

**Titolo:** La sovraespressione di GH/GHR nei tessuti tumorali rispetto a quelli sani conferma il suo ruolo oncogenico e il conseguente ruolo oncosoppressore del suo inibitore fisiologico, la somatostatina: una revisione della letteratura

**Codice:** GH007

**Autore** Di Bella et al.

**Data:** 2018

**Rivista:** Neuroendocrinology Letters 39(4): 101-109

**Argomento:** ormone della crescita

**Accesso libero:** si

**DOI:** -

**URL:** <http://www.metododibella.org/files/2018/12/pages/nel39-4-dibella-hr.pdf>

**Parole chiave:** cancerogenesi, fattori di crescita, GH, cancro al seno, somatostatina, IGF-1, prolattina

**Tumore:** n/a

**Traduzione:** l'articolo è stato tradotto tutto, con minime semplificazioni.

**Punti di interesse:** GH significa crescita, che sia biologica, di tessuti e cellule sane, che sia tumorale, di tessuti malati. Il GH esercita le sue funzioni di promozione della crescita direttamente ma anche attraverso l'ausilio e interazioni con altri ormoni come, la prolattina, gli ormoni sessuali, e con fattori di crescita come l'IGF1, il VEGF, EGF, solo per citarne alcuni. Il tutto tramite un fine controllo che fa sì che la crescita, in organismi sani, avvenga in modo stabilito e controllato. L'esercizio di queste funzioni è garantito dal suo recettore, indicato con la sigla GHR, e per comprendere l'azione del GH è necessario conoscere la struttura e l'espressione del suo recettore. La struttura del GHR è simile a quella del recettore per la prolattina, e questo ha ripercussioni scientifiche e cliniche. Una distribuzione diffusa con concentrazioni variabili di GHR è stata osservata in molti tipi di cellule normali e tumorali, con una marcata e significativa prevalenza nelle cellule tumorali in modo proporzionale all'indice proliferativo e alla capacità invasiva e metastatizzante di queste cellule. La proteina che lega il GH nel nucleo ha gli stessi siti di legame del GHR citoplasmatico e di membrana.

Una delle funzioni più importanti del GH, è la regolazione dell'espressione del gene IGF-1, espressione che è regolata in modo diverso dal GH in diversi tessuti. La dipendenza dal GH dell'IGF-1 è stata ampiamente confermata negli esseri umani. Tuttavia, la co-localizzazione di IGF-1 e GHR non è necessaria poiché il GH può regolare le funzioni cellulari anche senza il tramite dell'IGF1. Allo stesso modo, in alcuni tessuti la sintesi dell'IGF-1 è indipendente dal GH. Sono necessari studi più approfonditi per stabilire se, e in quali condizioni e in quali tessuti il GH può agire indipendentemente dalla sintesi di IGF-1 nelle cellule tumorali umane. L'asse GH / IGF-1 è il principale mediatore della crescita somatica, un asse in stretta interazione recettoriale, funzionale e proliferativa con la prolattina, con altri fattori di crescita correlati al GH, come VEGF ed EGF.

Per dimostrare il coinvolgimento di questo asse proliferativo anche nella crescita tumorale sono stati revisionati 43 studi clinici e sperimentali in vari tumori. I lavori presentati sono tanti e la lista è lunga. Nel tentare di fare una sintesi possiamo concludere che:

1) nel tumore al seno il GH aumenta la proliferazione tumorale; il recettore GHR e il suo corrispettivo mRNA sono stati trovati in questo tumore in modo aumentato rispetto ai tessuti sani, e l'espressione di GHR è associata alla trasformazione maligna della ghiandola mammaria in maniera dose-dipendente; in linee cellulari di tumore al seno l'IGF1 è sovraespresso; linee cellulari di cancro al seno producono e secernono IGF-1; GH favorisce l'immortalizzazione di linee cellulari epiteliali mammarie agendo sulle telomerasi; il tumore al seno può produrre GH autocrino che inibisce i meccanismi di ancoraggio e adesione nelle cellule di cancro al seno, interrompendo così il contatto cellula-cellula e aumentando la migrazione e l'invasione cellulare;

