

PREMESSA

Contrariamente alla disinformazione ampiamente diffusa dalla propaganda dei circoli di potere, **il Metodo Di Bella** (MDB) antitumorale, non è "alternativo" nell'accezione comune del termine, ma **rappresenta l'integrazione razionale delle conoscenze mediche definitivamente acquisite e delle emergenti evidenze scientifiche**, in una clinica affrancata da inquinamenti politico-commerciali e speculativi.

In tutti i tumori solidi (gli altri tumori, una minoranza, sono leucemie) la chemio e/o radioterapia, in base a dati verificabili e documentati della letteratura, non hanno alcuna capacità di ottenere guarigioni stabili, né di eradicare alcuna neoplasie. Diversamente (se esistessero protocolli farmacologici in grado di guarire un tumore) la chirurgia dei tumori non avrebbe senso. Al contrario, come risaputo, gli attuali protocolli oncologici non possono sostituirsi ad un intervento chirurgico. Questi protocolli, in una certa percentuale che varia in base alle caratteristiche istologiche, immunoistochimiche, alla stadiazione, localizzazione ed estensione del tumore, alle condizioni del paziente e all'interessamento di organi vitali o meno, possono ottenere riduzioni, o remissioni, risposte obiettive (riduzioni della massa tumorale) di durata variabile, **ma mai permanenti**, penalizzate peraltro da tossicità e dall'effetto mutageno della chemio che seleziona popolazioni neoplastiche più aggressive e resistenti in un organismo già debilitato e immunodepresso. Non sono rari i casi in cui chemio e/o radioterapia non ottengono neppure questi temporanei effetti, o li conseguono in forma ridotta, e di breve durata. E' fondamentale considerare, per chi ha intenzione di intraprendere il Metodo Di Bella (MDB) che più è elevato il numero (e il dosaggio) dei cicli chemio-radio terapici effettuati, meno il MDB potrà esercitare la sua efficacia. Tuttavia in alcune situazioni critiche e stadi avanzati, in progressione dopo trattamenti chemio-radioterapici, il MDB (se non irrimediabilmente compromesse funzioni vitali), ha ugualmente incrementato l'aspettativa di vita in condizioni più accettabili, rispetto alle mediane di sopravvivenza riportate dalla letteratura, nelle stesse patologie e stadi. **L'efficacia del MDB è direttamente proporzionale alla precocità del trattamento rispetto all'insorgenza** (non all'accertamento del tumore che può essere tardivo rispetto all'insorgenza). **Più è precoce l'applicazione del MDB rispetto all'inizio della malattia, maggiori sono le probabilità di conseguire risultati positivi.**

Modalità d’impiego del MDB

Il medico di famiglia va informato della scelta di applicare il MDB, che può condividere o meno. Tranne qualche componente prescrivibile anche dal medico di base (es: Dediol, Calcium Sandoz, Zofran, Parlodel, Dostinex) la maggior parte dei farmaci del MDB non è erogata dal Servizio Sanitario Nazionale.

Allego, in coda al presente Vademecum, la documentazione scientifica sull’azione antitumorale di ogni singolo componente del Metodo Di Bella e del loro effetto sinergico, nel contesto multiterapico del MDB, e i relativi riferimenti bibliografico/scientifici.

Trattamento dei sintomi più frequenti e dei possibili effetti collaterali

Per eventi avversi, effetti collaterali e controindicazioni delle specialità medicinali del MDB, leggere attentamente, quando presenti, le indicazioni riportate nel foglietto illustrativo allegato al prodotto. Non si sono registrati, ai dosaggi, tempi e modalità d’impiego nel MDB, effetti tossici di rilievo, né di lunga durata, ma trattabili , quando si verificano. Per i prodotti galenici (prodotti da farmacisti preparatori) in una minoranza di casi, nelle fasi iniziali del trattamento con il Metodo Di Bella, l’infusione della Somatostatina con il temporizzatore può causare nausea, più difficilmente vomito, diarrea, astenia, sintomi tuttavia solo raramente di elevata intensità. In questi casi generalmente si verifica un progressivo e graduale adattamento e miglioramento nel giro di una-due settimane. Questi sintomi sono nettamente più frequenti ed evidenti soprattutto in pazienti in stadio critico, avanzato, particolarmente se pretrattati con chemio/radioterapia. Anche patologie gastrointestinali (gastrite, ulcera gastro-duodenale, reflusso, coliti, dispepsie insufficienze epato-digestive) o neuropsichiatriche (ansia, depressione, agitazione, emotività, attacchi di panico, irritabilità) possono favorire, intensificare e portare a sopravvalutare maggiormente questi sintomi che, nella grande maggioranza dei casi, non sono né gravi né durevoli. Generalmente sono espressi con intensità proporzionale allo stadio della malattia in cui si inizia il MDB, e ai danni di funzioni e organi vitali, sofferti nel corso di trattamenti chirurgici o chemio/radioterapici, oppure causati dalla

progressione tumorale e disseminazione metastatica in organi e tessuti. Anche l'ipertono vagale (manifestato da facilità alla nausea o vomito), malattie metaboliche, tra cui il diabete, insufficienze pancreatiche esocrine, epato-digestive, respiratorie, malattie cardiocircolatorie, possono indurre, o amplificare, questi sintomi, così come possono risentirne maggiormente soggetti affetti da diatesi allergiche.

I disturbi più frequenti sono:

nausea, e/o vomito, dovuti all'azione della somatostatina sulle secrezioni e motilità dell'apparato digerente. In misura inferiore possono essere indotti dall'analogo octreotide, e ancora meno dalle preparazioni LAR di Octreotide a lento rilascio. Sono possibili anche **meteorismo, senso di pesantezza , dissenteria, astenia, inappetenza**. Diversi accorgimenti consentono di ridurre intensità e durata di questi sintomi:

- a) l'applicazione del temporizzatore per l'infusione di somatostatina almeno 3 ore dopo una cena serale leggera.
- b) ridurre decisamente soprattutto la componente grassa dell'alimentazione: maionese, burro, ragù, panna, salumi, insaccati, pasticceria
- c) eliminare fritture, vino, birra e alcolici).
- d) eventualmente a metà pomeriggio fare un pasto leggero, ridotto, con frutta, pane tostato o altro, con la funzione di alleggerire quello serale.
- e) il Prof Di Bella, 2-3 volte la settimana, consigliava di sostituire farinacei, pasta o riso con passati di legumi: ceci lenticchie piselli fagioli fave (eliminando la buccia poco digeribile e causa di gonfiore e meteorismo) cui si può aggiungere una modesta quantità di carne bianca frullata. La frammentazione così ottenuta favorisce e rende più rapida la digestione. I legumi sono ricchi di proteine, contengono quasi tutti gli aminoacidi essenziali (quelli mancanti sono contenuti nella carne, il cui apporto , anche in modeste quantità è pertanto indispensabile). I legumi sono inoltre poveri di grassi e carboidrati.
- f) introdurre pochi liquidi durante il pasto, bere a volontà fino a 20-30 minuti prima del pasto o almeno 3 ore dopo.

Consigli alimentari

Riporto in estrema sintesi alcuni consigli alimentari, che verranno sviluppati e tratti estesamente nel mio libro in corso di stampa “La prevenzione farmacologica dei tumori”

CARNE

Ridurre al minimo possibile le porzioni di carne, specialmente rossa (per ridurre l'incremento dell'infiammazione). Si suggerisce di consumare carne controllata come provenienza (allevamenti a terra , assenza di ormoni ed antibiotici) . La selvaggina e le carni rosse, incluso il vitello , sono da consumare raramente, sono preferibili carni bianche .

PESCE

Preferire pesce azzurro (alici, sardine, sgombri , orate , branzini, tonno al naturale o fresco, salmone fresco) per aumentare le quote di acidi grassi polinsaturi omega3. I pesci di grossa taglia presentano a volte un potenziale rischio maggiore di inquinamento da metalli pesanti.

LATTE, LATTICINI E FORMAGGI

Controllare la provenienza di questi alimenti che devono essere solo di alta qualità e privi di additivi ed ormoni. Questi alimenti contengono grassi saturi perciò devono essere ridotti, non eliminati. Generalmente, con le eccezioni dovute all'età, peso, altezza, dispendio energetico, sarebbe opportuno non superare la quota di 10gr di grassi saturi al giorno.

UOVA

Preferire solo il bianco dell'uovo (per non incrementare la quota di acido arachidonico presente nel rosso d'uovo) e il rosso preferibilmente una volta la settimana.

VERDURA

Si raccomanda di preferire la verdura COTTA. In particolare , vegetali appartenenti al gruppo delle Crucifere (broccoli, broccoletti, cavolo verza, cavolo cappuccio, cavolfiori), carciofi, carote, cipolle, porri, zucchine, fagiolini, pomodori, peperoni, melanzane. Cuocere la verdura in modo naturale in pochissima acqua oppure , dopo averla tagliata in pezzi piccoli, ripassarla in padella con coperchio per 5-15 minuti, in base al tempo di cottura, soltanto con olio extravergine d'oliva . Per tutte le verdure, variarle e preferire quelle di stagione.

SALE

Usare meno sale in cucina ed evitare di aggiungerlo a tavola. Ridurre il consumo di stuzzichini salati quali patatine e nocciole. Preferire i prodotti pronti a basso contenuto di sale e il burro non salato o a basso contenuto di sale. Fare uso di spezie e erbe aromatiche per ridurre il consumo di sale sul cibo.

ZUCCHERO

Da utilizzare moderatamente. Evitare dolcificanti artificiali come aspartame , saccarina , acesulfame K, ciclamato

LEGUMI

Queste sono le proteine migliori da utilizzare .

I legumi (fagioli, ceci, piselli, lenticchie ecc.) forniscono, in aggiunta a rilevanti quantità di fibre , anche quei nutrienti principali come il ferro, altri oligoelementi e proteine di buona qualità biologica sostitutivi di carne, pesce e uova. La combinazione di legumi con cereali senza glutine , oltre ad ampliare le possibilità di scelte e di alternative , offre un piatto bilanciato dal punto di vista nutrizionale.

FRUTTA FRESCA

Porre attenzione alla scelta della frutta , preferendo quella a basso contenuto di zuccheri (es.: albicocche , arance, cocomero , fragole, lamponi, mandarini , mele, meloni, mirtilli, more, pompelmo, ribes, susine). Si consiglia di preferire frutta di stagione. La frutta dovrebbe essere consumata preferibilmente lontano dai pasti e a colazione .

FRUTTA SECCA

Scegliere preferibilmente le noci, per il contenuto di acido alfa-linolenico (omega-3) e le nocciole, per il contenuto di acido oleico(omega 9). I semi di lino tritati sono la fonte più ricca di acido alfa-linolenico (omega-3). Utilizzare modeste quantità di altra frutta secca o salata (mandorle, arachidi, pistacchi, anacardi, noci pecan) per il contenuto di omega-6 a potenziale attività infiammatoria . In genere, la frutta secca contiene elementi importanti per la salute (magnesio, zinco, ferro, rame, fosforo, etc...) ma anche il 50% in peso di grassi e non poche calorie . Deve essere utilizzata soprattutto per assumere fonti di grassi nobili non facilmente reperibili in altri alimenti. Considerare il potere saziante della frutta secca, in bassa quantità, come spuntino.

BEVANDE ALCOLICHE

Si suggerisce di non consumare abitualmente bevande alcoliche (vino, birra, super alcolici) per non sovraccaricare l'attività epatica e per non contribuire ad innalzare lo stato infiammatorio.

CARBOIDRATI

Questi alimenti vanno consumati una volta al giorno e preferibilmente non di sera. Alternare spesso le farine usuali alle integrali (facendo attenzione all'etichetta degli alimenti confezionati per verificare l'assenza di grassi animali, strutto e oli vegetali). In commercio sono anche disponibili paste con grano "antico" e fibre che sono molto indicate per la funzionalità intestinale e il basso indice glicemico. E' meglio alternare il consumo di riso bianco con quello integrale, nero, o basmati. Si consiglia di preparare piatti di pasta integrale o farro o orzo mescolati a legumi o verdura.

DOLCI

Sostituire sempre il burro, nella preparazione dei dolci in casa, con yogurt , e se è necessario un maggiore condimento aggiungere olio extravergine di oliva. Ridurre l'impiego di zucchero e preferire dolcificanti quali malto o sciroppo di riso/miglio/orzo oppure miele e sciroppo d'agave. Farcire con marmellate senza zucchero. Controllare gli ingredienti di dolci e biscotti confezionati, evitando quelli con una elevata quantità di grassi saturi, come burro oppure oli vegetali di palma. Cercare prodotti con olio di oliva oppure di girasole , e con grassi totali di circa 3-5%.

OLIO

Olio di oliva extravergine: usato a crudo o per cottura abbondantemente .

Al momento dell'acquisto preferire quello confezionato in bottiglie ambrate che ne preservano l'integrità.

Olio di semi: data la prevalenza nella dieta di alimenti che contengono omega-6 a possibile effetto infiammatorio, è importante ridurre, non necessariamente eliminare l'olio di mais, soia, arachidi, girasole). Per migliorare l'apporto di omega-3 nell'alimentazione , utilizzare qualche volta a settimana, come condimento, l'olio di lino spremuto a freddo (eventualmente mescolato ad 1 cucchiaio di olio di oliva).

GRASSI IDROGENATI

Controllare sempre le etichette di alimenti quali brioches, snack dolci, salatini , fritti industriali (es. patate fritte surgelate) , krapfen, dadi per brodo, preparati per minestre , alimenti da fast-food , popcorn, patatine in busta, per accertarsi dell'assenza di grassi idrogenati . La dicitura oli vegetali non idrogenati, senza ulteriori specifiche , indica prevalentemente l'utilizzo di olio di palma, ricco di acidi grassi saturi che devono essere evitati (max 8-10 g/die). Fare anche attenzione all'etichetta per la presenza di oli deodorizzati, per il contenuto di acidi grassi trans .

Evitare la “moda”, oggi insistentemente suggerita e seguita, di bere senza un naturale stimolo a farlo: si affaticherebbero inutilmente i reni. Evitare il più possibile di bere durante i pasti, ma farlo qualche tempo prima e dopo.

In particolare, quanti sono affetti da problemi gastro-intestinali, farebbero bene a consumare cibi “asciutti ” evitando quelli brodosi.

Ogni indicazione nutrizionale dovrebbe essere attentamente valutata, dal medico di famiglia, in funzione dello stato di salute del paziente.

Uso del temporizzatore per l'infusione di somatostatina

Soprattutto nei primi 2 mesi regolare il temporizzatore a 12 ore. Più è prolungata l'infusione, più è tollerato ed efficace l'effetto della somatostatina e/o octreotide.

In caso di nausea o vomito al mattino almeno 60 minuti prima dell'assunzione della soluzione dei retinoidi, prendere una cpr di Zofran 8 mg (o analoghi a base di Ondasterone). Se questo è insufficiente, passare all'iniezione intramuscolare da 8 mg. Altri antiemetici comunemente usati in queste situazioni a base di Metoclopramide, Domperidone Alizapride, Levosulpiride (Nomi Commerciali : Plasil, Peridon, Litican, Levopraid) sono nettamente controindicati in quanto incrementano la prolattina, ormone ipofisario, che interagisce direttamente con il GH (ormone della crescita) per promuovere la crescita tumorale, rappresentando una potente induzione alla proliferazione e progressione neoplastica. Sono nettamente e assolutamente

controindicati anche fumo e alcol per l'elevato e documentato effetto cancerogeno potenziato dall'interazione. Non ci sono generalmente (ad eccezione di cardiopatie) controindicazioni per 2-3 caffè al dì, che al contrario possono contenere la sonnolenza iniziale indotta in certi casi, soprattutto per il primo mese, dagli elevati dosaggi della melatonina idrosolubile (ad elevata biodisponibilità ed efficacia antitumorale). **Se vi è diarrea persistente**, oltre ad usare regolarmente fermenti lattici, e limitare per 1-2 settimane i retinoidi alla sola somministrazione del mattino, sospendere il calcio in bustine fino alla remissione della diarrea, e aumentare al massimo (12 ore) la durata dell'infusione della somatostatina. In questi casi prendere farmaci a base di loperamide (N.C.: Dissenten o Imodium) 2 cps alla prima scarica e 1 cps ad ogni evacuazione successiva. Generalmente sono sufficienti 3-4 cps al dì, se il disturbo persiste non superare comunque le 6 cps al giorno. Aggiungere, nei casi più resistenti, 1 cps di Tannato di Gelatina 3 volte al dì (N.C: Gel Enterum capsule). Se ipotizzabile una concausa infettiva della dissenteria da germi intestinali patogeni , spesso resistenti ai comuni trattamenti, associare per 3 giorni Clioquinolo capsule da 125 mg,3 cps mattino e sera (6 al dì), farmaco galenico, non reperibile come specialità medicinale , ma prodotto dalle farmacie specializzate nella preparazione dei farmaci MDB. Associare al Clioquinolo una cpr di Neomicina Solfato+Bacitracina mattino e sera x 3 giorni (N.C.: Bimixin) e due cpr x pasto (6 al dì) di Lisozima 500 mg. In presenza di **difficoltà digestive** utilizzare enzimi pancreatici digestivi come Pancrelipasi, (N.C.: Creon 10.000) 1 cps a mattino, 2 mezzodì e sera. Se si verificano **meteorismo, fermentazioni intestinali**, gonfiore, associare alla fine del pasto a mezzodì e sera due capsule di Dimeticone Attivato (N.C.: Mylicon Gas), per 2, massimo 3 settimane. **Se acidità, reflusso, gastrite**, usare prodotti a base di Omeprazolo (N.C.: Antra, Losec, ecc), Lansoprazolo (N.C.: Prevacid, Lansoxecc) Esomeprazolo (N.C.: Axagon, Nexiumecc), Pantoprazolo (N.C. Pantopan, Pantorc ecc; Rabeprazolo sodico (N.C. Pariet) o i corrispettivi analoghi generici, nei dosaggi da 10 mg a 40 mg, a giudizio del medico di base. Diversamente con le stesse indicazioni, Ranitidina 300 mg (N.C. Zantac, o analoghi) 1 cps al dì associando eventualmente se necessario, antiacidi a base di Magnesio Idrossido (N.C. Maalox o analoghi). **Se reflusso** Sodio Alginato e Bicarbonato un cucchiaio 3 volte al dì (N.C. Gaviscon o analoghi). Per **dolori addominali, coliche** sono adatti Butilbromuro di Joscina oppure di Belladonna estratto 1% Josciamina + Papaverina Cloridrato (N.C. Buscopan e/o Antispasmina Colica). In alcuni casi, più frequentemente nelle forme latenti o accertate di diabete

(frequentemente il diabete precede e favorisce l'insorgenza delle neoplasie), per l'effetto della somatostatina, può verificarsi un lieve **incremento della glicemia** che generalmente non raggiunge livelli preoccupanti. Questo incremento può verificarsi più facilmente nei casi in cui il MDB prevede l' uso del l'ACTH di sintesi, il Tetracosactide (N.C. Synachten). Se malgrado una limitazione dell'apporto di carboidrati (zuccheri) si registrano ugualmente livelli elevati di glicemia, il dosaggio e la scelta degli ipoglicemizzanti deve essere gestita e monitorata dal medico di famiglia. Si consiglia, quando possibile, l'impiego di ipoglicemizzanti orali a base di Metformina, che ha dimostrato anche qualche attività antitumorale. Spieghiamo anche in sintesi come trattare malattie intercorrenti in corso di applicazione del MDB nelle neoplasie, come **influenze, raffreddori malattie dell'apparato respiratorio o digerente**. Per alcune di queste patologie più frequenti nelle stagioni fredde (raffreddore, influenza tosse, faringite, bronchite) è bene tenere già in casa per un pronto uso alcuni prodotti compatibili con MDB, efficaci e tollerati come il Lisozima 500 cps e le iniezioni di immunoglobuline (da tenere in frigo), che richiederebbero tempi di attesa variabili. E' essenziale un uso immediato intensivo e continuativo del Lisozima ai primissimi sintomi di raffreddore, faringite o influenza, ciò abbrevia notevolmente il decorso, limita le complicazioni, i sintomi e le ricadute, potenzia notevolmente l'effetto degli antibiotici e ne limita l'uso. Ha uno spettro d'azione molto ampio su virus, protozoi e batteri. Il Lisozima è un componente dell'immunità naturale (quarta frazione del complemento) non ha alcuna tossicità, né acuta né cronica, e agisce anche su alcuni germi responsabili di patologie intestinali. Per **patologie delle vie respiratorie** è opportuno tenere in casa e usare ai primi sintomi oltre al Lisozima, anche collutori iodati per gargarismi ripetuti e prolungati (senza diluire il prodotto), almeno 3 -4 volte al dì. Per detergere le cavità nasali e abbreviare il decorso di rinofaringiti, sinusiti, influenze, oltre i prodotti citati, sono utili anche i lavaggi nasali 3-4 volte al dì con soluzioni fisiologiche e/o saline. Se persistono tosse, catarro, bronchite, è opportuno ricorrere ad aerosol con antibiotici ad ampio spettro. Per la febbre usare tachipirina o novalgina (o analoghi a base di paracetamolo o metamizolo) a meno che non si siano evidenziate allergie a questi prodotti. Si può verificare un' **anemia** (carenza di globuli rossi ed emoglobina) e/o leucopenia (carena dei globuli bianchi) soprattutto in pazienti pretrattati con chemio/radioterapia, e/o in stadio critico, avanzato che generalmente recedono alla somministrazione di eritropoietina (Eprex 10.000 o analoghi) che è consigliabile se

l'emoglobina (parametro di riferimento) scende sotto 11. Se vi è **leucopenia** (carenza di globuli bianchi) e se questi scendono sotto 3000 è utile l'iniezione sottocute di Myelostim o analoghi.

Il sottoscritto per il numero elevato di pazienti da seguire e gli impegni scientifici ha margini molto ristretti di tempo e non ha alcuna possibilità di effettuare perizie medico-legali, ricorsi, relazioni, procedimenti burocratici, ecc.

Durata della terapia

Non è possibile prefissare un termine della cura la cui durata è relativa alla risposta terapeutica. L'autogestione o le modifiche del MDB da parte di medici che non abbiano esperienza o conoscenze approfondite dl MDB può provocare danni non sempre recuperabili. Finché la malattia neoplastica è in atto la cura va continuata con le variazioni eventualmente apportate in base al decorso, e alla diagnostica ematochimica e strumentale. Se si ottiene la completa remissione e si accerta e documenta l'assenza di tumore con tutta la diagnostica, la cura non si interrompe bruscamente, ma va gradualmente ridotta sotto stretto controllo del sottoscritto. E' importante insistere su questo concetto e sottolinearlo con la massima evidenza: **quando si ottiene la guarigione completa e stabile, la cura non va assolutamente interrotta**, ma va programmata una graduale e lenta riduzione sotto attento controllo, con monitoraggio di tutti i parametri ematochimici e strumentali. Quando si è accertata e documentata la stabilità della completa remissione e si sono ridotti gradualmente la somatostatina, e gli altri componenti del MDB, si lascia in permanenza un cucchiaio di composto di retinoidi al mattino con le gocce di vitamina D e qualche pillola di Melatonina la sera che tutti teoricamente dovrebbero prendere per attuare un'efficace e scientificamente documentata prevenzione dei tumori.

I FARMACI

La terapia si pratica a domicilio.

La somministrazione dei farmaci è prevista prevalentemente per via orale, a parte la somatostatina e/o l'octreotide (analogo della somatostatina) che devono essere somministrati tramite siringa temporizzata sottocute, ad eccezione delle confezioni dell'octreotide a lento rilascio, e ad effetto prolungato, (nome commerciale Sandostatina o Longastatina LAR, in dosaggio di 10, 20, 30 mg) che si inietta per via intramuscolare. Altri farmaci da iniettare possono rendersi necessari in particolari evenienze. Il MDB si compone sia di "Specialità medicinali" (farmaci prodotti dall'industria farmaceutica e reperibili in ogni farmacia) che di "galenici" (prodotti da farmacisti preparatori – che dispongono di laboratori appositamente attrezzati e confezionano farmaci legalmente prescrivibili, altrimenti non reperibili sotto forma di specialità farmaceutica; oppure reperibili, ma a prezzi sensibilmente più elevati dei galenici). Indichiamo farmacie specializzate che hanno esperienza nella preparazione dei galenici MDB e hanno appreso direttamente dal Prof Di Bella la metodica di preparazione, e/o hanno partecipato a congressi MDB o hanno ricevuto dalla Fondazione Di Bella le istruzioni dettagliate formulate dal Prof. Di Bella. Una perfetta preparazione richiede profonde conoscenze e una vasta esperienza di tecnica farmaceutica oltre alla disponibilità di vasti locali per un laboratorio farmaceutico particolarmente attrezzato. Le preparazioni delle farmacie che producono i galenici del MDB sono analizzate presso un istituto chimico qualificato. Queste farmacie dispongono di impianti di liofilizzazione e di produzione del vuoto, impianti di bombole di azoto, miscelatori di liquidi viscosi, micronizzatori per l'Acido retinico, compressatrici ad alta pressione, blisterizzatrici e, per le preparazioni iniettabili, dispongono di camera sterile e attrezzi per effettuare prove di sterilità e stabilità ecc. I galenici MDB, se confezionati e somministrati secondo le indicazioni del Prof Di Bella, non hanno effetti tossici anche per somministrazioni prolungate o continuative.

DOVE E COME SI CONSERVANO I FARMACI

La **Soluzione di retinoidi MDB** va mantenuta al riparo dalla luce e da dirette fonti di calore, ma non in frigorifero.

le gocce di **vitamina D3** (in frigo le confezioni ancora sigillate)

La **Melatonina MDB** si conserva meglio in frigo .

La **Somatostatina e l'Octreotide** in frigorifero, non nel surgelatore.

Anche l'**Octreotide LAR** (octreotide a lento rilascio) va tenuto in frigorifero. Estrarre due-tre ore prima dell'uso.

Il **Tetracosactide** (N.C.: Synacthen) il **Myelostim** o analoghi, l' **Eprex** o analoghi, Immunoglobuline (N.C. **Beriglobin**) l' Interleukina 2 (N.C. **Proleukin 18 M**) vanno tutti conservati in frigo.

Per tutte le specialità medicinali, leggere attentamente tutte le indicazioni, controindicazioni, eventuali eventi avversi, contenute nei foglietti illustrativi.

