

Fig 3A

Copyright Fondazione Di Bella

RIPARAZIONE ASSOCIATA ALLA TRASCRIZIONE

RNA polimerasi son capaci di bloccarsi nei siti coinvolti da una lesione, dirigendo il macchinario di replicazione in questi siti. Questo porta ad una riparazione del DNA altamente specifica ed efficiente

Copyright Fondazione Di Bella

Fig.3B

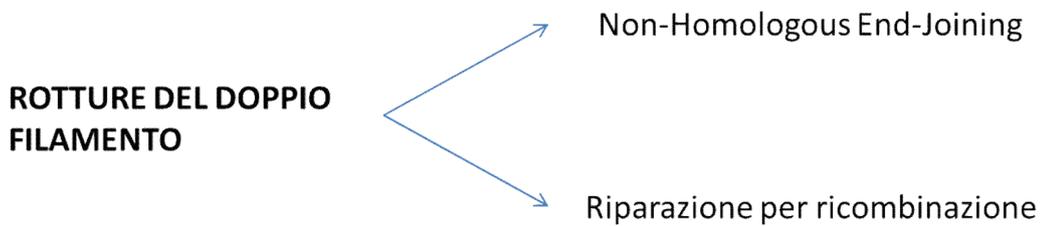
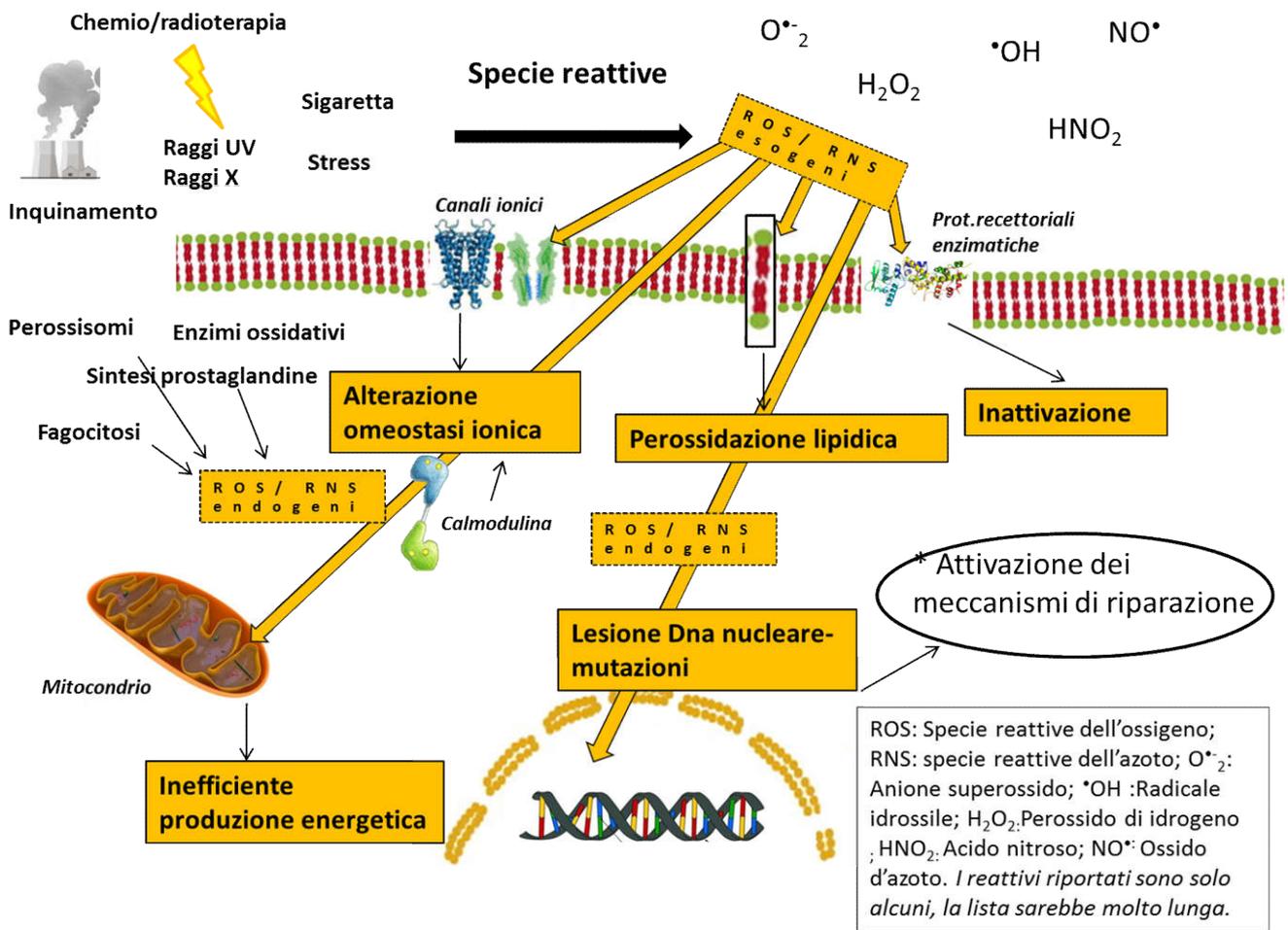


Fig.3C

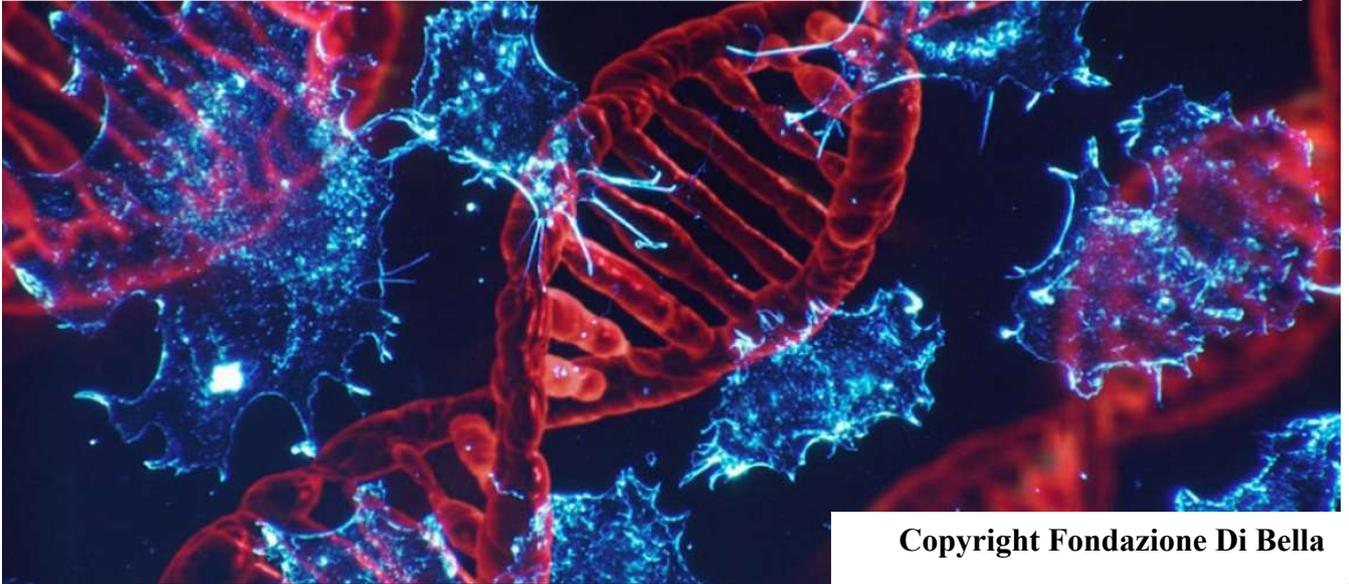
Copyright Fondazione Di Bella



Copyright Fondazione Di Bella

Fig.4

Danno al DNA



Copyright Fondazione Di Bella

EFFETTO CANCEROGENO DIRETTO

- Addotti al DNA (legame chimico covalente tra DNA e molecole cancerogene)
- Cancerogeni genotossici : trasferimento gruppi alchilici o arilici sulle basi del DNA
- Trasferimento di residui acrilamminici al DNA
- Cancerogeni chimici: disaccoppiamento delle basi o delezioni puntiformi
- Danni macrogenetici con rotture o traslocazioni cromosomiche
- Sostituzione o delezione di basi modificate durante la replicazione del DNA

