

Il Metodo Di Bella: Evidenze scientifiche Conferme cliniche

**Nella prevenzione e terapia
del cancro**

**Venerdì 1 Dicembre 2017
Padova**



Prof. Luigi Di Bella

**Marco Travaglio - "Così hanno truffato Di Bella
con sballate e farmaci scaduti
Repubblica 7/09/2000**



I. Premesse.

Il 23/12/97 il comunicato stampa N° 267 del Ministero della Sanità, firmato dal Ministro Rosy Bindi recitava:

“Considerata l'esistenza del cosiddetto Metodo Di Bella per il trattamento di varie patologie oncologiche, considerati i pareri che su detto metodo sono stati resi dalla Commissione oncologica nazionale in data 5 febbraio 1996, dalla commissione unica del farmaco in data 8 gennaio 1997, nonché il comunicato del Comitato di Presidenza del Consiglio superiore di sanità in data 16 luglio 1997 e il parere dell'assemblea Generale del Consiglio stesso in data 19 dicembre 1997. Rilevato che da tutti gli organismi suddetti è stata affermata la mancanza di fondamento scientifico documentato del metodo Di Bella e quindi l'insuscettibilità del medesimo all'impiego sistematico negli ammalati di tutti i tipi di tumore...”

Risponde a verità quanto affermato in tono perentorio, sprezzante, quasi intimidatorio, dalle massime autorità e commissioni sanitarie italiane? È proprio vero che la letteratura medico scientifica mondiale, alla fine del 1997, non comprendesse alcun articolo scientifico che comprovasse l'azione antitumorale dei farmaci componenti il MDB? Non vi erano pertanto pubblicazioni relative all'azione antitumorale di questi farmaci?

Una ricerca eseguita su singoli farmaci componenti il MDB, fino a tutto il 1997, incrociando i farmaci con la parola “Cancer”, e limitando la ricerca agli studi eseguiti sull'uomo sulla massima banca dati bio-medica (Med-line), che raccoglie gli *abstracts* delle più autorevoli riviste scientifiche, **ha evidenziato settemilaquaranta (7040) pubblicazioni sui principi terapeutici costituenti l'MDB.**

Melatonina:	0318
Retinoidi:	1582
Vitamina E:	0819
Bromocriptina:	1504
Somatostatina:	2817

Totale:	7040

Queste 7040 pubblicazioni per il Ministero della Sanità e le massime autorità e Commissioni sanitarie nazionali significavano: “...mancanza di fondamento scientifico documentato del metodo Di Bella e quindi l'insuscettibilità del medesimo all'impiego sistematico negli ammalati di tutti i tipi di tumore...”.

9. Furono somministrati farmaci scaduti a 1048 pazienti, come da verbale dei NAS riportato:

COMANDO CARABINIERI PER LA SANITA'
N.A.S. DI FIRENZE

C.A.P. 50144 - Viale Belfiore, 45/47
Tel. 055/333676-351899 (fax)

Nr. 6356/7-10 "P" di Prot.llo

OGGETTO: Indagine relativa al multitrattamento "Di BELLA"

ALLA PROCURA DELLA REPUBBLICA

PRESSO LA PRETURA CIRCONDARIALE DI MILANO - TRENTO - PADOVA - PORDENONE - GENOVA -
AOSTA - TORINO - FORLI' - LUCCA - AREZZO - LIVORNO - PISTOIA - GROSSETO - ROMA - CHIETI
- CAGLIARI - NUORO - ANCONA - CAMPOBASSO - NAPOLI - SALERNO - AVELLINO - CASERTA -
BENEVENTO - POTENZA.

e, per conoscenza:

PRESSO LA PRETURA CIRCONDARIALE DI FIRENZE.

Personale di questo Nucleo, nel corso degli accertamenti svolti sulla multiterapia "DI BELLA", veniva in possesso di una corrispondenza tra l'Istituto Superiore di Sanità e il Complesso Ospedaliero - San Giovanni Addolorata di Roma, con la quale quest'ultimo presidio chiedeva informazioni sulla validità delle preparazioni contenenti retinoidi e melatonina, preparate dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ed impiegate nella sperimentazione "MDB" (Metodo Di Bella).

A tale quesito (1), in data 7 Ottobre 1998, l'Istituto Superiore di Sanità rispondeva con nota n. 36467/chf.22 (2) facendo presente che dagli studi intrapresi sulla stabilità

della "soluzione ai retinoidi" è risultato che campioni integri, conservati nelle condizioni specificate in etichetta, non presentavano apprezzabile degradazione dei componenti per un periodo di tre mesi.

Dall'accertamento eseguito invece su analoghi campioni, ma aperti e richiusi più volte ad intervalli di tempo stabiliti, non presentavano degradazione significativa dei componenti per un periodo di venti giorni, (tempo necessario per il consumo dell'intero contenuto del flacone).

È evidente che il termine massimo, rispettivamente di tre mesi per i flaconi integri e venti giorni, per quelli aperti e richiusi, è riconducibile alla validità accertata delle "soluzioni ai retinoidi", preparata e dispensata, poiché tali confezioni, in origine, non indicavano e non indicano sia il periodo entro il quale lo sciroppo doveva e deve essere somministrato, sia le avvertenze per il paziente (quale consumatore) circa l'efficacia del farmaco assunto, in relazione al numero di volte in cui il paziente o chi per lui proceda o abbia proceduto all'apertura e chiusura del flacone.

Un primo accertamento eseguito sulle "soluzioni ai retinoidi", distribuite presso l'Istituto Regina Elena di Roma, ha permesso di verificare che 330 flaconi di "SOLUZIONE AI RETINOIDI", di seguito * meglio elencati, sono stati distribuiti e quindi somministrati a pazienti appartenenti alla sperimentazione MDB, dopo il periodo massimo di tre mesi e quindi verosimilmente senza possederne l'eventuale efficacia terapeutica:

Lotto 17/39 - **Preparato** 9.3.98 - Inviato 22.4.98-Distribuito 27.6.98 - **96** Flaconi
Lotto 17/311 - **Preparato** 12.3.98 - Inviato 5.5.98 - Distribuito 16.7.98 - 7 Flaconi
Lotto 17/312 - **Preparato** 16.3.98 - Inviato 5.5.98 - **Distribuito 15.7.98;** 154 **Flaconi**
Lotto 17/315 - Preparato 18.3.98 - Inviato 1.6.98 - Distribuito 23.7.98 - 73 Flaconi

totale 330.

Volendo considerare che quanto accertato in Roma presso l'Istituto Regina Elena fosse solo un caso isolato, in data 27 novembre 1998, i relazionanti si recavano presso l'Unità Operativa della Farmacia dell'Ospedale di Arezzo, già "capofila" per la Toscana nella distribuzione dei farmaci appartenenti alla sperimentazione MDB, allo scopo di verificare le modalità di arrivo e distribuzione della "soluzione ai retinoidi".

La verifica, eseguita alla presenza del responsabile Dott. BELOTTI Giancarlo e della sua collaboratrice Dottoressa ALTAVILLA Mearini, permetteva di accertare che anche presso tale nosocomio era avvenuta una non corretta distribuzione dei galenici in argomento. Infatti, risultavano giacenti e pronti per la distribuzione, ancora due flaconi di soluzione ai retinoidi, appartenenti al lotto 17/3 18, preparati nell'aprile del 1998, quindi da considerarsi imperfetti. Comunque non era possibile risalire a quali pazienti

fossero stati destinati perché, come nel caso dell'Istituto Regina Elena di Roma, la movimentazione delle soluzioni ai retinoidi, è stata approntata in modo approssimativo e comunque senza tenere conto a quale paziente fosse destinata.

Alla luce di quanto sopra ed appearing sempre più forte il sospetto che "tale fenomeno" si fosse manifestato nei numerosi CENTRI individuati per la sperimentazione MDB su tutto il territorio nazionale, in data 30.11.1998 i sottoscritti si recavano presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze ed avuta la presenza del Vice Direttore di Stabilimento, Dott. LALLI, in assenza del Colonnello MUZZI, ottenevano un elenco dettagliato (3) relativo alle spedizioni delle soluzioni ai retinoidi, contenente anche i dati riferiti al numero di lotto, all'esatta data di preparazione (comprensiva del giorno), aggiornato al 30 novembre 1998. Questo si rendeva indispensabile per poter meglio riscontrare i dati di preparazione, spedizione ed inizio utilizzo delle soluzioni ai retinoidi.

Dall'attento esame degli elenchi è emerso un dato preoccupante se non addirittura sconcertante. 1048 flaconi di **"soluzioni ai retinoidi" sono stati distribuiti** dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze a 28 Centri dei 60 della Sperimentazione MDB, oltre il termine massimo di TRE MESI, come stabilito dall'Istituto Superiore di Sanità.

Ciò verosimilmente **comporta che 1048 pazienti abbiano assunto, per un periodo** oscillante tra i venti **e trenta giorni** (tale periodo varia dalla prescrizione medica in relazione alla patologia), **un farmaco potenzialmente imperfetto e** non più possedente le caratteristiche terapeutiche iniziali, senza escludere che **la degradazione e scomposizione dei principi attivi**, possa produrre effetti collaterali gravi **specialmente in soggetti sofferenti patologie neoplastiche.**

III. Rassegna dei fattori invalidanti della sperimentazione:

1. I criteri di arruolamento erano assolutamente antitetici ai postulati basilari del MDB, come chiaramente riscontrabile dall'esame dei verbali delle sedute in commissione oncologica, in cui il prof. Di Bella ribadiva in forma evidente e inequivocabile l'assoluta incompatibilità del MDB con la chemio, per il suo effetto deleterio, che rappresenta una netta controindicazione per i danni spesso irreversibili che causa a quel terreno biologico su dove agire l'MDB.
2. Malgrado le indicazioni scritte direttamente in Commissione Oncologica su ricetta autografa dal Prof. Di Bella e lasciate al Ministero, furono somministrati solo quattro dei sette farmaci essenziali del modulo fisso del MDB, (Mancavano la ciclofosfamide, il diidrotachisterolo, l'acido ascorbico), e non vi era nessun componente del modulo variabile.

3. Nella grande maggioranza dei casi **non era previsto l'uso essenziale e irrinunciabile della somministrazione temporizzata**, (Vedi verbale allegato), reso necessario dalla brevissima emivita della somatostatina, che oscilla dai pochi minuti del tetradecapeptide (somatostatina a 14 amminoacidi), ai 90 minuti dell' octapeptide (somatostatina a otto amminoacidi). **Pertanto l'efficacia, l'azione del farmaco, veniva praticamente vanificata da un'attività terapeutica decisamente limitata nel tempo, rispetto alla somministrazione temporizzata. L'inattivazione della risposta terapeutica era aggravata da sintomi gastrointestinali esaltati dalla somministrazione rapida e irrazionale della somatostatina e addebitati poi dagli sperimentatori a tossicità del MDB. Per cui sia la grave compromissione della risposta terapeutica della somatostatina, che gli effetti tossici, attribuiti con grande enfasi al MDB, sono chiara ed esclusiva responsabilità di errori degli sperimentatori.**

4. Alla prima riunione all'ISS vidi tra i gli sperimentatori chiamati a verificare il MDB, personaggi che si erano pubblicamente espressi sull'informazione radiotelevisiva e giornalistica in termini talmente negativi da rappresentare un'autentica diffamazione, nei confronti del MDB e del prof. Di Bella. Anche molti componenti del gruppo di oncologi stranieri chiamati a giudicare il MDB, erano stati scelti tra quelli notoriamente più prevenuti e ostili al prof. Di Bella. È regola ovvia e conosciuta, che gli sperimentatori siano rigorosamente tenuti alla massima imparzialità, e riservatezza, e debbano firmare che il loro giudizio non è inquinato o condizionato da conflitti d'interesse economici, o ideologici. Molti sperimentatori pertanto, anche pubblicamente, manifestarono la loro avversione e ostilità con toni spesso arroganti e offensivi, come tanti hanno potuto constatare seguendo le numerose trasmissioni televisive sull'argomento. **La loro imparzialità, equilibrio e serenità di giudizio è paragonabile a quella di un giudice, che dopo aver pubblicamente offeso e oltraggiato un imputato, sia chiamato a giudicarlo.** Allego questi significativi e pertinenti articoli, a testimonianza che anche all'estero viene avvertita una sempre maggiore e urgente necessità di perseguire la liberazione della scienza e della pratica medica da ogni condizionamento politico-finanziario.