QUANDO E COME SI ASSUMONO I FARMACI

La **Soluzione di retinoidi**: si assume sempre e solo a digiuno. Occorre quindi non avere ingerito cibi solidi da almeno tre ore e non ingerirne per almeno 20-30 minuti successivi . Il sapore non è sgradevole. Insieme alla Soluzione di retinoidi, nello stesso cucchiaio, si aggiungono le gocce di **vitamina D3** (N.C.: Atiten, o Dediol). Se occorre assumere la Soluzione due o tre volte al giorno, insieme a questa si associerà l'Atiten o Dediol

Inibitori della prolattina (Bromocriptina N.C.: **Parlodel**) - (Cabergolina N.C. **Dostinex**): sempre durante o subito dopo il pasto seguendo la posologia indicata in ricetta .Raramente all'inizio in persone particolarmente sensibili possono dare un po' di nausea, che recede gradualmente

Vitamina C (acido ascorbico) galenico o specialità, sempre a stomaco pieno secondo prescrizione, se gastrite, acidità di stomaco, reflusso, fare preparare in capsule gastroresistenti da 500 mg

Calcio (N.C.: **Calcium Sandoz**): sempre durante o subito dopo il pasto 1\2 bustina diluita in acqua secondo prescrizione.

TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI INDESIDERATI PIU' COMUNI.

Il Metodo Di Bella NON fa ricorso a principi attivi tossici o in grado di provocare pregiudizio all'organismo, specie nelle posologie indicate, trattandosi della Terapia Biologica dei tumori

per antonomasia. Tuttavia, per ragioni che prescindono da una inesistente valenza tossica, specie nel primo periodo di pratica della cura possono avvertirsi sintomi indesiderati che recedono gradualmente nel corso della cura.

I farmaci che possono originarli:

- 1) **Somatostatina e/o Octreotide** per infusione giornaliera con temporizzatore:

link per l'uso del temporizzatore:- <http://www.metododibella.org/files/2014/12/pages/uso-della-siringa-temporizzata.pdf>

Video per l'uso della siringa temporizzata ([uso della siringa temporizzata](#))

Più facilmente la Somatostatina (meno l'Octreotide) possono all'inizio provocare nausea, disturbi intestinali vari, più raramente vomito, aerofagia, senso sgradevole di “pienezza”. Per evitare questi disturbi

- a) consumare un pasto serale leggero per qualità e quantità e il più possibile “asciutto”.
- b) Fare intercorrere 3 ore tra la fine del pasto serale e l'inizio dell'infusione di somatostatina.
- c) Iniziare con il dosaggio indicato nella prescrizione (in genere 1 mg. per la somatostatina), portandosi gradualmente, nel giro di tre settimane, alla posologia massima a regime (3 mg. per la somatostatina, 1 mg. per l'octreotide da iniettare col temporizzatore).
- d) Inizialmente regolare a 12 ore il temporizzatore , progressivamente ogni mese si può diminuire a 11 e poi a 10 ore fermandosi a 9 ore non di meno.

L'Octreotide a lento rilascio (in commercio **Sandostatina o Longastatina LAR**) si inietta per via intramuscolare e, invece che con cadenza giornaliera, qualche volta al mese, secondo i dosaggi e la frequenza indicati dal medico. Di regola l'octreotide LAR non provoca alcun disturbo. Per particolarità e cautele nella preparazione della soluzione da iniettare si possono seguire le chiare istruzioni contenute nel foglietto illustrativo.

Il **Parlodel** va assunto durante il pasto mattino e sera , **mai insieme** al **Dostinex** che solitamente viene invece prescritto in ragione di ½ compressa 2 volte la settimana.

E' controindicato solo in caso di documentati disturbi causati alle valvole cardiache.

Avere sempre presente che la **Melatonina MDB** è sensibilmente diversa da quella usualmente reperibile in varie formulazioni presso farmacie, parafarmacie, erboristerie. La **Melatonina MDB** è un complesso melatonina–adenosina-glicina che essendo idrosolubile, consente la migliore biodisponibilità ed efficacia antitumorale.

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

Non è insolito che il paziente, nella sua comprensibile ansietà, tenda ad attribuire ogni malessere o sensazione sgradevole alla cura od a qualche farmaco. Quasi sempre non è così. Il malato in cura, come qualsiasi essere umano, può andare incontro a malattie di stagione, turbe digestive eccetera, oltre che a problemi legati assai spesso a cure pregresse. E' bene tenerlo sempre presente, ad **evitare conclusioni errate e pericolose sospensioni di farmaci!** - Ci si rivolge ad una cura ed al medico che la prescrive in base a scelte personali meditate. Al rispetto ed alla lealtà del medico nei confronti del proprio assistito, devono corrispondere rispetto e lealtà del paziente nei confronti del medico. Se non c'è una fiducia convinta in questo orientamento è più corretto rinunciarvi.

I risultati, trattandosi di Terapia Biologica, richiedono un adeguato lasso di tempo, variabile in base alla patologia, stadiazione, cure pregresse e situazione soggettiva. Inizialmente la terapia mira a rallentare e bloccare la crescita (creando parallelamente le condizioni per minare l'attività e la presenza del male. Dopo una prima fase di adattamento – anch'essa variabile – il primo segno percepibile è costituito da una sensazione di minor malessere/miglior benessere. E' illogico pensare di poter rilevare segni eclatanti di risposta in pochi mesi. Occorre sempre tenere presente che il MDB viene spesso contrastato.

I dati trasmessi dai pazienti al medico sono ordinati/archiviati in una banca dati clinica, in modo da poter ricostruire rapidamente tutto il decorso e la storia clinica del paziente e di conseguenza assisterlo in maniera attenta e continuativa con tutti gli elementi di valutazione essenziali (sempre quindi immediatamente disponibili) per modulazioni della cura della diagnostica e adattamenti all'evoluzione della patologia.

Pazienti che per mesi non danno notizie di se e non seguono le indicazioni citate non possono essere seguiti dal sottoscritto.

Tenere sempre presente che più è tardivo l'inizio del MDB rispetto all'insorgenza della malattia più i risultati sono lenti e limitati , così più è elevato il numero e intensità di cicli chemio-radioterapici più la risposta al MDB è lenta e parziale.

Il Metodo Di Bella
Documentazione scientifica
razionale, basi biochimiche e molecolari, riscontri clinic

Le evidenze scientifiche sull'azione antitumorale di ogni singolo componente del MDB e sulla loro interazione sinergica in un contesto multiterapico, sono reperibili nella massima banca dati medico scientifica www.pubmed.org. Queste documentate conferme scientifiche del MDB, non sono ancora recepite dalle commissioni ministeriali italiane che non ne prevedono l'erogazione da parte del servizio sanitario nazionale.

Anche in situazioni in cui i pazienti documentano in maniera evidente e incontestabile con referti ematochimici e strumentali la progressione della neoplasia dopo il fallimento dei protocolli oncologici e la remissione con risposte obiettive complete e stabili mediante il MDB, tranne rare eccezioni, i ricorsi sono respinti e viene negata l'erogazione del MDB. Ciò non ha motivazioni scientifiche o etiche, infatti digitando sulla maggiore banca dati biomedica www.pubmed.org “Somatostatin or octreotide (analogo della somatostatina) in cancer therapy”, si ottengono **32.822** pubblicazioni attestanti la potenzialità antitumorale e la tollerabilità della somatostatina, tra queste le numerose pubblicazioni del premio Nobel Schally AV. , tra cui :- Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. Proc Soc Exp Biol Med. 1998 Feb;217(2):143-52” giunta venti anni dopo la pubblicazione del Prof Luigi Di Bella su Pineal Research (oggetto anche di una sua relazione , pubblicata agli atti del congresso mondiale di Amsterdam sulla pineale del 1978), che riportava tra i componenti del suo metodo antitumorale il ruolo essenziale della somatostatina. Da allora sia Schally che il suo

collaboratore Pollak, candidato al Nobel, hanno pubblicato decine di lavori (non ancora valorizzati in terapia oncologia) sull'efficacia antitumorale e tollerabilità della somatostatina in tutti i tumori. Così per ogni altro componente del Metodo Di Bella, digitando sul sito della medesima banca dati “ Retinoid in cancer ” o “ Melatonin in cancer ”, o “ Vitamin D in cancer ” , ecc..., si ottengono decine di migliaia di pubblicazioni a conferma della scientificità e dell'efficacia di ogni singolo componente del Metodo del Prof Di Bella, che ha anticipato di oltre 30 anni evidenze scientifiche non ancora valorizzate dall'oncologia per una grave frattura tra ricerca scientifiche e pratica clinica. Un approfondimento e una completa definizione del MDB e delle sue documentate possibilità sia preventive che terapeutiche, sono reperibili nella pubblicazione "Il Metodo Di Bella" in cui è riportato il pensiero scientifico del prof Di Bella, i principi costituenti il MDB, le basi farmacologiche e fisiologiche, i loro meccanismi d'azione biochimici, molecolari e i riscontri clinici . Il potenziale d'azione antiblastico dei componenti del MDB è documentato da oltre 2000 voci bibliografiche citate nel testo. Il volume è edito dalla Casa Editrice Mattioli.

Gli studi sulle basi scientifiche e riscontri clinici del MDB, riportati dalle maggiori banche dati biomediche internazionali come www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed oppure <https://www.researchgate.net> sono reperibili, anche per esteso nella versione originale inglese e nella traduzione italiana, alla sezione “Pubblicazioni Scientifiche” del sito ufficiale della Fondazione da me presieduta www.metododibella.org.

Sarebbe particolarmente utile che i pazienti, prima di iniziare il metodo Di Bella, verificassero con un medico di loro fiducia, meglio se oncologo, che conosca l'inglese, quali siano oggi le reali possibilità dell'oncologia nella loro patologia e stadio, visitando il sito: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/adulttreatment> del NCI (National Cancer Institute,) uno dei maggiori riferimenti clinico-oncologici. Per ogni patologia e stadio il NCI riporta tutte le possibilità terapeutiche chemio-radioterapiche e/o di anticorpi monoclonali, chirurgia, immunoterapia, con relativa prognosi e mediane di sopravvivenza. Nelle patologie neoplastiche il MDB, come ogni altra terapia medica, non può assicurare, né promettere o garantire la guarigione, ma nella maggioranza delle neoplasie, può spesso ottenere risultati migliori relativamente all'incremento dell'aspettativa di vita e alla sua qualità di vita e rispetto ai dati della letteratura nelle stesse patologie allo stesso stadio trattate con gli usuali protocolli

oncologici. Il rapporto tra tossicità ed efficacia è più favorevole nel MDB, rispetto ai protocolli oncologici. Molti ammalati e familiari per mesi, o anni si affidano ai protocolli oncologici istituzionali, e alla fine, quando le condizioni sono gravemente scadute e la progressione della neoplasia ha raggiunto un livello inarrestabile, si rivolgono al MDB. Di questo non hanno responsabilità gli ammalati e i familiari, ma i circoli di potere che gestiscono l'informazione, la politica, il mercato del farmaco ed esercitano un ermetica e attenta censura sull'informazione, gestita secondo i loro interessi.

Il Prof Luigi Di Bella ha formulato un nuovo metodo di cura antitumorale per superare l'elevata tossicità e la limitata efficacia dei protocolli oncologici. Ha esaltato biodisponibilità ed efficacia antitumorale, antidegenerativa, trofica e immunomodulante della Melatonina mediante idrosolubilizzazione attraverso il legame di idrogeno con adenosina e stabilizzazione con Glicina. Ha incrementato le proprietà antitumorali e immunomodulanti, trofiche dei Retinoidi (derivati della vitamina A) solubilizzandoli e stabilizzandoli in vitamina E, potenziandone l'efficacia con vitamine D₃. Anche col concorso dei meccanismi metabolici e molecolari della Vitamina C, e Condroitinsolfato, componente della matrice extracellulare (ECM), e dei tessuti connettivali, il MDB potenzia quelle funzioni che la Fisiologia considera essenziali per la vita. Queste molecole interattive e fattorialmente sinergiche esercitano nella biologia neoplastica con molteplici e diversificati meccanismi biochimici e molecolari, un documentato ruolo citostatico (contenimento della proliferazione neoplastica), differenziante (inibizione delle mutazioni) trofico e immunomodulante. Altri componenti del MDB, quali Somatostatina (fig 8) e agonisti dei DR2 (Fig 15), in stretta interazione recettoriale e funzionale, inibiscono l'oncogenesi (induzione della proliferazione neoplastica), l'angiogenesi (Fig 7 D) formazioni di vasi sanguigni che nutrono il tumore, regolando negativamente molecole mitogene (promotrici della crescita tumorale) come il GH (Fig 7 B) e i fattori di crescita GH dipendenti tra cui EGF (Epidermal Growth Factor), FGF (Fibroblastic Growth Factor), IGF1-2 (Insulin-like Growth Factor 1-2), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Con i DR2 agonisti dopaminergici come Cabergolina e/o Bromocriptina, il MDB regola negativamente la Prolattina (Fig 7° A-C), i cui recettori di membrana dopaminergici D2 (Fig15) sono co-espressi e dimerrizzano con quelli del GH attivando la trasduzione di reazioni mitogene di fosforilazione (proteinkinasi). Il MDB prevede minimali dosaggi apoptotici, non citotossici e non mutageni di

Ciclofosfamide o Oncocarbide, la cui tollerabilità è esaltata dalla MLT e dalle vitamine del MDB.

Contrariamente alla disinformazione ampiamente, continuamente diffusa dalla propaganda dei circoli di potere, il Metodo Di Bella (MDB) antitumorale, non è "alternativo" nell'accezione comune del termine, ma rappresenta l'integrazione razionale delle conoscenze mediche definitivamente acquisite e delle emergenti evidenze scientifiche in una clinica affrancata da inquinamenti economico-politici. Le evidenze scientifiche sull'azione antitumorale di ogni singolo componente del MDB e sul potenziamento sinergico in un contesto multiterapico, sono reperibili nelle banche dati internazionali biomediche www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed e <https://www.researchgate.net/>. Queste documentate conferme scientifiche non sono ancora recepite dalle commissioni ministeriali italiane che non ne prevedono l'erogazione da parte del servizio sanitario nazionale del MDB.

Riscontri clinici

Nelle citate banche dati biomediche sono pubblicati studi osservazionali retrospettivi e case report relativi a oltre mille pazienti favorevolmente trattati con MDB, reperibili per esteso in italiano e in inglese anche sul sito ufficiale www.metododibella.org digitando: <http://www.metododibella.org/pubblicazioni-scientifiche.html#.V5yEmnxH5D8>. Questi dati, presentati e pubblicati agli atti di congressi italiani, europei e mondiali <http://www.metododibella.org/it/Congressi-MDB.html#.V5yF-RJ6NPg>, cui recentemente si è aggiunta la relazione pubblicata agli atti del "New Zealand Breast Cancer Symposium - 12-14 Nov 2017, Auckland" documentano che il MDB ha conseguito un evidente miglioramento della qualità di vita ed un sensibile incremento delle mediane di sopravvivenza per ogni patologia e stadio rispetto ai dati reperibili in letteratura relativi ai protocolli oncologici. Il risultato è stato conseguito in assenza dei noti e rilevanti effetti tossici chemioterapici. Sono anche documentate le cause invalidanti che hanno totalmente destituito di ogni credibilità scientifica la sperimentazione del MDB effettuata in Italia nel 1998. <http://www.metododibella.org/la-sperimentazione-truffa-sul-metodo-di-bella.html#.V5yGqNKL RD8>

La strategia terapeutica del MDB consiste in:

- 1) LA DIFESA dall'aggressione neoplastica** con Retinoidi (fig13) solubilizzati in Vitamina E (Fig.12), Vit D3 (Fig.16), Vit C (Fig.14) Melatonina idrosolubile(Fig 11)
- 2) L'INIBIZIONE del meccanismo di crescita tumorale** con Somatostatina (fig 8) Inibitori prolattinici (fig 15)
- 3) L'INIBIZIONE delle mutazioni delle cellule tumorali** (con retinoidi solubilizzati in vitamina E + Vit D3, Melatonina idrosolubile, condroitinsolfato, folina,)

DIFESA dall'aggressione neoplastica

Il MDB asseconda ed esalta le reazioni vitali e l'omeostasi (mantenimento degli equilibri biologici) antitumorale per metterle in condizione di contrapporsi all' insorgenza del cancro e prevalere sulla proliferazione neoplastica. Il tumore è deviazione dalla vita normale, per cui occorre riportare le reazioni deviate alla norma, attraverso il potenziamento di tutti quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita. Il MDB persegue questo obiettivo attraverso le citate innovative formulazioni e criteri d'impiego della MLT (complessata con Adenosina e Glicina), di retinoidi solubilizzati in Vit E, oltre che con Vitamine C, D₃, e componenti della ECM (matrice extracellulare, sostanza biologica extracellulare). Inserendo componenti apolari come il Betacarotene e la vit.E tra i fosfolipidi di una membrana cellulare, la si stabilizza preservandola da danni ossidativi e dai radicali liberi. Sia nelle situazioni che predispongono al tumore, che nel corso della malattia neoplastica, possono essere sovvertiti struttura e potenziali della membrana cellulare e conseguentemente, l'espressione e le funzionalità recettoriali, mediante l'esasperazione dei processi ossidativi e il conseguente picco nella produzione di radicali liberi. Le dosi, previste dal MDB, di retinoidi e Vit. E, permettono di conseguire sia un effetto preventivo, che terapeutico, inibendo lo stress ossidativo e pertanto la formazione di radicali liberi.

L' obiettivo è di ottimizzare le reazioni vitali difendendole dall'aggressione neoplastica

I Retinoidi e la Melatonina esercitano una tossicità differenziale, esse sono molecole tossiche per le cellule neoplastiche di cui deprimono proliferazione, vitalità e spiccata attitudine mutagena, mentre al contrario preservano ed esaltano il trofismo, la vitalità e l'efficienza delle cellule sane. Questa apparente contraddizione deriva dal fatto che 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(conclusione del ciclo vitale cellulare con invecchiamento e morte delle cellule). Le vitamine sono catalizzatori fisiologici fra energia e materia.

Ogni cambiamento della materia vivente non può infatti 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 la conoscenza approfondita dei meccanismi regolatori della vita normale, fisiologica, consente la predisposizione di contromisure efficaci per evitare deviazioni degenerative o neoplastiche.

L'INIBIZIONE del meccanismo di crescita tumorale (con somatostatina e inibitori prolattinici)

L'espressione recettoriale ubiquitaria della PRL (Prolattina), del GH (Growth Hormone-[ormone della crescita]) e dei GF (Growth Factors [fattori di crescita]) in gran parte direttamente GH-dipendenti, rappresenta uno degli aspetti più chiari ed evidenti del rilevante ruolo mitogeno , sia diretto, che indiretto e generalizzato, di queste molecole. Alla loro potenzialità oncogena concorrono gli ormoni sessuali, rispettivamente estrogeni nella donna e androgeni nell'uomo. Sia la crescita fisiologica che quella neoplastica non possono prescindere dalla protidosintesi (dalla sintesi di proteine) che è dipendente. Le cellule neoplastiche sviluppano una velocità di crescita incontrollata, ampiamente superiore a quelle sane, soprattutto per la capacità di utilizzare dosi moltiplicate dell'asse mitogeno PRL-GH,-GF. Non solo maggiore è l'espressione recettoriale in una cellula tumorale di PRL-GH,-GF e più rapida e invasiva è la sua proliferazione, ma è stato dimostrato un meccanismo proporzionale dose dipendente tra velocità di crescita - metastatizzazione e la capacità di utilizzare queste molecole mitogene attraverso la relativa alta espressione recettoriale. I fattori di crescita GH dipendenti, da esso positivamente regolati, rappresentano una potente accelerazione della proliferazione tumorale. Sia la proliferazione cellulare fisiologica, che quella neoplastica, avvengono per mezzo di queste stesse molecole, che la cellula neoplastica utilizza, però, in rapporto esponenziale rispetto a quella sana. Queste modalità di crescita, unitamente alla perdita della differenziazione anche se in misura diversa, caratterizzano tutte le neoplasie, ne rappresentano, senza eccezioni, un comune denominatore e pertanto un obiettivo terapeutico strategico, primario, di assoluta razionalità e matematica logica. L'impiego della somatostatina e analoghi, agendo sulla crescita, denominatore comune a ogni tumore, deve trovare indicazione razionale in ogni neoplasia. In molti tumori, non solo in quelli neuroendocrini, è stata documentata un'espressione recettoriale per la somatostatina. Ripeto e sottolineo il dato essenziale che è ampiamente dimostrato in letteratura: il rapporto proporzionale causale dose dipendente, tra espressione recettoriale della PRL, GF e del GH (di cui la SST (somatostatina) è l'antidoto biologico) e induzione e progressione tumorale, rilevando con varie tecniche, sia molecolari che immunoistochimiche, concentrazioni di recettori dell'ormone della crescita, GHR nettamente superiori nei tessuti tumorali rispetto a quelli sani. E' anche ormai noto che la progressione neoplastica è strettamente dipendente dall'angiogenesi, e che quest'ultima ne rappresenta una fase obbligata ed essenziale. Fino al momento in cui le cellule che costituiscono il primo aggregato tumorale di pochi millimetri non riescono a crearsi un proprio sistema di vasi sanguigni (**Angiogenesi**

neoplastica), esse crescono con estrema lentezza e sono destinate a non superare le dimensioni di qualche millimetro, rimanendo allo stadio di “cancro in situ”. L’espansione tumorale avviene solo quando il tumore realizza l'**angiogenesi**, riesce cioè a costruirsi una rete di vasi sanguigni per assicurarsi l’apporto di sostanze nutritive e l’eliminazione di scorie metaboliche. La letteratura ha documentato che tutti i passaggi dell’angiogenesi sono negativamente regolati dalla somatostatina e dai suoi analoghi e, anche se in misura minore, da tutti gli altri componenti del MDB. Se l’espansione neoplastica ha nell’angiogenesi un passaggio obbligato, e se l’angiogenesi è totalmente inibita dalla somatostatina, è ulteriormente chiarita e documentata la sua indicazione in tutti i tumori, in presenza o meno, dei suoi recettori (SSTR) sulle membrane cellulari neoplastiche. Anche le situazioni locali di anossia e acidosi favoriscono l’angiogenesi, e in buona parte sono corrette dal miglioramento degli scambi emotissutali indotto dai componenti differenzianti del MDB. L’acquisizione di un fenotipo angiogenico è decisivo per l’espansione del tumore, Somatostatina, e analoghi, regolano negativamente gli “induttori angiogenici”, e tutte le fasi dell’angiogenesi come la chemiotassi dei monociti, l’interleukina 8, la Prostaglandina E 2, il VIP, l’Ossido-Nitrico-Sintasi endoteliale (e-Nos), oltre ai fattori di crescita il cui sinergismo è essenziale per l’angiogenesi stessa, come IGF, VEGF-A, FGF, HGF PDGF, TGF. L’inibizione dell’angiogenesi indotta dalla SST è sinergicamente e fattorialmente potenziata dagli altri componenti del MDB, quali MLT, Retinoidi, Vit D₃, Vit C, inibitori prolattinici, componenti della matrice extracellulare. L’oncologia continua a trasullarsi col recettore della somatostatina (SSTR) vincolando e limitando il suo impiego alle situazioni in cui viene individuato il suo recettore nelle cellule tumorali mediante scintigrafia. L’esame più frequente per questa ricerca è l’Octreoscan. Per questa indagine viene iniettato in vena l’analogo radiomarcato della somatostatina, l’Octreotide (Indio 111 o Gallio 68) e mediante scintigrafia viene studiata la presenza, nei tessuti tumorali di SSTR. Questa tecnica è poco affidabile in quanto è in grado di evidenziare (e non sempre) solo 2 dei sette recettori della somatostatina, il 2 e il 5, ed ha dimostrato di avere un’alta percentuale di falsi negativi. Infatti in molte situazioni di Octreoscan completamente negativo, indagini l’immunoistochimiche e molecolari, hanno accertato la presenza di SSTR. La convinzione che l’Octreoscan serva per saggiare l’utilità della somatostatina è pertanto superata. La negatività dell’Octreoscan non condiziona minimamente il razionale dell’indicazione antitumorale della somatostatina per molteplici motivi: tutte le cellule tumorali hanno indici di crescita dose-dipendenti

rispetto all'espressione del recettore dell'ormone della crescita, abbassare la concentrazione ematica del GH e dei GF correlati nel sangue attraverso la somatostatina, ha pertanto una decisiva e ovvia valenza antitumorale, indipendentemente dalla presenza o meno dei suoi recettori sulle membrane delle cellule tumorali. Il GH inoltre promuove la crescita tumorale anche con un meccanismo indiretto, l'induzione dei **"Fattori di crescita" (GF)**, molecole fortemente mitogene. Pertanto il GH ha un essenziale, forte e duplice ruolo mitogeno:

1. **Diretto** sulla crescita della cellula tumorale, mediante attivazione dei rispettivi recettori di membrana GHR,
2. **Indiretto** attraverso l'induzione nei tessuti di fattori di crescita (GF), responsabili di un'accelerazione della crescita neoplastica.

E' ampiamente documentato che la SST (somatostatina) inibisce l'espressione genica di quei GF che presentano le maggiori potenzialità carcinogene, come EGF, VEGF, IGF1, FGF, ne blocca la trascrizione, ed estende il blocco all'espressione e trascrizione dei rispettivi recettori. Già abbattendo, con la SST, il tasso plasmatico di GH, si sottrae la molecola base necessaria per la sintesi dei GF. E' dimostrato che i vasi sanguigni peritumorali presentano, costantemente, una concentrazione di recettori della somatostatina (SSTR) che, se attivati dalla somatostatina, regolano negativamente l'angiogenesi e, conseguentemente, inibiscono la progressione neoplastica. E' sicuramente documentato che, anche nei casi in cui nella cellula neoplastica non viene riscontrato alcun SSTR, la somatostatina agisce direttamente ed efficacemente bloccando la crescita tumorale attraverso l'inibizione dell'angiogenesi, senza la quale non può svilupparsi alcun tumore. Ad esempio nelle cellule del sarcoma di Kaposi, in cui è stata evidenziata l'assenza completa di SSTR, la crescita è completamente bloccata dalla somatostatina. Nel sarcoma di Kaposi, infatti, è stata riscontrata densità particolarmente elevata di SSTR nei vasi sanguigni peritumorali, per cui l'effetto citostatico è conseguente a quello antiangiogenico da parte della SST.