EFFETTO CANCEROGENO INDIRETTO

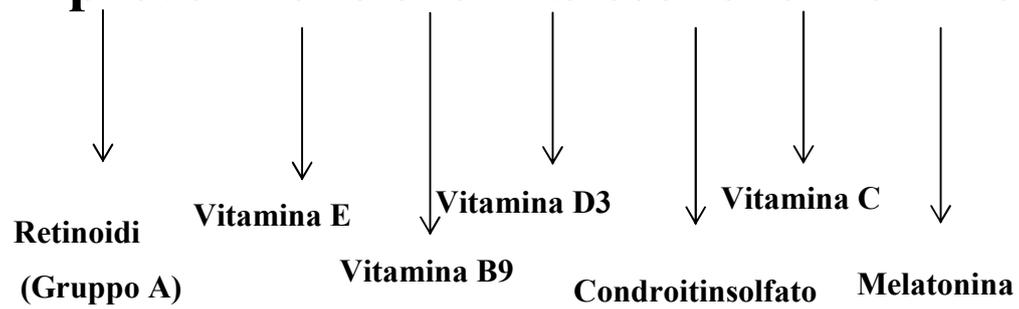
- Mutazioni chimiche specifiche di geni oncosoppressori come p53

RIPARAZIONE DEL DNA: escissione di nucleotidi con rimozione di addotti DNA- cancerogeni

RIPARAZIONE DEL DNA mediante Mismatch Repair che corregge errori di replicazione e ricombinazione genetica con nucleotidi male appaiati

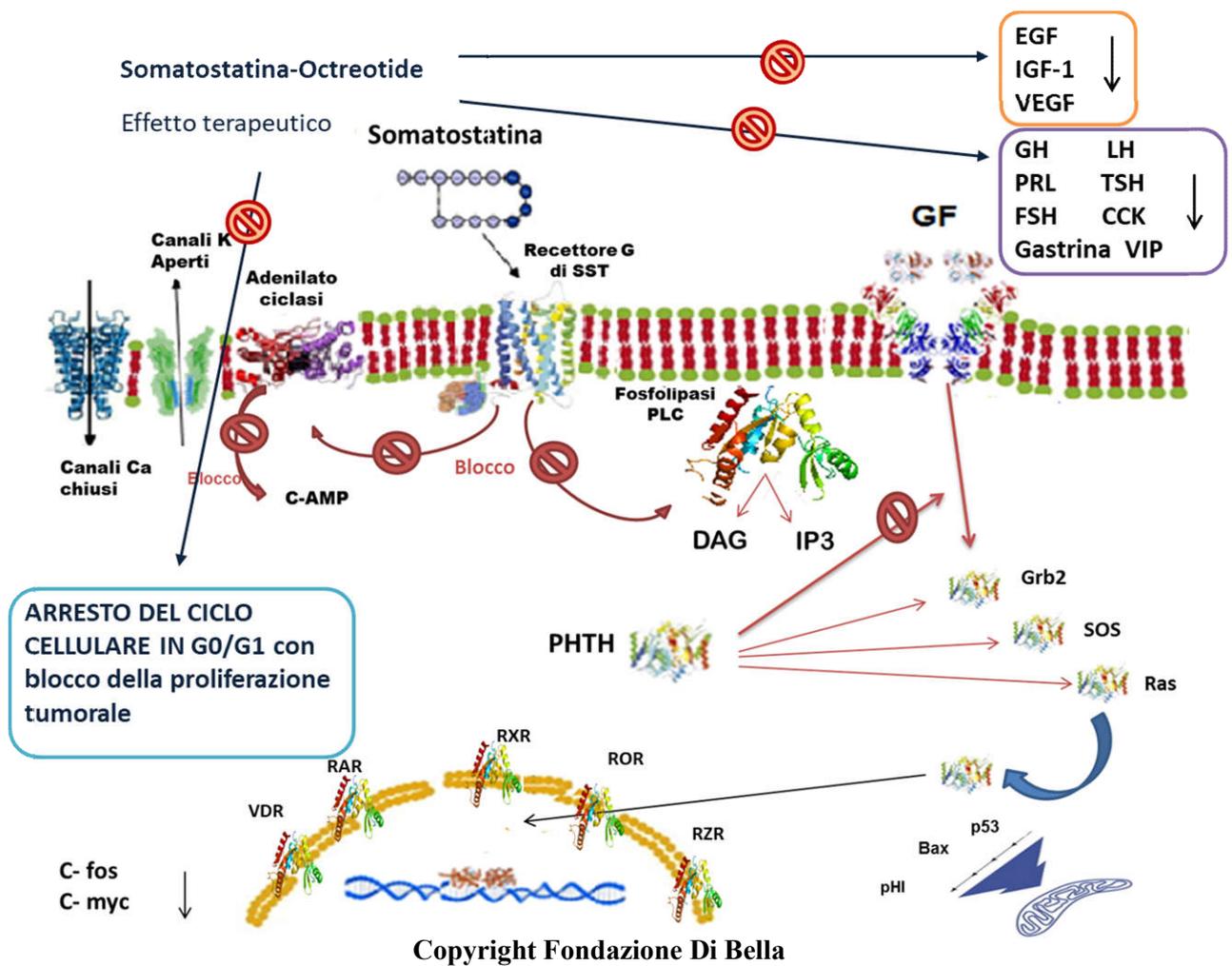
Fig.7 <http://m.dagospia.com/perche-ci-si-ammala-di-cancro-la-colpe-e-delle-mutazioni-casuali-del-dna-144290>

Componenti differenzianti della prevenzione che inibiscono le mutazioni



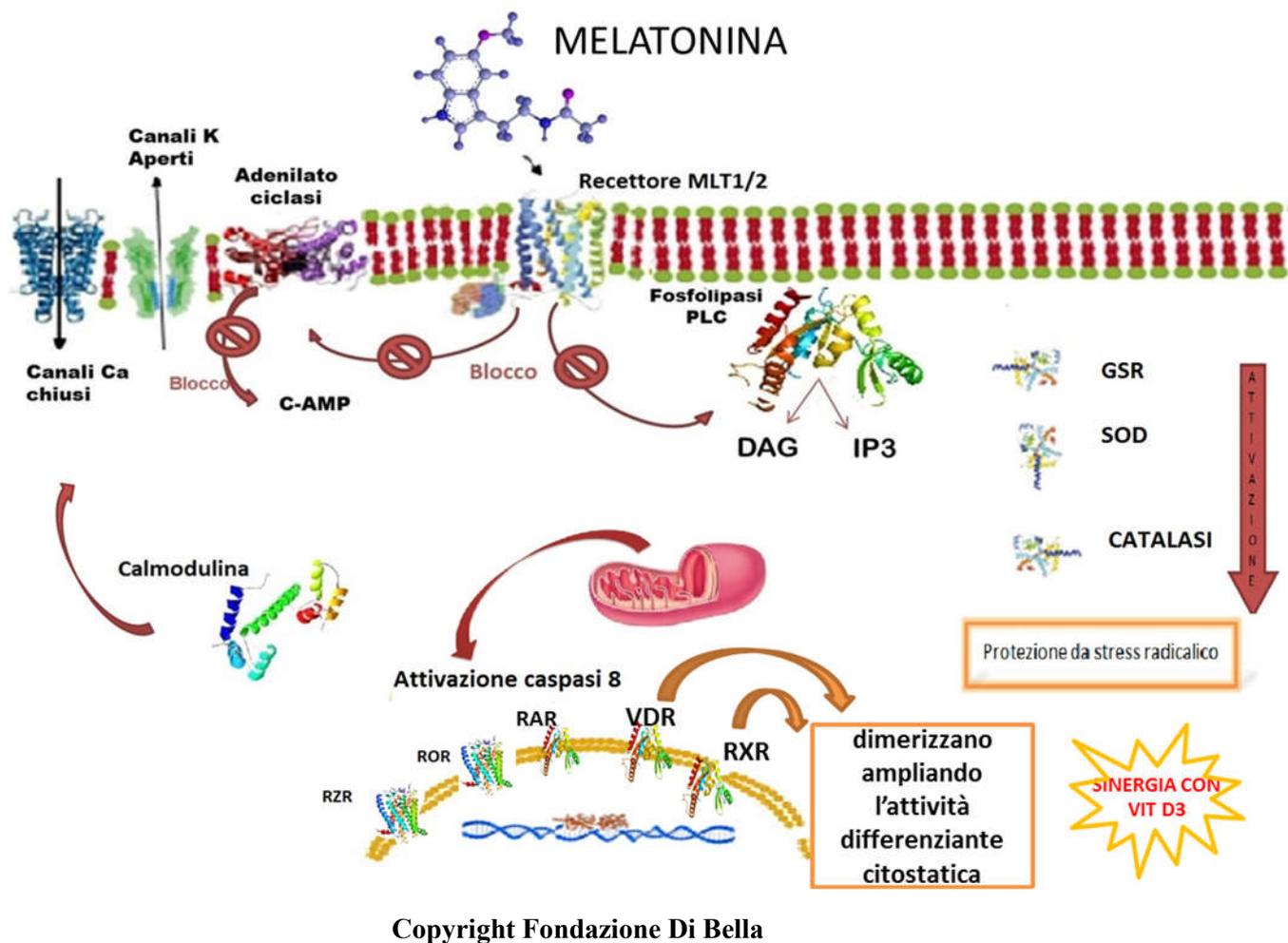
Copyright Fondazione Di Bella

Fig.8: Il contrasto della capacità mutagena della cellula tumorale.