DNA

 = Adenina

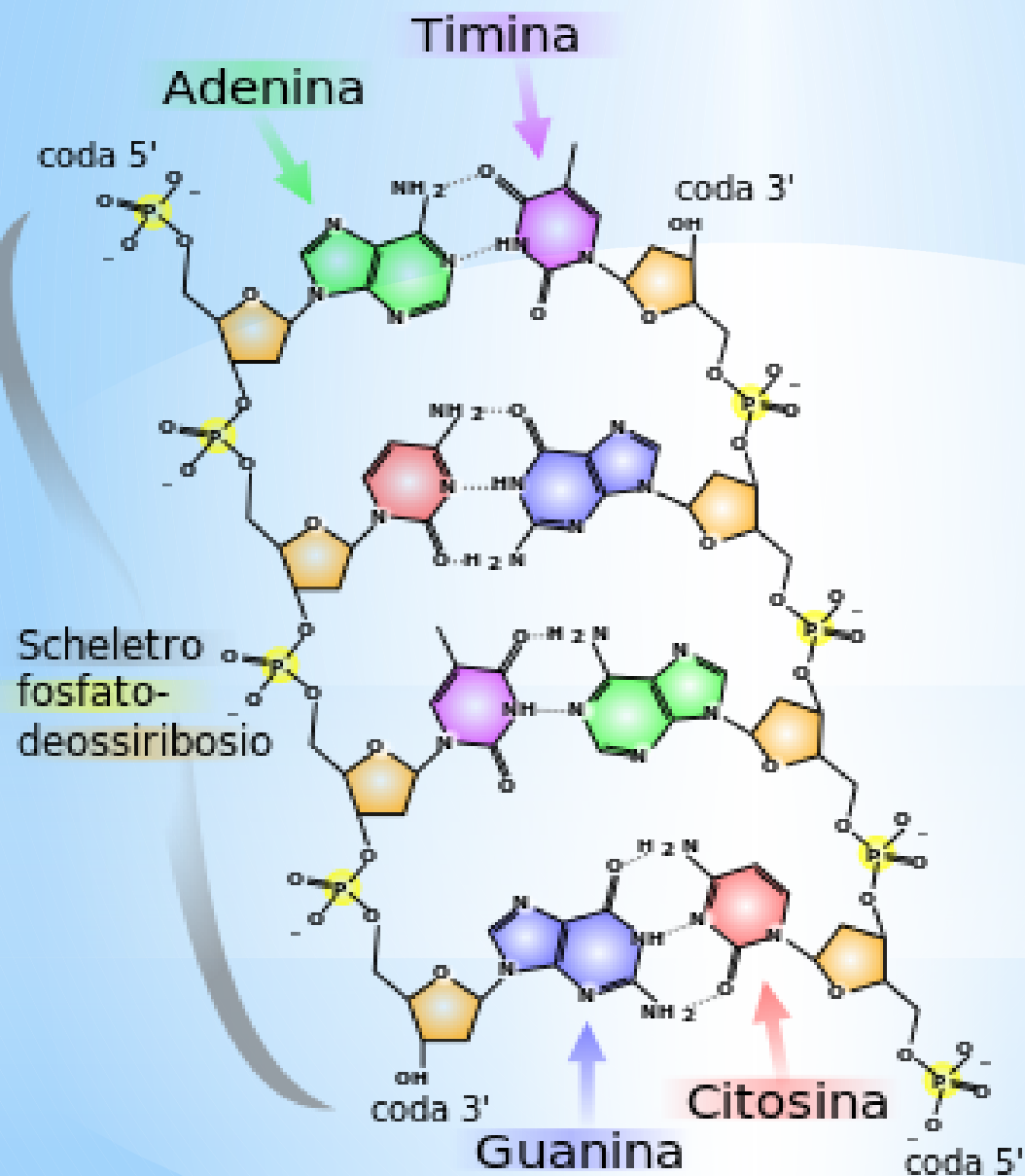
 = Timina

 = Citosina

 = Guanina

 = Struttura laterale
(gruppo fosfato
e 2-deossiribosio)

DNA, punto critico della cancerogenesi di origine chimica e fisica



mutazione cellulare neoplastica

La cellula tumorale dalla sua origine e nella progressione segue il programma dell'evoluzione naturale : mutazione → selezione . Seleziona e trattiene vantaggi evolutivi superando ogni blocco. E' il sistema battezzato da Radman SOS ereditato dai batteri , che consente sia ai batteri che alle cellule tumorali, di superare ogni evento avverso selezionando per mutazioni la resistenza, riparando ogni danno al DNA.

Nell'evoluzione ad organismi pluricellulari superiori SOS è stato silenziato dal sistema LEX-A , repressore trascrizionale , disattivato dal sistema REC-A contestualmente all'involuzione neoplastica di una cellula .

Radman M. , Israel L. , Lambert G.

Nella cellula sana i geni del sistema SOS sono repressi dalla sequenza dei geni del sistema LEX-A. Nella cellula tumorale un regolatore positivo REC-A attiva il sistema SOS , dando avvio all'acquisizione da parte della cellula tumorale di una continua e crescente serie di vantaggi evolutivi: incremento della resistenza , capacità di ricompattare il DNA , incremento della velocità di replicazione, produzione di tossine , inattivazione del sistema immunitario , produzione di enzimi proteolitici con cui supera ogni barriera di contenimento , inattivazione di tutti i meccanismi di adesione e ancoraggio cellulare acquisendo mobilità e capacità metastatica.

Componenti del MDB inibenti le mutazioni con effetto citostatico mediante reazioni di metilazione e acetilazione :

molecole silenzianti le sequenze dei geni SOS e repressori trascrizionali : **retinoidi, vit. E, D3, melatonina , condroitinsolfato, folati, S Adenoil Metionina (SAM) .**

In sinergismo con molecole decompattanti il DNA: **ac. Valproico e/o butirrato monosodico.**

Basic Life Sci. 1975, 5A: 355-67 **Radman M.**

SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis.

Ann Med Interne (Paris), 1996; 147(6):387-8 **Israel L.**

Cancer as a survival program of individual cells inherited from prokaryotes, conserved but repressed in cells from higher organisms and unveiled by environmental aggressions.

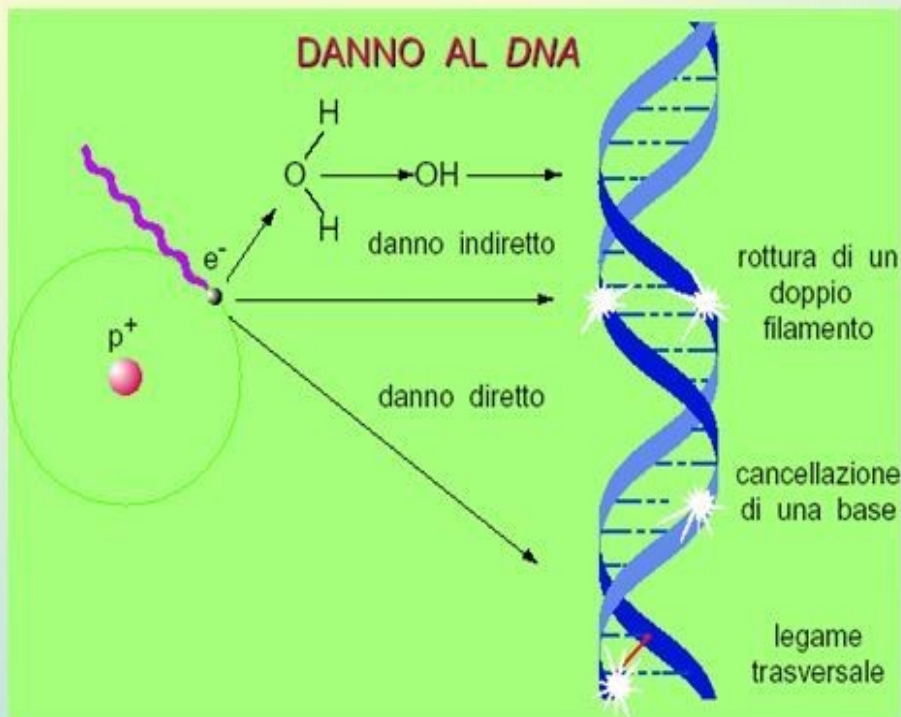
J Theor Biol. 1996 Feb 21; 178 (4) : 375-80 **Israel L.**

Tumour progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms?

Nat. Rev. Cancer 2011 May; 11 (5) :375-82 **Lambert G et al.**

An analogy between the evolution of drug resistance in bacterial communities and malignant tissues.

Danno al DNA



- **Evento fisico:**

Radiazioni x , γ , UV o particelle cariche di alta energia ionizzano la materia biologica cedendo energia
 $\rightarrow [Dose = \Delta E / \Delta m]$.

- **Evento radiochimico:**

Formazione di radicali liberi

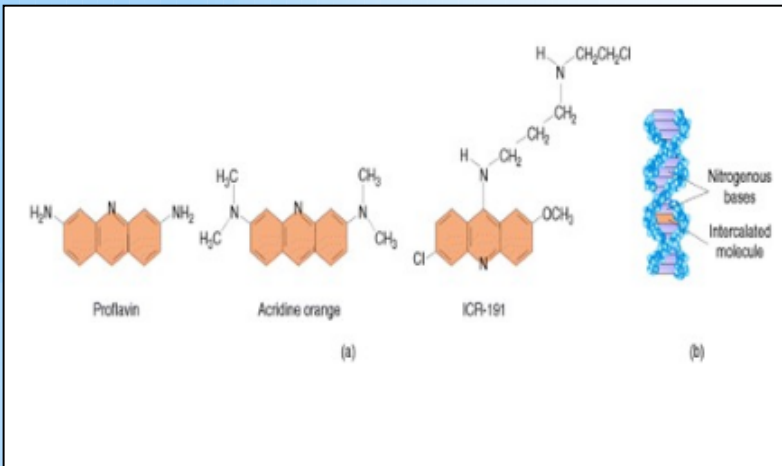
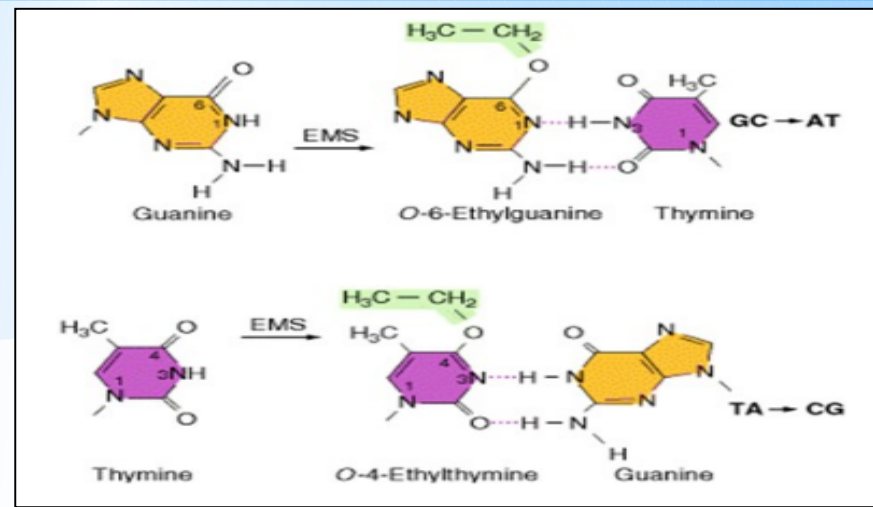
- **Evento biologico:**

Danno a carico di molecole biologicamente importanti come acidi nucleici, membrane, etc.

Danni al DNA

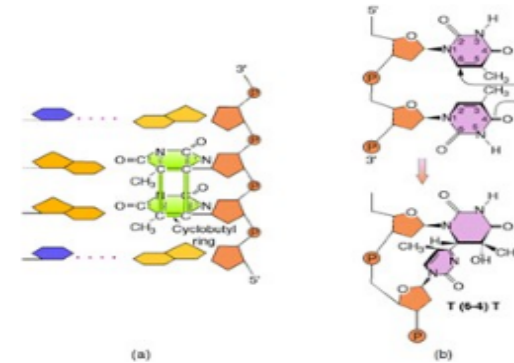
Agenti
alchilanti

Agenti
intercalanti



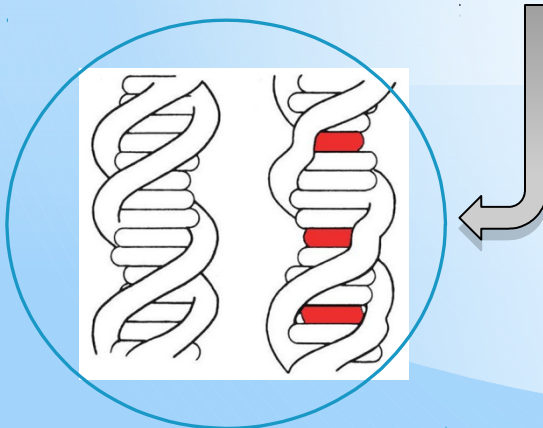
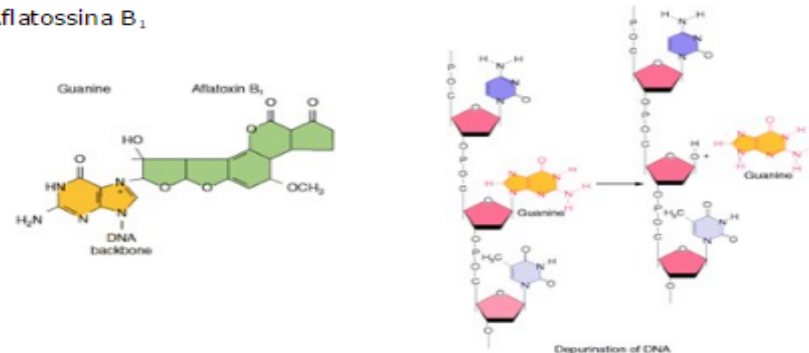
RADIAZIONI UV e FOTODIMERIZZAZIONE