BIBLIOGRAFIA SUL GH

1. D. Le Roith, C. Bondy, S. Yakar, JL. Liu, A. Butler. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev.* 2001;22(1):53–74. (PubMed: 11159816)
2. G. Baumann, MW. Stolar, K. Amburn, CP. Barsano, BC. De Vries. A specific GH-binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* (1986)62:134–141
3. AC.Herington, SI. Ymer, JL. Stevenson. Affinity purification and structural identification of a specific binding protein for human growth hormone in human serum. *Biochem Biophys Res Commun* (1986) 139:150–155
4. A.Edens, JN.Southard, F.Talamantes. Mouse GH-binding protein and GH receptor transcripts are produced from a single gene by alternative splicing. *Endocrinology*(1994) 135:2802–2805
5. MJ.Waters, SA.Spencer, G. Hamlin, WJ. Henzel, WI. Wood Purification and partial sequence of the rabbit mammary gland rolactin receptor. *Int Biochem* (1990) 22:1089–1095
6. WH.Daughaday, B. Trivedy Absence of serum growth hormone binding protein in patients with GH receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proc Natl Acad Sci USA* (1987) 84:4636–4640
7. DL. Kleinberg. Early mammary development: growth hormone and IGF-1. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1997;2(1):49–57. C.Laban, SA.Bustin, PJ.Jenkins. The GH-IGF-I axis and breast cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(1):28–34.
8. MD.Sternlicht. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):201.
9. JK.Perry, BS.Emerald, HC. Mertani, PE. Lobie. The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm IGF. Res.* 2006;16(5–6):277–89. (PubMed: 17101287)
- 10.DT.Lincoln, E.El-Hifnawi. Growth hormone receptor expression in human keratinocytes. *Cell Biol Int* (1994) 18:484

11. DT. Lincoln , F. Sinowatz , L. Temmim-Baker , HI. Baker , S. Kölle , MJ. Waters . Growth hormone receptor expression in the nucleus and cytoplasm of normal and neoplastic cells. *Histochem Cell Biol.* 1998 Feb;109(2):141-59.
12. G. Dimri, H. Band, V. Band. Mammary epithelial cell transformation: insights from cell culture and mouse models". *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):171–9.(PMCID: PMC1175079) (PubMed: 15987472)
13. SA. Stewart, RA. Weinberg. Telomeres: cancer to human aging. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:531–57. (PubMed: 16824017)
14. BS.Emerald, Y.Chen, T.Zhu, Z.Zhu, KO.Lee, PD.Gluckman, et al. AlphaCP1 mediates stabilization of hTERT mRNA by autocrine human growth hormone. *J Biol Chem.*2007;282(1):680–90. (PubMed: 17085453)
15. MD. Sternlicht. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):201.(PMCID: PMC1413974) (PubMed: 16524451).
- 16.PF.Conte, G.Gardin. In vivo manipulation of human breast cancer growth by estrogen and growth hormone: kinetic and clinical results". *J Steroid Biochem Mol Biol* (1990) 37:1103–1108
- 17.MM.Rutter, SR.Rose. "Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(4):480–7.
18. JP.Neglia, DL.Friedman, Y.Yasui, AC.Mertens, S.Hammond, M.Stovall, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(8):618–29.
19. B.Ergun-Longmire, AC.Mertens, P. Mitby, J.Qin, G.Heller, W.Shi, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3494–8.

20. CA.Sklar, AC.Mertens, P.Mitby, G.Occhiogrosso, J.Qin, G.Heller, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3136–41.
21. CL.Artega, CK.Osborne. Growth inhibition of human breast cancer cells in vitro with an antibody against the type I somatomedinreceptor. *Cancer Res*(1989) 49:6237–6241
22. D.Yee, S.Peick, G.Lebovic, R.Marcus, R.Favoni, K.Cullen, M.Lippman, N.Rosen. Analysis of IGF-I gene expression in malignancy: evidence for a paracrine role in human breast cancer. *Mol Endocrinol* (1989) 3:509–517
23. HC.Mertani, T.Garcia-Caballero, A.Lambert, F.Gerard, C.Palayer, JM.Boutin, et al. Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. *Int J Cancer.* 1998;79(2):202–11
24. C.Decouvelaere, JP.Peyrat, J.Bonneterre, J.Djiane, H.Jammes. Presence of the two growth hormone receptor messenger RNA isoforms in human breast cancer. *Cell Growth Differ.* 1995;6(4):477–83
25. KK.Huff, D.Kaufman, KH.Gabbay, EM.Spencer, ME.Lippman, RB.Dickson. Secretion of an IGF-I related protein by human breast cancer cells. *Cancer Res* (1986) 46:4613–4619
26. M.Gebre-Medhin, LG.Kindblom, H.Wennbo, J.Tornell, JM.Meis-Kindblom. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer. *Am J Pathol.* 2001;158(4):1217–22.
27. AV.Schally, JL. Varga. Antagonists of growth hormone-releasing hormone in oncology. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2006;9(3):163–70.
28. I.Chatzistamou, AV.Schally, H.Kiaris, E.Politi, J.Varga, G.Kanellis, et al. Immunohistochemical detection of GHRH and its receptor splice variant 1 in primary human breast cancers. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):391–6.

29. Z.Kahan, JM.Arencibia, VJ.Csernus, K.Groot, RD.Kineman, WR.Robinson, et al. Expression of growth hormone-releasing hormone (GHRH) messenger ribonucleic acid and the presence of biologically active GHRH in human breast, endometrial, and ovarian cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):582–9.
30. C.Gil-Puig, S.Seoane, M.Blanco, M.Macia, T.Garcia-Caballero, C.Segura, et al. Pit-1 is expressed in normal and tumorous human breast and regulates GH secretion and cell proliferation. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(2):335–44.
31. BS.Emerald, Y.Chen, T.Zhu, Z.Zhu, KO.Lee, PD.Gluckman, et al. AlphaCP1 mediates stabilization of hTERT mRNA by autocrine human growth hormone. *J Biol Chem.* 2007;282(1):680–90.
32. G.Dimri, H.Band, V.Band. Mammary epithelial cell transformation: insights from cell culture and mouse models. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):171–9.
33. SA.Stewart, RA.Weinberg. Telomeres: cancer to human aging. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:531–57.
34. KK.Kaulsay, HC.Mertani, J.Tornell, G.Morel, KO.Lee, PE.Lobie. Autocrine stimulation of human mammary carcinoma cell proliferation by human growth hormone. *Exp Cell Res.* 1999;250(1):35–50.
35. S.Mukhina, HC.Mertani, K.Guo, KO.Lee, PD.Gluckman, PE.Lobie. Phenotypic conversion of human mammary carcinoma cells by autocrine human growth hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(42):15166–71.
36. T.Zhu, EL.Goh, R.Graichen, L.Ling, PE.Lobie. Signal transduction via the growth hormone receptor. *Cell Signal.* 2001;13(9):599–616.
37. L.Murphy, G.Bell, H.Friesen. Growth hormone stimulates sequential induction of c-myc and insulin-like growth factor I expression in vivo. *Endocrinology* (1987) 120:1806–1812

38. HC.Ward, D.Halliday, AJW.Sim. Portein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. *Ann Surg* (1987) 206:56–61
- 39.RE.Ratner, JW.Hare. Association of acromegaly and chondrosarcoma. *South Med J* (1983) 76:1181–1182
- 40.E.Haegg, K.Asplun. Acromegaly and multiple myeloma. *Ann Intern Med* (1988) 108:437–438
41. F.Minuto, P.Del Monte, A.Barreca, P.Fortini, G.Cariola, G.Catrambone. Evidence for an increased somatomedin/IGF-I dontent in primary human lung tumours. *Cancer Res* (1986) 46:985– 988
42. U.Adamson, LA.Brostrom, S.Efendic. Glucose tolerance, growth hormone and somatomedin levels in osteosarcoma patients. *Acta Endocrinol* (1980) 94:517–522
- 43.GS.Andrew. Growth hormone and malignancy. *J Clin Pathol* (1983) 36:935–937
- 44.AJ.Swerdlow, CD.Higgins, P.Adlard, MA. Preece. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959–85: a cohort study. *Lancet*. 2002;360(9329):273–7.
- 45.CA.Sklar, AC.Mertens, P.Mitby, G.Occhiogrosso, J.Qin, G.Heller, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3136–41.
- 46.E.Ron, G.Gridley, Z.Hrubec, W.Page, S.Arora, JF.Fraumeni. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1991 Oct 15;68(8):1673-7.
- 47.FH.Ziel, AL.Peters. Acromegaly and gastrointestinal adenocarcinomas. *Ann Intern Med* (1988) 109:514–515
48. A.Pines, P.Rozen, E.Ron, T.Gilat. Gastrointestinal tumours in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol* (1985) 80:266–269

49. JE.Brunner, CC.Johnson, S. Zafer. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol* (1990) 132:65–71
50. CL.Sommers, SW.Byers, EW.Thompson, JA.Torri, EP.Gelmann. Differentiation state and invasiveness of human breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;31(2–3):325–35.
- 51.JP.Thiery. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(6):442–54.
- 52.SE.Brunet-Dunand, C.Vouyovitch et al. “Autocrine human growth hormone promotes tumor angiogenesis in mammary carcinoma” *Endocrinology*, 150(3): 1341-1352, 200
- 53.J.Lawler, M. Detmar. Tumor progression: the effects of thrombospondin-1 and - 2. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(6):1038–45.
- 54.K.Kusano, Y.Tsutsumi, J.Dean, M.Gavin, H.Ma, M.Silver, et al. Long-term stable expression of human growth hormone by rAAV promotes myocardial protection post-myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(2):390–9.
- 55.JK.Jameel, VS.Rao, L.Cawkwell, PJ.Drew. Radioresistance in carcinoma of the breast. *Breast.* 2004;13(6):452–60.
- 56.JK.Perry, BS.Emerald, HC.Mertani, PE.Lobie. The oncogenic potential of growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16(5–6):277–89.
57. Z.Zhu, S.Mukhina, T.Zhu, HC.Mertani, KO.Lee, PE.Lobie. p44/42 MAP kinase-dependent regulation of catalase by autocrine human growth hormone protects human mammary carcinoma cells from oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene.* 2005;24(23):3774–85.
58. X.Wu, M.Wan, G.Li, Z.Xu, C.Chen, F.Liu, et al. Growth hormone receptor overexpression predicts response of rectal cancers to pre-operative radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2006;42(7):888–94.

59. MI.Gallego, N.Binart, GW.Robinson, R.Okagaki, KT.Coschigano, J.Perry, et al. Pro-lactin, growth hormone, and epidermal growth factor activate Stat5 in different compartments of mammary tissue and exert different and overlapping developmental effects. *Dev Biol.* 2001;229(1):163–75.
60. E.Vacas, L.Muñoz-Moreno. Growth hormone-releasing hormone induced transactivation of epidermal growth factor receptor in human triple-negative breast cancer cells. *Peptides.* 2016 Dec;86:153-161. doi: 10.1016/j.peptides.2016.11.004.
61. SE.Brunet-Dunand, C.Vouyovitch et al. Autocrine human growth hormone promotes tumor angiogenesis in mammary carcinoma. *Endocrinology*, 150(3): 1341-1352, 2009
62. PJ.Jenkins, A.Mukherjee, SM. Shalet. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(2):115–21.
63. JT.Emerman, M.Leahy, PW.Gout, N.Bruchovsky. Elevated growth hormone levels in sera from breast cancer patients. *Horm Metab Res.* 1985;17(8):421–4.
64. S.Yakar, D.Leroith, P.Brodt. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4–5):407–20.
65. HM.Khandwala, IE.McCutcheon, A.Flyvbjerg, KE.Friend. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev.* 2000;21(3):215–44.
66. JP.Hughes, HG.Friesen. The nature and regulation of the receptors for pituitary growth hormone. *Annu Rev Physiol* (1985) 47:469–482
67. MA.Lesniak, JA.Hedo, G.Grunberger, B.Marcus-Samual, J.Roth, P.Gordan. Receptors for insulin and growth hormone on lymphoid cells. *Methods Enzymol* (1985) 150:701
68. RW.Kozak, JF.Haskell, L.Greenstein, M.Rechler, T.Waldman, S.Nissley. Type I and II IGF receptors in human phytohe- 158 magglutinin activated T-lymphocytes. *Cell Immunol* (1987) 109:318– 331

69. MF.El Etreby, AI.Mahrous. Imunocytochemical technique for detection of prolactin (PRL) and growth hormone (GH) in hyperplastic and neoplastic lesions of dog prostate and mammary gland. *Histochemistry* (1979) 64:279–286
- 70.F.Sinowatz, W.Breipohl, MJ.Waters, DT.Lincoln, P.Lobie, W.Amselgruber. GH receptor expression in the Dunning R 3327 prostatic carcinoma of the rat. *Prostate* (1991) 19:273–278
71. BA.Bengtsson, S.Eden, I.Ernest, A.Oden, B.Sjogren. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* (1988) 223:327–335
72. G.Di Bella, F.Mascia, A.Ricchi, B.Colori. 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. *Neuroendocrinology Letters Volume 34 No. 7 2013*
73. G.Di Bella. Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma *Neuroendocrinology Letters Volume 29 No. 6 2008*
74. G.Di Bella. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. *Neuroendocrinology Letters Volume 32 No. 6 2011.*
75. Di Bella G, Colori B, Toscano R. Complete objective response, stable for 5 years, with the Di Bella Method, of multiple-metastatic carcinoma of the breast. *Neuro Endocrinol Lett. 2017 Dec;38(6):401-407.*
76. G.Di Bella, R.Toscano, A.Ricchi, B.Colori. Congenital fibrosarcoma in complete remission with Somatostatin, Bromocriptine, Retinoids, Vitamin D3, Vitamin E, Vitamin C, Melatonin, Calcium, Chondroitin sulfate associated with low doses of Cyclophosphamide in a 14-year Follow Up. Case Report. *Neuro Endocrinol Lett. 2016 Jan 27;36(8):725-733.*
77. G.Di Bella, J.Leci, A.Ricchi, R.Toscano. Recurrent Glioblastoma Multiforme (grade IV - WHO 2007): a case of complete objective response - concomitant administration of

- Somatostatin / Octreotide, Retinoids, Vit E, Vit D3, Vit C, Melatonin, D2 R agonists (Di Bella Method. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(2):127-32.
78. G.Di Bella, B.Colori. Complete objective response of neuroblastoma to biological treatment. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(4):437-49.
79. G.Di Bella, B. Colori. 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.
80. G.Di Bella , M.Madarena. Complete objective response of oesophageal squamocellular carcinoma to biological treatment. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(3):312-21.
81. A.Norsa, V.Martino. Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in advanced non-small-cell lung cancer patients with low performance status. Cancer Biother Radiopharm. (2006) 21(1): 68–73.
82. G.Di Bella, B.Colori, F.Mascia. 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.
83. M. Todisco. Chronic lymphocytic leukemia: long-lasting remission with combination of cyclophosphamide, somatostatin, bromocriptine, retinoids, melatonin, and ACTH. Cancer Biother Radiopharm. (2009)24(3): 353–5.
84. M.Todisco, P.Casaccia, N.Rossi. 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 Radio- pharm. (2001) 16(2): 171–7.
- 85.ZS.Wu, K.Yang, Y.Wan, PX.Qian, JK.Perry, J.Chiesa, HC.Mertani, T.Zhu, PE.Lobie. Tumor expression of human growth hormone and human prolactin predict a worse survival outcome in patients with mammary or endometrial carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct;96(10):E1619-29.

86. JK.Perry K, KM.Mohankumar , BS.Emerald ., HC.Mertani ., PE.Lobie. The contribution of growth hormone to mammary neoplasia. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2008 Mar;13(1):131-45

BIBLIOGRAFIA sulla PROLATTINA (BROMOCRIPTINA E CABERGOLINA)

1. G.Di Bella, F.Mascia, A.Ricchi, B.Colori. 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.
2. G.Di Bella. 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.
3. G.Di.Bella. Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma. Neuro Endocrinol Lett. 2008 Dec;29(6):857-66.
4. EF.Adams,UM. Schrell, R. Fahlbusch,P. Thierauf. Hormonal dependency of cerebral meningiomas, J neurosurg 1990 Nov 73(5); 750-5.
5. DA.Rozwarski,AM. Gronenborn,GM. Clore,JF. Bazan,A. Bohm,A. Wlodawer,M. Hatada,PA. Karplus. Structural comparisons among the short-chain helical cytokines, Structure. 1994 Mar 15;2(3):159-73.
6. N. Ben-Jonathan. Dopamina: A prolactin-inhibiting hormone. Endocrin. Rev. & 564-589. 1985.
7. J. Bonneterre,L. Mauriac,B. Weber,H. Roche,P. Fargeot,M.Tubiana-Hulin,M. Sevin,P. Chollet,P. Cappelaere. Tamoxifen plus bromocriptine versus tamoxifen plus placebo in advanced breast cancer. Results of a double bind multicentre clinical trial, Eur. J. Cancer clin. Oncol 1988 ; 24\12:1851 1853.

8. JS. Krumenacker,DJ. Buckley,MA. Leff,JT. McCormack,G. de Jong,PW. Gout,JC. Reed,T. Miyashita,NS. Magnuson,AR. Buckley. Prolactin-regulated apoptosis of Nb2 lymphoma cells: pim-1, bcl-2, and bax expression. *Endocrine*. 1998 Oct;9(2):163-70.
9. S. Dauvois,PG. Spinola,F. Labrie. Additive inhibitory effects of Bromocriptyne and medroxiprogesterone acetate (MPA), on dimethylbenzen (a) antracene(DMBA)- induced mammary tumors in the rat. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25\5; 891-89.
10. I. De Souza, L. Morgan, UL. Lewis, PR. Raggatt, H. Salih, JR. Hobbs. Growth hormone dependence among human breast cancers. *Lancet* 1974 ;2;182 – 184.
11. A. Dogliotti, Human breast cancer responsiveness to a new chemotherapeutic association. *Current chemotherapy*. Proc. 18-23-1977.
12. IS. Fentiman, K. Brame, MA. Chaudary, RS. Camplejohn, DY. Wang, RR. Millis. Peri-operative bromocriptina adjuvant for operable breast cancer. *Lancet* 1988 mar 19, 1(8586):609-610.
13. H. Friesen, BR. Webster, P. Hwang, H. Guyda, RE. Munro, L. Read. Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes Albright syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*. 1972 Jan;34(1):192-9.
14. F. Grisoli, F. Vincentelli, J. Foa, G. Lavail, G. Salamon. Effect of Bromocriptina on brain metastasis in breast cancer, *Lancet*, 1981;II;745 – 746.
15. JG. Klijn, B. Setyono-Han, M. Bontenbal, C. Seynaeve, J. Foekens. Novel endocrine therapies in breast cancer, *Acta Oncol*. 1996;35 Suppl 5:30-7.
16. A. Manni, AE. Boucher, LM. Demers, HA. Harvey, A. Lipton, MA. Simmonds, M. Bartholomew. Endocrine effects of combined somatostatin analog and bromocriptine therapy in women with advanced breast cancer, *Breast Cancer, Res Treat* 1989 dec. 14(3):289–98.
17. BI. Posner, PA.Kelly, HG. Friesen. Induction of a lactogenic receptor in rat liver: influence of estrogen and the pituitary. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Jun;71(6):2407-10.

18. RJ. Walsh, BI. Posner, BM. Kopriwa, JR. Brawer. Prolactin binding sites in the rat brain. *Science*. 1978 Sep 15;201(4360):1041-3.
19. C. Reynolds, KT. Montone, CM. Powell, JE. Tomaszewski, CV. Clevenger. Expression of prolactin and its receptor in human breast carcinoma, *Endocrinology* 1997 Dec 138 (12) 5555 – 60.
20. RC. Rowe, EA. Cowden, C. Faiman, HG. Friesen. Correlation of Nb2 bioassay and radioimmunoassay values for human serum prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Nov;57(5):942-6.
21. P. Stravoravdi, T. Toliou, MB. Polyzonis. A new approach combinino interferon and bromocriptine LA to prevent spontaneous mammari carcinoma, *J Interferon Res* 1991, 11\1:49-51.
22. Tolino e AA, La Bromocriptina in oncologia ginecologica, *G. Ital:Ostet. Ginec* 1986 8:221, 225.
23. MK. Vaughan, JC. Little, LY. Johnson, DE. Blask, GM. Vaughan, RJ. Reiter. Effects of melatonin and analogues of arginin vasotocine on plasma prolactin levels in adult male rats. *Hormone. Res*, 9:236-1978.
24. Volpe e AA, Prolactine et adenocarcinome de l'endometre, *Ginecologie* 198;33. 77-832.
25. CW. Welsh, Host facto affecting the growt of carcinogen induced rat mammary carcinomas. 1985, *Cancer Res* 45:3415-3443.
26. G. Di Bella, R. Toscano, A. Ricchi, B. Colori. Congenital fibrosarcoma in complete remission with Somatostatin, Bromocriptine, Retinoids, Vitamin D3, Vitamin E, Vitamin C, Melatonin, Calcium, Chondroitin sulfate associated with low doses of Cyclophosphamide in a 14-year Follow up. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(8):725-33.

27. M. Pournour, G. Ahangari, SH. Hejazi, A. Deezagi. New perspective therapy of breast cancer based on selective dopamine receptor D2 agonist and antagonist effects on MCF-7 cell line. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2015;10(2):214-23.
28. LH. Hoeppner, Y. Wang, A. Sharma, N. Javeed, VP. Van Keulen, E. Wang, P. Yang, ACIDO Roden, T. Peikert, JR. Molina, D. Mukhopadhyay. Dopamine D2 receptor agonists inhibit lung cancer progression by reducing angiogenesis and tumor infiltrating myeloid derived suppressor cells. *Mol Oncol.* 2015 Jan;9(1):270-81. doi: 10.1016/j.molonc.2014.08.008.
29. A. Maiti, A. Das, S. Chatterjee. A man with breast discharge and headache. *Eur J Intern Med.* 2016 Apr;29:e3-4. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.006. No abstract available.
30. LA. Naves, AF. Daly, LA. Dias, B. Yuan, JC. Zakir, GB. Barra, L. Palmeira, C. Villa, G. Trivellin, AJ. Júnior, FF. Neto, P. Liu, NS. Pellegata, CA. Stratakis, JR. Lupski, A. Beckers. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acrogigantism syndrome. *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):236-44. doi: 10.1007/s12020-015-0804-6.
31. C. Pivonello, P. Rousaki, M. Negri, M. Sarnataro, M. Napolitano, M. FZ. arino, R. Patalano, MC. De Martino, C. Sciammarella, A. Faggiano, G. Rocco, R. Franco, GA. Kaltsas, A. Colao, R. Pivonello. Effects of the single and combined treatment with dopamine agonist, somatostatin analog and mTOR inhibitors in a human lung carcinoid cell line: an in vitro study. *Endocrine.* 2016 Sep 29. (Epub ahead of print)

BIBLIOGRAFIA su

SOMATOSTATINA/OCTREOTIDE

1. N. Magnavita, L. Teofili , G. Leone. Hodgkin's lymphoma in a cyclist treated with growth hormone, *Am J Hematol.* 1996 May;52(1):65-6.

2. A. Jungwirth, AV. Schally, G. Halmos , K. Groot , K. Szepeshazi, J. Pinski , P. Armatis. Inhibition of the growth of Caki-I human renal adenocarcinoma in vivo by luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix, somatostatin analog RC-160, and bombesin antagonist RC-3940-II, *Cancer*. 1998 Mar 1;82(5):909-17.
3. A.Cats, RP.Dullaart, JH.Kleibeuker, F.Kuipers, WJ.Sluiter, MJ.Hardonk, EG.de Vries, Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly, *Cancer Res.* 1996 Feb 1;56(3):523-6.
4. P. Angelloz-Nicoud , L. Harel , M. Binoux. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 stimulates prostate carcinoma cell proliferation via an IGF-dependent mechanism. Role of serine proteases, *Growth Regul.* 1996 Sep;6(3):130-6.
5. Bloom, New type of granular cell in islets of Langerhans of man, *Anat Rec* 1931; 49: 363-371.
6. F.Caramia, BL.Munger, PE.Lacy. The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets. I. Guinea pig, *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 1965 Aug 5;67(4):533-46.
7. N.Ling, R.Burgus, J. Rivier, W.Vale, P.Brazeau. The use of mass spectrometry in deducing the sequence of somatostatin--a hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of growth hormone, *Biochem Biophys Res Commun.* 1973 Jan 4;50(1):127-33.
8. A. Schonbrunn , H.Tashjian Jr. Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture, *J Biol Chem.* 1978 Sep 25;253(18):6473-83.
9. KW. Mosdell , JA.Visconti. Emerging indications for octreotide therapy 1-2, *Am. J. Hosp. Pharm,* 1994.
10. DT.Lincoln , F.Sinowatz, L.Temmmim-Baker, HI.Baker, S.Kölle, MJ.Waters. Growth hormone receptor expression in the nucleus and cytoplasm of normal and neoplastic cells. *Histochem Cell Biol.* 1998 Feb;109(2):141-59.

11. RJ.Robbins. Somatostatin and cancer. *Metabolism*. 1996 Aug;45(8 Suppl 1):98-100.
12. G. Weckbecker , F. Raulf, L. Tolcsvai, C. Bruns. Potentiation of the anti-proliferative effects of anti-cancer drugs by octreotide in vitro and in vivo. *Digestion*. 1996;57 Suppl 1:22-8.
13. AR.Albers, MS. O'Dorisio. Clinical use of somatostatin analogues in paediatric oncology, *Digestion*, 1996;57 Suppl 1:38-41.
14. A. Giustina, G.Ragni, A.Bollati, R.Cozzi, M.Licini, C.Poiesi, S.Turazzi, C.Bonfanti. Inhibitory effects of galanin on growth hormone (GH) release in cultured GH-secreting adenoma cells: comparative study with octreotide, GH-releasing hormone, and thyrotropin-releasing hormone, *Metabolism*. 1997 Apr;46(4):425-30.
15. H.Yoshitomi, Y.Fujii, M.Miyazaki, N.Nakajima, N.Inagaki, S.Seino. Involvement of MAP kinase and c-fos signaling in the inhibition of cell growth by somatostatin. *Am J Physiol*. 1997 May;272(5 Pt 1):E769-74.
16. M.Tejeda, D.Gaal, RE.Schwab, A.Pap, G.Keri.In vivo antitumor activity of TT-32 a novel somatostatin analog. *Anticancer Res*. 1999 Jul-Aug;19(4B):3265-8.
17. M. Tada , H. Kobayashi, T. Moriuchi. Molecular basis of pituitary oncogenesis. *J Neurooncol*. 1999;45(1):83-96. Review.
18. MN. Pollak, AV. Schally. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998 Feb;217(2):143-52.
19. C.Bousquet, E. Puente, L. Buscail, N. Vaysse,C.Susini, Antiproliferative effect of somatostatin and analogs, *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:30-9. , 2001.
20. LG. Boros , JL. Brandes, FI. Yusuf, M.Cascante, RD.Williams, WJ.Schirmer. Inhibition of the oxidative and nonoxidative pentose phosphate pathways by somatostatin: a possible mechanism of antitumor action. *Med Hypotheses*. 1998 Jun;50(6):501-6.