2) in altri tumori è stato dimostrato che il GH aumenta la crescita anche di osteosarcomi, mielomi multipli; l'espressione di GHR è stata dimostrata nella membrana cellulare, nel citoplasma, nel nucleo dei tessuti normali e in maggiori concentrazioni nelle cellule tumorali; l'espressione del GH autocrino promuove la proliferazione cellulare; il GH promuove la conversione fenotipica delle cellule dalla morfologia epiteliale a quella mesenchimale (EMT) con l'acquisizione di un fenotipo epitelio-mesenchimale migratorio e invasivo: il GH promuove la migrazione delle cellule endoteliali e l'angiogenesi e aumenta i livelli di mRNA del VEGF-A; il GH inibisce le vie dell'apoptosi, regolando negativamente i geni di arresto della crescita cellulare, proteggendo così le cellule tumorali anche dallo stress ossidativo; l'asse GH / IGF-1 ha un effetto protettivo contro la morte cellulare programmata indotta da radiazioni; IGF-1 è sovraespresso nei tumori del colon, l'aumento del GHR nei melanociti, nei melanomi primari e nei melanomi metastatici è la prova della sua attivazione della progressione del tumore in queste malattie; l'espressione di GHR nel carcinoma della prostata è proporzionale, con una relazione dose-dipendente con l'aggressività e l'indice proliferativo.

Questi dati sperimentali e clinici, coerenti con la funzione biologica del GH, forniscono un'ulteriore conferma della sua sovraespressione nei tumori e della relazione dose-dipendente tra l'entità dell'espressione di GH / IGF1 / GHR e le caratteristiche proliferative e aggressive dei cloni tumorali. Attraverso la regolazione differenziale dell'espressione genica, il GH autocrino regola anche meccanismi molecolari e biochimici vitali come la crescita e la sopravvivenza delle cellule, la migrazione e l'invasione, la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT), il potenziale di replicazione e la trasformazione oncogena.

Questa evidenza scientifica quindi convalida pienamente il razionale per l'uso generalizzato del suo antidoto naturale, la somatostatina, che agisce indifferentemente e in egual modo sul GH pineale e autocrino. Poiché il GH e i fattori di crescita correlati sono sovraespressi in tutti i tumori, anche se in misura diversa, con l'attivazione di numerose vie che attivano la proliferazione e l'angiogenesi, la regolazione negativa del GH mediante la somatostatina è logica, ed è estesa ai fattori di crescita correlati, come ampiamente documentato in letteratura, indipendentemente dalla presenza dei recettori della somatostatina nelle cellule tumorali.

#### Abbreviazioni:

GH - Ormone della crescita

GHR - Recettore dell'ormone della crescita

PRL - Prolattina

GF - Fattore della crescita

IGF1 - Fattore di crescita simile all'insulina

VEGF - Fattore di crescita endoteliale vascolare

EGF - Fattore di crescita epidermico

MAPK - Proteina chinasi attivata dal mitogeno

PI3K - Fosfoinositide 3-chinasi

Pit-1 - Fattore di trascrizione positivo specifico dell'ipofisi 1

hTERT - trascrittasi inversa della telomerasi umana

EMT - Transizione mesenchimale epiteliale  
MMP - Metallo proteasi  
TSP1 - Trombospondina 1  
eNOS - sintesi endoteliale di ossido nitrico  
bFGF - fattore di crescita dei fibroblasti di base  
FSH - Ormone follicolo-stimolante  
LH - Ormone luteinizzante