C-AMP:Adenosina Monofosfato Ciclico; **SST:** Somatostatina; **DAG:** Diacilglicerolo; **IP3:** Inositolo Trifosfato; **GF:** Fattore di Crescita; **PTH** 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 luteinizzante ; **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 proapoptica; **pHI:** PH intracellulare

Fig.9)– Inibizione dei meccanismi di crescita tumorale- Somatostatina



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

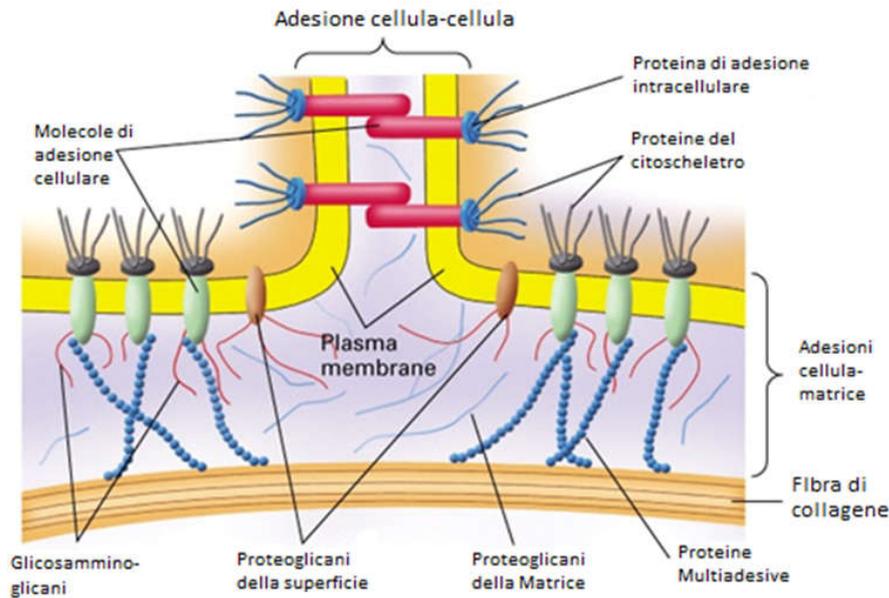
Fig.10A La melatonina-adenosina per le sue proprietà di idrosolubilità penetra e diffonde dentro tutte le cellule e presenta un'attività bifasica: da un parte contiene i processi di crescita tumorale attraverso:

A)

1. L'azione sui suoi recettori di membrana MLT1-2 e su quelli nucleari ROR e RZR, inibendo il secondo messaggero, l'adenilato ciclastasi, e pertanto la proliferazione delle cellule 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 (glutazione reduttasi), SOD,(superossidodismutasi) e CATALASI Protegge così le cellule sane dalla formazione delle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (Radicali liberi).



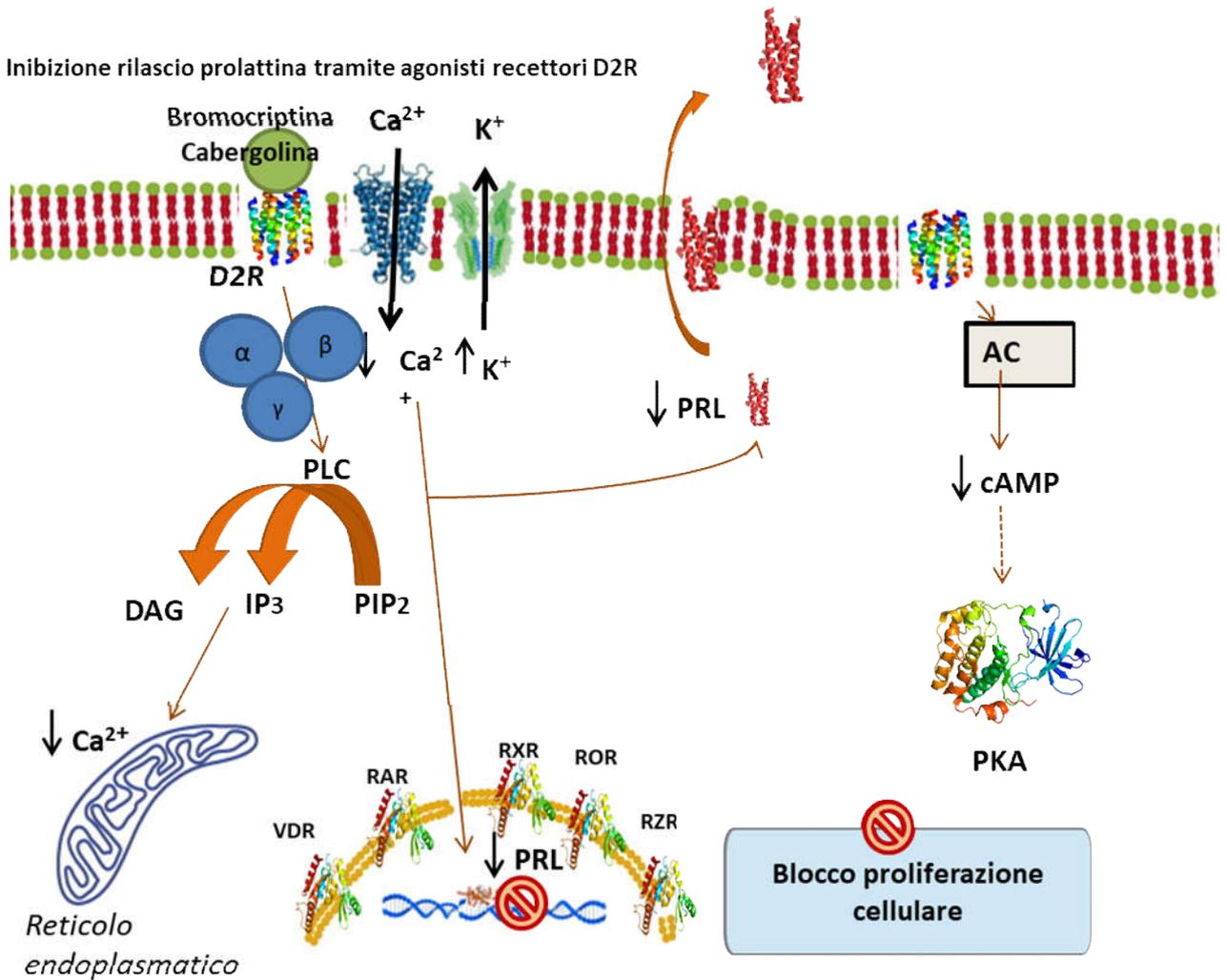
Copyright Fondazione Di Bella

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

Fig 10B) 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 vitaegli spazi di giunzione ed incrementando la polimerizzazione della tubulina con aumento dei microtubuli nelle cellule

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.11) Inibizione del meccanismo prolattinico