21. B.Burghardt , K.Barabás, Z.Marcsek, L.Flautner, TM.Gress, G.Varga. Inhibitory effect of a long-acting somatostatin analogue on EGF-stimulated cell proliferation in Capan-2 cells. *J Physiol Paris.* 2000 Jan-Feb;94(1):57-62.
22. Kath R, Höffken K. The significance of somatostatin analogues in the antiproliferative treatment of carcinomas. *Recent Results Cancer Res.* 2000;153:23-43.
23. SA. Jenkins , HG. Kynaston, ND. Davies, JN. Baxter, DM. Nott. Somatostatin analogs in oncology: a look to the future. *Chemotherapy.* 2001;47 Suppl 2:162-96.
24. A. Zalatnai , V. Pogány. Apoptosis-induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment, *Anticancer Res.* 2001 Jan-Feb;21(1A):477-80.
25. WW. de Herder, SW Lamberts, Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses, *Curr Opin Oncol.* 2002 Jan;14(1):53-7.
26. S. Cascinu, E. Del Ferro , M. Ligi, MP. Staccioli , P. Giordani , V. Catalano, R. Agostonelli, P. Muretto, G. Catalano ., Inibizione del fattore di crescita vascolare ed endotheliale mediante octreotide in pazienti con cancro colonrettale, *Cancer Invest* 2001;19”1”:8-12.
27. S.Vidal, K. Kovacs, E. Horvath, BW. Scheithauer , T. Kuroki, RV. Lloyd .Microvessel density in pituitary adenomas and carcinomas, *Virchows Arch.* 2001 Jun;438(6):595-602
28. P. Lohrer , J. Gloddek , U. Hopfner , M. Losa , E. Uhl , U. Pagotto , GK. Stalla , U. Renner. Vascular endothelial growth factor production and regulation in rodent and human pituitary tumor cells in vitro, *Neuroendocrinology.* 2001 Aug;74(2):95-105.
29. HE. Turner , Z. Nagy, KC. Gatter, MM. Esiri, AL. Harris, JA.Wass. Angiogenesis in pituitary adenomas - relationship to endocrine function, treatment and outcome. *J Endocrinol.* 2000 May;165(2):475-81.

30. R. Mentlein , O. Eichler , F. Forstreuter, J. Held-Feindt . Somatostatin inhibits the production of vascular endothelial growth factor in human glioma cells, *Int J Cancer*. 2001 May 15;92(4):545-50.
31. Kishi e AA, Recent studies on anti-angiogenesis in cancer therapy, *Nippon Rinsho*. 2000 Aug;58(8):1747-62. Review. Japanese.
32. A. Corsaro , S.Thellung, V.Villa, S.Arena, D.Noonan, A.Albini, G.Schettini, T.Florio. Somatostatinergic control of Kaposi's sarcoma growth through the inhibition of angiogenesis. *Minerva Endocrinol*. 2001 Dec;26(4):273-6. Italian.
33. M. Casibang , S. Purdom , S. Jakowlew , L. Neckers , F. Zia , P. Ben-Av , T. Hla , L. You, DM. Jablons , TW Moody . Prostaglandin E2 and vasoactive intestinal peptide increase vascular endothelial cell growth factor mRNAs in lung cancer cells, *Lung Cancer*. 2001 Feb-Mar;31(2-3):203-12.
34. B. Bencsiková. Antiproliferative Effect of Somatostatin Analogs - Data Analyses and Clinical Applications in the Context of the CLARINET Study. *Klin Onkol*. 2016;29(4):253-8. Review. Czech.
35. R.Baldelli, A.Barnabei, L.Rizza, AM.Isidori, F.Rota, P.Di Giacinto, A.Paoloni, F.Torino, SM.Corsello, A.Lenzi, M.Appetecchia. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Feb 7;5:7. doi: 10.3389/fendo.2014.00007. eCollection 2014 Feb 7. Review.
36. S.Arora, R.Soundararajan, P.Joshi, R.Kumar, C.Bal. Somatostatin receptor expressing bilateral ovarian metastases detected by (68)Ga DOTANOC PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015 Jun;40(6):496-8. doi: 10.1097/RLU.0000000000000646.
37. K.Al-Efraij, MA.Aljama, HF.Kennecke. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med*. 2015 Jun;4(6):864-70. doi: 10.1002/cam4.435. Epub 2015 Feb 26.

38. O.Alhamarneh, J.Murphy, SL.Atkin, RJ.England. Somatostatin analogues have no role in the treatment of advanced differentiated thyroid cancer. *J Laryngol Otol.* 2004 Aug;118(8):653-4.
39. NM.Abdel-Hamid, OM.Mohafez, S.Zakaria, K.Thabet. Hepatic somatostatin receptor 2 expression during premalignant stages of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2014 Mar;35(3):2497-502. doi: 10.1007/s13277-013-1330-x. Epub 2013 Oct 26.
40. V.Cerovac, J.Monteserin-Garcia, H.Rubinfeld, M.Buchfelder, M. Losa, T.Florio, M.Paez-Pereda, GK.Stalla, M.Theodoropoulou. The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells. *Cancer Res.* 2010 Jan 15;70(2):666-74. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2951. Epub 2010 Jan 12.
41. J.Cebon, M.Findlay, C.Hargreaves, M.Stockler, P.Thompson, M.Boyer, S.Roberts, A.Poon, AM.Scott, V.Kalff, G.Garas, A.Dowling, D.Crawford, J.Ring, R.Basser, A.Strickland, G.Macdonald, M.Green, A.Nowak, B.Dickman, H.Dhillon, V.Gebski. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) Ag0001H Investigators. Somatostatin receptor expression, tumour response, and quality of life in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with long-acting octreotide. *Br J Cancer.* 2006 Oct 9;95(7):853-61. Epub 2006 Sep 5. Erratum in: *Br J Cancer.* 2007 Apr 10;96(7):1154.
42. D.Campana,G.Delle Fave, M.Falconi, P.Tommasetti. Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence: response to comments by Ez-ziddin et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Jan;41(1):176-7. doi: 10.1007/s00259-013-2603-8. No abstract available.
43. A.Bongiovanni, F.Recine, N.Riva, F.Foca, C.Liverani, L.Mercatali, S.Nicolini, F.Pieri, D.Amadori, T.Ibrahim. Outcome Analysis of First-line Somatostatin Analog Treatment in Metastatic Pulmonary Neuroendocrine Tumors and Prognostic Significance of FDG-PET/CT. *Clin Lung Cancer.* 2016 Nov 21. pii: S1525-7304(16)30358-8. doi: 10.1016/j.cllc.2016.11.004.

44. ME.Caplin, M.Pavel, JB.Ćwikla, AT.Phan, M.Raderer, E.Sedláčková, G.Cadiot, EM.Wolin, J.Capdevila, L.Wall, G.Rindi, A.Langley, S.Martinez, E.Gomez-Panzani, P.Ruszniecki. CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Mar;23(3):191-9. doi: 10.1530/ERC-15-0490. Epub 2016 Jan 7.
45. MC.Chamberlain. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology*. 2015 Sep 22;85(12):1090. doi: 10.1212/WNL.0000000000001988. No abstract available.

L'INIBIZIONE delle mutazioni delle cellule tumorali (con retinoidi solubilizzati in vitamina E + Vit D3, Melatonina idrosolubile, condroitinsolfato, folina)

L'aspetto più pericoloso e difficile da curare della biologia neoplastica, e pertanto obiettivo della razionalità terapeutica del MDB, è costituito dalle mutazioni delle cellule tumorali, perché ad ogni mutazione la cellula seleziona e trattiene una serie di vantaggi. Le proprietà differenzianti (antimutazioni) di componenti del MDB come Melatonina, Retinoidi, VIT E, C, D₃, e componenti della matrice extracellulare (ECM), si oppongono alla spiccata tendenza mutagena del fenotipo neoplastico (cellula che ha assunto le caratteristiche morfo-funzionali tipiche del tumore). Gli obiettivi strategici di una cura antiblastica, pertanto, non possono prescindere dal controllo delle mutazioni, che rappresentano una caratteristica essenziale e un denominatore comune delle cellule tumorali, non meno della citata dipendenza per la crescita da GH, PRL, e GF. Alla prima mutazione la cellula tumorale seleziona il blocco del suo invecchiamento, non invecchia e non va in apoptosi, non muore. Per ogni mutazione le cellule tumorali divengono sempre più resistenti, veloci nella crescita, mobili (metastatizzano) tossiche. La cellula tumorale è caratterizzata da una frequenza di mutazioni crescente e segue, nella sua progressione un programma predefinito di sopravvivenza ereditato dai batteri (cui è stato trasferito dai procarioti) definito da Radman "SOS", che è represso, ma presente, nella cellula sana, ed al quale essa accede in condizione di stress acuto. Questo programma di sopravvivenza, dà avvio a un percorso predefinito che consente alla cellula, divenuta neoplastica, di adattarsi con grande rapidità ed efficacia alle condizioni avverse con una progressione modulata da un meccanismo evolutivo predeterminato. Il paradigma ancora dominante, i canoni ufficiali dell'oncologia, non hanno ancora recepito questo essenziale aspetto dell'evoluzione neoplastica. I protagonisti dell'evoluzione in realtà sono la selezione naturale e la variazione genetica. La selezione naturale agisce sulla variazione genetica conferendo un vantaggio evolutivo a fenotipi e genotipi che meglio si sono adattati all'ambiente. La fonte della diversità genetica è la mutazione nelle sequenze del DNA, e la mutazione è un fenomeno, per definizione, totalmente casuale, integralmente gestito dal caso. Quindi nell'ambito dell'evoluzione, in cui agiscono le mutazioni e la selezione naturale, è chiaro che tutto viene pilotato dal caso. Naturalmente anche il cancro segue questa prassi evolutiva, e sicuramente è un processo di evoluzione somatica totalmente pilotato dal caso quello che porta alla carcinogenesi.

Nell'uomo essa è un processo genetico, la cui dinamica è regolata dall'interazione fra mutazione, selezione, e i meccanismi di omeostasi antiblastica dell'organizzazione tissutale, propria degli organismi complessi pluricellulari superiori e ovviamente ad essi limitata. L'evoluzione di una cellula verso la malignità ha inizio con una o più mutazioni casuali. Queste mutazioni conferiscono ovviamente alla cellula un vantaggio in termini proliferativi e dunque vengono in qualche modo trattenuti dalla selezione. Quindi la lettura attuale della malattia tumorale è in termini evolutivi. Naturalmente l'accumulazione di mutazioni produrrà ondate successive di espansioni clonali. Probabilmente c'è un errore di posizione sul concetto di instabilità genetica. Nella concezione di Radman (basata sul sistema di sopravvivenza definito “SOS” e Confermata da Israel et al.,) i due attori fondamentali sono il gene LexA e il gene RecA e le relative proteine. Il gene LexA è un repressore trascrizionale, mentre il gene RecA è invece un regolatore positivo. Rimando alle pubblicazioni citate per approfondimenti. In condizioni di stabilità il programma di sopravvivenza “SOS” non è attivo, esso è represso dal gene LexA. Il sistema “SOS” comprende circa una ventina di geni e quindi quando il DNA viene danneggiato o comunque la sopravvivenza della cellula è in pericolo, la proteina LexA in qualche modo viene inattivata dalla produzione di un'altra proteina, la RecA, ed è a questo punto che si attivano i geni. Sicuramente questo programma è stato messo a punto da mutazioni casuali, selezionate favorevolmente e trattenute dalla cellula che ha accesso a questa informazione in condizioni particolari. Vi sono forti indizi per ritenere, con gli A.A. citati, che questo programma che è stato trattenuto dall'evoluzione, ed è presente negli eucarioti, sia stato trasmesso alle nostre cellule. La ricerca di un programma “SOS” nelle cellule eucariote e negli organismi multicellulari come il nostro, ha già dato risultati positivi. Gli studi del professor Israel, portano a ricercare omologie, tra le proteine e i geni del sistema “SOS” batterico e quelli trattenuti nelle nostre cellule. Uno di questi geni è stato già identificato. C'è un'omologia molto marcata tra la proteina batterica RecA e una proteina presente nelle nostre cellule, la Rad 51. Dunque abbiamo fondate ragioni di ritenere che il sistema “SOS”, anche in una sua versione molto più evoluta, possa esistere anche nelle nostre cellule. Ad un approfondito esame l'attuale paradigma oncologico dominante della visione della progressione maligna come totalmente gestita dal caso, cioè interamente prodotta da una somma di mutazioni successive, ma sempre casuali, non regge, per il carattere piuttosto prevedibile della progressione maligna. Ad eccezione degli eventi iniziali, sicuramente gestiti da casuali mutazioni, la progressione

della malattia tumorale è sicuramente molto stereotipata, è la recita di un copione. Le cellule tumorali acquisiscono con gradualità e progressione crescenti proprietà e caratteristiche, ed “imparano” a svolgere tutta una serie di attività. Un fenotipo così caratterizzato, necessita di circa un migliaio di generazioni. In un periodo relativamente breve le cellule tumorali sono in grado di produrre una serie di fattori di crescita che le loro omologhe, non endocrine, non sanno sintetizzare. Le cellule tumorali esprimono dei recettori a questi fattori, che influenzano la proliferazione selettiva, limitata alle stesse popolazioni neoplastiche. Esse inoltre acquisiscono sempre maggiori motilità e formabilità per meglio raggiungere i capillari e aumentare il proprio potenziale di metastasi, sanno inoltre acquistare capacità di sopravvivenza e di proliferazione in parenchimi anche diversi, e ricoprirsi di molecole che le mascherano al sistema immunitario. Successivamente sono in grado di secernere delle proteasi che, lisando le membrane, permettono una invasione per contiguità, oltre a indurre angiogenesi e immunodepressione locale e sistemica. In un lavoro pubblicato nel 2003 su “Nature” si documenta come una cellula di melanoma attaccata da un linfocita, sia in grado di produrre “apoptosi” nel linfocita; quindi le popolazioni neoplastiche raggiungono progressivamente la capacità di eliminare le cellule del sistema immunitario che tentano l’aggressione. Per ultimo la cellula tumorale è in grado di modificare l’ambiente cellulare circostante, inducendo le cellule vicine a sostenere la propria proliferazione. Il fatto stesso che siano agevolmente in grado di codificare i passaggi essenziali della progressione verso la malignità e di acquisire un graduale incremento di aggressività, proliferazione, adattamento, contraddice una visione evolutiva strettamente casuale della malattia tumorale. Ci sono ulteriori aspetti che danno conforto a questa posizione, le sindromi paraneoplastiche, una sorta di cartina al tornasole della progressione verso la malignità. Un dato significativo è costituito dal fatto che, se queste mutazioni fossero gestite dal caso, o meglio se la progressione fosse totalmente gestita dal caso, dovremmo assistere sia a mutazioni favorevoli, che sfavorevoli, o comunque neutre, rispetto all’evoluzione tumorale. In realtà questo non succede. Le sindromi paraneoplastiche documentano come la produzione di sostanze anomale, da parte della cellula tumorale, mostri sempre un’utilità biologica per il tumore, che produce soltanto sostanze che gli tornano utili. Ciò è fortemente in contraddizione con l’idea oncologica ufficiale di una progressione casuale, perché in questo caso dovremmo assistere anche a produzione di sostanze (se è il caso che gioca) neutre, o comunque anche sfavorevoli, rispetto alla progressione tumorale. Esistono alcuni eventi genetici, caratterizzanti

la progressione tumorale, che non corrispondono a delle mutazioni, ma sono semplici riattivazioni e repressioni o amplificazioni di geni, non mutati, ma silenti. Questo inevitabilmente ci porta a concludere che sicuramente gli organismi multicellulari più evoluti, come il nostro, hanno ereditato parti di genoma dai batteri, come emerge chiaramente nei recenti lavori di genetica molecolare in cui si documenta che certi geni batterici si sono assolutamente conservati nelle nostre cellule. Gli studi di biologia molecolare hanno oggi totalmente e integralmente confermato l'intuizione del Prof Di Bella. Quando non erano ancora stati individuati i recettori nucleari dei Retinoidi (RAR, RXR, alfa, beta e gamma), della melatonina (RZR, ROR), della vit D, (VDR) egli ne aveva prevista l'esistenza, l'interazione sinergica, il ruolo differenziante. Oggi è accertata la presenza di questi recettori nucleari, dei rispettivi fattori di trascrizione, della loro dimerizzazione con fosforilazione e amplificazione del segnale di silenziamento delle sequenze dei geni che codificano le mutazioni con collaterale effetto citostatico. Pertanto l'interazione recettoriale amplificata di Retinoidi, MLT, Vit.D, alle altre certificate linee di segnalazione antitumorale aggiunge, all'inibizione delle mutazioni, **la ri-differenziazione**, obiettivo strategico primario e vitale della prevenzione e terapia del cancro. Questo "razionale" dell'impiego oncoterapico fattorialmente interattivo delle molecole del MDB, deriva dagli studi sperimentali e dall'esperienza clinica sviluppate dal Prof Di Bella fino dal 1940, anno di inizio dei suoi studi sui retinoidi. La Sua opera, pertanto, non rappresenta solo un determinante contributo al progresso nel terapia dei tumori, ma si inserisce nella storia stessa della medicina, nella comprensione fisiopatologica e nelle strategie terapeutiche delle malattie. All'impiego oncoterapico sinergico di retinoidi e tocoferoli, ergo e tachisteroli, dal 1965 il Prof Di Bella associò la MLT, dal 1968 la somatostatina, dando l'avvio ad un metodo, ad una nuova concezione oncologica finalizzata al recupero dell'omeostasi sia neuroimmunoendocrina e antidegenerativa, che antitumorale, mediante la riconversione alla normalità nel cancro dei meccanismi di controllo della differenziazione, apoptosis, proliferazione cellulare, delle dinamiche di espressione e traduzione genica, realizzando il fisiologico recupero delle funzioni vitali. Per il Prof Di Bella curare razionalmente il cancro significa conoscere e comprendere l'ammalato nella sua unità psicofisica e fisiopatologica, considerando la localizzazione neoplastica come la massima concentrazione cellulare temporo-spaziale di una malattia potenzialmente sistematica. Se l'asse terapeutico razionale si basa sulle evidenze scientifiche e su valori etici, deve

ormai decisamente spostarsi dai paradigmi chemioterapici citoriduttivi-citotssici al MDB, legato alla sacralità delle vita umana, ai concetti informatori razionali-fisiologici della “terapia biologica dei tumori” termine che il Prof Di Bella coniò e usò per primo, anche in questo antesignano di una innovativa strategia oncoterapica. Dalla comparsa del MDB esistono pertanto due tipi di oncologia: *Il MDB, che può essere definito concettualmente antropocentrico nel senso scientifico, filosofico, etico e cristiano del termine. Considera e cura il portatore del tumore, non il tumore come entità estrapolata da un'inscindibile unità biologica e spiritual.* Una tradizionale oncologia citotossica-citolitica che con Lissoni possiamo definire cancerocentrica, che rivolge e concentra l’attenzione diagnostica e terapeutica sul tumore, per la quale il paziente è semplicemente il portatore occasionale del suo tumore, per cui il trattamento non può conseguentemente che essere la distruzione di quell’aggregato cellulare definito tumore, non delle molteplici cause che ne hanno consentito e prodotto insorgenza, proliferazione progressione, disseminazione e potenziale ripresa. Questo limite miope e gravemente riduttivo della vecchia l’oncoiatria ignora e pertanto non previene e non interviene sulle cause del sovvertimento dell’omeostasi biologica antiblastica e dei suoi molteplici e complessi meccanismi differenzianti, citoregolatori, apoptotici, immunologici. Non preserva l’integrità delle membrane cellulari, nucleari, del citosol, del cariosol dallo stress ossidativo, dai radicali liberi, non contempla e ignora la necessità e la possibilità di intervenire (vedi relazione del Prof Di Bella al Congresso Internazionale di Amburgo sulla MLT del 27/8/98”Cytocalassina B influence on megakaryocyte patch –clamp”, e la Sua pubblicazione sul Medical Science 2002;8(12):BR527-531” Melatonin effects on megakaryocyte membrane patch -clamp- outward K+Current”) sui potenziali di membrana cellulare e pertanto sui canali ionici, sulla dinamica dell’espressione e funzionalità recettoriale, per una visione statica e cristallizzata, malgrado il dato acquisito di una continua modulazione di queste vitali e basilari strutture biologiche. Diversamente dal MDB, l’oncologia non potenzia, ma gravemente e a volte irreversibilmente deprime con farmaci citotossici anche funzioni strategiche antiblastiche quali l’integrità della sostanza biologica extracellulare, delle fasce mesenchimali naturali di contenimento dell’espansione neoplastica quali la matrice extracellulare, interviene negativamente sul trofismo e la funzionalità di tessuti, parenchimi, endoteli, della crasi ematica, dinamica midollare, di cui al contrario, il MDB prevede e attua il potenziamento in funzione antiblastica. Così il Prof Luigi Di Bella ha

sintetizzato il suo pensiero scientifico: “*Essere essenziale più che l'inattuabile ed immaginaria uccisione di tutti gli elementi neoplastici, la realizzazione di tutte le condizioni, note, possibili e non dannose entro determinati limiti, atte a ostacolarne lo sviluppo(fino alla morte anche per apoptosis), soprattutto attraverso l'intergioco fra i numerosi fattori di crescita. Tutto ciò senza rinunciare eventualmente, ad un certo antineoplastico, probabilmente più attivo nel corso dell'attuazione del protocollo proposto*”. ”*L'essenziale sta nell'attivare tutti gli inibitori dei noti fattori di crescita alle dosi e con tempestività e tempi opportuni. Il protocollo MDB è nato in quest'atmosfera, quella della vita e non dell'intossicazione e morte delle cellule, metodo che asseconda o esalta le reazioni vitali, senza ricercare con precisione statistica le dosi più opportune per uccidere. Il tumore è deviazione dalla vita normale, per cui occorre portare le reazioni deviate alla norma, attraverso l'esaltazione di tutti quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita normale*”. ”*Non esiste né esisterà alcun trattamento chemioterapico citotossico (né monoterapia) 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 MUTAZIONI

1. M.Radman. Basic Life Sci. 1975;5A:355-67. Review. SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis.
2. L.Israel. Tumor Progression: random or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organism? J Theor. Biol. 1996 Feb 21;178(4):375-380)
3. G. Lambert, L. Estévez-Salmeron , S. Oh , D. Liao , BM. Emerson , TD. Tlsty, RH. Austin. An analogy between the evolution of drug resistance in bacterial communities and malignant tissues. Nat Rev Cancer. 2011 May;11(5):375-82. doi: 10.1038/nrc3039.

BIBLIOGRAFIA RETINOIDI

1. Y. Adachi , F. Itoh, H. Yamamoto, S. Iku, K. Matsuno, Y. Arimura, K. Imai. 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.
2. F. Alizadeh, A. Bolhassani, A. Khavari, SZ. Bathaie, T. Naji, SA. Bidgoli. Retinoids and their biological effects against cancer. *Int Immunopharmacol.* 2014 Jan;18(1):43-9.
3. R. Álvarez, B. Vaz, H. Gronemeyer, ÁR. de Lera. Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chem Rev.* 2014 Jan 8;114(1):1-125.
4. P. Antony , L. Freysz, LA. Horrocks, AA. Farooqui. 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.
5. I. Arany , IA. Ember, SK. Tyring. All-trans-retinoic acid activates caspase-1 in a dose-dependent manner in cervical squamous carcinoma cells. *Anticancer Res.* 2003 Jan-Feb;23(1A):471-3.
6. A. Arnold , J. Ayoub , L. Douglas , P. Hoogendoorn , L. Skingley , K. Gelmon , V. Hirsh, E. Eisenhauer . 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.
7. A. Baroni , I. Paoletti, I. Silvestri, E. Buommino, MV. Carriero. 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.
8. M. Barthet , M. Rotily , P. Berthezene , P. Charpiot , D. Garcon, J. Di Costanzo , JP. Durbec. Vitamins A and E in digestive cancers. *Acad Sci III.* 1989; 309(4): 101-104. French.
9. PJ. Brun, KJ. Yang, SA. Lee, JJ. Yuen, WS. Blaner. Retinoids: Potent regulators of metabolism. *Biofactors.* 2013 Mar-Apr;39(2):151-63.

10. JE. Buring, P. Hebert, CH. Hennekens. 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.
11. MR.Carratù, C.Marasco, G.Mangialardi, A. Vacca. Retinoids: novel immunomodulators and tumour-suppressive agents? *Br J Pharmacol*. 2012 Oct;167(3):483-92.
12. GD.Carystinos, MA. Alaoui-Jamali, J. Phipps, L. Yen, G. Batist. 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.
13. AM. Chambaut-Guérin. Effects of retinoic acid and tumor necrosis factor alpha on GL-15 glioblastoma cells. *Neuroreport*. 2000 Feb 7;11(2):389-93.
14. MC.Chen, SL. Hsu, H. Lin, TY. Yang. Retinoic acid and cancer treatment. *Biomedicine (Taipei)*. 2014;4:22. Epub 2014 Nov 28.
15. HK. Chou , SL. Chen, CT. Hsu, YC. Chao, YP.Tsao. 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.
16. GH.Clamon. Retinoids for the prevention of epithelial cancers: current status and future potential, *Med Pedriatr Oncol* 1980; 8(2): 177-185. Review.
17. RM.Connolly, NK.Nguyen, S. Sukumar. 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.
18. BC. Das, P. Thapa, R. Karki, S. Das, S. Mahapatra, TC. Liu, I. Torregroza, DP. Wallace, S.Kambhampati, P. Van Veldhuizen, A. Verma, SK. Ray, T. Evans. Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. *Bioorg Med Chem*. 2014 Jan 15;22(2):673-83.
19. MI. Dawson, Z. Xia. The retinoid X receptors and their ligands. . *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1821(1):21-56.

20. P. Den Hollander, MI. Savage, PH. Brown. Targeted therapy for breast cancer prevention. *Front Oncol.* 2013 Sep 23;3:250.
21. G. Di Bella, B. Colori, F. Mascia. 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.
22. G. Di Bella, B. Colori. 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.
23. G. Di Bella, F. Mascia, B. Colori. 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.
24. G. Di Bella, F. Mascia, L. Gualano, L. Di Bella. Melatonin anticancer effects: review. *Int J Mol Sci.* 2013 Jan 24;14(2):2410-30
25. G. Di Bella, F. Mascia, A. Ricchi, B. Colori. 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.
26. G. Di Bella. " Il Metodo Di Bella " Mattioli Editore 3° Edizione 2005
27. G. Di Bella. The Di Bella Method (DBM). *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31 Suppl 1:1-42. Review.
28. G. Di Bella. 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.
29. L. Di Bella, MT. Rossi, G. Scalera. et al Perspectives in Pineal functions. *Progress in Brain Research*, vol. 52, Elsevier Publ. Co. Amsterdam, 1979.