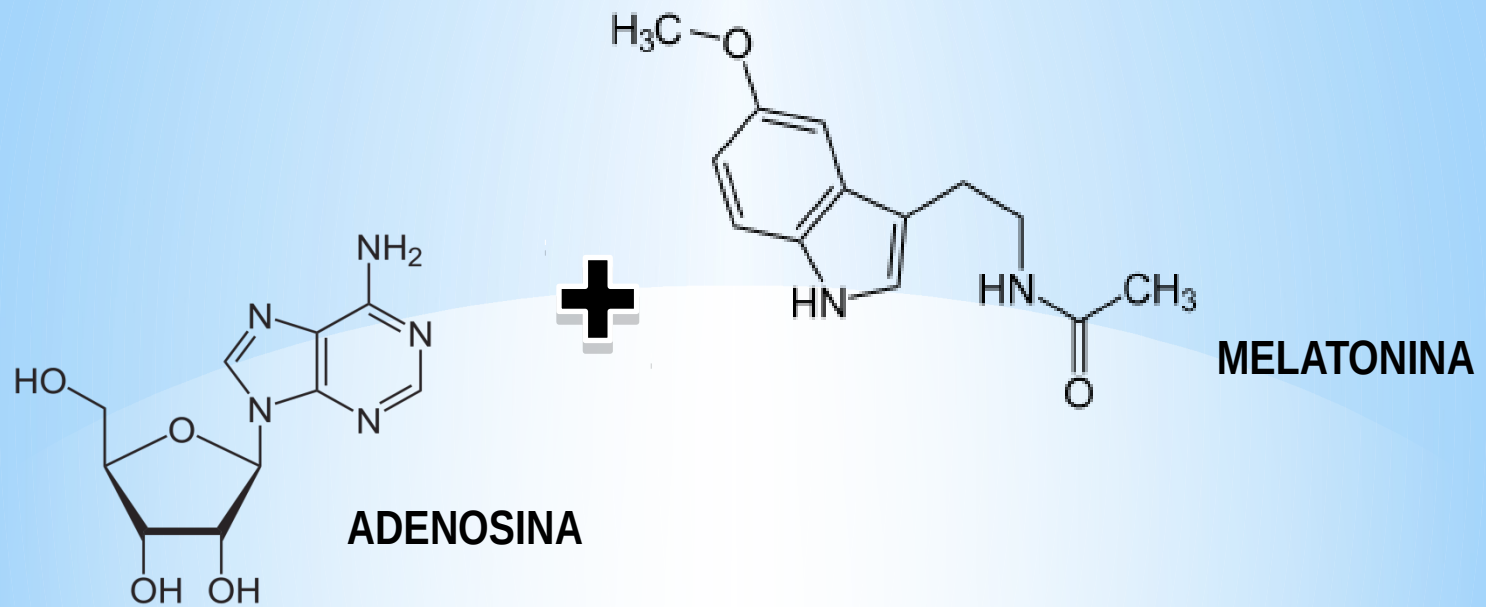
Formazione di fotodimeri pirimidinici



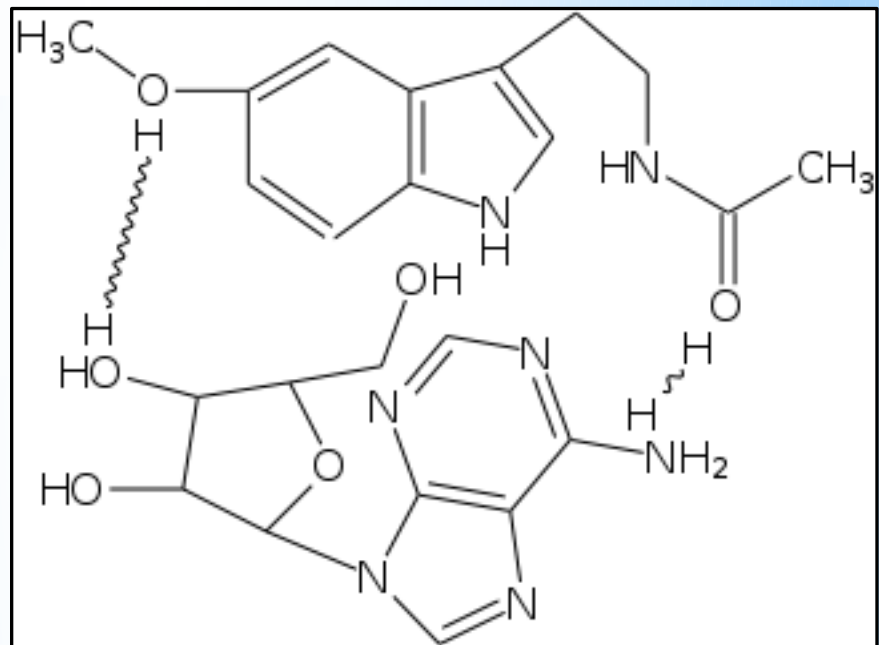
DEPURINAZIONE

Aflatossina B₁

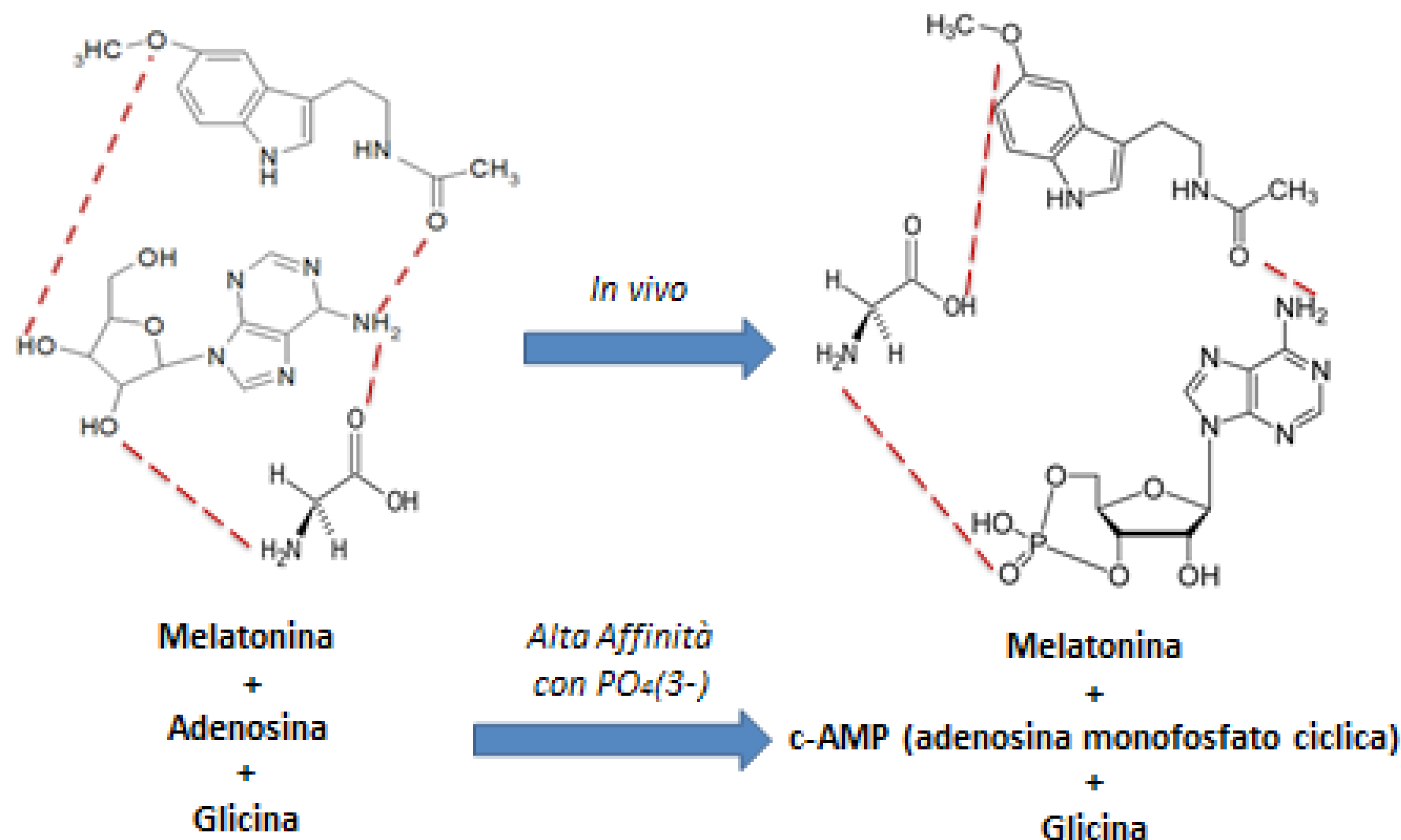




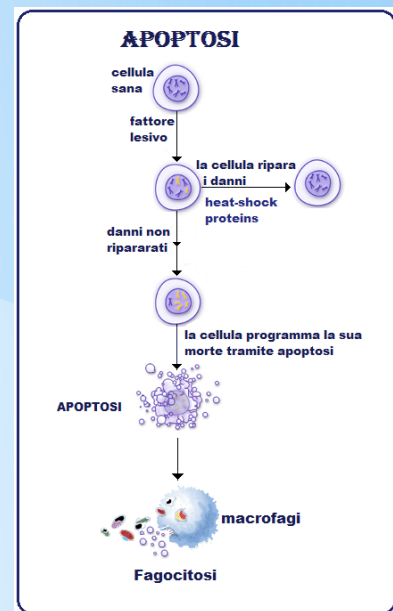
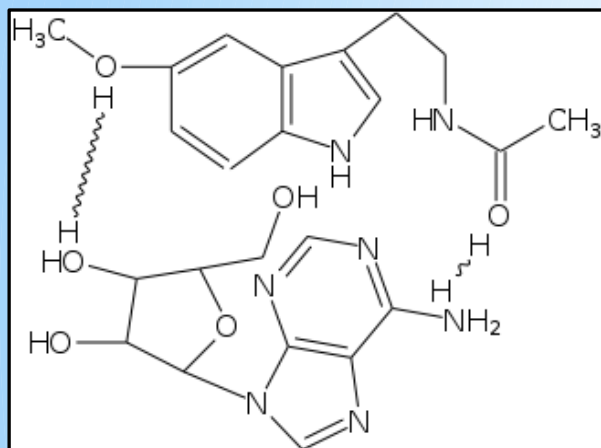
**MELATONINA CONIUGATA CON
ADENOSINA**



Ruolo primario della MLT :Disposizione ubiquitaria degli esteri fosforici di AMP, ADP, ATP.

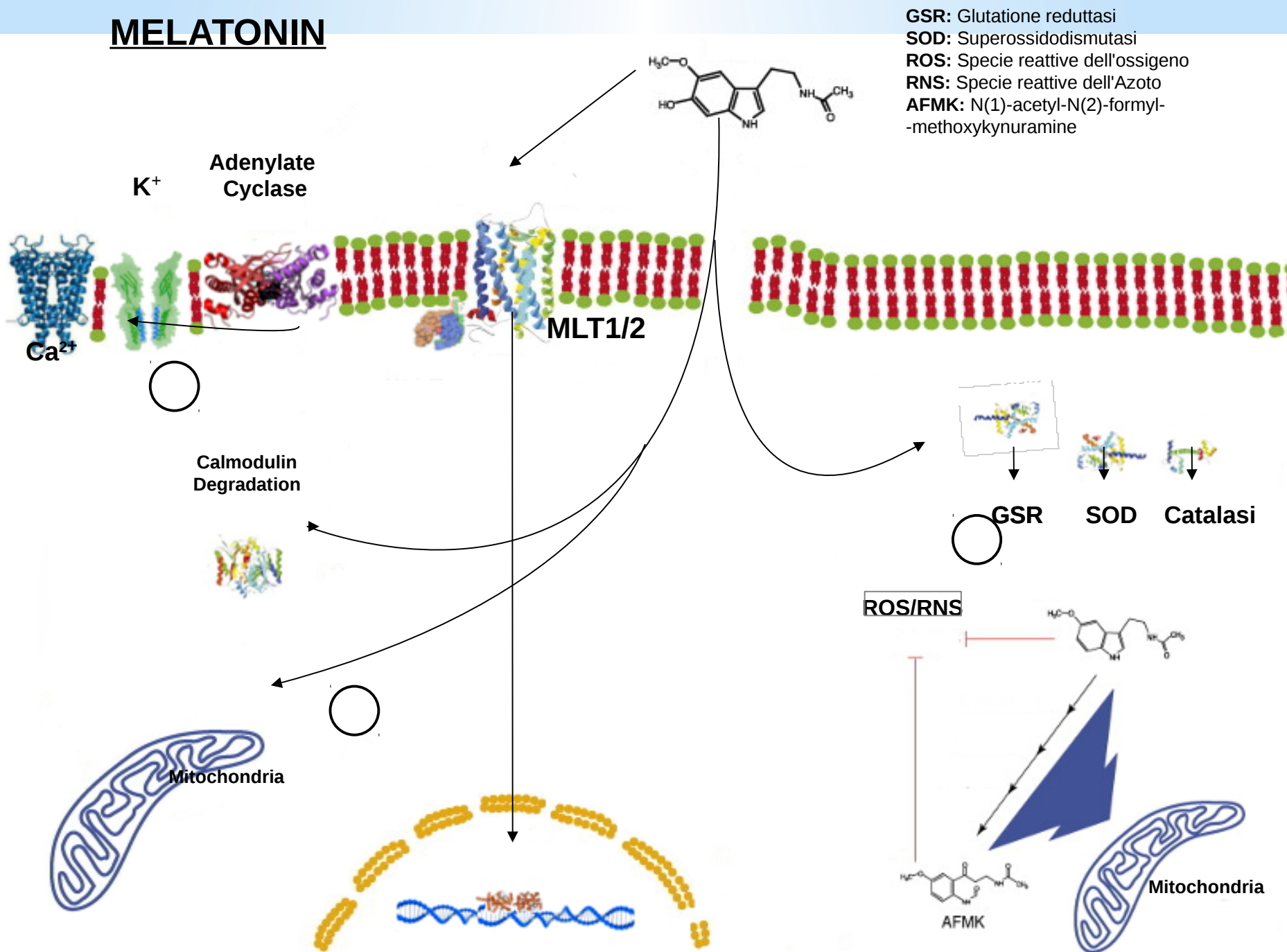


3 x

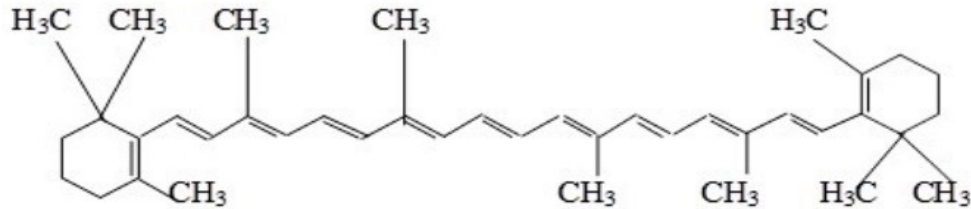


Il legame dell' Adenosina alla Melatonina, aumenta l'affinità di quest'ultima per il gruppo Fosfato-deossiribosio; inoltre, la sovrapposizione spaziale di 3 molecole di melatonina permette la formazione di molecole di ATP ($3 \text{ AMP} \rightarrow \text{ATP}$) che nelle cellule tumorali avvia l'Apoptosi