### **Riassunto/abstract**

**L'interazione tra ormoni ipofisari, GH - PRL, e fattori di Crescita (GF), gioca un ruolo fondamentale nei meccanismi fisiologici e neoplastici di crescita; questi ultimi utilizzano i fattori in misura molto maggiore rispetto ai primi, con un effetto diretto dose dipendente sulla velocità di espansione locale o metastatica. Nei tumori ormono-dipendenti, i rispettivi ormoni sessuali maschili e femminili interagiscono con GH - PRL - GF per sostenere l'espansione del tumore. Abbiamo effettuato una revisione della letteratura sulla relazione tra l'espressione di GH e GHR nei tessuti tumorali rispetto ai tessuti sani, e sulla correlazione tra questa espressione e l'aggressività del tumore. Una sovraespressione di GH e GHR nei tumori è stata una constatazione costante. In più di mille casi pubblicati in vari studi clinici, osservazionali e retrospettivi che hanno indagato su tumori cervico-facciali, malattie linfoproliferative, cancro al seno, cancro alla prostata, cancro del polmone non a piccole cellule, neuroblastomi, cancro esofageo, glioblastomi e sarcomi, abbiamo costantemente riscontrato un miglioramento nella risposta oggettiva, nella qualità della vita e nella sopravvivenza, rispetto ai protocolli oncologici convenzionali, inibendo GH e i correlati GF utilizzando la somatostatina.**

### **INTRODUZIONE**

I dati endocrini, biologici e biochimici mostrano l'evidente ruolo primario dell'asse GH-IGF1 in sinergia con gli altri fattori di crescita correlati al GH (Fig.1), come VEGF-A e EGF, insieme alla prolattina (Fig.2). Nei tumori ormono-dipendenti, i rispettivi ormoni sessuali, estrogeni e testosterone, interagiscono con GH-PRL-GF. Il GH è un ormone peptidico costituito da 191 aminoacidi del peso di 22,005 Da, sintetizzato, accumulato e secreto dall'adenoipofisi. Le numerose funzioni di GH includono:

- Regolazione della crescita corporea
- Regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare
- Regolazione del metabolismo di proteine, lipidi e carboidrati
- Aumento della sintesi proteica nelle cellule con molteplici meccanismi tra cui:
  - Attivazione di alcuni portatori di aminoacidi della membrana plasmatica, con conseguente aumento dell'ingresso nel citoplasma.
  - Trasduzione dell'mRNA cellulare anche senza una concentrazione di aminoacidi superiore al normale
  - Aumento della sintesi proteica da parte dei ribosomi

Il GH è il principale mediatore della crescita postnatale delle cellule somatiche (Le Roith et al.2001) e i suoi effetti sulla crescita e sul differenziamento cellulare sono mediati dall'interazione con il suo recettore (GHR) (Le Roith et al.2001; Zhu et al . 2001) che attiva le vie di trasduzione del segnale critiche per la crescita e la sopravvivenza delle cellule (Le Roith et al. 2001; Zhu et al. 2001). Il recettore del GH appartiene alla grande famiglia delle citochine o recettori ematopoietici, che non contengono il dominio tirosin-chinasi nella loro regione citoplasmatica. La famiglia dei recettori GH / citochine (Classe I) e la famiglia dei recettori dell'interferone (Classe II) condividono caratteristiche strutturali, recentemente identificate, e vie comuni di trasduzione del segnale. Inoltre, entrambe le classi di recettori attivano una nuova famiglia di fattori di trascrizione, noti come

trasduttori e attivatori della trascrizione, che mettono in relazione i ligandi con l'attivazione dell'espressione genica (Goffin & Kelly, 1996).

Per comprendere l'azione del GH è necessario conoscere la struttura e l'espressione del suo recettore. La clonazione e il sequenziamento del recettore del GH hanno dimostrato che questo recettore non è omologo ad altri recettori con una funzione nota, ma l'omologia del recettore GH - Prolattina è un fattore scientificamente e clinicamente importante a causa delle sue ripercussioni terapeutiche. Una distribuzione diffusa con concentrazioni variabili di GHR è stata osservata in molti tipi di cellule normali e tumorali, con una marcata e significativa prevalenza nelle cellule tumorali in proporzione all'indice proliferativo e alla capacità invasiva e metastatizzante (Lincoln et al. 1998).