30. L.Di Bella, et al. Melatonina dalla ricerca agli interventi – Atti del convegno – Reggio Calabria 23/01/97
31. L.Di Bella, L.Gualano. Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. Neuro Endocrinol Lett. 2006; 27(4): 425-432.
32. L.Di Bella. Cancro: siamo sulla strada giusta? Travel factory, 1998
33. A.Di Masi, L.Leboffe, E.De Marinis, F.Pagano, L.Cicconi, C.Rochette-Egly, F.Lo-Coco, P.Ascenzi, C. Nervi. Retinoic acid receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy. Mol Aspects Med. 2015 Feb;41:1-115.
34. E.Doldo, G.Costanza, S.Agostinelli, C.Tarquini, A.Ferlosio, G.Arcuri, D.Passeri, MG.Scioli, A.Orlandi. 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.
35. A.Eroglu, DP.Hruszkewycz, C. dela Sena, S.Narayanasamy, KM.Riedl, RE.Kopec, SJ.Schwartz, RW.Curley Jr, EH.Harrison. 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.
36. C.Ginestier, J.Wicinski, N.Cervera. Retinoid signaling regulates breast cancer stem cell differentiation. Cell Cycle. 2009 Oct 15; 8(20): 3297–302.
37. LJ.Gudas. Retinoids induce stem cell differentiation via epigenetic changes. Semin Cell Dev Biol. 2013 Dec;24(10-12):701-5.
38. CW. Helm, DJ. Lorenz, NJ. Meyer, WW. Rising, JL. Wulff. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD003296. Retinoids for preventing the progression of cervical intra-epithelial neoplasia.
39. CH. Hennekens. Vitamin A analogues in cancer chemoprevention, Important Adv Oncol. 1986; 23-35. Review.

40. TS.Hinds, WL.West, EM.Knight. 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.
41. J.Hu, Q.Qi, Y.Zhang. 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.
42. L. Israel , J. Aguilera. Vitamin A and cancer, *Pathos Biol (Paris).* 1980 Apr; 28(4):253-259. Review. French.
43. M.Jiang, K.Zhu, J.Grenet, JM.Lahti. Retinoic acid induces caspase-8 transcription via phospho-CREB and increases apoptotic responses to death stimuli in neuroblastoma cells. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Jun; 1783(6): 1055–67.
44. GC. Kabat, MY. Kim, GE. Sarto, JM. Shikany, TE. Rohan. 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.
45. GJ. Kelloff , CW. Boone, JA. Crowell, VE. Steele, RA. Lubet, LA. Doody, WF. Malone, ET. Hawk, CC Sigman. New agents for cancer chemoprevention, *J Cell Biochem Suppl.* 1996; 26: 1-28. Review
46. AR. Kini , LA. Peterson, MS. Tallman, MW. Lingen. 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.
47. FR. Khuri, ES. Kim, JJ.Lee. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Aug; 10(8): 823–9.
48. LT. Lee, AV. Schally, C. Liebow. Dephosphorylation of cancer protein by tyrosine phosphatases in response to analogs of luteinizing hormone-releasing hormone and somatostatin. *Anticancer Res.* 2008 Sep–Oct; 28(5A): 2599–605.

49. SM. Lippman , FL Meyskens Jr. Vitamin A derivatives in the prevention and treatment of human cancer. *J Am Coll Nutr.* 1988 Aug;7(4):269-84. Review
50. HM. Lo, SW. Wang, CL. Chen, PH. Wu, WB. Wu. Effects of all-trans retinoic acid, retinol, and β-carotene on murine macrophage activity. *Food Funct.* 2014 Jan;5(1):140-8.
51. R.Lotan. Retinoids as modulators of tumor cells invasion and metastasis, *Semin Cancer Biol*, 1991 Jun, 2(3): 197-208. Review.
52. J.Lu, F.Zhang, Y.Yuan, C.Ding, L.Zhang, Q.Li. 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.
53. S. Majewski, A. Szmurlo, M. Marczak, S. Jablonska, W. Bollag. 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.
54. M Margheri, N. Pacini, A. Tani, D. Nosi , R. Squecco, A. Dama, E. Masala, F. Francini, S. Zecchi-Orlandini, L. Formigli. Combined effects of melatonin and all-trans retinoic acid and somatostatin on breast cancer cell proliferation and death: molecular basis for the anti-cancer effect of these molecules. *Eur J Pharmacol.* 2012 Apr 15;681(1-3):34-43. Epub 2012 Feb 21.
55. DS.McLaren, K.Kraemer. Retinoids and carotenoids in general medicine. *World Rev Nutr Diet.* 2012;103:137-47. Epub 2012 Aug 27. Review.
56. C.Mettlin. Epidemiologic studies on vitamin A and cancer, *Adv Nutr Res.* 1984; 6: 47-65. Review.
57. K.Miyanishi, T.Hoki, S.Tanaka, J.Kato. Prevention of hepatocellular carcinoma: Focusing on antioxidant therapy. *World J Hepatol.* 2015 Mar 27;7(3):593-9.
58. RC.Moon . Vitamin A, retinoids and breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 1994;364:101-7. Review.

59. A.Norsa, V.Martino. 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.
60. A.Norsa , V.Martino. 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.
61. Siddikuzzaman, VM. Grace. 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
62. Siddikuzzaman, A. Manjamalai, VM. Berlin Grace. 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.
63. A. Sommer, KS. Vyas. A global clinical view on vitamin A and carotenoids. *Am J Clin Nutr*. 2012 Nov;96(5):1204S-6S.
64. JI. Song , MN. Lango, JD. Hwang, SD. Drenning, Q. Zeng, WW. Lamph, JR. Grandis. 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.
65. EC.Suarez, NL. Schramm-Sapyta. 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.
66. N. Takada , E. Isogai, T. Kawamoto, H. Nakanishi, S. Todo, A. Nakagawara. 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.
67. L. Thiberville, G. Nouvet. Vitamin A derivatives and prevention of bronchial cancers, *Rev Mal Respir*. 1996; 13(2); 193-195. Review. French.

68. 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.
69. M. Todisco, P. Casaccia, N. Rossi. 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.
70. A. Urvalek, KB. Laursen, LJ. Gudas. The roles of retinoic acid and retinoic acid receptors in inducing epigenetic changes. *Subcell Biochem.* 2014;70:129-49.
71. J. Virtamo, PR. Taylor, J. Kontto, S. Männistö, M. Utriainen, SJ. Weinstein, 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.
72. A. Voigt , P. Hartmann, F. Zintl. Differentiation, proliferation and adhesion of human neuroblastoma cells after treatment with retinoic acid. *Cell Adhes Commun.* 2000 May;7(5):423-40.
73. G. Wald. The visual function of the vitamins A. *Vitam Horm.* 1960;18:417-30.
74. S. Wadler , EL. Schwartz , H. Haynes , R. Rameau , A. Quish , J. Mandeli , R. Gallagher , S. Hallam , A. Fields , G.Goldberg , F. McGill , S. Jennings , RC. Wallach, CD. Runowicz .All-trans retinoic acid and interferon-alfa-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.
75. QJ. Yang, LY.Zhou, YQ.Mu, QX.Zhou, JY.Luo, L.Cheng, ZL. Deng, TC. He, RC. Hayden, BC. He. 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.

76. M. Zhong, R. Kawaguchi, M. Ter-Stepanian, M. Kassai, H. Sun. 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.
77. L. Israël, O. Hajji, A. Grefft-Alami, D. Desmoulins, M. Succari, MJ. Cals, M. Miocque, JL. Bréau, JF. Morère. Vitamin A augmentation of the effects of chemotherapy in metastatic breast cancers after menopause. Randomized trial in 100 patients. Ann Med Interne (Paris). 1985;136(7):551-4. French.
78. V. Bettoli, S. Zauli , A. Virgili . Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. J Dermatolog Treat. 2013 Jun;24(3):235-7. doi: 10.3109/09546634.2012.746634. Epub 2013 Feb 3.
79. R. Masetti , C. Biagi , D. Zama, F. Vendemini , A. Martoni, W. Morello , P. Gasperini, A. Pession. Retinoids in pediatric onco-hematology: the model of acute promyelocytic leukemia and neuroblastoma. Adv Ther. 2012 Sep;29(9):747-62. doi: 10.1007/s12325-012-0047-3. Epub 2012 Aug 28
80. D. Ramya , Siddikuzzaman, VM. Grace. Effect of all-trans retinoic acid (ATRA) on syndecan-1 expression and its chemoprotective effect in benzo(a)pyrene-induced lung cancer mice model. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2012 Dec;34(6):1020-7. doi: 10.3109/08923973.2012.693086. Epub 2012 Jun 11.
81. H. Fritz , D. Kennedy, D. Fergusson, R. Fernandes, S. Doucette, K. Cooley, A. Seely, S. Sagar, R. Wong, D. Seely. Vitamin A and retinoid derivatives for lung cancer: a systematic review and meta analysis. PLoS One. 2011;6(6):e21107. doi: 10.1371/journal.pone.0021107. Epub 2011 Jun 27. Review.
82. OP. Heinonen, D. Albanes, J. Virtamo , PR. Taylor, JK. Huttunen, AM. Hartman, J. Haapakoski , N. Malila , M. Rautalahti , S. Ripatti , H. Mäenpää , L. Teerenhovi , L. Koss , M. Virolainen , BK. Edwards. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. J Natl Cancer Inst. 1998 Mar 18;90(6):440-6.

BIBLIOGRAFIA VITAMINA E

1. H. Dalen , J. Neuzil. 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.
2. AT.Diplock . Will the 'good fairies' please prove to us that vitamin E lessens human degenerative disease? *Free Radic Res.* 1997 Nov;27(5):511-32. Review.
3. LF. Dong , P. Low, JC. Dyason, XF. Wang, L. Prochazka, PK. Witting, R. Freeman, E.Swettenham, K. Valis, J. Liu, R. Zobalova, J. Turanek, DR. Spitz, FE. Domann, IE. Scheffler, SJ. Ralph, J. Neuzil. 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.
4. S. Elangovan , TC. Hsieh, JM. Wu. 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.
5. TM.Elattar , AS. Virji. Biphasic action of vitamin E on the growth of human oral squamous carcinoma cells. *Anticancer Res.* 1999 Jan-Feb;19(1A):365-8.
6. VL. Ernster , WH Goodson 3rd, TK. Hunt , NL. Petrakis , EA. Sickles , R. Miike . Vitamin E and benign breast "disease": a double-blind, randomized clinical trial. *Surgery.* 1985 Apr;97(4):490-4.
7. MW. Fariss , MB. Fortuna, CK. Everett, JD. Smith, DF. Trent, Z. Djuric. The selective antiproliferative effects of alpha-tocopheryl hemisuccinate and cholestryl hemisuccinate on murine leukemia cells result from the action of the intact compounds. *Cancer Res.* 1994 Jul 1;54(13):3346-51.
8. KF. Gey . Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors.* 1998;7(1-2):113-74. Review.

9. T. Heisler , S. Towfigh, N. Simon, C. Liu, DW. McFadden. Peptide YY augments gross inhibition by vitamin E succinate of human pancreatic cancer cell growth. *J Surg Res.* 2000 Jan;88(1):23-5.
10. H. Inokuchi , H. Hirokane, T. Tsuzuki, K. Nakagawa, M. Igarashi, T. Miyazawa. Anti-angiogenic activity of tocotrienol. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003 Jul;67(7):1623-7.
11. K. Israel , W. Yu, BG. Sanders, K. Kline. 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.
12. P. Knekt . Role of vitamin E in the prophylaxis of cancer. *Ann Med.* 1991 Feb;23(1):3-12. Review.
13. G. Li, MJ. Lee, AB. Liu, Z. Yang, Y. Lin, WJ. Shih, CS. Yang. 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.
14. MT. Ling, SU. Luk, F. Al-Ejeh, KK. Khanna. Tocotrienol as a potential anticancer agent. *Carcinogenesis.* 2012 Feb;33(2):233-9.
15. MP. Malafa , FD. Fokum, L. Smith, A. Louis. Inhibition of angiogenesis and promotion of melanoma dormancy by vitamin E succinate. *Ann Surg Oncol.* 2002 Dec;9(10):1023-32.
16. MP. Malafa , LT. Neitzel. Vitamin E succinate promotes breast cancer tumor dormancy. *J Surg Res.* 2000 Sep;93(1):163-70.
17. EC. Meyer, DK. Sommers , Reitz CJ, Mentis H. Vitamin E and benign breast disease. *Surgery.* 1990 May;107(5):549-51.
18. T. Miyazawa , T. Tsuzuki, K. Nakagawa, M. Igarashi. Antiangiogenic potency of vitamin E. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1031:401-4.
19. K. Nesaretnam. Multitargeted therapy of cancer by tocotrienols. *Cancer Lett.* 2008 Oct 8;269(2):388-95.

20. J. Neuzil , M. Zhao, G. Ostermann, M. Sticha, N. Gellert, C. Weber, JW. Eaton, UT. Brunk. 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.
21. J.Neuzil, T. Weber, A. Terman, C. Weber, UT. Brunk. Vitamin E analogues as inducers of apoptosis: implications for their potential antineoplastic role. *Redox Rep.* 2001;6(3):143-51. Review.
22. OE. Odeleye, CD. Eskelson, SI. Mufti, RR. Watson. Vitamin E inhibition of lipid peroxidation and ethanol-mediated promotion of esophageal tumorigenesis. *Nutr Cancer.* 1992;17(3):223-34.
23. D. Pekmezci. Vitamin E and immunity. *Vitam Horm.* 2011;86:179-215
24. KN. Prasad , RJ. Cohrs, OK. Sharma. 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.
25. KN. Prasad , B. Kumar, XD. Yan, AJ. Hanson, WC. Cole. 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
26. KN. Prasad , R. Kumar. 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.
27. KN. Prasad , C. Hernandez, J. Edwards-Prasad, J. Nelson , T. Borus , WA. Robinson. 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.
28. PJ. Pussinen , H. Lindner, O. Glatter, H. Reicher , GM. Kostner , A. Wintersperger, E. Malle, W. Sattler. Lipoprotein-associated alpha-tocopheryl-succinate inhibits cell growth and induces apoptosis in human MCF-7 and HBL-100 breast cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2000 May 31;1485(2-3):129-44.

29. JM. Rapola , J. Virtamo, S. Ripatti, JK. Huttunen, D. Albanes, PR. Taylor, OP. Heinen. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. Lancet. 1997 Jun 14;349(9067):1715-20.
30. EA. Ripoll , BN.Rama, MM. Webber. Vitamin E enhances the chemotherapeutic effects of adriamycin on human prostatic carcinoma cells in vitro. J Urol. 1986 Aug;136(2):529-31.
31. AT. Rose , DW. McFadden. Alpha-tocopherol succinate inhibits growth of gastric cancer cells in vitro. J Surg Res. 2001 Jan;95(1):19-22.
32. G. Shklar , JL. Schwartz. Vitamin E inhibits experimental carcinogenesis and tumour angiogenesis. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1996 Mar;32B(2):114-9.
33. G. Sigounas , A. Anagnostou, M. Steiner. dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. Nutr Cancer. 1997;28(1):30-5.
34. KS. Siveen, KS. Ahn, TH. Ong, MK. Shanmugam, F. Li, WN. Yap, AP. Kumar, CW. Fong, V. Tergaonkar, KM. Hui, G. Sethi. 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.
35. 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.
36. 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.
37. JM. Turley , T. Fu , FW. Ruscetti , JA. Mikovits , DC Bertolette 3rd, MC. Birchenall-Roberts . Vitamin E succinate induces Fas-mediated apoptosis in estrogen receptor-negative human breast cancer cells. Cancer Res. 1997 Mar 1;57(5):881-90.

38. R. Wolf, D. Wolf, V. Ruocco. Vitamin E: the radical protector. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998 Mar;10(2):103-17.
39. XX. Wu, Y. Kakehi, XH. Jin. 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.
40. K. Wu , Y. Li, Y. Zhao, YJ. Shan, W.Xia, WP. Yu, L. Zhao. 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.
41. Y. Yin, J. Ni, M. Chen. 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.
42. A. Yu , P. Somasundar, A. Balsubramaniam, AT. Rose, L. Vona-Davis, DW. McFadden. 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.
43. W. Yu , M. Simmons-Menchaca, A. Gapor, BG. Sanders, K. Kline. Induction of apoptosis in human breast cancer cells by tocopherols and tocotrienols. *Nutr Cancer.* 1999;33(1):26-32.
- 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.

BIBLIOGRAFIA VITAMINA D

1. MH. Ahonen, YH. Zhuang, R. Aine, T. Ylikomi, P. Tuohimaa. Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands. *Int J Cancer.* 2000 Apr 1; 86(1): 40–6.
2. M. Babina, M. Krautheim, A. Grützkau, BM. Henz. Human leukemic (HMC-1) mast cells are responsive to 1alpha, 25-dihydroxyvita- min D(3): selective promotion of

- ICAM-3 expression and constitutive presence of vitamin D(3) receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jul 14; 273(3): 1104–10.
3. P. Bareis, G. Bises, MG. Bischof, HS. Cross, M. Peterlik. 25-hydroxy- vitamin d metabolism in human colon cancer cells during tumor progression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jul 27; 285(4): 1012–7.
 4. R. Basak, R. Bhattacharya, M. Chatterjee. J 1 alpha, 25-Dihy- droxyvitamin D(3) inhibits rat liver ultrastructural changes in diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital promoted rat hepatocarcinogenesis. *Cell Biochem.* 2001 Mar 26; 81(2): 357– 67.
 5. SE. Blutt, TJ. McDonnell, TC. Polek, NL. Weigel. Endocrinology Calcitriol-induced apoptosis in LNCaP cells is blocked by overexpression of Bcl2. *2000 Jan; 141(1): 10–7.*
 6. BJ. Boyle, XY. Zhao, P. Cohen, D. Feldman. J , Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin d(3) growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1. *Urol.* 2001 Apr; 165(4): 1319–24.
 7. MJ. Campbell, AF. Gombart, SH. Kwok. The anti-proliferative effects of 1alpha, 25(OH)2D3 on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. *Onco- gene.* 2000; 19(44): 5091–7.
 8. AP. Chakkalingam, KA. McGlynn, YT. Gao, M. Pollak, J. Deng, IA. Ses- terhenn, FK. Mostofi, JF. Fraumeni Jr, AW. Hsing. Vitamin D receptor gene polymorphisms, insulin-like growth factors, and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res.* 2001 Jun 1; 61(11): 4333–6.
 9. R. Consolini, S. Pala, Legitimo A, G. Crimaldi, S.Ferrari, S. Ferrari. Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B- cell progenitors. *Clin Exp Immunol.* 2001 Nov; 126(2): 214–9.
 10. T. Fujioka, Y. Suzuki, T. Okamoto, N. Mastushita, M. Hasegawa, S. Omori. Prevention of renal cell carcinoma by active vitamin D3. *World J Surg.* 2000 Oct; 24(10): 1205–10.

- 11.D.Goltzman. Studies of the effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D on skeletal and calcium homeostasis and on inhibition of tumor cell growth. Goltzman D, White J, Kremer R. *J Steroid Bio- chem Mol Biol.* 2001 Jan-Mar; 76(1–5): 43–7.
12. J. Hisatake, J. O'Kelly, MR. Uskokovic, S. Tomoyasu, HP. Koeffler. Novel vitamin D(3) analog, 21-(3-methyl-3-hydroxy-butyl)-19- nor D(3), that modulates cell growth, differentiation, apoptosis, cell cycle, and induction of PTEN in leukemic cells. *Blood.* 2001 Apr 15; 97(8): 2427–33.
13. CS. Johnson , JR. Muindi , PA. Hershberger , DL. Trump. The antitumor efficacy of calcitriol: preclinical studies. *Anticancer Res.* 2006 Jul-Aug;26(4A):2543-9.
14. SS. Larsen, I. Heiberg, AE. Lykkesfeldt. Anti-oestrogen resistant human breast cancer cell lines are more sensitive towards treatment with the vitamin D analogue EB1089 than parent MCF-7 cells. *Br J Cancer.* 2001 Mar 2; 84(5): 686–90.
15. DM. Lathers, JI. Clark, NJ. Achille, MR. Young. Phase IB study of 25-hydroxyvitamin D(3) treatment to diminish suppressor cells in head and neck cancer patients. *Hum Immunol.* 2001 Nov; 62(11): 1282–93.
16. E. Lee, SH. Jeon, JY. Yi, YJ. Jin, Son YS. Calcipotriol inhibits autocrine phosphorylation of EGF receptor in a calcium-dependent manner, a possible mechanism for its inhibition of cell proliferation and stimulation of cell differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jun 8; 284(2): 419–25.
17. W. Liu, SL. Asa, S. Ezzat. Vitamin D and its analog EB1089 induce p27 accumulation and diminish association of p27 with Skp2 independent of PTEN in pituitary corticotroph cells. *Brain Pathol.* 2002 Oct; 12(4): 412–9.
18. S. Majewski, A. Szmurlo, M. Marczak, W Bollag. Synergistic effect of retinoids and interferon alpha on tumor-induced angiogenesis: anti-angiogenic effect on HPV-harbor-ingtumor-cell lines. *Int J Cancer.* 1994; 57(1): 81–85.
19. DJ.Mantell, PE. Owens, NJ. Bundred. alpha, 25-dihydroxyvita- minD(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000; 87(3): 214–220.

20. E. Marcinkowska. Evidence that activation of MEK1, 2/erk1, 2 signal transduction pathway is necessary for calcitriol-induced differentiation of HL-60 cells. *Anticancer Res.* 2001 Jan–Feb; 21(1A): 499–504.
21. TF. McGuire, DL. Trump, CS. Johnson. J Vitamin D(3)-induced apoptosis of murine squamous cell carcinoma cells. Selective induction of caspase-dependent MEK cleavage and up-regulation of MEKK-1. *Biol Chem.* 2001 Jul 13; 276(28): 26365–73. Epub 2001 Apr 30.
22. HG. Pálmer, JM. González-Sancho, J. Espada, MT. Berciano, I. Puig, J. Baulida, M. Quintanilla, A. Cano, AG. de Herreros, M. Lafarga, A. Muñoz. J Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *Cell Biol.* 2001 Jul 23; 154(2): 369–87.
23. G. Pirianov, C. Danielsson, C. Carlberg, SY. James, KW. Colston. Potentiation by vitamin D analogs of TNFalpha and ceramide-induced apoptosis in MCF-7 cells is associated with activation of cytosolic phospholipase A2. *Cell Death Differ.* 1999 Sep; 6(9): 890–901.
24. G. Pirianov, KW. Colston. Interactions of vitamin D analogue CB1093, TNFalpha and ceramide on breast cancer cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2001 Feb 14; 172(1–2): 69–78.
25. J. Prudencio, N. Akutsu, N. Benlimame, T. Wang, Y. Bastien, R. Lin, MJ. Black, MA. Alaoui-Jamali, JH. White. Action of low calcemic 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 analogue EB1089 in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2001 May 16; 93(10): 745–53.
26. M. Stio, A. Celli, C. Treves. Synergistic anti-proliferative effects of vitamin D derivatives and 9-cis retinoic acid in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Jun; 77(4–5): 213–22.
27. V. Sung, D. Feldman. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 decreases human prostate cancer cell adhesion and migration. *Mol Cell Endocrinol.* 2000 Jun; 164(1–2): 133–43.

28. L. Verlinden, A. Verstuyf, M. Van Camp, S. Marcelis, K. Sabbe, XY. Zhao, P. De Clercq, M. Vandewalle, R. Bouillon. Two novel 14-Epi-analogues of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2000 May 15; 60(10): 2673–9.
29. K. Yudoh, H. Matsuno, T. Kimura. J Lab Clin 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits in vitro invasiveness through the extracellular matrix and in vivo pulmonary metastasis of B16 mouse melanoma. *Med.* 1999 Feb; 133(2): 120–8.
30. J. Ahn, S. Park, B. Zuniga, A. Bera, CS. Song, B. Chatterjee. Vitamin D in Prostate Cancer. *Vitam Horm.* 2016;100:321-55. doi: 10.1016/bs.vh.2015.10.012. Epub 2015 Dec 8.
31. D. Albanes. Vitamin D and Cancer: Diversity, Complexity, and Still a Ways to Go. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Aug;8(8):657-61. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0207
32. MJ. Campbell , AF. Gombart , SH. Kwok , S. Park , HP. Koeffler . The anti-proliferative effects of 1alpha, 25(OH)2D3 on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. *Oncogene.* 2000 Oct 19;19(44):5091-7.
33. PT. Chen, CC. Hsieh, CT. Wu, TC. Yen, PY. Lin, WC. Chen, MF. Chen. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Esophageal Squamous Cell Carcinoma Progression by Reducing IL6 Signaling. *Mol Cancer Ther.* 2015 Jun;14(6):1365-75. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0952. Epub 2015 Mar 30.
34. S. Chirumbolo. Vitamin D3 in cancer prevention and therapy: the nutritional issue. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015 Sep;23(3):71-8. doi: 10.1515/hmhc-2015-0011. Review.
35. AH. Eliassen, ET. Warner, B. Rosner, LC. Collins, AH. Beck, LM. Quintana, RM. Tamimi, SE. Hankinson. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Breast Cancer in Women Followed over 20 Years. *Cancer Res.* 2016 Sep 15;76(18):5423-30. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0353. Epub 2016 Aug 16.

36. MJ. Ferronato, DG. Salomón, ME. Fermento, NA. Gandini, A. López Romero, ML. Rivadulla, X. Pérez-García, G. Gómez, M. Pérez, Y. Fall, MM. Facchinetti, ACIDO Curino. Vitamin D analogue: potent antiproliferative effects on cancer cell lines and lack of hypercalcemic activity. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2015 May;348(5):315-29. doi: 10.1002/ardp.201400448. Epub 2015 Apr 10.
37. R. Gilbert, C. Bonilla, C. Metcalfe, S. Lewis, DM. Evans, WD. Fraser, JP. Kemp, JL. Donovan, FC. Hamdy, DE. Neal, JA. Lane, GD. Smith, M. Lathrop, RM. Martin. Associations of vitamin D pathway genes with circulating 25-hydroxyvitamin-D, 1, 25-dihydroxyvitamin-D, and prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2015 Feb;26(2):205-18. doi: 10.1007/s10552-014-0500-5. Epub 2014 Dec 9.
38. U. Gröber, K. Kisters, IA. Adamietz. (Vitamin D in oncology: Update 2015). *Med Monatsschr Pharm*. 2015 Dec;38(12):512-6. German.
39. ET. Jacobs, LN. Kohler, AG. Kunihiro, PW. Jurutka. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer*. 2016 Jan 5;7(3):232-40. doi: 10.7150/jca.13403. eCollection 2016. Review.
40. W. Krajewski, M. Dzięgała, A. Kołodziej, J. Dembowski, R. Zdrojowy. Vitamin D and urological cancers. *Cent European J Urol*. 2016;69(2):139-47. doi: 10.5173/ceju.2016.784. Epub 2016 Apr 19. Review.
41. RG. Mehta , X. Peng , F. Alimirah , G. Murillo , R. Mehta . Vitamin D and breast cancer: Emerging concepts. *Cancer Lett*. 2012 Nov 8. pii: S0304-3835(12)00639-8.
42. RA. Ness, DD. Miller, W. Li. The role of vitamin D in cancer prevention. *Chin J Nat Med*. 2015 Jul;13(7):481-97. doi: 10.1016/S1875-5364(15)30043-1. Review.
43. C. Printz. High vitamin D levels increase survival rates in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2015 Jul 1;121(13):2105. doi: 10.1002/cncr.29513. No abstract available.