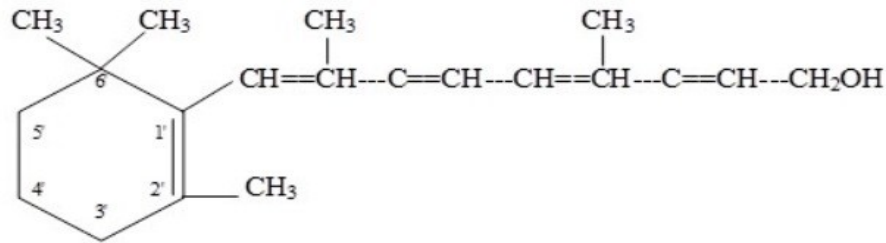
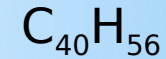
MELATONIN



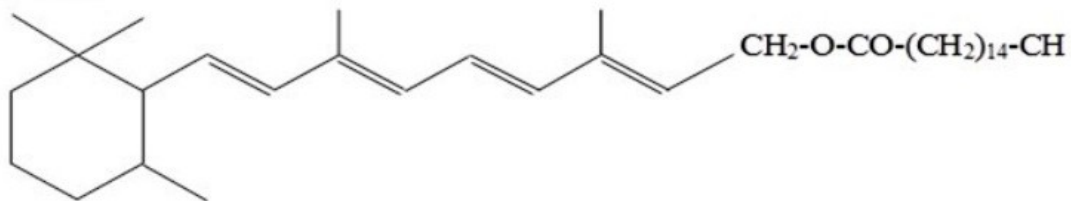
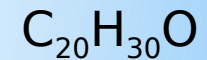
RETINOID ACID



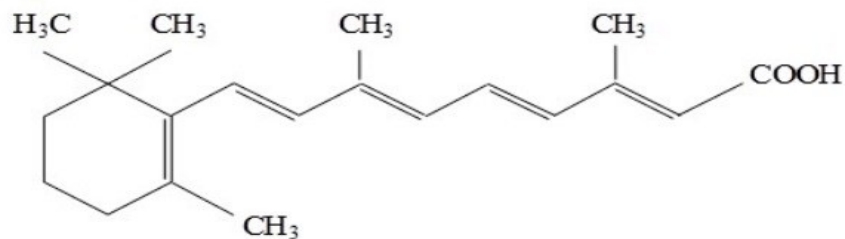
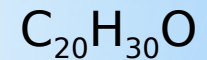
Betacarotene



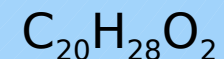
**Vitamina A o Retinolo
o Axeroftolo**



Retinolo palmitato

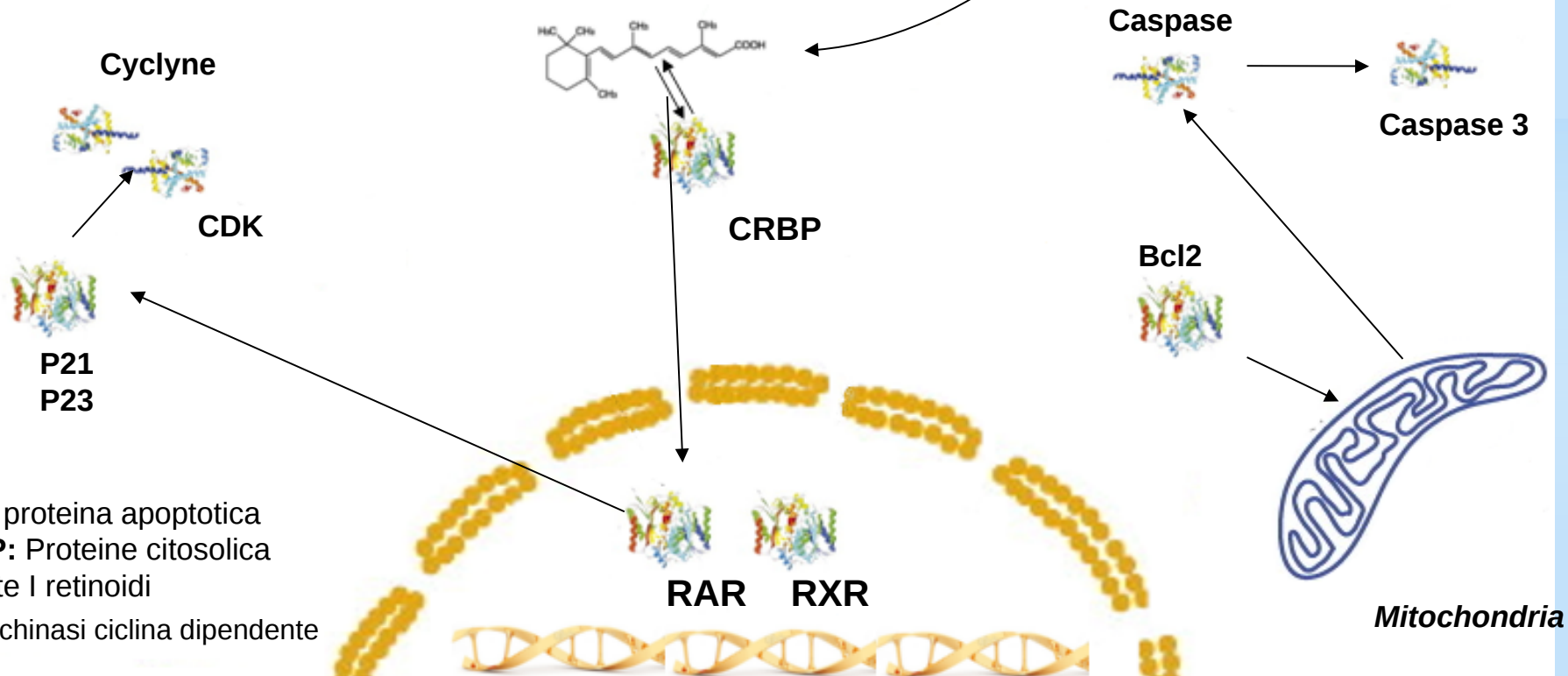
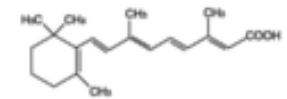
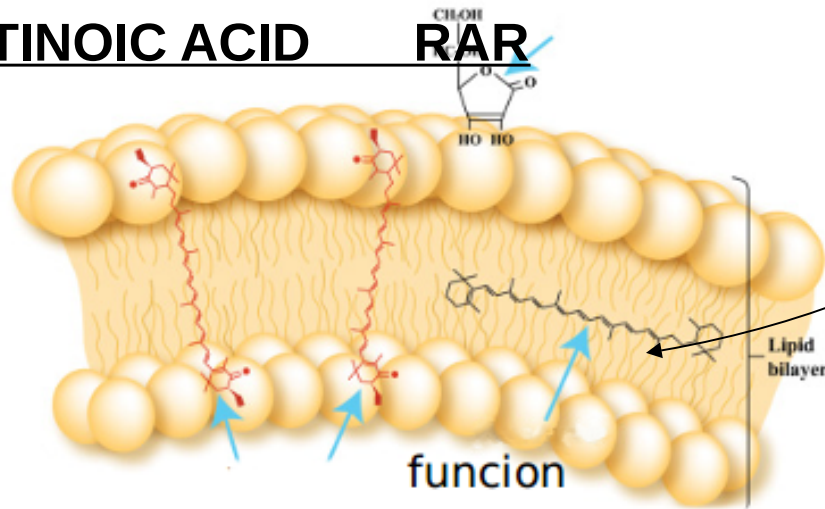


**Acido trans-
retinoico:**

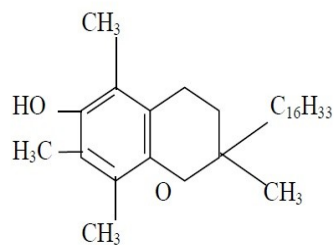


ALL TRANS RETINOIC ACID

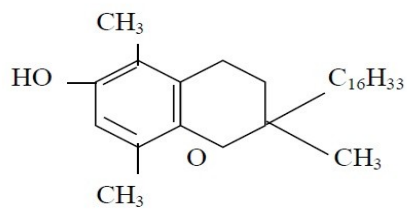
RAR



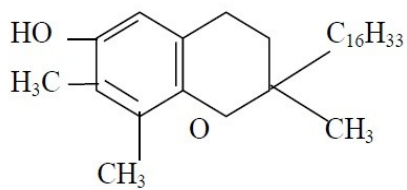
Bcl2: proteina apoptotica
CRBP: Proteine citosolica
 legante I retinoidi
CDK: chinasi ciclina dipendente



α

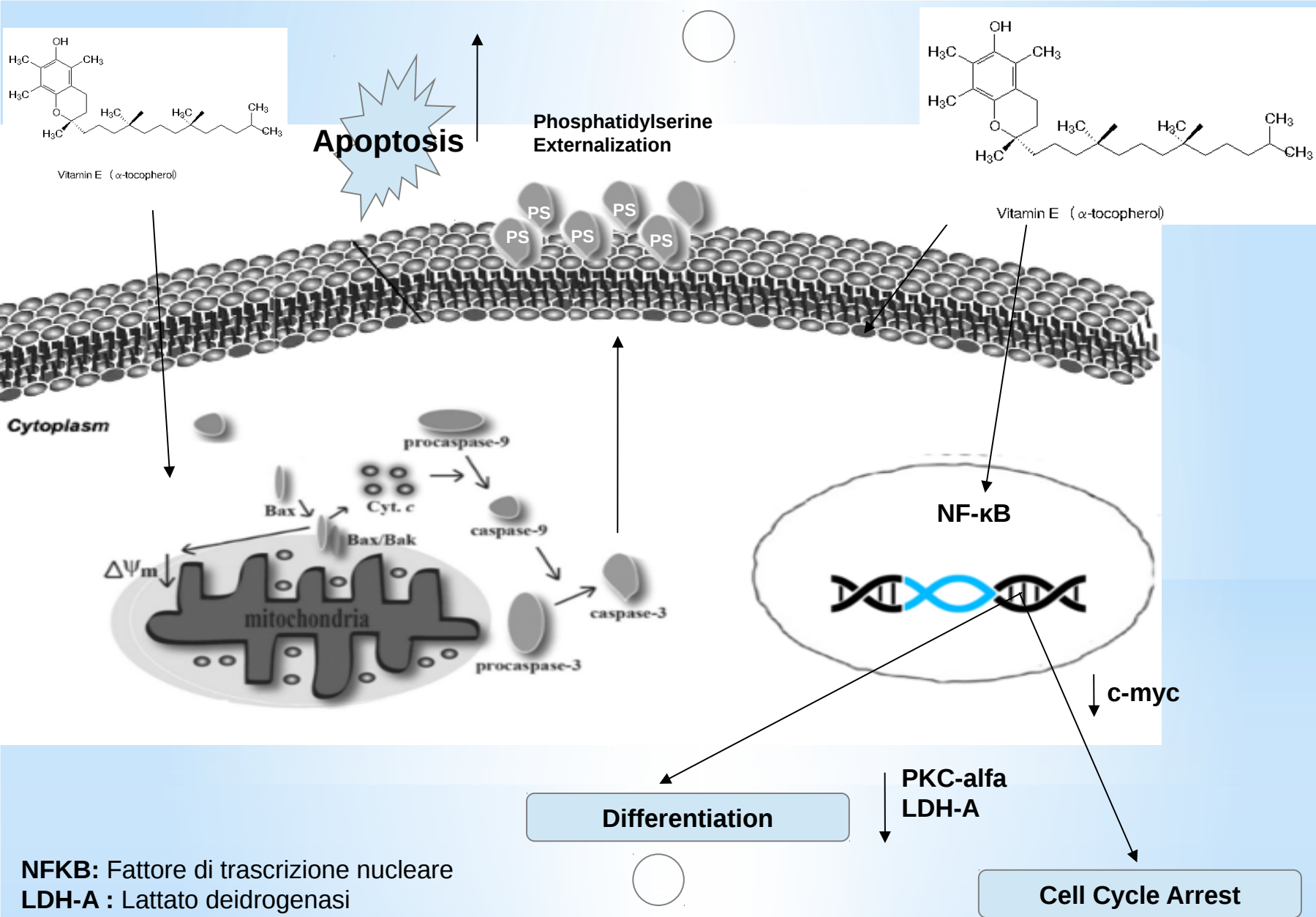


β



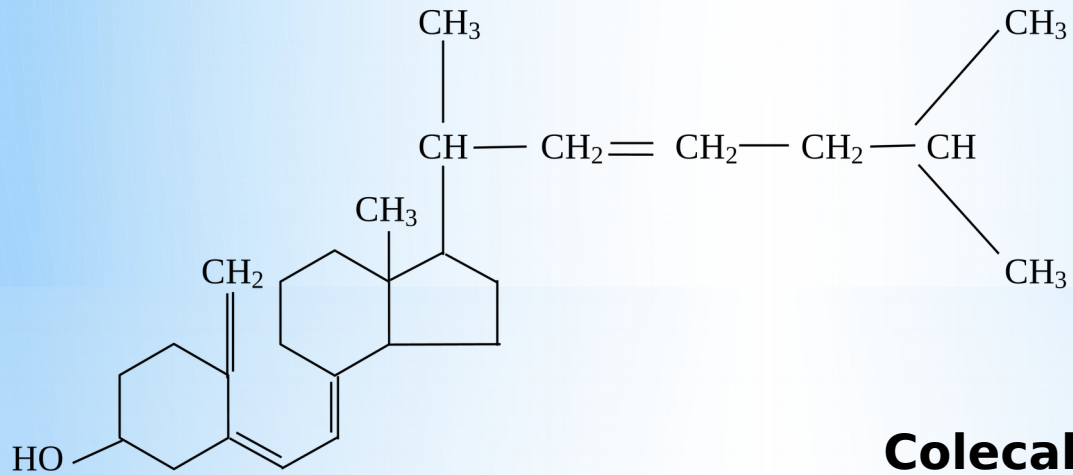
γ

**Vitamina E o
Tocoferolo**
 $C_{29}H_{50}O_2$

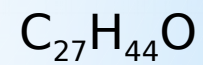


NFKB: Fattore di trascrizione nucleare
LDH-A : Lattato deidrogenasi
PS: Fosfatidil serina
Cyt. C: Citocromo c
PKC: proteina chinasi C