L'espressione del gene IGF-1 è regolata in modo diverso dal GH in diversi tessuti (Lowe et al. 1987). La dipendenza dal GH dell'IGF-1 è stata ampiamente confermata negli esseri umani. Nei pazienti con deficit completo di GH, i livelli di IGF-1 sono sempre diminuiti, con i livelli più bassi riscontrati nei pazienti con nanismo di Laron in cui manca il GHR (Daughaday & Trivedi 1987). La somministrazione di GH provoca un aumento di IGF-1 nei pazienti che rispondono al GH. Tuttavia, la co-localizzazione di IGF-1 e GHR non è necessaria poiché il ruolo del GH nelle cellule tumorali può essere quello di regolare la funzione delle cellule mature piuttosto che promuovere la proliferazione cellulare mediante sintesi locale di IGF-1. Questi due ormoni non agiscono sempre in armonia; in alcuni tessuti la sintesi dell'IGF-1 è indipendente dal GH (Hynes et al. 1987), nonostante il fatto che questi tessuti posseggano GHR, come dimostrato da una potente mitogenesi indipendente dall'IGF-1 in risposta al GH (Rabinovitch et al. 1983). Sono necessari studi più approfonditi per stabilire se, e in quali condizioni e in quali tessuti il GH può agire indipendentemente dalla sintesi di IGF-1 nelle cellule tumorali umane.

È stata inoltre costantemente osservata un'elevata concentrazione del recettore nelle linee cellulari del tessuto in fase di crescita esponenziale. La proteina che lega il GH nel nucleo ha gli stessi siti di legame del GHR citoplasmatico e di membrana. L'asse GH / IGF-1 è il principale mediatore della crescita somatica e durante l'infanzia svolge un ruolo essenziale nello sviluppo della ghiandola mammaria, regolando la proliferazione cellulare, differenziazione e apoptosi (Kleinberg 1997). Il ruolo determinante dell'asse GH / IGF-1 (Laban et al. 2003) e la sua stretta interazione recettoriale, funzionale e proliferativa con l'altra secrezione ipofisaria, la prolattina, con altri fattori di crescita correlati al GH, come VEGF ed EGF, è quindi una prova scientifica nella genesi tumorale.

### ***Revisione degli studi clinici e sperimentali che confermano le proprietà mitogeniche del GH e i relativi meccanismi di azione biochimici e molecolari***

#### **NEL CANCRO AL SENO**

- L'espressione di GHR è associata alla trasformazione maligna della ghiandola mammaria in maniera dose-dipendente (Lincoln et al. 1998);
- Il GH ricombinante umano aumenta la proliferazione nel cancro al seno (Conte et al. 1990);
- C'è un aumento dell'incidenza e dell'aggressività dei tumori maligni secondari, incluso il cancro al seno, nei pazienti dello studio Childhood Cancer Survivor Study trattati con rhGH per massimizzare la crescita (Rutter & Rose 2007; Neglia et al. 2001; Ergun-Longmire et al. 2006; Sklar et al. 2002);
- L'IGF-1, il mitogeno che funge da intermediario nell'azione del GH, è sovraespresso nel cancro al seno e il legame con l'IGF-1 è più alto nel tessuto canceroso al seno rispetto al normale tessuto adiacente; (Arteaga e Osborne 1989; Yee et al. 1989)
- L'espressione della proteina e dell'mRNA del GHR è stata identificata nel carcinoma mammario umano (Mertani et al. 1998; Decouvelaere et al. 1995);
- Linee cellulari di cancro al seno producono e secernono IGF-1 (Huff et al. 1986);
- Il GH ricombinante umano aumenta la proliferazione nel cancro al seno (Conte et al. 1990);
- Un aumento dei livelli di HGHR mRNA in campioni di carcinoma mammario umano rispetto al tessuto normale adiacente (Gebre-Medhin et al. 2001);