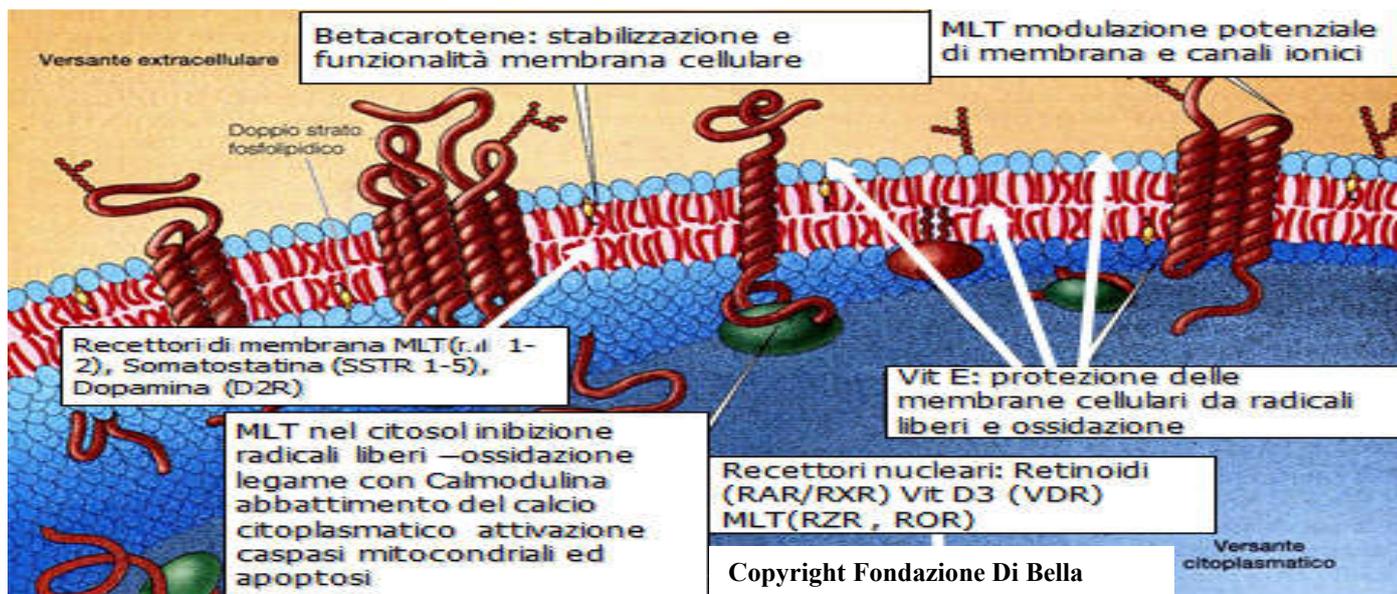
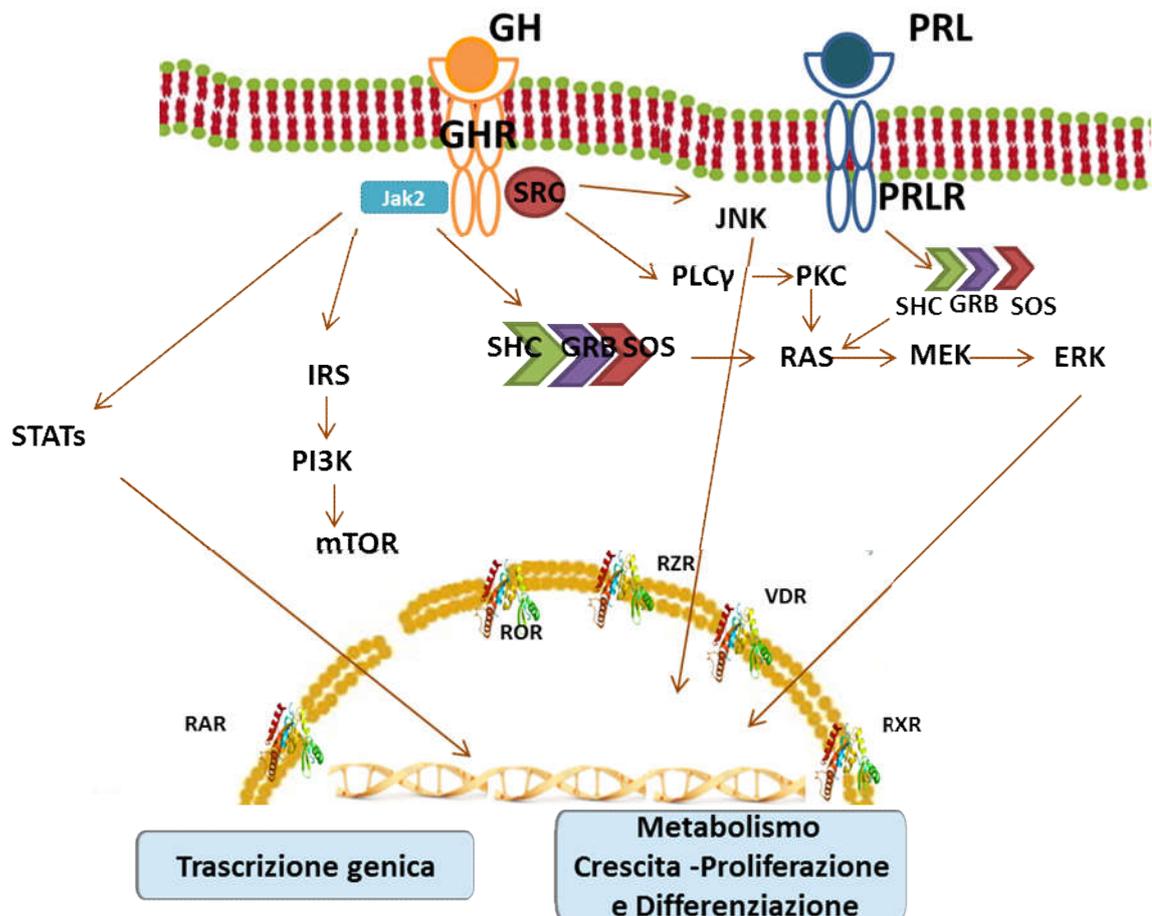


Fig. 12: Azione componenti MDB sia a livello extracellulare (sui recettori) che a livello citoplasmatico e nucleare.

ASSE GH-PROLATTINA



Copyright Fondazione Di Bella

Fig.13A

PRL: prolattina; **PRLR:** recettore della prolattina; **GH:** ormone della crescita; **GHR:** recettore ormone della crescita; **Jak2:** Janus chinasi; **STAT:** Fattore di Trascrizione del segnale ; **IRS:** recettore substrato insulina; **PI3K:** fosfoinositide-3-chinasi; **mTOR:** protein chinasi; **SHC:** substrato recettori attività tirosin chinasi; **SOS:** fattore di scambio nucleotidico; **Grb2:** proteina legante il recettore dei fattori di crescita; **Ras:** proteina GTPasica; **MEK:** Chinasi attivanti le MAPK; **ERK:** fattore di trascrizione; **SRC:** tirosina chinasi; **JNK:** protein chinasi terminale; **PLC γ :** fosfolipasi; **PKC:** protein chinasi **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

