., pp. 349.
79. Nowfar e AA, Tumor prevention by 9-cis-retinoic acid in the N-nitroso-N-methylurea model of mammary carcinogenesis is potentiated by the pineal hormone melatonin, *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Mar;72(1):33-43.
80. Olcese, The mammalian pineal gland and reproduction. Controversies and strategies future research, (1995) *Adv Exp Med Biol*. 377 1-14.
81. Olivieri e AA, Beta-amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in SHSY5Y neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonina, *Neuroscience*. 2003;120(3):659-65.



82. Oziegiel, Effect of melatonin on cytotoxic effects of daunorubicin on myocardium and on transplantable Morris hepatoma in rats. *Pol J Pathol.* 2002;53(4):201-4.
83. Panzer e Viljoen, The validity of melatonin as an oncostatic agent, *Journal of Pineal Research.* 22(4):184-202, 1997 May.
84. Panzer, Depression or cancer: the choice between serotonin or melatonin. *Med Hypotheses* 1998 May; 50(5):385-7.
85. Pawlikowski e AA, Oncostatic action of melatonin: facts and question marks, *Neuroendocrinol Lett.* 2002 Apr;23 Suppl 1:24-9.
86. Pianezza, *Cancro oltre la chemioterapia*, Edizioni Raphael, 1998.
87. Pierpaoli e YI CX, The involvement of pineal gland and melatonin in immunity and aging. I. Thymusmediated, immunoreconstituting and antivital activity of thyrotropin releasing hormone. *J Neuroimmunol.* 27, 99-109, 1990.
88. Pierpaoli, Integrated phylogenetic and ontogenetic of neuroendocrine and identity-defense, immune functions in *Psychoneuroimmunology* (Edito da Ader R), pp. 575- 606. Academic Press, New York, 1981.
89. Pletscher, Da Prada e Tranzer, Metabolism, subcellular transport and storage of 5-hydroxytryptamine in blood platelets, *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1968;46(3):399-406.
90. Pletscher, da Prada e Tranzer, Transfer and storage of biogenic monoamines in subcellular organelles of blood platelets, *Prog Brain Res.* 1969;31:47-52.
91. Quay, The demonstration of a secretory material and cycle in the parenchymal cells of the mammalian pineal organ, *Exp Cell Res.* 1956 Apr;10(2):541-4.
92. Raikhlin e Kvetnoy, The APUD system (diffuse endocrine system) in normal and pathological states, 1994, *Physiol Gen Biol Rev* 8, part 4:1-44.
93. Rato, Pedrero, Martinez e AA, Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding, *FASEB Journal.* 13(8):857-68, 1999 May.
94. Reiter e AA, *Farmacologia e Fisiologia della melatonina nella riduzione di stress ossidativo in vivo* – pag 71.

95. Reiter, 60 Hz Magnetic field effects on in vivo pineal melatonin, University of Texas Health Science Center, Start Date: 09/28/94, End Date: 08/31/98, R01ES07132.
96. Rimler e AA, Nuclear exclusion of the androgen receptor by melatonin, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 May;81(1):77-84.
97. Roberts e AA, Melatonin receptors in human uveal melanocytes and melanoma cells, *Journal of Pineal Research.* 28(3):165-71, 2000 Apr.
98. Romero e Sullivan, Complexity of the outward K<sup>+</sup> current of the rat megakaryocyte, *Am.J of Physiol* 1997, 272:C1525-31.
99. Ronco e Halberg, The pineal gland and cancer, *Anticancer Research* 1996 Jul-Aug; 16 (4A):2033-9.
100. Sakai, Salvvert, Touret e Jouvret, Afferent connections of the nucleus raphe dorsalis in the cat as visualized by the horseradish peroxidase technique, *Brain Res.* 1977 Nov 25;137(1):11-35.
101. Sanchez-Barcelo e AA, Melatonin and mammary cancer: a short review, *Endocr Relat Cancer.* 2003 Jun;10(2):153-9.
102. Sauer e AA, Melatonin inhibits fatty acid transport in inguinal fat pads of hepatoma 7288CTC-bearing and normal Buffalo rats via receptor-mediated signal transduction, *Life Sci.* 2001 May 11;68(25):2835.
103. Sauer e AA, Polyunsaturated fatty acids, melatonin, and cancer prevention, *Biochem Pharmacol.* 2001 Jun 15;61(12):1455-62.
104. Semm e AA, Effects of eart-strenght magnetic field on electrical activity of pineal cells, *Nature*, 1980, 22 8, 607.
105. Skwarlo-Sonta, Functional connections between the pineal gland and immune system, *Acta Neuobiol Ex (Warsz)* 1996; 56 (1):341-57.
106. 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.

107. Souza e AA, Melatonin biological activity and binding sites in human melanoma cells, *J Pineal Res.* 2003 May;34(4):242-8.
108. Stankov, Fraschini, Reiter, Melatonin binding sites in the central nervous system, 1991, *Brain Res Rev* 16: 245-256.
109. Stenberg e AA, Disruption of microtubules in vivo by vincristine induces large membrane complexes and other cytoplasmatic abnormalities in megakaryocytes and platelets of normal rats those in human and Wistar Furth rat hereditary macrothrombocytopenias, *Cell. Physiol* 1995;162:86-102.
110. Stevens, Leukemia and exposure to magnetic fields, *N Engl J Med.* 1997 Nov 13;337(20):1471-2; author reply 1473-4.
111. Tamarkin e AA., Melatonin and malignant disease, *Ciba Found. Symp.* 1985, 117:284-99.
112. Taysi e AA, Melatonin reduces lipid peroxidation and nitric oxide during irradiation-induced oxidative injury in the rat liver, *J Pineal Res.* 2003 Apr;34(3):173-7.
113. Teplitzky, Chemoprevention of NMU-induced rat mammary carcinoma with the combination of melatonin and 9-cis-retinoic acid, *Cancer Lett.* 2001 Jul 26;168(2):155-63.
114. Vanecek, Cellular Mechanisms of Melatonin Action, *Physiol Rev* 1998; 78: 687-721.
115. Vijayalaxmi, Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics, *J Clin Oncol.* 2002 May 15;20(10):2575-601.
116. Wald, Retinoidi, differenziazione e malattie, *Ciba Foundation Symposium* 113, p.269.
117. Webley e Lach, Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa cells in vitro, 1986, *J. Reprod Fertil* 78:711-717.

118. Winczyk e AA, Possible involvement of the nuclear RZR/ROR-alpha receptor in the antitumor action of melatonin on murine Colon 38 cancer, *Tumour Biol.* 2002 Sep-Oct;23(5):298-302.
119. Xi Sc e Tarn, Il ruolo dei recettori melatoninici (mel1) nell'azione antiproliferativa diretta della MLT sulle cellule di cancro umano alla prostata LNCaP androgeno sensibili, *Pineal Res*, 2000.
120. *Endocrinol Metab.* 1995 May;80(5):1747-9. Yie e AA, Melatonin receptors on human granulosa cell membranes, *J Clin*

**Publicazioni e relazioni del professor Luigi Di Bella inerenti alla Melatonina dal 1969 al 2003**

1. Aggregazione con ADP di piastrine pretrattate con Melatonina (MLT), *Boll. SIBS*, 1979, 55, Com. 54.
2. Aspetti funzionali del fattore trombocitico regolatore del tasso piastrinamico, *Boll. SIBS*, 1974, 50, Com. 251.
3. Azione della melatonina (MLT) sulla piastrinogenesi in vitro, (1979a), Gualano L., Rossi M.T., Scalera G. *Boll. Soc. it. Biol. Sper.*, 55, 323.
4. Azione della Melatonina (MLT) sulla piastrinogenesi in vitro, *Boll. SIBS*, 1979, 55, 323-326.
5. Azione mielotropa della Melatonina (MLT), *Boll. SIBS*, 1976, 52, Com. 26.
6. Bone marrow platelet production after Melatonin i.v. infusion, *Third Colloquium of European Pineal Study Group*, Pécs, 1984.
7. Cardio-circulatory responses to Melatonin (MLT), *Riunione congiunta SIBS-SIF-SINU*, Sassari-Alghero, 1988.
8. Dinamica megacariocitica e piastrinemia dopo Melatonina, *Boll. SIBS*, 1971, 47, Com. 224.
9. Dinamica megacariocitica e piastrinemia dopo trattamento con Melatonina, *Arch. Fisiol.*, 1972, 69, 90-1.

10. Dinamica midollare dopo trattamento sub acuto e cronico con Melatonina, Arch. Fisiol., 1972, 69, 90-1.
11. Dinamica midollare dopo trattamento subacuto e cronico con Melatonina, Boll., SIBS, 1971, 47, Com. 125.
12. Effect of Melatonin on circadian water intake by normal and tumor-bearing rats, Riunione cong. SIBSSIF-SINU, Ischia, 1994.
13. Effetti della Melatonina (MLT) sopra il 2,3-DPG degli eritrociti circolanti di ratto, Boll. SIBS, 1976, 52, Com. 24.
14. Effetti della Melatonina (MLT) sui megacariociti viventi di midollo di ratto, Boll. SIBS, 1977, 53, Com. 44.
15. Effetti della Melatonina (MLT) sulle piastrine in vitro, Boll. SIBS, 1979, 55, Com. 114.
16. Effetti della perfusione melatoninica sulla differenza artero-venosa del compartimento cellulare del sangue circolante nei ratti splenectomizzati, Boll. SIBS, 1972, 48, Com. 118.
17. Effetti dell'azione simultanea della melatonina (MLT) e dell'ADP sui megacariociti in vitro, (1979b), Gualano L., Rossi M.T., Scalera G., Boll. Soc. it. Biol. Sper., 55, 389-393.
18. Influence of neuropeptide Y on bone marrow megacaryocytes blood platelet count and blood glucose level, XXXII Congress of The International union of Physiological Sciences. Glasgow 1993 Aug 1-6.
19. L'aggregazione piastrinica in presenza di melatonina (MLT), Scalera G., Rossi M.T., Gualano L., Com. al Congresso Soc. It. di Fisiologia, 25-26 maggio 1979.
20. Melatonin and platelets/endothelium relationships. Com. on the Satellite Symposium of the International Congress of Endocrinology. Sep. 6-9, 1992, Paris, France.

21. Melatonin in Thrombocytopoiesis, Intern. Workshop, Tubingen, Sept. 6-8, (1987), Rossi M.T. Published in *The pineal Gland and Cancer* Russel J. (Ed.), Reiter.
22. Melatonin: an essential factor for the treatment and recovery from leukemia and cancer, International Symposium on Melatonin, 1980, N. Birau & W. Schloot (Eds.), pag. 101-2.
23. Molecular mechanism of bone marrow thrombocytopoiesis by melatonin, Second Colloquium of European Pineal Study Group, Giessen, 1981.
24. Nervous control of thrombocytopoiesis, Proc. XXVI Intern., Congr. Physiol. Sci., New Dehli, 1974.
25. Orientamenti fisiologici nella terapia delle emopatie, Boll. Se., Med. 1974, 1-3.
26. 'Perspective in pineal function', (1979c), Rossi M.T., Scalera G. in *The pineal gland of vertebrates including man*, Ariens Kappers & P. Pevet (Eds), (Prog. Brain Research., vol. 52), Elsevier/North Holland Biochemical Press, Amsterdam, 475-78.
27. Perspectives in Pineal functions, First. Colloquium of European Pineal Study Group, Amsterdam, 1978.
28. Photoperiod and rat's peripheral blood, European Pineal Study Group, University of Surrey, 1990.
29. Physiological basis for a rational therapy of bone marrow diseases, XVIth Intern. Congr. of Hematology, Kyoto, 1976, 9-45.
30. Platelet turnover as influenced by melatonin, International Symposium on Melatonin, 1980, N. Birau & W. Schloot (Eds.), pag. 173-174.
31. Red blood cells generation and melatonin, Internat. Symposium on Melatonin, 1980, N. Birau & W. Schloot (Eds.), pag. 175-176.
32. Rilievi fisiologici ed effetti della (MLT) Melatonina sulle talassemie, Boll. SIBS, 1976, 52, Com. 221.
33. Rilievi fisiologici ed effetti della melatonina (MLT) sulle talassemie, Rossi M.T., Scalera G., Tarozzi G., Bollettino SIBS, 1976, 52. Com. 221.

34. Ruolo del sistema abenulo-epifisario nella regolazione del tasso piastrinamico, Boll., SIBS, 1969, 45, Com. 171.
35. Serotonin-Melatonin Biological Interrelations, 1991, Minuscoli G.C., Com. International Symposium on Pineal Hormones. Bowral, NSW, Australia, July 21-24.
36. Stabilization of platelet membrane by Melatonin. Com. SIBS LXI Assemblea Generale-Società Italiana di Fisiologia, XLIV Congresso Nazionale Società Italiana di Nutrizione Umana, XXV Riunione Generale. Sept. 23-26, 1992, Roma.
37. Studio di alcuni fattori del ricambio piastrinamico, Boll., SIBS, 1973, 49, Com. 125.
38. Sul ruolo fisiologico della Melatonina (MLT) nella regolazione del tasso piastrinamico, Boll. SIBS, 1979, 55. Com. 68.
39. Sulla pressione osmotica del midollo osseo, Battistini N., Coronati R., Rossi M.T., Scalera G., 1975a, Boll. Soc. It. Biol. Sper., 51, 18bis, 25.
40. Ulteriore contributo al meccanismo di produzione delle variazioni del 2,3-DPG intraeritrocitario dopo trattamento con Melatonina (MLT), Boll. SIBS, 1976, 52, Com. 21.
41. Variazioni del 2,3-DPG eritrocitario dopo trattamento acuto con 5metossi-N-acetil-triptamina (Melatonina), Arch. Fisiol., 1976 (Riunione primaverile, Firenze).

## **:: Somatostatina e Octreotide**

### **Azione antiproliferativa mediante:**

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

### **Azione proapoptotica,antimetastatica, mediante**

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



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

#### **Azione antiangiogenica mediante:**

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

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

- 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'adenilciclasi, della chinasi e della serina/treonina fosfatasi e tiroxina fosfatasi (Bousquet).
- Forte aumento dell'attività della adenilato ciclasi (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 fosfataseica (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 antiblastico (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 sulla Somatostatina**

1. Abe e AA, Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical center, Eur J Endocrinol. 2001 Aug;145(2):137-45.

2. Adams e AA, Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen, Nucl Med Commun. 1998 Jul; 19(7): 641-7.
3. Alberini e AA, Somatostatin receptor in breast cancer and axillary nodes: study with scintigraphy, histopathology and receptor autoradiography, Breast Cancer Res Treat. 2000 May;61(1):21-32.
4. Albers e AA, Somatostatin receptor gene expression in neuroblastoma, Regul Pept. 2000 Mar 17;88(1-3):61-73.
5. Albers, Clinical use of somatostatin analogues in paediatric oncology, Digestion, 1996;57 Suppl 1:38-41.
6. Albin, A., T. Florio, et al. (1999). Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. Faseb J 13(6): 647-55.
7. Amartei e AA, Synthesis and preliminary evaluation of Tc-99m-labeled somatostatin analog (RC-160) using "3+1" mixed ligand approach, Nucl Med Biol. 2001 Apr;28(3):225-33.
8. Andersen e AA, In vivo secretory potential and the effect of combination therapy with octreotide and cabergoline in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas, Clin Endocrinol (Oxf ). 2001 Jan;54(1):23-30.
9. Anderson e AA, <sup>64</sup>Cu-TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors, J Nucl Med. 2001 Feb;42(2):213-21.
10. Angeloz e AA, Recombinant human insuline-like growth factor (IGF) binding protein-3 stimulates prostate carcinoma cell proliferation via an IGF-dependent mechanism. Role of serine proteases, Growth Regul. 1996 Sep;6(3):130-6.
11. Anthony e AA, Somatostatin receptor imaging: predictive and prognostic considerations, Digestion. 1996;57 Suppl 1:50-3.
12. Anthony, Long-acting formulations of somatostatin analogues, Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31 Suppl 2:S216-8.

13. Arena, S., A. Pattarozzi, et al. (2005). Somatostatin receptor subtype-dependent regulation of nitric oxide release: involvement of different intracellular pathways. *Mol Endocrinol* 19(1): 255-67.
14. Arslan e AA, Comparison of <sup>111</sup>In octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery, *Clin Nucl Med*. 2001 Aug;26(8):683-8.
15. Arteaga de Nurphy e AA, Uptake of (188)Re-beta-naphthyl-peptide in cervical carcinoma tumours in athymic mice, *Nucl Med Biol*. 2001 Apr; 28(3):319-26.
16. Attanasio e AA, GH/IGF-I normalization and tumor shrinkage during long-term treatment of acromegaly by lanreotide, *J Endocrinol Invest*. 2001 Apr;24(4):209-16.
17. Augustin, H. G. (1998). Antiangiogenic tumour therapy: will it work? *Trends Pharmacol Sci* 19(6): 216-22.
18. Augustin, H. G. (2001). Tubes, branches, and pillars: the many ways of forming a new vasculature. *Circ Res* 89(8): 645-7.
19. Ballare e AA, Mutation of somatostatin receptor type 5 in an acromegalic patient resistant to somatostatin analog treatment, *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3809-14.
20. Banerjee, S. K., D. K. Sarkar, et al. (1997). Over expression of vascular endothelial growth factor and its receptor during the development of estrogen-induced rat pituitary tumors may mediate estrogen-initiated tumor angiogenesis. *Carcinogenesis* 18(6): 1155-61.
21. Banerjee, S. K., M. N. Zoubine, et al. (2000). Overexpression of vascular endothelial growth factor164 and its co-receptor neuropilin-1 in estrogen-induced rat pituitary tumors and GH3 rat pituitary tumor cells. *Int J Oncol* 16(2): 253-60.
22. Barnett, P. (2003). Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine* 20(3): 255-64.

23. 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.
24. Becker e AA, Receptor-targeted optical imaging of tumors with near-infrared fluorescent ligands, *Nat Biotechnol*. 2001 Apr;19(4):327-31.
25. Benlot e AA, Somatostatin and growth hormone-releasing hormone in normal and tumoral human breast tissue: endogenous content, in vitro pulsatile release, and regulation, *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):690-6.
26. Bergers, G. and L. E. Benjamin (2003). Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3(6): 401-10.
27. Bernhardt e AA, Dosimetric comparison of radionuclides for therapy of somatostatin receptor-expressing tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Oct 1;51(2):514-24.
28. Berruti e AA, Effetti dell'analogo della somatostatina lanreotide sui livelli circolanti di Chromogranin-A, antigene specifico della prostata e fattore-1 di crescita simile all'insulina nei pazienti con cancro alla prostata avanzato, *Prostate* 2001 May 15; 47(3):205-11.
29. Bloom, New type of granular cell in islets of Langerhans of man, *Anat Rec* 1931; 49: 363-371.
30. Boccardo e AA, Management of breast cancer: is there a role for somatostatin and its analogs?, *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:62-77.
31. Bombardieri e AA, Positron emission tomography (PET) and other nuclear medicine modalities in staging gastrointestinal cancer, *Semin Surg Oncol*. 2001 Mar;20(2):134-46.
32. Bontenbal e AA. Feasibility, endocrine and anti-tumour effects of a triple endocrine therapy with tamoxifen, a somatostatin analogue and an antiprolactin in post-menopausal metastatic breast cancer: a randomized study with long-term follow-up. *Br J Cancer*. 1998;77(1):115-22.

33. Borgstrom e AA, The somatostatin analogue octreotide inhibits neuroblastoma growth in vivo, *Pediatr Res*. 1999 Sep;46(3):328-32.
34. Boros e AA, Inibizione dei percorsi del fosfato pentosio non ossidativi mediante somatostatina: un possibile meccanismo d'azione antitumorale, *Med. Hypotheses*, 1998.
35. Bousquet e AA, Antiproliferative effect of somatostatin and analogs, *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:30-9., 2001.
36. Brazepau e AA, The use of mass spectrometry in deducing the sequence of somatostatin-a hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of growth hormone, *Biochem Biophys Res Commun*. 1973 Jan 4;50(1):127-33.
37. Brevini e AA, Somatostatin up-regulates topoisomerase II alpha expression and affects LNCaP cell cycle, *Mol Cell Endocrinol*. 2001 May 15;176(1-2):103-10.
38. Buchan, A. M., C. Y. Lin, et al. (2002). Somatostatin, acting at receptor subtype 1, inhibits Rho activity, the assembly of actin stress fibers, and cell migration. *J Biol Chem* 277(32): 28431-8.
39. Buchfelder e AA, Clinical correlates in acromegalic patients with pituitary tumors expressing GSP oncogenes, *Pituitary*. 1999 May;1(3-4):181-5.
40. Bugaj e AA, Novel fluorescent contrast agents for optical imaging of in vivo tumors based on a receptor-targeted dye-peptide conjugate platform, *J Biomed Opt*. 2001 Apr;6(2):122-33.
41. Bugaj e AA, Radiotherapeutic efficacy of (153)Sm-CMDTPA-Tyr(3)-octreotate in tumor-bearing rats, *Nucl Med Biol*. 2001 Apr;28(3):327-34.
42. 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.
43. Caramia e AA, The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets. I. Guinea pig, *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1965 Aug 5;67(4):533-46.