- RT-PCR e analisi Western blot hanno mostrato l'espressione del GHRH e del suo recettore nel cancro al seno, e gli antagonisti del GHRH inibiscono la crescita dei tumori (Schally & Varga 2006);
- Le proteine che regolano la secrezione di hGH da parte dell'ipofisi sono implicate nel cancro al seno (Chatzistamou et al. 2004; Kahán et al. 1999);
- L'induzione all'espressione forzata di Pit-1 aumenta l'espressione dell'mRNA di GH e la proliferazione nelle cellule di cancro al seno umano (Gil-Puig et al. 2005);
- GH favorisce l'immortalizzazione di linee cellulari epiteliali mammarie attraverso l'aumento dei livelli di mRNA e di proteine della subunità catalitica della telomerasi, hTERT (Emerald et al. 2007; Dimri et al. 2005; Stewart & Weinberg 2006);
- il GH autocrino inibisce i meccanismi di ancoraggio e adesione nelle cellule di cancro al seno e di crescita del tumore in vitro (Kaulsay et al. 1999; Mukhina et al. 2004);
- l'espressione di hGH autocrino soddisfa quindi i criteri per essere considerato un oncogene per il cancro al seno umano (Lincoln et al. 1998);
- l'espressione di GH nelle cellule MCF-10A porta al riempimento del lume per alterazione della normale architettura della ghiandola mammaria e dell'ordine proliferativo (Zhu et al. 2001);
- Il GH aumenta la metastasi del cancro al seno interrompendo il contatto cellula-cellula e aumentando la migrazione e l'invasione cellulare (Mukhina et al. 2004);
- L'IGF-1 (correlato al GH) è sovraespresso nel cancro al seno (Yee et al. 1989);
- Il GH è più alto nel tessuto del cancro al seno rispetto al tessuto normale adiacente (Arteaga & Osborne 1989);
- Studi recenti hanno dimostrato che l'espressione del GH può aumentare l'attività della telomerasi ed estendere la capacità replicativa di una linea cellulare epiteliale mammaria primaria (Emerald et al. 2007);

#### IN GENERALE NEI TUMORI

- Il GH aumenta significativamente l'espressione del proto-oncogene c-myc (Murphy et al. 1987);
- Ad alte concentrazioni, il GH accelera direttamente la crescita del sarcoma osteogenico, inducendo allo stesso tempo alti livelli di somatomedina (Ward et al. 1987; Ratner & Hare 1983);
- Il GH accelera la crescita dei mielomi multipli (Hägg et al. 1988);
- l'asse GHI / GF1 è altamente rappresentato nel tessuto tumorale del polmone umano ottenuto immediatamente dopo l'intervento chirurgico, rispetto al tessuto polmonare circostante sano (Minuto et al. 1986);
- elevati livelli plasmatici di GH sono documentati in numerosi tumori umani (Adamson et al. 1980; Andrews 1983);
- una maggiore concentrazione di GH è stata dimostrata nei tumori ossei (Ratner & Hare 1983);
- una concentrazione elevata e significativa di GH è stata trovata nei mielomi multipli (Hägg et al. 1988);
- un aumento dell'incidenza e dell'aggressività del linfoma di Hodgkin e del cancro del colon-retto è stato osservato in pazienti trattati con hGH durante l'infanzia o la prima età adulta (Swerdlow et al. 2002);
- IGF-1 è sovraespresso nei tumori del colon (Sklar et al. 2002);
- Vari studi clinici e case report hanno mostrato un'aumentata incidenza di polipi, adenomatosi del colon e cancro del colon in pazienti con acromegalia (Ron et al. 1991; Ziel & Peters 1988; Pines et al. 1985; Brunner et al. 1990);
- L'espressione di GHR è stata dimostrata nella membrana cellulare, nel citoplasma, nel nucleo dei tessuti normali e in maggiori concentrazioni nelle cellule tumorali (Lincoln et al. 1998);
- L'espressione del GH autocrino promuove la proliferazione cellulare (Kaulsay et al. 1999);
- il GH autocrino è il primo esempio di un gene umano che può potenzialmente immortalare e trasformare oncogenicamente la cellula epiteliale umana (Lincoln et al. 1998);