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

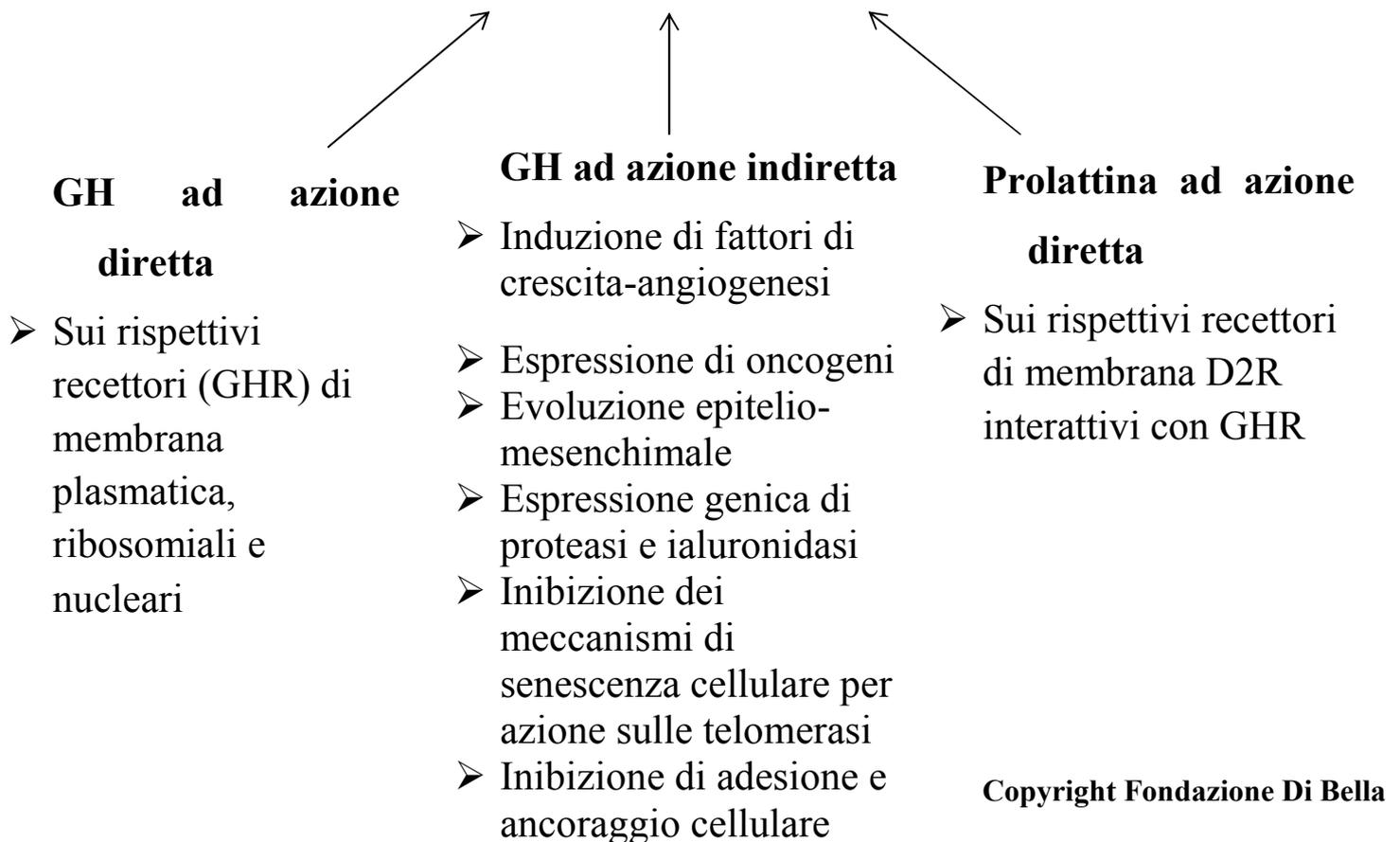
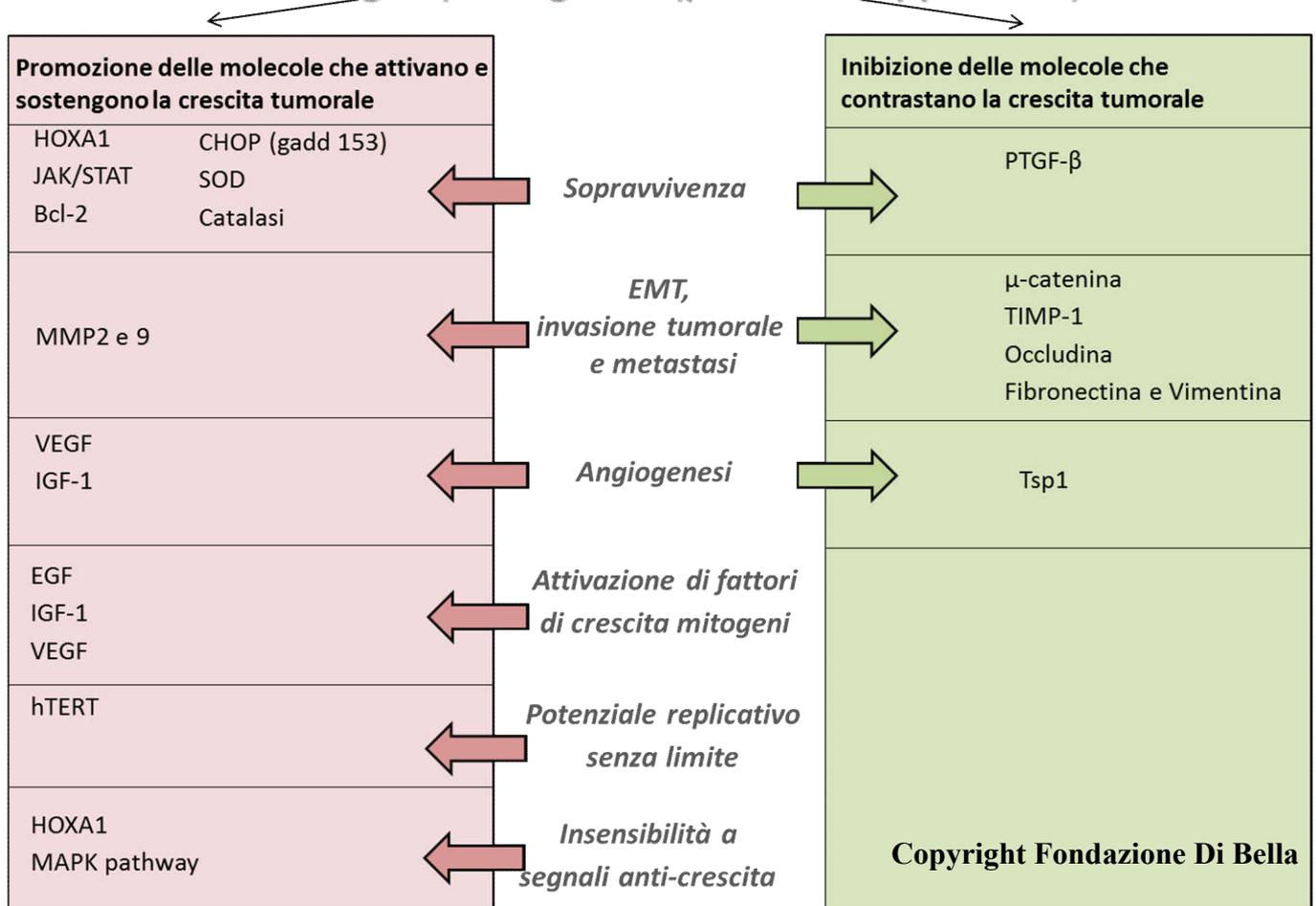


Fig.13b) Meccanismi di crescita cellulare -ruolo dell'ormone della crescita e della prolattina

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. 13c Meccanismi di crescita tumorale legati al GH, che modula in maniera differente oncogeni ed oncosoppressori.