44. Carless e AA, Association analysis of somatostatin receptor (SSTR1 and SSTR2) polymorphisms in breast cancer and solar keratosis, *Cancer Lett.* 2001 May 26;166(2):193-7.
45. Caron e AA, Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2849-53.
46. Cascinu e AA, Inhibition of tumor cell kinetics and serum insulin growth factor I levels by octreotide in colorectal cancer patients, *Gastroenterology.* 1997 Sep;113(3):767-72.
47. 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.
48. Casibang e AA. Prostaglandin E2 and vasoactive intestinal peptide increase vascular endothelial cell growth factor mRNAs in lung cancer cells. *Lung Cancer.* 2001 Feb-Mar;31(2-3):203-12.
49. Cats e AA, Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly, *Cancer Res.* 1996 Feb 1;56(3):523-6.
50. Cattaneo e AA, A somatostatin analogue inhibits MAP kinase activation and cell proliferation in human neuroblastoma and in human small cell lung carcinoma cell lines, *FEBS Lett.* 1996 Nov 18;397(2-3):164-8.
51. Cattaneo e AA, Somatostatin inhibits PDGF-stimulated Ras activation in human neuroblastoma cells, *FEBS Lett.* 1999 Oct 1;459(1):64-8.
52. Charland e AA, Somatostatin inhibits Akt phosphorylation and cell cycle entry, but not p42/p44 mitogen-activated protein (MAP) kinase activation in normal and tumoral pancreatic acinar cells, *Endocrinology* 2001 Jan; 142(1):121-8.
53. Chatzistamou e AA, Antagonists of growth hormone-releasing hormone and somatostatin analog RC-160 inhibit the growth of the OV-1063 human epithelial ovarian cancer cell line xenografted into nude mice, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):2144-52.



54. Chaudhuri e AA, A noninvasive reporter system to image adenoviral-mediated gene transfer to ovarian cancer xenografts, *Gynecol Oncol.* 2001 Nov;83(2):432-8.
55. Chen e AA, Meccanismo antineoplastico dell'azione dell'octreotide nell'epatoma umano, *Chin Med J (Engl)* 114(11):1167-70 *Chin Med J* 2001;114:1167-70.
56. Cirillo e AA, Octreotide in the treatment of advanced pancreatic tumor. Preliminary study, *Minerva Chir.* 1998 Dec;53(12):979-85.
57. Clauss, M., M. Gerlach, et al. (1990). Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med* 172(6): 1535-45.
58. Colao e AA, Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2779-86.
59. Connor e AA, Neuropeptide Y Y2 receptor and somatostatin sst2 receptor coupling to mobilization of intracellular calcium in SH-SY5Y human neuroblastoma cells, *Br J Pharmacol.* 1997 Feb;120(3):455-63.
60. Corbetta e AA, Somatostatin receptor subtype 2 and 5 in human GH-secreting pituitary adenomas: analysis of gene sequence and mRNA expression, *Eur J Clin Invest.* 2001 Mar;31(3):208-14.
61. Cotman CW, Anderson AJ A potential role for apoptosis in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 1995 Feb;10(1):19-45.
62. Cox e AA, Espressione costitutiva del recettore del neuropeptide Y Y(4) nelle linee di cellule di adenocarcinoma umano del colon, *Br J Pharmacol* 2001 Jan;132(1):345-53.
63. Culler, Lanreotide and beyond: extending the therapeutic horizons, *Hosp Med.* 1999 Oct;60(10):714-7.

64. Curtis, S. B., J. Hewitt, et al. (2000). Somatostatin receptor subtype expression and function in human vascular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278(6): H1815-22.
65. Damge e AA, Effect of the gastrin-releasing peptide antagonist BIM 26226 and lanreotide on an acinar pancreatic carcinoma, *Eur J Pharmacol.* 1998 Apr 17;347(1):77-86.
66. Danesi, R. and M. Del Tacca (1996). The effects of the somatostatin analog octreotide on angiogenesis in vitro. *Metabolism* 45(8 Suppl 1): 49-50.
67. Danesi, R., C. Agen, et al. (1997). Inhibition of experimental angiogenesis by the somatostatin analogue octreotide acetate (SMS 201-995). *Clin Cancer Res* 3(2): 265-72.
68. Dasgupta, P. (2004). Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther* 102(1): 61-85.
69. Dasgupta, P., A. T. Singh, et al. (1999). Antiproliferative and GH-inhibitory activity of chimeric peptides consisting of GHRP-6 and somatostatin. *Biochem Biophys Res Commun* 259(2): 379-84.
70. Dasgupta, P., A. T. Singh, et al. (1999). Lipophilization of somatostatin analog RC-160 improves its bioactivity and stability. *Pharm Res* 16(7): 1047-53.
71. Davies e AA, Therapeutic potential of octreotide in the treatment of liver metastases, *Anticancer Drugs.* 1996 Jan;7 Suppl 1:23-31. Review.
72. De Herder e Lamberts, Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses, *Curr Opin Oncol.* 2002 Jan;14(1):53-7.
73. De Jong e AA, [177Lu-DOTA(0),Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy, *Int J Cancer.* 2001 Jun 1;92(5):628-33.
74. de la Torre, N. G., J. A. Wass, et al. (2004). Morphologic changes and molecular regulation of angiogenesis in pituitary adenomas. *Front Horm Res* 32: 133-45.
75. Denzler e AA, Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors, *Cancer.* 1999 Jan 1;85(1):188-98.

76. Di Leo e AA, A dose-finding study of lanreotide (a somatostatin analog) in patients with colorectal carcinoma, *Cancer*. 1996 Jul 1;78(1):35-42.
77. Diaconu e AA, Apoptosis is induced in both drug-sensitive and multidrug-resistant hepatoma cells by somatostatin analogue TT-232, *Br J Cancer*. 1999 Jun;80(8):1197-203.
78. Dolan e AA, Treatment of metastatic breast cancer with somatostatin analogues-a meta-analysis, *Ann Surg Oncol*. 2001 Apr;8(3):227-33.
79. Douziech e AA, Inhibitory and stimulatory effects of somatostatin on two human pancreatic cancer cell lines: a primary role for tyrosine phosphatase SHP-1, *Endocrinology*. 1999 Feb;140(2):765-77.
80. Dutour e AA, Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors, *Int J Cancer*. 1998 May 29;76(5):620-7.
81. Earp, H. S., 3rd, B. F. Calvo, et al. (2003). The EGF receptor family-multiple roles in proliferation, differentiation, and neoplasia with an emphasis on HER4. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 114: 315-33; discussion 333-4.
82. Ellis e Horovitz, Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*, *Cell*. 1986 Mar 28;44(6):817-29.
83. Even-Sapir e AA, The new technology of combined transmission and emission tomography in evaluation of endocrine neoplasms, *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):998-1004.
84. Fassnacht e AA, Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Sep;55(3):411-5.
85. Favoni, R. E. and A. de Cupis (2000). The role of polypeptide growth factors in human carcinomas: new targets for a novel pharmacological approach. *Pharmacol Rev* 52(2): 179-206.
86. Feind e AA, Influenza, tempo-dipendente, dell'analogo della somatostatina octreotide sulla proliferazione degli astrociti di ratto e delle cellule di glioma, *Brain Res* 746(1-2):309-13

87. Ferjoux, G., C. Bousquet, et al. (2000). Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J Physiol Paris* 94(3-4): 205-10.
88. Ferone e AA, Physiological and pathophysiological role of somatostatin receptors in the human thymus, *Eur J Endocrinol*. 2000 Oct;143 Suppl 1:S27-34.
89. Ferone e AA. In vivo and in vitro expression of somatostatin receptors in two human thymomas with similar clinical presentation and different histological features. *J Endocrinol Invest*. 2001 Jul-Aug; 24(7):522-8.
90. Ferrara, N., H. P. Gerber, et al. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9(6): 669-76.
91. Fischler e Reinhart, TSH-secreting pituitary macroadenoma: rapid tumor shrinkage and recovery from hyperthyroidism with octreotide, *J Endocrinol Invest*. 1999 Jan;22(1):64-5, *Journal of Endocrinological Investigation* 1999;22(11):65-5.
92. Fletcher e AA, Stato attuale dei recettori della somatostatina nei melanomi maligni, *Yale J Biol Med* 70(5-6):561-3. Settembre-dicembre 1997.
93. 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.
94. Folkman, J. (1997). Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview. *Exs* 79: 1-8.
95. Folkman, J. (2002). Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 29(6 Suppl 16):15-8.
96. Folkman, J. (2003). Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 3(7): 643-51.

97. Froidevaux e AA, A microplate binding assay for the somatostatin type-2 receptor (SSTR2), *J Recept Signal Transduct Res.* 1999 Jan-Jul;19(1-4):167-80.
98. Froidevaux e AA, Differential regulation of somatostatin receptor type 2 (sst 2) expression in AR4-2J tumor cells implanted into mice during octreotide treatment, *Cancer Res.* 1999 Aug 1; 59 (15):3652-7.
99. Froidevaux e AA, Neuroendocrine tumor targeting: study of novel gallium-labeled somatostatin radiopeptides in a rat pancreatic tumor model, *Int J Cancer.* 2002 Apr 20;98(6):930-7.
100. Fruhwald e AA, High expression of somatostatin receptor subtype 2 (sst2) in medulloblastoma: implications for diagnosis and therapy, *Pediatr Res.* 1999 May;45(5 Pt 1):697-708.
101. Garcia de la Torre, N., J. A. Wass, et al. (2002). Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57(4): 425-41.
102. Garcia Vicente e AA, Estensioneuroblastoma olfattorio: espressione scintigrafica dei recettori della somatostatina, *Rev Esp Med Nucl* 18(5):367-70. Ottobre 1999.
103. Garcia-Fernandez e AA, Low expression of Galpha protein subunits in human prostate cancer, *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2512-7.
104. Georgii-Heming e AA, L'analogo della somatostatina octreotide inibisce la crescita delle linee di cellule di mieloma multiplo umano interleukin-6 dipendenti e IL-indipendenti, *Blood* 93(5):1724-3, 1999.
105. Giannetti e AA, Somatostatin analog SMS 201995 inhibits proliferation in human leukemia T-cell line: relevance of the adenylyl cyclase stimulation, *J Cell Biochem.* 2000 Jun 12;78(4):666-73.
106. Giustina e AA, Inhibitory effects of galanin on growth hormone (GH) release in cultured GH-secreting adenoma cells: comparative study with octreotide, GH-releasing hormone, and thyrotropin-releasing hormone, *Metabolism.* 1997 Apr;46(4):425-30.

107. Gorges, [Somatostatin receptor status in non-medullary thyroid carcinoma], *Nuklearmedizin*. 1999;38(1):15-23.
108. Griffioen, A.W. and G. Molema (2000). Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol Rev* 52(2): 237-68.
109. Gruner e AA, Sugar Amino Acid Containing Somatostatin Analogues that Induce Apoptosis in Both Drug-Sensitive and Multidrug-Resistant Tumor Cells, *Org Lett*. 2001 Nov 15;3(23):3723-3725.
110. Gualdi e AA, Visualizzazione dei tumori neuroendocrini, *Clin Ter* 2001 Mar-Apr;152(2):107-21.
111. Gulec, S. A., G. J. Drouant, et al. (2001). Antitumor and antiangiogenic effects of somatostatin receptor-targeted in situ radiation with (111)In-DTPA-JIC 2DL. *J Surg Res* 97(2): 131-7.
112. Guyotat e AA, Presenza differenziale dei recettori della somatostatina nell'ependimoma: implicazione per la diagnosi, *BAInt J Cancer* 95(3):144-51.20 maggio 2001.
113. Hallstrom e AA, Role of the pituitary in tumor promotion with ethinyl estradiol in rat liver, *Hepatology*. 1996 Oct;24(4):849-54.
114. Halmos e AA, Human ovarian cancers express somatostatin receptors, *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3509-12.
115. Halmos, Schally e AA, High expression of somatostatin receptors and messenger ribonucleic acid for its receptor subtypes in organ-confined and locally advanced human prostate cancers, *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2564-71.
116. Hanahan, D. and J. Folkman (1996). Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86(3): 353-64.
117. Hannon e AA, Lack of evidence for cross-competition between vasoactive intestinal peptide and somatostatin at their respective receptors, *Eur J Pharmacol*. 2001 Aug 31;426(3):165-73.

118. Hatzoglou e AA, Antiproliferative and receptor binding properties of alpha- and beta-casomorphins in the T47D human breast cancer cell line, *Eur J Pharmacol.* 1996 Aug 29;310(2-3):217-23.
119. Held-Feindt e AA, Influence of the somatostatin receptor sst2 on growth factor signal cascades in human glioma cells, *Brain Res Mol Brain Res.* 2001 Feb 19;87(1):12-21.
120. Helle e AA, Octreotide pamoate microincapsulato nel cancro pancreatico e gastrointestinale avanzato: uno studio di fase I, *Br J Cancer* 78(1):14-20.
121. Hengartner e Horvitz, C. elegans cell survival gene ced-9 encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene bcl-2. *Cell.* 1994 Feb 25;76(4):665-76.
122. Henze e AA, PET imaging of somatostatin receptors using, *J Nucl Med.* 2001 Jul;42(7):1053-6.
123. Hirota e AA, Expression of somatostatin messenger RNA and receptor in cultured brain tumor cells, *Anticancer Res.* 1998 Sep-Oct;18(5A):3295-7.
124. Hlatky, L., P. Hahnfeldt, et al. (2002). Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. *J Natl Cancer Inst* 94(12): 883-93.
125. Hoegerle e AA, Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors, *Radiology.* 2001 Aug;220(2):373-80.
126. Hofland e AA, Somatostatin receptor subtype expression in human tumor, *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S31-6.
127. Hofland e AA, Somatostatin receptors and disease: role of receptor subtypes, *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;10(1):163-76.
128. Hofman e AA, Biocinetica e visualizzazione con la PET del recettore della somatostatina con il radiolegante 68Ga-DOTATOC: dati preliminari, *Eur J Nucl Med* 28(12):1751-7.

129. Hosono, Localization of small-cell lung cancer xenografts with iodine-125-, indium-111-, and rhenium-188-somatostatin analogs, *Jpn J Cancer Res.* 1996 Sep;87(9):995-1000.
130. Ingle e AA, A randomized trial of tamoxifen alone or combined with octreotide in the treatment of women with metastatic breast carcinoma, *Cancer.* 1999 Mar 15;85(6):1284-92.
131. Ishihara e AA, Growth inhibitory effects of somatostatin on human leukemia cell lines mediated by somatostatin receptor subtype 1, *Peptides.* 1999; 20(3):313-8.
132. Jaquet e AA, Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas, *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3268-76.
133. Jenkins e AA, Analoghi della somatostatina in oncologia: uno sguardo al futuro, *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2:162-96
134. Jia, W. D., G. L. Xu, et al. (2003). Octreotide acts as an antitumor angiogenesis compound and suppresses tumor growth in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts. *J Cancer Res Clin Oncol* 129(6): 327-34.
135. Jia,W. D., G. L. Xu, et al. (2003). Effect of octreotide on angiogenesis induced by hepatocellular carcinoma in vivo. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2(3): 404-9.
136. Jugenburg, M., K. Kovacs, et al. (1995). Vasculature in Nontumorous Hypophyses, Pituitary Adenomas, and Carcinomas: A Quantitative Morphologic Study. *Endocr Pathol* 6(2): 115-124.
137. Jungwirt e AA, Inhibition of the growth of Caki-I human renal adenocarcinoma in vivo by luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix, somatostatin analog RC-160, and bombesin antagonist RC-3940-II, *Cancer.* 1998 Mar 1;82(5):909-17.



138. Kahan e AA, Inhibition of growth of MX-1, MCF-7-MIII and MDA-MB-231 human breast cancer xenografts after administration of a targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238, *Int J Cancer*. 1999 Aug 12;82(4):592-8.
139. Kaltsas e AA, Confronto tra l'analogo della somatostatina e i radionuclidi della meta-iodobenzilguanidina nella diagnosi e localizzazione di tumori neuroendocrini avanzati, *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):895-902.
140. Kath e Hoffken, Il significato degli analoghi della somatostatina nel trattamento antiproliferativo dei carcinomi, *Recent Results Cancer Res* 153:23-43.2000.
141. Kiaris e AA, A targeted cytotoxic somatostatin (SST) analogue, AN-238, inhibits the growth of H-69 small-cell lung carcinoma (SCLC) and H-157 non-SCLC in nude mice, *Eur J Cancer*. 2001 Mar;37(5):620-8.
142. Kiaris, Schally e AA, Regression of U-87 MG human glioblastomas in nude mice after treatment with a cytotoxic somatostatin analog AN-238, *Clin Cancer Res*. 2000 Feb;6(2):709-17.
143. Kikutsuji e AA, Expression of somatostatin receptor subtypes and growth inhibition in human exocrine pancreatic cancers, *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(5):496-503.
144. Kishi e AA. Recent studies on anti-angiogenesis in cancer therapy. *Nippon Rinsho*. 2000 Aug; 58(8):1747-62. Review. Japanese.
145. Klutman e AA, Somatostatin receptor scintigraphy in postsurgical follow-up examinations of meningioma, *J Nucl Med*. 1998 Nov;39(11):1913-7.
146. Kogner e AA, Somatostatin in neuroblastoma and ganglioneuroma, *Eur J Cancer*. 1997 Oct; 33 (12): 2084-9.
147. Koizumi, M., M. Onda, et al. (2002). Antiangiogenic effect of octreotide inhibits the growth of human rectal neuroendocrine carcinoma. *Digestion* 65(4): 200-6.

148. Kolby e AA, Un carcinoma umano trapiantabile come modello per la captazione del radionuclide mediata dal trasportatore dell'amina e dal recettore della somatostatina, *Am J Pathol* 2001 Feb;158(2):745-55.
149. Koppan e AA, Targeted cytotoxic analogue of somatostatin AN-238 inhibits growth of androgen-independent Dunning R-3327-AT-1 prostate cancer in rats at nontoxic doses, *Cancer Res.* 1998 Sep 15;58(18):4132-7.
150. Kouroumanlis e AA, Il trattamento del carcinoma epatocellulare con octreotide: uno studio randomizzato controllato, *Gut* 42(3):442-7. Marzo 1998.
151. Kouroumanlis, L'octreotide e il cancro del fegato e dell'albero biliare, *Chemotherapy* 2001;47 Suppl 2 :150-61.
152. Koutsilieris e AA, Una terapia combinata di desametasone e analogo della somatostatina reintroduce risposte cliniche obiettive all'analogo LHRH in pazienti con cancro alla prostata refrattario all'ablazione dell'androgeno, *J Clin Endocrinol Metab* 86(12):5729-36. Dicembre 2001.
153. Krausz e AA, La scintigrafia del recettore della somatostatina per l'individuazione precoce delle metastasi regionali o distanti del carcinoma midollare della tiroide, *Clin Nucl Med* 24(4):256-60, 1999.
154. Kreuzer e AA, Agonist-mediated endocytosis of rat somatostatin receptor subtype 3 involves beta-arrestin and clathrin coated vesicles, *J Neuroendocrinol.* 2001 Mar; 13(3):279-87.209
155. Kulaksiz e AA, Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies, *Gut.* 2002 Jan;50(1):52-60.
156. Kumar, M., Z. R. Liu, et al. (2004). Anti-angiogenic effects of somatostatin receptor subtype 2 on human pancreatic cancer xenografts. *Carcinogenesis* 25(11): 2075-81.
157. Kun e AA, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(4):1487-91.2000Apr.

158. Kwekkeboom e AA, Somatostatin receptor imaging, *Semin Nucl Med.* 2002 Apr;32(2):84-91.
159. Lahlou, H., J. Guillermet, et al. (2004). Molecular signaling of somatostatin receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1014: 121-31.
160. Lamszus e AA, Somatostatin and somatostatin receptors in the diagnosis and treatment of gliomas, *J Neurooncol.* 1997 Dec;35(3):353-64.
161. Lewis e AA, Comparison of four <sup>64</sup>Cu-labeled somatostatin analogues in vitro and in a tumor-bearing rat model: evaluation of new derivatives for positron emission tomography imaging and targeted radiotherapy, *J Med Chem.* 1999 Apr 22;42(8):1341-7.
162. Li e AA, Effects of cytokines on somatostatin in nude mice bearing human renal cell carcinoma, *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1997 Jun;35(6):333-5.
163. Li e AA, Effetti del peptide intestinale vasoattivo (VIP) e della somatostatina (SST) sulla presenza dei recettori della lipoproteina nelle cellule tumorali A431, *Life Sci* 2001 Feb 2; 68(11):1243-57.
164. Li, H. H., X. C.Wang, et al. (2003). [Effects of short-term treatment of somatostatin on angiogenesis of gastric carcinoma]. *Ai Zheng* 22(9): 990-3.
165. Lichtenauer-Kaligis, E. G., P. M. van Hagen, et al. (2000). Somatostatin receptor subtypes in human immune cells. *Eur J Endocrinol* 143 Suppl 1: S21-5.
166. Lin e AA, Somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin therapy in the evaluation and treatment of malignant thymoma, *Clin Nucl Med.* 1999 Jan;24(1):24-8.
167. Lincoln e AA, Espressione dei recettori dell'ormone della crescita nel nucleo e nel citoplasma delle cellule normali e neoplastiche, *Histochem Cell Biol*, 1998.
168. Liu e AA, Regulative effects pentagastrin and somatostatin on growth of human gastric cancer cells in vitro, *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1998 Sep;29(3):292-4.