- Il GH promuove la conversione fenotipica delle cellule dalla morfologia epiteliale a quella mesenchimale (EMT) con l'acquisizione di un fenotipo epitelio-mesenchimale migratorio e invasivo (Mukhina et al. 2004; Sommers et al. 1994; Thiery 2002);
- Il GH promuove la migrazione delle cellule endoteliali e l'angiogenesi e aumenta i livelli di mRNA del VEGF-A e (Brunet-Dunand et al. 2009) (Fig. 3) (Lawler & Detmar 2004);
- La trasduzione del GH porta ad una significativa induzione di numerosi geni di induttori angiogenici come la sintesi endoteliale di ossido nitrico (eNOS), e di fattori di crescita angiogenici come VEGF, il fattore di crescita dei fibroblasti (bFGF), mentre l'analisi immunohistochimica ha rivelato un aumento della densità capillare e proliferazione cellulare (Kusano et al. 2007);
- l'asse GH / IGF-1 ha un effetto protettivo contro la morte cellulare programmata indotta da radiazioni (Jameel et al. 2004; Perry et al. 2006);
- Il GH inibisce le vie dell'apoptosi, regolando negativamente i geni di arresto della crescita cellulare come gadd153 / CHOP (C / EBP), proteggendo così le cellule tumorali anche dallo stress ossidativo (Zhu et al. 2005)
- Il GH è radioprotettivo in varie linee cellulari di cancro al seno (Brunet-Dunand et al. 2009);
- Inoltre, la sovraespressione dell'mRNA di HGHR e delle proteine predice la risposta alla radioterapia nel cancro del retto (Wu et al. 2006);

Il concetto di asse binario proliferativo GH / IGF1 può essere esteso all'asse quaternario GH / IGF1 / PRL / ER nel cancro al seno (Fig.3). Il sinergismo mitogenico dell'ormone della crescita con il fattore di crescita insulino-simile, con prolattina e testosterone nel carcinoma prostatico maschile e con estrogeni nei tumori del sistema riproduttivo femminile e carcinoma mammario è stato infatti ormai confermato (Gallego et al. 2001). Riteniamo sia utile evidenziare il fatto che la maggior parte degli effetti mitogenici del GH nelle cellule somatiche sono mediati non solo dall'IGF-1 epatico ma anche dall'induzione dell'espressione di altri fattori di crescita come l'EGF (Vacas et al.2016) e VEGF-A (Brunet-Dunand et al. 2009). Il legame tra GH e GHR, così come la regolazione positiva documentata di IGF1, EGF e VEGF, attiva la trasduzione del segnale di varie vie tra cui JAK-2 / STAT, MAPK e PIK3. È un fatto documentato significativo che i soggetti con acromegalia hanno un aumentato rischio di cancro del colon-retto (Jenkins et al. 2006). Livelli sierici elevati di GH (Emerman et al.1985) e di conseguenza di IGF-1 (Laban et al.2003), (Yakar et al.2005; Khandwala et al.2000) sono stati osservati nel 40% delle pazienti con cancro al seno . Anche in altri tumori, come le malattie linfoproliferative, è stata osservata costantemente l'espressione di GHR con la sua presenza in linfociti umani coltivati (linea cellulare IM 9) mostrata con ligandi radiomarcanti (Hughes & Friesen 1985). L'asse GH / IGF-1 modula anche il sistema immunitario, sebbene non sia stato chiarito il modo in cui avviene questa interazione e le relazioni proporzionali. Il GH regola direttamente la funzione dei linfociti attraverso il suo recettore (Lesniak et al. 1987), o con un'azione mediata dall'IGF-1 (Kozak et al. 1987). L'aumento del GHR nei melanociti, nei nevi, nei melanomi primari e nei melanomi metastatici è la prova della sua attivazione della progressione del tumore in queste malattie. L'espressione di GHR nell'iperplasia prostatica benigna e nel carcinoma della prostata è proporzionale, con una relazione dose-dipendente con l'aggressività e l'indice proliferativo di questi cloni cellulari (El Etreby & Mahrous 1979; Sinowatz et al.1991; Bengtsson et al. 1988). Studi clinici osservazionali retrospettivi hanno confermato l'evidente efficacia antitumorale dell'inibizione del GH nel cancro al seno (Di Bella et al. 2013a), come in molti altri tumori non neuroendocrini, come i sarcomi (Di Bella et al. 2015b), i glioblastomi ( Di Bella et al. 2015a), neuroblastomi (Di Bella & Colori 2009a), tumori cervico-facciali (Di Bella et al. 2012a), tumori esofagei (Di Bella & Madarena 2009), carcinoma polmonare non a piccole cellule (Norsa & Martino 2006 ), leucemia linfatica cronica (Todisco.2009; Di Bella et al.2012) e linfoma di Hodgkin e Non Hodgkin (Todisco et al.2001), mediante il suo antidoto fisiologico, la somatostatina.