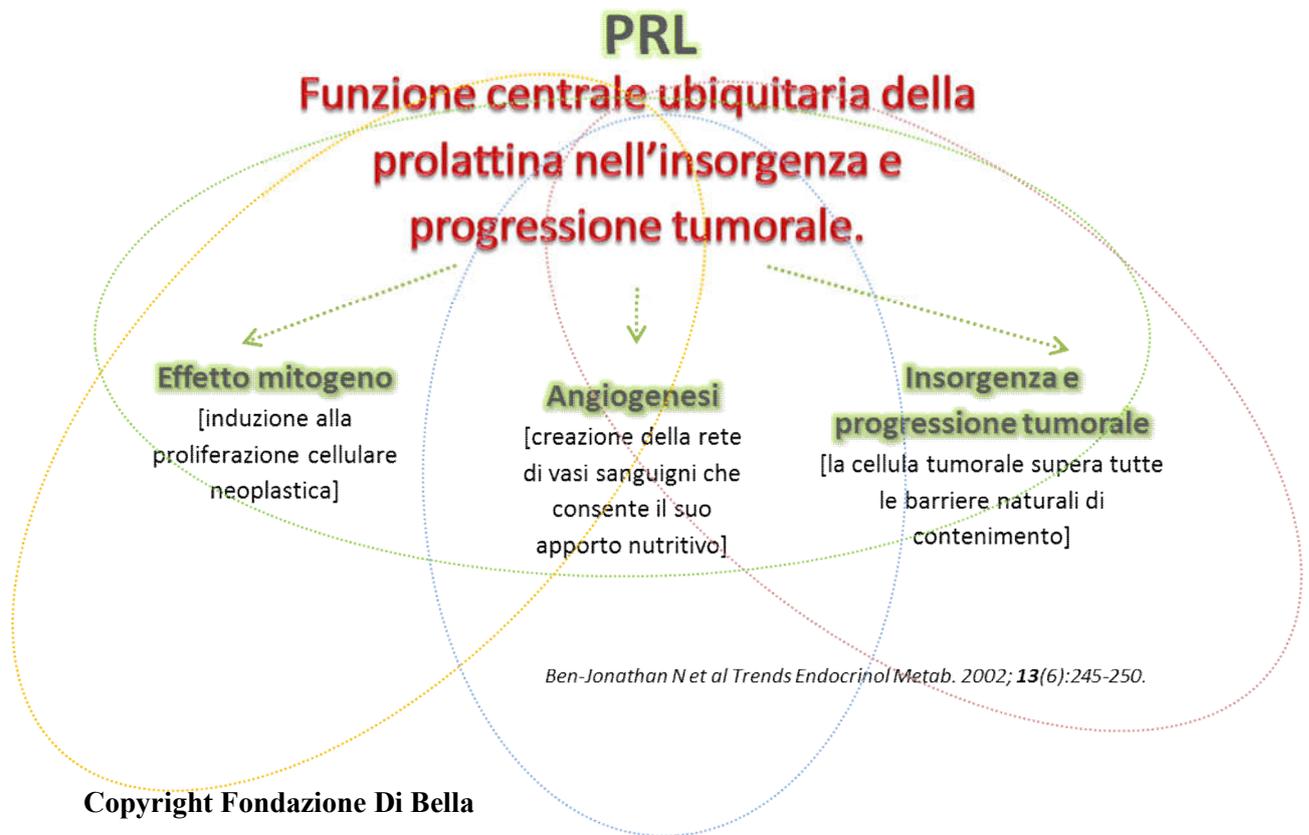
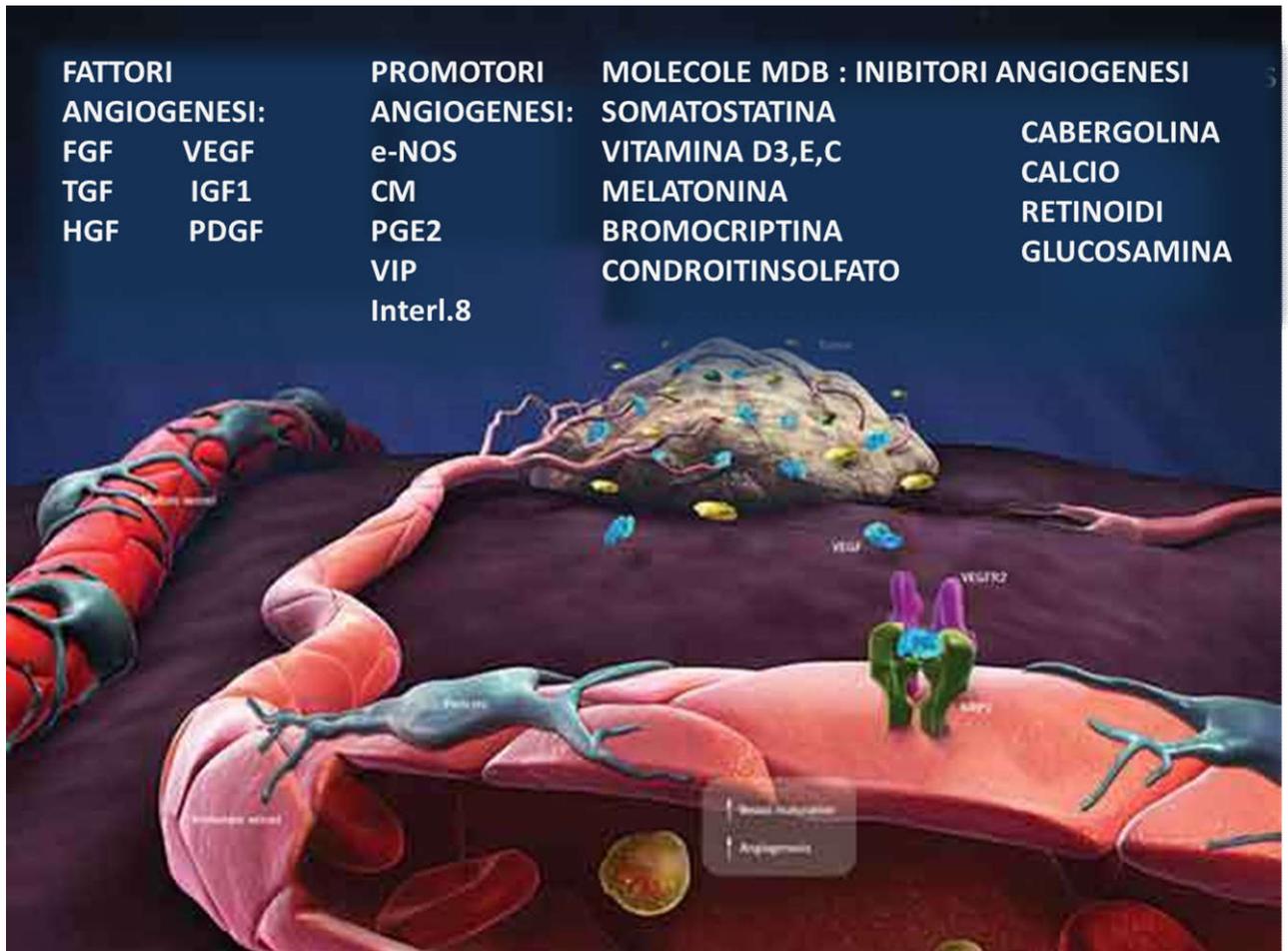


Fig.13d – Meccanismi di crescita tumorale

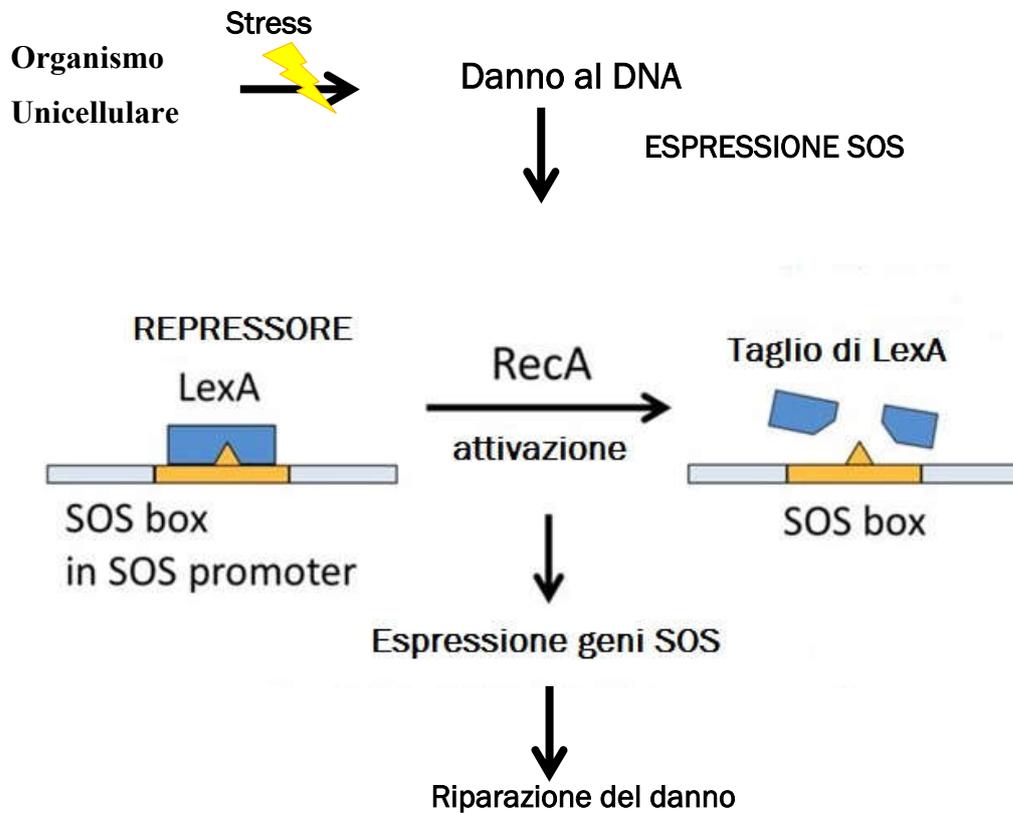
GH e PRL condividono la via del segnale di proliferazione cellulare guidata dalle proteine che attivano la mitosi MAPK, agendo in maniera sinergica dell'insorgenza e progressione tumorale. La loro condivisione porta ad un'elevata amplificazione del segnale di moltiplicazione cellulare con un effetto sinergico fattoriale e conseguente accelerazione dell'attività proliferativa. I loro recettori ,GHR e PRLR, sono coespressi sulle membrane cellulari, interattivi e dimerizzano. Da ciò l'evidente razionalità e logica scientificità del MDB che prevede la loro precoce ed efficace inibizione mediante somatostatina e inibitori prolattinici.



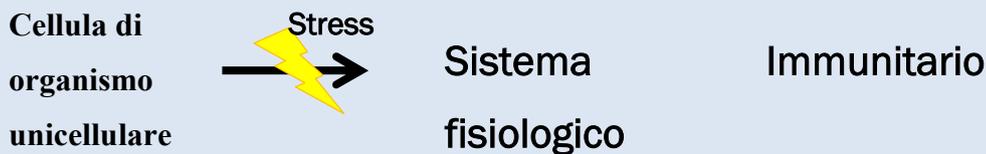
Copyright Fondazione Di Bella

Fig.13E) 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.