VITAMINA D3



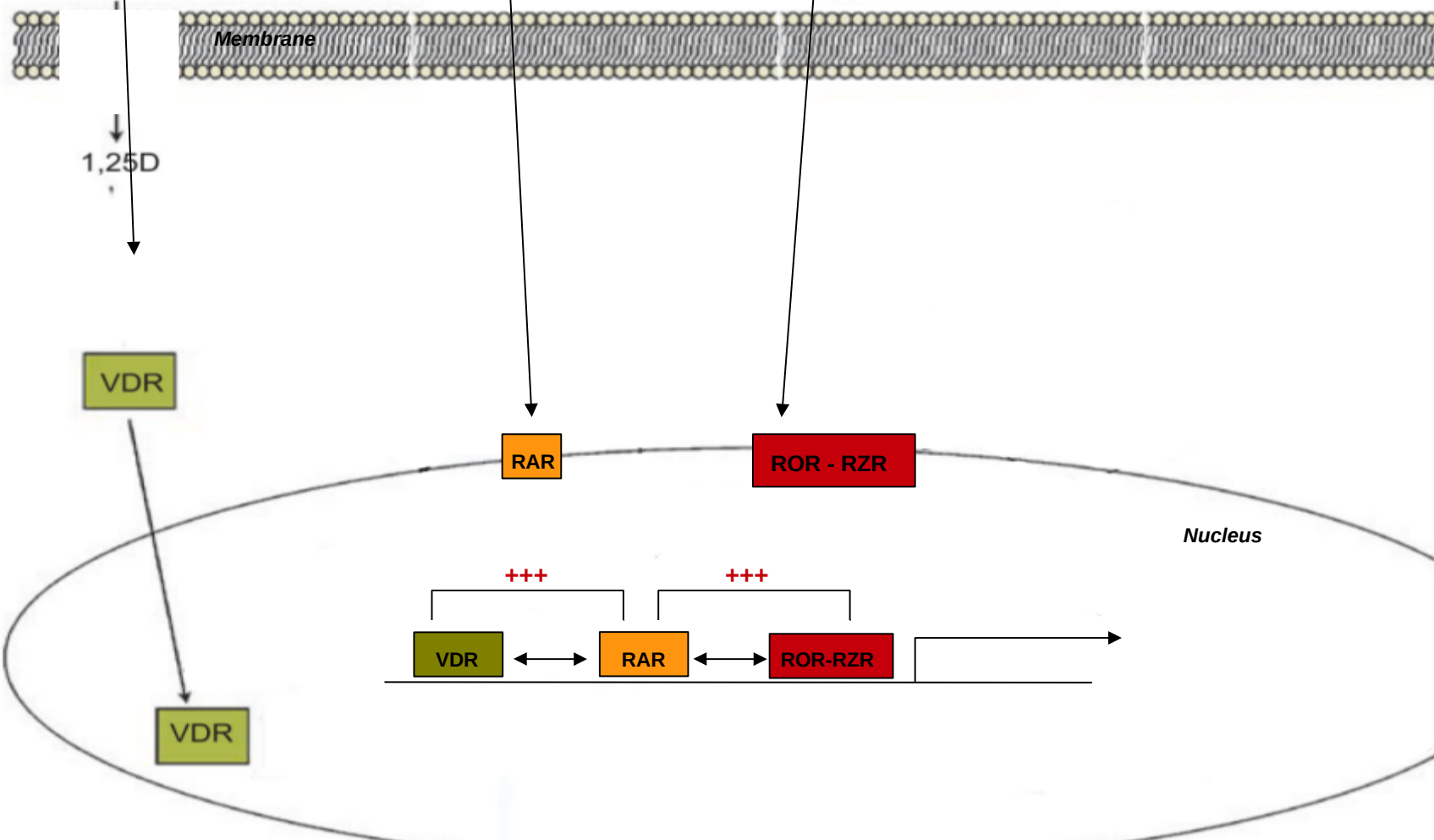
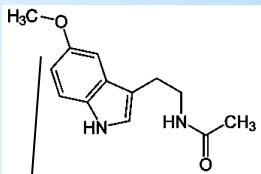
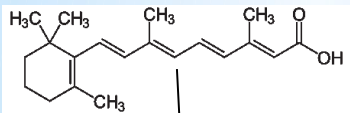
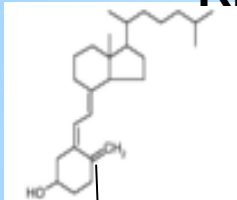
Colecalciferolo (D₃)



Vit. D

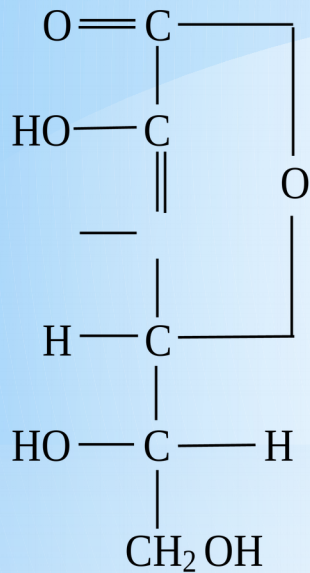
RETINOID

Melatonin

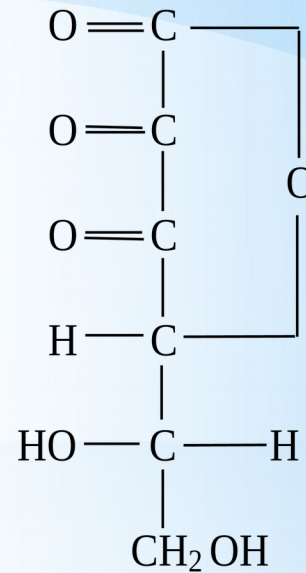
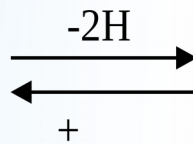


ACIDO ASCORBICO

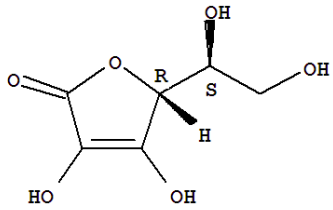
Vitamina C



Ac. L-ascorbico



Ac. L-deidroascorbico



ACIDO ASCORBICO

CAD: DNAsi attivata dalle caspasi

P21:

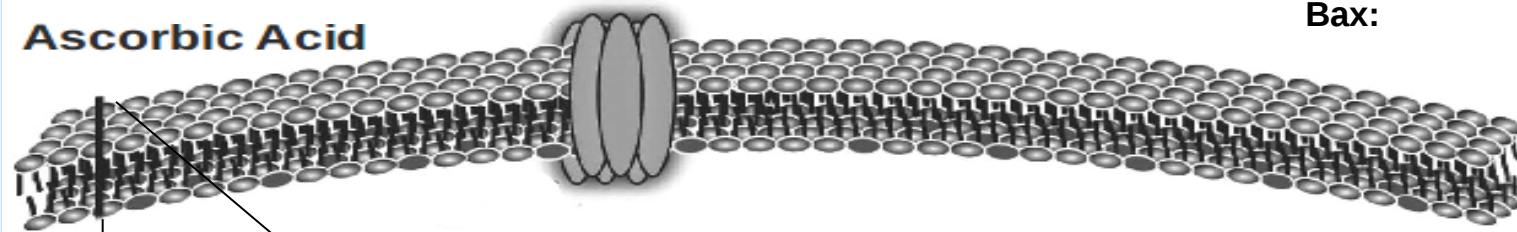
P27:

Cyt. C: Citocromo C

Bcl2:

Bax:

Ascorbic Acid



apoptosis

Bcl-2

procaspase-9

Bax

Cyt. c

Bax/Bak

$\Delta\Psi_m$

mitochondria

procaspase-3

procaspase-9

procaspase-3

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

cleaved gelsolin

CAD

DNA Degradation

p53

p21

p27

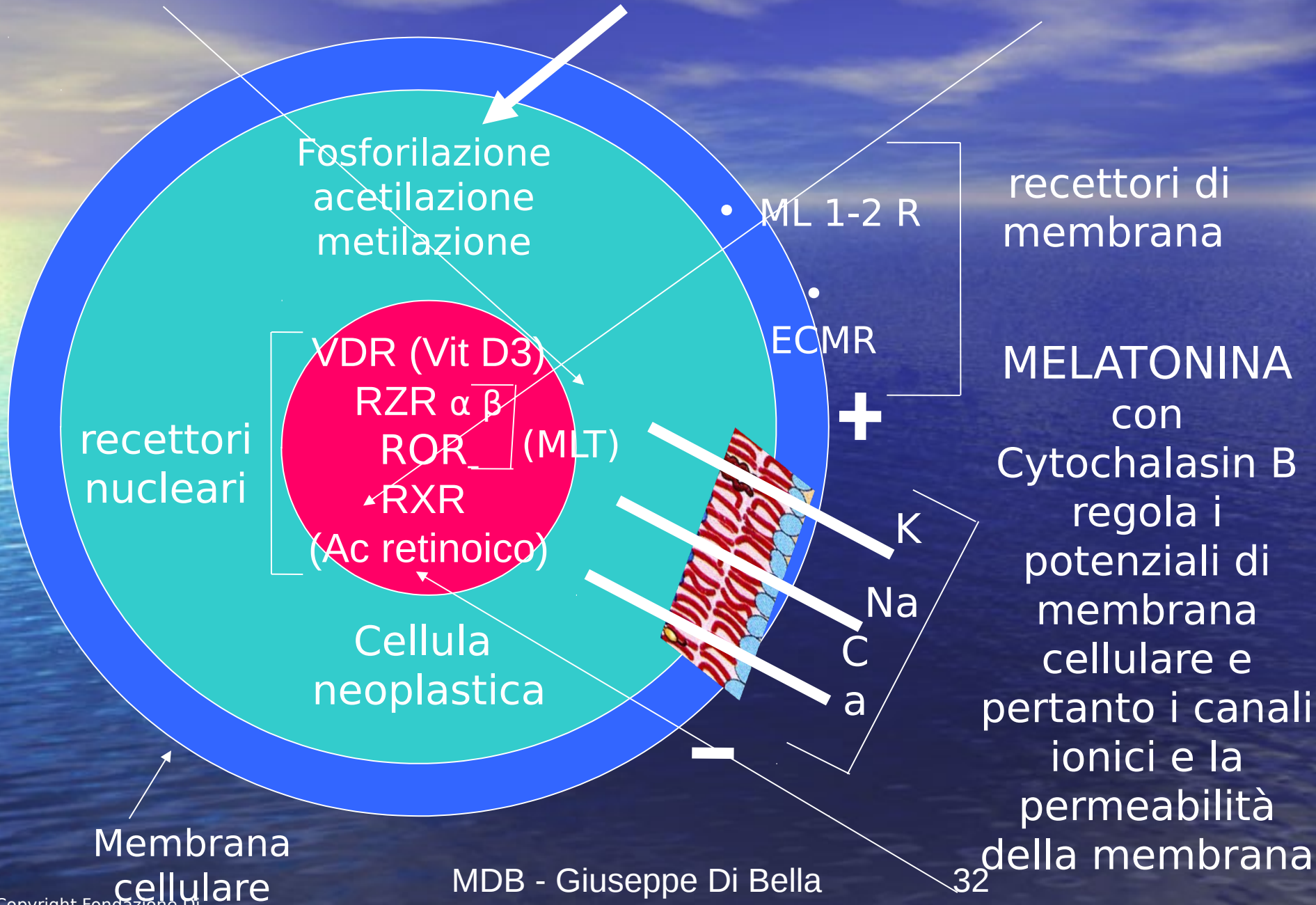
Cell Cycle Arrest

Acido Ascorbico 1- Attività proapoptotica: attivazione delle caspasi ed DNAsi (degradazione del DNA nucleare)

2-Attività antiproliferativa: attivazione delle proteine inibitrici

del ciclo cellulare (p53, p21-p27)

Controllo della differenziazione cellulare



Versante extracellulare

Betacarotene: stabilizzazione e funzionalità membrana cellulare

MLT modulazione
potenziale di membrana
e canali ionici

Doppio strato
fosfolipidico

Recettori di membrana MLT(ml
1-2), Somatostatina (SSTR 1-
5), Dopamina (D2R)

MLT nel citosol inibizione
radicali liberi
ossidazione - legame
con Calmodulina

Vit E: protezione delle
membrane cellulari da
radicali liberi e ossidazione

Recettori nucleari:
Retinoidi (RAR/RXR) Vit D3
(VDR) MLT(RZR , ROR)

Versante
citoplasmatico

Moltiplicazione cellulare protidosintesi

```
graph TD; GH1[GH ad azione diretta recettoriale (GHR) di membrana plasmatica ribosomiale e nucleare.] --> Title; Prolattina[Prolattina azione diretta Recettori di membrana D2R interattivi con GHR] --> Title; GH2[GH ad azione indiretta : Induzione di fattori di crescita-angiogenesi Espressione di geni oncogeni Inibizione della senescenza Evoluzione epitelio-mesenchimale Espressione genica di proteasi e ialuronidasi] --> Title;
```

GH ad azione diretta recettoriale (GHR) di membrana plasmatica ribosomiale e nucleare .