169. Liu, Q., G. Djuricin, et al. (1996). Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery* 120(6): 938-42; discussion 942-3.
170. Longo, R., R. Sarmiento, et al. (2002). Anti-angiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 5(4): 237-56.
171. Lugtenburg e AA, Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified, *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(4):936-44.
172. Lugtenburg e AA, Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified, *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(4):936-44.
173. Lugtenburg e AA, Somatostatin receptor scintigraphy useful in stage I-II Hodgkin's disease: more extended disease identified, *Br J Haematol.* 2001 Mar;112(4):936-44.
174. Lum e AA, Distribution and functional significance of somatostatin receptors in malignant melanoma, *World J Surg.* 2001 Apr;25(4):407-12.
175. Lupoli e AA, Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide, *Cancer.* 1996 Sep 1;78(5):1114-8.
176. Lupoli e AA, Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide, *Cancer.* 1996 Sep 1;78(5):1114-8.
177. Magnavita e AA, Hodgkin's lymphoma in a cyclist treated with growth hormone, *Am J Hematol.* 1996 May;52(1):65-6.
178. Manni e AA, Endocrine effects of combined somatostatin analog and bromocriptine therapy in women with advanced breast cancer, *Breast Cancer Res Treat.* 1989 Dec;14(3):289-98.

179. Manoj, K., Z. R. Liu, et al. (2004). [Mechanisms of inhibition of growth of human pancreatic carcinoma implanted in nude mice by somatostatin receptor subtype 2]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 84(9): 760-5.
180. 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.
181. Meewes e AA, Molecular biologic and scintigraphic analyses of somatostatin receptor-negative meningiomas, *J Nucl Med.* 2001 Sep;42(9):1338-45.
182. Melen-Mucha e AA, Somatostatin analogue octreotide and melatonin inhibit bromodeoxyuridine incorporation into cell nuclei and enhance apoptosis in the transplantable murine colon 38 cancer, *Anticancer Res.* 1998 Sep-Oct;18(5A):3615-9.
183. Melmed, S., M. L. Vance, et al. (2002). Current status and future opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary* 5(3): 185-96.
184. Mentlein e AA, Topology of the signal transduction of the G protein-coupled somatostatin receptor sst2 in human glioma cells, *Cell Tissue Res.* 2001 Jan;303(1):27-34.
185. Mentlein, R., O. Eichler, et al. (2001). Somatostatin inhibits the production of vascular endothelial growth factor in human glioma cells. *Int J Cancer* 92(4): 545-50.
186. Meyers e AA, Multiply radioiodinated somatostatin analogs induce receptor-specific cytotoxicity, *J Surg Res.* 1998 May;76(2):154-8.
187. Mishima e AA, Inhibition of human endometrial cancer cell growth in vitro and in vivo by somatostatin analog RC-160, *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Sep;181(3):583-90.
188. Morehead e AA, Tc-99m-labeled somatostatin receptor-binding peptide imaging for a pulmonary nodule, *Clin Nucl Med.* 2001 Nov;26(11):910-2.

189. Mosdell e AA, Indicazioni emergenti per la terapia con octreotide, *Am. J. Hosp. Pharm*, 1994.
190. 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.
191. Nilsson e Folkesson, Coesistenza dei sottotipi di recettori della somatostatina nelle linea di cellule di neuroblastoma umano LA-N-2, *FEBS Lett* 401(1):83-8. 13 gennaio 1997.
192. O'Byrne e AA, Somatostatin and somatostatin analogues in medullary thyroid carcinoma, *Nucl Med Commun*. 1996 Sep;17(9):810-6.
193. O'Byrne e Schally, Somatostatina: i suoi recettori e gli analoghi nel cancro al polmone, *Chemotherapy* 2001; 47 Suppl 2:78-108.
194. O'Byrne e Schally, Somatostatina: i suoi recettori e gli analoghi nel cancro al polmone, *Chemotherapy* 2001; 47 Suppl 2:78-108.
195. Oomen e AA, Somatostatin induces migration of acute myeloid leukemia cells via activation of somatstain receptor subtype 2, *Leukemia*. 2001 Apr;15(4):621-7.
196. Palmieri e AA, Role of somatostatin analogue-based therapy in unresponsive malignant thymomas, *Ann Med*. 1999 Oct;31 Suppl 2:80-5.
197. Papos e AA, Somatostatin receptor scintigraphy in the management of cerebral malignant ectomesenchymoma: a case report, *Pediatr Radiol*. 2001 Mar;31(3):169-72.
198. Papotti e AA, Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy, *Virchows Arch*. 2001 Dec;439(6):787-97.
199. Papotti e AA, Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 May;54(5):641-9.

200. Paran D, Paran H. Somatostatin analogs in rheumatoid arthritis and other inflammatory and immunemediated conditions. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 May;4(5):578-82.
201. Pastore e AA, Intraoperative detection of lung cancer by octreotide labeled to Indium-111, *Semin Surg Oncol*. 1998 Dec;15(4):220-2.
202. Patel, P. C., R. Barrie, et al. (1994). Postreceptor signal transduction mechanisms involved in octreotide-induced inhibition of angiogenesis. *Surgery* 116(6): 1148-52.
203. Pawlikowski e AA, Differential effects of somatostatin analogues on proliferation of murine colonic cancer cells in vitro, *Cytobios*. 1997;89(358-359):183-7.
204. Petersenn e AA, Genomic structure and transcriptional regulation of the human somatostatin receptor type 2, *Mol Cell Endocrinol*. 1999 Nov 25;157(1-2):75-85.
205. Pilichowska e AA, Clinicopathological value of somatostatin type 2A and estrogen receptor immunoreactivity in human breast carcinoma, *Endocr Pathol*. 2001 Spring;12(1):55-61.
206. Pinski e AA, Somatostatin analog RC-160 inhibits the growth of human osteosarcomas in nude mice, *Int J Cancer*. 1996 Mar 15;65(6):870-4.
207. Pinzani e AA, Type-2 somatostatin receptor mRNA levels in breast and colon cancer determined by a quantitative RT-PCR assay based on dual label fluorogenic probe and the TaqMan technology, *Regul Pept*. 2001 Jun 15;99(2-3):79-86.
208. Pistolesi, S., G. Fontanini, et al. (2003). The role of somatostatin in vasogenic meningioma associated brain edema. *Tumori* 89(2): 136-40.
209. Plonowski e AA, Inhibition of PC-3 human androgen-independent prostate cancer and its metastases by cytotoxic somatostatin analogue AN-238, *Cancer Res*. 1999 Apr 15;59(8):1947-53.

210. Plonowski e Schally, Inhibition of the UCI-107 human ovarian carcinoma cell line by a targeted cytotoxic analog of somatostatin, AN-238, *Cancer*. 2001 Sep 1;92(5):1168-76.
211. Plonowski, Schally e AA, Inhibition of metastatic renal cell carcinomas expressing somatostatin receptors by a targeted cytotoxic analogue of somatostatin AN-238, *Cancer Res*. 2000 Jun 1;60(11):2996-3001.
212. Pola, S., M. G. Cattaneo, et al. (2003). Anti-migratory and anti-invasive effect of somatostatin in human neuroblastoma cells: involvement of Rac and MAP kinase activity. *J Biol Chem* 278(42): 40601-6.
213. Pollak e AA, The potential role of somatostatin analogues in breast cancer treatment, *Yale J Biol Med*. 1997 Sep-Dec;70(5-6):535-9.
214. Pollak e Schally, Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs, *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998 Feb;217(2):143-52.
215. Pollak, M. N. and A. V. Schally (1998). Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 217(2): 143-52.
216. Prat e AA, I recettori della somatostatina nei meningiomi: valore diagnostico e terapeutico, *Rev Neurol* 25(148):2002-5.
217. Puente e AA, Transcriptional activation of mouse sst2 somatostatin receptor promoter by transforming growth factor-beta. Involvement of Smad4, *J Biol Chem*. 2001 Apr 20;276(16):13461-8.
218. Qin, R. Y., R. L. Fang, et al. (2004). Alteration of somatostatin receptor subtype 2 gene expression in pancreatic tumor angiogenesis. *World J Gastroenterol* 10(1): 132-5.
219. Racine, M. S. and A. L. Barkan (2002). Medical management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 5(2): 67-76.
220. Raderer e AA, Successful treatment of an advanced hepatocellular carcinoma with the long-acting somatostatin analog lanreotide, *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):278-9.



221. Raderer e AA, Trattamento del cancro epatocellulare con un analogo a lunga azione della somatostatina, lanreotide, in vitro e in vivo, *Int J Oncol* 2000 16(6):1197-201.
222. Raggi e AA, Quantitative determination of sst2 gene expression in neuroblastoma tumor predicts patient outcome, *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3866-73.
223. Rao e AA, 99mTc labeled VIP analog: evaluation for imaging colorectal cancer, *Nucl Med Biol.* 2001 May;28(4):445-50.
224. Reichlin, S. (1983). Somatostatin. *N Engl J Med* 309(24): 1495-501.
225. Reubi e AA, Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance, *Yale J Biol Med.* 1997 Sep-Dec;70(5-6):471-9.
226. Reubi e AA, Receptor autoradiographic evaluation of cholecystikinin, neurotensin, somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in gastrointestinal adenocarcinoma samples: where are they really located?, *Int J Cancer.* 1999 May 5;81(3):376-86.
227. Reubi e AA, Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands, *Eur J Nucl Med.* 2001 Jul;28(7):836-46.
228. Reubi, J. C. (1985). A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumour growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 109(1): 108-14.
229. Reubi, J. C., B. Waser, et al. (1994). Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol* 271(2-3): 371-8.
230. Reubi, J. C., B.Waser, et al. (2001). Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 28(7): 836-46.

231. Reubi, J. C., J. C. Schaer, et al. (1994). Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer Res* 54(13): 3455-9.
232. Reubi, J. C., U. Horisberger, et al. (1994). High density of somatostatin receptors in veins surrounding human cancer tissue: role in tumor-host interaction? *Int J Cancer* 56(5): 681-8.
233. Ripamonti e AA, Il ruolo della somatostatina e dell'octreotide nell'ostruzione intestinale: risultati preclinici e clinici, *Tumori* 2001 Jan-Feb;87(1):1-9.
234. Rivier e AA, Potent somatostatin undecapeptide agonists selective for somatostatin receptor 1 (sst1), *J Med Chem*. 2001 Jun 21;44(13):2238-46.
235. Robbins e AA, Inhibition of metabolic activity in papillary thyroid carcinoma by a somatostatin analogue, *Thyroid*. 2000 Feb;10(2):177-83.
236. Robbins e AA, Somatostatina e cancro, *Metabolism* 45(8 Suppl 1):98-100. Agosto.
237. Rochaix e AA, Gene therapy for pancreatic carcinoma: local and distant antitumor effects after somatostatin receptor sst2 gene transfer, *Hum Gene Ther*. 1999 Apr 10;10(6):995-1008.
238. Rosenberg, Cancro al pancreas: l'octreotide offre qualche prospettiva?, *Chemoterapy* 2001;47 Suppl2:134-49.
239. Rowland e AA, Primary cerebral lymphoma visualised by means of In-111-pentetreotide scintigraphy, *Acta Neurol Belg* 98 "4":356-9.
240. Salvesen et al., Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation, *Science*. 1998 Nov 13;282(5392):1318-21.
241. Saveanu e AA, Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas, *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):140-5.

242. Scarpignato e AA., Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview, *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:1-29. Review.
243. Schaer e AA, Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography, *Int J Cancer*. 1997 Mar 4;70(5):530-7.
244. Schally e AA, Ormoni ipotalamici e cancro, *Front Neuroendocrinol* 2001 Oct;22(4):248-91.
245. Schilling e AA, Absence of somatostatin receptor expression in vivo is correlated to di- or tetraploid 1p36-deleted neuroblastomas, *Med Pediatr Oncol*. 2001 Jan;36(1):56-60.
246. Schmidt e AA, Somatostatin receptor imaging in intracranial tumours, *Eur J Nucl Med*. 1998 Jul;25(7):675-86.
247. Schmidt e AA, Somatostatin receptor imaging in intracranial tumours, *Eur J Nucl Med*. 1998 Jul;25(7):675-86.
248. Schonbrunn e Tashjian, Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture, *J Biol Chem*. 1978 Sep 25;253(18):6473-83.
249. Schonbrunn e Tashjian, Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture, *J Biol Chem*. 1978 Sep 25;253(18):6473-83.
250. Schulz e AA, Immunocytochemical detection of somatostatin receptors sst1, sst2A, sst2B, and sst3 in paraffin-embedded breast cancer tissue using subtype-specific antibodies, *Clin Cancer Res*. 1998 Sep;4(9):2047-52.
251. Schwab e AA, Antiproliferative efficacy of the somatostatin analogue TT-232 in human melanoma cells and tumours, *Anticancer Res*. 2001 Jan-Feb;21(1A):71-5.
252. Segal, K., T. Shpitzer, et al. (1996). Angiogenesis in follicular tumors of the thyroid. *J Surg Oncol* 63(2): 95-8.

253. Shiba e AA, [Somatostatin analogue treatment for malignant hypercalcemia associated with advanced breast cancer], *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996 Feb;23(3):343-7.
254. Singh e AA, Gastrin gene expression is required for the proliferation and tumorigenicity of human colon cancer cells, *Cancer Res*. 1996 Sep 15;56(18):4111-5.
255. Skogseid, Nonsurgical treatment of advanced malignant neuroendocrine pancreatic tumors and midgut carcinoid, *World J Surg*. 2001 Jun;25(6):700-3.
256. Slooter e AA, Anti-proliferative effect of radiolabelled octreotide in a metastases model in rat liver, *Int J Cancer*. 1999 May 31;81(5):767-71.
257. Smith-Jones e AA, Synthesis and characterisation of [90Y]-Bz-DTPA-oct: a yttrium-90-labelled octreotide analogue for radiotherapy of somatostatin receptor-positive tumours, *Nucl Med Biol*. 1998 Apr;25(3):181-8.
258. Soresi e AA, Intensification of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy by means of pretreatment with cold octreotide in small cell lung cancer, *Lung Cancer*. 1997 Jul;17(2-3):231-8.
259. Srikant e AA, Octapeptide somatostatin analog SMS 201-995 induces translocation of intracellular PTP1C to membranes in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells, *Endocrinology*. 1996 Aug;137(8):3461-8.
260. Stewart e James, Il futuro della terapia con gli analoghi della somatostatina, *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13(3):409-18. Ottobre 1999.
261. Strawn e AA, Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro, *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jun;172(6):1837-43; discussion 1843-4.
262. Sulkowski e AA, A phase II study of high-dose octreotide in patients with unresectable pancreatic carcinoma, *Eur J Cancer*. 1999 Dec;35(13):1805-8.

263. Sulkowski e AA, Regression of a distal bile duct carcinoma after treatment with octreotide for 6 months *Digestion*, 1997;58(4):407-9.
264. Szepeshazi e AA, Growth inhibition of experimental pancreatic cancers and sustained reduction in epidermal growth factor receptors during therapy with hormonal peptide analogs, *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999 Aug-Sep;125(8-9):444-52.
265. Szepeshazi e AA, Targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238 inhibits somatostatin receptorpositive experimental colon cancers independently of their p53 status, *Cancer Res*. 2002 Feb 1;62(3):781-8.
266. Szepeshazi e AA, Targeting of cytotoxic somatostatin analog AN-238 to somatostatin receptor subtypes 5 and/or 3 in experimental pancreatic cancers, *Clin Cancer Res*. 2001 Sep;7(9):2854-61.
267. Tada e AA, Base molecolare dell'oncogenesi pituitaria, *J. Neurocol.*, 1999.
268. Tang e AA, Expression of somatostatin receptors in human pancreatic tumor, *Pancreas*. 1998 Jul;17(1):80-4.
269. Tejeda e AA, In vivo antitumor activity of TT-232 a novel somatostatin analog, *Anticancer Res*. 1999 Jul-Aug;19(4B):3265-8.
270. Ten Bokum, A. M., L. J. Hofland, et al. (2000). Somatostatin and somatostatin receptors in the immune system: a review. *Eur Cytokine Netw* 11(2): 161-76.
271. Tesei e AA, Lanreotide-induced modulation of 5-fluorouracil or mitomycin C cytotoxicity in human colon cancer cell lines: a preclinical study, *J Chemother*. 2000 Oct;12(5):421-30.
272. Thapar e AA, Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormoneproducing pituitary tumors: results of a multicenter randomized trial, *Mayo Clin Proc*. 1997 Oct; 72(10):893-900.

273. Tisell e AA, Espressione dei recettori della somatostatina nella neoplasia oncocitica (cellule Hurthle) della tiroide, *Br J Cancer* 79(9-10):1579-82. Marzo 1999.
274. Todisco e AA, 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.* 2001 Apr;16(2):171-7.
275. Tolmachev e AA, <sup>114m</sup>In, a candidate for radionuclide therapy: low-energy cyclotron production and labeling of DTPA-D-phe-octreotide, *Nucl Med Biol.* 2000 Feb;27(2):183-8.
276. Tompa e AA, The somatostatin analogue peptide TT-232 induces apoptosis and chromosome breakage in cultured human lymphocytes, *Mutat Res.* 2000 Feb 16;465(1-2):61-8.
277. Torrisani e AA, Transcription of SST2 somatostatin receptor gene in human pancreatic cancer cells is altered by single nucleotide promoter polymorphism, *Gastroenterology.* 2001 Jan; 120(1):200-9.
278. Tulipano e AA, Differential inhibition of growth hormone secretion by analogs selective for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in human growth-hormone-secreting adenoma cells in vitro, *Neuroendocrinology.* 2001 May;73(5):344-51.
279. Turner, H. E., Z. Nagy, et al. (2000). Angiogenesis in pituitary adenomas - relationship to endocrine function, treatment and outcome. *J Endocrinol* 165(2): 475-81.
280. Turner, H. E., Z. Nagy, et al. (2000). Angiogenesis in pituitary adenomas and the normal pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 85(3): 1159-62.
281. Turner, H. E., Z. Nagy, et al. (2000). Role of matrix metalloproteinase 9 in pituitary tumor behavior. *J Clin Endocrinol Metab* 85(8): 2931-5.

282. Vainas e AA, The role of somatostatin analogues in complete antiandrogen treatment in patients with prostatic carcinoma, *J Exp Clin Cancer Res*. 1997 Mar;16(1):119-26.
283. Valdherr e AA, Irradiazione interna, trasmessa dal radiopeptide, del cancro della tiroide non iodofilo e del cancro midollare della tiroide non trattabile convenzionalmente, *Nucl Med Commun* 2001 Jun;22 (6):673-8.
284. Van Der Harst, Captazione della [123I]metaiodobenzilguanidina e dell'[111In]octreotide nei feocromocitomi benigni e maligni, *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb;86(2):685-93.
285. Van Eijck e AA, I recettori della somatostatina e il cancro al seno, *Q J Nucl Med* 42(1):18-25. Marzo 1998.
286. Van Heertum e AA, The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease, *Surg Clin North Am*. 2001 Apr;81(2):345-58.
287. Vasilaki e AA, NADPH-diaphorase colocalization with somatostatin receptor subtypes sst2A and sst2B in the retina, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Jun;42(7):1600-9.
288. Vidal, S., K. Kovacs, et al. (2001). Microvessel density in pituitary adenomas and carcinomas. *Virchows Arch* 438(6): 595-602.
289. Vidal, S., M. C. Oliveira, et al. (2000). Immunolocalization of vascular endothelial growth factor in the GH3 cell line. *Cell Tissue Res* 300(1): 83-8.
290. Virgolini e AA, 111Indium-DOTA-lanreotide: biodistribution, safety and radiation absorbed dose in tumor patients, *J Nucl Med*. 1998 Nov;39(11):1928-36.
291. Vitale e AA, Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma, *Cancer*. 2001 May 1;91(9):1797-808.
292. Vuaroqueaux e AA, No loss of sst receptors gene expression in advanced stages of colorectal cancer, *Eur J Endocrinol*. 1999 Apr;140(4):362-6.