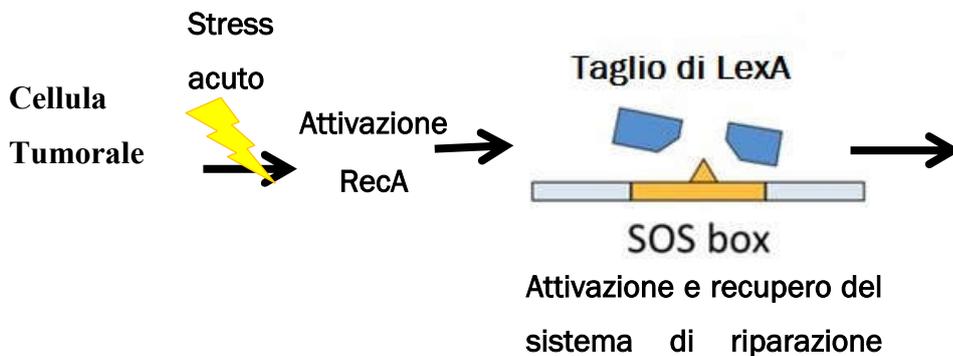
Difesa degli organismi unicellulari mediante il meccanismo di mutazione-selezione



Meccanismo di difesa di organismi pluricellulari

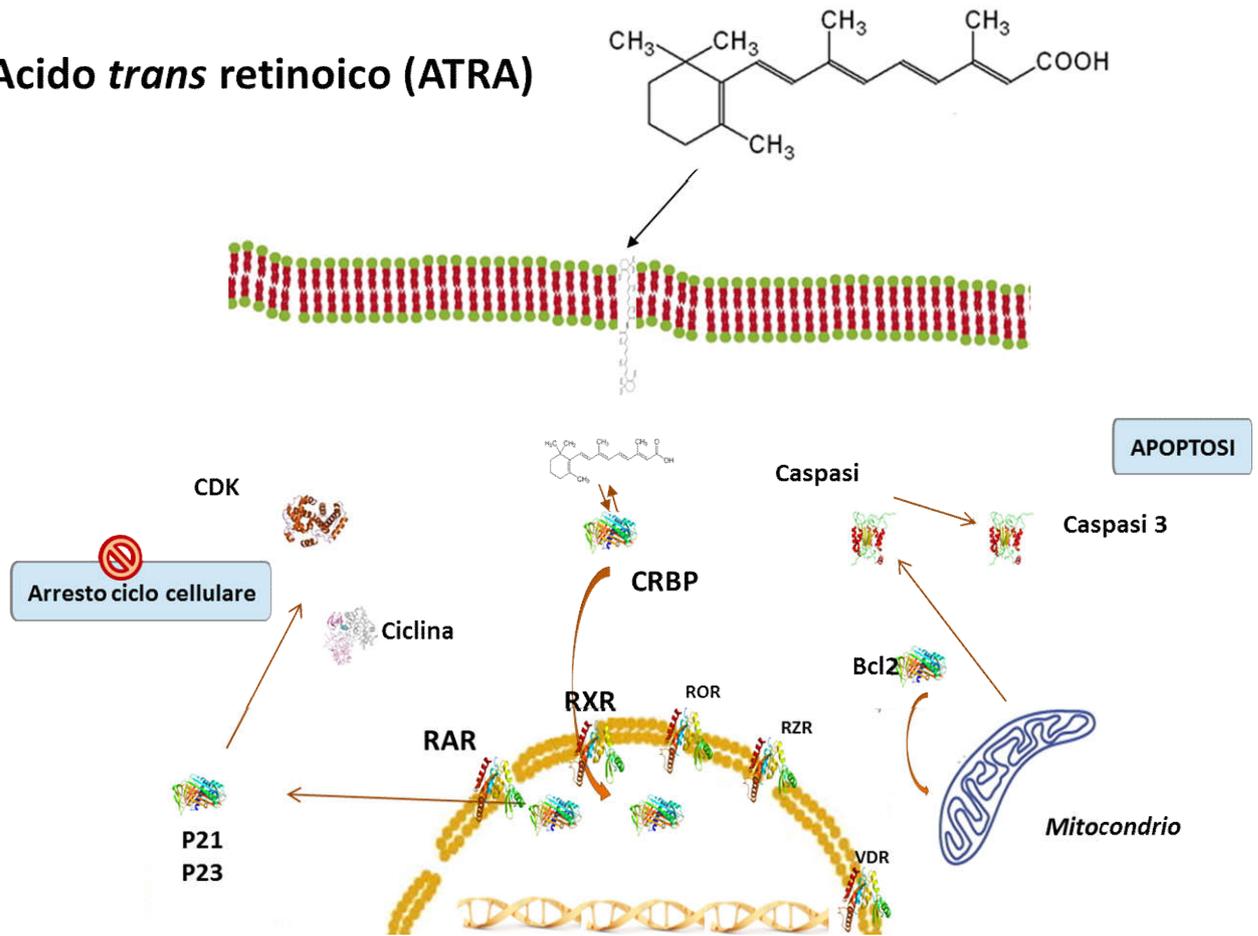


Meccanismo di difesa delle cellule tumorali



La cellula tumorale seleziona e trattiene mutazioni per superare ogni evento avverso (terapie antitumorali, , contrasto da parte del sistema immunitario)

Acido *trans* retinoico (ATRA)