Prolattina
azione diretta
Recettori di membrana D2R
interattivi con GHR

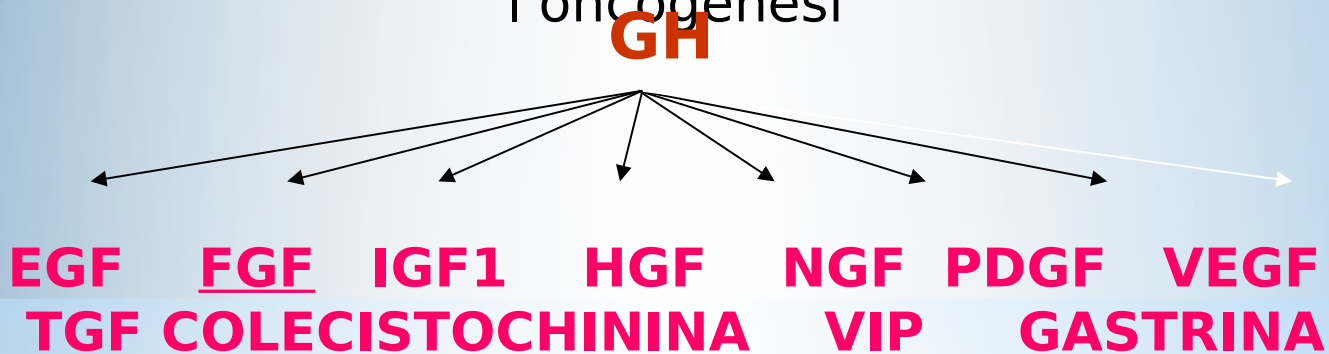
GH ad azione indiretta :
Induzione di fattori di crescita-angiogenesi
Espressione di geni oncogeni
Inibizione della senescenza
Evoluzione epitelio-mesenchimale
Espressione genica di proteasi e ialuronidasi

Ormone della crescita [GH]

Funzione centrale dell'ormone **GH** nell'insorgenza e progressione tumorale

Lincoln DT et al. – Histochem Cell Biol 1998 Feb;109(2):141-59

Fattori di crescita satelliti GH-dipendenti decisivi per l'oncogenesi



Effetto mitogeno X [induzione alla proliferazione cellulare neoplastica]

L'Angiogenesi [creazione della rete di vasi sanguigni che consente il suo apporto nutritivo]

Fattori di crescita che attivano Angiogenesi: FGF IGF1 HGF PDGF VEGF TGF VIP

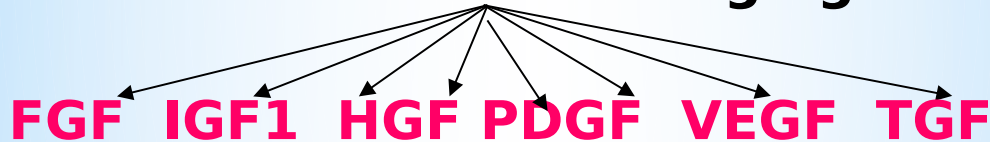
Interleuchina 8, Chemiotassi monocitica, e-Nos (ossido nitrico sintasi endoteliale)

Prostaglandina E2

L'Angiogenesi

creazione della rete di vasi sanguigni che consente il
l' apporto nutritivo tumorale

Fattori di crescita angiogenetici



Molecole e meccanismi Angiogenetici

**Anossia-acidosi VIP e-Nos PGE2 C.M. Interl.
8**

Fattori di crescita che attivano Angiogenesi: FGF IGF1 HGF PDGF VEGF TGF VIP

Interleuchina 8, Chemiotassi monocitica (CM) , e-Nos (ossido nitrico sintasi endotediale), Prostaglandina E2

Fattori dell' Angiogenesi

FGF IGF1 HGF e-Nos CM PGE2 Interl. 8 PDGF VEGF TGF
VIP

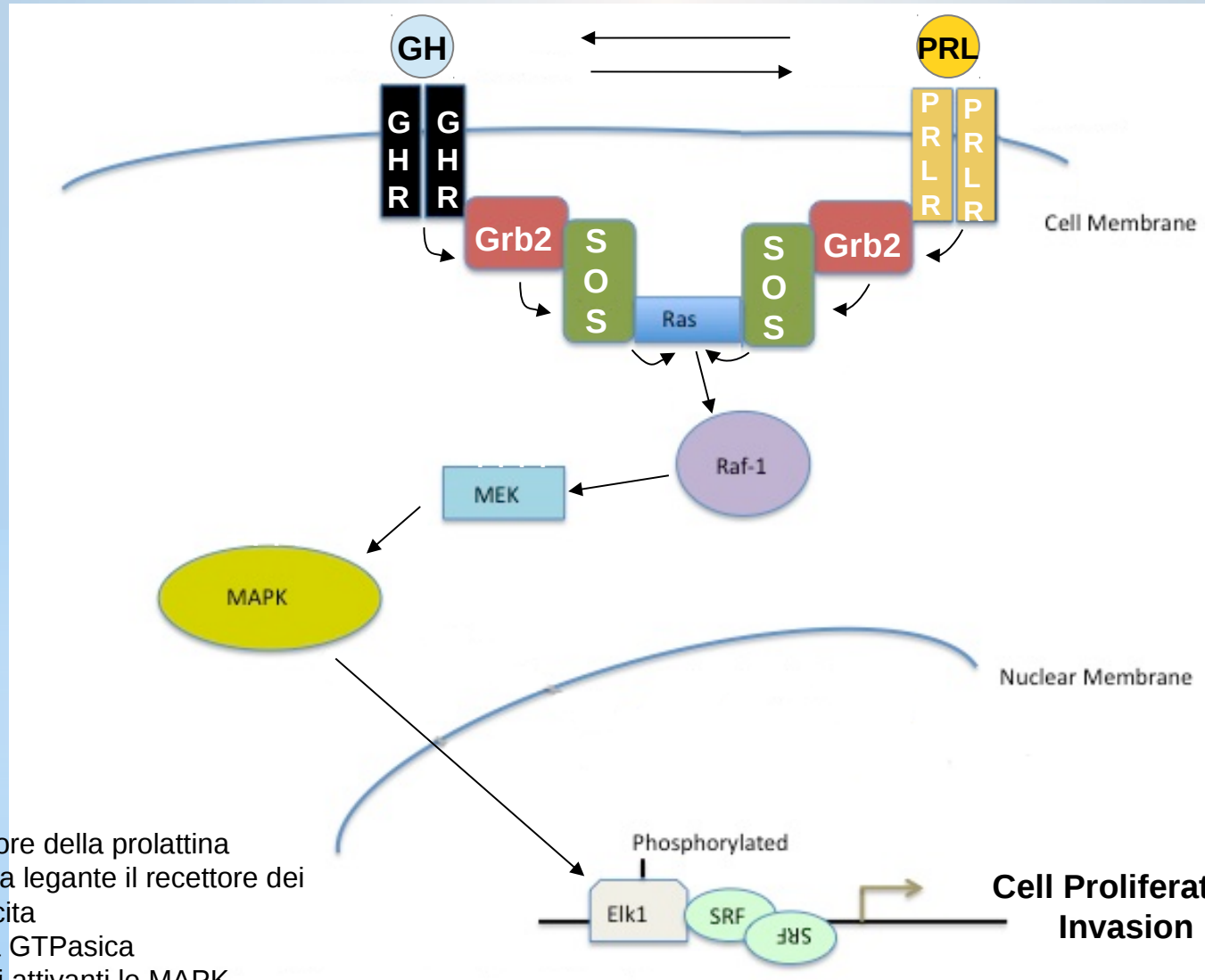
Somatostatina
Melatonina
Retinoidi
Vitamina D3
Vitamina E
Vitamina C
Bromocriptina
Cabergolina
Condroitinsolfato
Calcio

Molecole MDB inibitrici Angiogenesi

MDB - Giuseppe Di Bella

37

ASSE GH-PROLATTINA



PRLR: recettore della prolattina

Grb2: proteina legante il recettore dei fattori di crescita

Ras: proteina GTPasica

MEK: Chinasi attivanti le MAPK

MAPK: Protein chinasi attivanti la mitosi

STAT: Fattore di Trascrizione del segnale

EIK: fattore di trascrizione

++

**Cell Proliferation
Invasion**

Inibizione della proliferazione cellulare mediante l'antidoto fisiologico:

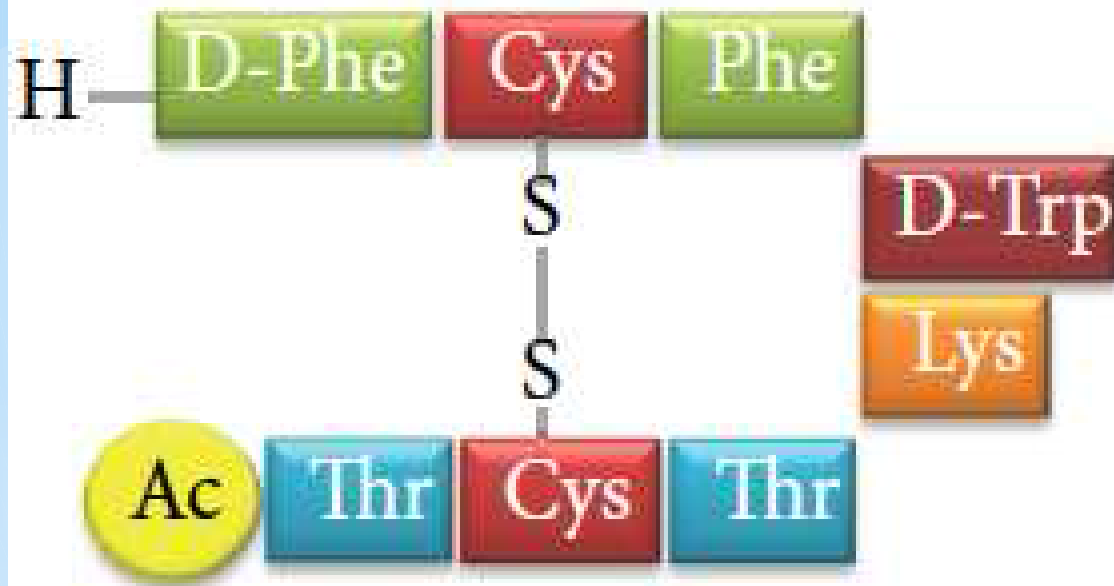
**Somatostatina-
Octreotide, inibitori
del GH e fattori di
crescita GH-
dipendenti**

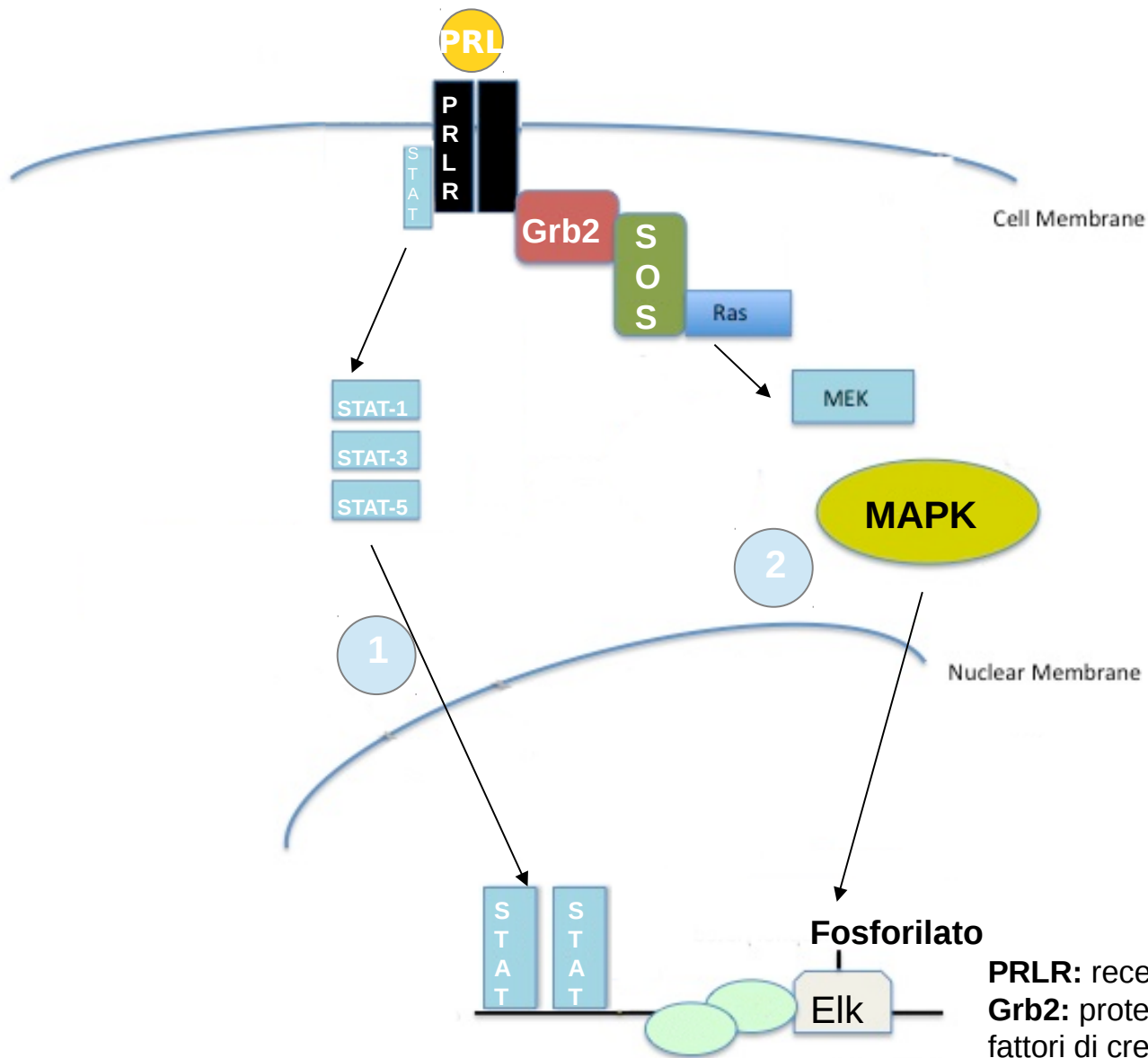
Inibitori
prolattinici,
Bromocriptina-
cabergolina.

