

Fondazione Giuseppe Di Bella



Prof. Luigi Di Bella

Progetti di ricerca 2020 per migliorare la cura dei tumori

Ricerca sul cancro:

1. Sponsorizzata,
condizionata

2. Indipendente, libera

1. Informazione mediatica sull'efficacia dei protocolli oncologici totalmente difformi dai dati reali scientificamente documentati
2. Sopravvivenza dei pazienti trattati con i protocolli oncologici internazionali

* Istituto Superiore di Sanità:
effetto genotossico e
cancerogeno dei chemioterapici
antiblastici

* **Il rapporto N°. 02/16 (2002) dell'Istituto Superiore di Sanità “Esposizione professionale a chemioterapici antitumorali”** ha preso in considerazione i danni a breve e/o a lungo termine causati dall'esposizione professionale ai chemioterapici antitumorali (CA) .

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

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

Michael Wallington, I et. All

hew

Summary

Background

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

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

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

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

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

«La chemioterapia neoadiuvante (che precede l'intervento) induce metastasi in tumore al seno attraverso il meccanismo mediato da TMEM (Microambienti Tumoriali di Metastasi)»

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

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

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

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

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

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

Implications for potential use of inhibitors in cancer treatment

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

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

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

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

Presentata indagine commissione sanita' del Senato

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

The Lancet · Saturday 13 December 1975

**TREATMENT OF INOPERABLE CARCINOMA
OF BRONCHUS**

A. H. LAING

R. J. BERRY*

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

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

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

Morgan G, Ward R, Barton M.

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

Uno studio multi-centrico condotto in Australia e negli USA su 220 mila pazienti ,in 22 varietà neoplastiche ,non operati ma chemiotrattati , ha evidenziato una sopravvivenza a 5 anni del 2,3 % in Australia e del 2,1 % negli USA.

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

British Medical Journal 2017; 359: j4530.

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

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

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

Quotidiano Sanità Scienza e Farmaci

- **in un *follow-up* a 7 anni è documentato che il 33% di ammalati neoplastici muore per disturbi cardiaci causati da terapie mediche oncologiche e il 51% per progressione del tumore**

- **Morgan G. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004 Dec;16(8):549–60.**

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

RESULTS: the overall contribution of curative and adjuvant cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adults was estimated to be 2.3% in Australia and 2.1% in the USA.

«Il contributo complessivo della chemioterapia citotossica curativa e adiuvante alla sopravvivenza a 5 anni negli adulti è stato stimato al 2,3% in Australia e al 2,1% negli Stati Uniti.»

- **quotidianosanita.it 21 febbraio 2018: Tumori e chemioterapia:**

Rischio infarto per un paziente su tre:– 33% muore per disturbi cardiaci e il 51% per la malattia per la quale era realmente un cura, cioè di tumore

- **Michael Wallington ,et Al –Lancet Oncology : 2016 Sep;17(9):1203–16**

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

“mortalità a 30 giorni dopo trattamento antitumorale sistemico per carcinoma mammario e polmonare in Inghilterra: uno studio osservazionale basato sulla popolazione. 1.. « la chemio entro il primo mese può uccidere dal 2,4 % al 50 %»

- ▶ Naci H, Davis C, BMJ. 2019 Sep 18;366:l522.

Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014–16: cross sectional analysis.

- Davis C, Naci H, BMJ. 2017 Oct 4;359:j4530.

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

La stragrande maggioranza degli antitumorali di ultima generazione approvati dall'European Medicine Agency, non ha alcuna prova o documentazione di efficacia antitumorale»

- ANSA 27/09/19

Tumori e nuovi farmaci, non giustificato il costo, ridotto valore aggiunto per pazienti, anche in sopravvivenza

- Delgado-López PD, et.Al. Clin Transl Oncol. 2016 Nov;18(11):1062–1071.

“Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities.”
«la sopravvivenza media tumori maligni cerebrali è di 14–15 mesi»

Paradigma della **ricerca sponsorizzata**

- Necessità di radicali modifiche dei paradigmi della ricerca sponsorizzata .
- Necessità, ormai evidente, di una ***multiterapia oncologica*** inattuabile con tempi incredibilmente lunghi secondo gli attuali trials clinici.
- Farmaci prodotti da diverse ditte con scarso fatturato per ognuna.
- Prodotti biologici (melatonina, retinoidi, etc...) → minima fonte di guadagno
- Responsabilità giuridica del medico che prescrive al di fuori dei protocolli istituzionali
- Blocchi della ricerca non sponsorizzata da parte dei comitati etici

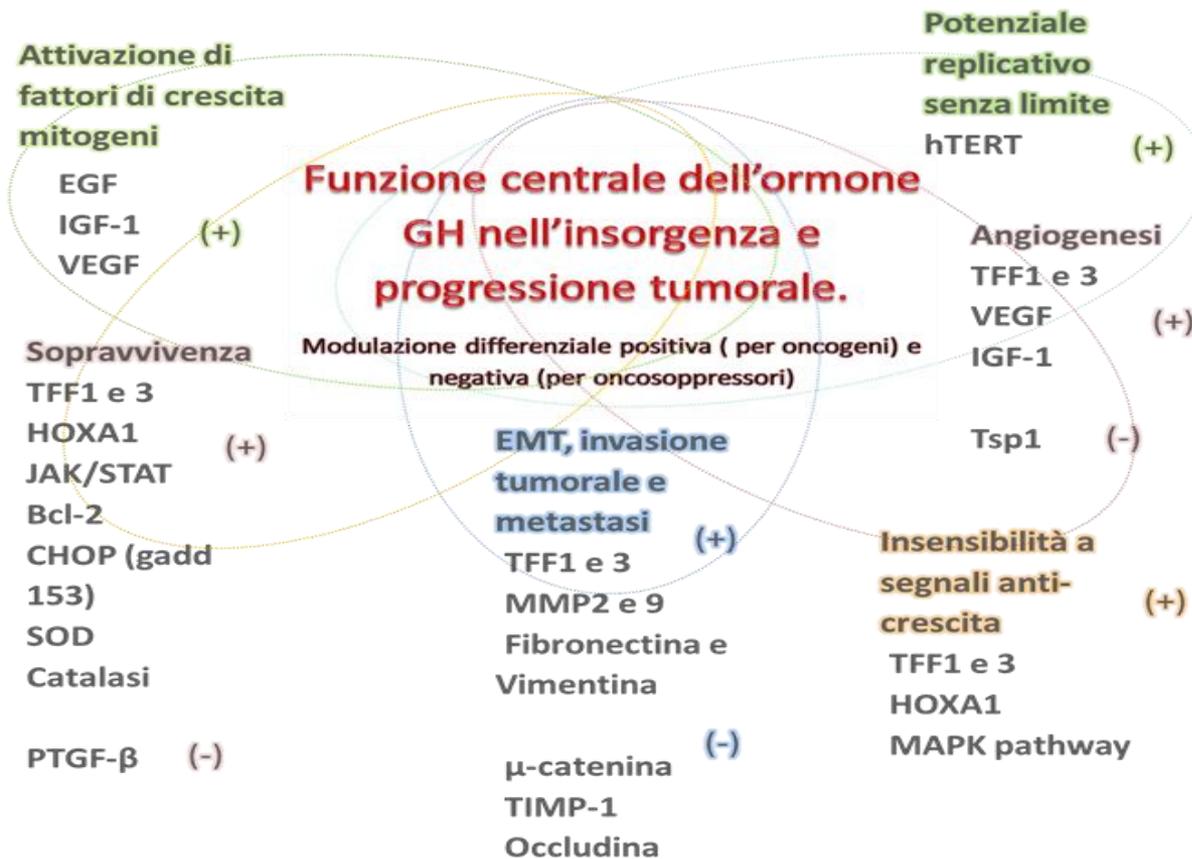
I progetti di ricerca della Fondazione MDB
perseguono obiettivi strategici nella terapia del
cancro:

1. Contrasto dei meccanismi di crescita tumorale mediante i rispettivi inibitori endocrini: GH, fattori di crescita GH-dipendenti, PRL, ormoni sessuali (nei tumori ormono-dipendenti)
2. Contrasto della mutabilità del fenotipo neoplastico mediante molecole differenzianti
3. Miglioramento e potenziamento dell'omeostasi antiblastica

1. Progetto di ricerca

Progetto di ricerca in collaborazione tra CNR di Bologna e Dipartimento di Morfologia e medicina sperimentale e Medicina Personalizzata in Oncologia dell'Università di Ferrara riguarda nuove formulazioni di inibitori fisiologici dei meccanismi di moltiplicazione e disseminazione mediante formulazione liposomiali . Relativi effetti epigenetici e sulla permeabilità e funzionalità delle membrane cellulari tumorali ad elevata affinità recettoriale e meccanismo d'azione intracellulare, con vantaggi di semplificazione della terapia orale, abbattimento dei costi, potenziamento delle risposte. il nuovo progetto di ricerca prevede sia studi sperimentali sugli animali che l'arruolamento di volontari con assenso del comitato etico per entrambe le ricerche.

Rappresentazione del ruolo centrale dell'ormone della crescita (GH) e della prolattina (PRL) nella proliferazione e disseminazione tumorale, in funzione dose-dipendente



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

PRL

Funzione centrale ubiquitaria della prolattina nell'insorgenza e progressione tumorale.

Effetto mitogeno

[induzione alla
proliferazione cellulare
neoplastica]

Angiogenesi

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

Insorgenza e progressione tumorale

[la cellula tumorale supera tutte
le barriere naturali di
contenimento]

Ben-Jonathan N et al Trends Endocrinol Metab. 2002; 13(6):245-250.

- ▶ L'inibizione completa e stabile delle mutazione neoplastiche costituisce il problema irrisolto dell'oncologia. E' causa dell'incapacità delle attuali terapie oncologiche a eradicare i tumori solidi , evitare recidive per le proprietà del fenotipo neoplastico di selezionare e trattenere la chemio,radio, immuno e ormono resistenza. Pertanto obiettivo strategico e primario dei progetti di ricerca della fondazione Di Bella

2. Progetto di ricerca

In collaborazione con la facoltà di Biologia Molecolare dell'Università di Bologna:

A) studio sulle proprietà differenzianti (anti mutazioni) di molecole MDB (retinoidi, vit. B, C, E, melatonina), integrate da inibitori delle deacetilasi con relativa modulazione epigenetica.

B) completamento della ricerca sulla citocalasina B, e relativa azione sui microtubuli, potenziale di membrana cellulare, citoscheletro, comunicazioni intra- ed extra-cellulari.

Sperimentazione su culture cellulari staminali neoplastiche cerebrali e ovariche di molecole inibitrici dell'aldeide-deidrogenasi e della carbonidrasasi.

EVOLUZIONE DELLA LETTERATURA SULLE MUTAZIONI

- ▶ Radman Basic Life Sci -SOS il danno del DNA attiva l'espressione di geni finalizzati alla sua riparazione e induce una mutagenesi con nuova sintesi proteica che consente alla cellula di selezionare e trattenere una serie continua di vantaggi escherichia
- ▶ Israel L¹ .J Theor Biol. 1996 *Progressione tumorale: non mutazioni casuali che potrebbero essere positive , negative o neutre o una risposta di sopravvivenza integrata allo stress cellulare conservata e trasmessa da organismi unicellulari*
- ▶ Lambert, G Nat Rev Cancer. 2011G *Un'analogia tra l'evoluzione della resistenza ai farmaci nelle comunità batteriche e nei tessuti maligni.*
- ▶ Russo M. Science. 2019 Nov 7. 10.1126/”Mutabilità adattiva dei tumori in risposta a terapie mirate