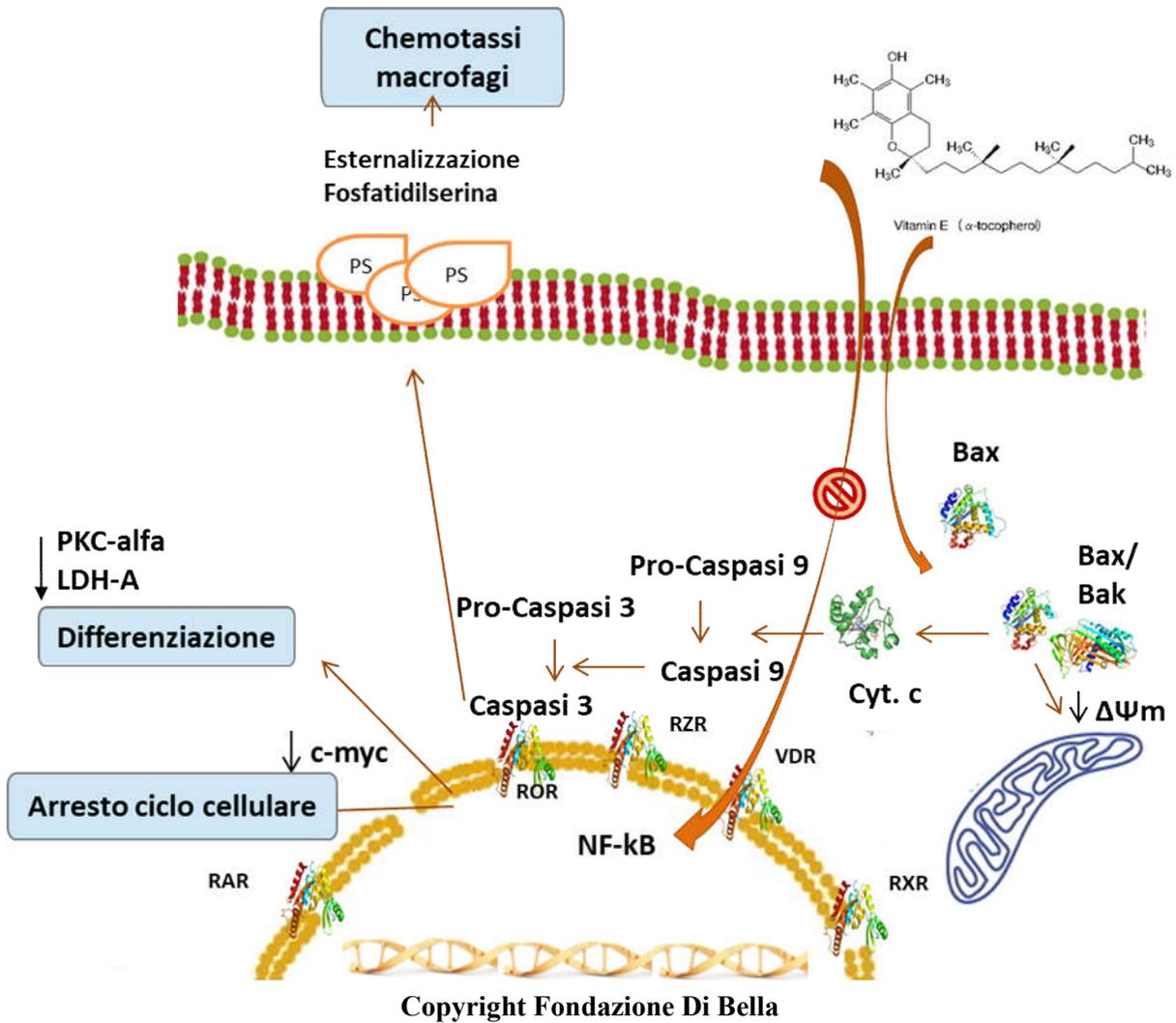


Copyright Fondazione Di Bella

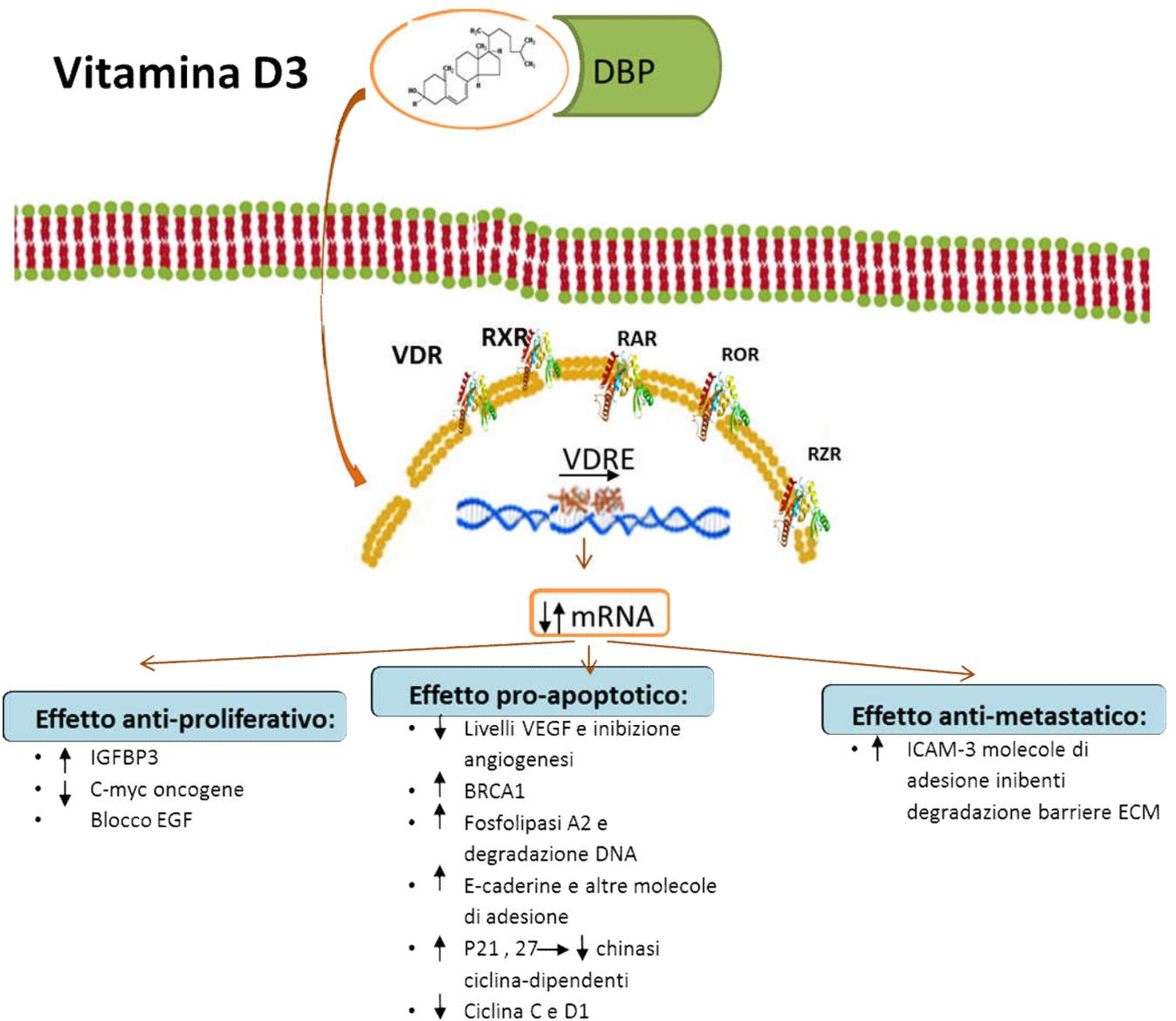
CRBP: proteina legante il retinolo cellulare ; **P21,P27:** inibitori chinasi-ciclina dipendenti ; **CDK:** chinasi ciclina dipendente; **Bcl-2:**proteina pro-apoptotica ; **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:** recettori orfani dei retinoidi-MLT; **RZR:** recettori Z dei retinoidi-MLT; **VDR:**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

Fig.15) Pathway acido *trans* retinoico

Vitamina E



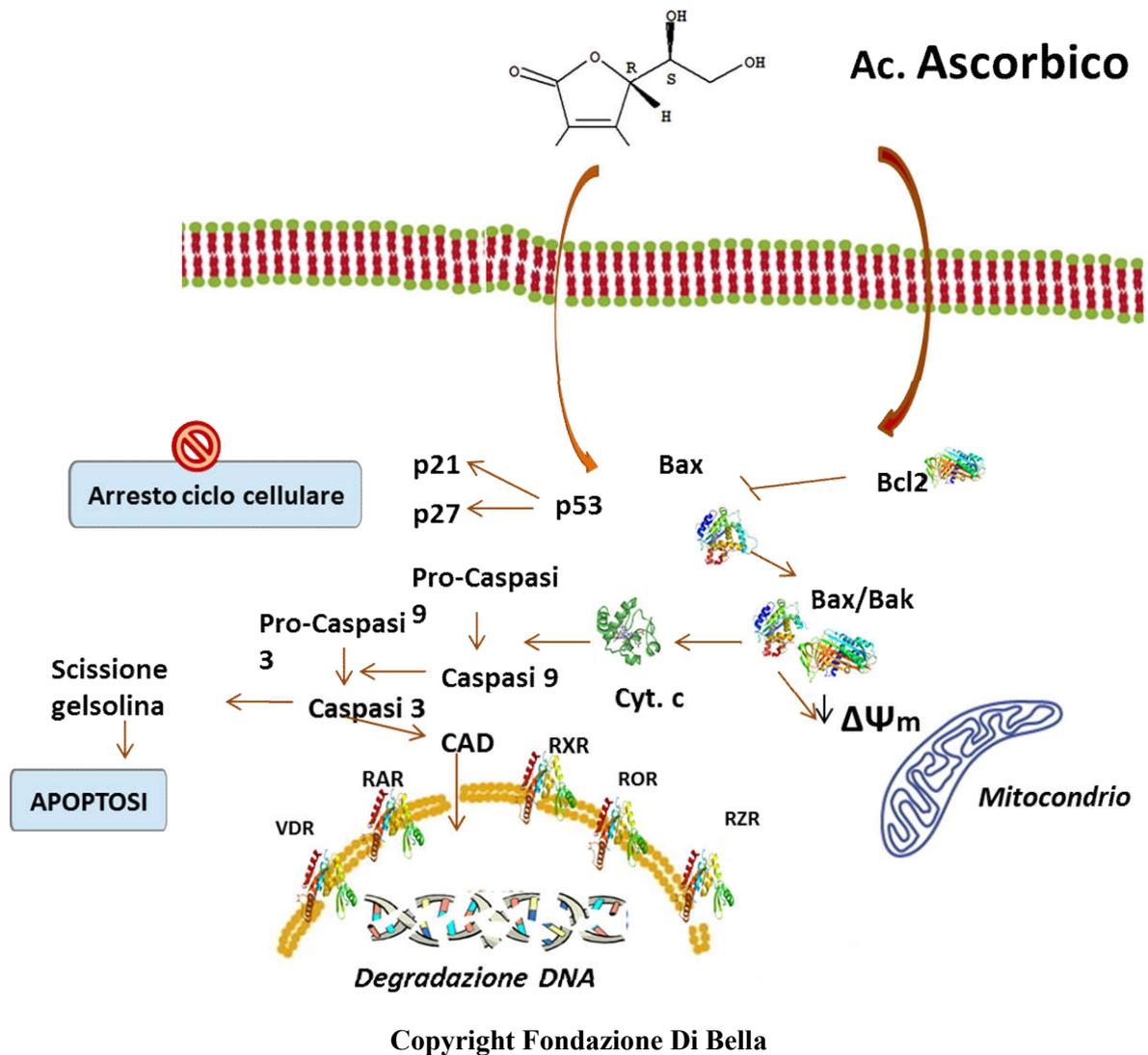
PS: fosfatidilserina; **Cyt.C:** citocromo C ; **Bax/Bak:** proteine pro-apoptotiche; **ΔΨm :** potenziale di membrana ; **PKC-alfa:** protein-chinasi C alpha; **LDH-A:** lattato deidrogenasi; **NK-kB:** fattore di trascrizione nucleare proinfiammatorio; **RAR:** recettori acido retinoico ; **ROR:**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



Copyright Fondazione Di Bella

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.

Fig.17) Pathway vitamina D3



Bax/Bak, Bcl-2: proteina pro-apoptotica ; **p53:** onco-soppressore; **P21,P27:** inibitori chinasi-ciclina dipendenti ; **Cyt.C :** citocromo C; **CAD:** caspasi attivante Dnasi; **$\Delta\Psi_m$:** 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 -

Fig.18)Pathway Ac.Ascorbico