## CONCLUSIONI

Questi dati sperimentali e clinici, coerenti con la funzione biologica del GH, forniscono un'ulteriore conferma dell'induzione oncogenica della sua sovraespressione e della relazione dose-dipendente

tra l'entità dell'espressione di GH / IGF1 / GHR e le caratteristiche proliferative e aggressive dei cloni tumorali (Wu et al. 2011). Attraverso la regolazione differenziale dell'espressione genica, il GH autocrino regola anche meccanismi molecolari e biochimici vitali come la crescita e la sopravvivenza delle cellule, la migrazione e l'invasione, la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT), il potenziale di replicazione e la trasformazione oncogenica. Sono noti i geni che il GH autocrino regola positivamente o negativamente per indurre l'oncogenesi. (Perry et al. 2008). Questa evidenza scientifica quindi convalida pienamente il razionale per l'uso generalizzato in oncoterapia della somatostatina che agisce indifferentemente e in modo uguale sul GH pineale e autocrino, indipendentemente dalla presenza di SSTR nelle cellule tumorali. Poiché il GH e i fattori di crescita correlati sono sovraespressi in tutti i tumori, anche se in misura diversa, con l'attivazione di numerose vie di segnalazione proliferativa e angiogenica, la regolazione negativa del GH mediante la somatostatina è logica, ed è estesa ai fattori di crescita correlati, come ampiamente documentato in letteratura (Fig.4). L'uso antitumorale generalizzato della somatostatina è quindi giustificato, poiché antagonizza i denominatori comuni e fattori causali di tutti i tumori e la sovraespressione dell'asse Ormone della crescita - Fattori di crescita correlati. Nel carcinoma mammario, la stretta interazione recettoriale del GH con la prolattina e l'interazione funzionale con gli estrogeni portano, in un contesto multiterapico, all'inibizione sinergica del GH-GF con somatostatina / octreotide (Fig.4) e della prolattina con gli agonisti D2R (Fig. .5), e l'inibizione estrogenica mediante analoghi dell'FSH-LH e inibitori dell'aromatasi, con decisi progressi nel trattamento di questi tumori (Di Bella et al. 2013b; Di Bella 2011). Nei casi di cancro al seno monitorati a 5 anni, questa multiterapia biologica rafforzata sinergicamente dalle funzioni citostatiche, differenzianti, immunomodulanti e trofiche della Melatonina, Soluzione di retinoidi in vitamina E, vitamina D3 e vitamina C, (Metodo Di Bella), senza effetti tossici, significativamente aumenta la qualità della vita, e la sopravvivenza rispetto agli stessi stadi tumorali del cancro al seno trattati con protocolli oncologici convenzionali (Di Bella et al. 2013b; Di Bella et al. 2018; Di Bella 2011; Di Bella & Colori 2009b). Allo stesso modo, nel carcinoma della prostata l'inibizione sinergica del GH-GF con somatostatina / octreotide, della prolattina con agonisti D2R, e il blocco androgeno mediante bicalutamide e analoghi dell'FSH-LH hanno consentito progressi nel trattamento di questi tumori (Di Bella et al. 2013b). Attiriamo l'attenzione su questi concetti e questi dati con l'intento di migliorare la prognosi dei tumori facendo uso di questa evidenza scientifica attualmente sottovalutata.