293. Wang e AA, Effetto inibitorio dell'octreotide sulla crescita del carcinoma epatocellulare in vitro e in vivo, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 81(19):1194-7. Ottobre 2001.
294. Wang, C. and C. Tang (2002). [Inhibition of human gastric cancer metastasis by ocreotide in vitro and in vivo]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 82(1): 19-22.
295. Warner e AA, Peptidi radioattivi nella diagnosi e nella visualizzazione dei tumori: descrizione clinica, *Semin Nucl Med* 32(2):79-83, 2002.
296. Watson, J. C., D. A. Balster, et al. (2001). Growing vascular endothelial cells express somatostatin subtype 2 receptors. *Br J Cancer* 85(2): 266-72.
297. Weckbecker e AA, Indirect antiproliferative effect of the somatostatin analog octreotide on MIA PaCa-2 human pancreatic carcinoma in nude mice, *Yale J Biol Med.* 1997 Sep-Dec;70(5-6):549-54.
298. Weckbecker, G., F. Raulf, et al. (1993). Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. *Pharmacol Ther* 60(2): 245-64.
299. Wekbecker e AA, Potenziamento degli effetti antiproliferativi mediante Octreotide in vitro e in vivo, *Digestion*, 1996.
300. Wenger e AA, Effects of octreotide on liver metastasis and intrametastatic lipid peroxidation in experimental pancreatic cancer, *Oncology.* 2001;60(3):282-8.
301. Wenger e AA, Hormone therapy of postoperative recurrent pancreatic carcinoma with octreotide and tamoxifen, *Chirurg.* 1999 Jun;70(6):694-9. German.
302. Wenger e AA, Influenza dell'octreotide e del tamoxifen sulla crescita tumorale e sulle metastasi del fegato nel cancro pancreatico, indotto da N-nitrosobis(2-oxopropyl)ammina, in criceti siriani, *Horm Res* 54(2):74-7, 2000.
303. Whiteman e AA, La scintigrafia con <sup>111</sup>In octreotide nella valutazione delle lesioni della testa e del collo, *AJNR Am J Neuroradiol* 18(6):1073-80. Giugno - luglio 1997.



304. Wiedermann, C. J., N. Reinisch, et al. (1993). Stimulation of monocyte chemotaxis by human growth hormone and its deactivation by somatostatin. *Blood* 82(3): 954-60.
305. Woltering, E. A. (2003). Development of targeted somatostatin-based antiangiogenic therapy: a review and future perspectives. *Cancer Biother Radiopharm* 18(4): 601-9.
306. 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.
307. Woltering, E. A., R. Barrie, et al. (1991). Somatostatin analogues inhibit angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane. *J Surg Res* 50(3): 245-51.
308. Xu e AA, Estrogen regulates somatostatin receptor subtype 2 messenger ribonucleic acid expression in human breast cancer cells, *Endocrinology*. 1996 Dec;137(12):5634-40.
309. Yamada e Seino, La somatostatina e i suoi recettori, *Nippon Rinsho* 54(4):1109-14.
310. Yamada, S. and K. Takada (2003). Angiogenesis in pituitary adenomas. *Microsc Res Tech* 60(2): 236-43.
311. Yano e AA, Inhibition of human epithelial ovarian cancer cell growth in vitro by somatostatin analog RC-160, *Oncology*. 2000;59 Suppl 1:45-9.
312. Yoshitomi e AA, Coinvolgimento della chinasi di MAP e del segnale c-fos, nell'inibizione della crescita delle cellule mediante Somatostatina, *Am J Physiol* 272(5 Pt 1):E769-74. Maggio 1997.
313. Zabel e AA, Effect of octreotide on proliferation of in vitro cultured thyroid medullary carcinoma cells, *Folia Histochem Cytobiol*. 2001;39(2):185-6.
314. Zalatnai e AA, Apoptosis-induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment, *Anticancer Res*. 2001 Jan-Feb;21(1A):477-80.

315. Zaltnai e AA, Apoptosis-induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment, *Anticancer Res.* 2001 Jan-Feb;21(1A):477-80.
316. Zaltnai 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.
317. Zaltnai e AA, Flow cytometric evidence of apoptosis in human pancreatic cancer xenografts treated with Sandostatin (octreotide), *Anticancer Res.* 2000 May-Jun;20(3A):1663-6.
318. Zaltnai, A. and F.Timar (2002). In vitro antiangiogenic effect of sandostatin (octreotide) on the proliferation of the placental vessels. *Anticancer Res* 22(6C): 4225-7.
319. Zatlai e AA, Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 differentially affect proliferation in vitro of the human medullary thyroid carcinoma cell line tt, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May; 86(5):2161-9.
320. Zinn e AA, Detection and measurement of in vitro gene transfer by gamma camera imaging, *Gene Ther.* 2001 Feb;8(4):291-9.
321. Zinn e AA, Simultaneous evaluation of dual gene transfer to adherent cells by gamma-ray imaging, *Nucl Med Biol.* 2001 Feb;28(2):135-44.

## **:: Vitamina D3**

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

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

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

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

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

- Induce e-caderin ed altre molecole di adesione
- Promuove l' espressione in forma dose-dipendente delle molecole di adesione ICAM-3

- Inibisce l'invasività della matrice extracellulare mediante il blocco della degradazione delle sue barriere mediante collagenolisi da parte delle cellule tumorali
- Diminuisce l'adesione delle cellule alla membrana basale e il suo superamento legati a una diminuzione dell'espressione degli integrins alfa 6 e beta 4, recettori della laminina, responsabili dell'incremento della migrazione/invasione delle cellule tumorali

### **Azione antiproliferativa:**

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

## **Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione della vitamina D3 e**

### **Autori**

– 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 una rapido decremento dell'oncoproteina c-

Myc in risposta alla D3, questi risultati dimostrano che D3 intervenendo su regolatori chiave della transizione G1-S, blocca la proliferazione ( Jensen).

– 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 collageno3D, 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 sulla Vitamina D**

1. Ahonen e AA, Recettori dell'androgeno e recettori della vitamina D nel cancro ovarico umano: stimolazione della crescita e inibizione mediante leganti, *Int J Cancer* 86(1):40-6.
2. Ahonen e AA, Recettori dell'androgeno e recettori della vitamina D nel cancro ovarico umano: stimolazione della crescita e inibizione mediante leganti, *Int J Cancer* 86(1):40-6.
3. Akhter e AA, La 1alfa,25-Diidrossivitamina D3 e i suoi analoghi EB1089 E CB1093, inibiscono notevolmente la proliferazione in vitro della linea di cellule d'epatoblastoma umano HepG2, *ANZ J Surg* 71(7):414-7.
4. Akutsu e AA, L'amphiregulin è un gene bersaglio della vitamina D3 nel carcinoma delle cellule squamose e del seno, *Biochem Biophys Res Commun* 281(4):1051-6.
5. Babina e AA, I mastociti di leucemia (HMC-1) sono sensibili alla 1alfa,25-diidrossivitamina D(3): promozione selettiva dell'espressione di ICAM-3 e



- presenza costitutiva dei recettori della vitamina D<sub>3</sub>, *Biochem Biophys Res Commun* 273(3):1104-10.
6. Balaji e AA, La crescita tumorale del cancro eterotopico della prostata LNCaP nei topi nudi non è influenzata dal calcio della dieta, *Prostate* 48(4):265-73.
  7. Bareis e AA, Metabolismo della 25-idrossi-vitamina D nelle cellule di cancro umano del colon durante la progressione tumorale, *Biochem Biophys Res Commun* 285(4):1012-7.
  8. Barreto e AA, 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, il proormone della 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub>, inibisce la proliferazione delle cellule epiteliali prostatiche primarie, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(3):265-70.
  9. Barroga e AA, Induction of functional differentiation and growth inhibition in vitro of canine osteosarcoma by 22-oxa-calcitrol, calcitrol and all-trans retinoic acid, *Zentralblatt Fuer Veterinarmedizin – Reihe A.* 46(9): 573-9, 1999 Nov.
  10. Basak e AA, La 1 alfa,25-Diidrossivitamina D(3) inibisce i cambiamenti ultrastrutturali del fegato dei ratti nelle epatocarcinogenesi di ratto iniziate dalla dietilnitrosammina e promosse dal fenobarbital, *J Cell Biochem* 81(2):357-67.
  11. Bayramgurler e AA, Ipercheratosi nevoide del capezzolo e dell'areola: trattamento di due pazienti con calcipotriol topico, *J Am Acad Dermatol* 46(1):131-3.
  12. Boyle e AA, La proteina-3, che lega il fattore di crescita simile all'insulina, media l'inibizione della crescita della 1 alfa,25-diidrossivitamina d(3) nella linea di cellule di cancro alla prostata LNCaP attraverso il p21/WAF1, *J Urol* 165(4):1319-24.
  13. Campbell e AA, Gli effetti antiproliferativi della 1alfa,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sulle cellule di cancro alla prostata e al seno sono associate all'induzione dell'espressione del gene BRCA1, *Oncogene* 19(44):5091-7.

14. Chokkalingam e AA, Polimorfismo del gene del recettore della vitamina D, fattore di crescita simile all'insulina e rischio di cancro alla prostata: studio di casi basato sulla popolazione in Cina, *Cancer Res* 61(11):4333-6.
15. Consolini e AA, Effetti della vitamina D sulla crescita dei progenitori maligni e normali delle cellule B, *Clin Exp Immunol* 126(2):214-9.
16. Crescioli e AA, L'analogo della vitamina D3 inibisce la segnalazione del fattore di crescita dei cheratinociti e induce apoptosi nelle cellule di cancro umano della prostata, *Prostate* 50(1):15-26.
17. Evans e AA, Una sperimentazione di fase II dell'analogo della vitamina D Seocalcitol (EB1089) in pazienti con cancro pancreatico non operabile, *Br J Cancer* 86(5):680-5.
18. Femiano e AA, Leucoplachia orale: sperimentazione aperta della terapia topica con calcipotriol confrontato con tretinoin, *Int J Oral Maxillofac Surg* 30(5):402-6.
19. Finlay e AA, Uno studio di fase I della somministrazione in arteria epatica di 1,25-diidrossivitamina D3 per i tumori del fegato, *J Gastroenterol Hepatol* 16(3):333-7.
20. Fujioka e AA, Prevenzione del carcinoma delle cellule renali mediante vitamina D3 attiva, *World J Surg* 24(10):1205-10.
21. Gascon-Barre e AA, Espressione di CYP27A, un gene che decodifica un'idrossilasi della vitamina D-25 nel fegato e nei reni umani, *Clin Endocrinol (Oxf)* 54(1):107-15.
22. 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.
23. Hager e AA, La 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D3 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.

- 24.Hara e AA, La somministrazione orale di 1alfa-idrossivitamina D3 inibisce la crescita di tumori e metastasi in modelli murini di osteosarcoma, *Anticancer Res* 21(1A):321-4.
- 25.Hisatake, Kubota e AA, 5, 6-trans-16-ene-vitamin D3: a new class of potent inhibitors of proliferation of prostate, breast, and myeloid leukemic cells, *Cancer Research*. 9(16):4023-9, 1999 15 Aug.
- 26.Holt e AA, La proliferazione delle cellule epiteliali del colon diminuisce con l'aumento dei livelli nel siero di 25-idrossivitamina D, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(1):113-9.
- 27.Hsu e AA, Una ridotta attività di idrolasi-1alfa nelle cellule di cancro alla prostata umano è correlata ad una minore suscettibilità all'inibizione della crescita indotta dalla 25-diidrossivitamina D3, *Cancer Res* 61(7):2852-6.
- 28.Ingles e AA, Polimorfismi del recettore della vitamina D e rischio d'adenomi coloretali, *Cancer Causes Control* 12(7):607-14.
- 29.Jarvinen e AA, Studio prospettico sui prodotti del latte, sul calcio e sui tumori del colon e del retto, *Eur J Clin Nutr* 55(11):1000-7.
- 30.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.
- 31.Lamprecht e Lipkin, Meccanismi cellulari del calcio e della vitamina D nell'inibizione della carcinogenesi coloretale, *Ann N Y Acad Sci* 952:73-87.
- 32.Larsen e AA, Le linee di cellule di carcinoma al seno umano resistenti agli anti-estrogeni sono più sensibili al trattamento con l'analogo della vitamina D EB1089 rispetto alle cellule parentali MCF-7. *Br J Cancer*;84(5):686-90.
- 33.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.
- 34.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.
- 35.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.
- 36.Majewski e AA, Vitamin D analogs in cutaneous malignancies, *Current Pharmaceutical Design*, 6(7):829-38, 2000 May.
- 37.Marcinkowska, Prove che l'attivazione del percorso di trasduzione del segnale MEK1,2/erk1,2 è necessaria per la differenziazione, indotta dal calcitrol, delle cellule HL-60, *Anticancer Res*;21(1A):499-504.
- 38.McGuire e AA, Apoptosi indotta dalla vitamina D(3) delle cellule di carcinoma murino delle cellule squamose. Induzione selettiva di clivaggio del MEK caspase-dipendente e regolazione verso l'alto del MEKK-1, *J Biol Chem* 276(28):26365-73.
- 39.Nagpal e AA, Analoghi della vitamina D: meccanismi d'azione ed applicazioni terapeutiche, *Curr Med Chem* 8(13):1661-79.
- 40.Nakayama e AA, Vitamin D3 analogues improve café au lait spots in patients with von Recklinghausen's disease, *European Journal of Dermatology*. 9(3): 202-6, 1999 Apr.-May.
- 41.Nozaki e AA, Efficacia della vitamina D3 attivata nel migliorare la prognosi di pazienti con osteosarcoma, *Oncol Rep* 8(2):321-4
- 42.Palmer e AA, La vitamina D(3) promuove la differenziazione delle cellule di carcinoma del colon mediante l'induzione di E-cadherin e l'inibizione del segnale di beta-catenin, *J Cell Biol* 154(2):369-87.
- 43.Peters e AA, Vitamina D, calcio e polimorfismo del recettore della vitamina D negli adenomi coloretali, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(12):1267-74.
- 44.Pirianov e Colston, Interazioni dell'analogo della vitamina D CB1093, del TNFalfa e del ceramide sull'apoptosi delle cellule di cancro al seno, *Mol Cell Endocrinol* 172(1-2):69-78.

45. Polek e AA, Un nuovo modulatore del recettore della vitamina D non corticosteroideo inibisce la crescita di tumori LNCaP trapiantati in topi atimici senza aumento del calcio nel siero, *Prostate* 49(3):224-33.
46. Prudencio e AA, Azione dell'analogo a bassa calcemia dell'1alpha,25-dihydroxyvitamin D3, EB1089 nel carcinoma delle cellule squamose del collo e della testa, *J Natl Cancer Inst*;93(10):745-53
47. Rao e AA, Attività biologiche della 1 alfa,25-diidrossivitamina D3 e del suo analogo sintetico 1alfa,25-diidrossi-16-ene-vitamina D3 nei normali osteoblasti e nelle cellule SaOS-2 di osteosarcoma umano sono modulate dal 17-beta estradiol e dipendono dallo stadio di differenziazione, *Biol Pharm Bull* 24(3):242-8.
48. Stio e AA, Effetti antiproliferativi sinergici dei derivati della vitamina D e dell'acido retinoico nelle cellule di neuroblastoma umano SH-SY5Y, *J Steroid Biochem Mol Biol* 77(4-5):213-22. 2002.
49. Sung e Feldman, La 1,25-diidrossivitamina D3 diminuisce l'adesione e la migrazione delle cellule di cancro alla prostata umano, *Mol Cell Endocrinol* 164(1-2):133-43.
50. Tangpricha e AA, 25-idrossivitamina D-1alfa-idrolasi nel tessuto del colon maligno e normale, *Lancet* 357(9269):1673-4.
51. Tavani e AA, Calcio, latticini e il rischio di cancro alla prostata, *Prostate* 48(2):118-21.
52. Trouillas e AA, Terapia di differenziazione nei tumori al cervello: completa regressione a lunga durata dei glioblastomi e di un astrocitoma anaplastico con 1-alfa-idrossicolecalciferolo a lungo termine, *J Neurooncol* 51(1):57-66.
53. Verlinden e AA, Two novel 14-Epi-analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo, *Cancer Research*. 60(10): 2673-9, 2000 May 15.

54. Wagner e AA, L'attivazione del recettore della vitamina D mediante il prodotto del gene del tumore Wilms media l'apoptosi delle cellule renali, J Am Soc Nephrol 12(6):1188-96.
55. Yeung e AA, Regolazione del promotore dell'osteocalcin nelle cellule di cancro alla prostata umano ormone-indipendente, J Biol Chem 277(4):2468-76.
56. Yudoh e AA, 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits in vitro invasiveness through the extracellular matrix and in vivo pulmonary metastasis of B16 mouse melanoma, Journal of Laboratory & Clinical Medicine. 133(2):120-8, 1999 Feb.
57. Zhao e AA, La 1alfa, 25-diidrossivitamina D3 inibisce la crescita delle cellule di cancro della prostata attraverso meccanismi dipendenti e indipendenti dall'androgeno, Endocrinology 141(7):2548-56.

## **:: Retinoidi**

### **Betacarotene**

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

### **Vitamina A( Axeroftolo Palmitato)**

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

- Epitelio-protettiva
- Immuno-stimolante

### **Acido tutto trans Retinico (ATRA)**

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

### **Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione dei retinoidi e autori**

#### **Betacarotene**

- 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 sui retinoidi**

1. Abe e AA, Induction of leukotriene C4 synthase after the differentiation of rat basophilic leukemia cells with retinoic acid and a low dose of actinomycin D and its suppression with methylprednisolone, *J Cell Physiol.* 2003 Jul;196(1):154-64.
2. Adachi e AA, Retinoic acids reduce matrilysin (matrix metalloproteinase 7) and inhibit tumor cell invasion in human colon cancer, *Tumour Biol.* 2001 Jul-Aug;22(4):247-53.
3. Adamson, Pharmacokinetics of all-trans-retinoic acid: clinical implications in acute promyelocytic leukaemia, *Semin Hematol.* 1994 Oct; 31(4 Suppl 5): 14-7. Review.
4. Antony e AA, Effect of retinoic acid on the Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2 in nuclei of LA-N-1 neuroblastoma cells, *Neurochem Res.* 2001 Jan;26(1):83-8.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Band et al., Retinoids and breast cancer, *Prog Clin Biol Res.* 1990; 354A; 361-77.

9. Baroni e AA, Early vitronectin receptor downregulation in a melanoma cell line during all-trans retinoic acid-induced apoptosis, *Br J Dermatol.* 2003 Mar;148(3):424-33.
10. Barthet et al., [Vitamins A and E in digestive cancers], *Acad Sci III.* 1989; 309(4): 101-4. French.
11. 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.
12. Benner et al., Chemoprevention of lung cancer, *Chest* 1995 Jun; 107(6 Suppl): 316S-321S. Review.
13. Bollag, The development of retinoids in experimental and clinical oncology and dermatology, *J Am Acad Dermatol.* 1983 Nov; 9(5): 797-805.
14. Brawley et al., Chemoprevention of prostate cancer, *Urology.* 1994 May; 43(5): 594-9. Review.
15. Carter et al., Effects of retinoic acid on cell differentiation and reversion toward normal in human endometrial adenocarcinoma (RL95-2) cells, *Anticancer Res.* 1996 Jan; 16(1): 17-24.
16. Carystinos e AA, Upregulation of gap junctional intercellular communication and connexin 43 expression by cyclic-AMP and all-trans-retinoic acid is associated with glutathione depletion and chemosensitivity in neuroblastoma cells, *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47(2):126-32.
17. Cerignoli e AA, retSDR1, a short-chain retinol dehydrogenase/reductase, is retinoic acid-inducible and frequently deleted in human neuroblastoma cell lines, *Cancer Res.* 2002 Feb 15;62(4):1196-204.
18. Chambaut-Guerin e AA, Effects of retinoic acid and tumor necrosis factor alpha on GL-15 glioblastoma cells, *Neuroreport.* 2000 Feb 7;11(2):389-93.
19. Cheung e AA, Growth inhibitory retinoid effects after recruitment of retinoid X receptor beta to the retinoic acid receptor beta promoter, *Int J Cancer.* 2003 Jul 20;105(6):856-67.

20. Choi e AA, Potentiation of PGE(2)-mediated cAMP production during neuronal differentiation of human neuroblastoma SK-N-BE(2)C cells, *J Neurochem.* 2001 Oct;79(2):303-10.
21. Chou e AA, Bcl-2 accelerates retinoic acid-induced growth arrest and recovery in human gastric cancer cells, *Biochem J.* 2000 Jun 1;348 Pt 2:473-9.
22. Cornic et al., [Mechanism of action of retinoids in a new therapeutic approach to acute promyelocytic leukemia], *Bull Cancer.* 1992; 79(7): 697-704. Review. French.
23. De Vos et al., Effects of retinoid X receptor-selective ligands on proliferation of prostate cancer cells, *Prostate.* 1997 Jul 1 ; 32(2): 115-121.
24. Dufner-Beattie e AA, Retinoic acid-induced expression of autotaxin in N-myc-amplified neuroblastoma cells, *Mol Carcinog.* 2001 Apr;30(4):181-9.
25. Dulaney et al., Use of trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukaemia, *Ann Pharmacother.* 1993 Feb; 27(2): 211-4. Review.
26. Eardley et al., Morbidity and costs of remission induction therapy with all-trans retinoic acid compared with standard chemotherapy in acute promyelocytic leukaemia, *Leukemia.* 1994 Jun; 8(6): 934-9.
27. Emionite e AA, Retinoids and malignant melanoma: a pathway of proliferation inhibition on SK MEL28 cell line, *Anticancer Res.* 2003 Jan-Feb;23(1A):13-9.
28. Epstein, All-trans-retinoic acid and cutaneous cancers, *J Am Acad Dermatol.* 1986 Oct; 15(4 pt 2): 772-8. Review.
29. Eward et al., [Conservative treatment of recurrent papillomatosis of the urinary bladder with vitamin A acid. Preliminary report], *Schweiz Med Wochenschr.* 1972 Dee 23; 102(51): 1880-3. German.
30. Fountzilas, Retinoids in the management of head and neck cancer. An update, *J Chemother.* 1994 Apr; 6(2): 127-38. Review.
31. Frankel et al., Retinoic acid and its rearranged receptor in the etiology and treatment of acute promyelocytic leukaemia, *Oncology (Huntingt).* 1992 Aug; 6(8): 74-8. Review.

32. Fukutani et al., Isoforms of PML-retinoic acid receptor alpha fused transcripts affect neither clinical features of acute promyelocytic leukemia nor prognosis after treatment with all-trans retinoic acid. The Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho), *Leukemia*. 1995 Sep; 9(9): 1478-82.
33. Garewal, Potential role of beta-carotene in prevention of oral cancer, *Am J Clin Nutr*, 1991 Jan, 53(1 Suppl): 294S-297S. Review.
34. Guzhova e AA, Interferon-gamma cooperates with retinoic acid and phorbol ester to induce differentiation and growth inhibition of human neuroblastoma cells, *Int J Cancer*. 2001 Oct 1;94(1):97-108.
35. Hassan et al., Triple combination of retinoic acid plus actinomycin D plus dimethylformamide induces differentiation of human acute myeloid leukaemic blasts in primary culture, *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990; 26(1):26-30.
36. Hennekens, Vitamin A analogues in cancer chemoprevention, *Important Adv Oncol*. 1986; 23-35. Review.
37. Hong et al., Chemoprevention of head and neck cancer. Potential use of retinoids, *Otolaryngol Clin North Am*. 1985 Aug; 18(3): 543-9.
38. Huber et al., Biology and chemoprevention of head and neck cancer, *Curr Probl Cancer*. 1994 Mar; 18(2): 81-140. Review.
39. Israel et al., [Vitamin A and cancer], *Pathos Biol (Paris)*. 1980 Apr; 28(4):253-9. Review. French.
40. Jaeckle e AA, Phase II evaluation of temozolomide and 13-cis-retinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study, *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2305-11.
41. Kelloff et al., New agents for cancer chemoprevention, *J Cell Biochem Suppl*. 1996; 26: 1-28. Review.
42. Kessier et al., Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides), *Arch Dermatol*. 1987 Feb; 123(2): 201-4.

43. Kim e AA, Participation of type II protein kinase A in the retinoic acid-induced growth inhibition of SH-SY5Y human neuroblastoma cells, *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):421-8.
44. Kini e AA, Angiogenesis in acute promyelocytic leukemia: induction by vascular endothelial growth factor and inhibition by all-trans retinoic acid, *Blood.* 2001 Jun 15;97(12):3919-24.
45. Lee e AA, Differential effects of retinoic acid on growth and apoptosis in human colon cancer cell lines associated with the induction of retinoic acid receptor beta, *Biochem Pharmacol.* 2000 Mar 1;59(5):485-96.
46. 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.
47. Lee et al., Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia, *J Clin Oncol.* 1994 May; 12(5): 937-45.
48. Li et al., Synergistic induction of the differentiation of WEHI-3B D+ myelomonocytic leukemia cells by retinoic acid and granulocyte colony-stimulating factor, *Leuk Res.* 1992 Jun; 16(6-7): 571-6.
49. 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.
50. Lippman et al., Retinoid chemoprevention studies in upper aerodigestive tract and lung carcinogenesis, *Cancer Res.* 1994 Apr 1; 54(7 Suppl): 2025S-2028S. Review.
51. Lippman et al., Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin, *Ann Intern Med.* 1987 Oct; 107(4): 499-502.

52. Lippman et al., Vitamin A derivatives in the prevention and treatment of human cancer, *J Am Coll Nutr*. 1998 Aug; 7(4): 269-84. Review.
53. Magni e AA, Retinoic acid negatively regulates neuropeptide Y expression in human neuroblastoma cells, *Neuropharmacology*. 2000 Jul 10;39(9):1628-36.
54. 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.
55. 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.
56. McCormick et al., Enhancement of murine hepatocarcinogenesis by all-trans-retinoic acid and two synthetic retinamides, *Carcinogenesis*. 1990 Sep; 11(9): 1605-9.
57. 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.
58. Mettlin, Epidemiologic studies on vitamin A and cancer, *Adv Nutr Res*. 1984; 6: 47-65. Review
59. 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 e  
Meyskens Jr et al., Role of topical tretinoin in melanoma and dysplastic nevi, *J Am Acad Dermatol*. 1986 Oct; 15(4 Pt 2): 822-25.
60. 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): 826-9.
61. Miller et al., Retinoic acid and its rearranged receptor in the treatment of acute promyelocytic leukaemia, *Important Adv Oncol*. 1993: 81-90. Review.
62. Moon, Vitamin A, retinoids and breast cancer, *Adv Exp Med Biol*. 1994; 364: 101-7. Review.

63. Moriwaki et al., Retinoids and cancer chemoprevention, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1992, 317-20.
64. Noble et al., Tretinoin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the topical treatment of photodamaged skin, *Drugs Aging*. 1995 Jun; 6(6); 479-96. Review.
65. Olson, Carotenoidi e salute, *Archivos Latinoamericanos de Nutricion* 49(3Suppl 1):7S-11S.
66. Onogi e AA, Antiproliferative effect of carotenoids on human colon cancer cells without conversion to retinoic acid, *Nutr Cancer*. 1998;32(1):20-4.
67. Paik e AA, Retinoids, retinoic acid receptors, and breast cancer, *Cancer Invest*. 2003 Apr;21(2):304-12.
68. Papadimitrakopoulou et al., Retinoids in head and neck chemoprevention, *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997 Nov; 216(2): 283-90. Review.
69. Paulsen e Lutzow-Holm, In vivo growth inhibition of human colon carcinoma cells (HT-29) by alltrans-retinoic acid, difluoromethylornithine, and colon mitosis inhibitor, individually and in combination, *Anticancer Res*. 2000 Sep-Oct;20(5B):3485-9.
70. Peck, Topical tretinoin in actinic keratosis and basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*. 1986 Oct; 15(4 Pt 2): 829-35.
71. Pedersen et al., Administration of a retinoid as prophylaxis of recurrent non-invasive bladder tumors, *Scand J Urol Nephrol*. 1984; 18(2): 121-3.
72. Piedrafita, Retinoid-induced apoptosis and-Sp 1 cleavage occur independently of transcription and require caspase activation. *Mol Cell Biol*, 1997 Nov; 17(11):6348-58.
73. Polavaram e AA, The role of laser vascular targeting and retinoic acid in oral cancer inhibition, *Laryngoscope*. 2003 Apr;113(4):715-9.
74. Ponthan e AA, The vitamin A analogues: 13-cis retinoic acid, 9-cis retinoic acid, and Ro 13-6307 inhibit neuroblastoma tumour growth in vivo, *Med Pediatr Oncol*. 2001 Jan;36(1):127-31.



75. Pozzi et al., [Clinical use of vitamin A and E in gynecology], *Acta Vitaminol Enzymol.* 1985; 7 Suppl: 79-83. Italian.
76. Ravi et al., Induction of gastrin releasing peptide by all-trans retinoic acid in small cell lung cancer cells, *Oncol Rep.* 1998 Mar; 5(2): 497-501.
77. Redfern et al., Gene expression and neuroblastoma cell differentiation in response to retinoic acid: differential effects of 9-cis and all-trans retinoic acid, *Eur J Cancer.* 1995; 31A(4): 486-94. Review.
78. Redlich et al., Vitamin A chemoprevention of lung cancer. A short-term biomarker study, *Adv Exp Med Biol.* 1995; 375: 17-29. Review.
79. Reynolds, Differentiating agents in pediatric malignancies: retinoids in neuroblastoma, *Curr Oncol Rep.* 2000 Nov;2(6):511-8. Review.
80. Sacchi et al., All-trans retinoic acid in hematological malignancies, an update. GER (Gruppo Ematologico Retinoidi), *Haematologica.* 1997 Jan; 82(1): 106-21. Review.
81. Samet et al., Lung cancer risk and vitamin A consumption in New Mexico, *Am Rev Respir Dis.* 1985 Feb; 131(2): 196-202.
82. Sankaranarayanan et al., Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment, *Oral Oncol.* 1997 Jul; 33(4): 231-6.
83. Seeger et al., Neuroblastoma: clinical perspectives, monoclonal antibodies, and retinoic acid, *Ann Intern Med.* 1982 Dec; 97(6): 873-84. Review.
84. Seigel, Selenium, retinal, retinal-binding protein, and uric acid: from epidemiology to clinical prevention trial, *Ann Epidemiol,* 1992 May, 2(3): 343-4.
85. Shalinsky et al., A novel acid receptor-selective retinoid, ALRT1550, has potent antitumor activity against human oral squamous carcinoma xenografts in nude mice, *Cancer Res.* 1997 Jan 1; 57(1): 162- 68.
86. Shealy e AA, Inhibition of papilloma formation by analogues of 7,8-dihydroretinoic acid, *J Med Chem.* 2003 May 8;46(10):1931-9.

87. 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.
88. Stio e AA, Synergistic anti-proliferative effects of vitamin D derivatives and 9-cis retinoic acid in SHSY5Y human neuroblastoma cells, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Jun;77(4-5):213-22.
89. Strippoli e AA, Retinoic acid modulates stem cell factor secretion by human neuroblastoma cell lines, *Anticancer Res.* 2000 Nov-Dec;20(6B):4361-6.
90. 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.
91. Tallman, All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and its potential in other hematologic malignancies, *Semin Hematol.* 1994 Oct; 31(4 Suppl 5): 38-48. Review e Tallman, Differentiating therapy with all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia, *Leukemia.* 1996 Apr; 10 Suppl 1: S12-S15. Review.
92. Thiberville et al., [Vitamin A derivatives and prevention of bronchial cancers], *Rev Mal Respir.* 1996; 13(2); 193-5. Review. French.
93. Thorne, Long-term clinical experience with a topical retinoid, *Br J Dermatol,* 1992 Sep, 127 Suppl 41, 31-6.
94. Truckenmiller e AA, Gene expression profile in early stage of retinoic acid-induced differentiation of human SH-SY5Y neuroblastoma cells, *Restor Neurol Neurosci.* 2001;18(2-3):67-80.
95. van der Leede et al., [Retinoids: use in combating cancer], *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997 Nov; 141(24): 1183-8. Dutch.
96. Voigt e AA, Differentiation, proliferation and adhesion of human neuroblastoma cells after treatment with retinoic acid, *Cell Adhes Commun.* 2000 May;7(5):423-40.

97. Wainwright e AA, Distinct mechanisms of cell cycle arrest control the decision between differentiation and senescence in human neuroblastoma cells, Proc Natl Acad Sci USA. 2001 Jul 31;98(16):9396-400.
98. Wu e AA, Growth inhibition of gastric cancer cells by all-trans retinoic acid through arresting cell cycle progression, Chin Med J (Engl). 2001 Sep;114(9):958-61.
99. Wu e AA, Mechanism of inhibition on activator protein-1 activity by all-trans retinoic acid in gastric cancer cells, Chin Med J (Engl). 2000 Nov;113(11):972-6.
100. Zhang et al., Retinoid receptors in human lung cancer and breast cancer, Mutat Res. 1996 Feb 19; 350(1): 267-77. Review.

## **Vitamina C**

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

## **Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione con autori**

### **Azione Antiossidante, anti radicali liberi**

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)

### **Azione di prevenzione dei tumori**

Uno studio epidemiologico di fattori che influenzano lo sviluppo di linfoma non-Hodgkin, in uomini e donne in Nebraska (USA), ha trovato una relazione inversa statisticamente significativa tra la quantità di Vit.C, caroteni, verdure ed agrumi consumati e l'incidenza di linfoma non-Hodgkin (Ward, Zahm et al. 1994).

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).

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

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

### **Citostatica Antiangiogenica**

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).

### **Antimetastatica**

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

1. inducendo la sintesi di collagene (Pinnel, Murad et al. 1987; Peterkofsky 1991);
2. inibendo l'azione della ialuronidasi (Cameron and Pauling 1973);

3. diminuendo la permeabilità di cellule endoteliali alle popolazioni cellulari neoplastiche (Utoguchi, Ikeda et al. 1995).

### **Differenziante, proapoptotica**

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 cancro terminali trattati con Vit.C (Murata, Morishige et al. 1982).

#### **1. Potenziamiento 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 chemioterapeutiche 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).

### **Riduzione della tossicità dei chemioterapici**

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

### **Bibliografia della Vitamina C**

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. Bendich, A. and L. Langseth (1995). "The health effects of vitamin C supplementation: a review." J Am Coll Nutr **14**(2): 124-36.
4. Cameron, E. (1991). "Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer." Med Hypotheses **36**(3): 190-4.
5. Cameron, E. and A. Campbell (1974). "The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid

- supplements in advanced human cancer." Chem Biol Interact **9**(4): 285-315.
6. Cameron, E. and L. Pauling (1973). "Ascorbic acid and the glycosaminoglycans. An orthomolecular approach to cancer and other diseases." Oncology **27**(2): 181-92.
  7. 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.
  8. Cameron, E. and L. Pauling (1978). "Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer." Proc Natl Acad Sci U S A **75**(9): 4538-42.
  9. Cameron, E., L. Pauling, et al. (1979). "Ascorbic acid and cancer: a review." Cancer Res **39**(3): 663-81.
  10. 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.
  11. Fujita, K., K. Shinpo, et al. (1982). "Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs." Cancer Res **42**(1): 309-16.
  12. Head, K. A. (1998). "Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer." Altern Med Rev **3**(3): 174-86.
  13. Helgestad, J., R. Pettersen, et al. (1990). "Characterization of a new malignant human T-cell line (PFI-285) sensitive to ascorbic acid." Eur J Haematol **44**(1): 9-17.



14. Kao, T. L., W. J. Meyer, 3rd, et al. (1993). "Inhibitory effects of ascorbic acid on growth of leukemic and lymphoma cell lines." Cancer Lett **70**(1-2): 101-6.
15. 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.
16. Lee, K. W., H. J. Lee, et al. (2002). "Preventive effects of vitamin C on carcinogenesis." Lancet **359**(9301): 172.
17. Lee, Y. S. and R. D. Wurster (1994). "Potentiation of anti-proliferative effect of nitroprusside by ascorbate in human brain tumor cells." Cancer Lett **78**(1-3): 19-23.
18. Levine, M., C. Conry-Cantilena, et al. (1996). "Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(8): 3704-9.
19. Michel, L., A. Dupuy, et al. (2003). "Arsenic trioxide induces apoptosis of cutaneous T cell lymphoma cells: evidence for a partially caspase-independent pathway and potentiation by ascorbic acid (vitamin C)." J Invest Dermatol **121**(4): 881-93.
20. Moertel, C. G., T. R. Fleming, et al. (1985). "High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison." N Engl J Med **312**(3): 137-41.
21. 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.

22. 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.
23. Ozturk, G., C. W. Mulholland, et al. (2001). "Vitamin C decreases intracellular calcium level in human lymphoid cells." J Physiol Pharmacol **52**(2): 285-92.
24. Padh, H. (1991). "Vitamin C: newer insights into its biochemical functions." Nutr Rev **49**(3): 65-70.
25. Peterkofsky, B. (1991). "Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy." Am J Clin Nutr **54**(6 Suppl): 1135S-1140S.
26. Pinnel, S. R., S. Murad, et al. (1987). "Induction of collagen synthesis by ascorbic acid. A possible mechanism." Arch Dermatol **123**(12): 1684-6.
27. 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.
28. Prasad, S. B., A. Giri, et al. (1992). "Use of subtherapeutical dose of cisplatin and vitamin C against murine Dalton's lymphoma." Pol J Pharmacol Pharm **44**(4): 383-91.
29. 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.
30. Sauberlich, H. E. (1994). "Pharmacology of vitamin C." Annu Rev Nutr **14**: 371-91.

31. Shimpo, K., T. Nagatsu, et al. (1991). "Ascorbic acid and adriamycin toxicity." Am J Clin Nutr **54**(6 Suppl): 1298S-1301S.
32. Utoguchi, N., K. Ikeda, et al. (1995). "Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer." J Cell Physiol **163**(2): 393-9.
33. Ward, M. H., S. H. Zahm, et al. (1994). "Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma in Nebraska (United States)." Cancer Causes Control **5**(5): 422-32.

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

#### **Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione con autori**

##### **Azione Antiproliferativa**

- in quanto inibiscono la prolattina , di cui è ampiamente documentato l'effetto mitogeno (Ben-Jonathan, Liby et al. 2002). Infatti, la prolattina inducendo l'attività proliferativa:
  1. aumenta l'aggressività del tumore coloretale (Bhatavdekar, Patel et al. 1994; Bhatavdekar, Patel et al. 1995)
  2. induce la proliferazione di diverse linee di cancro del seno umano (Vonderhaar 1998; Vonderhaar 1999)

3. stimola la proliferazione di cellule di cancro della prostata (Janssen, Darro et al. 1996)
4. attiva la proliferazione di cellule di leucemia acuta mieloide (Nishiguchi, Hibasami et al. 1993)
5. regola positivamente la proliferazione di cellule di leucemia acuta linfoide (Matera, Cutufia et al. 1997)
6. incrementa la proliferazione di linfociti B maligni (Walker, Montgomery et al. 1995)
7. eleva l'indice proliferativo di cellule di linfoma (Gout, Beer et al. 1980; Yu-Lee 1990)
8. I Nelle cellule maligne del sistema immunitario, la prolattina inibisce il processo apoptotico(Krumenacker, Buckley et al. 1998; Buckley and Buckley 2000).
9. Il recettore della prolattina è espresso dalla maggior parte delle cellule del sistema immunitario, (O'Neal, Schwarz et al. 1991; Dardenne, de Moraes Mdo et al. 1994; Matera, Geuna et al. 2000)
10. favorisce il processo di epatocarcinogenesi (Buckley, Putnam et al. 1988)
11. I tumori miometrali fibromuscolari benigni (leiomiomi) producono più prolattina rispetto al normale miometrio, esercitando attraverso la prolattina prodotta localmente un'azione mitogenica (Nowak, Rein et al. 1993).

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

così la proliferazione cellulare stimolata da IL2 (Ben-Jonathan, Liby et al. 2002).

## 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 cytofluorometry." 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. Janssen, T., F. Darro, et al. (1996). "In vitro characterization of prolactin-induced effects on proliferation in the neoplastic LNCaP, DU145, and PC3 models of the human prostate." Cancer **77**(1): 144-9.
21. Kooijman, R., S. Gerlo, et al. (2000). "Myeloid leukemic cells express and secrete bioactive pituitary-sized 23 kDa prolactin." J Neuroimmunol **110**(1-2): 252-8.
22. Kossiakoff, A. A. (2004). "The structural basis for biological signaling, regulation, and specificity in the growth hormone-prolactin system of hormones and receptors." Adv Protein Chem **68**: 147-69.



23. Krumenacker, J. S., D. J. Buckley, et al. (1998). "Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression." Endocrine **9**(2): 163-70.
24. LaVoie, H. A. and R. J. Witorsch (1995). "Investigation of intracellular signals mediating the anti-apoptotic action of prolactin in Nb2 lymphoma cells." Proc Soc Exp Biol Med **209**(3): 257-69.
25. Matera, L. (1996). "Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells." Life Sci **59**(8): 599-614.
26. 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.
27. 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.
28. Mehta, A. E. and G. Tolis (1979). "Pharmacology of bromocriptine in health and disease." Drugs **17**(5): 313-25.
29. 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.
30. Nowak, R. A., M. S. Rein, et al. (1993). "Production of prolactin by smooth muscle cells cultured from human uterine fibroid tumors." J Clin Endocrinol Metab **76**(5): 1308-13.
31. O'Neal, K. D., L. A. Schwarz, et al. (1991). "Prolactin receptor gene expression in lymphoid cells." Mol Cell Endocrinol **82**(2-3): 127-35.
32. Pellegrini, I., J. J. Lebrun, et al. (1992). "Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells." Mol Endocrinol **6**(7): 1023-31.
33. Rains, C. P., H. M. Bryson, et al. (1995). "Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation." Drugs **49**(2): 255-79.
34. Todisco, 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.
35. Vonderhaar, B. K. (1998). "Prolactin: the forgotten hormone of human breast cancer." Pharmacol Ther **79**(2): 169-78.
36. Vonderhaar, B. K. (1999). "Prolactin involvement in breast cancer." Endocr Relat Cancer **6**(3): 389-404.
37. Walker, A. M., D. W. Montgomery, et al. (1995). "Prolactin-immunoglobulin G complexes from human serum act as costimulatory ligands causing proliferation of malignant B lymphocytes." Proc Natl Acad Sci U S A **92**(8): 3278-82.
38. Yu-Lee, L. Y. (1990). "Prolactin stimulates transcription of growth-related genes in Nb2 T lymphoma cells." Mol Cell Endocrinol **68**(1): 21-8.
39. Yu, T. X. and J. A. Rillema (2000). "Prolactin stimulation of tyrosyl phosphorylation of Shc proteins in Nb(2) lymphoma cells, but not mammary tissues." Biochim Biophys Acta **1497**(1): 89-93.

## Vitamina E

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

### **Descrizione sintetica dei meccanismi d'azione con autori**

#### **Antiradicali liberi, anti ossidante**

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

#### **Preventiva della cancerogenesi**

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

#### **Antiproliferativa**

Studi in vitro indicano che  $\alpha$ -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).

### **Proapoptotica**

I tipi di effetti (differenziamento, inibizione della proliferazione ed apoptosi) dipendono 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**

1. 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)
2. . Inoltre,  $\alpha$ -tocoferolo protegge le cellule del midollo osseo contro gli effetti letali della doxorubicina (Fariss, Fortuna et al. 1994).
3. 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

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

## Bibliografia

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 carboxyelthylhydroxychroman 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 del MDB. Azione**

- Antiangiogenica (MLT, SST, retinoidi, VIT.D3,E,C, Bromocriptina e/o Cabergolina condroitinsolfato, [ proteoglicani ])
- Antiproliferativa (MLT, SST bromocriptina/Cabergolina, retinoidi, Vit E D3,C)
- Antimetastatica (MLT, SST, condroitinsolfato[proteoglicani e analoghi ] retinoidi VIT C,D3,E omega 3)
- Differenziante (MLT, retinoidi , Vit D3, Vit E, Vit C condroitinsolfato[ proteoglicani e amminozuccheri])
- Proapoptotica (MLT, SST, bromocriptina/cabergolina, retinoidi Vit E D3, C),
- Antiossidante – Antirad. Liberi (retinoidi , MLT, Vit D3 Vit E, Vit C,)
- Immunomodulante (MLT, retinoidi, Vit C, Vit D3, Vit E)
- Omeostatica - Antiblastica (MLT, SST, bromocriptina/Cabergolina, condroitinsolfato [proteoglicani e analoghi] retinoidi , Vit C, Vit D3, Vit E, Omega 3 )
- Trofica( MLT, retinoidi, condroitinsolfato [proteoglicani e analoghi] Vit D3, Vit C, Vit E Omega 3)

## **2°) Aspetti clinici**

### **Dimensioni della casistica**

**Gli elementi su cui si basa questa relazione sono costituiti:**

**1. ) da pubblicazioni su riviste relative a casi trattati con MDB:**

- 20 linfomi NH pubblicati su Cancer Biotherapy (inviati)
- 74 carcinomi polmonari accettati per la pubblicazione da Cancer Biotherapy, di cui il primo gruppo sarà inserito nel n° di febbraio 2006 (sarà inviato a breve )

Per un totale di 94 casi

Sul riviste italiane (già inviate):

- 23 casi di linfomi NH
- 26 casi di carcinomi della mammella
- 2 carcinomi polmonari a piccole cellule
- 1 sarcoma osteogenico
- 1 mesotelioma pleurico
- 1 neoplasia cerebrale

per un totale di 54 casi

**2. )dalla rassegna della letteratura mondiale sulle proprietà antitumorali di ogni singolo componente del MDB e del loro potenziamento sinergico.**

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for somatostatin or octreotide in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 23465 Review: 2992

Items 1 - 20 of 23465

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for melatonin in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 386 Review: 88

Items 1 - 20 of 386

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for retinoid in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

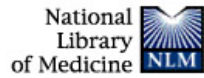
All: 5046 Review: 1135

Items 1 - 20 of 5046

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for vitamin D3 in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

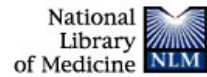
All: 809 Review: 145

Items 1 - 20 of 809

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for vitamin C in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Brief Show 20 Sort by Send to

All: 1147 Review: 270

Items 1 - 20 of 1147

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for vitamin E in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 1362 Review: 389

Items 1 - 20 of 1362

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for calcium in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 5927 Review: 1027

Items 1 - 20 of 5927

NCBI

About Entrez

Text Version



All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for chondroitin in cancer therapy [Go](#) [Clear](#) [Save Search](#)

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 101 Review: 13

Items 1 - 20 of 101

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for bromocriptine in cancer therapy Go Clear Save Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 1515 Review: 181

Items 1 - 20 of 1515

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure

Search PubMed for cabergoline cancer therapy Go Clear Save Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort by Send to

All: 153 Review: 30

Items 1 - 20 of 153

**3. ) Da relazioni sulle risultanze cliniche del MDB presentate al I e II congresso nazionale della SIBOR-MDB:**

**3a) 1° Congresso nazionale della SIBOR-MDB**

Un centinaio circa di casi tra carcinomi anaplastici, tumori della mammella, polmonari, Linfomi NH, osservati per un periodo oscillante fra i tre e i sette anni	Dr.ssa Bandini
1 caso di mieloma multiplo	Dr Amati
1 astrocitoma	Dr.ssa Angelini
1 adenocarcinoma mucinoso dell'ovaio	Dr.ssa Brandi
1 adenocarcinoma metastatico del sigma	
1 mesotelioma pleurico	Dr Castellari

1 Linfoma NH 1 Adenocarcinoma colangiocellulare	Dr Cossutta
4 Linfomi NH 2 Ca metastatici della mammella 1 Epatocarcinoma	Dr Frassinetti
1 Carcinoma ovarico	Dr Lacroix
2 Adenocarcinomi del pancreas	Dr Macrini
11 Casi di mesoteliomi pleurici	Dr Madarena
74 Casi di tumori polmonari	Dr Norsa
1 Adenomatosi multipla del fegato	Dr Rocca
2 Carcinomi polmonari 1 Sarcoma 1 Leiomiosarcoma 2 Carcinomi del colon retto 1 Linfoma NH 1 Carcinoma laringeo	Dr Scala
1 Liposarcoma pleomorfo	Dr Tondo
1 Mesotelioma pleurico 1 Linfoma gastrico 1 Adenocarcinoma polmonare non a piccole cellule 1 Carcinoma epidermide polmonare	Dr.Valese
3 Carcinomi gastrici 1 Sarcoma 1 Carcinoma epato pancreatico 1 Carcinoma indifferenziato pleuropolmonare 1 Ca mammella	Dr Zocchi
Totale: 222 casi	

**3b) 2° Congresso nazionale della SIBOR-MDB**

28 carcinomi polmonari non a piccole cellule 3° e 4° stadio 46 ca polmonari a piccole cellule	Dr Norsa
2 linfomi NH 1 leucemia linfatica cronica	Dr Todisco
17 Carcinomi pancreatici	Dr Madarena
6 Carcinomi mammari 1 Ca anaplastico del polmone 1 linfoma NH	Dr Zocchi
2 linfomi NH	Dr Pisani
4 carcinomi del pancreas esocrino	Dr Macrini
1 sarcoma 2 tumori metastatici della mammella	Dr Tondo
1 mieloma multiplo	Dr Cossutta
1 linfoma NH	Drssa Angelini
1 carcinoma mammario con disseminazioni polmonari	Dr Martin
4 linfomi NH 2 tumori metastatici della mammella 1 epatocarcinoma	Dr Frassinetti
2 sarcomi	Drssa Valesse
Totale: 120 casi	

**4) Dai 239 casi esaminati da 3 CTU nominati dalla pretura circondariale di Lecce, di cui 147 ritenuti valutabili.**



Esame e considerazioni su casi di neoplasie curate col Metodo Di Bella (MDB) esaminati dai tre Consulenti Tecnici di Ufficio (CTU), nominati dalla Pretura Circondariale di Lecce.

I medici che hanno esaminato e valutato la documentazione sono:

Dr. Enrico D'Ambrosio.

Dr. Fernando Antonio Lupo.

Dr. Massimo Montinari.

L'esame di questi casi fornisce parametri di valutazione circa l'efficacia del MDB, la sua tollerabilità, l'effetto sulla qualità di vita. Questi dati confermano l'efficacia antiblastica del Metodo Di Bella, e il favorevole rapporto efficacia/tollerabilità, come chiaramente emerge dalla seguente statistica:

I CTU hanno così concordato la metodologia di lavoro suddividendo i casi clinici in due gruppi:

- A) Casi clinici relativi ad ammalati neoplastici residenti nella AUSL LE/2, che hanno presentato ricorso contro il Ministero della Sanità e la AUSL per ottenere l'MDB.

Sono stati valutati 78 casi.

- B) Pazienti non ricorrenti, e residenti su tutto il territorio nazionale, che di loro spontanea volontà hanno inviato alla Pretura di Lecce, anche tramite i medici curanti, la loro documentazione clinica comprovante l'evoluzione della malattia neoplastica e la risposta al trattamento con MDB.

Gruppo complessivo di 203 casi.

## Gruppo A.

Al momento dell'inizio del MDB le condizioni dei pazienti erano le seguenti:

<b>Condizioni:</b>	<b>N° Pazienti:</b>	<b>Percentuale:</b>
buone	5	(6,4%)
discrete	7	(8,9%)
scadenti	16	(20,5%)
pessime	17	(21,8%)
terminali	33	(42,3%)

Pertanto la grande maggioranza dei pazienti (84,6%) era in condizioni critiche. Dopo circa 1 anno di terapia (vedi schema allegato con l'inizio della terapia per ogni paziente) nei 78 casi del gruppo A, si sono registrati 40 decessi, pari al 51,2%. Dei 38 pazienti sopravvissuti solo uno ha mostrato un peggioramento, mentre 5 sono stati stabili e 32 hanno presentato miglioramenti evidenti. Considerando che le statistiche oncologiche ufficiali in letteratura sui tumori in condizioni critiche riportano percentuali e mediane di sopravvivenza minime, il risultato del MDB è chiaramente e innegabilmente positivo, non solo relativamente alla sopravvivenza, ma anche in considerazione di due altri fondamentali parametri di valutazione e di scelta di una terapia oncologica: **la percentuale di efficacia, valutata in termine di blocco di progressione del tumore o stabilità, oppure di miglioramento o risposta obiettiva che è stata del 47,4%, e l'assenza di effetti collaterali e tossicità evidenti che è stata del 100%.**

*Scomponendo il dato dell'efficacia in stabilità e miglioramento obiettivo si sono registrate le seguenti percentuali sui 38 casi sopravvissuti:*

- **Stabili n. 5, pari al 13,5%**
- **Regressioni n 32, pari a 84,2%.**

Il dato è altamente significativo perché certifica la capacità del MDB, non solo di arrestare, ma di far regredire il processo neoplastico in un'alta percentuale di casi **in condizioni critiche** e per di più, **in assenza di effetti collaterali, a differenza della chemio e/o radioterapia, ottenendo anche un miglioramento sensibile e diffuso del "Performance status"**.

Se è vero che la valutazione di questi casi è limitata ad un anno, è altrettanto vero che **si è constatato un evento innovativo, insperato e sorprendente rispetto alle consuete rispose alla chemioterapia:**

In un gruppo di ammalati neoplastici in cui *l'ottantaquattro per cento era in condizioni gravi*, dopo circa un anno di MDB,

- cinque, cioè il *6,4% hanno registrato un arresto della progressione neoplastica* mentre
- trentadue, pari al *41%, hanno avuto una regressione del tumore*,
- tutti hanno presentato un netto miglioramento della qualità di vita, nessuno ha lamentato effetti tossici degni di nota se non transitori di 1° e "2°

Gruppo B

Anche nel Gruppo B "**non si sono mai rilevati effetti collaterali legati al MDB**".

Su 203 cartelle, quarantadue non sono state ritenute valutabili in modo esauriente e completo per insufficiente documentazione.

Dei 161 casi documentati in forma e misura ineccepibile, l'analisi delle cartelle cliniche e delle relazioni dei medici curanti ha fornito i seguenti dati:

- **n. 2 casi di decesso in corso di trattamento      pari all'1,24%.**
- **n. 20 casi di progressione, pari al 12,42%.**

pertanto la percentuale di casi in cui la terapia si è rivelata inefficace è stata del 13,66%, anche se ha prodotto un miglioramento della qualità di vita, in assenza di effetti tossici, e un aumento della sopravvivenza rispetto ai parametri reperibili in letteratura, relativi alle singole patologie e stadiazioni tumorali.

I tempi ai quali si riferisce la valutazione di questi casi (riportati per ogni paziente), sono stati in media di diversi anni, anche se variabili, ma con una significativa percentuale di pazienti monitorati anche per cinque anni.

<b><u>N. 2</u></b>	<b><u>casi di completa guarigione</u></b>	<b><u>(1,24%)</u></b>
<b><u>N. 85</u></b>	<b><u>casi di regressione</u></b>	<b><u>(52,79%)</u></b>
<b><u>N. 52</u></b>	<b><u>casi di stabilità</u></b>	<b><u>(32,29%)</u></b>

In complesso, sui 161 pazienti esaminati, si sono osservati 139 casi positivi tra guarigione, stabilità e regressione, pari all'86,32%, in assenza di effetti tossici di qualche rilievo e con un generale miglioramento della qualità di vita. **Nessuna statistica oncologica chemioterapica è neppure lontanamente paragonabile a questi risultati**, certificati dalla documentazione di cartelle cliniche complete di esami ematochimici e strumentali, dalla perizia giurata di tre medici consulenti tecnici di ufficio, e da relazioni dei medici curanti. I risultati del gruppo B sono migliori rispetto al gruppo A, perché la maggioranza dei pazienti è stata direttamente curata dal Prof. Di Bella o dai pochissimi allievi da Lui direttamente formati e in frequente contatto con Lui.

**Segue una sintesi del documento originale della relazione di consulenza tecnica di ufficio nella causa civile tra i pazienti e la AUSL LECCE-2 di Maglie e il Ministero della Sani**

**PRETURA CIRCONDARIALE DI LECCE**

RELAZIONE DI CONSULENZA TECNICA DI UFFICIO NELLA  
CAUSA CIVILE

TRA

SANSO' ADDOLORATA + ALTRI

CONTRO

A.U.S.L. LE/2 DI MAGLIE E MINISTERO DELLA SANITA'

C.T.U.:

DR. ENRICO D'AMBROSIO

DR. FERNANDO ANTONIO LUPO

DR. MASSIMO MONTINARI

**Maglie, 06.04.1999**

La normativa del D.L. n.23/98 e della legge di conversione è stata utilizzata, oltre che per promuovere la sperimentazione della MDB, anche

per limitare la libertà delle scelte terapeutiche dei pazienti e dei medici, in spregio alle richiamate norme costituzionali.

La tutela cautelare di cui all'art.700 C.p.c. pone la sussistenza di due requisiti: il *fumus boni juris* ed il *periculum in mora*.

Il pericolo nel ritardo è insito nello stato di necessità terapeutica dei ricorrenti, tutti colpiti da gravi neoplasie metastatizzate e come tali in pericolo di vita. Il tempo non breve per far valere i loro diritti in via ordinaria è assolutamente incompatibile con condizioni di salute tanto gravi e così precarie ed i danni alla loro salute potrebbero, anzi certamente sarebbero irreversibili e non riparabili: il c.d. *periculum in mora*, in altri termini, non può non riconoscersi in presenza di patologie notoriamente ad alto rischio e caratterizzate da elevati livelli di sofferenza.

Il *fumus boni juris* è agevolmente deducibile:

- 1) dalla copiosa documentazione clinica acquisita agli atti del processo, dalla quale emerge il dato incontrovertibile che moltissimi pazienti al di fuori della sperimentazione con la MDB hanno ottenuto risultati positivi, non soltanto a livello di miglioramento della qualità di vita, ma anche di blocco o di regressione del male;

- 2) dalle dichiarazioni testimoniali di medici e di ammalati o di parenti degli ammalati, che hanno riferito sul recupero totale o parziale della salute a seguito dell'utile ricorso alla terapia Di Bella, sia dopo aver percorso con insuccesso le terapie tradizionali, e sia – in alcuni casi – di esclusiva utilizzazione del protocollo del professore modenese in assenza di valide alternative di cura (cosiddetti orfani di terapia);
  
- 3) dalla relazione peritale dei consulenti tecnici di ufficio, limitatamente alla parte utilizzabile, nella quale si dà atto che su 78 ricorrenti esaminati, tutti hanno avuto benefici a livello di miglioramento della qualità della vita e che circa la metà (n. 38) stanno avendo risultati positivi per via del notevole prolungamento dei tempi di sopravvivenza rispetto alla prognosi iniziale infausta a brevissima scadenza (poche settimane di vita).

In particolare i consulenti tecnici di ufficio nella loro relazione conclusiva così testualmente si sono espressi in ordine della efficacia sui ricorrenti della MDB:

*“Dalle osservazioni prodotte in relazione ai pazienti ricorrenti abbiamo potuto stabilire che al*

*momento della applicazione della MDB la situazione clinica era la seguente:*

*Condizioni*

*"BUONE " : 5 pazienti (6.4%)*

*"SCADENTI " : 16 pazienti (20.5%)*

*"PESSIME " : 17 pazienti (21.8%)*

*"TERMINALI " : 33 pazienti (42.3%)*

*Alla data del 7.2.99, dopo la terapia MDB, la situazione clinica risultava così modificata:*

*DECEDUTI 40 pazienti (51.2%) ; VIVENTI n. 38 pazienti dei quali 30 in buone-ottime condizioni di vita , 4 in condizioni discrete e 4 in condizioni scadenti.*

*Dall'osservazione delle condizioni cliniche dei pazienti sopravvissuti si è potuto registrare la seguente evoluzione della qualità della vita :*

*n. 1 peggioramento*

*n. 5 stabilità*

*n. 32 miglioramento più o meno sensibile.*

Tale soluzione si impone alla luce delle conclusioni inequivoche dei periti medico-legali di ufficio che non lasciano dubbi sulla valenza terapeutica della MDB in riferimento alle patologie tumorali di cui sono affetti i ricorrenti, almeno a livello di



miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti e, per alcuni della qualità di vita nella maggior parte dei casi trattati, come riportato nella tabella allegata.

**Non si sono mai rilevati effetti collaterali legati alla MDB.**

Comparativamente, per quanto riguarda le 203 cartelle cliniche valutate, pervenute in Pretura, riferentisi a pazienti non ricorrenti, si è potuto constatare quanto segue:

- n. 2 casi di decesso in corso di trattamento
- n. 2 casi di guarigione
- n. 85 casi di regressione
- n. 20 casi di progressione
- n. 52 casi di stabilità.

È stato dato un giudizio di non valutabilità per vari motivi a n. 42 cartelle cliniche.

CASI CLINICI PERVENUTI IN PRETURA VALUTATI ALLA DATA DEL  
07.02.99.

.
Azzurro = Casi clinici particolarmente rilevanti.
Giallo = Casi clinici rilevanti.

NEOPLASIA	(a) N°	GIUDIZIO
Adenocarcinoma indifferenziato a grandi cellule.	586	Modesta riduzione della lesione costale sede di pregressa RT. a tre mesi di MDB non si evidenziano nuove lesioni TC dimostrabili. Buona la qualità di vita.
Adenocarcinoma del fegato .	427	Regressione parziale metastasi epatiche. Stabilizzazione lesioni scheletriche.
Adenocarcinoma del pancreas.	82	Non progressione della malattia. Riduzione delle possibili metastasi linfonodali.
Adenocarcinoma endometriale infiltrante.	114	Caso non valutabile - documentazione ampiamente incompleta.

Adenocarcinoma polmonare.	409	Il caso è emblematico poiché non è stato eseguito alcun trattamento tradizionale. Si apprezza nel corso di circa 10 mesi dall'inizio della MDB un notevole miglioramento clinico e soggettivo ed un modesto miglioramento radiologico. Il caso merita di essere seguito nel tempo data la sua singolarità per non avere subito alcun trattamento interferente.
Adenocarcinoma polmonare con metastasi multiple cerebrali.	463	Miglioramento iconografico delle lesioni cerebrali con la loro quasi scomparsa che potrebbe essere la risultante della pregressa RT. Si evidenzia la riduzione dei marcatori tumorali e la non progressione della malattia. buona qualità di vita.
Adenocarcinoma polmonare dx.	24	Nonostante la MDB si osserva l'evoluzione della malattia ( ) in pz. già trattato con RT a 7 mesi da 102 il paziente presenta buone condizioni cliniche.
Adenocarcinoma prostatico con meta. multiple ossee.	112	Risposta parziale non progressione malattia

ADK moderatamente differenziato dello stomaco + meta linfonodali.	348	Caso non valutabile poiché la TC effettuata success. alla chemio non evidenziava metastasi o malattia residua.
Articolo II. Astrocitoma anaplastico.	21	Caso con documentazione incompleta. In particolare riguardo alla RT post-biopsia stereotassica. Dopo 5 mesi di MDB documentata con tac regressione superiore al 50% per la quale è da verificare l'effetto della RT. Il miglioramento della qualità della vita dichiarato dalla pz. può avere origine anche dalla RT. e dal drenaggio della parte cistica.
Astrocitoma anaplastico neurofibromatoso tipo I.	366	Caso valutabile stabilizzazione con miglioramento clinico e qualità della vita.
Astrocitoma fibrillare a farfalla del corpo calloso.	5	Risposta completa alla MDB della recidiva documentata alla RMN il 22.4.98
Astrocitoma pilocitico (inoperabile).	156	Congelamento della massa neoplastica precedentemente evolutiva ottima qualità della vita. Da non trascurare che la neoplasia è tendenzialmente benigna ed a lenta evoluzione anche se può metastatizzare.

Ca. adenocistico parotide sx. meta latero-cervicali polmonari.	425	Regressione metastasi polmonari e del massiccio facciale inferiore al 50%. Miglioramento quadro clinico. ottime condizioni di vita.
Ca. Colon 16.2.95 con tumefazioni linfonodali locali.	76	In considerazione della aggressività della neoplasia e dei referti TC si osserva un rallentamento evolutivo delle lesioni linfonodali. Buona qualità di vita. Interessante verifica a distanza.
Ca. del coledoco terminale.	357	Risposta completa alla malattia. Caso valutato con riserva per documentazione incompleta.
Ca. del moncone gastrico in gastreseccato sec.bilroth II.	396	Non progressione della malattia in 6 mesi di MDB. Non documentata la qualità della vita.
Ca. del pancreas.	336	Caso non valutabile per eccessiva brevità di sopravv. dall'inizio della MDB.
Ca. del rene sx con meta ossee e polmonari.	381	Riduzione parziale di massa surrenale e non progressione di malattia a 6 mesi di MDB. Buone condizioni di vita.

Ca. del retto.	426	Non effettuati trattamenti tradizionali né intervento chirurgico. Regressione parziale della neoplasia rettale non meglio definibile sulla base della documentazione tac disponibile. Manca prescrizione MDB e documentazione qualità della vita.
Ca. del retto con metastasi epatiche e pancreatiche.	319	Regressione parziale di metastasi di CA colon nel pancreas a 4 M. di terapia MDB. Buona qualità di vita.
Ca. del retto infiltrante la vagina.	292	Documentazione TAC di moderata progressione della malattia pelvica nel corso di 9 mesi di trattamento con MDB. Non documentazione sufficiente per esprimere la qualità della vita.
Ca. del sigma; resezione con recidiva loco-regionale.	324	Progressione di malattia dal 95 al 97 malgrado la chemio. Modesta riduzione volumetrica della neoplasia sul mesocolon. Migliore qualità di vita.
Ca. dell'esofago (1/3 medio).	389	Non progressione della malattia in 3 mesi di MDB. Buona qualità di vita.

Ca. della testa e della coda del pancreas.	56	Modica regressione alla MDB. Modesta regressione volumetrica della neoplasia alla TC. Caso senza documentazione istologica.
Ca. duttale infiltrante con metastasi polmonari.	110	Risposta parziale inferiore al 30% 18.12.98Caso provvisoriamente valutabile con riserva –.
Ca. duttale infiltrante con metastasi polmonari ed ossee multiple.	461	Regressione delle localizzazioni metastatiche prima evidenziate dalle indagini radiologiche.
Ca. duttale infiltrante mammella dx con metastasi cerebellari.	452	Parziale regressione lesioni secondarie alla base cranica (documentate alla RMN) dopo 4 mesi di MDB. Miglioramento qualità vita.
Ca. duttale infiltrante mammella sx con metastasi epatiche.	367	Sulla base delle TAC si evidenzia dopo l'inizio della MDB riduzione marcata delle lesioni epatiche: II segmento. In precedenza trattata con termoterapia (1 anno prima MDB) a cui era residua un'area cistica le cui pareti nel corso dei mesi si erano ispessite con un aumento complessivo delle lesioni fino a 5 cm. Dopo MDB la riduzione di volume da 5 a 1 cm. è stata progressiva.

Ca. duttale infiltrante mammella sx con metastasi ossea.	32	Quadro di stabilità delle lesioni ossee multiple a distanza di circa 9 mesi dalla MDB (in considerazione della evolutività della malattia).
Ca. duttale mammella con metastasi epatiche.	382	Caso valutabile – risposta completa – regressione malattia.
Ca. epidermoidale polmone sx.	317	A 5 mesi dall’inizio della MDB si apprezza una riduzione della lesione polmonare e scomparsa dei linfonodi mediastinici anche se non è da escludersi l’attività antitumorale della precedente terapia. Miglioramento qualità vita.
Ca. epidermoide del polmone dx infiltrante la trachea e mediastino.	378	A 6 mesi dalla MDB stazionario il volume della lesione mediastinica;all’interno incominciano a comparire aree colliquative. Non linfadenomegalie. Buona qualità di vita.
Ca. epidermoide esofago cervicale. Cirrosi epatica tossica.	395	Progressione della malattia nonostante laserterapia pre ed in corso di MDB iniziata da 6 mesi. Mancano dati sulla qualità di vita.



Ca. esofago III inferiore.	410	Caso emblematico perché non ha associato alcun trattamento tradizionale. A distanza di 10 mesi dall'inizio della MDB si apprezza notevole miglioramento clinico e soggettivo e radiologico co-endoscopico ma con persistenza di positività biptica. Si desume nel complesso una ridotta infiltratività della parete esofagea. Il caso merita una ulteriore osservazione per la emblematicità trattandosi di neoplasia resistente alle terapie mediche e per la non interferenza delle terapie tradizionali.
Ca. indifferenziato con meta. epatiche – probabile derivaz. Pancreatica.	376	Stabilizzazione iconografica delle lesioni secondarie dopo chemio. A 5 mesi di MDB non si rilevano ulteriori lesioni. Non progressione di malattia. Buone condizioni di vita.

Ca. inoperabile della prostata.	439	Regressione parziale del volume della neoplasia prostatica (inf. al 50%) documentata dalla TAC dopo 8 mesi di trattamento con MDB. Una prima regressione volumetrica già documentata dopo un mese dall'inizio della MDB.
Ca. laringeo infiltrante sovraglottico stadiazione T4 N0M0.	308	Per mancanza di un controllo iconografico valido TC o RMN non è possibile esprimere un giudizio conclusivo sulla evolutività della malattia e quindi sulla efficacia della MDB. La negatività istologica della zona irradiata non esclude la persistenza di positività neoplastica in altre sedi.-
Ca. lobulare duttale infiltrante mammella Dx. meta. polmonari ossee.	462	Scomparsa di metastasi polmonari, linfonodali, ossee. Regressione malattia al TC documentata in paz. già trattato con chemio con progressione di malattia.
Ca. lobulare infiltrante della mammella con meta. ossee.	384	Regressione meta. ossee e buona qualità di vita.

Ca. mammario.	459	Dalla documentazione, tenendo conto della notevole diffusione metastatica e delle scadenti condizioni cliniche la paziente è sopravvissuta per 9 mesi con MDB. Buona qualità di vita fino al decesso.
Ca. mammario destro	358	Risposta parziale superiore al 50%.
Ca. mammario SX con metastasi ossee.	211	Caso valutato in via definitiva – risposta parziale inferiore al 50% Regress. Metastasi ossee 18.12.98.
Ca. Mammella con metastasi ossee ed epatiche.	369	Riduzione lesioni ossee: sostanzialmente invariate le restanti lesioni ripetitive epatiche. Parziale miglioramento iconografico: miglioramento quadro clinico e buona qualità di vita.
Ca. Mammella con meta. polmonari pleuriche pericardiche.	400	A 7 mesi dall'inizio della MDB miglioramento del quadro clinico e della qualità di vita. Stabilizzazione dei referti iconografici verosimilmente dovuti alle precedenti terapie (Chemio, RT, Ormonot.)
Ca. mammella duttale infiltrante.	113	Referti scintigrafici stazionari a 9 mesi di distanza.

Ca. mammella sinistra metastasi linfonodali ed ossee (sterno).	57	Parziale regressione con effetto riparativo della lesione sternale. Stazionari gli altri rilievi iconografici. Buona qualità della vita (Dubbio se la lesione sternale era metastatica o da radionecrosi).
Ca. mammella metastasi epatiche metastasi ossee.	372	Parziale riduzione volumetrica lesioni epatiche a 6 mesi di MDB regressione parziale di malattia. Buona qualità di vita.
Ca. ovarico con recidiva metastatica addominale.	334	Non ha eseguito CHT o RT. Modesta regressione di malattia a 6 mesi di MDB (riduzione volumetrica della neoplasia) Buona la qualità di vita.
Ca. Pancreas.	385	Stabilizzazione iconografica della malattia a 4 mesi di MDB con miglioramento della qualità di vita.
Ca. papilla vater. metastasi, epatiche.	375	Apparente stabilizzazione iconografica della malattia a 5 mesi dalla MDB. Migliorata la qualità di vita.
Ca. papillare tiroide con prevalenti aspetti follicolari (ripetizione polmonare.)	343	Non progressione malattia remissione del processo parenchimale polmonare a 10 mesi di distanza dall'inizio della MDB.

Ca. polmonare con metastasi ai linfonodi mediastinici cerebrali e surrenali.	363	Discreto miglioramento clinico ed anatomico/radiologico documentato a 9 mesi dall'inizio della MDB. Di rilievo la scomparsa della sindrome mediastinica. Interessante valutare TAC successive.
Ca. polmonare destro con infiltrazione mediastinica.	159	Il caso non può essere valutabile agli effetti di una eventuale efficacia della MDB in quanto al momento della applicazione della MDB non era dimostrabile malattia residua al trattamento chirurgico. La massa presente nel '93 non è dimostrato che sia neoplasia
Ca. polmonare sx. meta. renali scheletriche polmonari.	331	Buona regressione delle lesioni dopo chemio ma con pz. nettamente defedato da indurlo alla MDB. A distanza di 9 mesi della MDB le lesioni permangono sostanzialmente invariate dal punto di vista iconografico come stazionarietà. Buona qualità della vita fino al decesso per infarto del miocardio in data 12.1.99.

Ca. polmonare (Squamoso non cheratinizzante infiltrante G3).	306	Caso non sufficientemente documentato. Manca controllo TC dopo MDB.
Ca. prostata con meta. polmonari.	379	Modesta riduzione volumetrica delle lesioni secondarie a 7 mesi di MDB. Miglioramento della qualità della vita.
Ca. scarsamente differenziato al polmone dx.	450	Stabilizzazione malattia a 5 mesi di MDB. Buona qualità di vita. Assenza di nuove lesioni.
Ca. tiroideo con ipertiroidismo meta. linfonodali L-C e polmonari.	448	Paziente terminale all'inizio della MDB non suscettibile di ulteriori trattamenti tradizionali dalla relazione del Dr. Aufiero. Stabilizzazione della malattia in 14 mesi di MDB. Miglioramento condizioni cliniche e buona qualità vita.
Cancro mammario con metastasi epatiche ed ossee.	33	Documentazione ecografica di regressione della metastasi epatica a 5 mesi di MDB non documentata radiograficamente la evoluzione delle localizzazioni ossee della malattia dopo MDB. Riferito miglioramento clinico e soggettivo.
Carcinoma adenosquamoso lobo polmonare sup.sx. con meta. cerebrale.	209	Non progressione della malattia a 10 mesi di MDB ottima qualità di vita.

Carcinoma del pancreas.	106	Caso non valutabile documentazione ampiamente incompleta 18.12.98.
Carcinoma del pancreas.	388	Rallentamento della progressione a 6 mesi di MDB considerando l'alta aggressività della neoplasia. Buona qualità di vita.
Carcinoma del polmone con metastasi ai linfonodi mediastinici.	18	scomparsa delle lesioni mediastiniche rilevate alla TC. Probabilmente scomparsa per la precedente CHT. Remissione malattia. Buona qualità di vita. Assenza di nuove localizzazioni.
Carcinoma della mammella con metastasi cerebrali.	30	Risposta completa. Sospeso per mancanza di dati ma di notevole interesse. Non valutabile per mancanza dati.
Carcinoma della mammella con metastasi ossee.	156	Non progressione della malattia a 3 mesi di trattamento con MDB. Buona qualità di vita.
Carcinoma della mammella con meta. epatiche.	371	Stazionarietà dei reperti iconografici (metastasi epatiche già trattate con chemio). Assenza di nuove lesioni. Buona qualità di vita.

Carcinoma della vescica a cellule uroteliali 62 T3.	370	Parziale miglioramento iconografico caratterizzato da scomparsa di linfadenomegalie per le quali non è da escludersi la precedente terapia. Stabilizzazione del quadro
Carcinoma duttale infiltrante mammella dx. Linfoma non Hodgkin.	337	A 7 mesi di MDB in sede addominale progressione malattia riferita modica riduzione volumetrica delle linfadenomegalie L-C. Buone condizioni di vita.
Carcinoma epidermoide ano rettale con metastasi epatiche e polmonari.	413	Caso valutabile provvisoriamente con riserva stazionarietà documentazione incompleta 18.12.98.
Carcinoma mammario con metastasi ossee ed epatiche.	79	Stabilizzazione lesioni ossee e parziale regressione lesioni epatiche. In considerazione del troppo breve periodo della fine della chemio è difficile stabilire l'esatta efficacia della MDB.
Carcinoma mammario con metastasi polmonari.	6	Congelamento della neoplasia. Netto miglioramento clinico e qualità di vita.
Carcinoma mammella con metastasi epatiche.	453	Riferita riduzione e scomparsa localizzazioni secondarie da ca. mammario.



Carcinoma mammella con metastasi ossee.	27	Stabilizzazione malattia con lieve peggioramento lesioni ossee a 5 mesi di MDB. (Dopo assenze di risposta positiva a precedenti chemio e RT). Miglioramento qualità vita.
Carcinoma mammella con metastasi ossee pericardiche e cerebrali.	19	Caso con documentazione incompleta.
Carcinoma mammella con metastasi polmonari.	20	Regressione completa metastasi delle localizzazioni polmonari documentata mediante TC a 7 mesi di distanza.
Carcinoma mammella dx. con meta. cutanee.	350	Assenza di malattia non meta. cutanee. Ottima qualità di vita. La sig.ra dichiara che nel corso dell'ultimo ciclo di chemioterapia erano ricomparse recidive cutanee.
Carcinoma mammella dx e sx con insorgenza in success. temporale.	410	Ad un anno dall'inizio della MDB è documentata la completa scomparsa delle recidive cutanee toraciche. Documentata una parziale regressione delle meta. ossee in sede lombo-sacrale verosimilmente da ricondursi all'effetto aggiuntivo della RT applicata in quella sede contestualmente all'inizio della MDB.

Carcinoma mammella dx e sx con metastasi ossee pleuriche linfon.	29	Stabilizzazione malattia a 9 mesi da MDB. Buona qualità di vita.
Carcinoma mammella sx. con meta. epatiche e cutanee.	205	Dopo 10 mesi di MDB quadro di stazionarietà della malattia epatica. Buona qualità della vita.
Carcinoma papilifero della vescica.	108	Caso non valutabile documentazione ampiamente incompleta 18.12.98.
Carcinoma papillare tiroideo con meta. ossee.	104	Caso provvisoriamente valutato con riserva. Progressione malattia documentazione incompleta. 18.12.98.
Carcinoma polmonare.	8	Il quadro appare stabilizzato anche se non possono escludersi gli effetti radioterapici sull'encefalo - stato generale discreto. Non progressione della malattia di base.
Carcinoma polmonare a piccole cellule.	4	Quadro stazionario a distanza di 6 mesi dall'inizio della MDB nonostante l'alta aggressività della neoplasia.
Carcinoma polmonare non a piccole cellule.	86	Ad un mese di distanza dalla MDB progressione della malattia che tende a stabilizzarsi a 4 mesi dall'inizio della MDB. Utile ulteriore follow-up.

Carcinoma renale con metastasi linfonodali toraciche encefaliche.	294	Progressione della malattia con comparsa di multiple localizzazioni ossee nel corso di 5 mesi di MDB. Non sufficiente documentazione per giudizio sulla qualità della vita.
Carcinoma squamoso loggia tonsillare sx + metastasi lat. omolater.	465	Risposta parziale superiore al 50%.
Carcinoma della mammella con metastasi ossee ed epatiche.	398	Progressione malattia dopo 5 mesi di MDB in paz. precedentemente sottoposto a chemio. ormonoterapia senza risultati positivi. Scadente qualità di vita.
Duplici carcinoma della mammella bilaterale con meta. ossee/epatiche.	22	Risposta parziale per regressione metastasi epatiche all'ecografia, persistendo stabili le lesioni ossee.
Emangioblastoma (Sede cerebellare).	460	Si tratta di neoformazione a componente biologica benigna a lento accrescimento non documentabile dalle RMN eseguite in periodi ravvicinati – miglioramento soggettivo dimostrato dalla notevole riduzione di cefalea.

Epatocarcinoma.	383	Progressione di malattia a 10 mesi dalla MDB. Recupero delle condizioni cliniche con scomparsa della sintomatologia dolorosa e discreta qualità di vita.
Epatosplenomegalia.	103	Caso non valutabile – documentazione ampiamente incompleta. 18.12.98.
Espanso annessiale sx.	100	Caso non valutabile – documentazione ampiamente incompleta. 18.12.98.
Eteroplasia uterina.	325	Caso non valutabile per mancanza di dati istologici e di diagnosi precisa.
ETP a piccole cellule toracomediatistica.	322	Modesta regressione iconografica volumetrica alla rx torace della neoplasia, calo ponderale. Per la esiguità della documentazione il caso non è valutabile.
Glioblastoma.	333	Precedenti trattamenti chirurgici (N.2 interventi CHT e RT). Progressione malattia fino al decesso nel gennaio '99. Manca prescrizione MDB dell'aprile '98.

Glioblastoma multiforme.	362	Remissione completa lesione cerebrale. Caso valutabile come remissione completa anche se non è da escludere un contributo all'esito di RT e chirurgia.
Glioblastoma temporale dx.	374	Stabilizzazione della malattia tenuto conto della notevole aggressività istologica della neoplasia. Non trascurare altresì la precedente RT. Nel complesso si è ottenuto un ottimo miglioramento clinico con ottima qualità di vita.
Gliomatosi diffusa alle strutture ottico-chiasmatiche ai nuclei basali e al tronco neuroencefalico.	101	Caso incompleto provvisoriamente valutabile con riserva progressione malattia 18.12.98.
K cervice – recidiva linfonodale.	405	MDB in paziente terminale. La pz. è stata sottoposta in precedenza a chemio. RT immunoterapia alta risoluzione a 7 mesi di MDB si assiste a progressione malattia. Non si dispone di dati sulla qualità della vita.

K della mammella.	356	Non risultano dalla documentazione fornita metastasi se non una ipotetica lesione senza supporto iconografico né di documentazione. Pertanto si può concludere che la malattia era già stabilizzata prima della MDB.
K pancreas.	31	Risposta completa alla MDB a 5 mesi di terapia in soggetto non precedentemente trattato con chemio. Ottima qualità di vita.
K pancreatico.	291	Rallentata evolutività della neoplasia della testa del pancreas di circa 2 cm. in 7 mesi di MDB. ottima qualità di vita.
Leiomioma di basso grado.	1	Il caso non si presta ad una valutazione di efficacia della MDB in quanto la chirurgia ha avuto carattere radicale.
Sezione 2.01 Leucemia acuta linfoblastica.	454	Paziente terminale all'inizio MDB regressione parziale di malattia con lesione focale epatica.
Leucemia cronica linfatica.	458	Sensibile miglioramento quadro clinico soggettivo ed oggettivo con netto miglioramento dei dati ematologici. La paz. non è stata sottoposta a terapia tradizionale.

Leucosi linfatica cronica di tipo prevalentemente interstiziale.	304	Il pz. non è mai stato sottoposto a chemio e RT. Miglioramento del quadro ematologico e riduzione volumetrica delle linfadenomegalie. Buona qualità di vita.
Linfoma a grandi cellule alto grado di malignità.	295	Verosimile risoluzione della malattia primitiva da pregresso intervento chirurgico. Assenza di nuove lesioni a 10 mesi dalla MDB. Non ha eseguito CHT.
Linfoma di Hodgkin.	363	Regressione parziale della malattia. Miglioramento clinico. Persistenza delle lesioni iconograficamente rilevate.
Linfoma di Hodgkin.	341	Regressione parziale adenopatie addominali documentate con TC a 6 mesi dall'inizio della MDB.
Linfoma maligno diff. a grandi cellule B pleomorfe dello stomaco.	293	Non precedenti trattamenti chirurgici e chemioterapici. Persistenza della malattia in sede gastrica sia pure con giudizio endoscopico di parziale regressione dopo 5 mesi di MDB. Non definibile l'incidenza sulla qualità della vita per incompleta documentazione.

Linfoma non Hodgkin.	102	Caso non valutabile – documentazione incompleta 18.12.98.
Linfoma non Hodgkin.	109	Caso non valutabile – documentazione ampiamente incompleta 18.12.98.
Linfoma non Hodgkin.	2	Progressione addominale e toracica delle patologie dopo 7 mesi di MDB.
Linfoma non Hodgkin.	35	In considerazione dell'alto grado di aggressività del linfoma e tenendo conto del quadro clinico in sede loco-regionale che aveva iniziato a regredire già prima dell'MDB. Verosimilmente per effetto delle precedenti terapie. Poiché a 6 mesi dall'inizio dell'MDB non vi sarebbero segni di ripresa di malattia. Si potrebbe ipotizzare una efficacia della MDB nel mantenere lo stato di regressione della malattia. Anche se sarebbe opportuno per un giudizio più obiettivo un più lungo periodo di follow-up.
Linfoma non Hodgkin.	373	Regressione della malattia superiore al 50% in pz. non precedentemente trattato con CHT o RT. Buona qualità di vita.



Linfoma non Hodgkin.	391	Persistenza di malattia con segni di progressione linfoghiandolare all'aprile '98 nel corso MDB melatonina non adeguata.
Linfoma non Hodgkin.	7	Regressione completa della malattia in sedi linfadenopatiche inguinali e pelviche alla TC ed a livello midollare (documentato da biopsia). Buona qualità di vita attestata dal medico curante a 10 mesi dalla MDB.
Linfoma non Hodgkin.	23	Scomparsa delle linfadenopatie ascellari residue all'autotrapianto. Miglioramenti clinici e qualità di vita.
Linfoma non Hodgkin.	211	Scomparsa della malattia di base a livelli mediastinici e delle presunte lesioni mantellari di tipo nodulare. Miglioramento clinico ed iconografico, anche se quest'ultimo in parte può risentire della pregressa terapia. Da valutare a distanza.
Linfoma non Hodgkin ad alta malignità.	455	Regressione parziale di malattia sicuramente riferita alla MDB dato il precedente peggioramento con chemio e RT. Buona qualità di vita.

Linfoma non Hodgkin gastrico stadio I.	329	Istologia epatica risposta completa anche se non è da escludersi l'effetto della precedente chemio. Utile controllo a distanza.
Linfoma non Hodgkin grado intermedio secondo W.F. Stad.II 9.	10	Modico miglioramento iconografico con mancate linfadenomegalie addominali – persistono in sede mediastinica - malattia in modesta regressione.
Linfoma non Hodgkin.	361	Remissione parziale superiore al 50% (per persistenza di infiltrato midollare del 20%).
Linfoma non Hodgkin centroblastico – centrocitico diffuso in evoluzione..	59	Caso di guarigione clinica a distanza di 10 anni dal trattamento con MDB senza pregresso trattamento chemioterapico.
Linfoma non-Hodkgkin a medie e grandi cellule allo stomaco.	447	Persistenza della malattia con miglioramento della canalizzazione endoscopicamente documentata. Miglioramento della qualità di vita in 4 mesi di MDB.
Linfoma.	34	Dopo plesioterapia agli arti è documentata ripresa malattia in altre sedi. A distanza di 5 mesi dalla MDB remissione completa.

Macroglobulinemia di Waldestrom.	456	Non progressione malattia - migliorata qualità di vita e meno frequente ricorso alla plasmaferesi ed alle trasfusioni.
Malattia di Hodgkin.	414	Remissione parziale superiore al 50% in osservazione. Buone condizioni di vita.
Melanoma metastatizzato ai linfonodi inguinali.	77	Malattia in remissione completa dopo 2 anni e 7 mesi dall'ultimo trattamento chirurgico e 2 anni e 4 mesi dall'inizio dell'MDB. Considerata l'aggressività della neoplasia e l'assenza di trattamento chemioterapico dopo il trattamento chirurgico si può intravedere una efficacia della MDB nell'evitare una ulteriore recidiva anche se è noto il comportamento bizzarro del melanoma. Utile ulteriore osservazione.

Meningioma meningoteliosomatoso.	412	Il miglioramento clinico può essere ricondotto almeno in parte al drenaggio dell'idrocefalo e alla decompressione chirurgica. Tuttavia dal marzo 1995, epoca in cui vi era un peggioramento clinico, il paziente è ulteriormente migliorato in presenza di MDB, tenendo conto della tendenza alla sia pur lenta crescita del tipo di neoplasia.
Mesotelioma pleurico.	377	Progresso di malattia a 6 mesi di MDB. Buona qualità di vita.
Metastasi epatiche multiple da Ca. del Colon,	451	Stabilizzazione iconografica delle lesioni a 9 mesi da MDB. Miglioramento qualità di vita in paziente non più suscettibile di terapia dopo breve trattamento interrotto con chemio.
Metastasi polmonari.	235	Risposta parziale (50%) regressione nodularità polmonari supposte metastasi di linfoma gastrico di Malt.

Metastasi cerebrali da Ca. polmonare.	438	Quadro di regressione quasi totale delle metastasi cerebrali da verosimile pregressa RT non si apprezzano evolutività e nuove lesioni con stazionarietà del quadro iconografico a livello toracico (dopo 8 mesi di MDB). Buona qualità di vita.
Mieloma multiplo I stadio.	58	Stabilità dei referti clinici e di laboratorio. Caso da osservazione.
Morbo di Kaposi ulcerato.	96	Parziale regressione delle lesioni cutanee. Migliore qualità di vita dopo 7 mesi di MDB.
Neoplasia ghiandolare epiteliale addominale.	107	Caso non valutabile. Documentazione ampiamente incompleta 18.12.98.
Neoplasia inoperabile Rene sx.	436	Dopo 6 mesi di trattamento con MDB non trattato con altre terapie, regressione parziale di neoplasia di probabile origine renale documentata con TAC-ecografia, ma di natura istologica non accertata. Manca prescrizione MDB originale.

Neoplasia tiroidea con metastasi polmonari ed ossee.	349	Progressione di malattia documentabile da Rx torace dall'aprile all'agosto 1998. Riferito miglioramento clinico. Discreta qualità di vita.
Papillomatosi vescicale multipla.	5	Parziale regressione delle formazioni neoplastiche vescicali documentata con la TC.
Papillomatosi vescicale recidivante.	44	Patologia non maligna trattandosi di neoplasia non maligna e a carattere non infiltrante, la valutazione riguardante l'efficacia dell'MDB è assai incerta.
Plasmocitoma.	62	Caso non valutabile perché trattasi di patologia non neoplastica.
Sospetto mesotelioma.	111	Caso non valutabile. Documentazione ampiamente incompleta 18.12.98. Non progressione malattia.
Voluminoso ganglioblastoma recidivante del corpo calloso.	449	Regressione volumetrica della lesione cerebrale alla RMN a sette mesi dalla MDB. Miglioramento qualità vita.

Xantoastrocitoma.	9	Non valutabile per mancanza di documentazione (dalla documentazione prodotta non si può evincere se il pz. sia migliorato o peggiorato.
-------------------	---	---

-----  
Conteggio: 147

### **Conclusioni**

Non sfugge al giudicante il contrasto tra le risultanze dei periti di ufficio e le conclusioni della sperimentazione ufficiale [...]. È evidente che i criteri fissati dalla scienza medica per la sperimentazione della MDB non sono conformi ai precetti costituzionali (art. 3 e 32) sulla tutela del diritto alla salute, e che le Autorità Sanitarie avrebbero il dovere dopo l'esame e lo studio delle oltre 500 cartelle cliniche acquisite nel presente procedimento e nuove e più articolate sperimentazioni, privilegiando aspetti come la qualità di vita, la terapia del dolore, o l'osservazione dei tempi di sopravvivenza, finora non adeguatamente valorizzati: le sperimentazioni storicamente seguono tempi molto lunghi perché, tra successi e insuccessi, non sempre la strada della verità viene individuata in tempi brevi e al primo tentativo.

Per contro il miglioramento delle condizioni di vita degli ammalati neoplastici, conseguente all'assunzione dei farmaci della MDB, è un dato più che sufficiente a giustificare la somministrazione di detta terapia, e ciò in funzione della tutela del bene giuridico assoluto della salute, cui fa riferimento l'art. 32 della Costituzione, che altrimenti risulterebbe gravemente ed irreparabilmente pregiudicato”.

*Queste conclusioni di un magistrato basate su perizie mediche giurate, relazioni cliniche, testimonianze e dati documentali, sono significative, meritano attenta e profonda riflessione, contrastano radicalmente e smentiscono decisamente le conclusioni di quella sperimentazione le cui anomalie e totale inaffidabilità di impostazione conduzione e conclusione, sono ormai documentate e note, anche se malauguratamente esercitano ancora i loro nefasti effetti legislativi tramite l'ordinanza Bindi e inibiscono l'erogazione del MDB del SSN.*

## **Risultanze cliniche peculiari e innovative del MDB**

Si possono evidenziare alcuni dati che, anche se con frequenza, tempi, modalità e intensità diversa, sono comunemente riscontrabili o relativamente frequenti nei pazienti neoplastici trattati con MDB:

- incremento generalizzato dell'aspettativa di vita, miglioramento della sua qualità, diminuzione della frequenza, numero ed entità delle disseminazione neoplastiche, maggior contenimento e controllo della progressione sia delle lesioni primitive che secondarie rispetto alla chemioterapia.
- Riduzione dell'attività metabolica delle popolazioni cellulari neoplastiche, con contenimento e/o eliminazione delle sindromi paraneoplastiche neurologiche, vascolari, flogistiche ecc...



- Maggior controllo delle lesioni secondarie osteolitiche, migliore capacità di riportare a livelli fisiologici il metabolismo, trofismo e funzionalità del tessuto osteocartilagineo, degli epiteli, della matrice extracellulare.
- Miglioramento della cenestesi, dell'appetito, della funzionalità neuromuscolare, del trofismo di parenchimi, tessuti e degli endoteli con regolazione fisiologica della permeabilità degli stessi e conseguentemente degli scambi emotissutali.
- Detersione e riepitelizzazione di focolai misti flogistico-neoplastici.
- Miglioramento della micro e macrocircolazione viscerale.
- Miglioramento psicofisico, osservabile non di rado anche in soggetti gravemente sofferenti e in condizioni critiche.
- Diminuzione per tempi più o meno protratti della velocità di progressione con stabilizzazione di patologie neoplastiche avviate a evidente e rapida progressione prima dell'inizio della multiterapia MDB.
- Possibile controllo e/o attenuazione del dolore con diminuzione del dosaggio di analgesici o loro sospensione.
- Spostamento verso parametri fisiologici dell'aggregazione piastrinica, della crasi ematica, della dinamica midollare. Nei casi in cui non vengono impiegate le dosi minimali di ciclofosfamide o idrossiurea frequentemente prescritte nel MDB, si verifica incremento della resistenza globulare, innalzamento del tasso di Hb per incremento della sintesi e diminuzione della sua degradazione, spostamento verso i parametri fisiologici del tasso trombo-leucocitario.

- Miglioramento dell'immunità con diminuzione dell'insorgenza di processi flogistici, più agevolmente dominabili.
- Rapidità ed intensità di risposta soggettiva e obiettiva al MDB inversamente proporzionale:
  1. all'intensità citolitica e citotossica e al numero dei cicli chemioterapici effettuati;
  2. all'intervallo di tempo intercorso dall'insorgenza del tumore;
  3. ai cicli radioterapici effettuati (ad eccezione della radioterapia stereotassica).
  4. Alle condizioni cliniche del paziente all'inizio del MDB.
- Se il MDB è somministrato contemporaneamente alla radioterapia esercita un effetto sia radioprotettivo che radiosensibilizzante.
- Alla stabilizzazione di neoplasie in progressione prima del trattamento con MDB, segue frequentemente una convivenza col tumore con qualità di vita accettabile che può consentire la ripresa parziale o totale dell'attività lavorativa. Questa sorta di omeostasi paziente-tumore si può non raramente osservare per uno o più anni, anche in pazienti che sembravano rapidamente avviati all'exitus, se le condizioni non sono gravemente e irrimediabilmente compromesse da insufficienza funzionale di organi vitali e se non sono stati effettuati ripetuti e pesanti cicli chemioterapici.
- Se il MDB è applicato contemporaneamente ai protocolli chemioterapici, ne potenzia notevolmente l'azione antiblastica, riducendone sensibilmente la tossicità. Il MDB esercita pertanto effetto chemioprotettivo e chemiosensibilizzante.

- Quando si ha una progressione questa ha un andamento molto più lento e graduale rispetto ad analoghe situazione in pazienti chemio e/o radiotrattati.
- Quando il paziente è in assenza di malattia da almeno un anno può effettuarsi una prudente e graduale riduzione della terapia, particolarmente cauta relativamente alla somatostatina che inizialmente va ridotta di una somministrazione settimanale ogni mese circa. Nei casi in cui si somministrano le ridotte dosi di chemioterapici del MDB, anche questo va ridotto gradualmente nell'arco di 2-4 mesi circa, così per ogni componente del MDB, ad eccezione dei retinoidi, D3 e MLT che in dosaggi più ridotti in base alla patologia e alle condizioni del paziente continuano ad essere somministrati.
- Nei rari casi in cui è stato possibile iniziare il MDB almeno 20 – 30 giorni prima della exeresi chirurgica di neoplasie, non si sono notate recidive. Nei tumori operabili i migliori risultati si ottengono facendo precedere, accompagnare e seguire dal MDB l'intervento, con netta diminuzione della possibile disseminazione intraoperatoria di cellule neoplastiche conseguente all'apertura di vasi sanguigni, linfatici e delle naturali fasce di contenimento dell'espansione neoplastica, oltre che alla potente e documentata attivazione chirurgica dell'angiogenesi neoplastica. L'inibizione dell'angiogenesi si ottiene attraverso la regolazione negativa dei molteplici fattori che intervengono nel complesso meccanismo dell'angiogenesi tumorale.
- Dopo un periodo più o meno prolungato di stabilità, molte volte si può verificare una progressione, ma in un numero di casi vario per patologia tumorale e stadio, una lenta e graduale riduzione volumetrica e numerica delle localizzazioni primitive e secondarie e, a seconda delle caratteristiche istologiche, una completa remissione.

- Maggiore evidenza e frequenza di risposte positive obiettive e soggettive nei sarcomi, nei linfomi Hodgkin e NH, nelle LLC, nei carcinomi degli epiteli aerodigestivi superiori, degli annessi ghiandolari esocrini, nei tumori neuroendocrini, nei tumori della mammella, nei carcinomi tiroidei, neuroblastomi, e nei carcinomi prostatici se trattati precocemente.
- Una risposta inferiore in termini di frequenza di stabilizzazione, remissione, incremento dell'aspettativa di vita, (ma per mediana di sopravvivenza, qualità di vita e tollerabilità della terapia, nettamente e indubbiamente superiore ai comuni trattamenti chemioterapici) si verifica negli epato carcinomi, carcinomi del colon retto, dello stomaco, del rene, dell'utero, ovaio, vescica, mesoteliomi.
- Nei melanomi, glioblastomi, carcinomi e tumori polmonari a piccole cellule, colangio carcinomi, le mediane di sopravvivenza sono inferiori alle precedenti, così come le remissioni e il controllo delle estensioni locoregionali e/o disseminazioni a distanza, anche se in queste forme, come nelle precedenti, la mediana di sopravvivenza, qualità di vita e tollerabilità della terapia sono ampiamente superiore ai comuni trattamenti chemioterapici. In queste patologie le attuali possibilità terapeutiche non consentono alcun apprezzabile risultato, ma il MDB ha dimostrato un netto miglioramento della qualità e della durata della vita, senza alcuno dei rilevanti effetti tossici della chemio.
- In tutti i casi, con rare eccezioni, si assiste ad un evidente miglioramento delle qualità di vita, dato comune a tutte le patologie neoplastiche trattate con MDB, così come si evidenzia una totale assenza di tossicità legata al MDB ad eccezione di una certa sonnolenza dovuta alla MLT e di transitoria tossicità di 1° o 2° relativa a nausea o diarrea. Questi sintomi non hanno mai carattere di gravità, e sono temporanei sia per i meccanismi di compenso fisiologici, sia per la possibilità di intervenire con qualche accorgimento, come la

somministrazione della MLT prevalentemente nelle ore notturne e della somatostatina almeno 3 ore dopo cena, portando l'infusione con temporizzatore a 10 ore.

- Molto più difficilmente con MDB si verificano le situazioni di coesistenza neoplastica dei pazienti terminali, ma fino all'exitus molte volte non si hanno drammatici decadimenti nè gravi sofferenze.

### **Cenni sintetici sulle risposte al MDB in singole patologie**

Difficilmente i carcinomi mammari non rispondono al MDB, ma in una percentuale particolarmente elevata di casi (ancora non quantificabile per raccolta ed elaborazione di dati in corso) anche in condizioni critiche e con metastasi disseminate, presentano una riduzione progressiva delle lesioni secondarie e un recupero delle lesioni osteolitiche frequenti in questa patologia. La stabilizzazione in questi casi di carcinomi metastatici della mammella, può prolungarsi per uno o più anni ed una percentuale di casi che può ipotizzarsi attorno al 30% supera i cinque anni e si avvia alla guarigione.

Nei carcinomi esocrini del pancreas dalle nostre statistiche, presentate ai congressi SIBOR-MDB ,ma non ancora pubblicate, si ha una sopravvivenza circa sei volte superiore ai dati ufficiali. Alcuni casi stanno superando i cinque anni.

Nei Linfomi NH e LLC si ha un 70% di regressioni e un 10% circa di stabilizzazioni, contro un 36% della letteratura.

Nei mesoteliomi pleurici si evidenzia circa il doppio della sopravvivenza rispetto ai dati ufficiali.

Come anticipato, sarà pubblicato il 1° febbraio 2006 uno studio clinico su microcitomi polmonari al III e IV stadio che hanno avuto un'aspettativa di vita 3 volte superiore, con evidente miglioramento della qualità di vita, rispetto ai risultati ufficiali chemioterapici per le stesse patologie allo stesso stadio.

Nei sarcomi non abbiamo ancora dati statistici, ma un certo numero di casi in totale assenza di malattia da anni, a volte anche se hanno intrapreso il MDB in condizioni di evidente progressione polmonare, frequente in queste patologie.

Emblematico il caso di una bimba affetta da sarcoma dell'omero, operata nel 1998 all'Istituto Rizzoli di Bologna, trattata con chemioterapia comprensiva di antracicline. Dopo otto mesi comparsa di ripetizioni bilaterali polmonari simmetriche. Per l'impossibilità di intervenire chirurgicamente o effettuare altri cicli chemioterapici per grave cardiopatia dilatativa indotta dalle antracicline, i genitori si rivolsero al Prof Di Bella e dopo meno di un anno ci fu la netta riduzione, e successivamente la scomparsa delle metastasi, refertata dalla radiologia del Rizzoli. La bimba oggi è in assenza di malattia, ma ha dovuto subire un trapianto cardiaco a causa della chemio.

Anche i carcinomi degli epitelii aerodigestivi superiori rispondono al MDB, anche se in misura e percentuale leggermente inferiore rispetto a sarcomi e linfomi NH. In qualche caso si è notata la scomparsa delle lesioni anche in pazienti in documentata progressione dopo ripetuti cicli chemio radioterapici e dimessi in condizioni terminali, ormai "orfani di terapia". È di prossima pubblicazione un "Case report" di un Ca dell'esofago trattato nel 1996, dimesso in piena e documentata progressione dopo numerosi cicli di radio-chemioterapia ed oggi in assenza di malattia.

Nei glioblastomi, epato carcinomi, colangiocarcinomi, melanomi, ca gastrici e del colon retto si può avere una stabilizzazione ed una convivenza col tumore anche per uno o più anni, con buona qualità di vita. Difficilmente si notano regressioni di melanomi, però con qualche eccezione. Molto più frequente nei melanomi una

persistenza del tumore ed una convivenza per tempi sconosciuti alle statistiche ufficiali. Anche per il melanoma si verifica l'osservazione già riferita per le altre neoplasie: è rara la recidiva se il MDB ha preceduto, accompagnato e seguito l'exeresi chirurgica.

**Giuseppe Di Bella**