44. E. Tagliabue, S. Raimondi, S. Gandini. Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. *Adv Food Nutr Res.* 2015;75:1-52. doi: 10.1016/bs.afnr.2015.06.003. Epub 2015 Aug 5. Review.
45. M. Tomíška, Š. Novotná, L. Klvačová, J. Tůmová, A. Janíková. (Vitamin D during cancer treatment). *Klin Onkol.* 2015;28(2):99-104. Review. Czech.

BIBLIOGRAFIA VITAMINA C

1. A. Kanclerz , Z. Zbytniewski. Ascorbic acid in oncology. *Pol Tyg Lek.* 1980 Oct 20;35(40):1543-5. Review. Polish. No abstract available.
2. E. Cameron . Vitamin C and cancer: an overview. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 1982;23:115-27.
3. WM. Gallmeier . Vitamin C and cancer. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1982 Jan 15;124(2):31-2.
4. CG. Moertel , TR. Fleming, ET. Creagan, J. Rubin, MJ. O'Connell, MM. Ames. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med.* 1985 Jan 17;312(3):137-41.
5. RG. Ziegler , T. Byers. Re: Health claims about vitamin C and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Jun 1;86(11):871-2. No abstract available.
6. HM. Anthony , CJ. Schorah . Severe hypovitaminosis C in lung-cancer patients: the utilization of vitamin C in surgical repair and lymphocyte-related host resistance. *Br J Cancer.* 1982 Sep;46(3):354-67.
7. C. Barth , W. Moeder, DF. Klessig, PL. Conklin. The timing of senescence and response to pathogens is altered in the ascorbate-deficient *Arabidopsis* mutant vitamin c-1. *Plant Physiol.* 2004 Apr;134(4):1784-92. Epub 2004 Apr 2.

8. CJ. Schorah . Acta Gastroenterol Belg. Ascorbic acid metabolism and cancer in the human stomach. 1997 Jul-Sep;60(3):217-9.
9. MW. Roomi , BA. Bhanap, NW. Roomi , M. Rath, A. Niedzwiecki. Antineoplastic effects of nutrient mixture on raji and jurkat t cells: the two highly aggressive non Hodgkin's lymphoma cell lines. Exp Oncol. 2009 Sep;31(3):149-55.
10. LM. Merlo , RE. Kosoff, KL. Gardiner, CC. Maley. An in vitro co-culture model of esophageal cells identifies ascorbic acid as a modulator of cell competition. BMC Cancer. 2011 Oct 25;11:461. doi: 10.1186/1471-2407-11-461.
11. U. Panich , V. Tangsupa-a-nan, T. Onkoksoong, K. Kongtaphan, K. Kasetsinsombat, P. Akarasereenont, A. Wongkajornsilp. Inhibition of UVA-mediated melanogenesis by ascorbic acid through modulation of antioxidant defense and nitric oxide system. Arch Pharm Res. 2011 May;34(5):811-20. doi: 10.1007/s12272-011-0515-3. Epub 2011 Jun 9.
12. HE. Sauberlich. Pharmacology of vitamin C. Annu Rev Nutr. 1994; 14: 371–91. Review.
13. G. Oztürk, CW. Mulholland, BM. Hannigan. Vitamin C decreases intracellular calcium level in human lymphoid cells. J Physiol Pharmacol. 2001 Jun; 52(2): 285–92.
14. HG. Pálmer, JM. González-Sancho, J. Espada, MT. Berciano, I. Puig, J. Baulida, M. Quintanilla, A. Cano, AG. de Herreros, M. Lafarga, A. Muñoz. J Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. Cell Biol. 2001 Jul 23; 154(2): 369–87.
15. A. Bendich, L. Langseth. The health effects of vitamin C supplementation: a review. J Am Coll Nutr. 1995 Apr; 14(2): 124–36.
16. A. Aidoo, LE. Lyn-Cook, S. Lensing, W. Wamer. Environ Ascorbic acid (vitamin C) modulates the mutagenic effects produced by an alkylating agent in vivo. Mol Mutagen. 1994; 24(3): 220–8.

17. KW. Lee, HJ. Lee, KS. Kang, CY. Lee. Preventive effects of vitamin C on carcinogenesis. *Lancet*. 2002 Jan 12; 359(9301): 172.
18. H. Ashino, M. Shimamura, H. Nakajima, M. Dombou , S. Kawanaka , T. Oikawa , T. Iwaguchi , S. Kawashima. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis*. 2003; 6(4): 259–269.
19. J. Helgestad, R. Pettersen, I. Storm-Mathisen, L. Schjerven, K. Ulrich, EB. Smeland, T. Egeland, D. Sørskard, A. Brøgger, T. Hovig, et al. Characterization of a new malignant human T-cell line (PFI-285) sensitive to ascorbic acid. *Eur J Haematol*. 1990 Jan; 44(1): 9–17.
20. TL. Kao, WJ. Meyer 3rd, JF. Post. Inhibitory effects of ascorbic acid on growth of leukemic and lymphoma cell lines. *Cancer Lett*. 1993 Jun 15; 70(1–2): 101–6.
21. E. Cameron, L. Pauling, B. Leibovitz. Ascorbic acid and cancer: a review. *Cancer Res*. 1979; 39(3): 663–681.
22. KA. Head. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Altern Med Rev*. 1998; 3(3): 174–186.
23. E. Cameron. Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer. *Med Hypotheses*. 1991 Nov; 36(3): 190–4.
24. E. Cameron, L. Pauling. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976 Oct; 73(10): 3685–9.
25. E. Cameron, A. Campbell. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact*. 1974 Oct; 9(4): 285–315.
26. L. Michel, A. Dupuy, F. Jean-Louis, A. Sors, J. Poupon, M. Viguer, P. Musette, L. Dubertret, L. Degos, H. Dombret, H. Bachelez. Arsenic trioxide induces apoptosis of cutaneous T cell lymphoma cells: evidence for a partially caspase-independent pathway

- and potentiation by ascorbic acid (vitamin C). *J Invest Dermatol.* 2003 Oct; 121(4): 881–93.
27. KN. Prasad, C. Hernandez, J. Edwards-Prasad, J. Nelson, T. Borus, WA. Robinson. 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.
28. CM. Kurbacher, U. Wagner, B. Kolster, PE. Andreotti, D. Krebs, HW. Bruckner. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett.* 1996 Jun 5; 103(2): 183–9.
29. SB. Prasad, A. Giri, J. Arjun. Use of subtherapeutic dose of cis- platin and vitamin C against murine Dalton's lymphoma. *Pol J Pharmacol Pharm.* 1992 Jul–Aug; 44(4): 383–91.
30. S. Sarna, RK. Bhola. Chemo-immunotherapeutical studies on Dalton's lymphoma in mice using cisplatin and ascorbic acid: synergistic antitumor effect in vivo and in vitro. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1993; 41(5–6): 327–33.
31. K. Shimpo, T. Nagatsu, K. Yamada, T. Sato, H. Niimi, M. Shamoto, T. Takeuchi, H. Umezawa, K. Fujita. Ascorbic acid and adriamycin toxicity. *Am J Clin Nutr.* 1991 Dec; 54(6 Suppl): 1298S–1301S.
32. XY. Bai, X. Qu, X. Jiang, Z. Xu, Y. Yang, Q. Su, M. Wang, H. Wu. Association between Dietary Vitamin C Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis Involving 103, 658 Subjects. *J Cancer.* 2015 Jul 28;6(9):913-21. doi: 10.7150/jca.12162.
33. C. Cadeau, A. Fournier, S. Mesrine, F. Clavel-Chapelon, G. Fagherazzi, MC. Boutron-Ruault. Vitamin C supplement intake and postmenopausal breast cancer risk: interaction with dietary vitamin C. *Am J Clin Nutr.* 2016 Jul;104(1):228-34. doi: 10.3945/ajcn.115.126326.

34. YF. Hua, GQ. Wang, W. Jiang, J. Huang, GC. Chen, CD. Lu. Vitamin C Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Case-Control and Cohort Studies. *PLoS One*. 2016 Feb 9;11(2):e0148816. doi: 10.1371/journal.pone.0148816.
35. C. Jacobs, B. Hutton, T. Ng, R. Shorr, M. Clemons. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. *Oncologist*. 2015 Feb;20(2):210-23. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0381. Review.
36. SM. Jeurnink, MM. Ros, M. Leenders, FJ. van Duijnhoven, PD. Siersema, *et all*. Plasma carotenoids, vitamin C, retinol and tocopherols levels and pancreatic cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: a nested case-control study: plasma micronutrients and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):E665-76. doi: 10.1002/ijc.29175.
37. JY. Lim, D. Kim, BR. Kim, JS. Jun, JS. Yeom, JS. Park, JH. Seo, CH. Park, HO. Woo, HS. Youn, SC. Baik, WK. Lee, MJ. Cho, KH. Rhee. Vitamin C induces apoptosis in AGS cells via production of ROS of mitochondria. *Oncol Lett*. 2016 Nov;12(5):4270-4276.
38. AM. Mata, RM. Carvalho, MV. Alencar, AA. Cavalcante, BB. Silva. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016 Oct;62(7):680-686. doi: 10.1590/1806-9282.62.07.680.
39. MS. Seo, JK. Kim, JY. Shim. High-Dose Vitamin C Promotes Regression of Multiple Pulmonary Metastases Originating from Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J*. 2015 Sep;56(5):1449-52. doi: 10.3349/ymj.2015.56.5.1449.
40. BV. Sunil Kumar, S. Singh, R. Verma. Anticancer Potential of Dietary Vitamin D and Ascorbic Acid: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015 Oct 19:0. (Epub ahead of print)
41. J. van der Reest, E. Gottlieb. Anti-cancer effects of vitamin C revisited. *Cell Res*. 2016 Mar;26(3):269-70. doi: 10.1038/cr.2016.7.

BIBLIOGRAFIA MELATONINA

1. L. Pauling. The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry. Third edition. Ithaca, (1960) NY: Cornell University Press.
2. L. Di Bella, F. Fraschini. Patent number: RE35631 - Filing date: Jun 2, 1994 - Issue date: (1997)Oct 14.
3. C. Bartsch, I. Kvetnoy, T. Kvetnaia, H. Bartsch, A. Molotkov, H. Franz,. Nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin and proliferating cell nuclear antigen-immunopositive tumor cells show strong positive correlations in patients with gastrointestinal and lung cancer. *J Pineal Res.* (1997)23(2):90–96.
4. C. Bartsch, H.Bartsch. Melatonin in cancer patients and in tumor-bearing animals. *Adv Exp Med Biol.* (1999)467:247-264.
5. L. Di Bella. Cancro siamo sulla strada giusta? Travel factory(1998).
6. IM. Kvetnoy, IM. Levin. Melatonin and tumor growth. *Eksp Onkol.* (1986) 8(4):11–15.
7. IM. Kvetnoy, TV. Kvetnaia, AG. Konopljannikov, AF. Tsyb, VV. Yuzhakov. Melatonin and tumour growth: from experiments to clinical application. In Kvetnoy IM, Reiter RJ (eds). *Melatonin: general biological and oncoradiological aspects.* MRRC Press, Obninsk, (1994)pp. 17–23.
8. I. Kvetnoy, AK. Sandvik, HL. Waldum. The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. *J Mol Endocrinol.* (1997) 18(1):1-3.
9. I. Kvetnoy. Extrapineal melatonin in pathology: new perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of illness. *Neuro Endocrinol Lett.* (2002)23(1):92–96.
10. G. Di Bella, F. Mascia, L. Gualano, L. Di Bella. Melatonin anticancer effects: review. *Int J Mol Sci.* (2013)14(2):2410-2430.

11. G. Gyarmati, MC. Turner, G. Castaño-Vinyals, A. Espinosa, K. Papantoniou, J. Alguacil, *et al.*. Night shift work and stomach cancer risk in the MCC-Spain study. *Occup Environ Med.* (2016)73(8):520-527.
12. C. Bartsch, H. Bartsch. Significance of melatonin in malignant diseases. *Wiener Klinische Wochenschrift.* (1997).109(18):722-729.
13. C. Bartsch, H. Bartsch, A. Buchberger, A. Stieglitz, A. Effenberger-Klein, JD. Kruse-Jarres, *et al.*. Serial transplants of DMBA-induced mammary tumors in Fischer rats as a model system for human breast cancer. VI. The role of different forms of tumor-associated stress for the regulation of pineal melatonin secretion. *Oncology.* (1999). 56(2):169–176.
14. L. Di Bella, MT. Rossi. Scalera G. Perspectives in pineal function. *Prog Brain Res.* (1979). 52:475–478.
15. L. Di Bella, G. Scalera, MT. Rossi. Melatonin: An Essential Factor for the Treatment and Recovery from Leukemia and Cancer. *Int Symp on Melatonin*, Bremen, Germany, (1980) Sept 28-30.
16. L. Di Bella. Melatonin from research to interventions - Acts of the conference – Reggio Calabria, Italy, (1997) Jan 01.
17. P. Lissoni, S. Barni, M. Mandalà, A. Ardizzoia, F. Paolorossi, M. Vaghi, *et al.*. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *Eur J Cancer.* (1999)35(12):1688–1692.
18. A. Lemus-Wilson, PA. Kelly, DE. Blask. Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Br J Cancer.* (1995)72(6):1435-1440.
19. R. Loureiro, S. Magalhães-Novais, KA. Mesquita, I.Baldeiras, IS. Sousa, LC. Tavares, *et al.*. Melatonin antiproliferative effects require active mitochondrial function in embryonal carcinoma cells. *Oncotarget.* (2015) 6(19):17081-17096.

20. M. Bizzarri, A. Cucina, MG. Valente, F. Tagliaferri, V. Borrelli, F. Stipa, *et al.*. Melatonin and vitamin D3 increase TGF-beta1 release and induce growth inhibition in breast cancer cell cultures. *J Surg Res.* (2003)110(2):332–337.
21. WP. Chang, CC. Lin (2017). Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer. *Eur J Oncol Nurs.* (2017)29:79-84.
22. M. Najafi, A. Shirazi, E. Mottevaseli, G. Geraily, F. Norouzi, M. Heidari *et al.*. The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy. *Biophys Rev.* (2017) 9(2):139-148.
23. S.Cos, R. Verduga, C. Fernández-Viadero, D. Crespo. Effects of melatonin on the proliferation and differentiation of human neuroblastoma cells in culture. *Neurosci Lett.* (1996)216(2):113– 116.
24. G. Di Bella, F. Mascia, B. Colori. 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):523-528.
25. SC. Xi, PC. Tam, GM. Brown, SF. Pang, SY. Shiu. Potential involvement of mt1 receptor and attenuated sex steroid-induced calcium influx in the direct anti-proliferative action of melatonin on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cells. *J Pineal Res.* (2000) 29(3):172–183.
26. P. Lissoni, S. Meregalli, L. Nasetto, S. Barni, G .Tancini, V. Fossati, *et al.*. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology.* (1996).53(1):43–46.
27. RJ. Reiter, DX. Tan, W. Qi, LC. Manchester, M. Karbownik, JR. Calvo. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept.* (2000)9(3-4):160-171.
28. T. Kojima, C. Mochizuki, T. Mitaka, Y. Mochizuki. Effects of melatonin on proliferation, oxidative stress and Cx32 gap junction protein expression in primary cultures of

- adult rat hepatocytes. *Cell Struct Funct.* (1997) 22(3):347–356.
29. L. Di Bella, G. Di Bella. Solution of retinoids in vitamin E in the Di Bella Method biological multitherapy. *Neuro Endocrinol Lett.* (2015) 36(7):661-676.
30. Bartsch C, Bartsch H, Blask DE, Cardinali DP, Hrushesky WJM, Mecke D, *et al.* (2000). The pineal Gland and cancer. *Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg,
31. A. Di, R. Xu, S.Peng, H. Shan, Z. Qian. Melatonin inhibits TRH-stimulation prolactin gene expression of anterior pituitary cells in newborn rat in vitro. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* (1997)19(6):430-435.
32. Fd. Tenorio, J. Simões Mde, VW. Teixeira, ÁA. Teixeira. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras*(2015) (1992). 61(3):269-274.
33. MD. Mediavilla, S. Cos, EJ. Sánchez-Barceló. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci.* (1999) 65(4): 415–420.
34. LA. Sauer, RT. Dauchy, DE. Blask. Polyunsaturated fatty acids, melatonin, and cancer prevention. *Biochem Pharmacol.* (2001).61(12):1455–1462.
35. M. Pawlikowski, K. Winczyk, M. Karasek. Oncostatic action of melatonin: facts and question marks. *Neuro Endocrinol Lett.* (2002)23(1):24–29.
36. A. Rimler, Z. Culig, Z. Lupowitz, N. Zisapel. Nuclear exclusion of the androgen receptor by melatonin. *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2002)81(1):77–84.
37. Z. Jiang, F. Ma. Inhibitory effects of melatonin on breast cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* (2017)42(3): 346-351.
38. L. Di Bella, L. Gualano. Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. *Neuro Endocrinol Lett.* (2006) 27(4):425-432.

39. G. Di Bella. 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):751-762.
40. WJ. Hrushesky, J. Grutsch, P. Wood, X. Yang, EY. Oh, C. Ansell, et al.. Circadian clock manipulation for cancer and control and the relief of cancer symptoms. *Integr Cancer Ther.* (2009)8(4):387–397.
41. G. Olivieri, U. Otten, F. Meier, G. Baysang, B. Dimitriades-Schmutz, F. Müller-Spahn, et al.. Beta-amyloid modulates tyrosine kinase B receptor expression in SHSY5Y neuroblastoma cells: influence of the antioxidant melatonin. *Neuroscience.* (2003) 120(3):659–665.
42. GJ. Maestroni, A. Conti, W. Pierpaoli. Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer. *Ann NY Acad Sci.* (1988)521:140–148.
43. J. Vanecek. Cellular Mechanisms of Melatonin Action. *Physiol Rev.* (1998) 78(3):687–721.
44. S. Codenotti, M. Battistelli, S. Burattini, S. Salucci, E. Falcieri, R. Rezzani, et al.. Melatonin decreases cell proliferation, impairs myogenic differentiation and triggers apoptotic cell death in rhabdomyosarcoma cell lines. *Oncol Rep.* (2015) 34(1):279-287.
45. S. Taysi, M. Koc, ME. Büyükokuroğlu, K. Altinkaynak, YN. Sahin. Melatonin reduces lipid peroxidation and nitric oxide during irradiation-induced oxidative injury in the rat liver. *J Pineal Res.* (2003) 34(3):173–177.
46. KM. Eck, L. Yuan, L. Duffy, PT. Ram, S. Ayettey, I. Chen, et al.. A sequential treatment regimen with melatonin and all-trans retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 tumor cells. *Br J Cancer.* (1998) 77(12):2129-2137.
47. M. Margheri, N. Pacini, A. Tani, D. Nosi, R. Squecco, A. Dama, et al.. 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)681(1-3):34-43.

48. P. Lissoni, F. Rovelli, F. Malugani, R. Bucovec, A. Conti, GJ. Maestroni. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett.* (2001)22(1):45-47.
49. KJ. Kim, JS. Choi, I. Kang, KW. Kim, CH. Jeong, JW. Jeong. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. *J Pineal Res.* (2013) 54(3):264-270.
50. V. Martín, F. Herrera, G. García-Santos, I. Antolin, J. Rodrguez-Blanco, M. Medina. Involvement of protein kinase C in melatonin's oncostatic effect in C6 glioma cells. *J Pineal Res.* (2007)43(3):239-244.
51. G. Di Bella, R. Toscano, A. Ricchi, B. Colori. Congenital fibrosarcoma in complete remission with Somatostatin, Bromocriptine, Retinoids, Vitamin D3, Vitamin E, Vitamin C, Melatonin, Calcium, Chondroitin sulfate associated with low doses of Cyclophosphamide in a 14-year Follow Up. Case Report. *Neuro Endocrinol Lett.* (2016)36(8):725-733.
52. G. Di Bella, J. Leci, A. Ricchi, R. Toscano. Recurrent Glioblastoma Multiforme (grade IV - WHO 2007): a case of complete objective response - concomitant administration of Somatostatin / Octreotide, Retinoids, Vit E, Vit D3, Vit C, Melatonin, D2 R agonists (Di Bella Method. *Neuro Endocrinol Lett.* (2015)36(2):127-132.
53. G. Di Bella. Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma. *Neuro Endocrinol Lett.* (2008)29(6):857-866.
54. G. Di Bella, F. Mascia, A. Ricchi, B. Colori. 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):660-668.
55. G. Di Bella, B. Colori. Complete objective response of neuroblastoma to biological treatment. *Neuro Endocrinol Lett.* (2009)30(4):437-449.
56. G. Di Bella, M. Madarena. Complete objective response of oesophageal squamocellular

- carcinoma to biological treatment. *Neuro Endocrinol Lett.* (2009)30(3):312-321.
57. A. Norsa, V. Martino. Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in advanced non-small-cell lung cancer patients with low performance status. *Cancer Biother Radiopharm.* (2006) 21(1):68–73.
58. G. Di Bella, B. Colori. 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):249–256.
59. M. Todisco, P. Casaccia, N. Rossi. 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 Radio- pharm.* (2001)16(2):171–177.
60. M. Todisco. Chronic lymphocytic leukemia: long-lasting remission with combination of cyclophosphamide, somatostatin, bromocriptine, retinoids, melatonin, and ACTH. *Cancer Biother Radiopharm.* (2009)24(3):353–355.
61. G. Di Bella, B. Colori, F. Mascia. 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):773–781.

PUBBLICAZIONI MDB – AGGIORNATE AL 30/08/18

1)Over-Expression of GH/GHR in Breast Cancer and Oncosuppressor Role of Somatostatin as a Physiological Inhibitor.- Giuseppe Di Bella, Roberta Scanferlato , Biagio Colori -Translational Biomedicine ISSN 2172-0479 Vol.9 No.3:151 2018

2)The Synergism of Somatostatin, Melatonin, Vitamins Prolactin and Estrogen Inhibitors Increased Survival, Objective Response and Performance Status In 297 Cases of Breast Cancer Dr. Giuseppe Di Bella Translational Biomedicine

- 3) Melatonin with adenosine solubilized in water and stabilized with glycine for oncological treatment - technical preparation, effectiveness and clinical findings. Di Bella G, Gualano L, Di Bella L. Neuro Endocrinol Lett. 2017 Dec;38(7):465-474.
- 4) Complete objective response, stable for 5 years, with the Di Bella Method, of multiple-metastatic carcinoma of the breast. Di Bella G, Colori B, Toscano R. Neuro Endocrinol Lett. 2017 Dec;38(6):401-407.
- 5) Congenital fibrosarcoma in complete remission with Somatostatin, Bromocriptine, Retinoids, Vitamin D3, Vitamin E, Vitamin C, Melatonin, Calcium, Chondroitin sulfate associated with low doses of Cyclophosphamide in a 14-year Follow up. Di Bella G, Toscano R, Ricchi A, Colori B. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(8):725-33.
- 6) Solution of retinoids in vitamin E in the Di Bella Method biological multitherapy. Di Bella L, Di Bella G. Neuro Endocrinol Lett. 2015 Dec;36(7):661-76.
- 7) Recurrent Glioblastoma Multiforme (grade IV - WHO 2007): a case of complete objective response - concomitant administration of Somatostatin / Octreotide, Retinoids, Vit E, Vit D3, Vit C, Melatonin, D2 R agonists (Di Bella Method). Di Bella G, Leci J, Ricchi A, Toscano R. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36(2):127-32.
- 8) 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. Di Bella G, Mascia F, Ricchi A, Colori B. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(7):660-8.
- 9) The Di Bella Method (DBM) in the treatment of prostate cancer: a preliminary retrospective study of 16 patients and a review of the literature. Di Bella G, Mascia F, Colori B. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(6):523-8. Review.
- 10) The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 55 cases of lymphomas. Di Bella G, Colori B, Mascia F. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(8):773-81.
- 11) Melatonin anticancer effects: review. Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L. Int J Mol Sci. 2013 Jan 24;14(2):2410-30. doi: 10.3390/ijms14022410.
- 12) 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. Di Bella G, Colori B. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(3):249-56.
- 13) Laudatio for centenary of the birth of Luigi Di Bella, MD, PhD. Di Bella G, Di Bella A, Gualano L. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(3):247-8.
- 14) The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. Di Bella G. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(6):751-62.
- 15) The Di Bella Method (DBM). Di Bella G. Neuro Endocrinol Lett. 2010;31 Suppl 1:1-42. Review.
- 16) Complete objective response of neuroblastoma to biological treatment. Di Bella G, Colori B. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(4):437-49.

- 17)Complete objective response of oesophageal squamocellular carcinoma to biological treatment.Di Bella G, Madarena M.Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(3):312-21.
- 18)Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma. Di Bella G.Neuro Endocrinol Lett. 2008 Dec;29(6):857-66.
- 19)Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in chemotherapy-pretreated patients with advanced lung adenocarcinoma and low performance status.Norsa A, Martino V.Cancer Biother Radiopharm.2007 Feb;22(1):50-5.
- 20)Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in advanced non-small-cell lung cancer patients with low performance status. Norsa A, Martino V.Cancer Biother Radiopharm. 2006 Feb;21(1):68-73.
- 21)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. Todisco M¹, Casaccia P, Rossi N.Cancer Biother Radiopharm. 2001 Apr;16(2):171-7.
- 22)Chronic lymphocytic leukemia: long-lasting remission with combination of cyclophosphamide, somatostatin, bromocriptine, retinoids, melatonin, and ACTH. Todisco M.Cancer Biother Radiopharm. 2009 Jun;24(3):353-5.
- 23)Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research.Di Bella L, Gualano L.Neuro Endocrinol Lett. 2006 Aug;27(4):425-32. Review.
- 24)Melatonin effects on megakaryocyte membrane patch-clamp outward K⁺ current.Di Bella L, Bruschi C, Gualano L.Med Sci Monit. 2002 Dec;8(12):BR527-31.
- 25)Perspectives in pineal functions.- Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. -Prog. Brain Res. 1979;52:475-8.
- 26)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.Margheri M, Pacini N, Tani A, Nosi D, Squecco R, Dama A, Masala E, Francini F, Zecchi-Orlandini S, Formigli L.Eur J Pharmacol. 2012 Apr 15;681(1-3):34-43.

IMMAGINI

Interazioni dell'ormone della crescita (GH) e della prolattina (PRL) nei meccanismi di crescita fisiologici e tumorali: protidosintesi-moltiplicazione cellulare

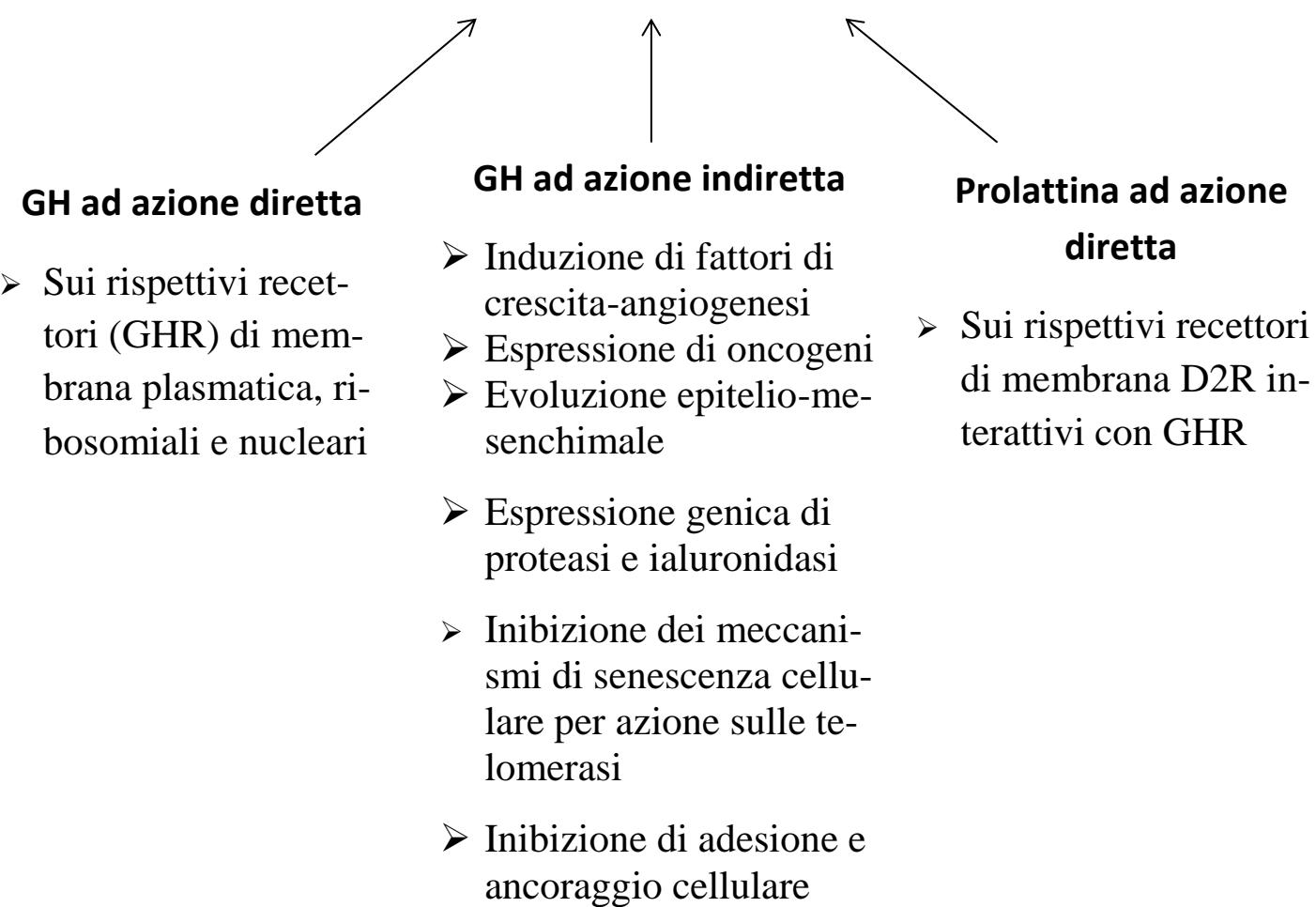
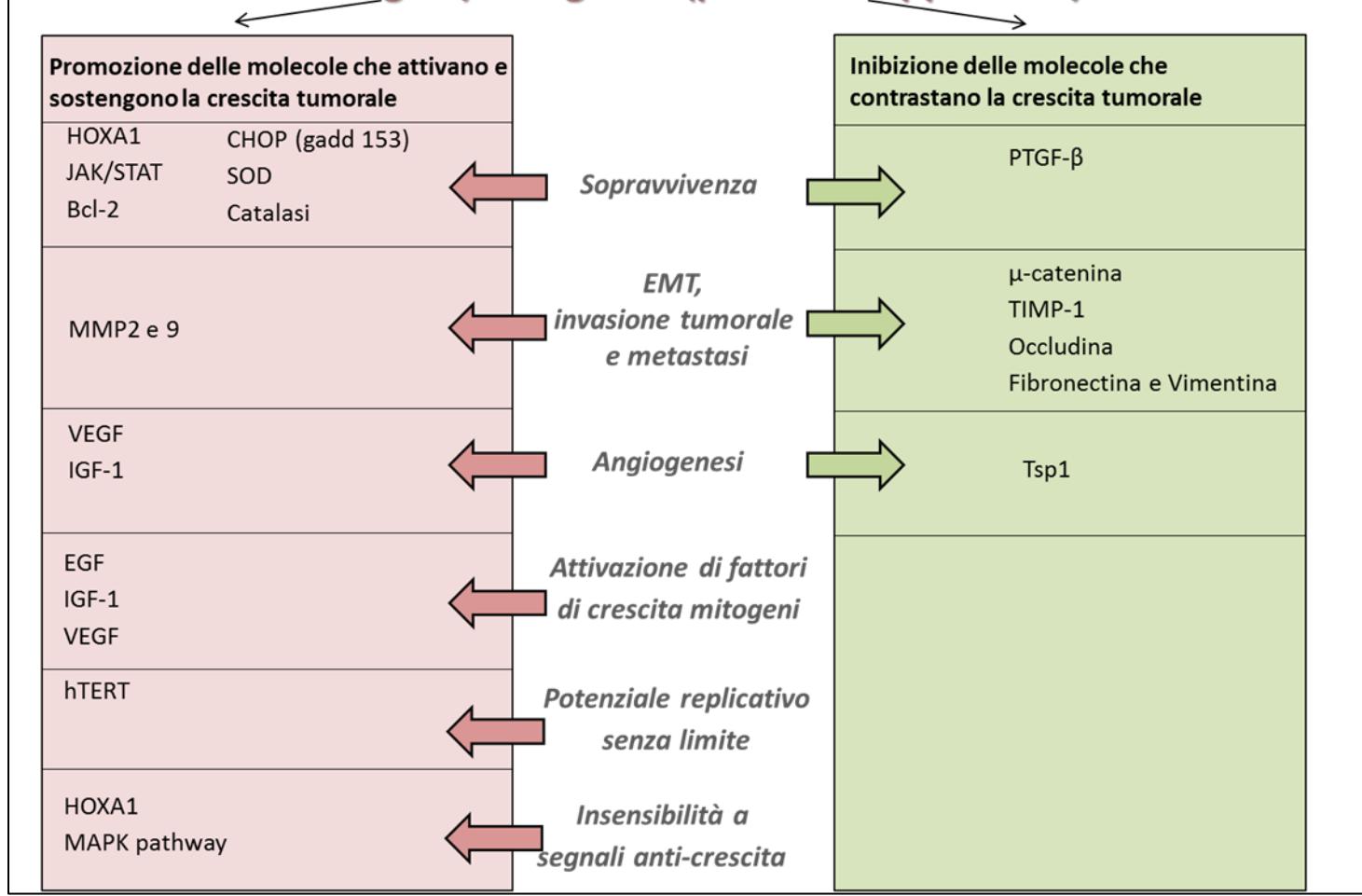


Fig.7A - Meccanismi di crescita cellulare -ruolo dell'ormone della crescita e della prolattina

GH ed effetto oncogeno con modulazione differenziale positiva (per oncogeni) e negativa (per oncosoppressori)



ONCOGENI:

TFF1 e 3: Trefoil factor; **HOXA1:** Homeobox 1; **MAPK :** protein chinasi attivate da mitogeno; **MMP2 e 9:** metalloproteasi 2 e 9; **Fibronectina e Vimentina;** **JAK/STAT:** proteine Janus chinasi e le proteine trasduttrici del segnale ed attivatore della trascrizione ; **Bcl-2:** proteina pro-apoptotica; **CHOP (gadd 153):** C/EBP proteina omologa ; **SOD:** superossido dismutasi ; **Catalasi;** **VEGF:** fattore di crescita vascolare endoteliale ; **IGF-1:** fattore di crescita insulina simile; **EGF:** fattore di crescita dell'epidermide; **h-TERT:** telomerasi

ONCOSOPPRESSORI:

μ -catenina; **TIMP-1:** inibitore tissutale metalloproteasi; **Occludina;** **PTGF- β :** fattore di crescita placentare trasformante ; **Tsp-1:** trombospondina proteina antiangiogenica

Fig. 7B - Meccanismi di crescita tumorale legati al GH, che modula in maniera differente oncogeni ed oncosoppressori.

ONCOGENI: **HOXA1:** Homeobox 1; **MAPK :** protein chinasi attivate da mitogeno; **MMP2 e 9:** metalloproteasi 2 e 9; **JAK/STAT:** proteine Janus chinasi e le proteine trasduttrici del segnale ed attivatore della trascrizione ; **Bcl-2:** proteina pro-apoptotica; **CHOP (gadd 153):** C/EBP proteina omologa ; **SOD:** superossido dismutasi ; **Catalasi;** **VEGF:** fattore di crescita vascolare endoteliale ; **IGF-1:** fattore di crescita insulina simile; **EGF:** fattore di crescita dell'epidermide; **h-TERT:** telomerasi

ONCOSOPPRESSORI: **μ -catenina;** **TIMP-1:** inibitore tissutale metalloproteasi; **Occludina;** **Fibronectina e Vimentina;** **PTGF- β :** fattore di crescita placentare trasformante ; **Tsp-1:** trombospondina

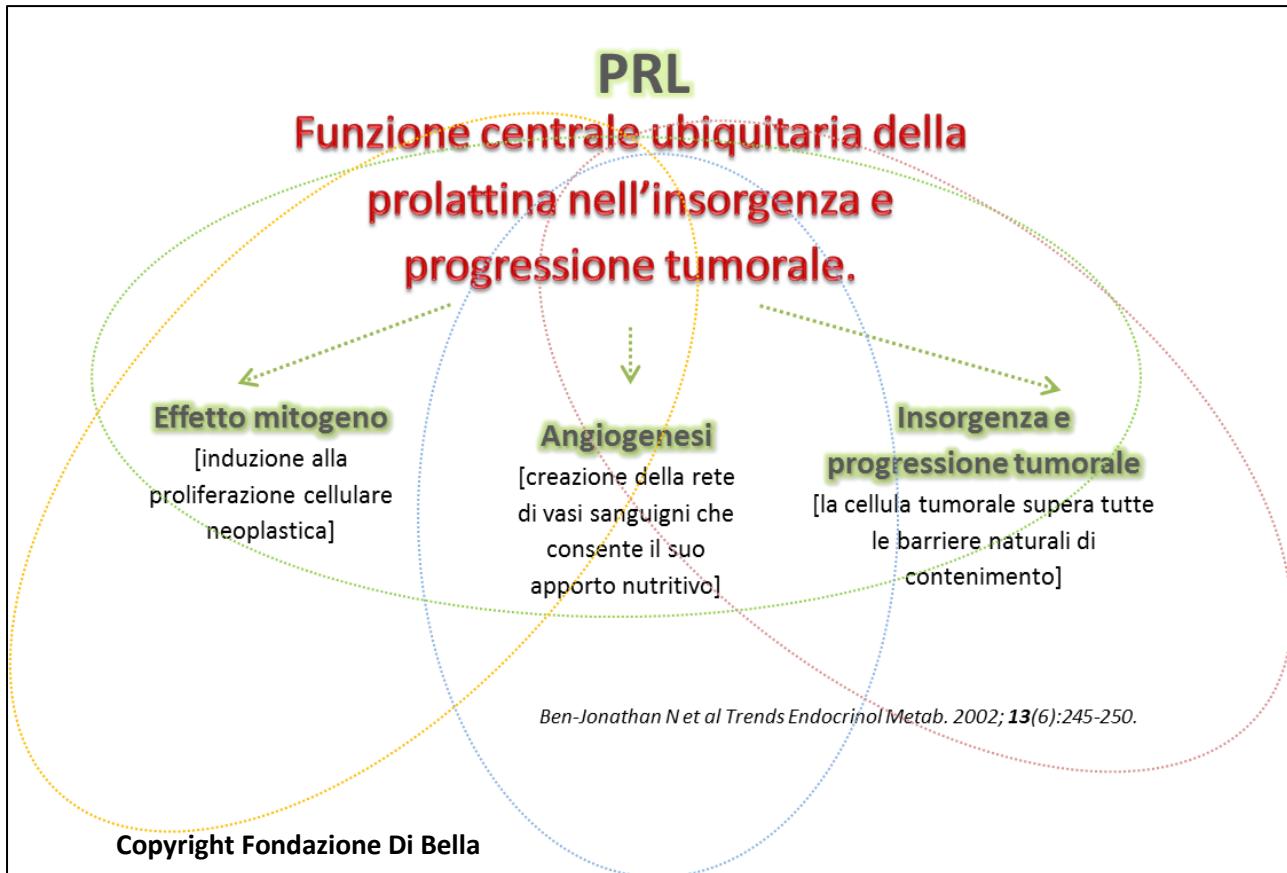


Figura 7 C

GH e PRL condividono la via del segnale di proliferazione cellulare guidata dalle proteine che attivano la mitosi MAPK, agendo in maniera sinergica dell'insorgenza e progressione tumorale. La loro condivisione porta ad un'elevata amplificazione del segnale di moltiplicazione cellula-re con un effetto sinergico fattoriale e conseguente accelerazione dell'attività proliferativa. I loro recettori ,GHR e PRLR, sono coespressi sulle membrane cellulari, interattivi e dimerizza-no. Da ciò l'evidente razionalità e logica scientificità del MDB che prevede la loro precoce ed efficace inibizione mediante somatostatina e inibitori prolattinici.

Fattori di crescita che attivano l'angiogenesi:

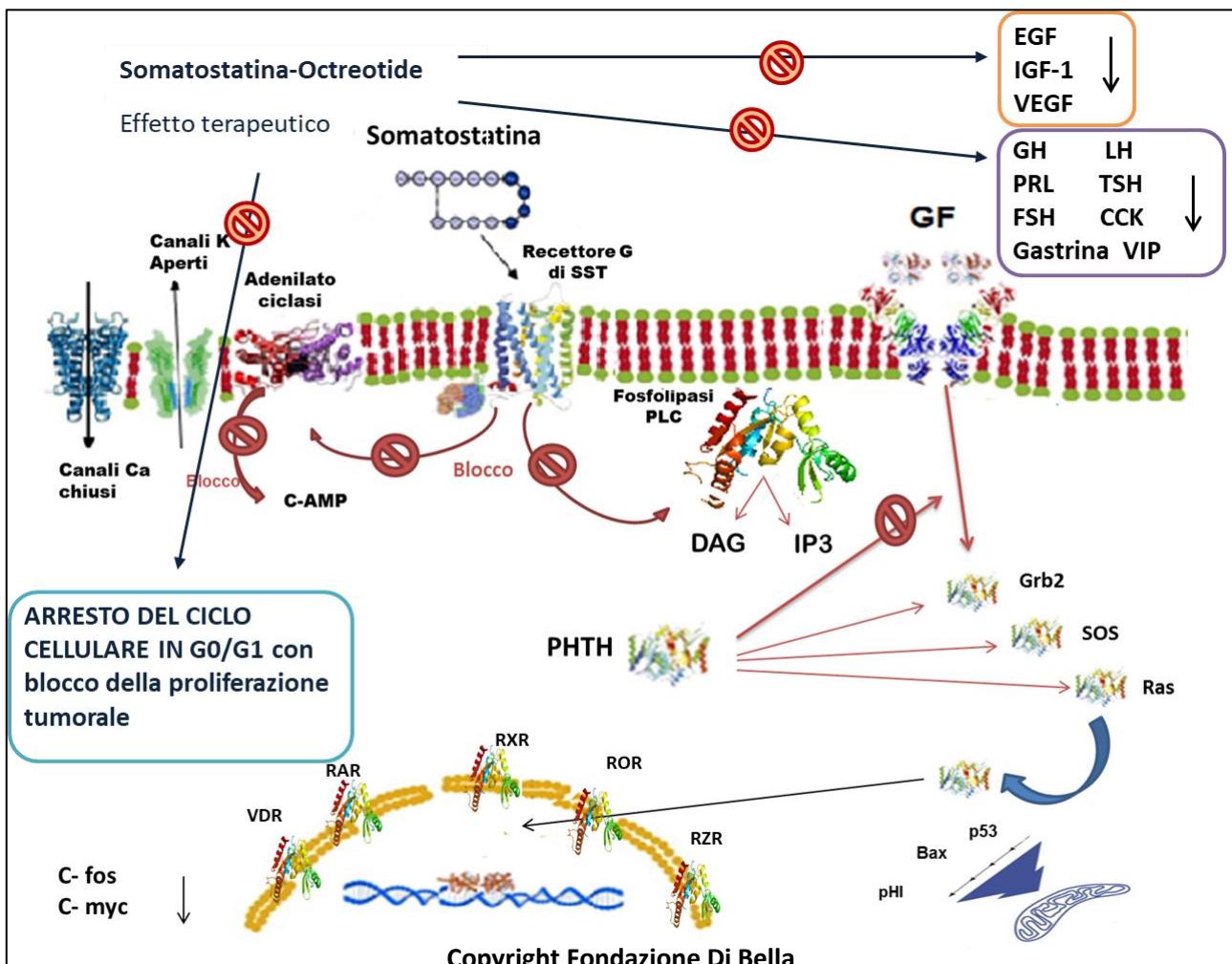
FGF IGF1 HGF PDGF VEGF TGF

**Molecole promotori che interagiscono con i fattori di crescita
nell'attivazione dell'angiogenesi:**

VIP e-Nos CM PGE2 Interl. 8 Anossia- Acidosi



Fig.7 D - Meccanismi di crescita tumorale-Inibizione dell'angiogenesi Le cellule tumorali in assenza di angiogenesi rimangono in situ e si sviluppano con estrema lentezza. È pertanto essenziale, per arrestare la proliferazione neoplastica, inibire l'angiogenesi. Somatostatina, anti prolattinemici, in sinergismo con gli altri componenti del MDB, esercitano una documentata inibizione dell'angiogenesi.



C-AMP: Adenosina Monofosfato Ciclico; **SST:** Somatostatina; **DAG:** Diacilglicerolo; **IP3:** Inositolo Trifosfato; **GF:** Fattore di Crescita; **PHTH**: Fosfatasi ; **Grb2:** proteina 2 legante proteina della crescita; **SOS:** fattore di scambio nucleotidico; **EGF:** fattore di crescita epidermico; **IGF-1:** fattore di crescita insulino simile; **VEGF:** fattore di crescita endoteliale vascolare; **GH:** ormone della crescita ; **PRL:** prolattina ; **FSH:** ormone follicolo stimolante ; **LH:** ormone luteinizante ; **TSH :** ormone tirostimolante; **CCK:** colecistochinina; **VIP:** peptide vaso intestinale ; **Ras:** proteine correlate ai meccanismi di crescita e proliferazione cellulare; **c-fos, c-myc:** proto-oncogeni; **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:** recettori orfani dei retinoidi-MLT; **RZR:** recettori Z dei retinoidi-MLT; **VDR:** recettori della vitamina D; **RXR:** Recettori dell'acido retinoico; **p53:** oncosoppressore; **Bax:** proteina pro-apoptotica; **pHI:** PH intracellulare

Fig.8) – Inibizione dei meccanismi di crescita tumorale - Somatostatina

Componenti differenziati della prevenzione che inibiscono le mutazioni

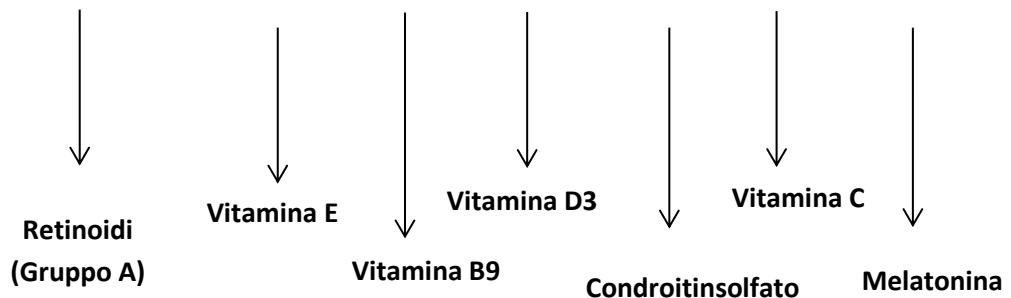
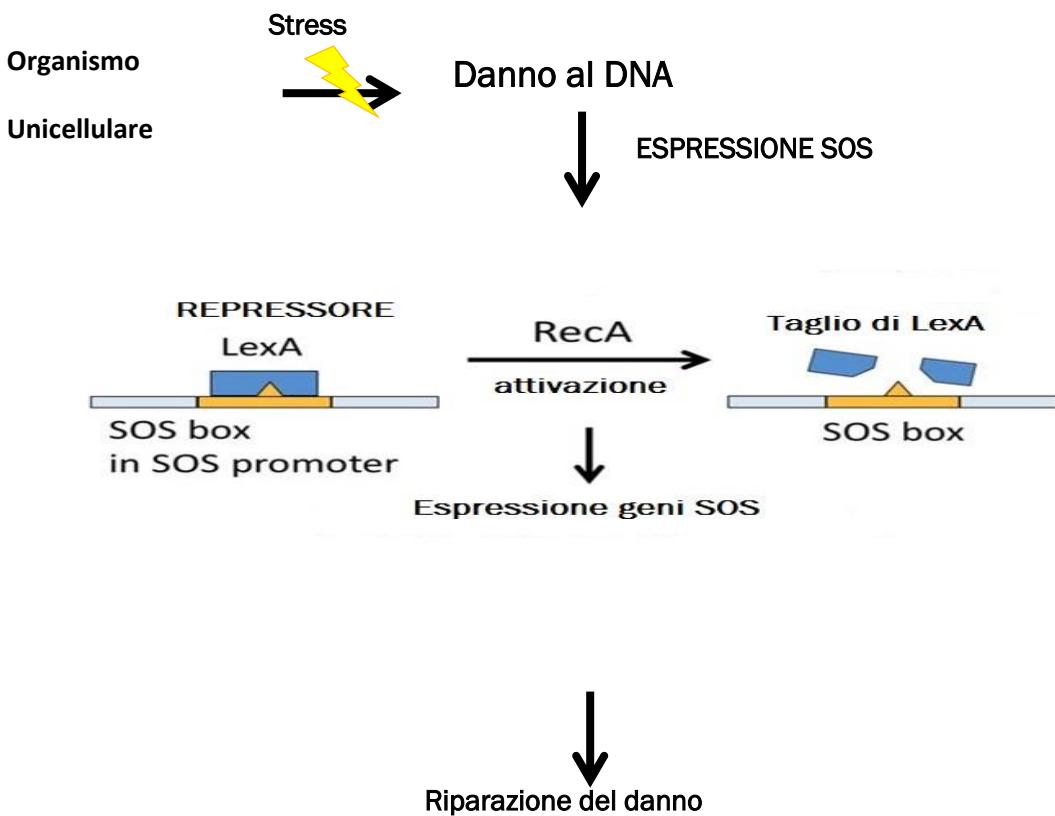


Fig.9

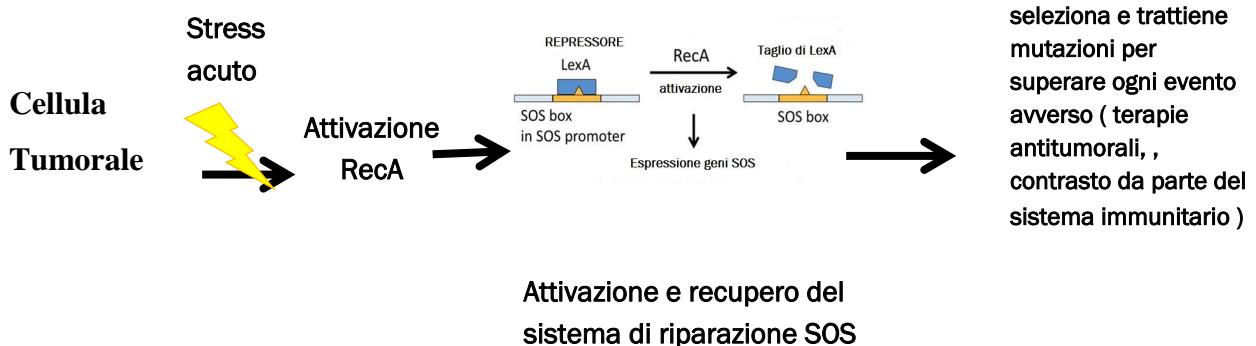
Difesa degli organismi unicellulari mediante il meccanismo di mutazione-selezione



Meccanismo di difesa di organismi pluricellulari

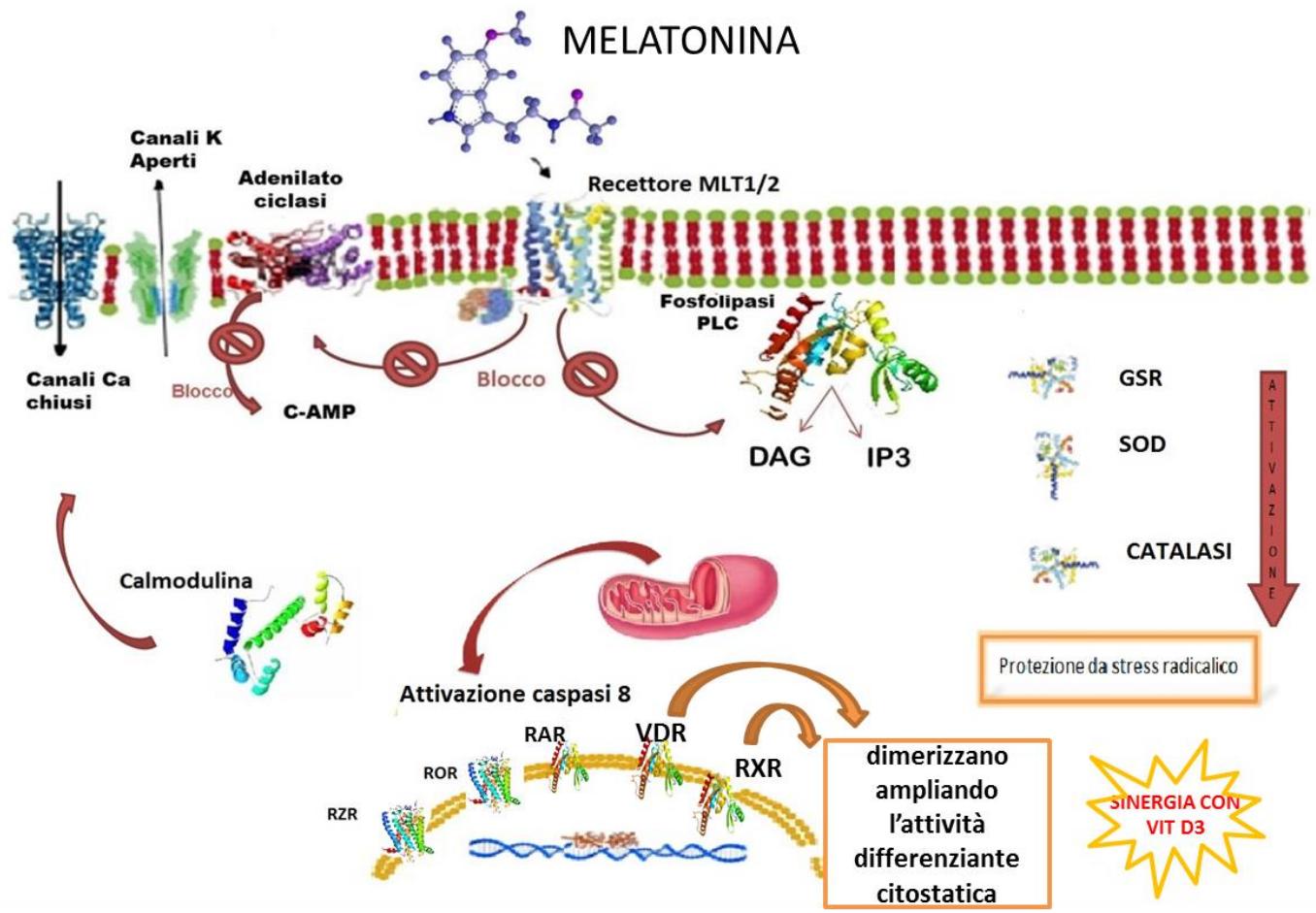


Meccanismo di difesa delle cellule tumorali



Copyright Fondazione Di Bella

Fig.10- Meccanismi di difesa Stress, danno al DNA,: attivazione del meccanismo di difesa e sopravvivenza mediante l'espressione di SOS e il silenziamento del suo repressore trascrizionale LEX A per mezzo del regolatore positivo RecA



Copyright Fondazione Di Bella

C-AMP:Adenosina Monofosfato Ciclico; **MLT:** Melatonina; **DAG:** Diacilglicerolo; **IP3:** Inositolo Trifosfato; **GSR:** glutatione riduttasi; **SOD:** superossido dismutasi; **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:** recettori orfani dei retinoidi-MLT; **RZR:** recettori Z dei retinoidi-MLT; **VDR:** recettori della vitamina D; **RXR:** Recettori dell'acido 9-cis-retinoic

Fig.11A La melatonina-adenosina per le sue proprietà di idrosolubilità penetra e diffonde dentro tutte le cellule e presenta un'attività bifasica: da un parte contiene i processi di crescita tumorale attraverso:

A)

1. L'azione sui suoi recettori di membrana MLT1-2 e su quelli nucleari ROR e RZR, inibendo il secondo messaggero, l' adenilato ciclasi, e pertanto la proliferazione delle cellula tumorali in sinergismo con i recettori RXR dei retinoidi e VDR della vitamina D.
2. L'attivazione della via intrinseca mitocondriale all'apoptosi mediante la Caspasi 8.
3. L'abbattimento del tasso intracellulare di calcio per azione sulla calmodulina e chiusura dei canali di calcio della membrana cellulare in entrata, apertura di quelli del potassio.

4. L' inibizione dell'espressione dei geni deputati alla proliferazione cellulare (in pieno sinergismo con somatostatina, retinoidi, Vit D3 etc).

B)

D'altra parte nel citosol la MLT blocca lo stress ossidativo inibendo le reazioni ossidative, mediante l'attivazione degli enzimi GSR (glutathione reduttasi), SOD,(superossidodismutasi) e CATALASI Protegge così le cellule sane dalla formazione delle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (Radicali liberi).

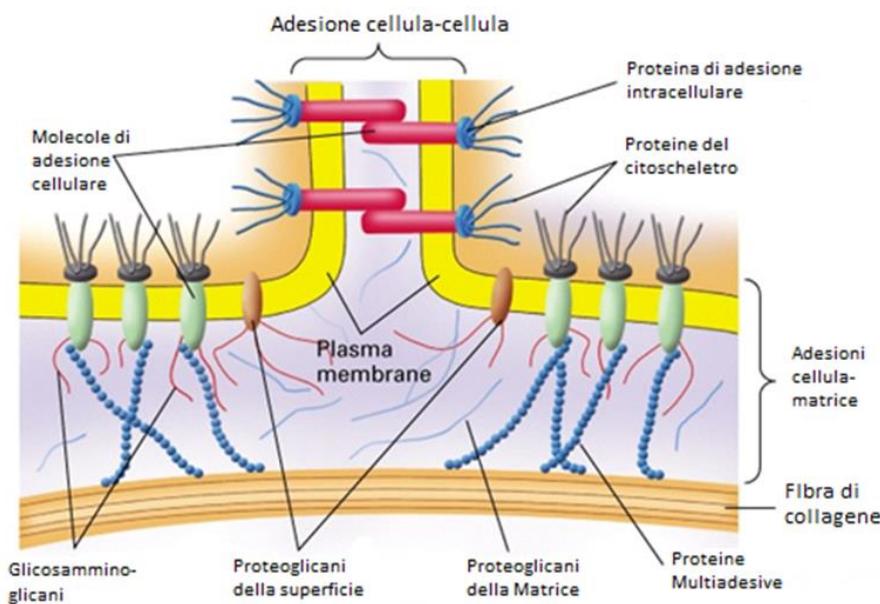
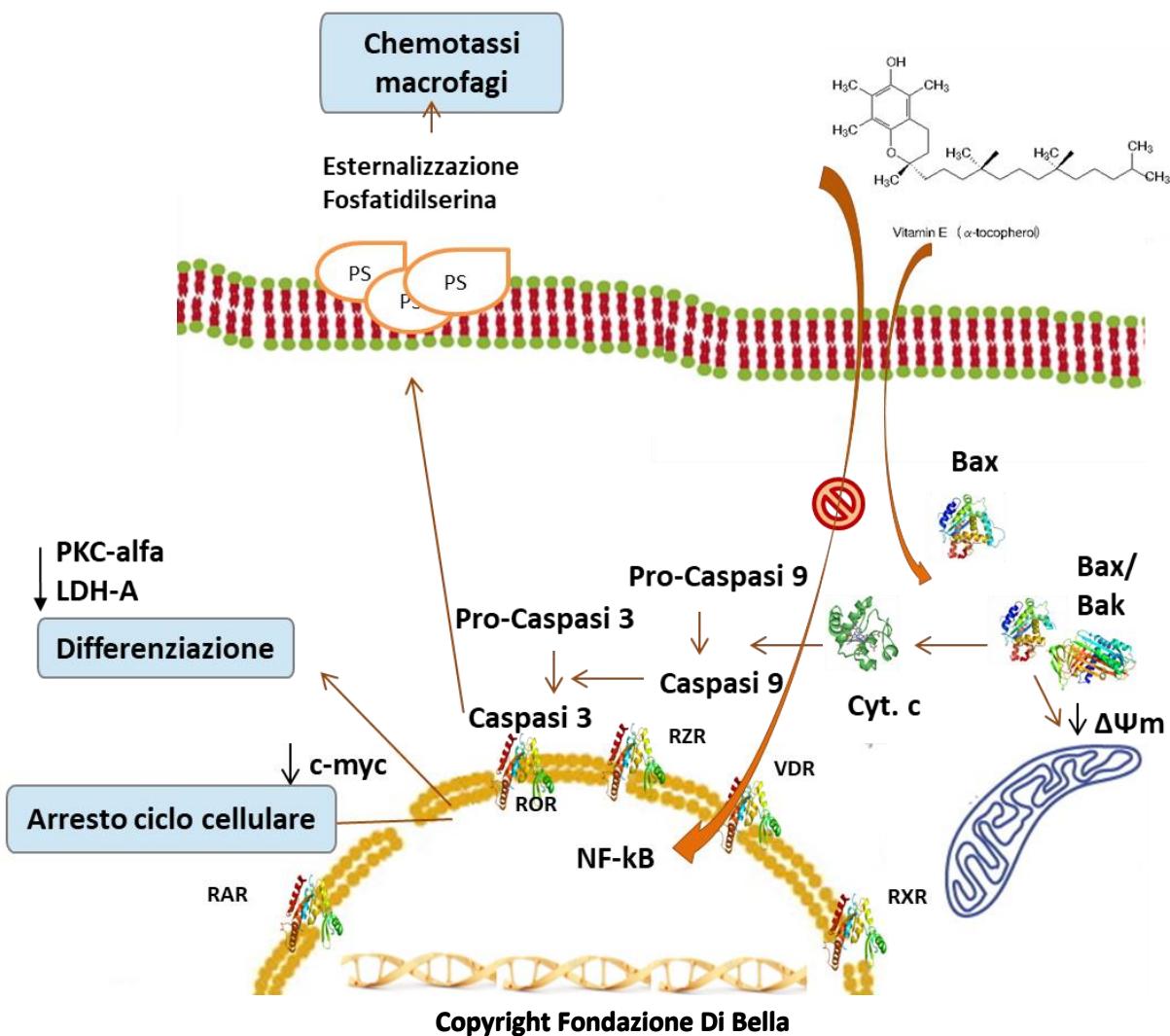


Fig 11B) Le cellule tumorali per migrare, diffondersi e dare metastasi, devono superare i meccanismi fisiologici di adesività cellulare che le mantengono a stretto contatto con le membrane basali dei tessuti su cui poggiano e con le cellule limitrofe. La melatonina inoltre esercita un meccanismo antimetastatico potenziando decisamente l'adesività attraverso l'induzione della la proteina CX-32 degli spazi di giunzione ed incrementando la polimerizzazione della tubulina con aumento dei microtubuli nelle cellule

<http://www.pharmaceuticalchemistry.altervista.org/matrice-extracellulare-e-molecole-di-adesione-.html>

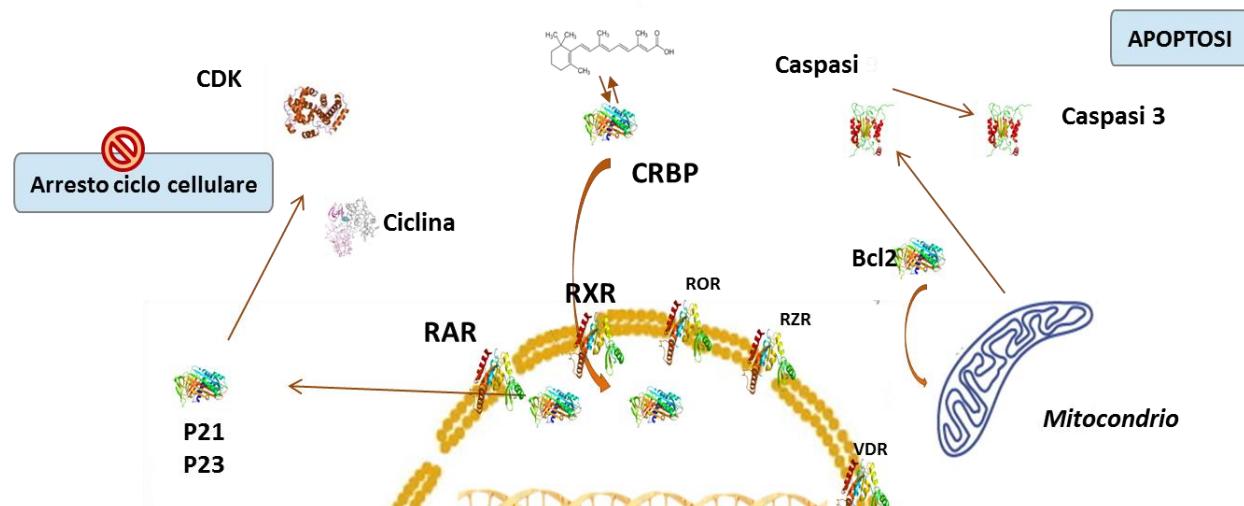
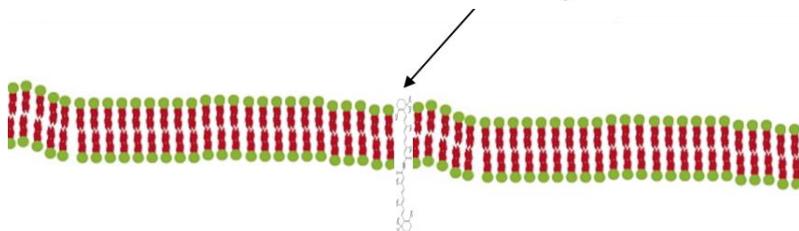
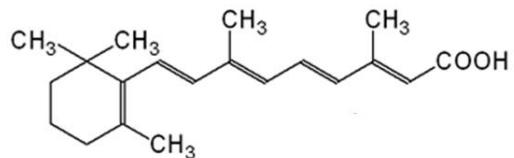
Vitamina E



PS: fosfatidilserina; **Cyt.C:** citocromo C ; **Bax/Bak:** proteine pro-apoptotiche; **$\Delta\Psi_m$** : potenziale di membrana ; **PKC-alfa:** protein-chinasi C alpha; **LDH-A:** lattato deidrogenasi; **NK-kB:** fattore di trascrizione nucleare proinfiammatorio; **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:** recettori orfani dei retinoidi-MLT; **RZR:** recettori Z dei retinoidi-MLT; **VDR:** recettori della vitamina D; **RXR:** Recettori dell'acido -retinoico

Fig.12) Pathway Vitamina E

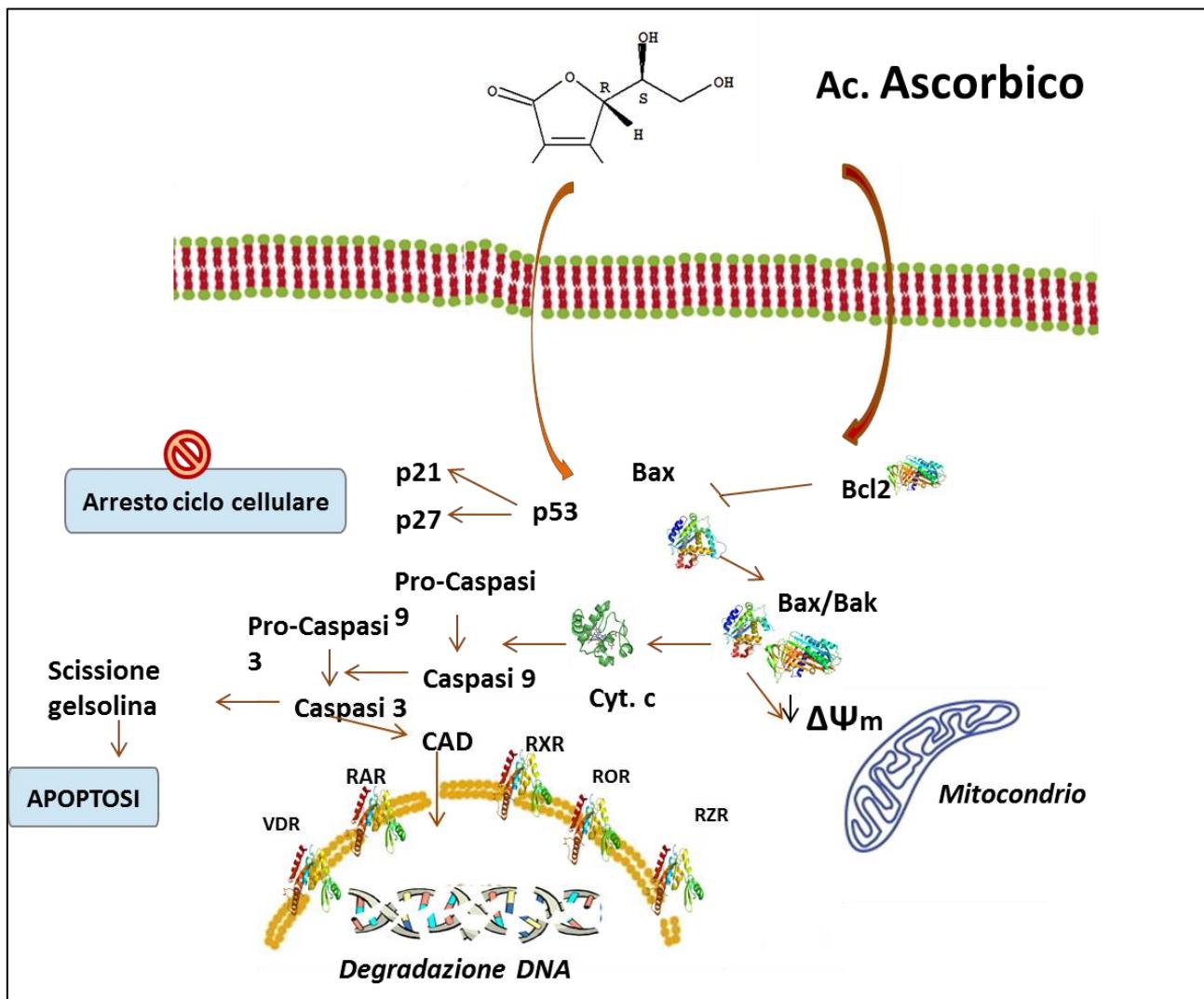
Acido *trans* retinoico (ATRA)



Copyright Fondazione Di Bella

CRBP: proteina legante il retinolo cellulare ; **P21,P27:** inibitori chinasi-ciclina dipendenti ; **CDK:** chinasi ciclina dipendente; **Bcl-2:**proteina pro-apoptotica ; **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:** recettori orfani dei retinoidi-MLT; **RZR:** recettori Z dei retinoidi-MLT; **VDR:** recettori della vitamina D; **RXR:** *Recettori dell'acido 9-cis-retinoico.*

Fig.13) Pathway acido *trans* retinoico



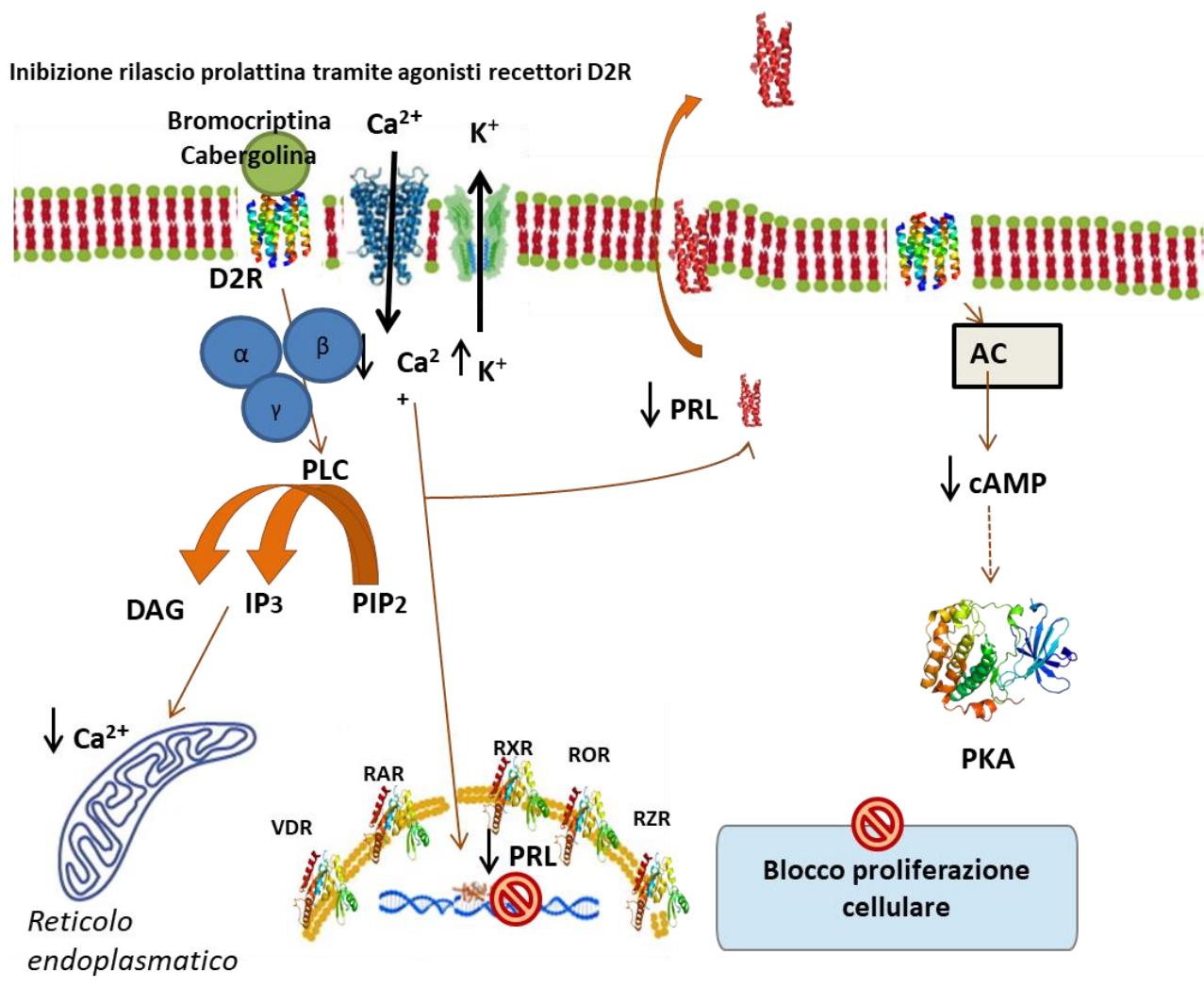
Copyright Fondazione Di Bella

Bax/Bak, Bcl-2: proteina pro-apoptotica ; **p53:** onco-soppressore; **P21,P27:** inibitori chinasi-ciclina dipendenti ; **Cyt.C :** citocromo C; **CAD:** caspasi attivante Dnasi; **ΔΨm :** potenziale di membrana ; **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:** recettori orfani dei retinoidi-MLT ; **RZR:** recettori Z dei retinoidi-MLT; **VDR:** recettori della vitamina D; **RXR:** Recettori dell'acido -retinoico.

Fig.14) Pathway Ac.Ascorbico

INIBITORI PROLATTINICI

Inibizione rilascio prolattina tramite agonisti recettori D2R

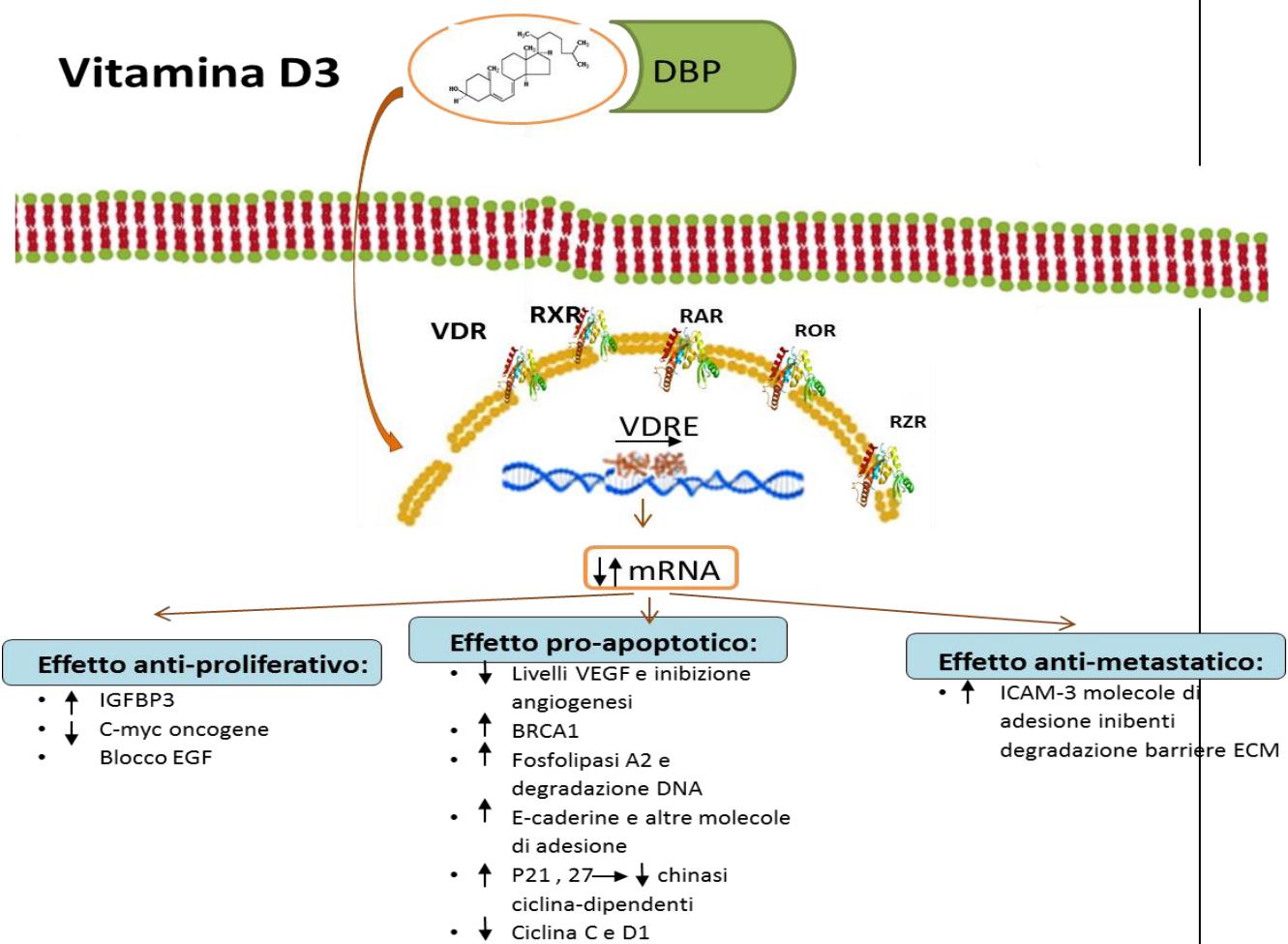


Copyright Fondazione Di Bella

AC: Adenilato ciclasi; **C-AMP:** Adenosina Monofosfato Ciclico; **PKA:** protein chinasi A; **PRL:** prolattina; **D2R:** recettore 2 della dopamina; **PLC:** fosfolipasi; **PIP2:** fosfoinositolo bifosfato; **DAG:** Diacilglicerolo; **IP3:** Inositolo Trifosfato.

Fig.15) Inibizione del meccanismo prolattinico

DBP: proteina legante vitamina D; **VDRE:** elemento rispondente alla vitamina D (promotore); **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:** recettori orfani dei retinoidi-MLT; **RZR:** recettori Z dei retinoidi-MLT; **VDR:** recettori della vitamina D ; **RXR:** Recettori dell'acido -retinoico; **IGFBP3:** proteina legante IGF; **c-myc:** proto-oncogene;**VEGF:** fattore di crescita endoteliale; **EGF:** fattore di crescita epidermico; **BRCA1:** gene oncosoppressore ; **p21/p27:** inibitori chinasi-ciclina dipendenti ; **ICAM-1:** molecole adesione intercellulare.



Copyright Fondazione Di Bella