SST-14



Octreotide





PRLR: recettore della prolattina

Grb2: proteina legante il recettore dei fattori di crescita

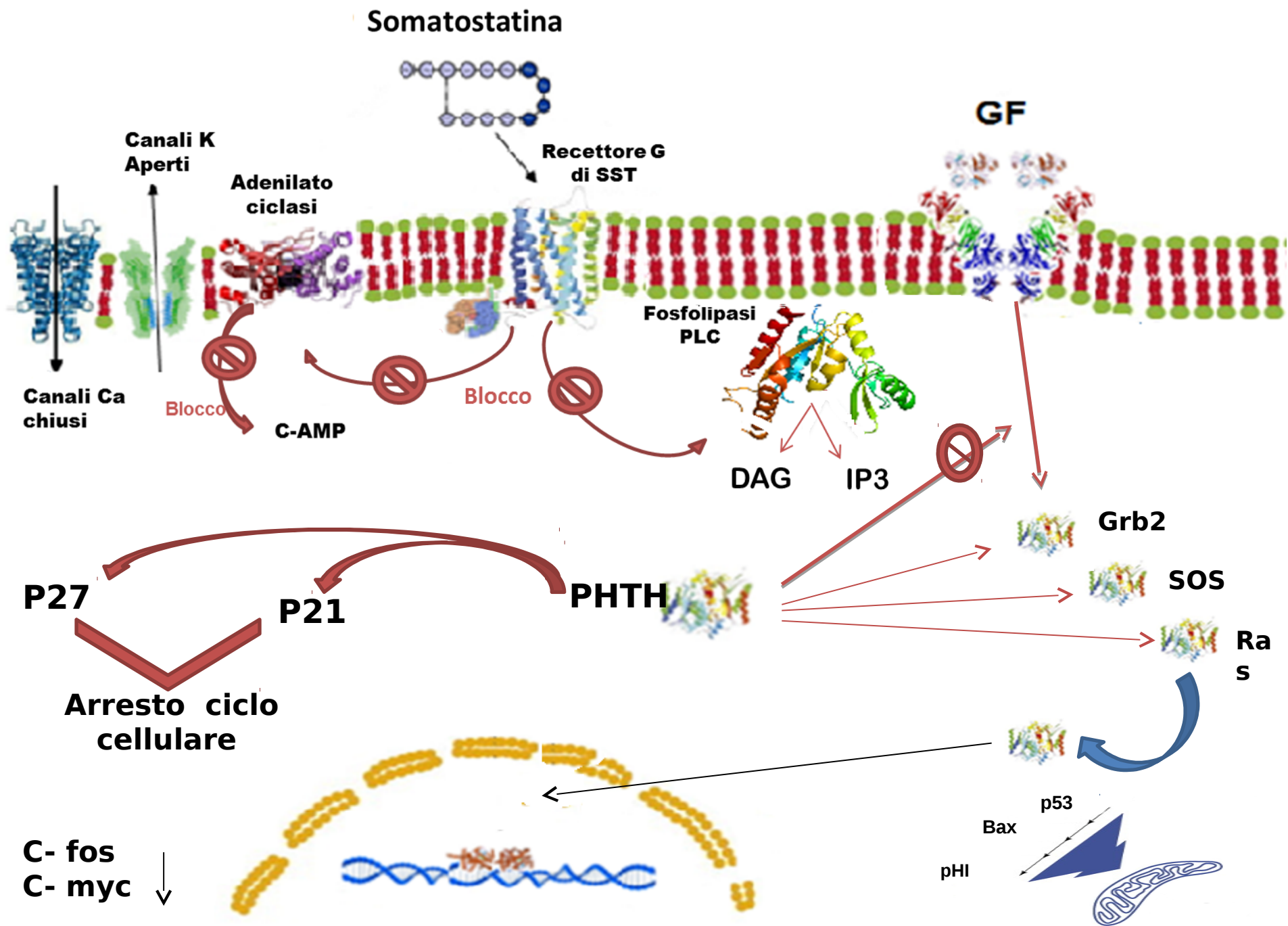
Ras: proteina GTPasica

MEK: Chinasi attivanti le MAPK

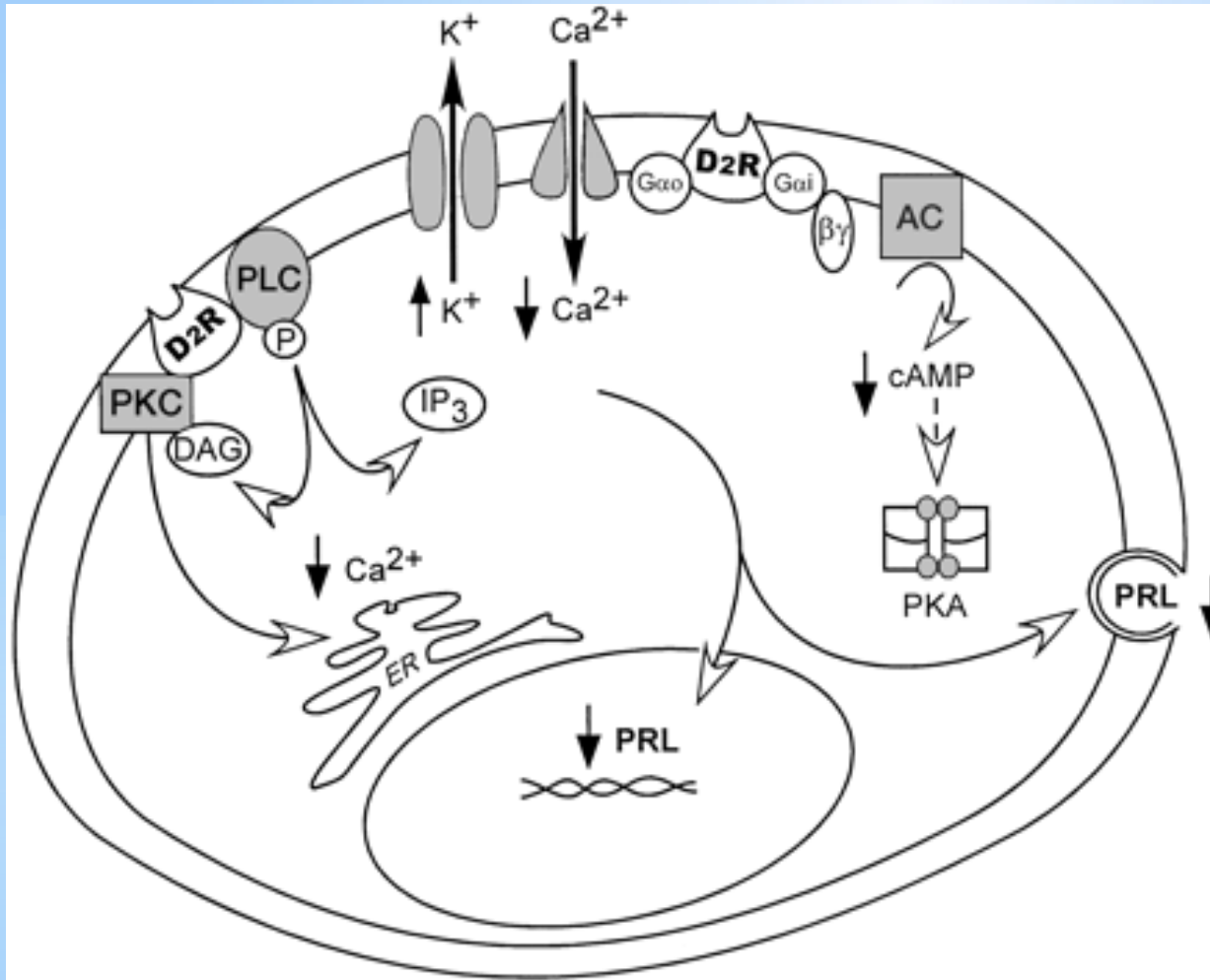
MAPK: Protein chinasi attivanti la mitosi

STAT: Proteina Fattore di Trascrizione del segno

EIK: fattore di trascrizione



INIBIZIONE RILASCIO PROLATTINA



D2R: recettore Dopaminergico

PKC: Proteina Chinasi C

PLC: Fosfolipasi C

AC: Adenilato Ciclasi

PKA: Proteina chinasi A

CAMP: AMP ciclico

DAG: Diacilglicerolo

IP3: Inositolo 3-Fosfato

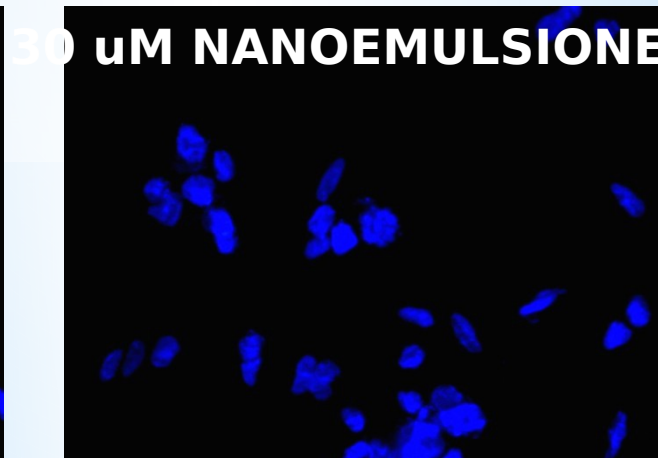
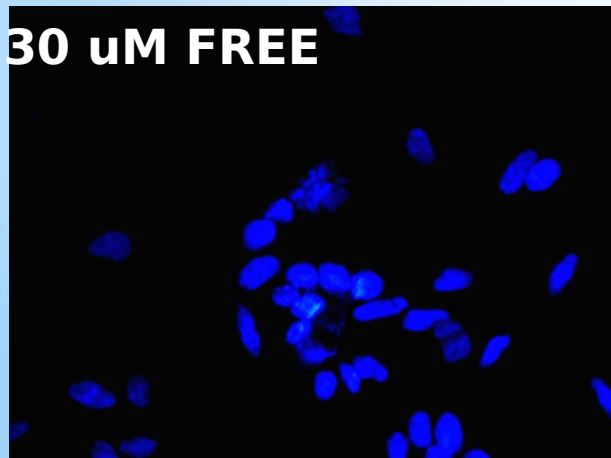
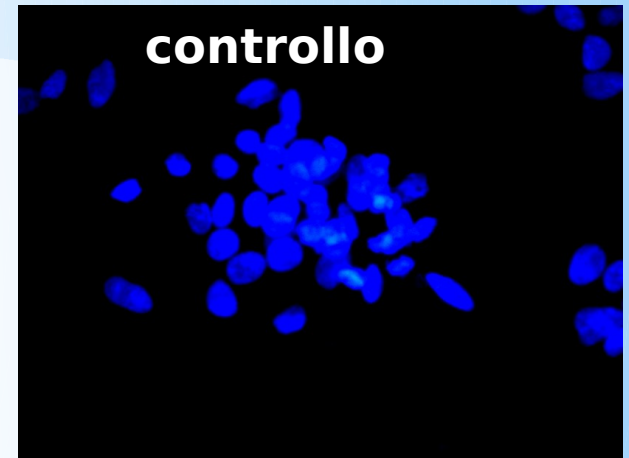
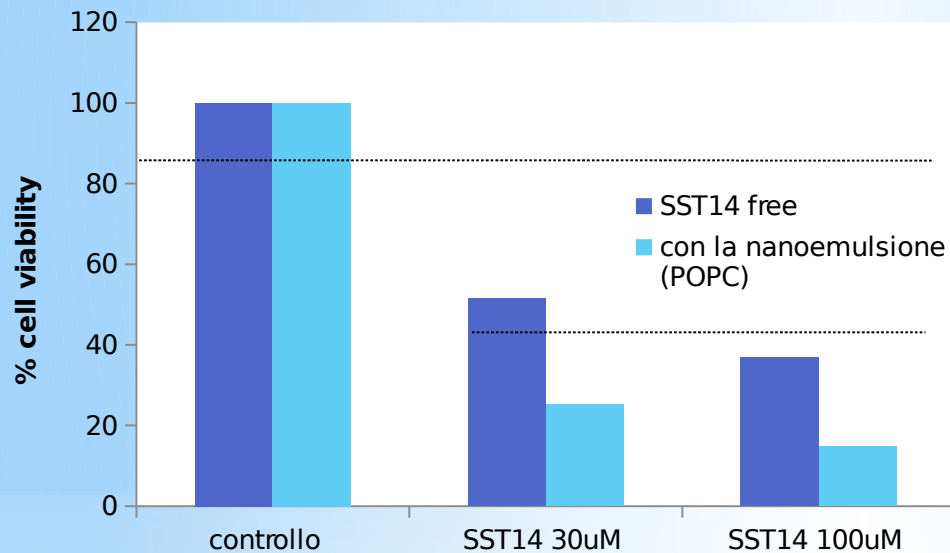
*** Risultati ricerca su SST-14**

**comportamento chimico
preparazione di sospensioni
stabili**

**meccanismo molecolare ed
effetto su cellule in coltura**

**Progetto di ricerca formulato dalla
Fondazione Di Bella , realizzato in
collaborazione col CNR di Bologna**

*Dati su cellule



NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed somatostatin OR octreotide in cancer Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Search results

Items: 1 to 20 of 33734

Text availability

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed retinoid in cancer Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Search results

Items: 1 to 20 of 16164

Text availability

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed melatonin in cancer Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Search results

Items: 1 to 20 of 2190

Text availability

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed vitamin e in cancer Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Search results

Items: 1 to 20 of 5103

Text availability

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed vitamin d in cancer Search

Create RSS Create alert Advanced

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Search results

Items: 1 to 20 of 9778

Text availability

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs.

