Soluzione di retinoidi in vitamina E nella multiterapia biologica del Metodo Di Bella

Premessa

I componenti della Soluzione di vitamine liposolubili MDB sono l'estere Palmitato della vitamina A, il Betacarotene e l'Acido Tutto Trans Retinoico(ATRA), l'estere acetato dell'Alfatocoferolo formidabili esoergoni usati nella quantità dell'ordine di frazioni di milligrammi.
Le quantità e i rapporti hanno valore determinante per dare un risultato farmacologico e non creare fenomeni di tossicità. Essi regolano l'omeostasi antinfettiva, antidegenerativa, antitumorale e stabilizzano i potenziali di membrana cellulare.
La vit. E e il Betacarotene oltre che salvaguardare la membrana cellulare esercitano un'azione di difesa antiossidante. La composizione è studiata in modo tale da non arrivare mai, alle dosi prescritte, a un accumulo, né a tossicità.
Nel suo insieme la soluzione è importante per eliminare i radicali liberi, ridurne gli effetti tossici ,e le alterazioni della microcircolazione. Gli stati infiammatori indotti dai radicali liberi, possono causare danni a vari tessuti e organi, tra cui l'apparato respiratorio, con produzione a lungo andare di focolai, di alterazioni del tensioattivo polmonare e delle capacità elastiche polmonari, di enfisema, e alterata risposta ai batteri, di complessi immunitari, e formazione di coaguli intravasali.
L'eliminazione dei radicali liberi unitamente all'effetto epitelioprotettivo e immunostimolante dei retinoidi solubilizzati in vitamina E, porta alla riperfusione di organi ischemici e al miglioramento del trofismo e della funzionalità di organi e tessuti.

RICETTA

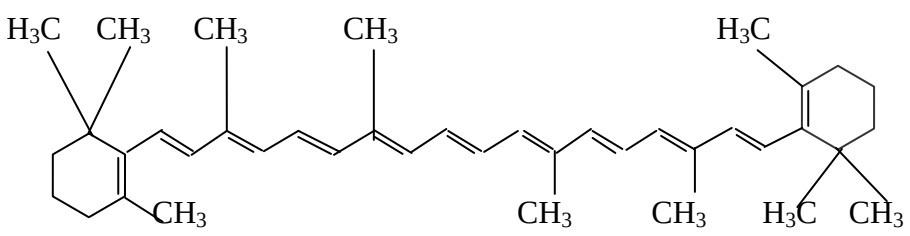
AXEROFTOLO PALMITATO	**0,5 gr**
ACIDO RETINOICO	**0,5 gr**
BETA CAROTENE	**2 gr**
d,l-alfa-TOCOPHERYL ACETATO	**1000 gr**

FORMULE DI STRUTTURA

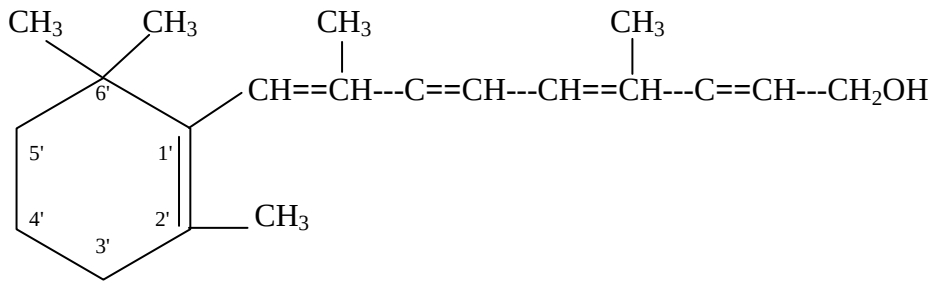
Betacarotene

β-β-carotene; *trans*-β-carotene;
(*all*-E)-1,1'-(3,7,12,16-tetramethyl-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octocanonaene-1,18-dyl9bis[2,6,6,-trimethylcyclohexene]; E160a.

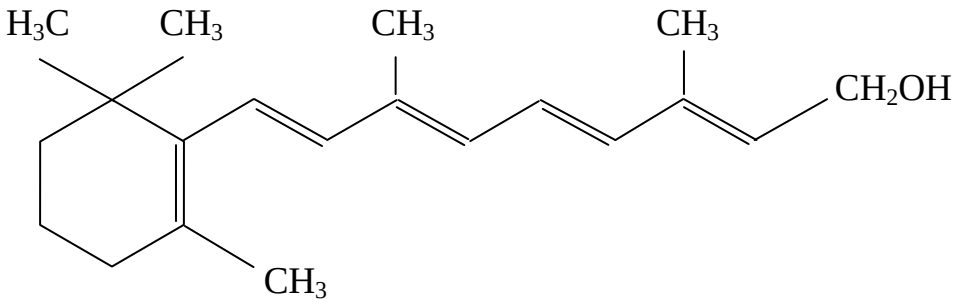
$C_{40}H_{56}$



Vitamina A o Retinolo o Axeroftolo(A1) (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil- 9-(2,6,6-trimetilcicloes-1-enil)nona- 2,4,6,8-tetraen-1-olo

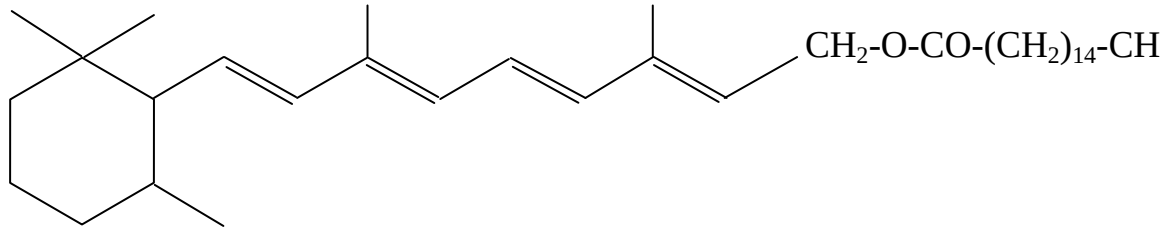


Axeroftolo o Retinolo (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil- 9-(2,6,6-trimetilcicloes-1-enil)nona- 2,4,6,8-tetraen-1-olo

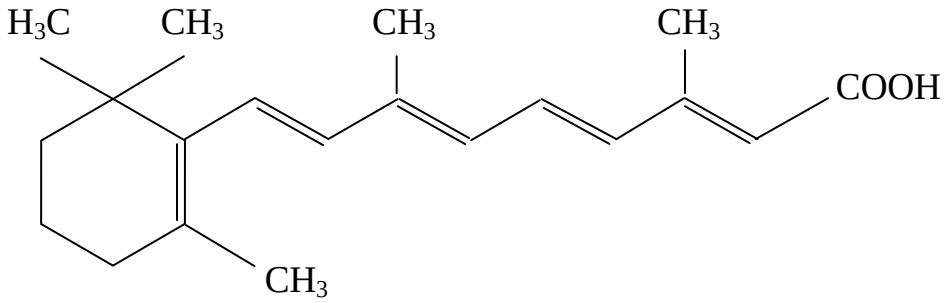


Retinolo palmitato

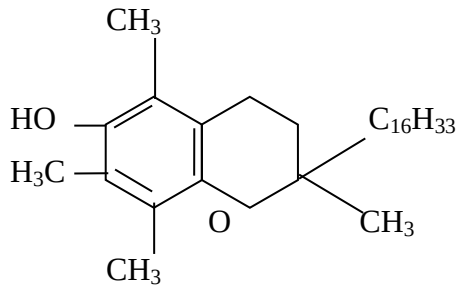
C 36 H60 O2



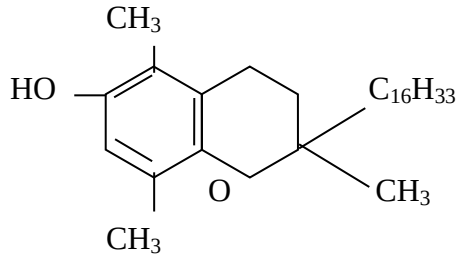
Acido trans-retinoico: Acido 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcicloes-1-enil)nona-2,4,6,8-*tutto-trans*-tetraenoico, Acido (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilcicloes-1-enil) nona-2,4,6,8-tetraenoico.



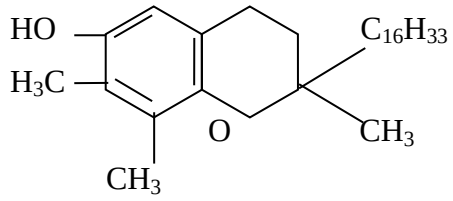
Vitamina E



α-tocoferolo **(5, 7, 8 trimetiltocolo)**



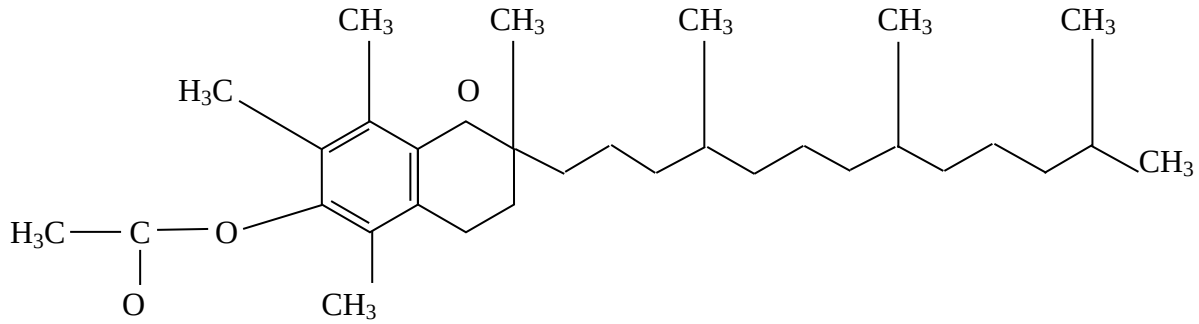
β-tocoferolo **(5, 8-dimetiltocolo)**



γ-tocoferolo **(7, 8-dimetiltocolo)**

D,l – α – Tocoferil acetato

3,4-Diidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-benzopiran-6-olo acetato; (2RS, 4'R,8'R)-2,5,7,8-Tetrametil-2-(4',8',12'-trimetiltridecil)-6-cromanile acetato.



TECNOLOGIA

Premessa

Le materie prime da impiegare devono avere la massima purezza ed essere conservate alla temperatura richiesta. La loro conservazione dopo la prima apertura del contenitore comporta l'immissione di gas inerte (es. azoto) e l'osservanza di quanto prescritto dal produttore e dalle farmacopee.
L'ATRA e il Beta-carotene sono allo stato solido, mentre la Vitamina A Palmitato (a temperatura ambiente) e l'alfa Tocoferile acetato sono liquidi e molto viscosi. E' possibile mescolarli tra loro per ottenere una dispersione a livello molecolare. La soluzione può essere allestita mediante agitazione non turbolenta. E' necessario un sistema di agitazione con controller di temperatura efficiente, da scegliere in funzione dell'entità dei lotti di medicamento da preparare. Le metodiche di preparazione differiscono leggermente secondo le apparecchiature impiegate pur rimanendo simili nei principi generali. Si può usare l'acetone anidro o preferibilmente l'alcool etilico come coadiuvanti della solubilizzazione dell'acido retinico e del beta-carotene. In tal caso bisogna operare in modo che i solventi organici vengano poi completamente eliminati sotto flusso di azoto

AZOTO

In tutti i casi, sia s'impieghi l'acetone sia l'alcol, è necessario l' azoto per eliminarli alla fine della lavorazione. Le bombole di azoto farmaceutico purissimo possono essere acquistate presso rivenditori di ossigeno terapeutico e/o di altre sostanze gassose. L'azoto contenuto in tali bombole si trova alla pressione di 200 atmosfere; per l'impiego è pertanto necessario collegare alla bombola un riduttore di flusso munito di due manometri (per la misura della pressione nella bombola in entrata e in uscita). Il flusso in uscita è variato mediante una regolazione fine presente sul riduttore.
All'ugello si collega un tubo che porterà in linea un filtro a setto poroso. Lo scopo del filtro è di trattenere le impurezze metalliche derivanti dalle pareti della bombola, che la corrente di gas potrebbe trascinare: tali impurezze sarebbero un potente catalizzatore di ossidazione, quindi sarebbero deleterie per la stabilità del prodotto.
Si tenga presente che le sostanze, con esclusione della vitamina E acetato, sono sensibili:
1) alla luce
2) all'aria (alterazioni ossidative)
3) a determinate temperature

LUCE

Particolare cura deve essere posta nell'evitare l'esposizione delle sostanze alla luce solare diretta attinica (luce con radiazioni nello spettro dell'ultravioletto). Si operi usando recipienti opachi alla luce e in spazi alla luce rossa.

ARIA

I componenti sono tutti sensibili all'ossidazione da parte dell"ossigeno atmosferico: il componente più sensibile è sicuramente il Beta-carotene, data la presenza di un esteso sistema pi-greco, che conferisce anche il tipico colore rosso mattone. Dal momento che il tocoferolo agisce come radical scavenger, è in grado di catturare l'ossigeno dell'aria, formando un legame labile con gli elettroni

spaiati della molecola di ossigeno in parte proteggendo dall'ossidazione il Beta-carotene: è comunque possibile operare in modo tale da evitare anche questo legame. Allo scopo si sfrutta la maggiore solubilità nei lipidi dell'azoto rispetto all'ossigeno, saturando con esso il tocoferolo prima dell'aggiunta del Beta-carotene e degli altri retinoidi.

TEMPERATURA

E' da notare che in assenza di ossidanti la resistenza alla degradazione termica delle sostanze è relativamente buona ed è comunque in funzione del tempo di lavorazione. Si consiglia di non superare nella lavorazione la temperatura di 40°.

Metodo di allestimento D.L. 16-06-98 n.186, g.u. 17-06-98 n.139.

Preparazione di 1000 gr di soluzione di retinoidi con solvente organico (acetone o alcool etilico 95°). Il preparatore deve lavorare sotto cappa con guanti, mascherina e occhiali, a temperatura ambiente.

1° fase

Si pesano gr 0,5 gr di acido trans-retinoico, che deve essere ridotto in polvere FINISSIMA, e si sciolgono in un mortaio aggiungendo a GOCCE il solvente organico; sempre in mortaio si sciolgono 2 gr di Beta-carotene in solvente organico. (N.B. le polveri rimanenti devono essere conservate AL FREDDO e sotto azoto).

2° fase

Le polveri disciolte si versano nel miscelatore e s'inizia a inserire lentamente e sotto agitazione la vitamina E fino a 100 cc circa. Gorgogliare l'azoto a medio flusso fino ad eliminazione del solvente organico.

3° fase

Portare gradualmente e lentamente la temperatura fino a 40° +/- 2°C sotto agitazione continua. Lasciare raffreddare per 15-20 minuti e versare lentamente sotto agitazione altri 100 cc di vitamina E; aumentare leggermente la velocità di agitazione per circa 10 minuti.

4° fase

Aggiungere 0,5 gr a gocce di axeroftolo palmitato e continuare ad agitare per 10 minuti; versare altri 100 cc di vitamina E mantenendo la velocità di agitazione bassissima per almeno 15 minuti; ripetere questa operazione fino a 1000 gr di vitamina E. Chiudere ermeticamente il miscelatore e lasciare lavorare per almeno 6 ore.

5° fase

Aprire il rubinetto, riempire le bottiglie di vetro scuro e chiuderle immediatamente; conservare al riparo dalle fonti di luce e calore. (Se il consumo non è immediato, immettere corrente di azoto prima di chiudere).

MATERIALI

Cappa chimica.
Luce rossa.
Miscelatore per liquidi ad alta viscosità con controller di temperatura.
Micronizzatore dell'Acido retinoico.

Bombola di azoto da 5 mc, 200 bar, con sistema di flussaggio.
Filtro da gas (Millipore) da 0,22 micron.
Contenitore inox.
Bottiglie di vetro scuro.

ANALISI

La soluzione di retinoidi in tocoferolo deve presentarsi LIMPIDA, di colore rosso mattone scuro, viscosa, inodore, insapore. Il criterio di giudizio, più semplice e diretto è la trasparenza, infatti, le soluzioni vere sono otticamente vuote e non si ha evidenza di effetto Tyndall com'è invece normale nelle forme solubilizzate.
Assenza di acetone o alcol.
Verifica della omogeneità di dispersione della vitamina A, Beta- carotene. Acido retinoico nella vitamina E (titoli).
Verifica della eventuale presenza di composti di alterazione formatisi durante l'allestimento.
Stabilità nel tempo.

CONSERVAZIONE

La conservazione del prodotto finito può avvenire a temperatura ambiente in flaconi di vetro scuro. Per una migliore conservazione è preferibile confezionare i flaconi insufflandovi azoto.

POSOLOGIA-ETICHETTATURA

Se ne consiglia l'assunzione al mattino a digiuno alla quantità riferita alla vitamina E (che rappresenta da sola il 997*1000) da 90 a 150 mg per Kg di peso corporeo. Si consiglia di non ingerire assieme alla miscela sostanze acide (es. limoni) per non alterarne l'assorbimento e l'attività. Ancora si consiglia di non assumerla con cucchiai di metallo per evitarne l'ossidazione. Le bottiglie di vetro scuro vanno correttamente etichettate.

E' necessario mediante curve di titolazione e analisi con HPLC controllare la stabilità della soluzione, accertare l'eventuale presenza di molecole indesiderate come l'Ac *Cis* Retinoico e verificare l'eliminazione del solvente organico.

RETINOIDI

La soluzione di retinoidi in vitamina E è stata formulata dal Prof Luigi Di Bella su basi biologiche, biochimiche, farmacologiche e fisiologiche, messa a punto e perfezionata nel corso di anni, con vaste indicazioni cliniche prevalentemente per la prevenzione e la terapia delle neoplasie, ma anche in funzione antidegenerativa, antinfettiva e trofica. Il documentato ruolo primario dei retinoidi in sinergismo e interazione con la vitamina E nelle reazioni vitali, nel trofismo e funzionalità di organi e tessuti, nell'omeostasi antitumorale, immunoneuroendocrina e antidegenerativa, spiega la razionalità e la logica delle vaste indicazioni, in assenza di tossicità della formulazione di questa soluzione. Per comprendere l'enorme valenza dei retinoidi nell'ambito dell'economia biologica, basta considerare che essi forniscono l'alto costo energetico sia della crescita, che dell'ordine fisiologico della crescita stessa, concorrendo all'omeostasi antitumorale. La crescita della sostanza vivente comporta un altissimo dispendio energetico, ma l'ordine fisiologico della crescita comporta un pari, ed ugualmente elevato, fabbisogno di energia. I retinoidi sono i più potenti attivatori, non ormonali, unicamente della crescita ordinata, funzionale e finalizzata all'equilibrio biologico ottimale, mentre allo stesso tempo inibiscono decisamente l'afinalistica e disordinata crescita neoplastica, avviando la cellula tumorale all'apoptosi. Insieme alla Melatonina sono le uniche molecole a tossicità differenziale con effetto citostatico unicamente sulle cellule tumorali, e non sulle sane. I Retinoidi hanno pertanto la capacità di preservare ed esaltare il trofismo, la vitalità e l'efficienza delle cellule sane nello stesso momento in cui deprimono la progressione, la vitalità e la spiccata attitudine mutagena del fenotipo neoplastico. Il tumore è deviazione dalla vita normale, per cui occorre riportare le reazioni deviate verso la norma, attraverso il potenziamento di tutti quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita. I retinoidi intervengono sui due aspetti critici della biologia neoplastica: la proliferazione incontrollata e la sequenza di mutazioni, denominatori comuni di tutti i tumori. Con le proprietà citostatiche essi contrastano la proliferazione neoplastica, con quelle differenzianti la progressione di mutazioni con cui il fenotipo neoplastico nella sua evoluzione seleziona e trattiene una serie di vantaggi, acquisendo progressivamente sempre maggior aggressività, resistenza, mobilità e tossicità. E' ormai immensa la letteratura mondiale a conferma delle molteplici e determinanti proprietà terapeutiche, dell'Axeroftolo, dell'Acido Retinoico e del Betacarotene. (Sommer A, Vyas KS 2012, Alizadeh F, et al., 2014, Brun PJ et al., 2013, Álvarez R,et al., 2014, Angulo-Molina A et al., 2014, Das BC et al., 2014, Israel L, et al., 1980, McLaren DS et al.,2012, Papadimitrakopoulou VA, et al., 2009, Prasad KN, et al., 2003) (Chen MC, et al., 2014, Carratù MR, et al., 2012, Alizadeh F, et al., 2014, Israel L, et al., 1980, Ling MT et al., 2012, Mettlin C. et al., 1984, Nesaretnam K., et al., 2008, Smith MA, et al., 1992, Zhang X et al., 2011, Barroga EF et al., 2000, Black HS, 2010, Franke et al., 2013).

Già nel 1985 le linee essenziali del meccanismo d'azione dei retinoidi nella crescita e riparazione dei tessuti e proliferazione erano descritti nel 113° volume della Ciba Foundation Symposia (Ciba Foundation Symposia, 1985).

Con la Soluzione MDB in sinergismo con altri componenti del Metodo quali vitamina D3,C, e Melatonina, si interviene sulle condizioni biologiche, in modo da creare un ambiente non farmacologicamente tossico, ma biochimicamente sfavorevole alla biologia neoplastica, incidendo negativamente di volta in volta su una o più delle reazioni che si svolgono nell'evoluzione tumorale e attivando contemporaneamente quelle reazioni che intervengono nei processi di guarigione.

Malgrado le evidenze scientifiche, nei rari casi in cui i protocolli oncologici prevedono l'impiego dell'Ac. retinoico (unico tra i retinoidi usato, e limitatamente a leucemie promielocitiche), per la labilità e facile ossidabilità (comune a tutti i retinoidi), la sua efficacia è limitata dall'assenza delle funzioni protettive e antiossidanti degli alti dosaggi di Vitamina E e del Beta carotene presenti nella Soluzione MDB. Si può ipotizzare, con buona approssimazione, considerando i casi trattati dal Prof Di Bella, dagli allievi e dai medici che prescrivono la soluzione, che almeno 50.000 persone dalla fine degli anni 60 a oggi abbia assunto, senza tossicità e con utilità, questa soluzione. Con la Soluzione MDB in sinergismo con altri componenti del Metodo quali vitamina D3,C, e Melatonina, si interviene sulle condizioni biologiche, in modo da creare un ambiente non farmacologicamente tossico, ma biochimicamente sfavorevole alla biologia neoplastica, incidendo negativamente di volta in volta su una o più delle reazioni che si svolgono nell'evoluzione tumorale e attivando contemporaneamente quelle reazioni che intervengono nei processi di guarigione. In letteratura sono riportate numerose pubblicazioni, relative complessivamente a 754 casi di varie patologie neoplastiche, tra cui studi osservazionali retrospettivi su NSCLC, malattie linfoprolifetative, carcinomi cervico facciali, carcinomi della mammella, carcinomi prostatici, ecc. Tutti questi studi documentano il positivo effetto antitumorale in assenza di tossicità di questa soluzione vitaminica, in sinergismo con gli altri componenti del MDB, come Melatonina, inibitori prolattinici, somatostatina, Vitamine D3 e C (Todisco, et al., 2001, Todisco, et al., 2009, Norsa et al,. 2006, Norsa et al,. 2007, Di Bella L,. 1979, Di Bella L,. 1998, Di Bella G, 2005, Di Bella L, 2006, Di Bella G., 2010, Di Bella G, 2011,Di Bella G, Colori B, Mascia F. 2012, Di Bella G, Colori B., 2012, Di Bella G, Mascia, Ricchi, 2013, Di Bella G,Mascia, Colori, 2013, Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L, 2013, Margheri M.et al., 2012).

Il termine retinoidi comprende la vit. A o Retinolo, che chimicamente è un alcol primario, le provitamine A (circa una decina), tra cui i Carotenoidi, i derivati della vit. A, come l'Acido Retinoico, l'aldeide detta Retinene, componente essenziale delle porpora visiva dei bastoncelli, fotorecettori retinici, essenziali per la visione, processo che comporta un continuo richiamo di vit. A dal sangue alla retina, studiato da Wald (Wald, 1960).

I retinoidi sono associati da comune destino metabolico, se pure con peculiarità specifiche e differente grado di attività. Hanno in comune elementi chimici strutturali come l'anello betaiononico e i quattro legami insaturi nella catena laterale. Differiscono per la funzione chimica terminale che si lega all'ultimo atomo di carbonio della catena laterale. La formula di struttura dei retinoidi ,che sono chimicamente degli idrocarburi, consente d'intuirne la labilità e facile ossidabilità (Álvarez R,et al., 2014, Das BC, et al., 2014, Eroglu A, et al., 2013). Per questo, per stabilizzarli, evitarne l'ossidazione, esaltarne l'attività, la biodisponibilità ed emivita, nella soluzione vitaminica M.D.B. i retinoidi sono solubilizzati in alte dosi di vit. E che, oltre ad essere dotata a sua volta di documentati e diversificati meccanismi antitumorali, ne preserva le proprietà farmacologiche e terapeutiche. A livello intestinale la vit. A è assorbita chimicamente coniugata con sostanze che la rendono più stabile, come l'ac. Palmitico; (Vilanova N et a., 2015) per questo, nella soluzione MDB, la Vitamina A è presente sotto forma di estere palmitico (Reboul E, 2013, Takahashi N, et al., 1997, Vilanova N et a., 2015). L'assorbimento dei retinoidi è facilitato da lipidi ed acidi biliari. Attraverso le vie linfatiche gli esteri dei retinoidi si concentrano rapidamente soprattutto nel fegato, che ne contiene fino al 90%, da cui vengono mobilizzati per il fabbisogno e\o eliminati attraverso gli acidi biliari. Il fegato ha un ruolo dominante nel metabolismo della vit. A, che con i retinoidi,

svolge un ruolo fondamentale sia nella prevenzione che nella terapia dei tumori e tende, inoltre, a limitare le conseguenze indotte dal tumore e quelle indotte dalle terapie usuali antitumorali. Nel fegato umano sono state riscontrate concentrazioni di vit. A fino a 100-300mg per Kg. Attraverso il sangue la vit. A viene veicolata da complessi proteici, cui si associano una frazione prealbuminica e la Tiroxina. Queste sostanze sono vitali per il suo trasporto e diffusione fino agli organuli cellulari come i Mitocondri, il Reticolo del Golgi e il nucleo cellulare. Risultano pertanto essenziali per veicolare e utilizzare la vit. A, l'equilibrio sieroproteico, tiroideo ed ipofisario. La concentrazione ematica di vit. A può aumentare per apporto alimentare o per lipolisi tissutale da rapido dimagramento, ma nei vari casi, meccanismi omeostatici di regolazione tendono a mantenerne stabile la concentrazione. Un primo danno da epatopatia deve considerarsi l'alterato assorbimento e metabolismo della A e dei retinoidi, così come nell'etilismo, nella chemioterapia, e nell'uso di contraccettivi orali. Nelle varie fasi del ciclo mestruale varia il tasso di vit. A, nella prima fase della vita viene assunta soprattutto attraverso il latte in cui è presente sotto forma di estere. Il complesso proteico-prealbuminico R.B.P. (Retinoid-Binding-Proteins) è la chiave di volta della trasformazione dell'energia chimica a livello cellulare, attraverso i delicatissimi processi della visione, della crescita e della riproduzione.

Sotto il profilo proteico la varietà alcolica o vit. A (Axeroftolo), l'aldeidica (Retinene), l'acida (Ac. Retinoico) il derivato Betacarotene, con meccanismi molecolarmente diversi, incidono sulla vita nelle sue espressioni essenziali e delicate della dinamica energetica cellulare. Non si può più disconoscere ai retinoidi un ruolo primario nella prevenzione e terapia della carcinogenesi. (Hinds TS, et al., 1997). Una dimostrazione semplice e constatabile da chiunque è il contenimento prima e la soppressione poi, dell'atteggiamento aggressivo dei melanomi cutanei iniziali applicando localmente qualche goccia della soluzione MDB. Il nevo melanotico può gradualmente normalizzarsi nel giro di qualche mese con l'applicazione giornaliera. La possibilità reale di assimilazione dei retinoidi dipende dalla capacità di estrazione da parte dell'intestino, da cui attraverso l'apparato circolatorio e linfatico raggiunge il fegato dove viene depositato ed elaborato, soprattutto nelle cellule di Kupfer, da cui viene mobilizzato per sopperire al fabbisogno organico (Reboul E, 2013).

Attraverso gli epiteli dei tubuli renali passano nelle urine esigue quantità di vit. A, la cui presenza è essenziale anche nei primi giorni del concepimento per la formazione e funzione della placenta; già dopo i primi 10-20 giorni l'embrione comincia a sintetizzare l'associazione di proteine con vit. A. e retinoidi. Per poco che vi sia di vit. A nel nostro organismo, si deposita nella cellula epatica, che sa accumularla e proteggerla perché è molto labile soprattutto nei confronti degli agenti ossidanti. L'integrità della pelle, delle vie aerodigestive, ghiandolari e urogenitali, la capacità di reagire di questi tessuti ad agenti traumatici e\o infettivi, è sempre sicuramente espressione di adeguata presenza di vit. A, il cui campo d'azione è pertanto immenso e vitale (Hinds TS, et al., 1997). Essa per lesioni di qualunque natura di questi tessuti rappresenta il rimedio sovrano. In adeguata quantità non nuoce, 40-50.000 unità al giorno sono tollerate senza alcun danno. Regolando lo spessore della cute, il trofismo, l'evaporazione, i retinoidi regolano alcuni dei meccanismi di controllo della temperatura corporea. La loro carenza determina ispessimento e secchezza, diminuisce la conduzione di calore e la sua sottrazione mediante evaporazione, trasformando la pelle in isolante termico. Un ammalato di tumore, sottoposto a trattamenti convenzionali, che provocano carenza di vit. A, può avere per questi meccanismi un aumento della temperatura corporea che è ipertermia,

non febbre, la quale è una situazione di aumento della temperatura in presenza di meccanismi di termoregolazione integri. Nell'ipertermia i meccanismi di regolazione sono alterati in mancanza della termolisi e della dispersione termica. La pelle, in carenza di vit. A si ispessisce, soprattutto per aumento dello strato corneo, perde elasticità, tendono ad atrofizzarsi le ghiandole sudoripare, sebacee, con atrofia dei bulbi piliferi e alopecia. Questi fenomeni regressivi-degenerativi, si estendono anche agli epiteli di rivestimento dell'apparato respiratorio, digestivo, genito-urinario e ghiandolare. Anche il sistema scheletrico risente dello stato distrofico-degenerativo da carenza di Vitamina A. Un gruppo di consultazione internazionale del W.H.O studia gli stati carenziali di vit. A nei paesi poveri, e osserva sintomi come ipercheratosi follicolare, infezioni cutanee, eczemi, bronchiti, cistopieliti ecc. Nelle zone di grave carenza sono frequenti le malformazioni fetali, le manifestazioni degenerative, infiammatorie dell'apparato genitale e della secrezione mammaria. Si osservano inoltre gli effetti teratogeni, aborti spontanei, mentre le malformazioni scheletriche dipendono da alterata attività degli osteoclasti che controllano il metabolismo del calcio. E' compromesso anche il sistema immunitario dalla carenza di vit. A, con vari meccanismi tra cui la sintesi di immunoglobuline, depressione leuco-eritro-piastrinopoietica del midollo osseo (Álvarez R, et al., 2014, Flajollet S, et al., 2013).

Nella proliferazione cellulare probabilmente la vit. A gioca un ruolo determinante anche attraverso il metabolismo delle poliamine, sulla regolazione della riproduzione e della velocità di crescita dei tessuti. Sono tuttora oggetto di studio il metabolismo di alcuni aminoacidi come l'Ornitina e la Lisina, delle rispettive decarbossilasi e le interazioni col Betacarotene. Dei carotenoidi, pigmenti di colore giallo-arancio esistono in natura tre forme: alfa-, beta- e gamma. La forma più diffusa è il Beta-carotene, provitamina terpenica dal cui lento metabolismo si producono due molecole di vitamina A (Eroglu A, et al., 2013). Il Betacarotene è formato da 8 unità isopreniche ciclizzate agli estremi, esso è un precursore della vitamina A, che viene sintetizzata nel fegato grazie all'enzima carotenasi (Goodman D.S., et al., 1967, Leuenberger M. 2001). Il Betacarotene, come tutti i retinoidi è un idrocarburo e in quanto tale è una molecola squisitamente apolare, priva di cariche e inerte, pertanto si può inserire tra quelle molecole, o quelle parti apolari di molecole che appartengono agli acidi grassi, cioè a quelle strutture che concorrono a formare uno degli elementi basilari della vita: la membrana cellulare. Essa è come la barriera, il transito obbligato attraverso cui tutto deve passare dalla cellula all'esterno e viceversa, per poter consentire la vita cellulare. Il Betacarotene esercita direttamente, come molecola (C40-H 56) una specifica azione sia preventiva che terapeutica nella patologia neoplastica, come emerge dall'ampia letteratura relativa. Interviene anche nel meccanismo della crescita ossea e, in generale, contribuisce alla buona funzionalità di numerosi organi. Ha una forte azione antiossidante, protegge quindi le cellule dai danni indotti da radicali liberie svolge un ruolo fondamentale nell'ambito del sistema immunitario (Lo HM, et al., 2014, Han RM, et al., 2014). Onogi e AA (Onogi N, et al., 1998), hanno dimostrato l'effetto antiproliferativo diretto sulle cellule di cancro del colon dei carotenoidi come tali, indipendentemente dalla loro conversione in ATRA. E' dimostrato che i carotenoidi possono esercitare direttamente il loro effetto di soppressione tumorale anche senza essere convertiti nei loro metaboliti, il retinolo o l'ac. retinoico. La beta-carotene 15, 15'-monoossigenasi è un enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi, che catalizza la reazione: β-carotene + O_2 ⇄ **2** retinale, e richiede sali di bile e Fe. Differentemente dal retinolo, il corpo assume la quantità necessaria di Beta-carotene, eliminando quella in eccesso. Studi epidemiologici hanno evidenziato una correlazione significativa fra l'insorgenza di cancro e l'assunzione (in alte dosi per anni) di

betacarotene tramite cibo solo ed esclusivamente nei forti fumatori, confermando viceversa l'azione positiva anticancro del betacarotene in tutte le neoplasie in quanti non fumano. I cancerogeni del fumo, quali nitrosamine, prodotti della combustione, idrocarburi , 3-4 Benzopirene, uniti all'effetto ossidante della nicotina, in soggetti esposti a stress ossidativo straordinario per l'effetto amplificato delle alte concentrazioni di ossigeno nei polmoni, degradano con scissione asimmetrica la labile e facilmente ossidabile molecola del Betacarotene, con liberazione di metaboliti tossici (CBP). La degradazione del Betacarotene, oltre che inattivare le sue peculiari e specifiche proprietà antitumorali, causa la carenza dei suoi fisiologici metaboliti, acido retinoico e axeroftolo, molecole fondamentali nella profilassi e nella terapia delle neoplasie per l'effetto citostatico, differenziante, epitelioprotettivo, immunostimolante e trofico. Prodotti altamente reattivi di degradazione anomala dei carotenoidi (CBP), tra cui aldeidi ed epossidi, si formano durante queste reazioni ossidative.

Tra i meccanismi di degradazione del Betacarotene è stata evidenziata anche l'influenza dei neutrofili attivati, e valutata la tossicità mitocondriale che i CBP possono esercitare con riflessi sulla respirazione cellulare e sulle variazioni di potenziale della membrana mitocondriale e relativa pervietà con riflessi anche sulla dislocazione del nucleotide adenina. L'inibizione della respirazione mitocondriale è accompagnata da una riduzione del contenuto citosolico di proteine solforate, di GSH e stato redox, ed elevato accumulo di malondialdeide. Solo recentemente diversi autori hanno evidenziato la necessità di contrastare la degradazione del Betacarotene mediante potenti antiossidanti biologici quali la Vitamina E, neutralizzando così i pesanti effetti cancerogeni e tossici dei CBP e il grave deficit di fondamentali molecole antitumorali (Al-Malki AL, et al., 2013 ,Khuri FR, et al., 2001, Liede KE, et al., 1998, Lubin JH, et al., 2008).

Il prof Luigi Di Bella con la sua Soluzione di retinoidi in Vitamina E ha precorso di oltre 30 anni questi concetti terapeutici, individuando le basi biochimiche, molecolari e farmacologiche per una risposta terapeutica ottimale e costante in totale assenza di tossicità. Solo la contemporanea, non sequenziale, somministrazione dei retinoidi solubilizzati in vitamina E, in dispersione molecolare (pertanto in soluzione, non in sospensione), rappresenta la risposta adeguata (disponibile e impiegata da decenni con effetti positivi in assenza di tossicità) a questo problema stabilizzando i tre retinoidi.

La costante e adeguata disponibilità di Betacarotene così ottenuta è fondamentale per gli equilibri biologici, l'omeostasi, la preservazione e il recupero della funzionalità delle membrane cellulari, mitocondriali, della fisiologia recettoriale, dei canali ionici, dei potenziali di membrana, delle comunicazioni intercellulari e dell'adesività cellulare. Mediante la soluzione MDB, si realizza una riserva di Betacarotene sempre prontamente disponibile per sopperire rapidamente, in ogni condizione, ad un incremento del fabbisogno per malattie oncologiche, degenerative, infettive sia del Betacarotene stesso, che dei suoi metaboliti: Axeroftolo e Ac Retinoico. Per questo Axeroftolo e Acido retinoico, nella Soluzione MDB, sono potenziati dal Betacarotene; non solo ma per poter ottenere la massima efficacia, per poter ottenere effetti ottimali, il rapporto in peso del Betacarotene rispetto all'Acido retinoico e all'Axeroftolo (o vit. A) deve essere di quattro a uno. La somministrazione continuativa per molti anni della Soluzione MDB, non ha mai causato accumulo o tossicità, né casi di carotenemia la cui presenza è invece da addebitarsi a carenza di carotenasi o disfunzioni epatiche, o ad un eccessivo introito alimentare di carotenoidi. La carotenemia, è caratterizzata dal colore itterico della pelle ad eccezione delle sclere, elemento fondamentale di

diagnosi differenziale con le epatopatie. I radicali liberi, prodotti nelle reazioni ossidative, sono notoriamente frammenti estremamente reattivi, instabili, di molecole, classificati come ROS, specie reattive dell'ossigeno, a maggior diffusione, e RNS specie reattive dell'azoto. Tra i danni dei radicali liberi il sovvertimento della struttura e funzionalità delle membrane cellulari, nell'arco di frazioni infinitesimali di secondi la rottura di molecole, la formazione di nuovi legami, l'ossidazione dei fosfolipidi di membrana con alterazione della fluidità e permeabilità della stessa. La degradazione dei lipidi operata dai radicali liberi è evidenziata dalla presenza di prodotti terminali di lipossilazione avanzata quali la malondialdeide. I radicali liberi possono agire, inoltre, sui mitocondri, modificare aminoacidi, indurre proteolisi delle proteine citosoliche, danneggiare gli enzimi, creare legami crociati e ad aggregazione tra proteine, degradare gli acidi nucleici con rottura dei singoli e doppi filamenti formando basi azotate alternative con alterazione delle informazioni genetiche e dei fisiologici meccanismi di trascrizione, traduzione e replicazione. L'entità e gravità dei danni prodotti dai radicali liberi sono decisamente contenute e contrastate dalle elevate proprietà antiossidani della Soluzione MDB, in sinergismo con la Melatonina (Igielska-Kalwat J, et al., 2015). La costante e adeguata disponibilità dei retinoidi e vitamina E è pertanto fondamentale per gli equilibri biologici e l'omeostasi, la preservazione e il recupero della funzionalità delle membrane cellulari, mitocondriali, dei canali ionici, dei potenziali di membrana (Reboul E, et al., 2013). Tra i meccanismi d'azione antitumorali del Betacarotene il mantenimento di tassi fisiologici di Glutatione, che diminuisce rapidamente in corso di patologia neoplastica e l'effetto protettivo-antitossico attraverso il contrasto alla Perossidazione lipidica incrementata dal progresso del tumore (Basu et al., 2000).

Le vitamine sono catalizzatori fisiologici fra energia e materia. 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, e quindi le reazioni devono procedere per passaggi graduali di entità minima materiali-energetiche, reciprocamente compensati nel tempo. Queste reazioni realizzano, con estrema gradualità, la produzione e l'assorbimento di energia e materia con equivalenza materiale-energetica. Questo continuo divenire, per le eccezionali finalità cui tende, deve essere gradualmente modulato e finemente regolato, e nelle sue linee essenziali sarebbe impossibile senza le vitamine, il cui fine è il condizionamento e la regolazione dell'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. 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 elevata, nel MDB, a quello terapeutico razionale, essenziale, sia nella prevenzione, che nella cura di varie patologie. Pertanto lo studio, la comprensione approfondita dei meccanismi regolatori della vita normale, fisiologica, consente la predisposizione di contromisure efficaci per evitare e/o contrastare deviazioni degenerative e/o neoplastiche. Sia nelle situazioni che predispongono al tumore, che nel corso della malattia neoplastica, soprattutto nel corso dei trattamenti chemio-radioterapici, possono essere sovvertiti struttura e potenziali della membrana cellulare e conseguentemente, l'espressione e le funzionalità recettoriali, con esasperazione dei processi ossidativi e conseguente picco nella produzione di radicali liberi (Odeleye et al., 1992; Elangovan et al., 2008; Launoy et al., 1998;

Shimizu et al., 2004; Di Bella, 2005; Neuzil et al., 2002; Frei et al., 2008). Mediante la Soluzione MDB si inseriscono componenti apolari come il Betacarotene e la vit.E tra i fosfolipidi delle membrane cellulari, stabilizzandole e preservandole da danni ossidativi e dai radicali liberi (Shklar et al., 1996; Israel et al., 2000; Kini et al., 2001; Di Bella , 2005; Dong et al., 2008; Lubin et al., 2008; Nesaretnam et al., 2008; Watters et al., 2009).

Funzioni del Betacarotene:

- Esercita effetto protettivo sulle membrane cellulari (Di Bella L., 1998);
- Diminuisce la perossidazione lipidica e aumenta il Glutatione (Basu et al., 2000);
- 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 et al., 1998).

Funzioni dell' Acido Retinoico (All Trans Retinoic Acid –A.T.R.A.):

- Agisce ridifferenziando i blasti e le cellule tumorali (Hassan et al., 1990);
- Induce la sintesi di leucotriene C4 (Abe et al., 2003);
- Sopprime la trascrizione genica di fattori oncogeni e promuove l'effetto antiproliferativo (Arnold *et al.,* 1994);
- Esercita azione anti-angiogenetica (Majewski et al., 1994);
- Diminusce 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 et al., 2001);
- Arresta lo sviluppo cellulare associato all'aumento dei livelli d'interferone 1 [IRF-1] con attivazione di p21WAF1 (Arany et al., 2003);
- Attiva l'apoptosi, col concorso di IRF-1 e STAT1, mediante la caspasi 1 (Arany et al., 2003);
- Arresta la progressione del ciclo cellulare (Wu et al., 2009);
- Induce l'arresto del ciclo cellulare in G0/G1 (Wu et al., 2009);
- Induce l'espressione di p21 WAF1/CIP 1, mediante percorsi sia dipendenti, che indipendenti da p 53 (Wu et al., 2009);
- 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 cFos (Wu et al., 2009);
- Sinergizza l'effetto di Bcl-2, sia sull'arresto della crescita, che sull'espressione del gene p21 (Chou *et al.,* 2000);
- Impedisce l'invasione delle cellule del cancro del colon e diminuisce l'espressione del matrilysin (Adachi *et al*., 2001);

- Provoca, 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 et al., 2008);
- Attiva tramite RAR-beta un netto incremento di proteine c-myc e Bax, che portano maggiore suscettibilità all'apoptosi (Lee et al., 2008);
- Diminuisce il potenziale di proliferazione neoplastica e ha un ruolo importante nella differenziazione, apoptosi e adesione cellulare (Voigt et al., 2000);
- Rende le cellule neoplastiche particolarmente sensibili ai chemioterapici, inducendo anche un aumento della comunicazione intercellulare negli spazi di giunzione (Carystinos *et al*., 2001);
- Riduce il livello della proteina silicea fibrillare gliale e la sintesi del DNA, e induce percorsi apoptotici, dimostrando un notevole sinergismo e potenziamento dell'efficacia col TNF-alfa mediante aumento dei recettori di p55 TNF (Chambaut-Guérin AM et al., 2000);
- Induce un gene, l'autotaxin [ATX], che decodifica un fattore di stimolazione della motilità del tumore (Dufner-Beattie et al., 2001);
- 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 et al., 2010);
- Differenzia le cellule neoplastiche attraverso il suo effetto sulle fosfolipasi A2, Ca2+-dipendenti (Antony *et al.*, 2001);
- Riduce l'espressione di VnR, correlata all'organizzazione della fibronectina e all'adesione ed espansione cellulare (Baroni et al., 2003);
- Riduce l'inibizione chimicamente indotta di RAR Beta bloccando il ciclo cellulare in fase G1 (Song et al., 2001);
- Riduce l'invasività di cancro, attraverso l'inibizione delle metalloproteinasi della matrice (MMP). (Pham DN et al., 2013);

- Incrementa l'attività di P 53 (Lu J et al., 2000);

- Promuove, insieme alla Vit D, l'apoptosi (Sha J, et al., 2013);

- Antagonizza l'effetto epatotossico della chemio (Ewees MG, et al., 2015);

- Inibisce l'inattivazione delle caspasi (Piedrafita FJ *et al.*, 1997; Takada *et al.*, 2001; Jiang *et al.*, 2008);

- Inibisce l'espressione di BCOM1associata ad un aumento di mobilità e invasività delle cellule del carcinoma del colon e inibisce l'espressione di MMP7 ed MMP28 esercitando un effetto antiproliferativo e antimetastatico (Pham DN, et al., 2013).

Funzioni della Vitamina A

Anche l'impiego della vit. A nella prevenzione e nel trattamento dei tumori, iniziato oltre 30 anni fa dal prof. Di Bella, è documentato da un ampio e crescente riscontro nella letteratura mondiale di cui

diamo qualche cenno. Piedrafita FJ ha documentato l'effetto d'induzione all'apoptosi della vit. A e dei retinoidi, attraverso l'attivazione di enzimi cellulari proteolitici, le Caspasi. La degradazione del fattore della trascrizione generale Sp-1, provoca la morte cellulare della cellula neoplastica per apoptosi **(**Piedrafita FJ *et al*., 1997). Numerosi gli studi sull'effetto di prevenzione antitumorale della vit. A (Hennekens et al., 1986, Kelloff GJ, et al., 1996, Lippman, et al.,1988, Redlich, et al.,1995, Thiberville et al., 1996). Una trattazione esauriente degli effetti antitumorali della vit. A si trova anche nella pubblicazione di (Israel et al.,, 1980, Pozzi et al., 1985). Samet e AA hanno condotto uno studio epidemiologico evidenziando come lo scarso apporto alimentare di vit. A favorisca i tumori polmonari (Samet et al., 1985, Mettlin et al., 1984, Barthet et al.,1989. Moon et al.,1994).

Funzioni della Vitamina E

- Inibisce la crescita di varie linee cellulari tumorali, come:
- Cellule di carcinoma della prostata (Israel et al.,2000; Yu et al,.2002; Zhang et al., 2002) ;
- Cellule di carcinoma del seno (Yu et al., 1999; Pussinen et al. 2000);
- Cellule di carcinoma del polmone (Neuzil et al. 2001);
- Cellule di carcinoma della parotide (Prasad et al., 1996) ;
- Cellule di carcinoma dello stomaco (Rose et al., 2001; Wu et al. 2002);
- Cellule di carcinoma del colon (Neuzil et al., 2001);
- Cellule di carcinoma del pancreas (Heisler et al., 2000);
- Cellule di carcinoma squamoso orale (Elattar et al.,1999);
- Cellule di melanoma (Prasad et al., 1990);
- Cellule di neuroblastoma (Prasad *et al.,* 2003);
- Cellule di glioma (Prasad *et al.* 2003);
- Cellule leucemiche (Yamamoto *et al.*, 2000);
- Cellule di linfoma (Turley *et al.,* 1995; Yu *et al.,* 1997; Dalen *et al.*, 2003);
- A basse dosi induce differenziazione e inibizione della proliferazione tumorale; a concentrazioni maggiori induce apoptosi (Prasad *et al.,* 2003);
- Soppressione della crescita tumorale (Prasad 2003);
- Attività apoptotica e/o citostatica di cellule del carcinoma del seno (Malafa *et al.,* 2000);
- Cellule di carcinoma del colon (Prasad *et al.,* 2003);
- Cellule di melanoma (Malafa *et al.,* 2002);
- Cellule di neuroblastoma (Prasad *et al.,* 2003);
- Cellule di linfoma (Sarna *et al.*, 2000);
- Potenzia l'azione antitumorale di diversi chemioterapici come l'adriamicina, il cisplatino e il tamoxifene (Ripoll *et al.,* 1986; Prasad *et al.,* 1994);
- Protegge le cellule del midollo dagli effetti letali della doxorubicina (Fariss *et al.,* 1994);

- Potenzia l'effetto antitumorale di agenti chemioterapici, proteggendo le cellule sane dagli effetti tossici (Prasad *et al.,* 2003);
- Attività antiangiogenetica (Shklar *et al.,* 1996; Tang *et al*., 2001; Neuzil *et al.,* 2002; Inokuchi *et al.,* 2003; Miyazawa *et al.,* 2004).

I retinoidi sono molecole a struttura idrofoba, capaci di attraversare le membrane biologiche e di raggiungere direttamente il nucleo dove, interagendo con recettori nucleari specifici, possono indurre le loro azioni biologiche; i retinoidi, inoltre, sono spesso legati a proteine sia all'interno delle cellule che nel compartimento extracellulare. Proteine che legano i retinoidi (RBPs: Retinoid Binding Proteins). L'acido retinoico tutto trans (ATRA) entra nelle cellule tramite una semplice diffusione o per mezzo della conversione da retinolo (vitamina A) che è stato assorbito nel tratto gastroenterico. All'interno delle cellula l'ATRA si lega a specifiche proteine, le CRABPs (Cellular Retinoic Acid Binding Proteins) di cui si conoscono fino ad ora due tipi (I e II). La funzione di tali proteine è ancora poco chiara sebbene potrebbero funzionare come sistema di accumulo e di trasporto dei retinoidi in particolari compartimenti intracellulari (es.il reticolo endoplasmatico per l'ossidazione o il nucleo per l'interazione con specifici recettori). Il gene codificante per la proteina CRABP-II presenta due elementi sensibili all'acito retinoico e sembra che tale gene sia proprio per tale motivo inducibile da ATRA. In effetti soggetti trattati con ATRA presentano un'aumentata espressione di CRABP-II. Non sono ancora state identificate a tal proposito le cellule producenti tale proteina dopo la somministrazione di ATRA. L'espressione recettoriale ubiquitaria dei retinoidi, RAR alfa beta gamma,ed RXR alfa beta gamma, è stata evidenziata sia a livello della membrana cellulare che del nucleo, dove RXR ed RAR dimerizzano con i recettori VDR della vitamina D e RZR e ROR della Melatonina (componenti del MDB), amplificando una dinamica espressione genica differenziante ed antiproliferativa.

Recettori dei retinoidi:

Sono state finora identificate due famiglie di recettori per i retinoidi:

- **RARs** (Retinoic Acid Receptors), di cui si conoscono tre tipi (a, b e g) e vari sottotipi (a1, a2, b1-4, g1 e g2); questi recettori legano l'ATRA e l'acido retinoico 9-cis.
- **RXRs** (Retinoid X Receptors) di cui si conoscono tre tipi (a, b e g) che legano esclusivamente l'acido retinoico 9-cis.

Questi recettori appartengono ad un'ampia superfamiglia di recettori nucleari inducibili (che sono anche fattori di trascrizione) come i recettori degli steroidi, degli ormoni tiroidei, della vitamina D3, degli ecdisteroidi di Drosophila, ed di un numero di recettori i cui ligandi non sono stati ancora identificati (recettori "orfani"). Questa superfamiglia può essere a sua volta suddivisa in due principali famiglie di recettori nucleari:

- famiglia dei recettori di steroidi;
- famiglia dei recettori di non-steroidi (ormoni tiroidei/retinoidi/vitamina D).

La caratteristica comune a tutti questi recettori è la capacità di interagire con regioni regolatrici del DNA chiamate sequenze bersaglio o "elementi di risposta agli ormoni" (HREs: Hormone Response Elements) e di indurre la trascrizione di specifici geni. La struttura di questi recettori è molto complessa in relazione alle funzioni da loro svolte: parecchi domini funzionali sono stati infatti

identificati nel contesto di tali molecole. Nei recettori dei retinoidi si distinguono ben 6 domini funzionali (A-F) nei recettori RARs e solo5 nella famiglia di recettori RXRs (A-E). I domini A e B contengono una regione transattivante (attivante la trascrizione genica) definita AF-1 la cui azione inducente la trascrizione genica è indipendente dal legame del recettore con il ligando (retinoide). Nei recettori per i retinoidi esiste anche una seconda regione transattivante definita AF-2 e presente all'interno del dominio che lega il ligando (dominio E). In effetti recettori RAR-a, -b e -g mancanti della regione AF-2 sono incapaci di indurre la trascrizione genica. Chiaramente nel recettore intatto la funzione di legame con il ligando (dominio E) e quella transattivante (regione AF-2 sempre nel dominio E) sono interdipendenti. Il dominio C funziona come regione di legame al DNA, contiene infatti due sequenze zinc-finger capaci di interagire con sequenze nucleotidiche. I domini D ed E contengono una regione implicata nella formazione di dimeri ed una regione implicata nella localizzazione nucleare del recettore.

Recettori RARs.

La classe di recettori RARs è costituita da tre tipi di recettori: RAR-a, RAR-b, e RAR-g. I membri di tale famiglia di recettori esibiscono una distinta espressione tissutale e cellulare; condividono un elevato grado di omologia nei domini di legame al DNA (dominio C) e di legame al ligando (dominio E) ; legano con alta affinità l'ATRA e l'acido retinoico 9-cis ed con bassa affinità l'acido retinoico 13-cis. Ciascun tipo di recettore RAR (a, b o g) può presentare a sua volta diversi sottotipi (a1, a2, b1-4, g1 e g2). La sintesi di sottotipi diversi dipende da due principali meccanismi:

- **trascrizione alternativa** per la presenza di due promotori nell'ambito dello stesso gene codificante: questi trascritti generano sottotipi di recettori con differenti domini A e con diversa capacità di legame di sequenze nucleotidiche;
- **splicing alternativo** .

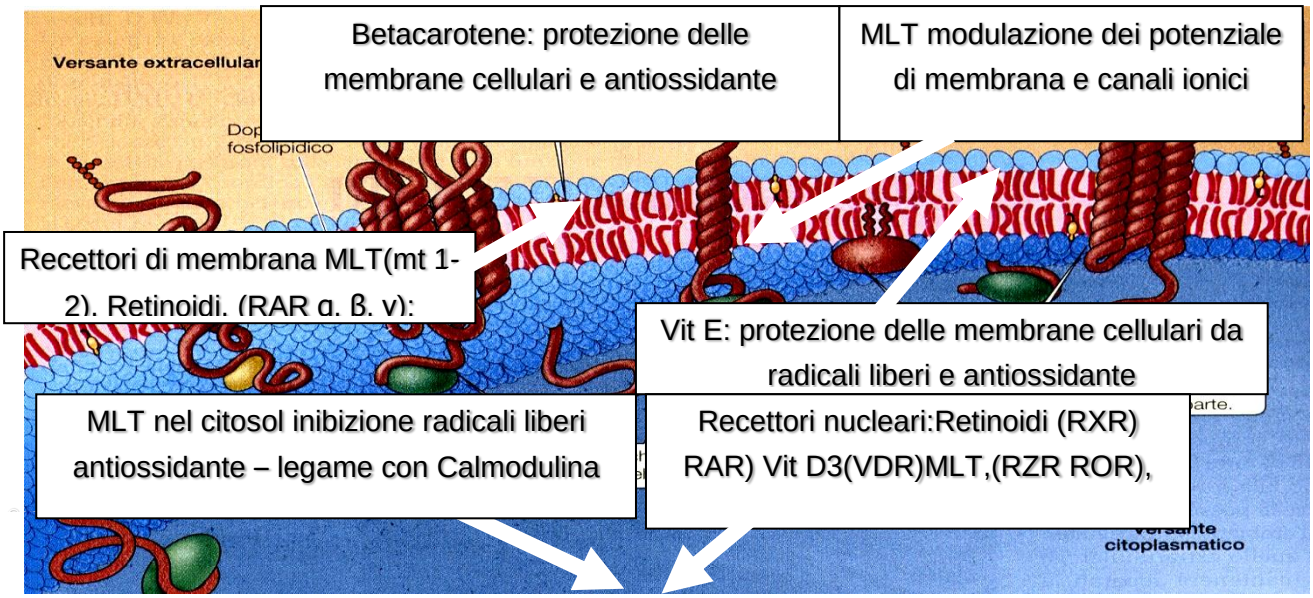
I recettori RARs presentano ben 6 domini (A-F) dalla regione N-terminale a quella C-terminale. Fino al 1988 si pensava che i recettori RARs, così come i recettori per l'ormone tiroideo (TRs) funzionassero esclusivamente come omodimeri (RAR/RAR e TR/TR). Successivamente si è dimostrato che questi recettori, così come il recettore per la vitamina D (VDR) interagiscono con altri fattori presenti in estratti nucleari per legare ad elevata affinità specifiche sequenze geniche. Dopo la scoperta dei recettori RXRs una serie di esperimenti di laboratorio ha dimostrato che i tali fattori erano proprio questi recettori, capaci di formare eterodimeri con i recettori RARs, VDRs e TRs (tab..). Il recettore RAR-a è espresso principalmente nel cervelletto, surrene, testicoli e cellule leucemiche della linea mieloide.

Recettori RXRs:

Questa famiglia di recettori è solo lontanamente correlata a quella dei recettori RARs per quanto riguarda la sequenza peptidica e sembra incapace di legare con elevata affinità l'ATRA. Il ligando dei recettori RXRs è l'acido retinoico 9-cis, un isomero dell'ATRA che può interagire sia con RXRs che con recettori RARs. Eterodimeri RXR-a/RAR-a si legano a specifiche sequenze di DNA conosciute col termine di "elementi di risposta all'acido retinoico" (RARE: Retinoic Acid Response Elements) che sono due sequenze ripetute (DR: Direct Repeats) del tipo 5'-PuG(G/T)TCA (Pu: purina) separate da 1-5 paia di basi (DR1-5) ed usualmente localizzate nella regione promotore di

un gene bersaglio. In aggiunta alle sequenze DR vi sono altre sequenze nucleotidiche a cui si legano i recettori nucleari come le sequenze IR (Inverted Repeats) che sono attivate dai recettori TRs, RARs ed RXRs e le sequenze ER (Everted Repeats). Il legame del ligando al complesso dimerico RAR/RXR comporta l'interazione dello stesso con sequenze DR e come conseguenza di tale interazione il controllo della trascrizione genica (attivazione o soppressione) del gene posto a "valle" dal sito di interazione. Parecchi studi suggeriscono che la differenziazione di linee mieloidi indotta dall'ATRA è proprio mediata da complessi recettoriali eterodimerici RAR-a/ RXR-a e non tramite l'attività di recettori omodimerici RAR-a (RAR-a/RAR-a).

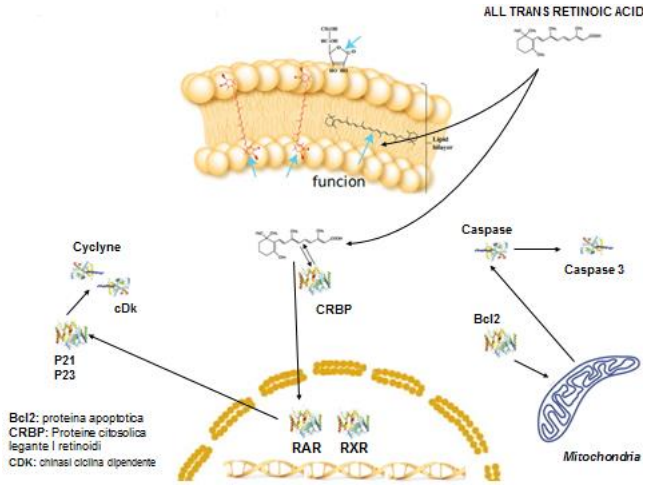
A dimostrazione di ciò esprimenti condotti su linee cellulari HL60 provano che recettori RXR sono funzionali ma non recettori RARs poiché risultano incapaci di differenziare in risposta all'ATRA. Le cellule HL-60 resistenti all'azione dell'ATRA contengono una mutazione non-sense all'interno della regione codificante per il recettore RAR-a; quando transfettate con un vettore cDNA codificante per RAR-a le cellule possono facilmente differenziare in risposta all'ATRA. Dawson e coll. Hanno dimostrato, utilizzando ligandi sintetici per le coppie di recettori RAR/RXR e RXR/RXR, che il differenziamento della linea mieloide dipende quasi esclusivamente dall'azione dei recettori eterodimerici RAR/RXR (Dawson MI, et al., 2012, Di Masi A, et al., 2015, Eroglu A, et al., 2012, Long MD, et al., 2015, Urvalek A, et al., 2014, Zhong M, et al., 2013) .



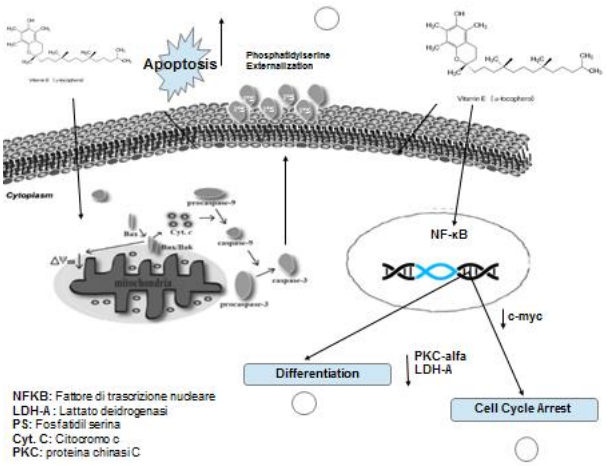
La membrana cellulare(in azzurro), contenente lo strato fosfolipidico(in rosso), è una difesa, un filtro vitale attraverso cui tutto transita, dall'interno della cellula all'esterno, dove vengono recepiti e analizzati gli stimoli e i condizionamenti dall'esterno all'interno e viceversa, in cui avviene la comunicazione, vengono emessi e ricevuti impulsi e segnali. Ottimizzarla, renderla efficiente, vuol dire rendere la cellula capace di difendersi in condizioni ottimali, potenziarla: la Vit.E ed il Betacarotene proteggono e stabilizzano la membrana, la MLT ne modula fisiologicamente i potenziali, regolando i canali ionici e tutta la dinamica ed espressione recettoriale.

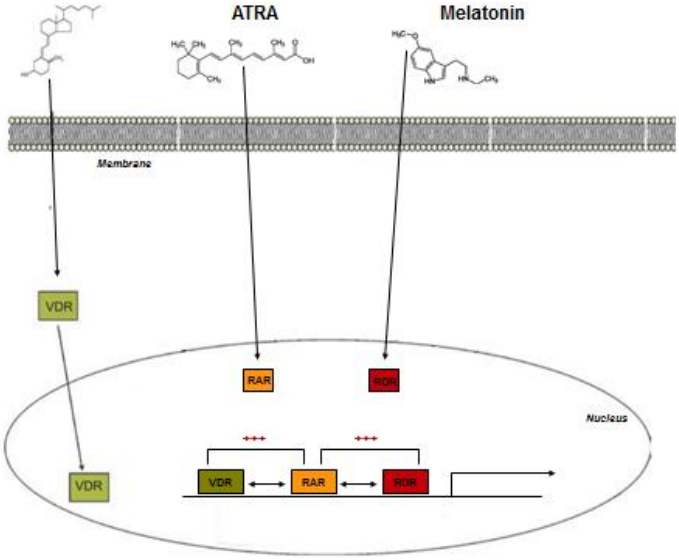
I retinoidi, a seguito del loro legame con I recettori nucleari RAR/RXZ, modulano l'espressione di geni coinvolti nella morte cellulare programmata (apoptosi) attraverso l'inibizione di Bcl2 e conseguente attivazione delle caspasi.

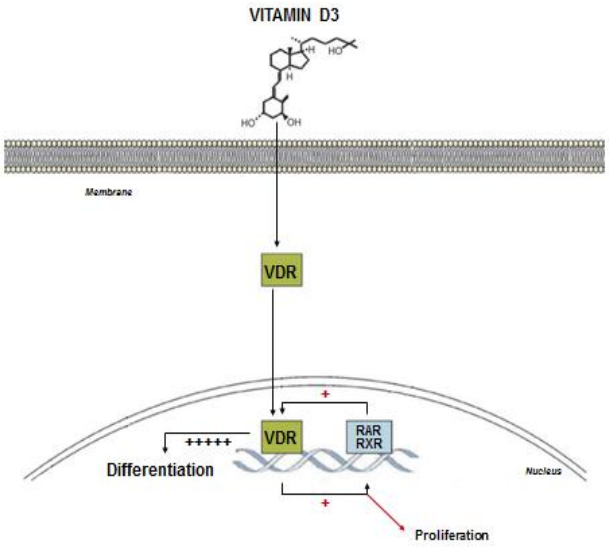
Hanno, inoltre, azione antiproliferativa con attivazione di P21/P27, con conseguente arresto del ciclo cellulare nelle fasi G0/G1, e azione protettiva a livello delle membrane cellulari, in piena sinergia con l'acido ascorbico, tocoferoli e melatonina.



La vitamina E induce apoptosi neoplastica anche attraverso l'esternalizzazione della phosphatydilserine dalla menìmbrana delle cellule tumorali e relativa chemiotassi dell'immunità cellulare.




ATRA
Melatonin
Membrane
VDR
RAR
RXR
Nucleus
VDR
VDR
RAR
RXR


VITAMIN D3
Membrane
VDR
VDR
RAR
RXR
Differentiation
Nucleus
Proliferation

LA LETTERATURA HA AMPIAMENTE DOCUMENTATO, CON CRESCENTI CONFERME, IL RUOLO DETERMINANTE DEI RETINOIDI NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLE NEOPLASIE DI CUI CITIAMO UNA BREVE SINTESI

Sull'interazione e sinergismo fattoriale dei retinoidi con vitamina E e altri componenti–del MDB (Barroga EF.,et al 2000, Black HS,et al., 2013, Suarez EC.,et al 2014, Watters JL, et al 2009, Gilbert R, et al 2012, Hu J,et al., 2014).

Sull'attività di prevenzione dello sviluppo tumorale antiossidante , antiradicali liberi, antitossico (Buring JE, et al., 1994, Clamon GH, et al., 1980, Connolly RM, et al., 2013, Den Hollander P, et al., 2013, Doldo E, et al., 2015, Helm CW, et al., 2013, Ianhez M, et al., 2013, Jeon YJ, et al., 2011, Kabat GC1, et al., 2012, Miyanishi K, et al., 2015, Jiang Q. et al., 2014, Mondul AM, et al., 2013, Siems W1, et al., 2009, Tanaka T, et al., 2012, Virtamo J, et al., 2014, Wang L, et al., 2014, Igielska-Kalwat J,. et al., 2015, Li G, et al., 2012).

Sulle proprietà differenzianti apoptoticche , citostatiche, antiproliferative: I retinoidi inibiscon la mutagenesi. attraverso un'azione pro-differenziante, mantengono "differenziate", le cellule sane, favoriscono la riconversione alla normalità e il ridifferenziano cellule che tendono a divenire "indifferenziate", neoplastiche o lo sono già. Anche l'alterazione del sistema ligando–recettore GF-TRK, e l'alterata risposta allo stimolo differenziante, sono efficacemente contrastati dai retinoidi (Arany I, et al., 2003, Basu M, et al., 2000, Chang J, et al., 2013, Constantinou C, et al., 2012, Cui Y, et al., 2007, Dalen H, et al., 2003, Dong LF, et al., 2008, Ginestier C, et al., 2009, Gudas LJ. et al., 2013, Lim SW, et al., 2014, Lu J, et al., 2013, Neuzil, et al., 2001, Onogi N, et al., 1998, Piedrafita FJ, et al., 1997, Voigt A, et al., 2000, Yang QJ, et al., 2012, Yin Y, et al., 2009, Wu XX, et al., 2009).

Sulle proprietà antiangiogeniche:I retinoidi inibiscono l'angiogenesi nei tessuti tumorali in sinergismo e interazione con gli altri componenti del MDB ,come Vitamine D, C, inibitori del GH e fattori di crescita GH dipendenti, agonisti dei recettori D2 (Malafa MP, et al., 2002, Inokuchi H, et al., 2003, Majewski S, et al., 1994, Miyazawa T, et al., 2004, Siveen KS, et al., 2014, Tang FY, et al., 2001).

Sulle proprietà antimetastatica, attraverso l'attivazione dell'adesività intercellulare e l'inibizione del passaggio delle cellule attraverso le barriere naturali di contenimento dell'invasività metastatica come l'EMC, di cui impediscono lisi e superamento (Adachi Y, et al., 2001, Lee HA, et al., 2014, Lim JY, Kim YS, Kim Y. et al., 2013, Lotan R. et al.,1991, Pham DN, et al., 2013, Siddikuzzaman, Grace VM., 2012, Siddikuzzaman, Manjamalai A, et al., 2012, Walder S, et al., 1997).

Sulle proprietà immunostimolanti dei retinoidi nell'immunità naturale e della risposta delle cellule NK,sul miglioramento della funzionalità di organi e tessuti con incremento del trofismo cellulare, particolarmente evidente a livello degli epiteli (Carratù MR, et al., 2012, Ding W, et al., 2013, Han RM, et al., 2014, Lo HM, et al., 2014, Pekmezci D. et al., 2011, Prabhala RH, et al., 1991)

"***Non esiste né esisterà alcun trattamento chemioterapico citotossico in grado di guarire un tumore solido, ma unicamente un Metodo, una multiterapia razionale e biologica, un complesso di sostanze sinergiche e fattorialmente interattive, singolarmente dotate di attività antitumorale atossica, che sequenzialmente o contemporaneamente agiscano centripetamente sulla miriade di reazioni biologiche della vita tumorale, riconducendo gradualmente alla normalità le reazioni vitali deviate dal cancro.*** "

BIBLIOGRAFIA

1. **113° vol. della Ciba Foundation Symposia.** Studies on the mechanism of retinoid-induced pattern duplications in the early chick limb bud: temporal and spatial aspects. J Cell Biol. 1985 November 1; 101(5): 1913–1920.
2. **Abe M1, Shibata K, Urata H, Sakata N, Katsuragi T.** 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.
3. **Adachi Y, Itoh F, Yamamoto H, Iku S, Matsuno K, Arimura Y, Imai K.** 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.
4. **Al-Malki AL, Moselhy SS.** Protective effect of vitamin E and epicatechin against nicotine-induced oxidative stress in rats.Toxicol Ind Health. 2013 Mar;29(2):202-8.See comment in PubMed Commons below.Cancer Res.
5. **Alizadeh F, Bolhassani A, Khavari A, Bathaie SZ, Naji T, Bidgoli SA**.Retinoids and their biological effects against cancer. Int Immunopharmacol. 2014 Jan;18(1):43-9.
6. **Álvarez R, Vaz B, Gronemeyer H, de Lera ÁR.** Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. Chem Rev. 2014 Jan 8;114(1):1-125.
7. **Angulo-Molina A, Reyes-Leyva J, López-Malo A, Hernández J.**The role of alpha tocopheryl succinate (α-TOS) as a potential anticancer agent.Nutr Cancer. 2014;66(2):167-76.
8. **Antony P, Freysz L, Horrocks LA, Farooqui AA.** Effect of retinoic acid on the Ca2+-independent phospholipase A2 in nuclei of LA-N-1 neuroblastoma cells. Neurochem Res. 2001 Jan;26(1):83-8.
9. **Arany I, Ember IA, Tyring SK.** 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.
10. **Arnold A, 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): 306-309.
11. **Baroni A, Paoletti I, Silvestri I, Buommino E, Carriero MV.** 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.

12. **Barroga EF, Kadosawa T, Okumura M, Fujinaga T.** Influence of vitamin D and retinoids on the induction of functional differentiation in vitro of canine osteosarcoma clonal cells. Vet J. 2000 Mar;159(2):186-93.
13. **Barthet M, et al.,** [Vitamins A and E in digestive cancers], Acad Sci III. 1989; 309(4): 101-104. French.
14. **Basu M, Banerjee A, Bhattacharya UK, Bishayee A, Chatterjee M.** Beta-carotene prolongs survival, decreases lipid peroxidation and enhances glutathione status in transplantable murine lymphoma. Phytomedicine. 2000 Apr;7(2):151-9.
15. **Black HS.**Hemoglobin. Interaction of ascorbic acid and tocopherol on beta-carotene modulated carcinogenesis. Arch Biochem Biophys. 2013 Nov 15;539(2):230-8.
16. **Brun PJ, Yang KJ, Lee SA, Yuen JJ, Blaner WS.** Retinoids: Potent regulators of metabolism.Biofactors. 2013 Mar-Apr;39(2):151-63.
17. **Buring JE, et al.,** The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention trial of vitamin E and beta-carotene: the beginning of the answers, Ann Epidemiol, 1994 Jan; 4(1): 75.
18. **Carratù MR, Marasco C, Mangialardi G, Vacca A.** Retinoids: novel immunomodulators and tumour-suppressive agents?Br J Pharmacol. 2012 Oct;167(3):483-92.
19. **Carystinos GD, Alaoui-Jamali MA, Phipps J, Yen L, Batist G.** 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.
20. **Chambaut-Guérin AM1**. Effects of retinoic acid and tumor necrosis factor alpha on GL-15 glioblastoma cells.Neuroreport. 2000 Feb 7;11(2):389-93.
21. **Chang J, Thangamani S, Kim MH, Ulrich B, Morris SM Jr, Kim CH.** Retinoic acid promotes the development of Arg1-expressing dendritic cells for the regulation of T-cell differentiation.Eur J Immunol. 2013 Apr;43(4):967-78.
22. **Chen MC, Hsu SL, Lin H, Yang TY.** Retinoic acid and cancer treatment.Biomedicine (Taipei). 2014;4:22. Epub 2014 Nov 28.
23. **Chou HK, Chen SL, Hsu CT, Chao YC, Tsao YP.** 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.
24. **Clamon GH,** Retinoids for the prevention of epithelial cancers: current status and future potential, Med Pedriatr Oncol 1980; 8(2): 177-185. Review.
25. **Connolly RM, Nguyen NK, Sukumar S.** Molecular pathways: current role and future directions of the retinoic acid pathway in cancerprevention and treatment. Clin Cancer Res. 2013 Apr 1;19(7):1651-9.
26. **Constantinou C, Neophytou CM, Vraka P, Hyatt JA, Papas KA, Constantinou AI.**Induction of DNA damage and caspase-independent programmed cell death by vitamin E.Nutr Cancer. 2012;64(1):136-52.
27. **Cui Y, Lu Z, Bai L, Shi Z, Zhao WE, Zhao B.** beta-Carotene induces apoptosis and up-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and reactive oxygen species production in MCF-7 cancer cells. Eur J Cancer. 2007 Nov;43(17):2590-601. Epub 2007 Oct 1.

28. **Dalen H, Neuzil J.** Alpha-tocopheryl succinate sensitises a T lymphoma cell line to TRAIL-induced apoptosis by suppressing NF-kappaB activation. Br J Cancer. 2003 Jan 13;88(1):153-8.
29. **Das BC, Thapa P, Karki R, Das S, Mahapatra S, Liu TC, Torregroza I, Wallace DP, Kambhampati S, Van Veldhuizen P, Verma A, Ray SK, Evans T.** Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. Bioorg Med Chem. 2014 Jan 15;22(2):673-83.
30. **Dawson MI, Xia Z** The retinoid X receptors and their ligands.. Biochim Biophys Acta. 2012 Jan;1821(1):21-56.
31. **Den Hollander P, Savage MI, Brown PH.** Targeted therapy for breast cancer prevention. Front Oncol. 2013 Sep 23;3:250.
32. **Di Bella G, Colori B, Mascia F.** The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 55 cases of lymphomas. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(8):773-81.
33. **Di Bella G, Colori B.** The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 23 tumours of the head and neck. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(3):249-56.
34. **Di Bella G, Mascia F, Colori B.** The Di Bella Method (DBM) in the treatment of prostate cancer: a preliminary retrospective study of 16 patients and a review of the literature. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(6):523-8.
35. **Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L.** Melatonin anticancer effects: review. Int J Mol Sci. 2013 Jan 24;14(2):2410-30
36. **Di Bella G, Mascia F, Ricchi A, Colori B.** Evaluation of the safety and efficacy of the first-line treatment with somatostatin combined with melatonin, retinoids, vitamin D3, and low doses of cyclophosphamide in 20 cases of breast cancer: a preliminary report. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(7):660-8.
37. **Di Bella G.** " Il Metodo Di Bella " Mattioli Editore 3° Edizione 2005

Di Bella G. The Di Bella Method (DBM). Neuro Endocrinol Lett. 2010;31 Suppl 1:1-42. Review.

38. **Di Bella G.** The Di Bella Method (DBM)..Neuro Endocrinol Lett. 2010;31 Suppl 1:1-42.
39. Di Bella G.The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(6):751-62.
40. **Di Bella L et al.** Perspectives in Pineal functions. Progress in Brain Research, vol.52, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1979.
41. **Di Bella L et al.,** Melatonina dalla ricerca agli interventi – Atti del convegno – Reggio Calabria 23/01/97
42. **Di Bella L, Gualano L.** Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. Neuro Endocrinol Lett. 2006; 27(4): 425-432.
43. **Di Bella L.** "Cancro: siamo sulla strada giusta?" Travel factory, 1998
44. **Di Masi A, Leboffe L, De Marinis E, Pagano F, Cicconi L, Rochette-Egly C, Lo-Coco F, Ascenzi P, Nervi C.** Retinoic acid receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy.Mol Aspects Med. 2015 Feb;41:1-115.
45. **Ding W, Shimada H, Li L, Mittal R, Zhang X, Shudo K, He Q, Prasadarao NV, Wu L.** Retinoid agonist Am80-enhanced neutrophil bactericidal activity arising from granulopoiesis in vitro and in a neutropenic mouse model. Blood. 2013 Feb 7;121(6):996-1007. Epub 2012 Dec 13.

46. **Doldo E, Costanza G, Agostinelli S, Tarquini C, Ferlosio A, Arcuri G, Passeri D, Scioli MG, Orlandi A.** Vitamin A, Cancer Treatment and Prevention: The New Role of Cellular Retinol Binding Proteins. Biomed Res Int. 2015;2015:624627. Epub 2015 Mar 24. Review.
47. **Dong LF, Low P, Dyason JC, Wang XF, Prochazka L, Witting PK, Freeman R, Swettenham E, Valis K, Liu J, Zobalova R, Turanek J, Spitz DR, Domann FE, Scheffler IE, Ralph SJ, Neuzil J.** Alpa-tocopheryl succinate induces apoptosis by targeting ubiquinone-binding sites in mitochondrial respiratory complex II. Oncogene. 2008 Jul 17;27(31):4324-35. Epub 2008 Mar 31.
48. **Dufner-Beattie J, Lemons RS, Thorburn A.** Retinoic acid-in- duced expression of autotaxin in N-myc-amplified neuroblas- toma cells. Mol Carcinog. 2001 Apr;30(4):181–9.
49. **Elangovan S, Hsieh TC, Wu JM.** Growth inhibition of human MDA-mB-231 breast cancer cells by delta-tocotrienol is associated with loss of cyclin D1/CDK4 expression and accompanying changes in the state of phosphorylation of the retinoblastoma tumor suppressor gene product. Anticancer Res. 2008 Sep-Oct;28(5A):2641-7.
50. **Elattar TM, Virji AS.** Biphasic action of vitamin E on the growth of human oral squamous carcinoma cells. Anticancer Res. 1999 Jan-Feb;19(1A):365-8.
51. Eroglu A, Harrison EH. Carotenoid metabolism in mammals, including man: formation, occurrence, and function of apocarotenoids. J Lipid Res. 2013 Jul;54(7):1719-30.
52. **Eroglu A, Hruszkewycz DP, dela Sena C, Narayanasamy S, Riedl KM, Kopec RE, Schwartz SJ, Curley RW Jr, Harrison EH.** Naturally occurring eccentric cleavage products of provitamin A β-carotene function as antagonists of retinoic acid receptors. J Biol Chem. 2012 May 4;287(19):15886-95.
53. Ewees MG, Abdelghany TM, Abdel-Aziz AA, Abdel-Bakky MS. Naunyn Schmiedebergs. All-trans retinoic acid mitigates methotrexate-induced liver injury in rats; relevance of retinoic acid signaling pathway.Arch Pharmacol. 2015 May 14.
54. **Fariss MW, Fortuna MB, Everett CK, Smith JD, Trent DF, Djuric Z.** 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. 1994 Jul 1;54(13):3346-51.
55. **Flajollet S, Staels B, Lefebvre P.** Retinoids and nuclear retinoid receptors in white and brown adipose tissues: physiopathologic aspects. Horm Mol Biol Clin Investig. 2013 Aug;14(3):75-86.
56. **Franke AA, Morrison CM, Custer LJ, Li X, Lai JF.**Simultaneous analysis of circulating 25-hydroxy-vitamin D3, 25-hydroxy-vitamin D2, retinol, tocopherols, carotenoids, and oxidized and reduced coenzyme Q10 by high performance liquid chromatography with photo diode-array detection using C18 and C30 columns alone or in combination.J Chromatogr A. 2013 Aug 2;1301:1-9.
57. **Frei B, Lawson S.** Vitamin C and cancer revisited. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 12;105(32):11037-8.
58. **Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, Donovan J, Hamdy F, Neal DE, Lane JA, Martin RM.** Associations of circulating retinol, vitamin E, and 1,25-dihydroxyvitamin D with prostate cancerdiagnosis, stage, and grade.Cancer Causes Control. 2012 Nov;23(11):1865-73.
59. **Ginestier C, Wicinski J, Cervera N.** Retinoid signaling regulates breast cancer stem cell differentiation. Cell Cycle. 2009 Oct 15; 8(20): 3297–302.

60. **Goodman D.S., Huang, H.S., Kanai, M. and Shiratori, T.,** The enzymatic conversion of all-trans β-carotene into retinal in J. Biol. Chem., vol. 242, 1967, pp. 3543–3554.
61. **Gudas LJ.**Retinoids induce stem cell differentiation via epigenetic changes.Semin Cell Dev Biol. 2013 Dec;24(10-12):701-5.
62. **Han RM, Cheng H, Feng R, Li DD, Lai W, Zhang JP, Skibsted LH.** β-Carotene As a Lipophilic Scavenger of Nitric Oxide. J Phys Chem B. 2014 Oct 9;118(40):11659-66.
63. **Hassan IB1, Hagberg H, Sundström C.**Immunophenotype of hairy-cell leukemia. Eur J Haematol. 1990 Sep;45(3):172-6.
64. **Heisler T, Towfigh S, Simon N, Liu C, McFadden DW.** Peptide YY augments gross inhibition by vitamin E succinate of human pancreatic cancer cell growth. J Surg Res. 2000 Jan;88(1):23-5.
65. **Helm CW, Lorenz DJ, Meyer NJ, Rising WW, Wulff JL.** Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD003296. Retinoids for preventing the progression of cervical intra-epithelial neoplasia.
66. **Hennekens CH,** Vitamin A analogues in cancer chemoprevention, Important Adv Oncol. 1986; 23-35. Review.
67. **Hinds TS, et al.,** Carotenoids and retinoids: a review of research, clinical, and public health applications, J Clin Pharmacol. 1997 Jul; 37(7): 551-558. Review. Leukaemia, Hamatol Bluttransfus. 1989; 32: 86-96.
68. **Hu J, Qi Q, Zhang Y.** Comparative research for the dietary pattern of patients with esophageal cancer at different developing stages and the daily intake of vitamin A, E and β-carotene. Pak J Pharm Sci. 2014 Jul;27(4 Suppl):1093-8.
69. **Ianhez M, Fleury LF Jr, Miot HA, Bagatin E.** Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis.An Bras Dermatol. 2013 Jul-Aug;88(4):585-93.
70. **Igielska-Kalwat J, Gościańska J, Nowak I.** Carotenoids as natural antioxidants. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015 Apr 7;69:418-28. Review. Polish.
71. Induction of apoptosis in human breast cancer cells by tocopherols and tocotrienols. Nutr Cancer. 1999;33(1):26-32.
72. **Inokuchi H, Hirokane H, Tsuzuki T, Nakagawa K, Igarashi M, Miyazawa T.** Anti-angiogenic activity of tocotrienol.Biosci Biotechnol Biochem. 2003 Jul;67(7):1623-7.
73. **Israel L, et al.,** [Vitamin A and cancer], Pathos Biol (Paris). 1980 Apr; 28(4):253-259. Review. French.
74. **Israel K, Yu W, Sanders BG, Kline K.** Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis. Nutr Cancer. 2000;36(1):90-100.
75. **Jeon YJ, Myung SK, Lee EH, Kim Y, Chang YJ, Ju W, Cho HJ, Seo HG, Huh BY.** Effects of beta-carotene supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials.Nutr Cancer. 2011 Nov;63(8):1196-207.
76. **Jiang Q.** Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. Free Radic Biol Med. 2014 Jul;72:76-90.
77. **Jiang M, Zhu K, Grenet J, Lahti JM.** Retinoic acid induces cas- pase-8 transcription via phospho-CREB and increases apop- totic responses to death stimuliin neuroblastoma cells. Bio- chim Biophys Acta. 2008 Jun; 1783(6): 1055–67.

78. **Kabat GC1, Kim MY, Sarto GE, Shikany JM, Rohan TE.** Repeated measurements of serum carotenoid, retinol and tocopherol levels in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. Eur J Clin Nutr. 2012 May;66(5):549-54. Epub 2011 Dec 14.
79. **Kelloff GJ, et al.,** New agents for cancer chemoprevention, J Cell Biochem Suppl. 1996; 26: 1-28. Review
80. **Kim SH1, Kim MK, Yu HS, Kim HS, Park IS, Park HG, KangUG, Kim YS**.Electroconvulsive seizure increases phosphorylation of PKC substrates, including GAP-43, MARCKS, and neurogranin, in rat brain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Feb 1;34(1):115-21.
81. **Kini AR, Peterson LA, Tallman MS, Lingen MW.** 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.
82. **Khuri FR, Kim ES, Lee JJ.** The impact of smoking status, dis-ease stage, and index tumor site on second primary tumor in-cidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 Aug; 10(8): 823–9.
83. **Launoy G, Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M, Faivre J.** Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. Int J Cancer. 1998 Mar 30;76(1):7-12.
84. **Lee HA, Lim JY, Kim Y, Jung CH, Yoo SH, Kim Y.** β-Carotene inhibits neuroblastoma cell invasion and metastasis in vitro and in vivo by decreasing level of hypoxia-inducible factor-1α..J Nutr Biochem. 2014 Jun;25(6):655-64.
85. **Lee LT, Schally AV, Liebow C.** Dephosphorylation of cancer pro- tein by tyrosine phosphatases in response to analogs of lutein- izing hormone-releasing hormone and somatostatin. Antican- cer Res. 2008 Sep–Oct; 28(5A): 2599–605.
86. **Leuenberger M.** The reaction mechanism of the enzyme-catalysed central cleavage of β-carotene to retinal in Angew. G Chem., vol. 40, 2001, pp. 2614–2616., Engeloch-Jarret, C. and Woggon, W.D.,
87. **Li G, Lee MJ, Liu AB, Yang Z, Lin Y, Shih WJ, Yang CS.** The antioxidant and anti-inflammatory activities of tocopherols are independent of Nrf2 in mice.Free Radic Biol Med. 2012 Apr 1;52(7):1151-8.
88. **Liede KE, Alfthan G, Hietanen JHP, Haukka JK, Saxen LM, Heinonen OP.** 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):872-876.
89. **Lim JY, Kim YS, Kim Y.** β-carotene Regulates the Murine Liver Microenvironment of a Metastatic Neuroblastoma. J Cancer Prev. 2013 Dec;18(4):337-45.
90. **Lim SW, Loh HS, Ting KN, Bradshaw TD, Zeenathul NA.**Cytotoxicity and apoptotic activities of alpha-, gamma- and delta-tocotrienol isomers on human cancer cells.BMC Complement Altern Med. 2014 Dec 6;14:469.
91. **Ling MT, Luk SU, Al-Ejeh F, Khanna KK.** Tocotrienol as a potential anticancer agent.Carcinogenesis. 2012 Feb;33(2):233-9.

92. **Lippman SM, Meyskens FL Jr**. Vitamin A derivatives in the prevention and treatment of human cancer. J Am Coll Nutr. 1988 Aug;7(4):269-84. Review
93. **Lo HM, Wang SW, Chen CL, Wu PH, Wu WB.** Effects of all-trans retinoic acid, retinol, and β-carotene on murine macrophage activity. Food Funct. 2014 Jan;5(1):140-8.
94. **Long MD, Sucheston-Campbell LE, Campbell MJ.** Vitamin D receptor and RXR in the post-genomic era. J Cell Physiol. 2015 Apr;230(4):758-66.
95. **Lotan R,et al.,** Retinoids as modulators of tumor cells invasion and metastasis, Semin Cancer Biol, 1991 Jun, 2(3): 197-208. Review.
96. **Lu J, Zhang F, Yuan Y, Ding C, Zhang L, Li Q.**All-trans retinoic acid upregulates the expression of p53 via Axin and inhibits the proliferation of glioma cells.Oncol Rep. 2013 Jun;29(6):2269-74.
97. **Lu J, Moochhala S, Kaur C, Ling E.** Changes in apoptosis-related protein (p53, Bax, Bcl-2 and Fos) expression with DNA fragmentation in the central nervous system in rats after closed head injury. Neurosci Lett. 2000 Aug 25;290(2):89-92.
98. **Lubin JH, Virtamo J, Weinstein SJ, Albanes D.** Cigarette smoking and cancer: intensity patterns in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study in Finnish men. Am J Epidemiol. 2008 Apr 15;167(8):970-5.
99. **Majewski S, 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): 81-85.
100. **Malafa MP, Fokum FD, Smith L, Louis A.** Inhibition of angiogenesis and promotion of melanoma dormancy by vitamin E succinate. Ann Surg Oncol. 2002 Dec;9(10):1023-32.
101. **Malafa MP, Neitzel LT.** Vitamin E succinate promotes breast cancer tumor dormancy. J Surg Res. 2000 Sep;93(1):163-70.
102. **Margheri M1, Pacini N, Tani A, Nosi D, Squecco R, Dama A, Masala E, Francini F, Zecchi-Orlandini S, Formigli L.** Combined effects of melatonin and all-trans retinoic acid and somatostatin on breast cancer cell proliferation and death: molecular basis for the anticancer effect of these molecules. Eur J Pharmacol. 2012 Apr 15;681(1-3):34-43. Epub 2012 Feb 21.
103. **McLaren DS, Kraemer K.** Retinoids and carotenoids in general medicine.World Rev Nutr Diet. 2012;103:137-47. Epub 2012 Aug 27. Review.
104. **Mettlin C.** Epidemiologic studies on vitamin A and cancer, Adv Nutr Res. 1984; 6: 47-65. Review.
105. **Miyanishi K, Hoki T, Tanaka S, Kato J.** Prevention of hepatocellular carcinoma: Focusing on antioxidant therapy.World J Hepatol. 2015 Mar 27;7(3):593-9.
106. **Miyazawa T, Tsuzuki T, Nakagawa K, Igarashi M.** Antiangiogenic potency of vitamin E. Ann N Y Acad Sci. 2004 Dec;1031:401-4.
107. **Mondul AM, Sampson JN, Moore SC, Weinstein SJ, Evans AM, Karoly ED, Virtamo J, Albanes D.** Metabolomic profile of response to supplementation with β-carotene in the Alpha-Tocopherol, Beta-CaroteneCancer Prevention Study. Am J Clin Nutr. 2013 Aug;98(2):488-93.
108. **Moon RC.** Vitamin A, retinoids and breast cancer. Adv Exp Med Biol. 1994;364:101-7. Review.
109. **Nesaretnam K.** Multitargeted therapy of cancer by tocotrienols. Cancer Lett. 2008 Oct 8;269(2):388-95.

110. **Neuzil J, Zhao M, Ostermann G, Sticha M, Gellert N, Weber C, Eaton JW, Brunk UT.** Alpha-tocopheryl succinate, an agent with in vivo anti-tumour activity, induces apoptosis by causing lysosomal instability. Biochem J. 2002 Mar 15;362(Pt 3):709-15.
111. **Neuzil, Weber T, Terman A, Weber C, Brunk UT.** Vitamin E analogues as inducers of apoptosis: implications for their potential antineoplastic role. Redox Rep. 2001;6(3):143-51. Review.
112. **Norsa A, Martino V.**Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in advanced non-small-cell lung cancer patients with low performance status. Cancer Biother Radiopharm. 2006 Feb;21(1):68-73.
113. **Norsa A, Martino V.** Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in chemotherapy-pretreated patients with advanced lung adenocarcinoma and low performance status. Cancer Biother Radiopharm. 2007 Feb;22(1):50-5.
114. **Odeleye OE, Eskelson CD, Mufti SI, Watson RR.**Vitamin E inhibition of lipid peroxidation and ethanol-mediated promotion of esophageal tumorigenesis. Nutr Cancer. 1992;17(3):223-34.
115. **Onogi N, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Fukutomi Y, Mori-waki H, Muto Y, et al.** Antiproliferative effect of carotenoids on human colon cancer cells without conversion to retinoic acid. Nutr Cancer. 1998; 32(1): 20–24.
116. **Papadimitrakopoulou VA, Lee JJ, William WN Jr, Martin JW, Thomas M, Kim ES, Khuri FR, Shin DM, Feng L, Hong WK, Lippman SM.** Randomized trial of 13-cis retinoic acid compared with retinyl palmitate with or without beta-carotene in oral premalignancy.J Clin Oncol. 2009 Feb 1;27(4):599-604. Epub 2008 Dec 15.
117. **Pekmezci D.**Vitamin E and immunity.Vitam Horm. 2011;86:179-215
118. **Pham DN, Leclerc D, Lévesque N, Deng L, Rozen R.** β,β-carotene 15,15'-monooxygenase and its substrate β-carotene modulate migration and invasion in colorectal carcinoma cells. Am J Clin Nutr. 2013 Aug;98(2):413-22.
119. **Piedrafita FJ, Pfahl M.** Retinoid-induced apoptosis and Sp1 cleavage occur independently of transcription and require cas- pase activation. Mol Cell Biol. 1997; 17(11): 6348–58.
120. **Pozzi V, et al.,** [Clinical use of vitamin A and E in gynecology], Acta Vitaminol Enzymol. 1985; 7 Suppl: 79-83. Italian.
121. **Prabhala RH, et al.,** The effects of 13-cis-retinoic acid and beta-carotene on cellular immunity in humans, Cancer, 1991 Mar 15, 67(6): 1556-1560.
122. **Prasad KN, Cohrs RJ, Sharma OK.** 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. 1990 Nov;68(11):1250-5.
123. **Prasad KN, Kumar B, Yan XD, Hanson AJ, Cole WC.** Alpha-tocopheryl succinate, the most effective form of vitamin E for adjuvant cancer treatment: a review.J Am Coll Nutr. 2003 Apr;22(2):108-17. Review
124. **Prasad KN, Kumar R.** Effect of individual and multiple antioxidant vitamins on growth and morphology of human nontumorigenic and tumorigenic parotid acinar cells in culture. Nutr Cancer. 1996;26(1):11-9.
125. **Prasad KN1, Hernandez C, Edwards-Prasad J, Nelson J, Borus T, Robinson WA.** 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. 1994;22(3):233-45.

126. **Reboul E .** Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. Nutrients. 2013 Sep 12;5(9):3563-81.
127. **Redlich CA, et al.,** Vitamin A chemoprevention of lung cancer. A short-term biomarker study, Adv Exp Med Biol. 1995; 375: 17-29. Review.
128. Ripoll EA, Rama BN, Webber MM. Vitamin E enhances the chemotherapeutic effects of adriamycin on human prostatic carcinoma cells in vitro. J Urol. 1986 Aug;136(2):529-31.
129. **Rose AT, McFadden DW.** Alpha-tocopherol succinate inhibits growth of gastric cancer cells in vitro. J Surg Res. 2001 Jan;95(1):19-22.
130. **Samet JM, et al.,** Lung cancer risk and vitamin A consumption in New Mexico, Am Rev Respir Dis. 1985 Feb; 131(2): 196-202
131. **Sarna S, Kumar A, Bhola RK.** alpha-Tocopherol enhances tumour growth inhibition by cis-dichlorodiammine platinum (II).Braz J Med Biol Res. 2000 Aug;33(8):929-36.
132. **Sha J, Pan J, Ping P, Xuan H, Li D, Bo J, Liu D, Huang Y.** Synergistic effect and mechanism of vitamin A and vitamin D on inducing apoptosis of prostatecancer cells.Mol Biol Rep. 2013 Apr;40(4):2763-8
133. S**himizu S, Yasui C, Kawasaki H, Tsuchiya K.** Dramatic efficacy of oral aromatic retinoid in long-standing hypertrophic lupus erythematosus. Acta Derm Venereol. 2004;84(6):491-2. No abstract available.
134. **Shklar G, Schwartz JL.**Vitamin E inhibits experimental carcinogenesis and tumour angiogenesis. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1996 Mar;32B(2):114-9.
135. **Siddikuzzaman, Grace VM.** Inhibition of metastatic lung cancer in C57BL/6 mice by liposome encapsulated all trans retinoic acid (ATRA).Int Immunopharmacol. 2012 Dec;14(4):570-9.
136. **Siddikuzzaman, Manjamalai A, Berlin Grace VM.** Chemoprotective effect of all-trans retinoic acid (ATRA) on oxidative stress and lung metastasis induced by, benzo(a)pyrene. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2012 Apr;34(2):317-25.
137. **Siems W1, Salerno C, Crifò C, Sommerburg O, Wiswedel I.** Beta-carotene degradation products - formation, toxicity and prevention of toxicity. Forum Nutr. 2009;61:75-86. Epub 2009 Apr 7.
138. **Siveen KS, Ahn KS, Ong TH, Shanmugam MK, Li F, Yap WN, Kumar AP, Fong CW, Tergaonkar V, Hui KM, Sethi G.** Y-tocotrienol inhibits angiogenesis-dependent growth of human hepatocellular carcinoma through abrogation of AKT/mTOR pathway in an orthotopic mouse model. Oncotarget. 2014 Apr 15;5(7):1897-911.
139. **Smith TAD,** Carotenoids and cancer: prevention and potential therapy, British Journal of Biomedical Science, Dec 1998; 55(4): 268-275.
140. **Sommer A, Vyas KS.** A global clinical view on vitamin A and carotenoids.Am J Clin Nutr. 2012 Nov;96(5):1204S-6S.
141. **Song JI, Lango MN, Hwang JD, Drenning SD, Zeng Q, Lamph WW, Grandis JR.** Abrogation of transforming growth factor-alpha/epidermal growth factor receptor autocrine signaling by an RXR-selective retinoid (LGD1069, Targretin) in head and neck cancer cell lines. Cancer Res. 2001 Aug 1;61(15):5919-25.
142. **Suarez EC, Schramm-Sapyta NL.** Race differences in the relation of vitamins A, C, E, and β-carotene to metabolic and inflammatory biomarkers.Nutr Res. 2014 Jan;34(1):1-10.

143. Takada N, Isogai E, Kawamoto T, Nakanishi H, Todo S, Nakagawara A. Retinoic acid-induced apoptosis of the CHP134 neuroblastoma cell line is associated with nuclear accumulation of p53 and is rescued by the GDNF/Ret signal. Med Pediatr Oncol. 2001 Jan;36(1):122-6.

144. **Takahashi N, Iwahori A, Breitman TR, Fukui.** Tunicamycin in combination with retinoic acid synergistically inhibits cell growth while decreasing palmitoylation and enhancing retinoylation of proteins in the human breast cancer cell line MCF-7. T.Oncol Res. 1997;9(10):527-33.

145. **Tanaka T, Shnimizu M, Moriwaki H.** Molecules. 2012 Mar 14;17(3):3202-42. Cancer chemoprevention by carotenoids.

146. **Tang FY, Meydani M.** Green tea catechins and vitamin E inhibit angiogenesis of human microvascular endothelial cells through suppression of IL-8 production. Nutr Cancer. 2001;41(1-2):119-25.

147. **Thiberville L, et al.,** Vitamin A derivatives and prevention of bronchial cancers, Rev Mal Respir. 1996; 13(2); 193-195. Review. French.

148. **Todisco M** Chronic lymphocytic leukemia: long-lasting remission with combination of cyclophosphamide, somatostatin, bromocriptine, retinoids, melatonin, and ACTH..Cancer Biother Radiopharm. 2009 Jun;24(3):353-5.

149. **Todisco M, Casaccia P, Rossi N.** 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.

150. **Turley JM, Funakoshi S, Ruscetti FW, Kasper J, Murphy WJ, Longo DL, Birchenall-Roberts MC.** 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. 1995 Jun;6(6):655-63.

151. **Urvalek A, Laursen KB, Gudas LJ.**The roles of retinoic acid and retinoic acid receptors in inducing epigenetic changes.Subcell Biochem. 2014;70:129-49.

152. **Vilanova N, Solans C.** Vitamin A Palmitate-β-cyclodextrin inclusion complexes: characterization, protection and emulsification properties. Food Chem. 2015 May 15;175:529-35.

153. **Virtamo J, Taylor PR, Kontto J, Männistö S, Utriainen M, Weinstein SJ, Huttunen J, Albanes D.** Effects of α-tocopherol and β-carotene supplementation on cancer incidence and mortality: 18-year postintervention follow-up of the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study.Int J Cancer. 2014 Jul 1;135(1):178-85.

154. **Voigt A, Hartmann P, Zintl F.** Differentiation, proliferation and adhesion of human neuroblastoma cells after treatment with retinoic acid. Cell Adhes Commun. 2000 May;7(5):423-40.

155. **Wald** "The visual function of the vitamins A." G.Vitam Horm. 1960;18:417-30.

156. **Walder S, et al.,** All-trans retinoic acid and interferon-apha-2a in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the uterine cervix: clinical and pharmacokinetic studies. New York Gynecologic Oncology Group, Cancer. 1997 Apr 15; 79(8):1574-1580.

157. **Wang L, Li B1, Pan MX2, Mo XF3, Chen YM1, Zhang CX1.** Specific carotenoid intake is inversely associated with the risk of breast cancer among Chinese women.Br J Nutr. 2014 May;111(9):1686-95. Epub 2014 Feb 6.

158. **Watters JL1, Gail MH, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D.** Associations between alpha-tocopherol, beta-carotene, and retinol and prostate cancer survival. Cancer Res. 2009 May 1;69(9):3833-41. Apr 21.
159. **Wu XX, Kakehi Y, Jin XH,** Induction of apoptosis in human renal cell carcinoma cells by vitamin E succinate in caspase-indepen-dent manner. Urology. 2009 Jan; 73(1): 193–9.
160. **Wu K, Li Y, Zhao Y, Shan YJ, Xia W, Yu WP, Zhao L.** Roles of Fas signaling pathway in vitamin E succinate-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells. World J Gastroenterol. 2002 Dec;8(6):982-6.
161. **Yamamoto Y, Zolfaghari R, Ross AC**. Regulation of CYP26 (cytochrome P450RAI) mRNA expression and retinoic acid metabolism by retinoids and dietary vitamin A in liver of mice and rats..FASEB J. 2000 Oct;14(13):2119-27.
162. **Yang QJ, Zhou LY, Mu YQ, Zhou QX, Luo JY, Cheng L, Deng ZL, He TC, Haydon RC, He BC.** All-trans retinoic acid inhibits tumor growth of human osteosarcoma by activating Smad signaling-induced osteogenic differentiation.Int J Oncol. 2012 Jul;41(1):153-60. Epub 2012 Apr 3.
163. **Yin Y, Ni J, Chen M.** RRR-alpha-vitamin E succinate potentiates the antitumor effect of calcitriol in prostate cancer without overt side effects. Clin Cancer Res. 2009 Jan 1; 15(1): 190–200.
164. **Yu A, Somasundar P, Balsubramaniam A, Rose AT, Vona-Davis L, McFadden DW.** Vitamin E and the Y4 agonist BA-129 decrease prostate cancer growth and production of vascular endothelial growth factor. J Surg Res. 2002 Jun 1;105(1):65-8.
165. Yu W, Simmons-Menchaca M, Gapor A, Sanders BG, Kline K.
166. **Yu W1, Sanders BG, Kline K.** RRR-alpha-tocopheryl succinate inhibits EL4 thymic lymphoma cell growth by inducing apoptosis and DNA synthesis arrest. Nutr Cancer. 1997;27(1):92-101.
167. **Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z.** Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis.Gynecol Oncol. 2012 Feb;124(2):366-73. Epub 2011 Oct 15. Review.
168. **Zhang Y, Ni J, Messing EM, Chang E, Yang CR, Yeh S.** 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. 2002 May 28;99(11):7408-13.
169. **Zhong M, Kawaguchi R, Ter-Stepanian M, Kassai M, Sun H.**Vitamin A transport and the transmembrane pore in the cell-surface receptor for plasma retinol binding protein.PLoS One. 2013 Nov 1;8(11):e73838.