Pollak MN¹, Schally AV.

Premio Nobel

⊕ Author information

Abstract

Over the past decade, impressive antineoplastic activity of somatostatin analogs has been demonstrated in many tumor models. More recent research has provided information regarding mechanisms underlying the antiproliferative and apoptosis-inducing actions of these compounds. These include both 'direct' mechanisms that are sequelae of binding of somatostatin analogs to somatostatin receptors present on neoplastic cells and 'indirect' mechanisms related to effects of somatostatin analogs on the host. The upregulation of intracellular tyrosine phosphatase activity triggered by binding of ligands to the type II somatostatin receptor has received considerable attention as a direct mechanism, not only because this activity is the converse of the tyrosine kinase activity associated with many peptide mitogen receptors, but also because the type II somatostatin receptor is frequently expressed by common human neoplasms, including breast cancer. The potential importance of indirect mechanisms of action of somatostatin analogs, such as alterations in host insulin-like growth factor physiology, is emphasized by the in vivo antineoplastic activity of these compounds against somatostatin receptor-negative neoplasms. Clinical efficacy and a favorable toxicity profile of somatostatin analogs in the treatment of relatively uncommon conditions such as acromegaly and neuroendocrine tumors have already been demonstrated. Preclinical data now are sufficient to justify controlled clinical trials in breast, prostate, and pancreatic cancer. The development of monthly depot formulations will facilitate the clinical evaluation of somatostatin analogs for these and other indications.

Antagonists of growth hormone-releasing hormone suppress *in vivo* tumor growth and gene expression in triple negative breast cancers

Premio Nobel

Roberto Perez^{1,2,3}, **Andrew V. Schally^{1,2,3,4,5}**, Irving Vidaurre^{1,2}, Ricardo Rincon^{1,2},
Norman L. Block^{1,3,4}, Ferenc G. Rick^{1,2,3}

¹ Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL

² South Florida VA Foundation for Research and Education, Miami, FL

³ Department of Pathology University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL

⁴ Divisions of Hematology/Oncology University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL

⁵ Endocrinology, Department of Medicine, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL

Correspondence to: Roberto Perez, **email:** rperez64@med.miami.edu

Andrew V. Schally, **email:** andrew.schally@va.gov

Keywords: neuropeptide analog, tumor gene expression, receptor silencing, targeted therapy, inflammation

Received: August 24, 2012,

Accepted: August 28, 2012,

Published: August 30, 2012



Contents lists available at ScienceDirect

Peptides

journal homepage: www.elsevier.com/locate/peptides



A correlation of endocrine and anticancer effects of some antagonists of GHRH

Magdolna Kovács^{a,b,c,*}, Andrew V. Schally^{b,c}, Florian Hohla^{b,c,d,1}, Ferenc G. Rick^{b,c}, Éva Pozsgai^{b,c,2}, Luca Szalontay^{b,c}, József L. Varga^{b,c}, Márta Zarándi^{b,c,e,3}

^a Department of Anatomy, University of Pécs, Medical School, 7624 Pécs, Hungary

^b Veterans Affairs Medical Center and South Florida Veterans Affairs Foundation for Research and Education, Miami, FL 33125, United States

^c Departments of Pathology and Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL 33101, United States

^d IIIrd Medical Department with Hematology, Medical Oncology, Hemostaseology, Rheumatology and Infectiology, Paracelsus Medical University, Salzburg 5020, Austria

^e Department of Medical Chemistry, Albert Szent-Györgyi Medical Center, Szeged University, 6720 Szeged, Hungary

***Richard Horton**, attuale caporedattore del Lancet – una delle storiche riviste mediche più prestigiose ha dichiarato che :

" gran parte della letteratura scientifica, forse la metà, potrebbe essere semplicemente falsa.

... studi con campioni di piccole dimensioni, effetti molto piccoli, analisi esplorative non valide e palesi conflitti di interesse, insieme a un'ossessione per il perseguimento di tendenze (mode) di dubbia importanza. La scienza ha preso una piega verso il buio."

<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2815%2960696-1.pdf>

Offline: What is medicine's 5 sigma?



"A lot of what is published is incorrect." I'm not allowed to say who made this remark because we were asked to observe Chatham House rules. We were also asked not to take photographs of slides. Those who worked for government agencies pleaded that their comments especially remain unquoted, since the forthcoming UK election meant they were living in "purdah"—a chilling state where severe restrictions on freedom of speech are placed on anyone on the government's payroll. Why the paranoid concern for secrecy and non-attribution? Because this symposium—on the reproducibility and reliability of biomedical research, held at the Wellcome Trust in London last week—touched on one of the most sensitive issues in science today: the idea that something has gone fundamentally wrong with one of our greatest human creations.

*



The case against science is straightforward: much of the scientific literature, perhaps half, may simply be untrue. Afflicted by studies with small sample sizes, tiny effects, invalid exploratory analyses, and flagrant conflicts of interest, together with an obsession for pursuing fashionable trends of dubious importance, science has taken a turn towards darkness. As one participant put it, "poor methods get results". The Academy of Medical Sciences, Medical Research Council, and Biotechnology and Biological Sciences Research Council have now put their reputational weight behind an investigation into these questionable research practices. The apparent endemicity of bad research behaviour is alarming. In their quest for telling a compelling story, scientists too often sculpt data to fit their preferred theory of the world. Or they retrofit hypotheses to fit their data. Journal editors deserve their fair share of criticism too. We aid and abet the worst behaviours. Our acquiescence to the impact factor fuels an unhealthy competition to win a place in a select few journals. Our love of "significance" pollutes the literature with many a statistical fairy-tale. We reject important confirmations. Journals are not the only miscreants. Universities are in a perpetual struggle for money and talent, endpoints that foster reductive metrics, such as high-impact publication. National assessment procedures, such as the Research Excellence Framework, incentivise bad practices. And individual scientists, including their

most senior leaders, do little to alter a research culture that occasionally veers close to misconduct.

*

Can bad scientific practices be fixed? Part of the problem is that no-one is incentivised to be right. Instead, scientists are incentivised to be productive and innovative. Would a Hippocratic Oath for science help? Certainly don't add more layers of research red-tape. Instead of changing incentives, perhaps one could remove incentives altogether. Or insist on replicability statements in grant applications and research papers. Or emphasise collaboration, not competition. Or insist on preregistration of protocols. Or reward better pre and post publication peer review. Or improve research training and mentorship. Or implement the recommendations from our Series on increasing research value, published last year. One of the most convincing proposals came from outside the biomedical community. Tony Weidberg is a Professor of Particle Physics at Oxford. Following several high-profile errors, the particle physics community now invests great effort into intensive checking and re-checking of data prior to publication. By filtering results through independent working groups, physicists are encouraged to criticise. Good criticism is rewarded. The goal is a reliable result, and the incentives for scientists are aligned around this goal. Weidberg worried we set the bar for results in biomedicine far too low. In particle physics, significance is set at 5 sigma—a p value of 3×10^{-7} or 1 in 3.5 million (if the result is not true, this is the probability that the data would have been as extreme as they are). The conclusion of the symposium was that something must be done. Indeed, all seemed to agree that it was within our power to do that something. But as to precisely what to do or how to do it, there were no firm answers. Those who have the power to act seem to think somebody else should act first. And every positive action (eg, funding well-powered replications) has a counterargument (science will become less creative). The good news is that science is beginning to take some of its worst failings very seriously. The bad news is that nobody is ready to take the first step to clean up the system.

Richard Horton
richard.horton@lancet.com



***Randy Schekman** (Premio Nobel) ha fatto pubbliche dichiarazioni sui reali e inconfessabili meccanismi che regolano l'accettazione, la pubblicazione e l'"impact factor" delle riviste scientifiche più accreditate. Studi clinici così pubblicati consentono la registrazione e l'erogazione di farmaci da parte di vari servizi sanitari nazionali.

* Il rapporto N°. 02/16 (2002) dell'Istituto Superiore di Sanità
“*Esposizione professionale a chemioterapici antitumorali*” ha
preso in considerazione i danni a breve e/o a lungo termine causati
dall'esposizione professionale ai chemioterapici antitumorali (CA) .
«Proprio a causa delle loro proprietà citotossiche e
immunosoppressive – si legge nel Rapporto – gli antitumorali
possono paradossalmente causare tumori secondari. Infatti, non
solo sono in grado di innescare la trasformazione di cellule normali in
maligne, ma tendono a ridurre le difese endogene contro l'insorgenza
di neoplasie». E ancora: «Mentre per i pazienti tali effetti tossici sono
considerati 'accettabili' in vista dei possibili (palliativi) benefici
terapeutici, essi non dovrebbero mai colpire i medici, i farmacisti, gli
infermieri e gli altri possibili operatori. Invece, a partire dagli anni '70,
numerosi studi hanno dimostrato la pericolosità per gli operatori
sanitari». «Alcuni degli effetti tossici che colpiscono i pazienti sono
stati osservati anche in operatori sanitari e in particolare in infermieri
dei reparti oncologici (...) sono stati rilevati disturbi a livello oculare,
cutaneo e respiratorio causati da chemioterapici vescicanti; reazioni
allergiche da composti del platino (...). Possibili tumori causati da
chemioterapici cancerogeni; effetti sull'apparato riproduttivo, aumento
degli aborti spontanei e delle malformazioni congenite. I danni
risultano anche trasmissibili all'apparato riproduttivo dei figli degli
operatori sanitari »

30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study

Michael Wallington, BA[†], et. Al/

Summary

Background

30-day mortality might be a useful indicator of avoidable harm to patients from systemic anticancer treatments, but data for this indicator are limited. The Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) dataset collated by Public Health England allows the assessment of factors affecting 30-day mortality in a national patient population.

La chemio ,entro il primo mese di cura ,può uccidere da 2,4 al 50% dei pazienti .

Sci Transl Med. 2017 July 05; 9(397)

Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism

George S. Karagiannis^{1,2,*}, Jessica M. Pastoriza^{1,3}, Yarong Wang^{1,2,4}, Allison S.

«Chemioterapia neoadiuvante induce metastasi in tumore al seno attraverso il meccanismo mediato da TMEM (Microambienti Tumoriali di Metastasi)»

L'espansione chemio-indotta dei microambienti tumorali ,
espande il tumore e dissemina metastasi .

Nat Med. 2012 Sept; 18 (9) : 1359-1368

Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B

Yu Sun¹, Judith Campisi^{2,3}, Celestia Higano^{4,5}, Tomasz M Beer^{6,7}, Peggy Porter¹, Ilsa

Cancer Biology & Therapy 14:2 , 90-91; Feb 2013

Treatment-induced secretion of WNT16B promotes tumor growth and acquired resistance to chemotherapy

Implications for potential use of inhibitors in cancer treatment

Linda M. Johnson,¹ Douglas K. Price¹ and William D. Figg^{1,2,*}

La chemioterapia stimola la produzione della proteina WNT16B che "nutre" il tumore e lo rende refrattario da ulteriori trattamenti.

Tassi di sopravvivenza fino al 100 per cento. Interventi sempre meno invasivi. Cronaca di un successo nel racconto del grande chirurgo

Tumore seno, prima causa morte per donne 35-44 anni

Presentata indagine commissione sanita' del Senato

(ANSA) - ROMA, 22 NOV - Il tumore al seno rappresenta in Italia la prima causa di morte per le donne tra i 35 e i 44 anni, la seconda nel mondo. Il nostro Paese e' pero' al quarto posto per quanto riguarda le risorse versate alla ricerca per combattere le neoplasie. A portare l'attenzione su questi dati e' stata oggi la presentazione dell'indagine conoscitiva sulle "Iniziative di prevenzione del tabagismo e del tumore al seno in Italia" condotta dalla commissione Igiene e Sanita' del Senato.

The Lancet · Saturday 13 December 1975

TREATMENT OF INOPERABLE CARCINOMA OF BRONCHUS

A. H. LAING

R. J. BERRY*

«No immediate treatment proved a significantly better policy both for patients' survival and for quality of remaining life.»

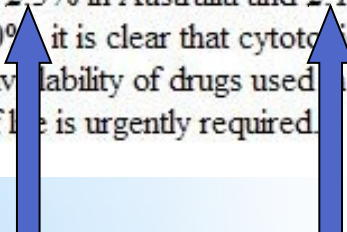
Questo studio con gruppo di controllo ha documentato che nei tumori broncopolmonari i pazienti non chemiotrattati, ma solo a terapie di sostegno, vivono esattamente il triplo di quelli sottoposti a chemioterapia.

The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies.

Morgan G. Ward R. Barton M.

Department of Radiation Oncology, Northern Sydney Cancer Centre, Royal North Shore Hospital, Sydney, NSW, Australia.
gmorgan1@bigpond.net.au

RESULTS: The overall contribution of curative and adjuvant cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adults was estimated to be 2.3% in Australia and 2.1% in the USA. CONCLUSION: As the 5-year relative survival rate for cancer in Australia is now over 60% it is clear that cytotoxic chemotherapy only makes a minor contribution to cancer survival. To justify the continued funding and availability of drugs used in cytotoxic chemotherapy, a rigorous evaluation of the cost-effectiveness and impact on quality of life is urgently required.



Annals of Oncology 21: 842–850, 2010

doi:10.1093/annonc/mdp529

Published online 18 November 2009

Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)

H. Ghesquière^{1*}, C. Ferlay², C. Sebban¹, D. Perol², A. Bosly³, O. Casasnovas⁴, O. Reman⁵,

**17 pazienti (circa il 17%)
sono morti di tossicità
indotta dal trattamento
chemioterapico**

British Medical Journal 2017; 359: j4530.

Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

Courtney Davis, senior lecturer,¹ Huseyin Naci, assistant professor of health policy,² Evrin Gurpinar, MSc candidate in

Sulla reale efficacia antitumorale della stragrande maggioranza dei farmaci di ultima generazione «intelligenti» approvati dall'EMA (European Medicine Agency) , non esiste alcuna documentazione scientifica.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE