

19
NOVEMBRE
2022



Live Webinar



FONDAZIONE GIUSEPPE DI BELLA

INTRODUZIONE ALLA MULTITERAPIA BIOLOGICA DEI TUMORI



MOTUS ANIMI

MOTUS ANIMI

**INTRODUZIONE ALLA MULTITERAPIA
BIOLOGICA DEI TUMORI**

Metodo Di Bella

***MULTITERAPIA DI MOLECOLE FATTORIALMENTE
SINERGICHE SINGOLARMENTE DOTATE DI
ATTIVITA' ANTITUMORALE ATOSSICA CHE
SEQUENZIALMENTE O CONTEMPORANEAMENTE
AGISCONO CENTRIPETALMENTE SULLA MIRIADE
DI REAZIONI BIOLOGICHE DELLA VITA TUMORALE
RICONDUCENDO GRADUALMENTE ALLA
NORMALITA' LE REAZIONI VITALI DEVIATE DAL
CANCRO***

FINALITA' E OBIETTIVI DEL MDB

1. Ridurre la tossicità dei protocolli oncologici migliorando aspettativa e qualità di vita rispetto ai parametri attuali ufficiali
2. Inibizione dei meccanismi di proliferazione, migrazione e disseminazione neoplastica
3. Inibizione della mutabilità costitutiva e adattativa del fenotipo neoplastico
4. Riconversione fisiologica delle reazioni vitali deviate dal cancro

Sperimentazione del Metodo Di Bella (MDB)

Prima parte.

I. Premesse.

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

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

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

| | 1997 | 2022 |
|----------------|-------|--------|
| Melatonina: | 0318 | 3,177 |
| Retinoidi: | 1582 | 18,224 |
| Vitamina E: | 0819 | 6,140 |
| Bromocriptina: | 1504 | 2,318 |
| Somatostatina: | 2817 | 10,734 |
| ----- | ----- | ----- |
| Totale: | 7040 | 40,593 |

L'incremento delle pubblicazioni sui componenti dell'MDB da 7040(1998) a 40593 (2022) documenta la scientificità e il crescente interesse sulle linee di ricerca avviate dal Prof Di Bella

CAUSE DOCUMENTATE E VERIFICABILI INVALIDANTI LA SPERIMENTAZIONE MDB DEL 1998

- Il Prof. Di Bella ha sempre sostenuto di non aver mai dato il consenso, né approvato, né firmato i criteri di arruolamento e valutazione adottati per la sperimentazione, i quali risultarono essere assolutamente antitetici e contrari alle citate sue dichiarazioni verbalizzate in commissione oncologica.
- Malgrado ripetute e documentate richieste, il Ministero della Salute non è mai stato in grado di documentare che, in una riunione insieme con gli sperimentatori, il Prof. Di Bella sia stato informato ed edotto dei criteri di arruolamento e valutazione della sperimentazione, abbia concordato, acconsentito e firmato insieme agli sperimentatori il relativo documento.

CAUSE DOCUMENTATE E VERIFICABILI INVALIDANTI LA SPERIMENTAZIONE MDB DEL 1998

1. Arruolamento di pazienti chemio-radiotrattati, non più responsivi, con aspettativa di vita tra 11 giorni e 3 mesi, esattamente al contrario delle indicazioni del Prof Di Bella verbalizzate.
2. Somministrazione di solo 4 dei 7 farmaci del Metodo Di Bella verbalizzata.
3. Somministrazione di farmaci scaduti a 1048 pazienti (verbale dei NAS)
4. Infusione rapida, senza temporizzatore, della somatostatina vanificandone l'effetto, e provocando nausea e vomito, attribuiti dagli sperimentatori a tossicità del MDB, verbalizzata.
5. Presenza di acetone, tossico e cancerogeno, nella soluzione retinoidi (verbale firmato da due marescialli dei NAS)
6. Grossolani e documentati errori nella preparazione del composto dei retinoidi, uno dei quattro componenti fondamentali del MDB (NAS)
7. Livello di evidenza scientifica della sperimentazione così basso, secondo i criteri del NCI, da non poter dare alcuna indicazione clinica

CAUSE DOCUMENTATE E VERIFICABILI INVALIDANTI LA SPERIMENTAZIONE MDB DEL 1998

Il livello di evidenza scientifica di una sperimentazione è così codificato dal National Cancer Institute e si ottiene incrociando i dati della scelta degli Obiettivi e della Progettazione, in ordine decrescente di evidenza scientifica :

OBIETTIVI: A sopravvivenza, B qualità di vita, C dimensione del tumore

PROGETTAZIONE: A doppio cieco e gruppo di controllo, B solo gruppo di controllo, C Raccolta di casi clinici

- *Per la sperimentazione MDB hanno scelto l'ultimo grado degli obiettivi "Dimensione del tumore" e l'ultimo grado della progettazione "Raccolta di casi clinici"*

NON PUO' PERTANTO DARE ALCUNA INDICAZIONE CLINICA

Grossolano errore di base nel criterio di valutazione avendo adottato per il MDB, il criterio di valutazione delle terapie citotossiche e citolitiche invece di quello delle terapie biologiche

- **«Antivascular therapy, a new approach to cancer treatment»**
Hayes AJ, Li LY, Lippman ME sul British Medical Journal, doi: 10.1136/ewjm.172.1.39. PMID: 18751215; PMCID: PMC1070721.
- Documentazione per esteso delle ragioni di invalidità della sperimentazione <http://www.metododibella.org/la-sperimentazione-truffa-sul-metodo-di-bella.html#.Y3YbuHbMIdU>
- **«La scelta antitumore»** Dott. Giuseppe Di Bella. Uno Editori, Gruppo Macro.
- **«Un po' di verità sulla terapia Di Bella»** Vincenzo Brancatisano, Travel Factory, 1999.

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

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

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

Nr. 6356/7-10 "P" di Prot.llo
OGGETTO: Indagine relativa al multitrattamento "Di BELLA"

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

e, per conoscenza:

PRESSO LA PRETURA CIRCONDARIALE DI FIRENZE.

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

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

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.

**Sopravvivenza reale dei pazienti
neoplastici a 7 anni 16%**

Il seno ha vinto

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



Intervista de L'Espresso al Prof. Veronesi

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.

Clin. Oncol (R Coll Radiol) , 2004 Dec; 16 (8): 549-60

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.

number for the 22 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. 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.

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

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

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

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

«Transmembrane (TMEM) protein family members: Poorly characterized even if essential for the metastatic process»

Marx S, Dal Maso T, Chen JW, Bury M, Wouters J, Michiels C, Le Calvé B. Semin Cancer Biol. 2020 Feb;60:96-106. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.018. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31454669.

TMEM: membri della famiglia delle proteine transmembrana, scarsamente caratterizzate e essenziali per il processo metastatico.

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.

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

Michael Wallington, BA[†], et. Al

Summary

Background

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

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

Risultati di ricerca nella principale banca dati scientifica (PubMed) aggiornati al 18/11/2022

RETINOIDS 68,847 risultati – RETINOIDS IN CANCER 18,224 risultati

VITAMIN D 98,383 risultati – VITAMIN D IN CANCER 13,316 risultati

VITAMIN C 72,220 risultati – VITAMIN C IN CANCER 6,873 risultati

MELATONIN 30,567 risultati – MELATONIN IN CANCER 3,177 risultati

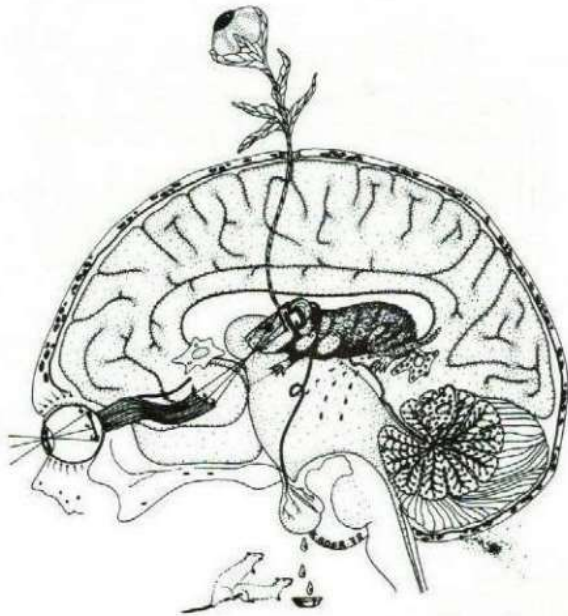
SOMATOSTATIN 36,088 risultati – SOMATOSTATIN IN CANCER 10,734 risultati

1978

EPSC newsletter
Supplement 1
Editors: P. Pever and E. Tapp
November 20-24, 1978

FIRST COLLOQUIUM OF THE EUROPEAN PINEAL STUDY GROUP

AMSTERDAM - THE NETHERLANDS



Reprinted from:

The Pineal Gland of Vertebrates including Man
(Progress in Brain Research, Vol. 52)

Editors: J. Aricns Kappers and P. Pever

© 1979, Elsevier/North-Holland Biomedical Press

L. DI BELLA, M.T. ROSSI and G. SCALERA

(*Cattedra di Fisiologia Generale, Università di Modena, 41100 Modena Italy*)

Perspectives in pineal functions.

Since neither MLT nor GH exert any cytotoxic effect, a mild antiproliferative cure could be simultaneously applied in order to accelerate the reduction or the disappearance of the neoplastic mass.

Prima relazione assoluta congressuale e pubblicazione sul ruolo antitumorale della somatostatina e melatonina con meccanismo biomolecolare sinergico

1981

2ND INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF SOMATOSTATIN

Athens, June 1-3, 1981
The War Museum

ABSTRACT BOOK

L. DI BELLA, L. GUALANO, M.T. ROSSI & G. SCALERA
(Cattedra di Fisiologia Generale, Istituto di Fisiologia, Via Campi 257 Modena)

Somatostatin in cancer therapy.

Relazione su un migliaio di casi di tumore favorevolmente trattati con inibizione del GH mediante somatostatina e della prolattina mediante agonisti D2R.

1988

ABSTRACT FROM
SYMPOSIUM ON MELATONIN AND THE PINEAL GLAND

A SATELLITE SYMPOSIUM of The 8th International Congress of Endocrinology

Hong Kong 1988

L. DI BELLA AND M.T. ROSSI
(Fisiologia Generale, Università di Modena, Via Campi 287, Modena, ITALY)

Melatonin in cancer therapy.

Prima relazione assoluta ad un congresso mondiale sull'effetto antitumorale e antimetastatico della melatonina.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE INTERNAZIONALI PIÙ SIGNIFICATIVE

1. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs.

Pollak MN, Schally AV. Proc Soc Exp Biol Med. 1998 Feb;217(2):143-52. DOI: 10.3181/00379727-217-44216. PMID: 9452137 Abstract: Over the past decade, impressive antineoplastic activity of somatostatin analogs has been demonstrated in many tumor models.

2. Triple-negative breast cancers express receptors for growth hormone-releasing hormone (GHRH) and respond to GHRH antagonists with growth inhibition.

Köster F, Engel JB, Schally AV, Hönig A, Schröer A, Seitz S, Hohla F, Ortmann O, Diedrich K, Buchholz S. Breast Cancer Res Treat. 2009 Jul;116(2):273-9. DOI: 10.1007/s10549-008-0120-4. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629632.

3. Expression of GHRH-R, a potentially targetable biomarker, in triple-negative breast cancer.

Khanlari M, Schally AV, Block NL, Nadji M. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2018 Jan;26(1):1-5. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000622. PMID: 29206714

4. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study.

Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zähringer A, Blum HE; HECTOR Study Group. Hepatology. 2007 Jan;45(1):9-15. DOI: 10.1002/hep.21468.

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

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

¹ Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL

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

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

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

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

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

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

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

Received: August 24, 2012,

Accepted: August 28, 2012,

Published: August 30, 2012

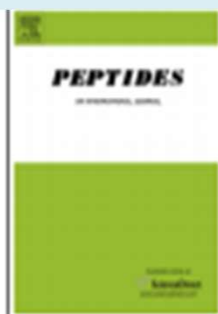


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Peptides

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



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

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

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

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

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

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

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

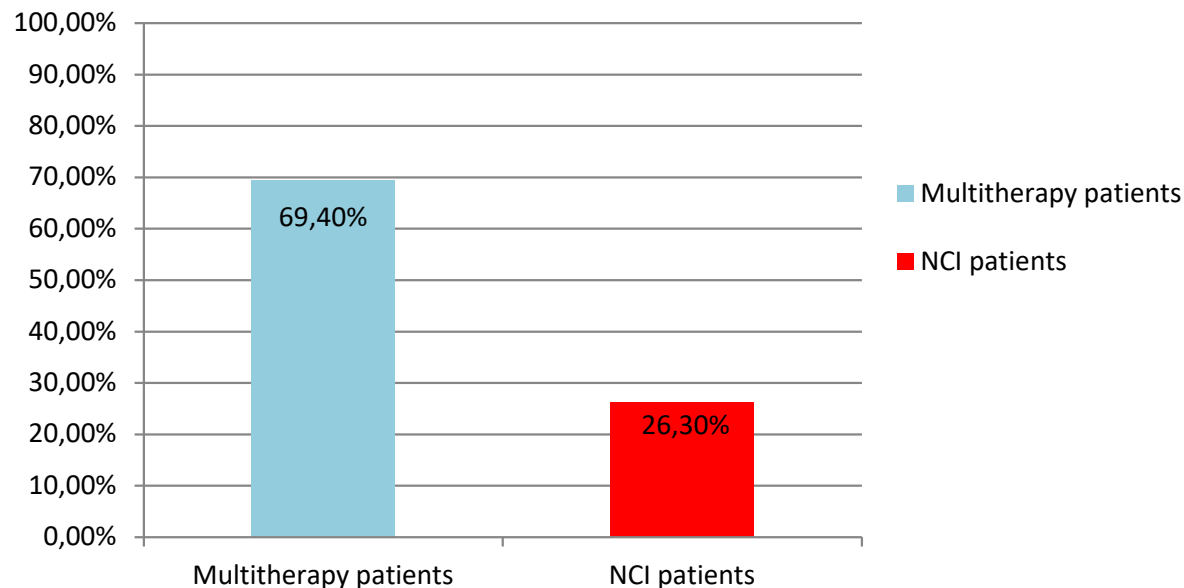
PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE DELLA FONDAZIONE DI BELLA

- **The Synergism of Somatostatin, Melatonin, Vitamins, Prolactin and Estrogen inhibitors increased survival, objective response and performance status in 297 cases of breast cancer.**

Di Bella G , Colori B, Scanferlato R. Di Bella Foundation, Bologna, Italy Rizzoli Institute, Scientific Research and Care Institute, Bologna, Italy. DOI: 10.21767/2172-0479.100146.

The most important 5-year survival rate was 69.4% at stage IV cancer versus 26.3% reported by the National Cancer Institute.

5-year survival comparison of multitherapy patients and NCI patients at stage IV breast cancer



- **A retrospective observational study on cases of osteosarcomas treated with a multitherapy: The rationale and effectiveness**

Giuseppe Di Bella, Luigi Di Bella, Vittoria Borghetto, Ilaria Moscato, Elena Costanzo

Giuseppe Di Bella Foundation – ONLUS, Bologna, Italy

Neuroendocrinol Lett 2022; 43(3):101–107

5-year survival comparison of multitherapy patients and NCI patients

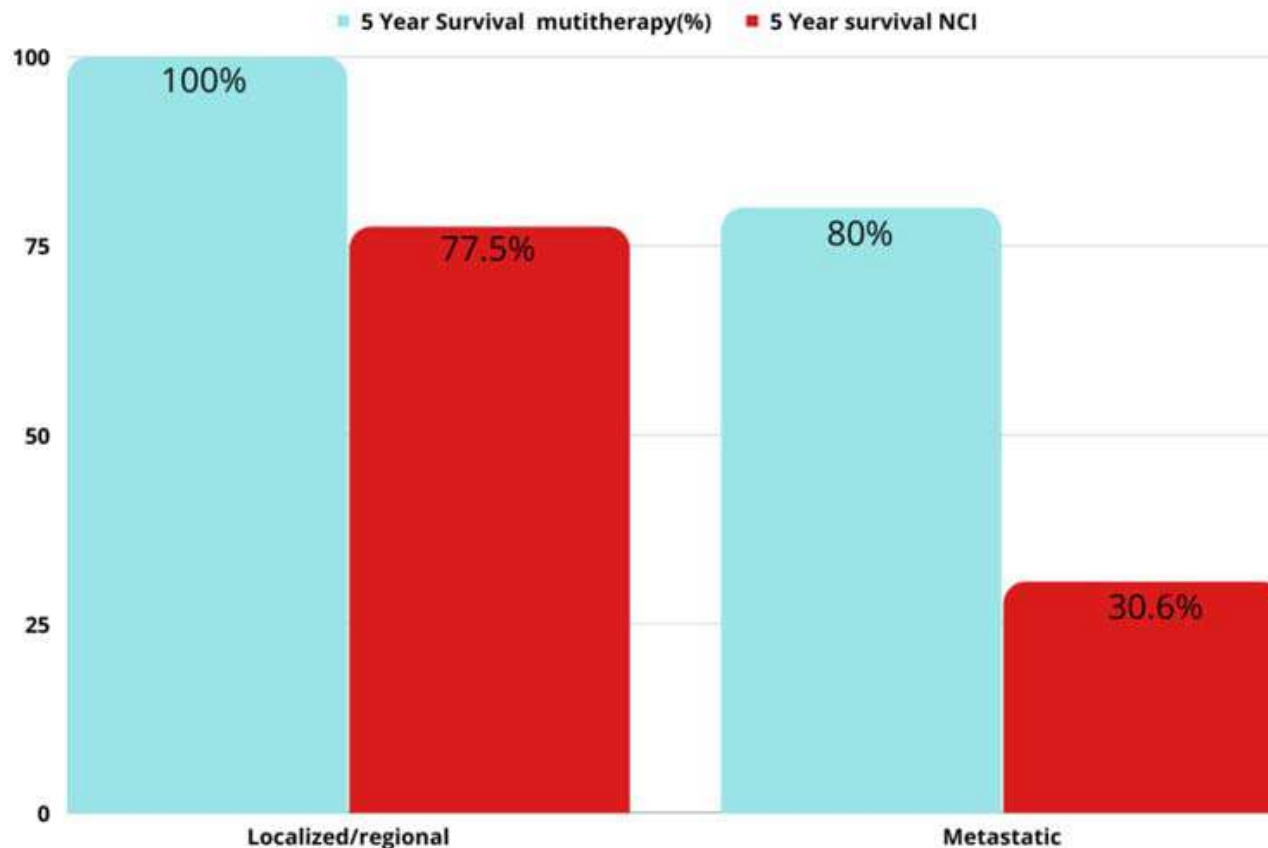


Fig. 2. Comparison of 5-year survival of osteosarcoma patients treated with multitherapy and other cancer treatments (data collected by the National Institute of Cancer). This graph shows that the survival of multitherapy patients is considerably greater than the data reported by NCI.

[https://www.researchgate.net/profile/Giusepp
e-Di-Bella-2](https://www.researchgate.net/profile/Giusepp
e-Di-Bella-2)

**Link Researchgate per visualizzare tutte le 48
pubblicazioni scientifiche relative ai risultati
ottenuti con la terapia Di Bella**

I componenti che formano il Modulo fisso del MDB

Modulo Fisso

- Somatostatina o Octreotide
- Retinoidi
- Melatonina
- Vitamina E
- Vitamina D
- Vitamina C
- Dosaggi minimali di chemioterapici
- Inibitori della prolattina

I componenti che formano il Modulo Variabile del MDB

Modulo Variabile

- Seleniometionina
- Isoniazide
- Disulfiram
- Diamox
- Ac. Valproico
- Taurina
- Alfatattoalbumina
- Lattoferrina
- Lisozima
- Cloroquina
- Isoniazide
- Ciclofosfamide
- Idrossiurea
- Temozolamide
- Lenalidamide
- Capecitabina
- Enantone
- Casodex
- Arimidex
- Sol. Schoumm forte
- Glutazione
- S. adenosin metionina
- Silimarina (Legalon)
- Omegatre
- Metformina
- Tetracosactide
- Eritropoietina
- Myelostim
- Budesonide
- Interleukina 2
- Estere fosforico del gruppo B
- Betaglucani (saccaromiceti del lievito)

Versante extracellulare

Betacarotene: stabilizzazione e funzionalità membrana cellulare

MLT modulazione potenziale di membrana e canali ionici

Doppio strato fosfolipidico

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

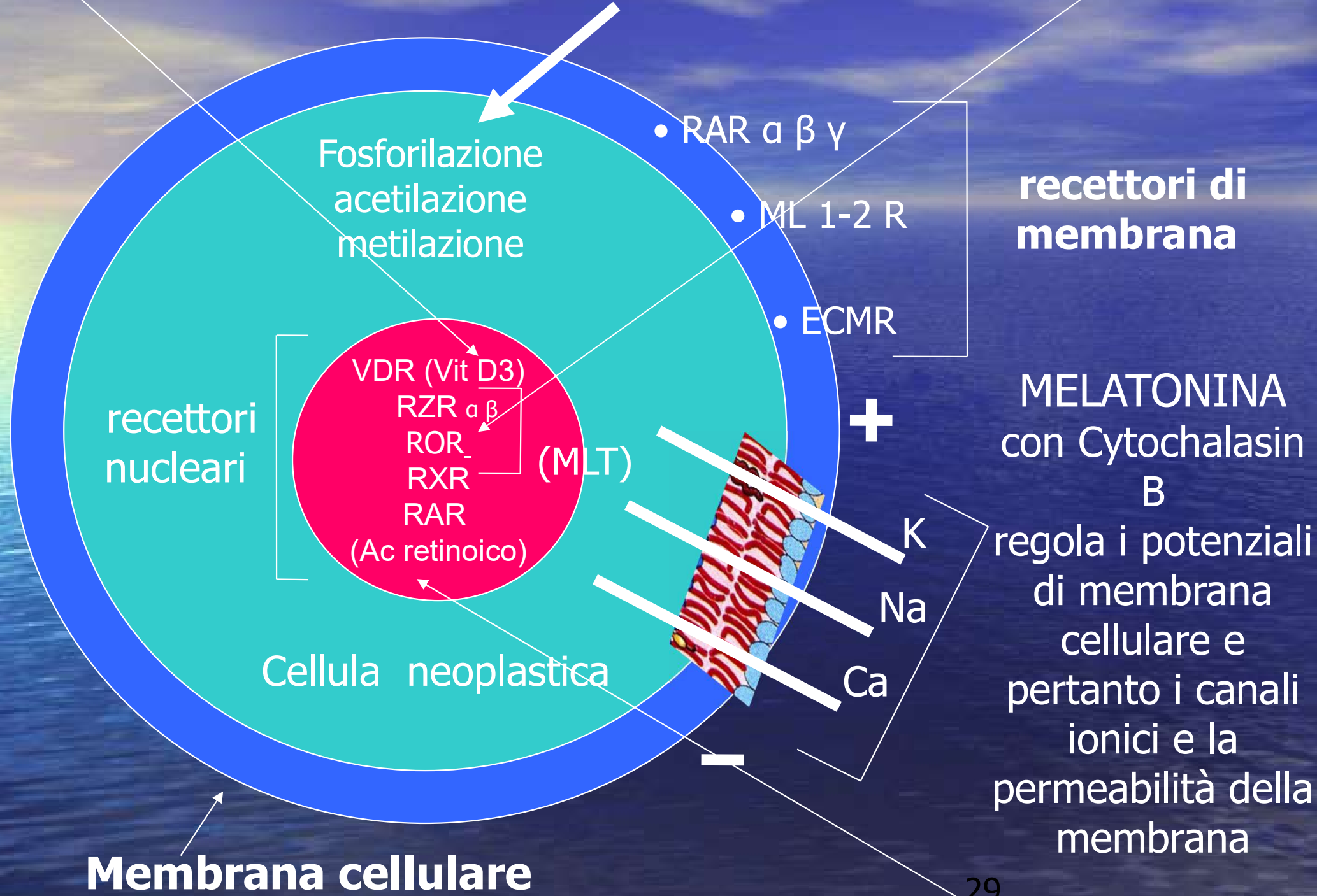
Vit E: protezione delle membrane cellulari da radicali liberi e ossidazione

MLT nel citosol
inibizione radicali liberi ossidazione –
legame con Calmodulina

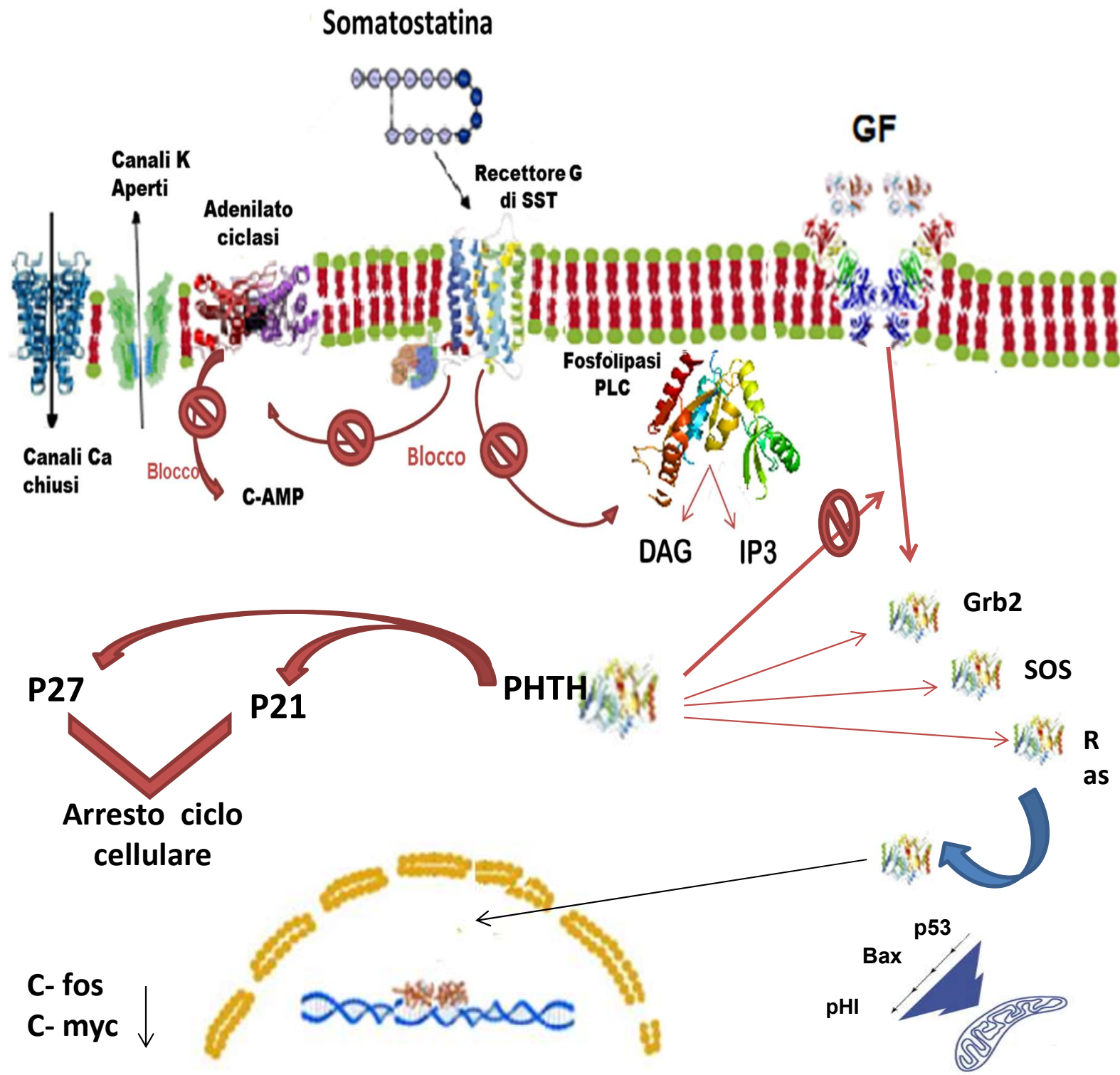
Recettori nucleari:
Retinoidi (RAR/RXR)
Vit D3 (VDR) MLT(RZR,
ROR)

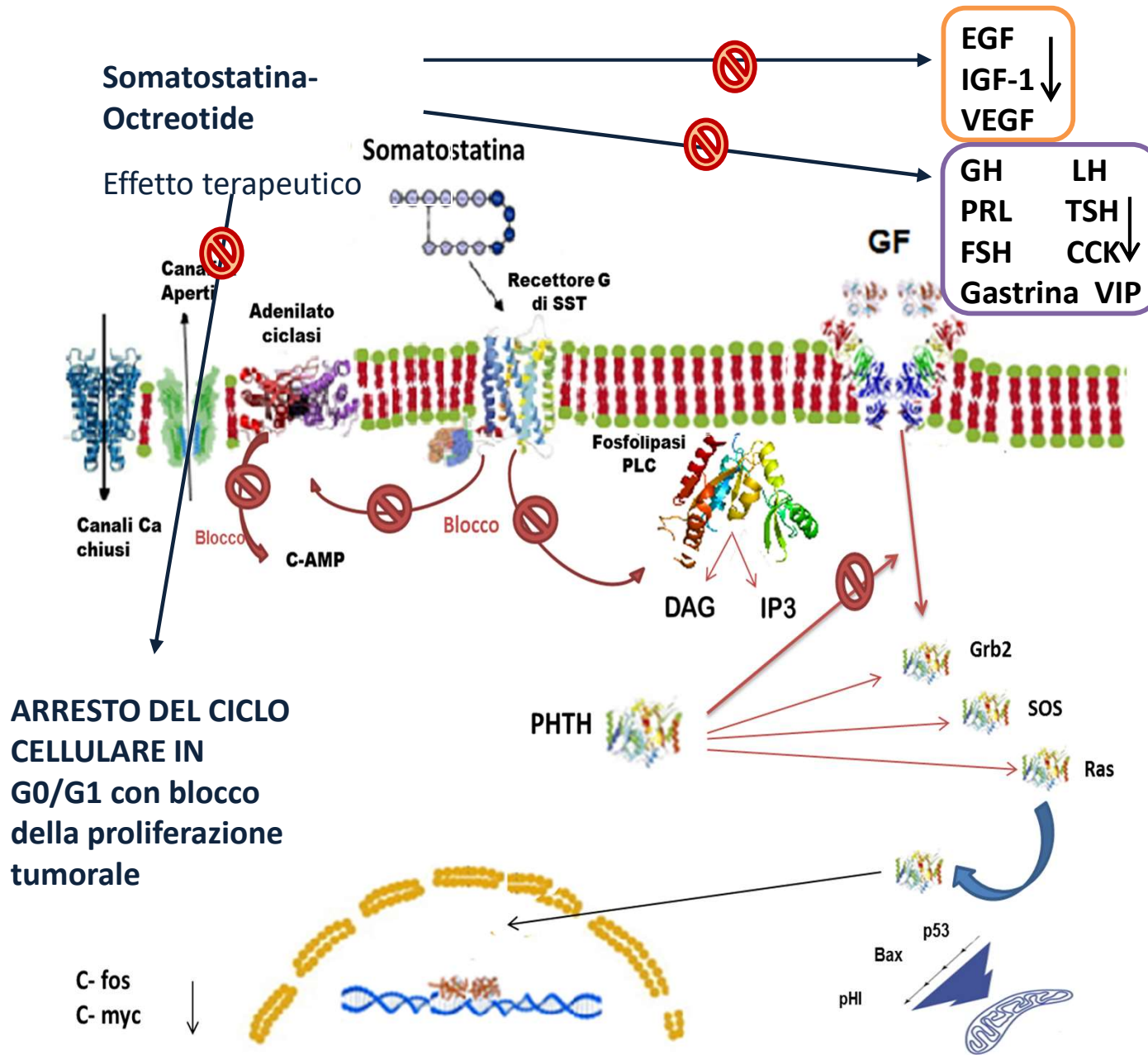
Versante citoplasmatico

Controllo della differenziazione cellulare



Membrana cellulare

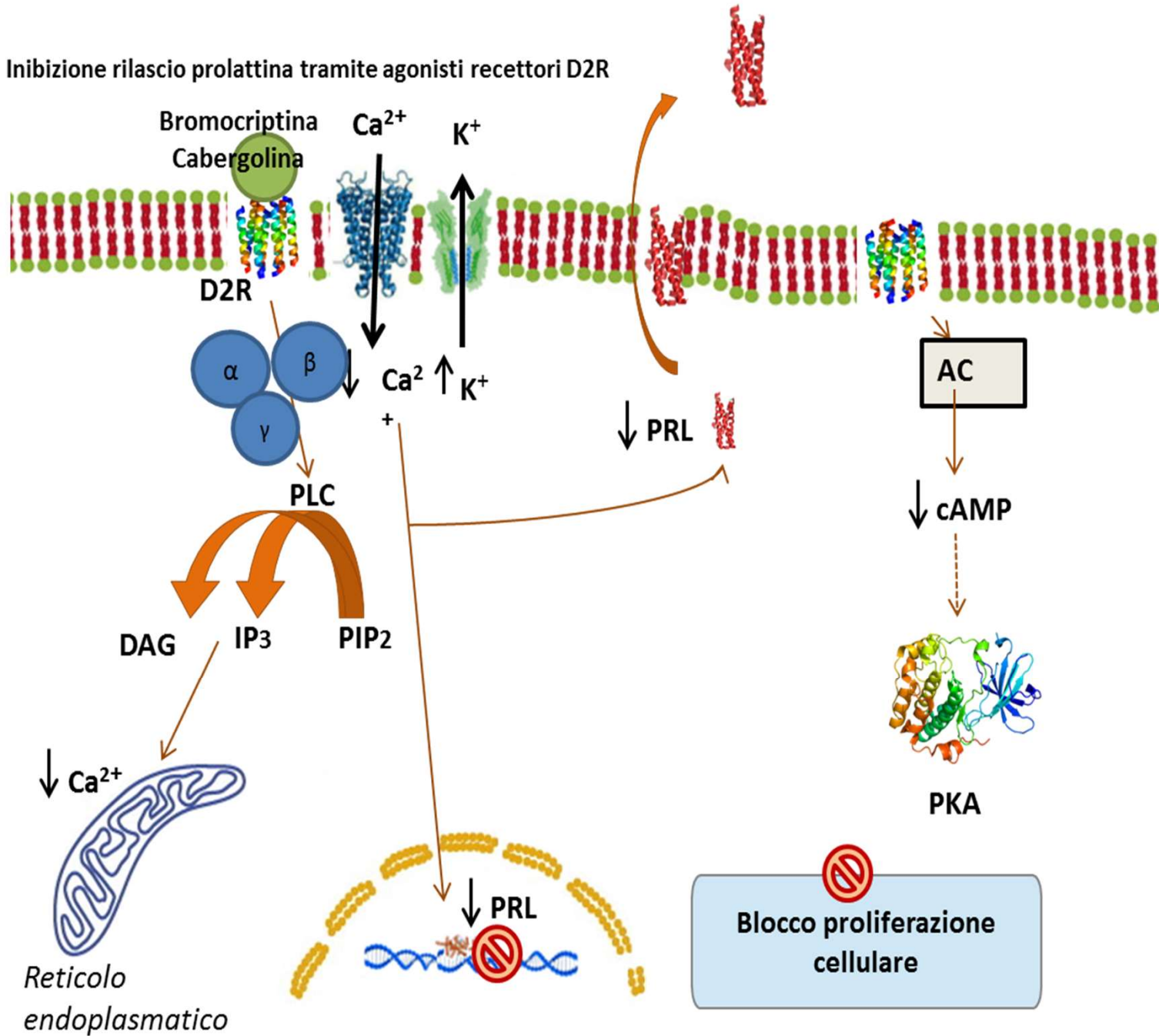




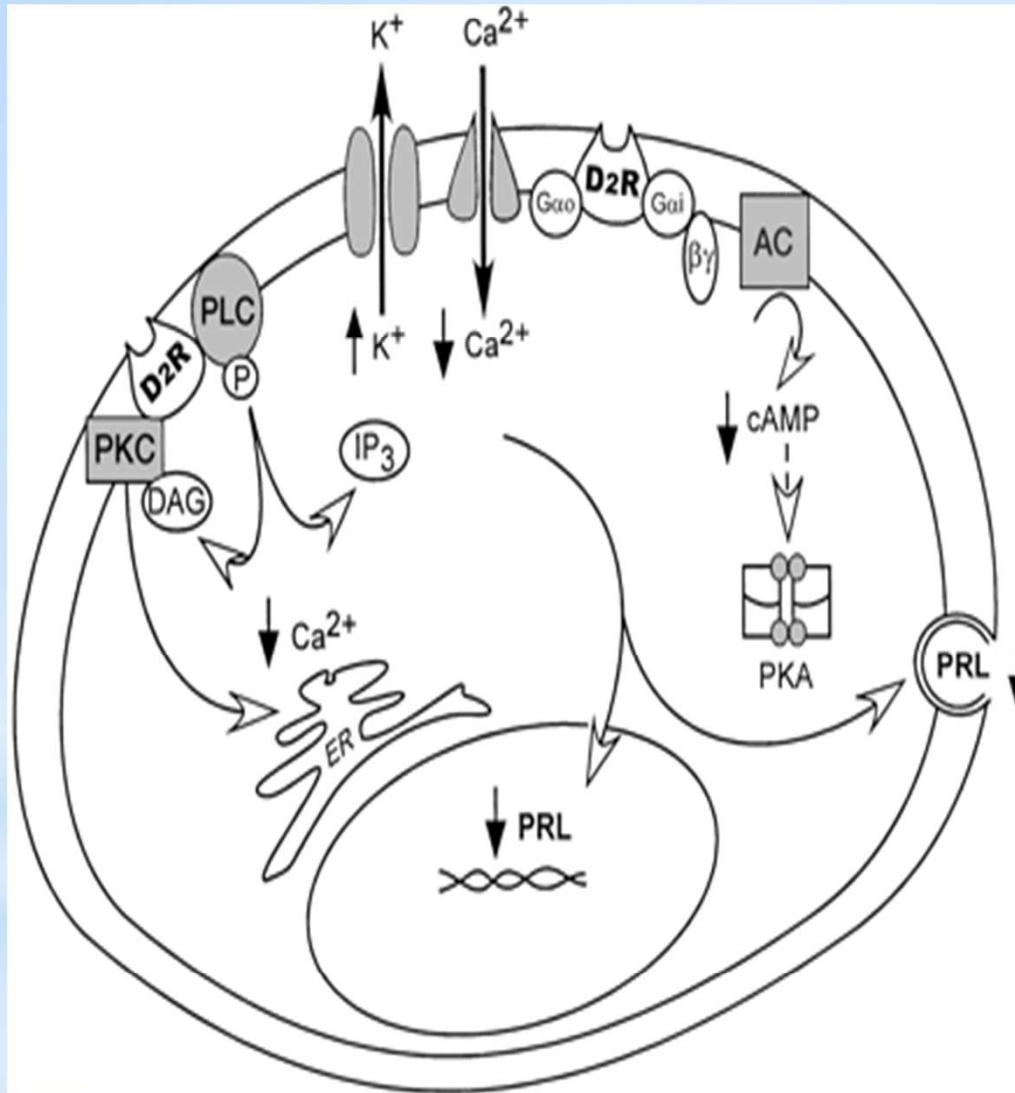
Copyright Fondazione Di Bella

INIBITORI PROLATTINICI

Inibizione rilascio prolattina tramite agonisti recettori D2R

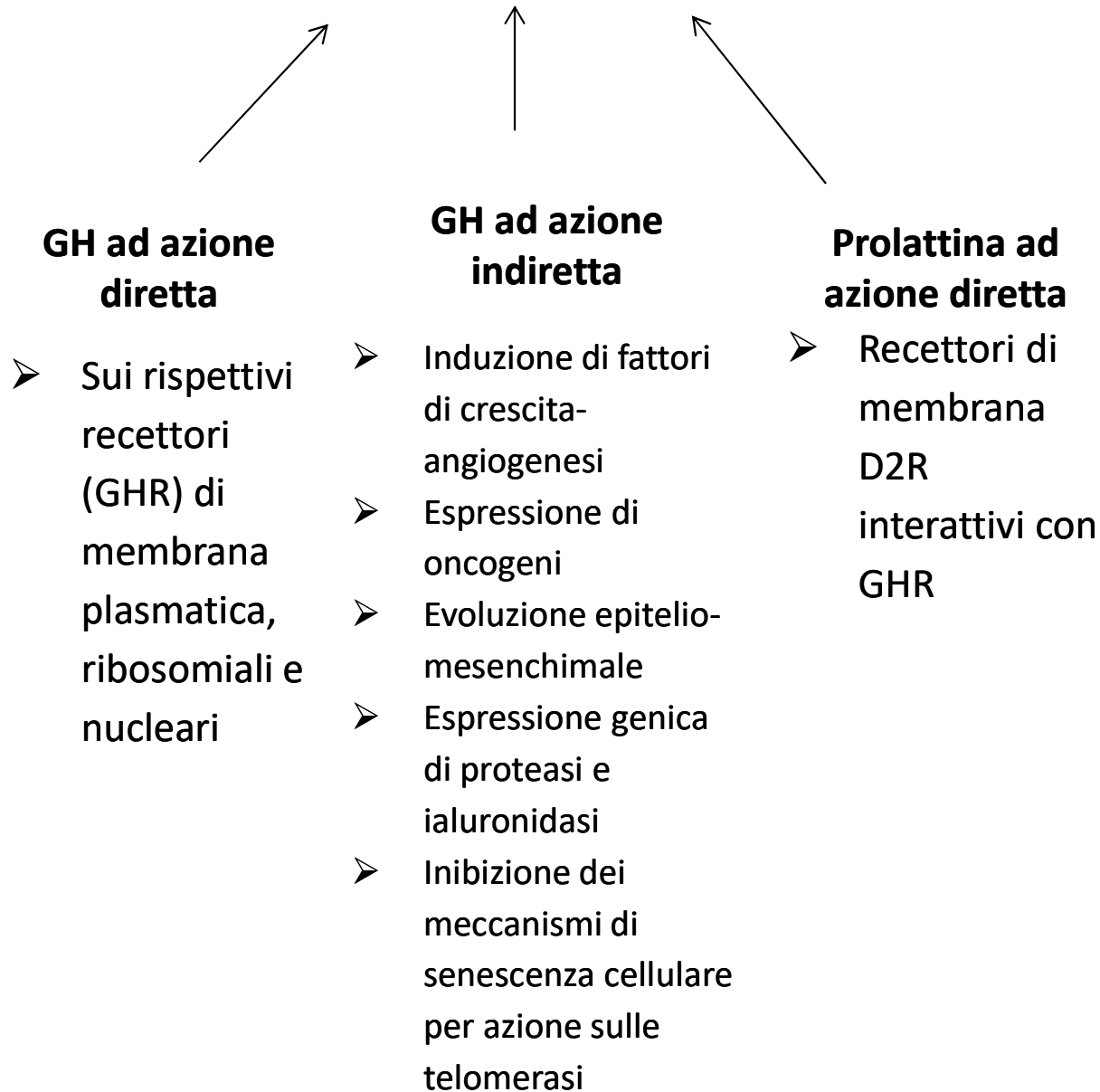


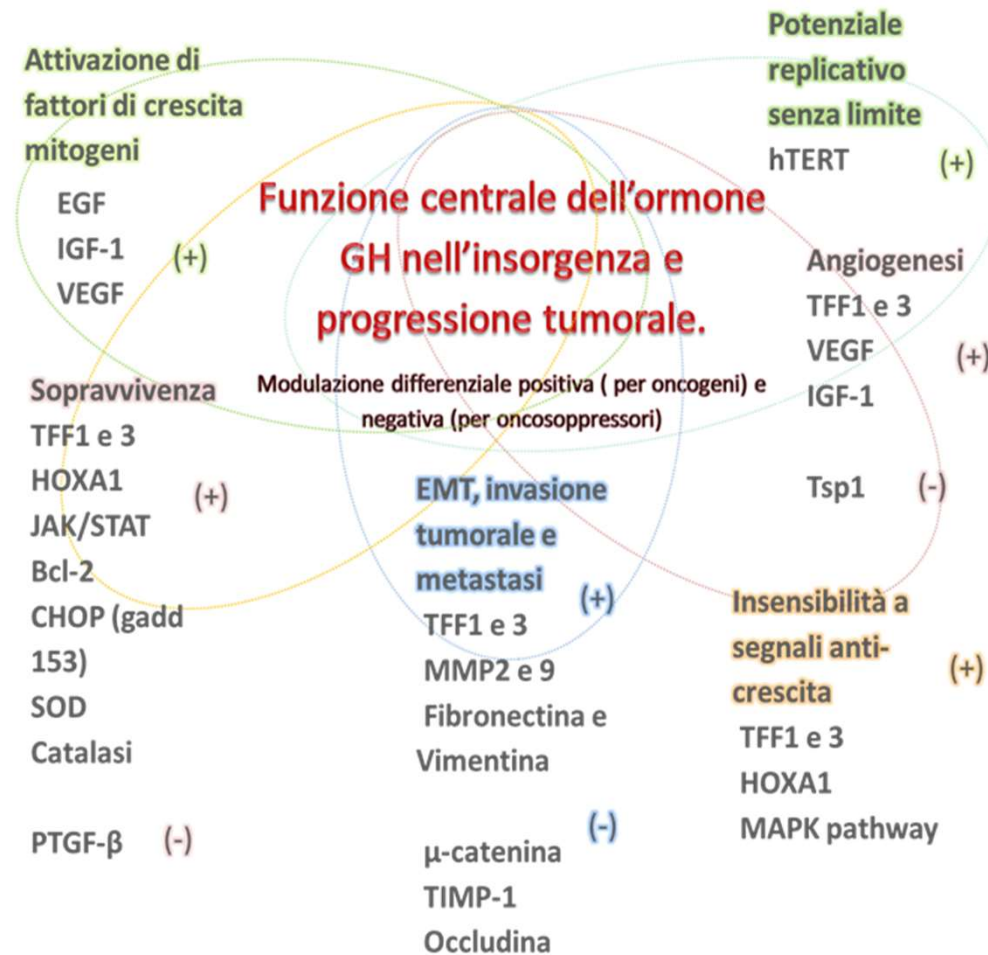
INIBIZIONE RILASCIO PROLATTINA



D2R: recettore Dopaminergico
PKC: Proteina Chinasi C
PLC: Fosfolipasi C
AC: Adenilato Ciclasi
PKA: Proteina chinasi A
CAMP: AMP ciclico
DAG: Diacilglicerolo
IP3: Inositolo 3-Fosfato

Moltiplicazione cellulare protidosintesi

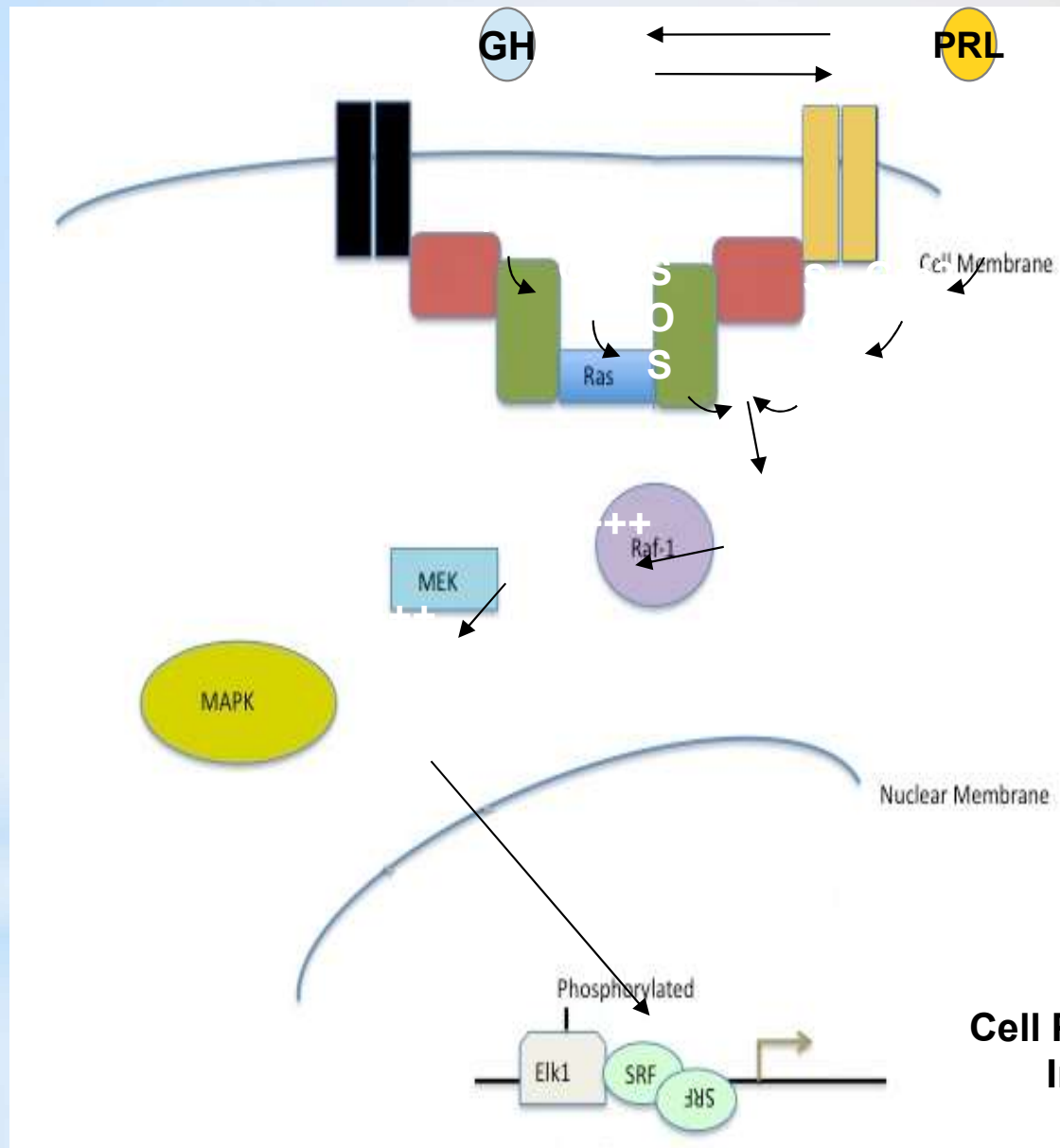




ONCOGENI: **TFF1 e 3:** Trefoil factor; **HOXA1:** Homeobox 1; **MAPK :** protein chinasi attivate da mitogeno; **MMP2 e 9:** metalloproteasi 2 e 9; **Fibronectina e Vimentina;** **JAK/STAT:** proteine Janus chinasi e le proteine trasduttrici del segnale ed attivatore della trascrizione ; **Bcl-2:** 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

ASSE GH-PROLATTINA



PRLR: recettore della prolattina
Grb2: proteina legante il recettore dei fattori di crescita
Ras: proteina GTPasica
MEK: Chinasi attivanti le MAPK
MAPK: Protein chinasi attivanti la mitosi
STAT: Fattore di Trascrizione del segnale
EIK: fattore di trascrizione

+++++++
**Cell Proliferation
Invasion**

PRL

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

Effetto mitogeno

[induzione alla proliferazione cellulare neoplastica]

Angiogenesi

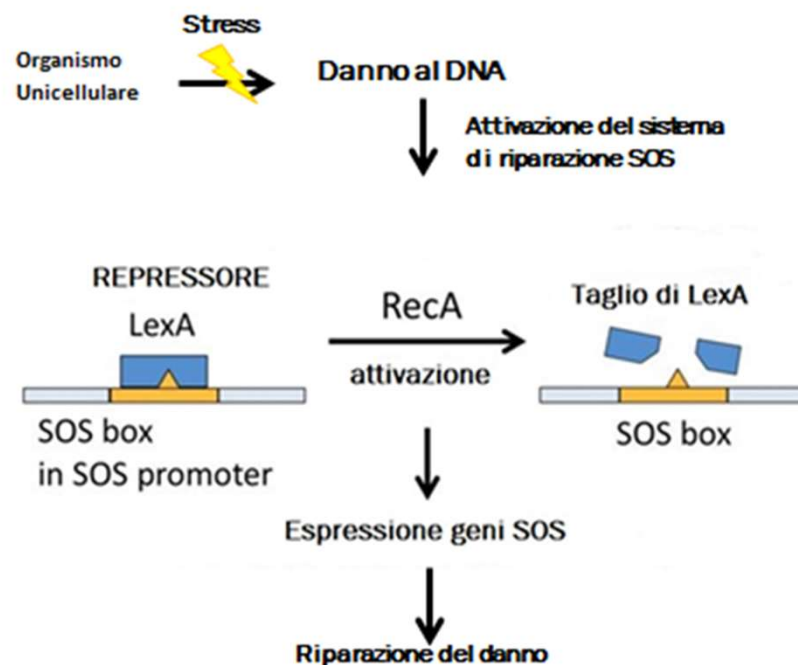
[creazione della rete di vasi sanguigni che consente il suo apporto nutritivo]

Insorgenza e progressione tumorale

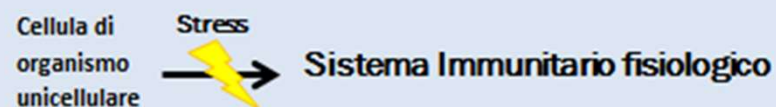
[la cellula tumorale supera tutte le barriere naturali di contenimento]

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

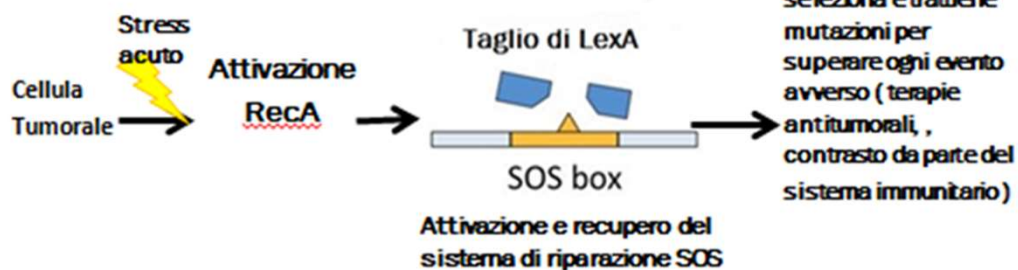
Difesa degli organismi unicellulari mediante il meccanismo di mutazione-selezione



Meccanismo di difesa di organismi pluricellulari



Meccanismo di difesa delle cellule tumorali



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

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

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

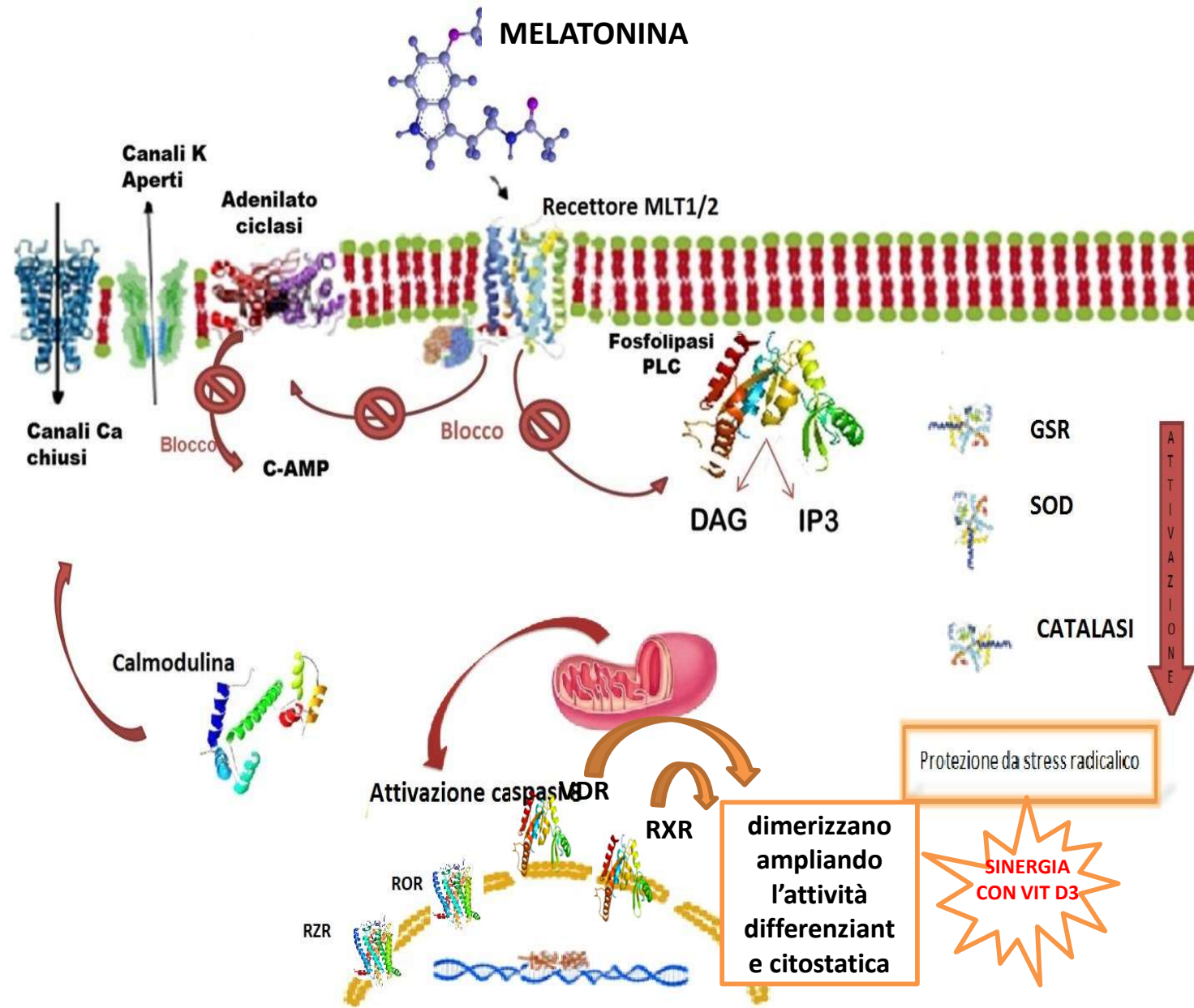
Cancer as a survival program of individual cells inherited from prokaryotes, conserved but repressed in cells from higher organisms and unveiled by environmental aggressions.

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

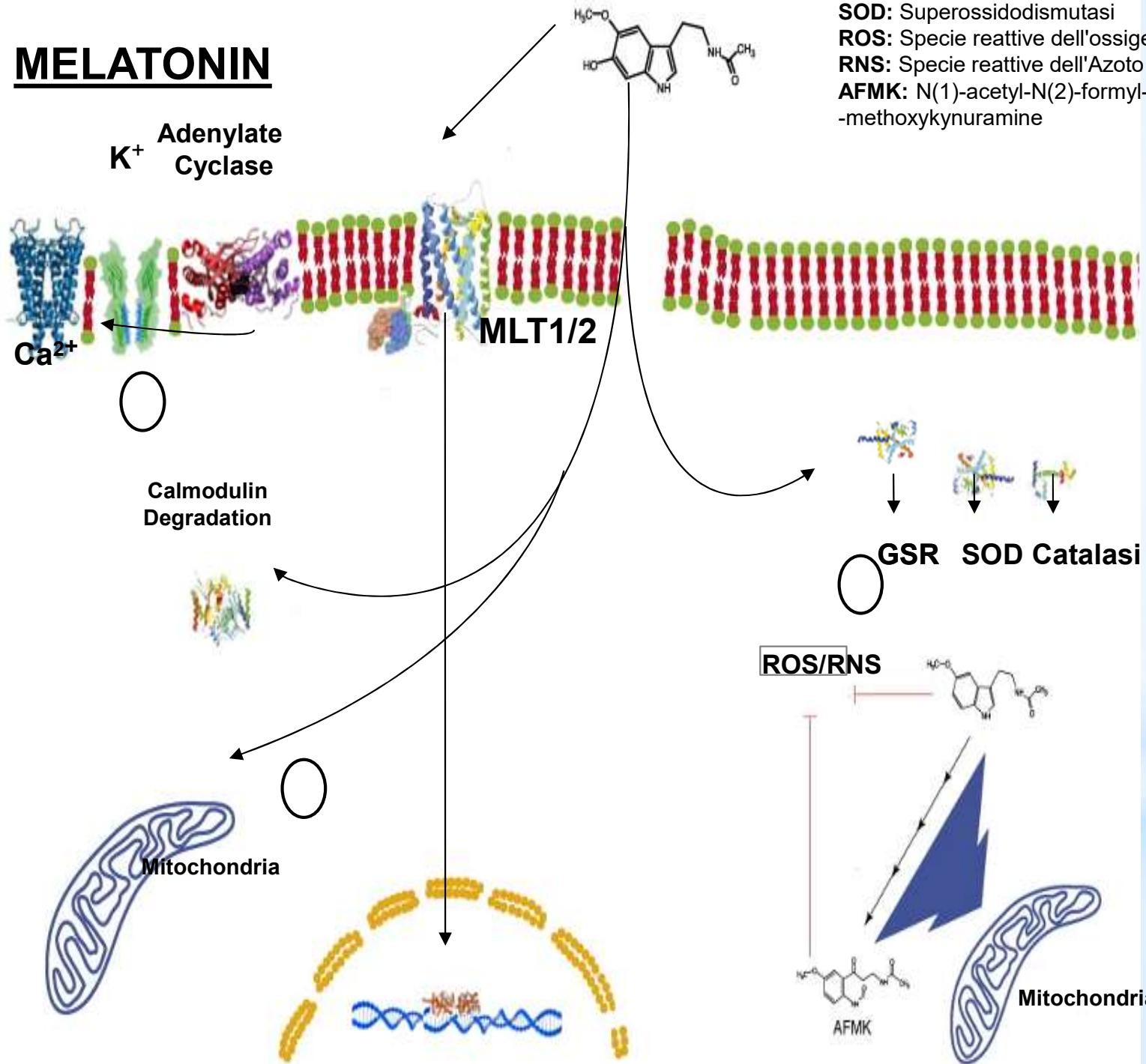
Tumour progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms?

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

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

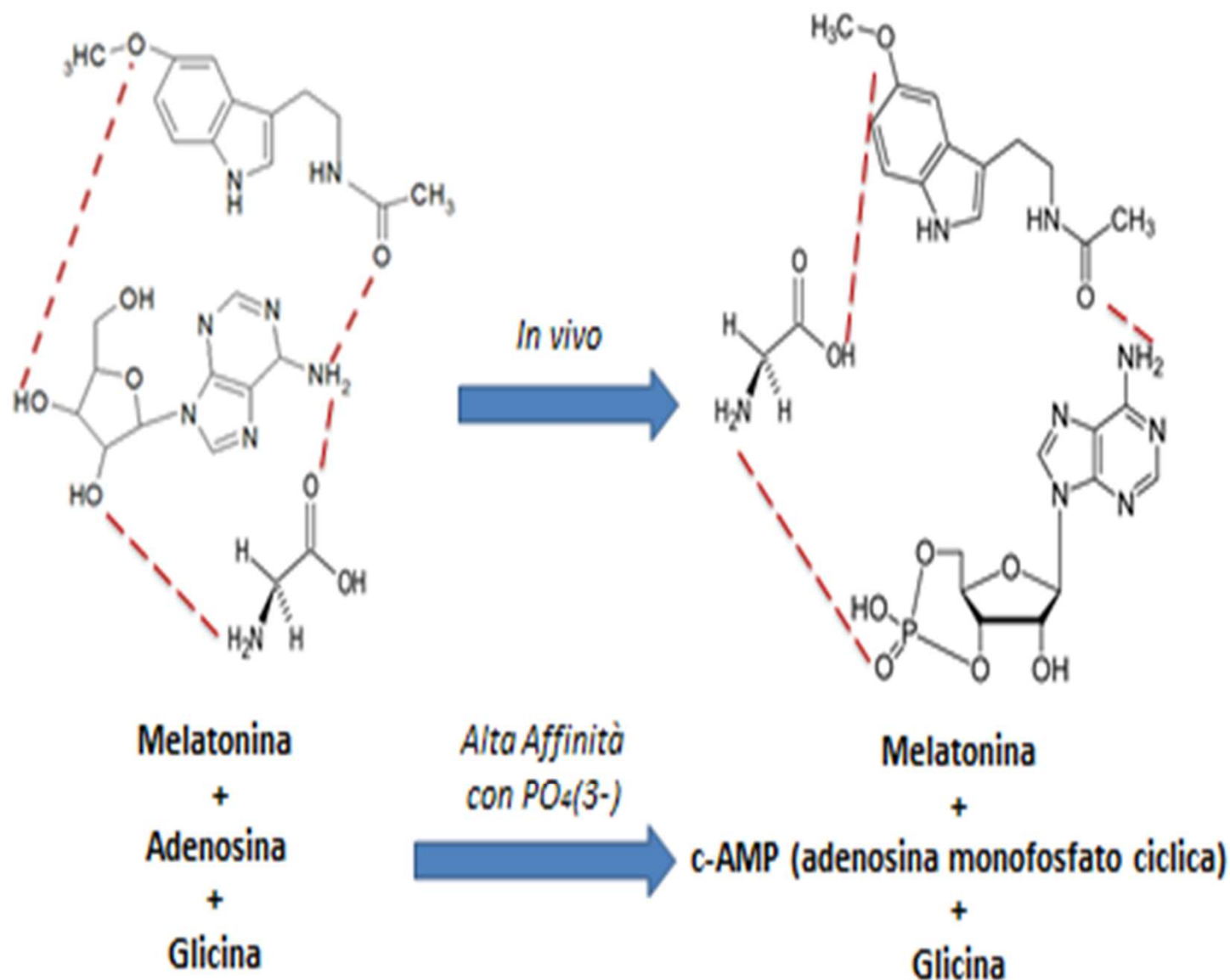


MELATONIN

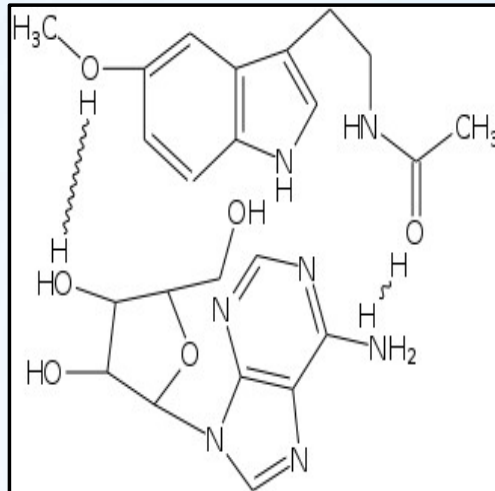


GSR: Glutatione reduttasi
SOD: Superossidodismutasi
ROS: Specie reattive dell'ossigeno
RNS: Specie reattive dell'Azoto
AFMK: N(1)-acetyl-N(2)-formyl-methoxykynuramine

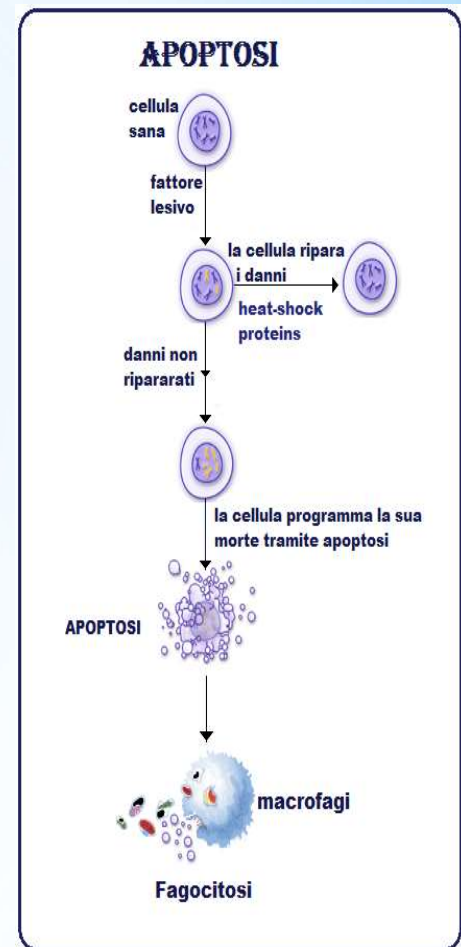
Ruolo primario della MLT :Disposizione ubiquitaria degli esteri fosforici di AMP, ADP, ATP.



3 x



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



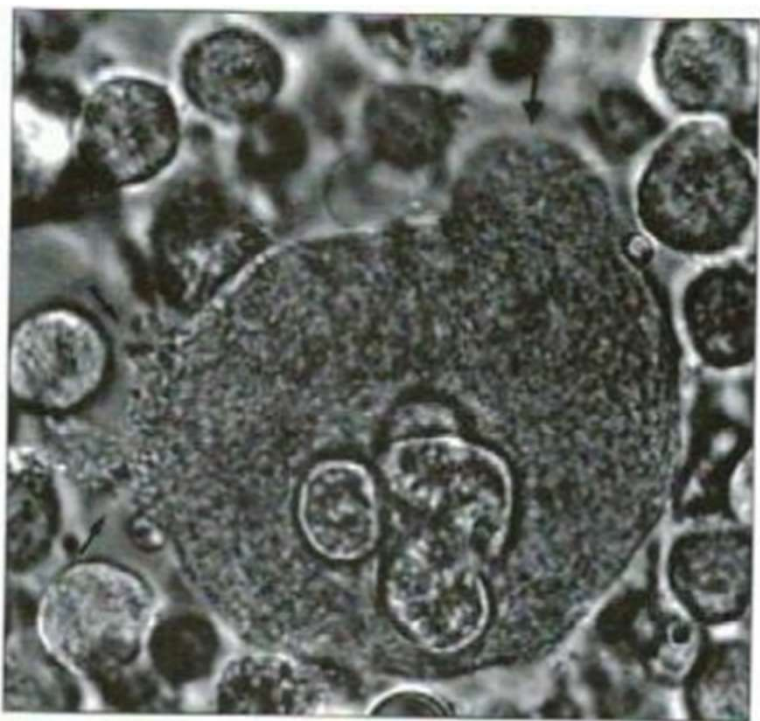


Figura 1. Megacariocita in soluzione di Melatonina e Adp (1200x). La freccia superiore indica un'evidente granulosa protrusione citoplasmatica. La Melatonina induce un progressivo aumento nella granulosità del citoplasma. A sinistra, la membrana del Megacariocita diventa sottile, fino a scomparire, rilasciando così le piastrine.

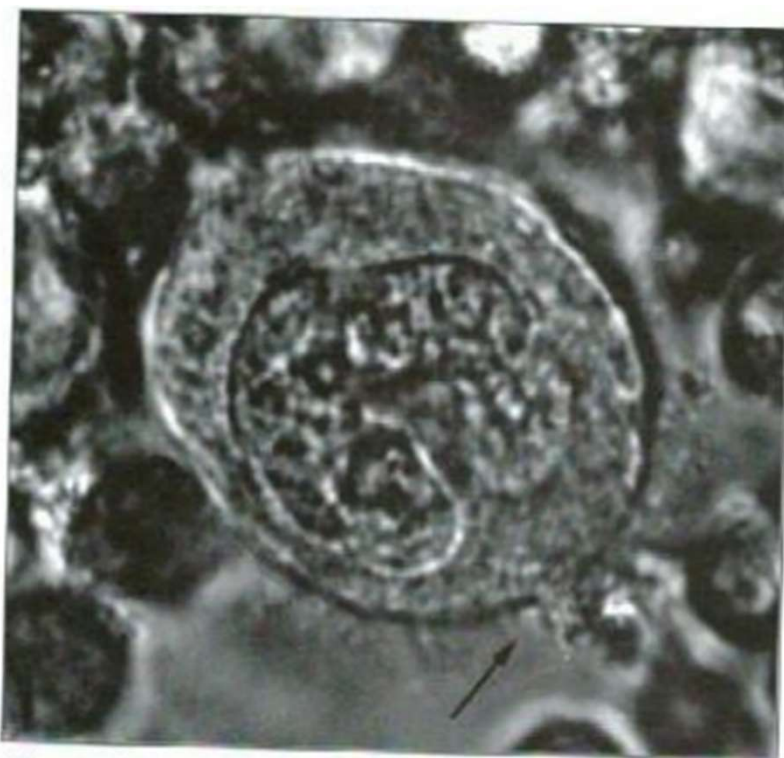


Figura 2. Megacariocita in soluzione di Melatonina e Adp (1600x). Evidenziata dalla freccia la soluzione di continuo della membrana cellulare, da cui fuoriesce un getto di piastrine. Il megacariocita osservato è evidentemente ad un basso stadio di maturazione.

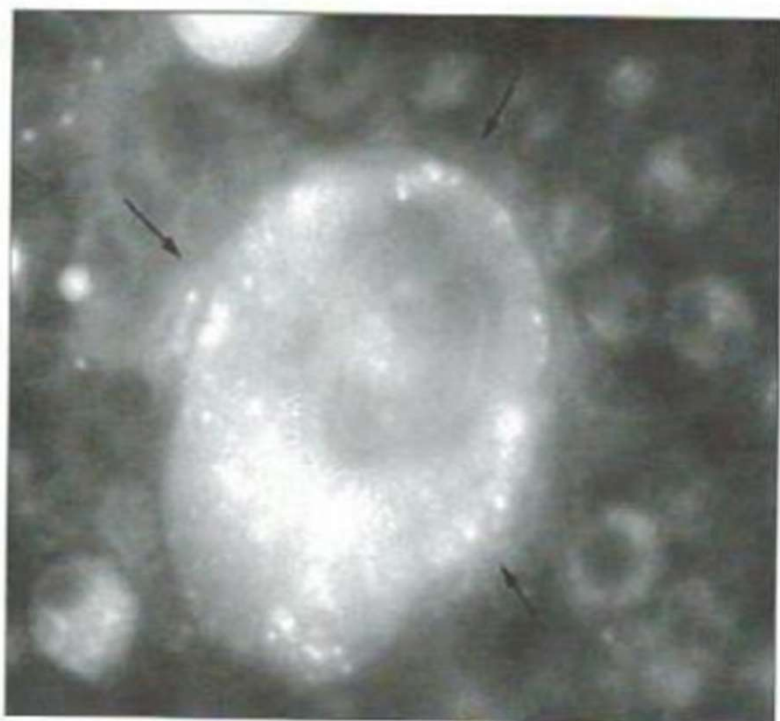


Figura 3. Megacariocita perfuso con Melatonina e inibitore della Nat (1200x). La fluorescenza (510nm) rende evidenti (freccie) numerose piastrine sulla superficie della membrana cellulare. L'area riferibile al nucleo risalta per la minor fluorescenza.

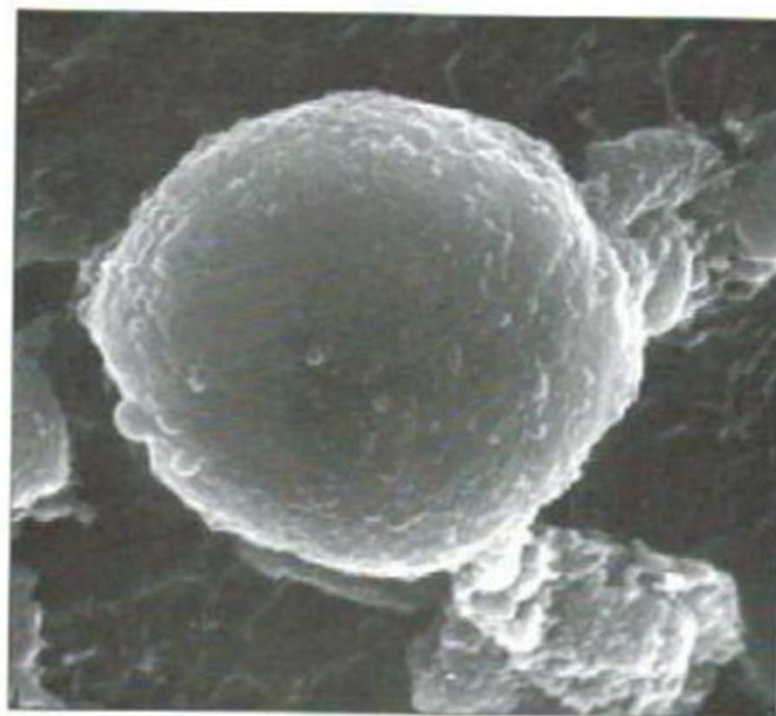


Figura 4. Megacariocita in soluzione di Melatonina al microscopio a scansione elettronica (3000x). Numerose protrusioni citoplasmatiche di dimensioni diverse sono visibili sulla intera superficie cellulare.

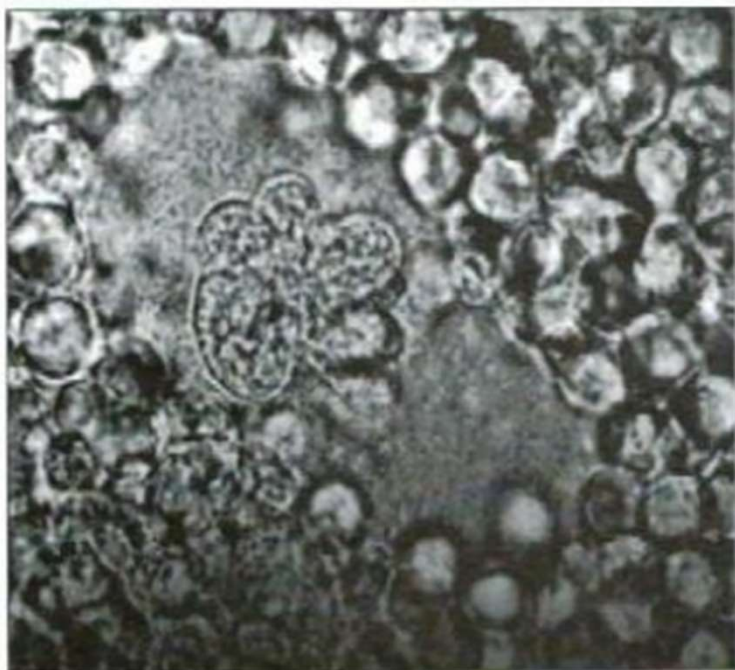


Figura 5. Megacariocita in soluzione di coltura (1200x). Il citoplasma appare omogeneamente granuloso.

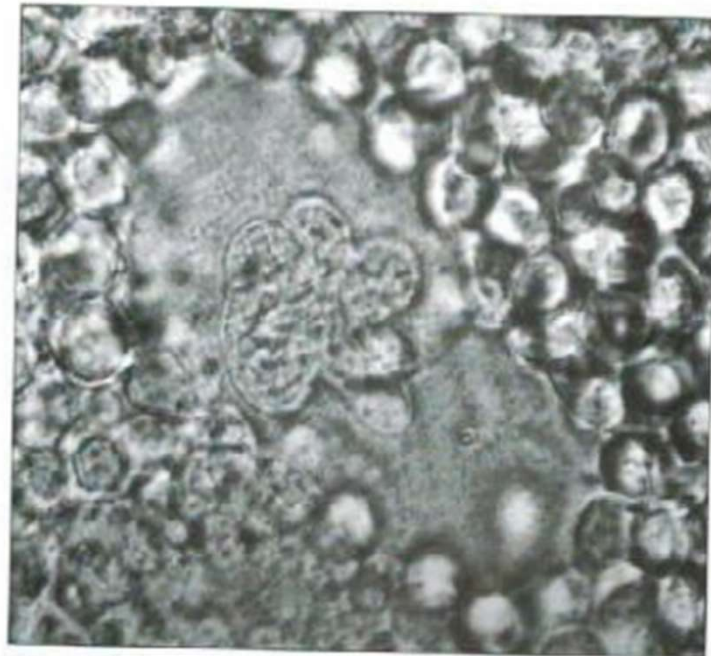


Figura 8. Lo stesso dopo 6' (1200x). Dopo sei minuti primi, la neoformazione è evidente.

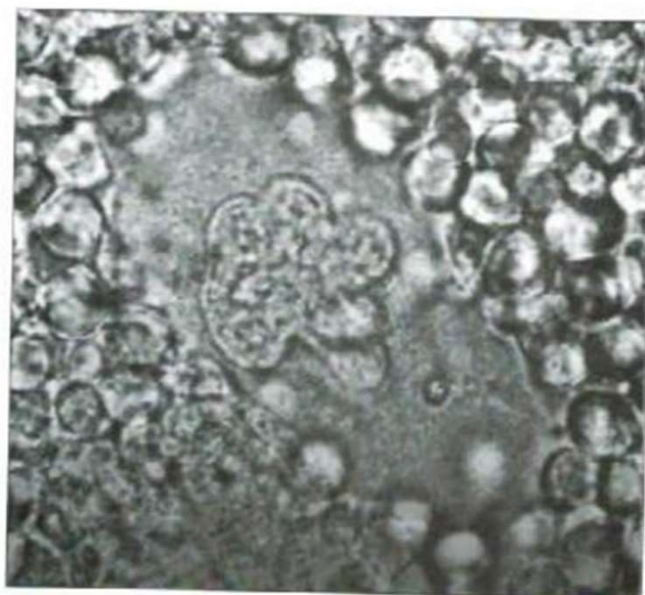
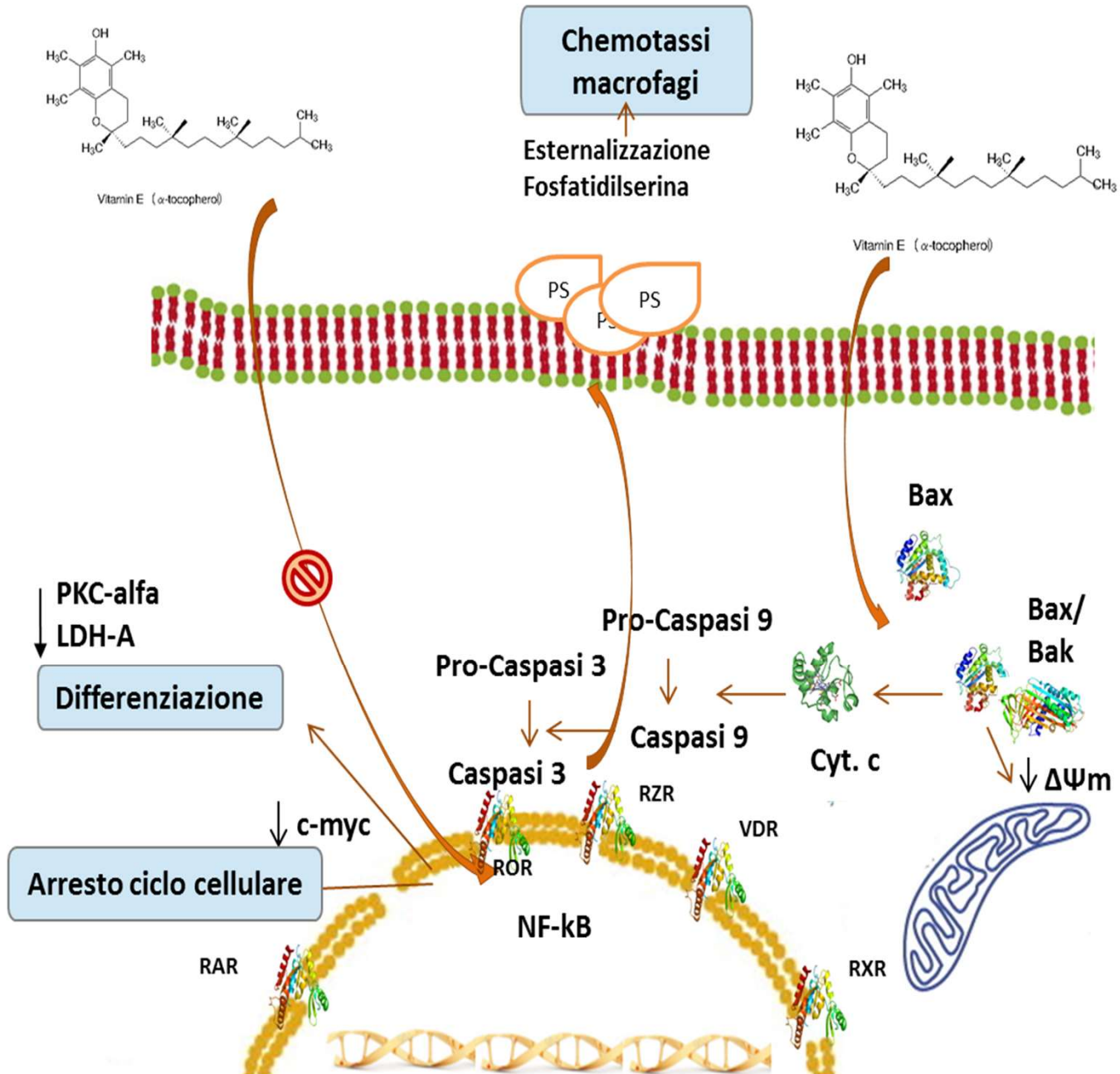
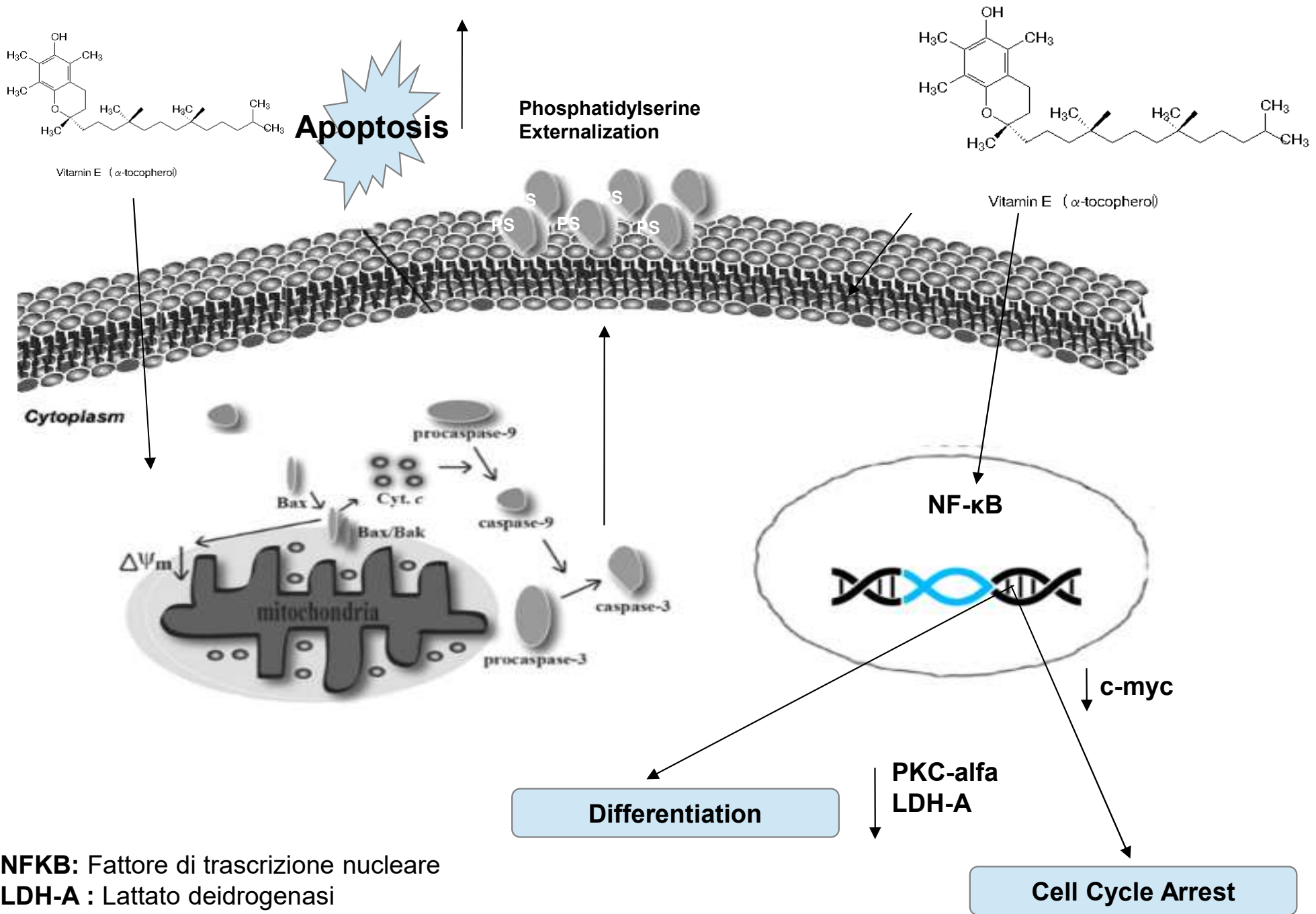


Figura 9. Lo stesso dopo 20' (1200x). Venti minuti primi dopo, la neoformazione ha raggiunto dimensioni notevoli.

Vitamina E





NFKB: Fattore di trascrizione nucleare

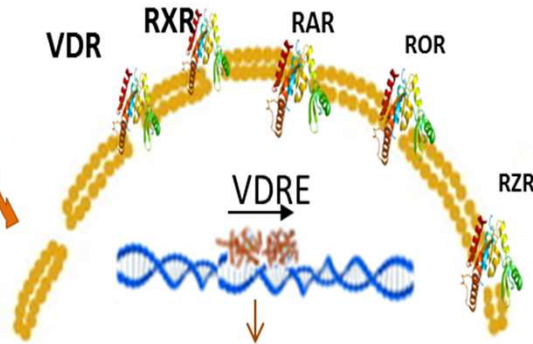
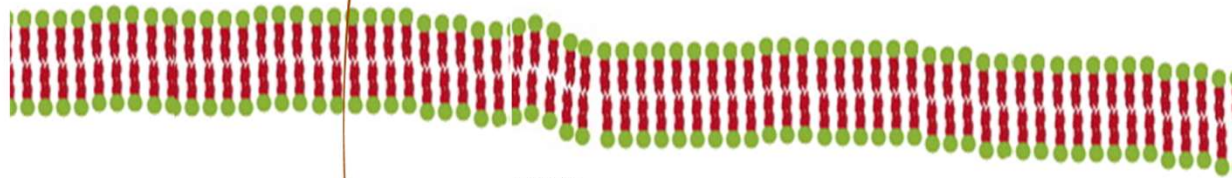
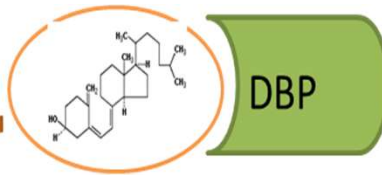
LDH-A : Lattato deidrogenasi

PS: Fosfatidil serina

Cyt. C: Citocromo c

PKC: proteina chinasi C

Vitamina D3



↓↑ mRNA

Effetto anti-proliferativo:

- ↑ IGFBP3
- ↓ C-myc oncogene
- Blocco EGF

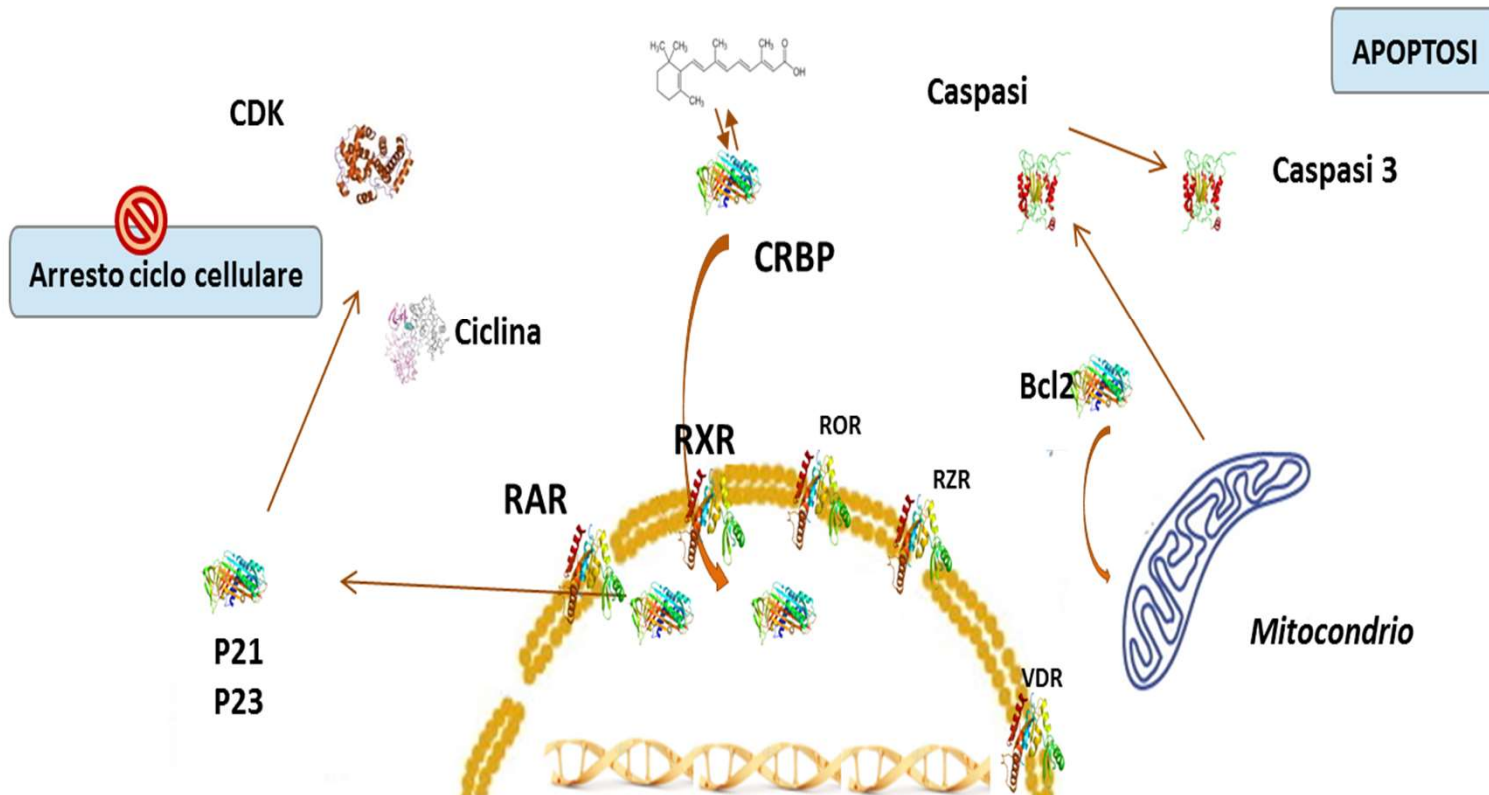
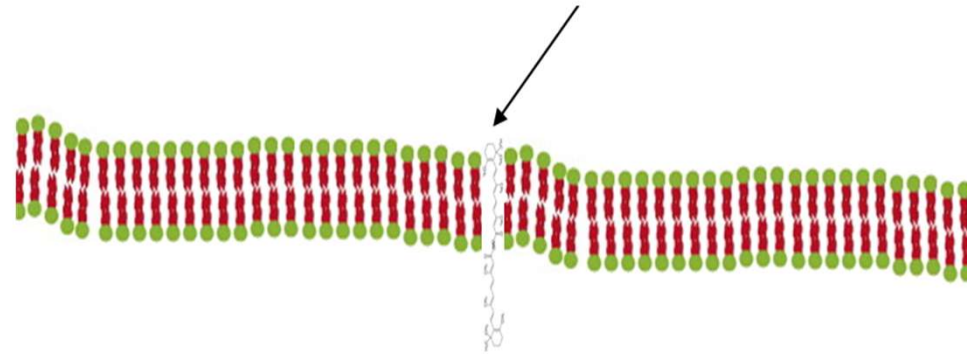
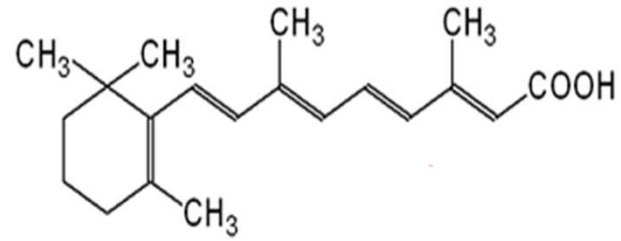
Effetto pro-apoptotico:

- ↓ Livelli VEGF e inibizione angiogenesi
- ↑ BRCA1
- ↑ Fosfolipasi A2 e degradazione DNA
- ↑ E-caderine e altre molecole di adesione
- ↑ P21, 27 → ↓ chinasi ciclina-dipendenti
- ↓ Ciclina C e D1

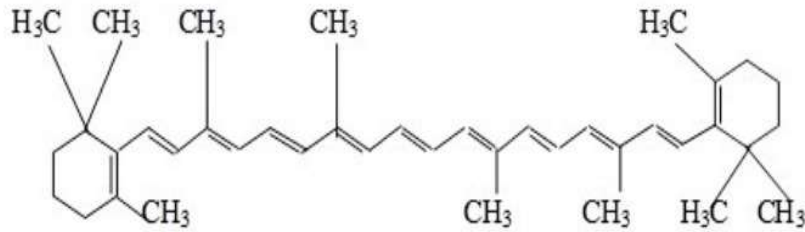
Effetto anti-metastatico:

- ↑ ICAM-3 molecole di adesione inibenti degradazione barriere ECM

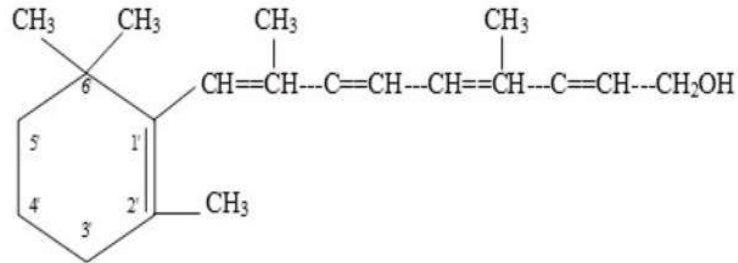
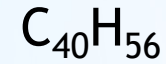
Acido *trans* retinoico (ATRA)



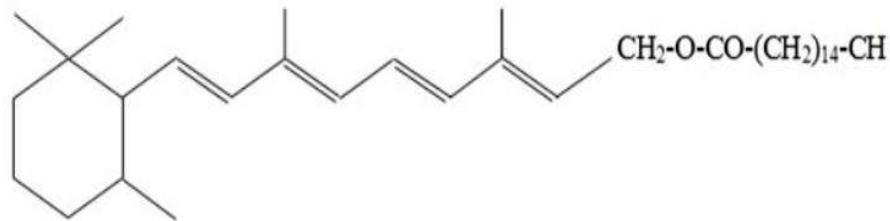
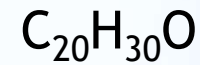
RETINOID ACID



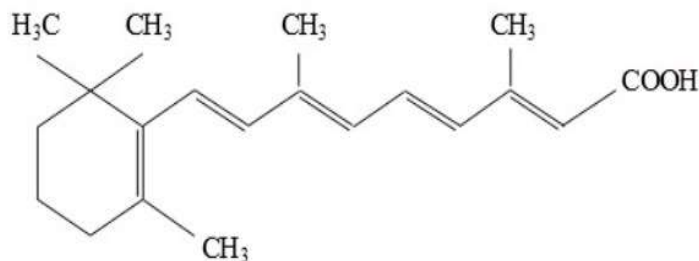
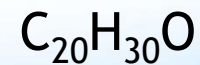
Betacarotene



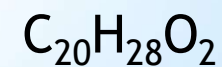
**Vitamina A o
Retinolo o
Axeroftolo**

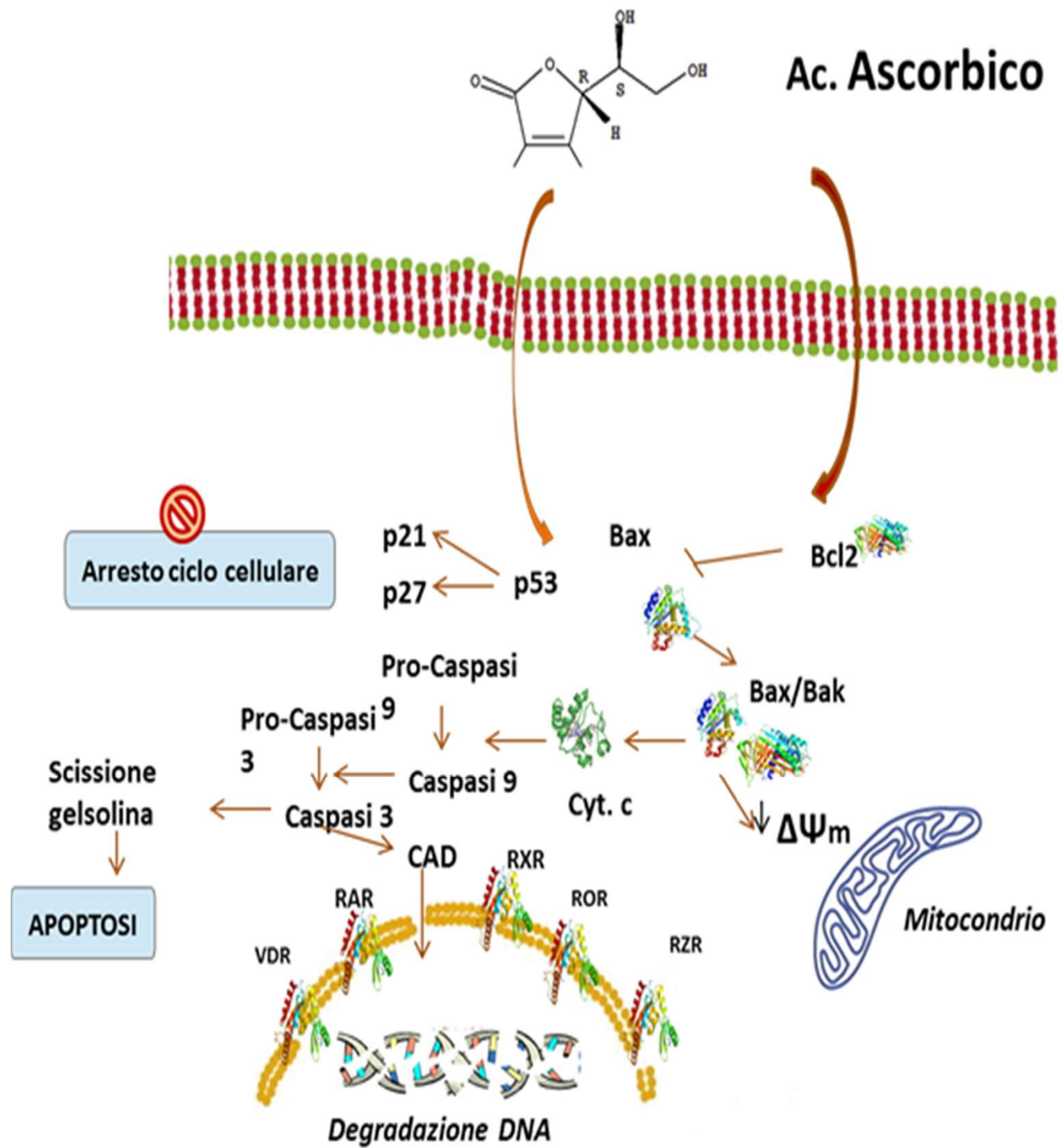


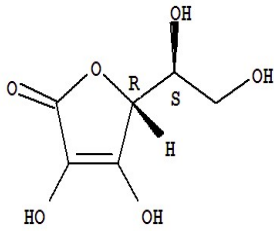
Retinolo palmitato



**Acido trans-
retinoico:**



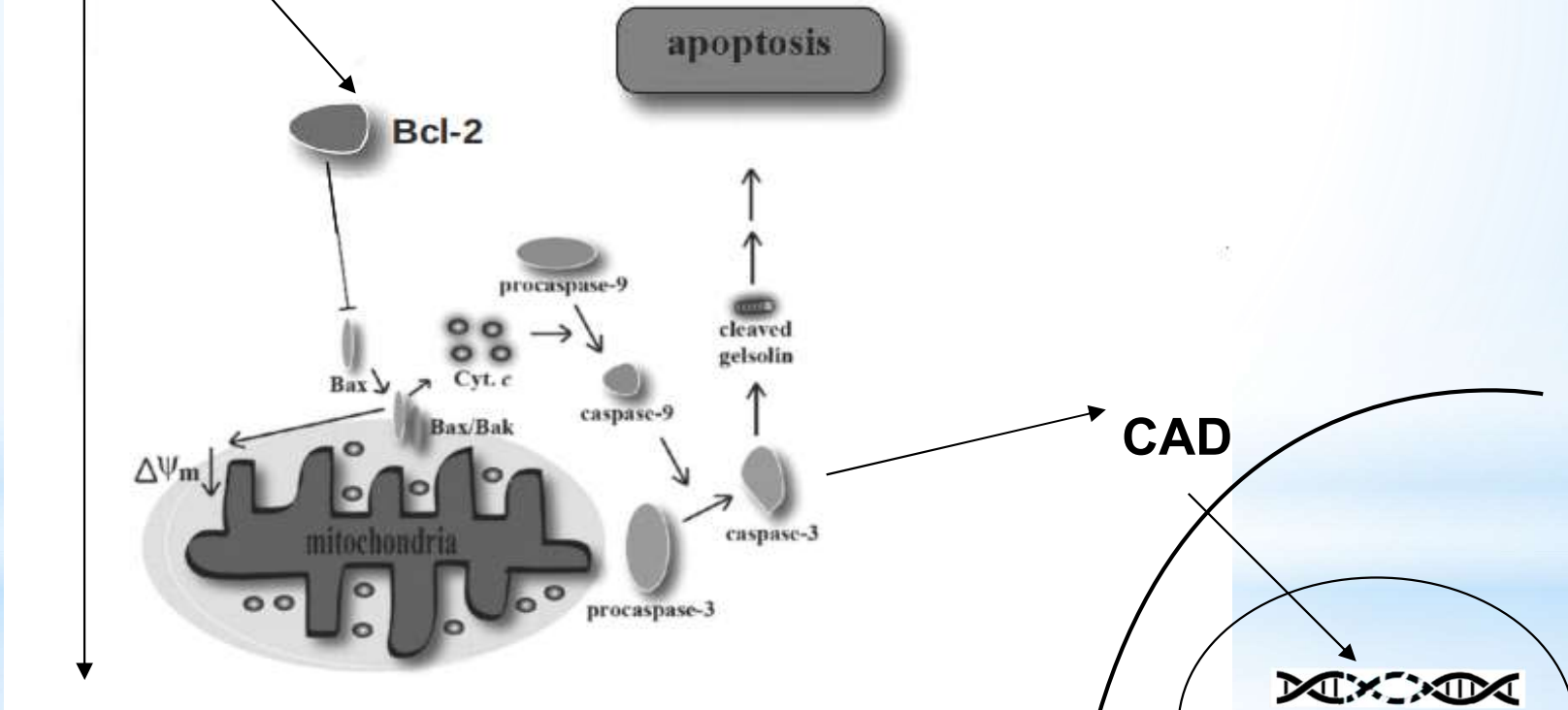
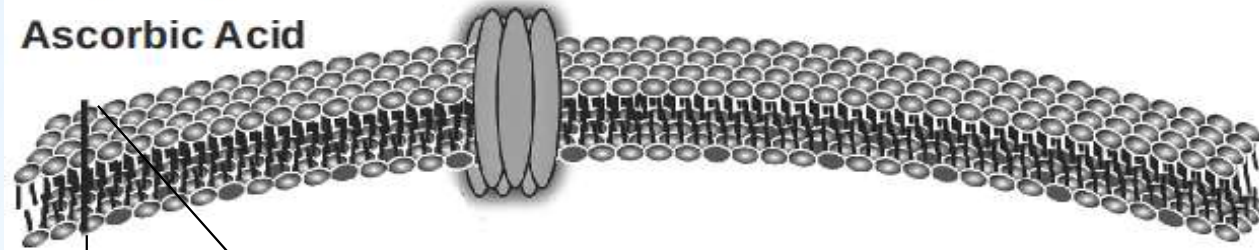




ACIDO ASCORBICO

CAD: DNAsi attivata dalle caspasi
 P21:
 P27:
 Cyt. C: Citocromo C
 Bcl2:
 Bax:

Ascorbic Acid



p53

p21

p27

Cell Cycle Arrest

CAD

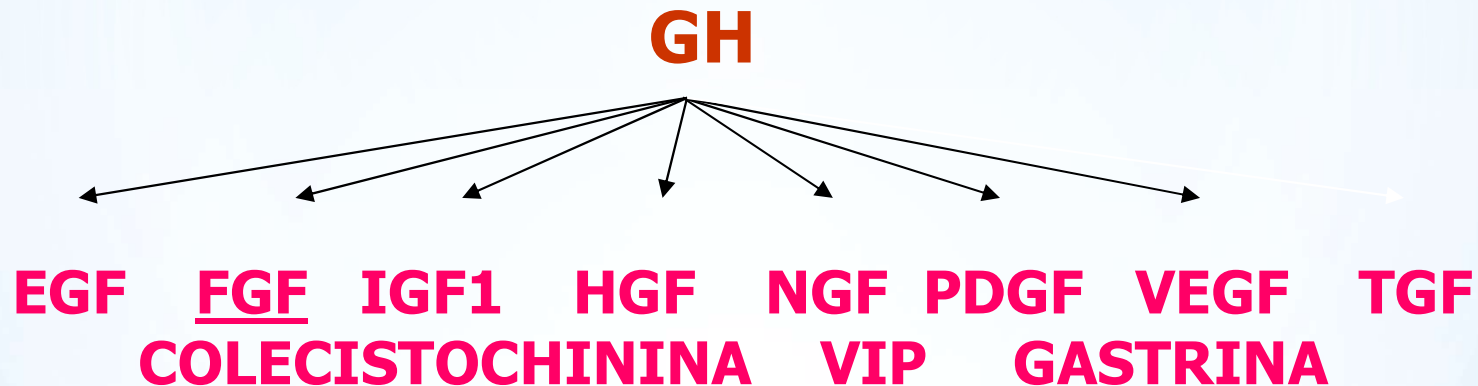
DNA Degradation

Ormone della crescita [GH]

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

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

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



Effetto mitogeno X [induzione alla proliferazione cellulare neoplastica]

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

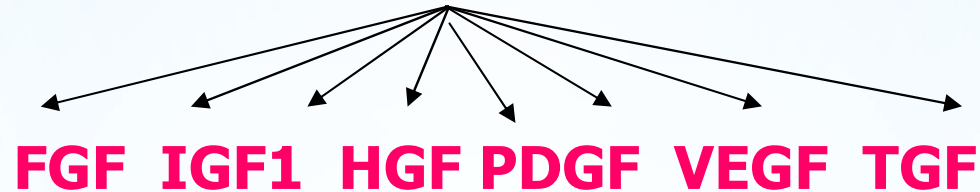
Fattori di crescita che attivano Angiogenesi: FGF IGF1 HGF PDGF VEGF TGF VIP

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

L'Angiogenesi

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

Fattori di crescita angiogenetici



Molecole e meccanismi Angiogenetici

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

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

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

**FATTORI
ANGIOGENESI:**

FGF VEGF
TGF IGF1
HGF PDGF

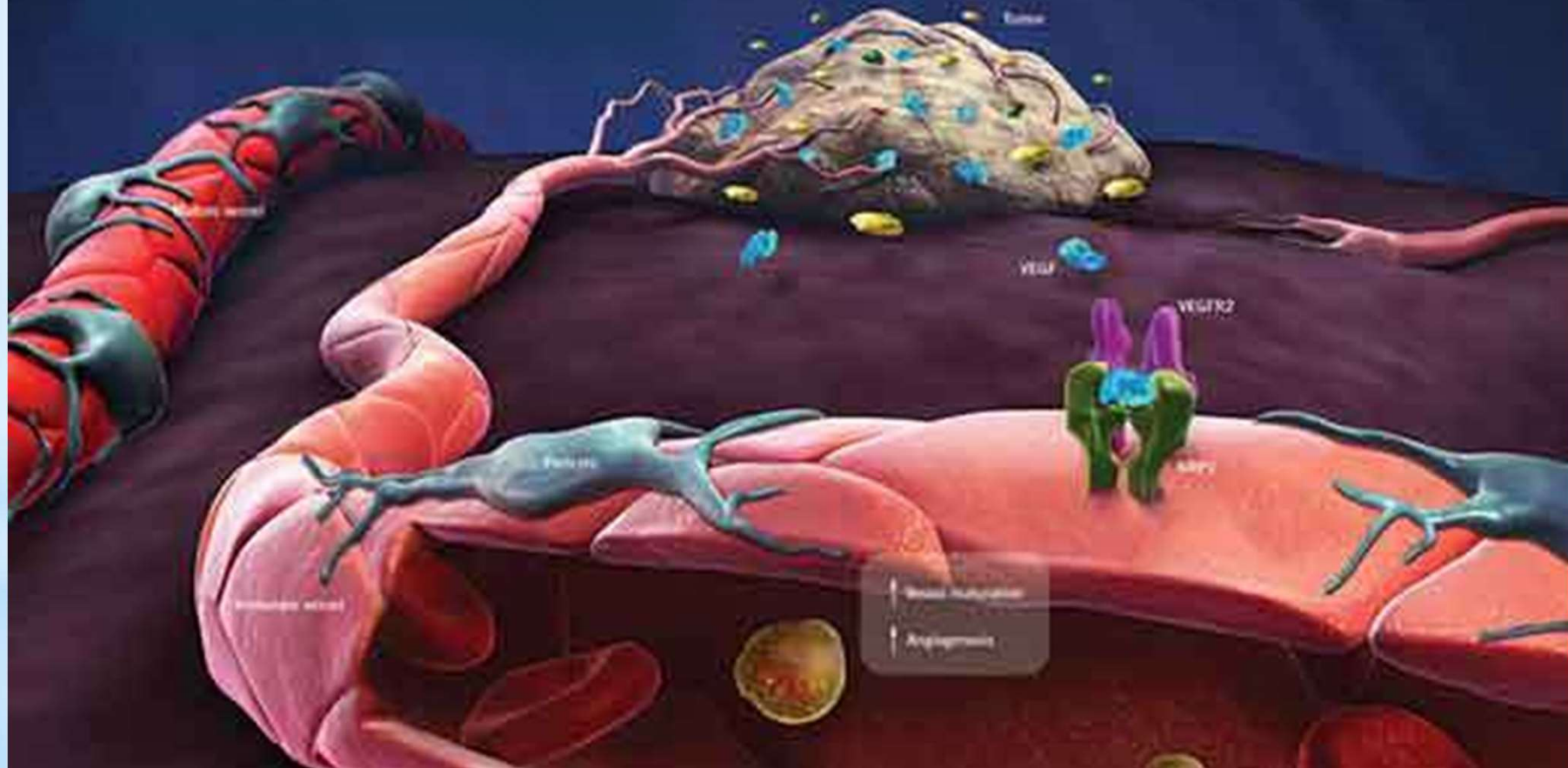
**PROMOTORI
ANGIOGENESI:**

e-NOS
CM
PGE2
VIP
Interl.8

MDB MOLECULES : ANGIOGENESIS INIBITORS

SOMATOSTATIN
VITAMIN D3, E, C
MELATONIN
BROMOCRIPTINE
CONDROITIN SULPHATE

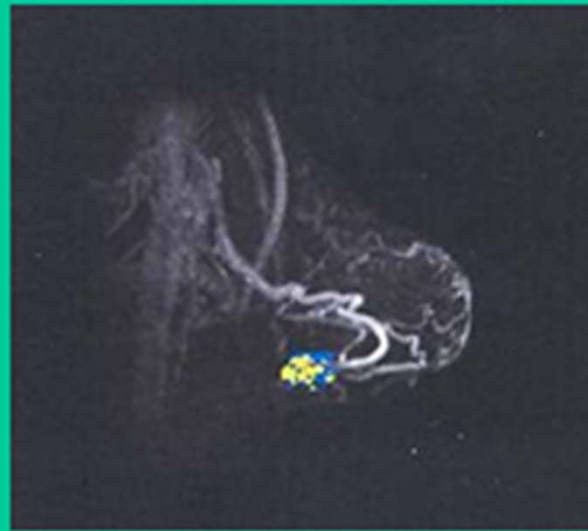
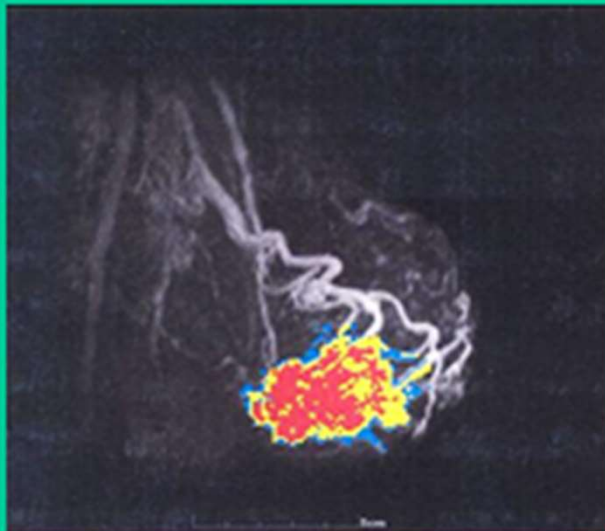
CARBEGOLIN
CALCIUM
RETINOIDS
GLUCOSAMINE

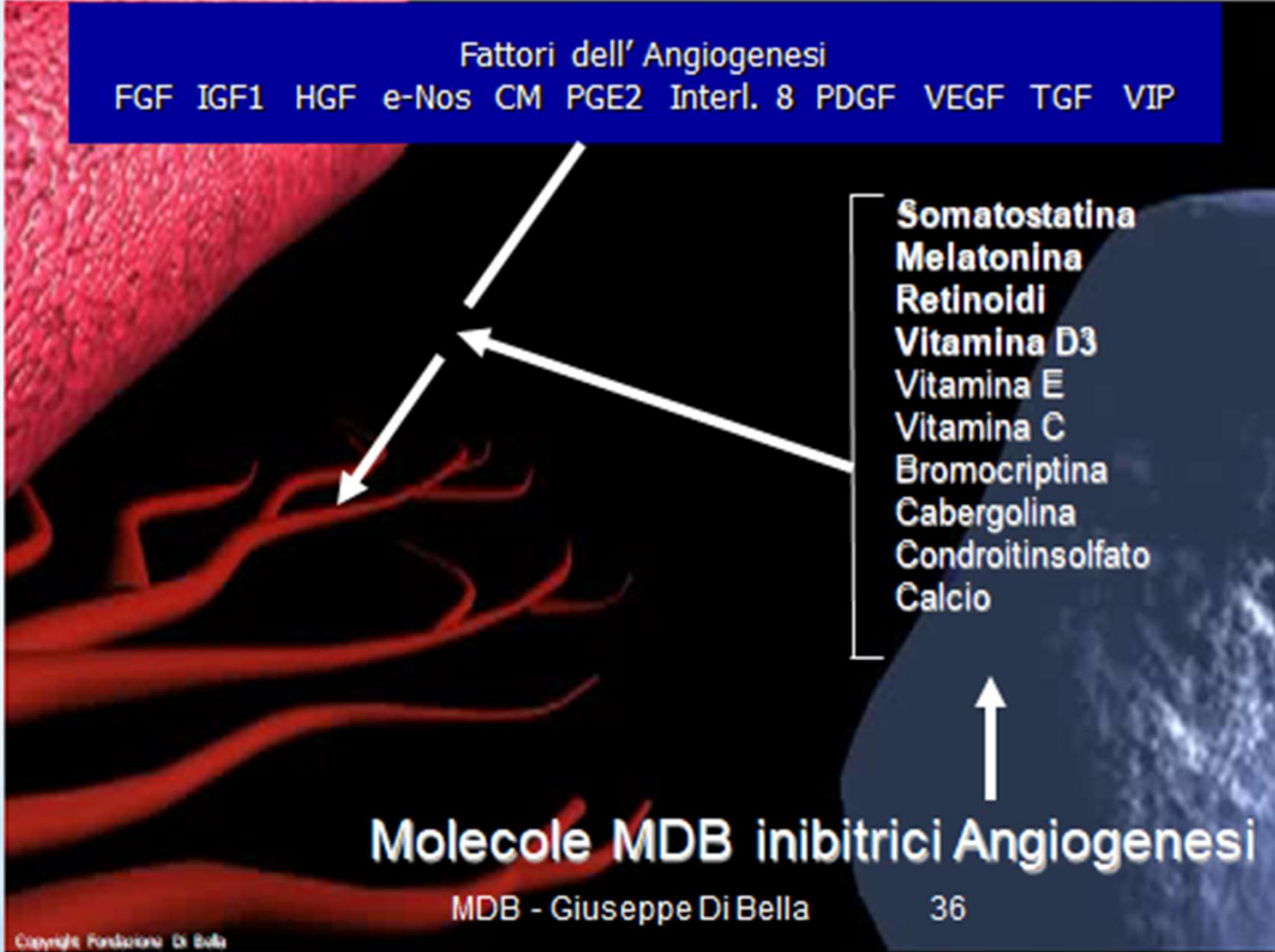


The inhibition of angiogenesis induced by SST, cabergoline, and bromocriptine is synergistically enhanced by MLT, retinoids, vit. D3, E, C. The same differentiating and apoptotic molecules (melatonin, retinoids, vitamins C, D3, and E) combined with minimal doses of chemotherapy, cause a slow but progressive reduction of the neoplastic concentration, determining significative objective results, until complete remission. **MRI -CAD Stream**

tumor mass: 6,3x3,6x3,9 cm.

in 7 months: 53% reduction Ø, and 91% volume.





Risultati della ricerca nelle banche dati medico-scientifiche (PubMed) al 18/11/2022 - numero di pubblicazioni sulle proprietà sia antinfettive che antitumorali per ogni componente del Metodo Di Bella

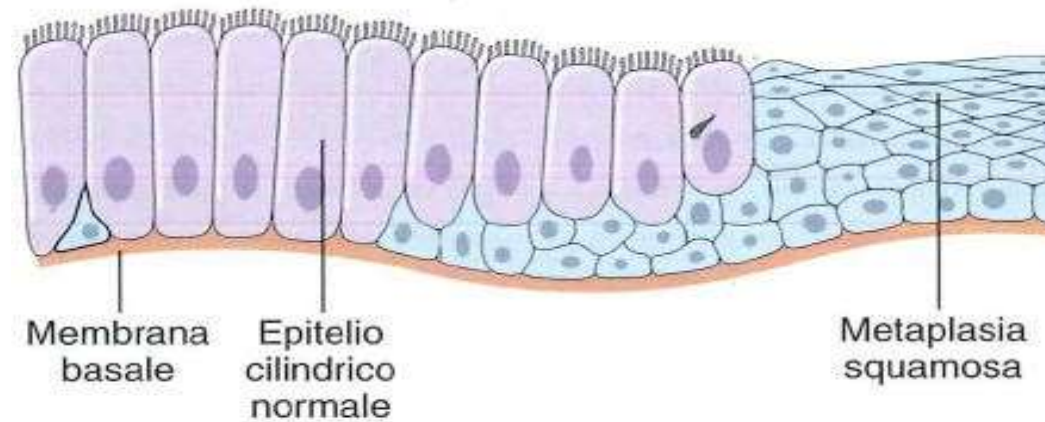
| | PROPRIETA' ANTIINFETTIVE | PROPRIETA' ANTITUMORALI |
|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| RETINOIDI | 5,769 results | 18,224 results |
| VITAMINA E | 3,421 results | 6,140 results |
| VITAMINA D | 3,431 results | 13,316 results |
| VITAMINA C | 7,374 results | 6,873 results |
| MELATONINA MDB | 1,177 results | 3,177 results |
| BETAGLUCANI | 2,448 results | 1,448 results |
| LISOZIMA | 24,879 results | 2,824 results |
| LATTOFERRINA | 6,903 results | 1,054 results |
| ALFALATTOALBUMINA | 462 results | 279 results |
| SULFORAFANO | 235 results | 1,283 results |
| QUERCITINA | 3,027 results | 4,048 results |
| CLOROCHINA | 23,753 results | 3,188 results |

SISTEMA IMMUNITARIO: INNATO E ADATTATIVO

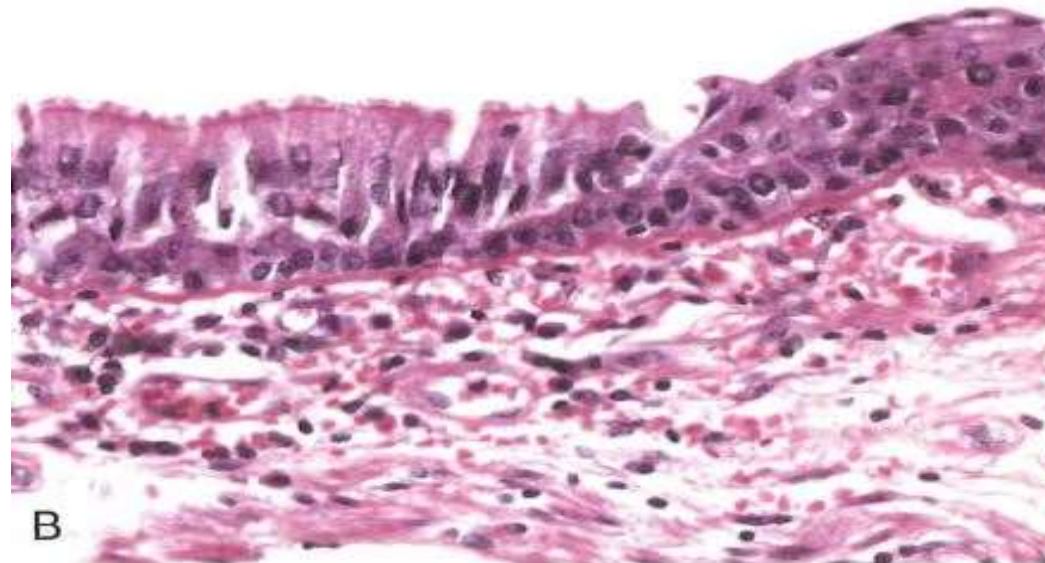
| IMMUNITA' INNATA Interviene immediatamente, non- specifica sui singoli germi | IMMUNITA' ADATTIVA |
|--|--|
| BARRIERE FISICHE | UMORALE |
| Epiteli tegumentali (cute) | Anticorpi – immunoglobuline prodotte dai linfociti B, intervengono sui germi extra-cellulari |
| Epiteli respiratori - digestivi- urogenitali | Linfociti T (per germi intracellulari) attivano cellule citotossiche e macrofagiche |
| BARRIERE CHIMICHE | |
| Cellulari (corpuscolate): monociti, macrofagi, neutrofili, linfociti NK | |
| Umorali (molecole circolanti nel sangue): | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Citochine: interferoni, interleuchine, chemochine • Complemento | |

Barriere fisiche

Cutanea-epiteliale



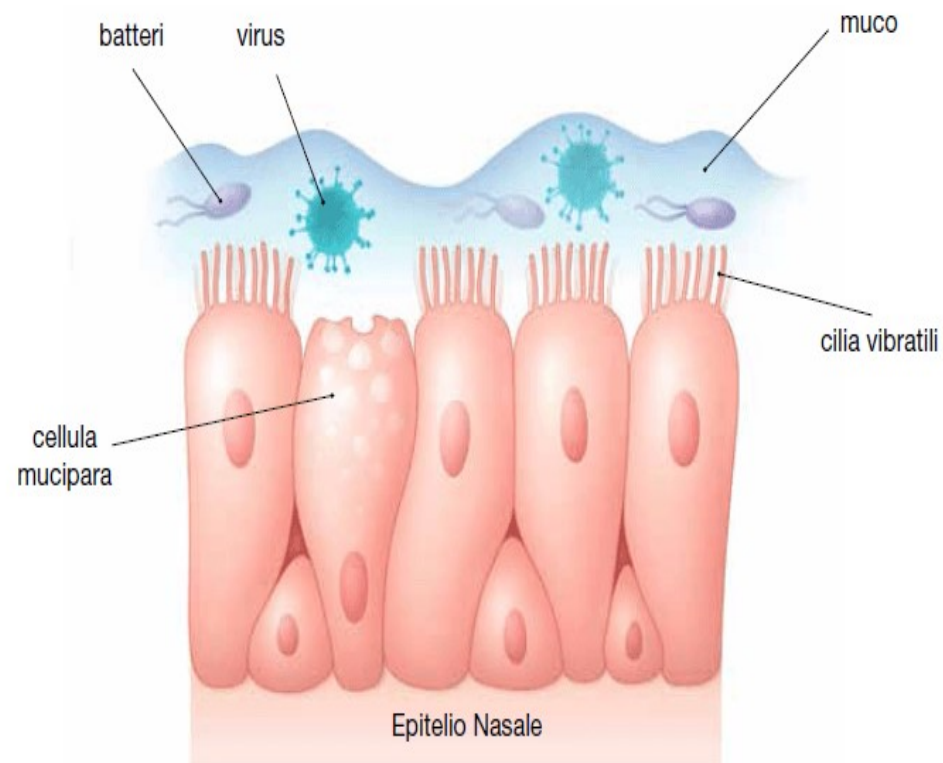
A



B

Prima linea di difesa delle vie respiratorie

La mucosa nasale è la prima linea di difesa del naso

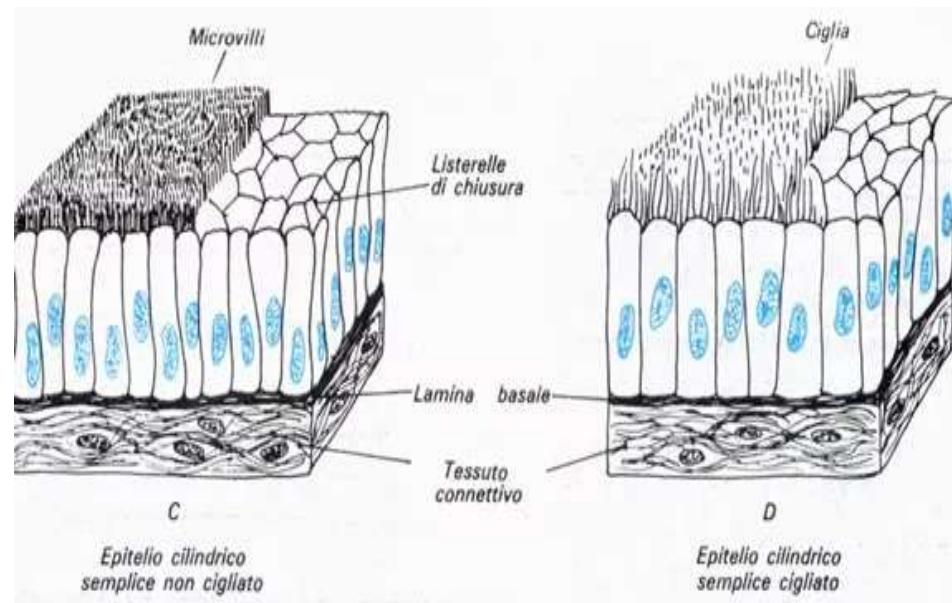


Il muco intrappola sulla superficie della mucosa le sostanze nocive (virus, batteri, polvere, polline, etc) e le ciglia vibratili spostano il muco verso la faringe per eliminarlo.

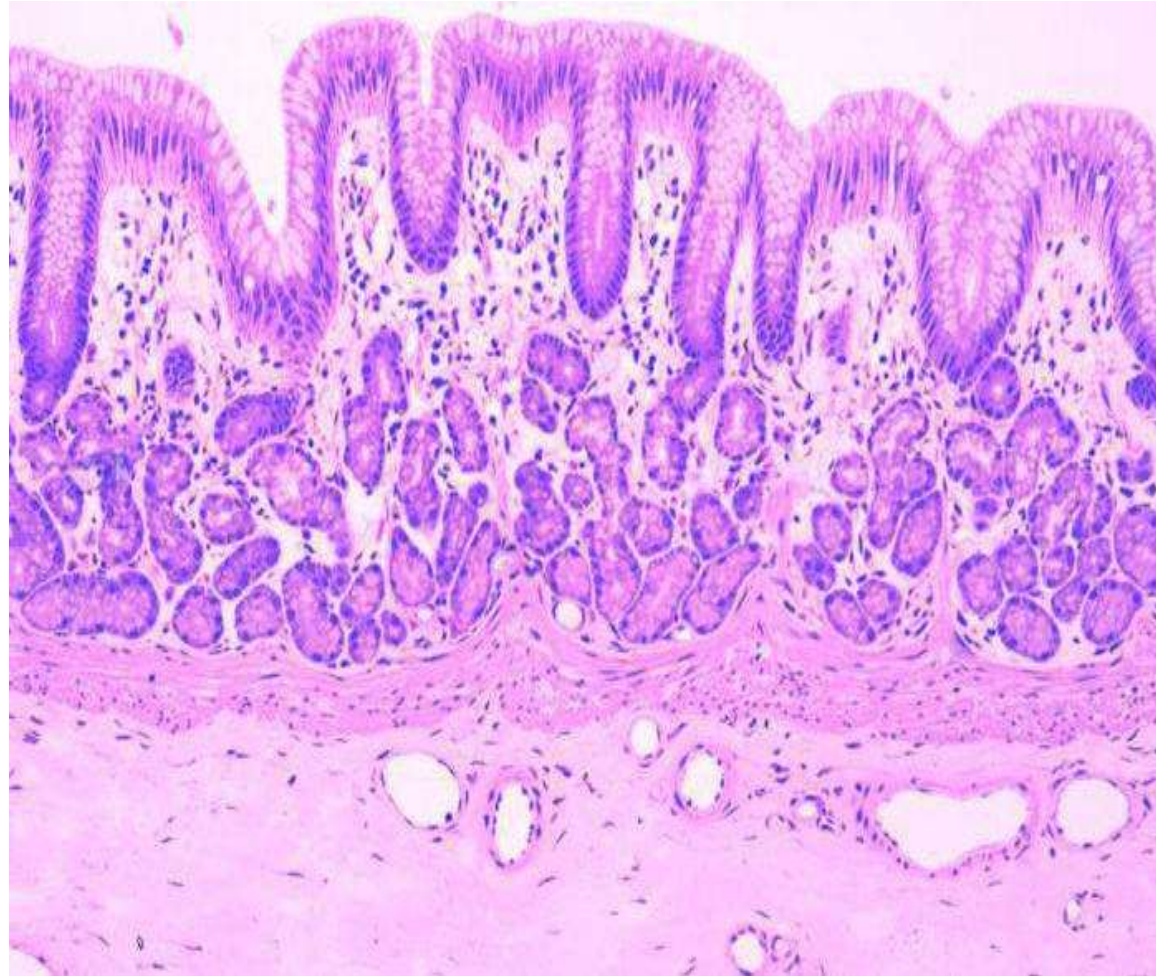
Barriere fisiche antiinfettive degli epitelii aero-digestivi superiori



Epiteli intestinali: semplice e ciliato

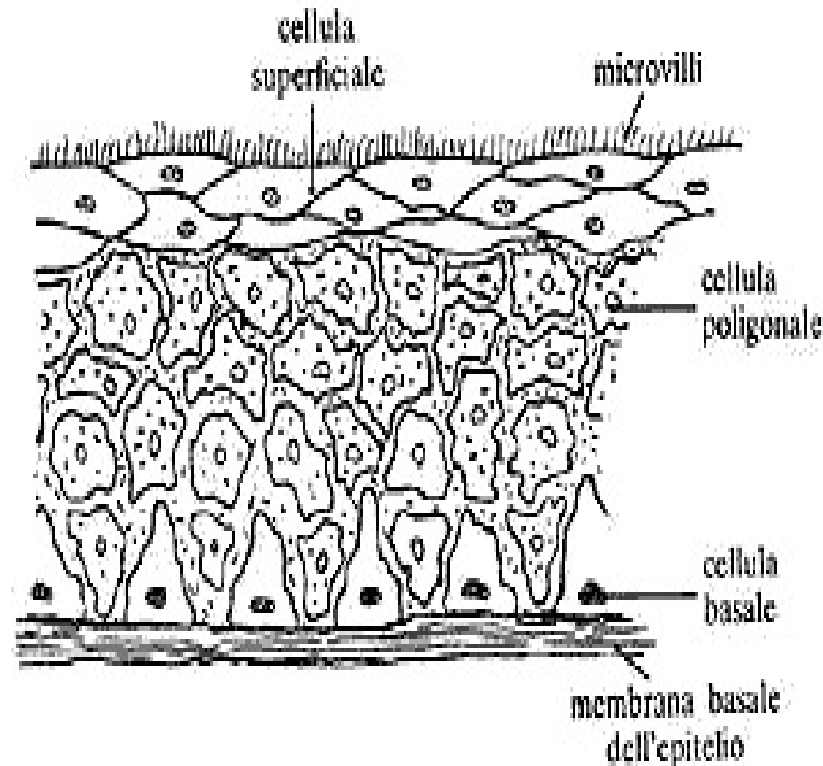


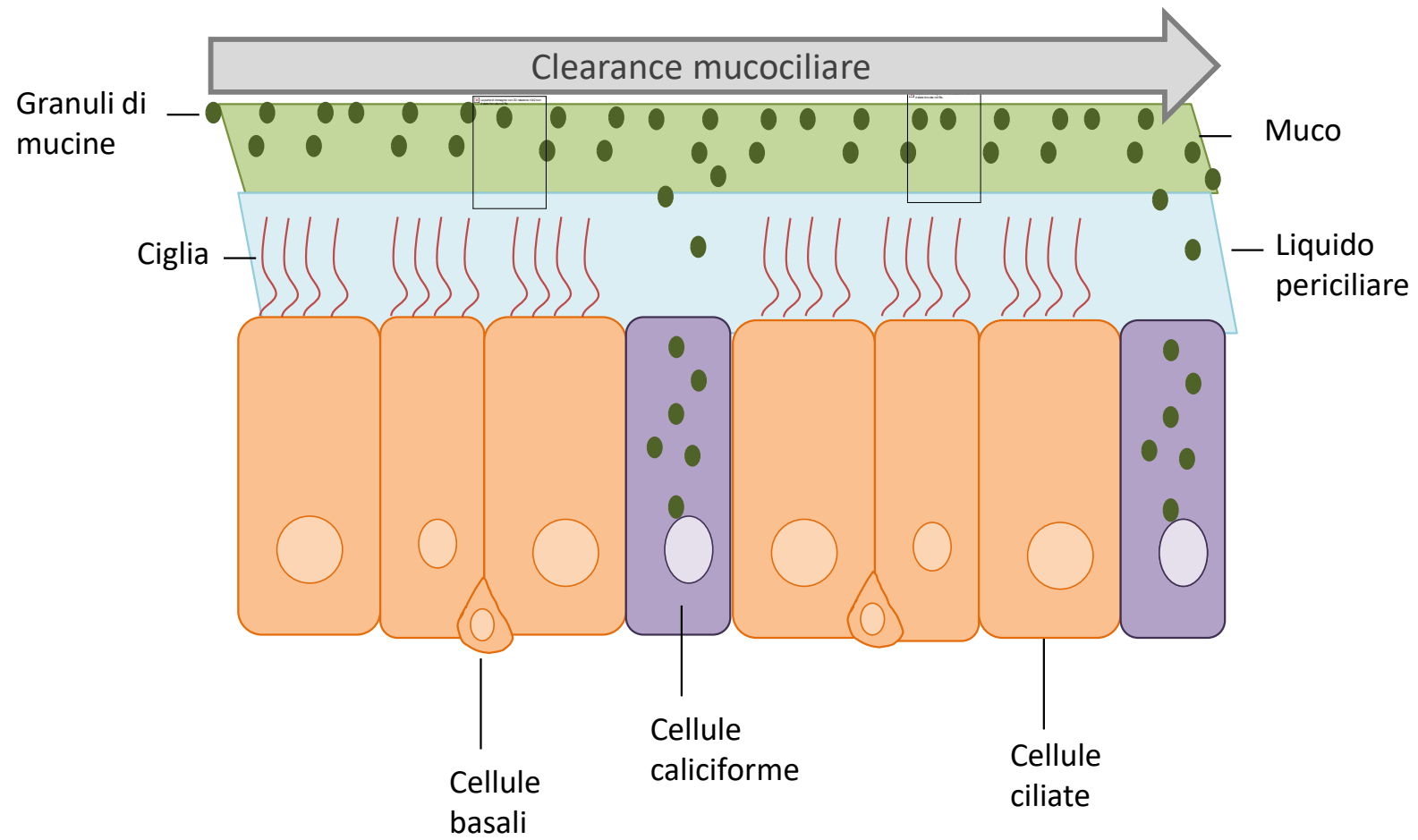
Epitelio intestinale ghiandolare esocrino

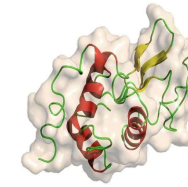
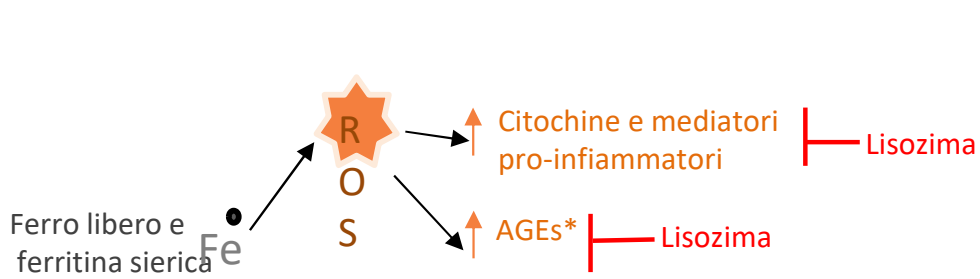


Epitelio congiuntivale (occhio)

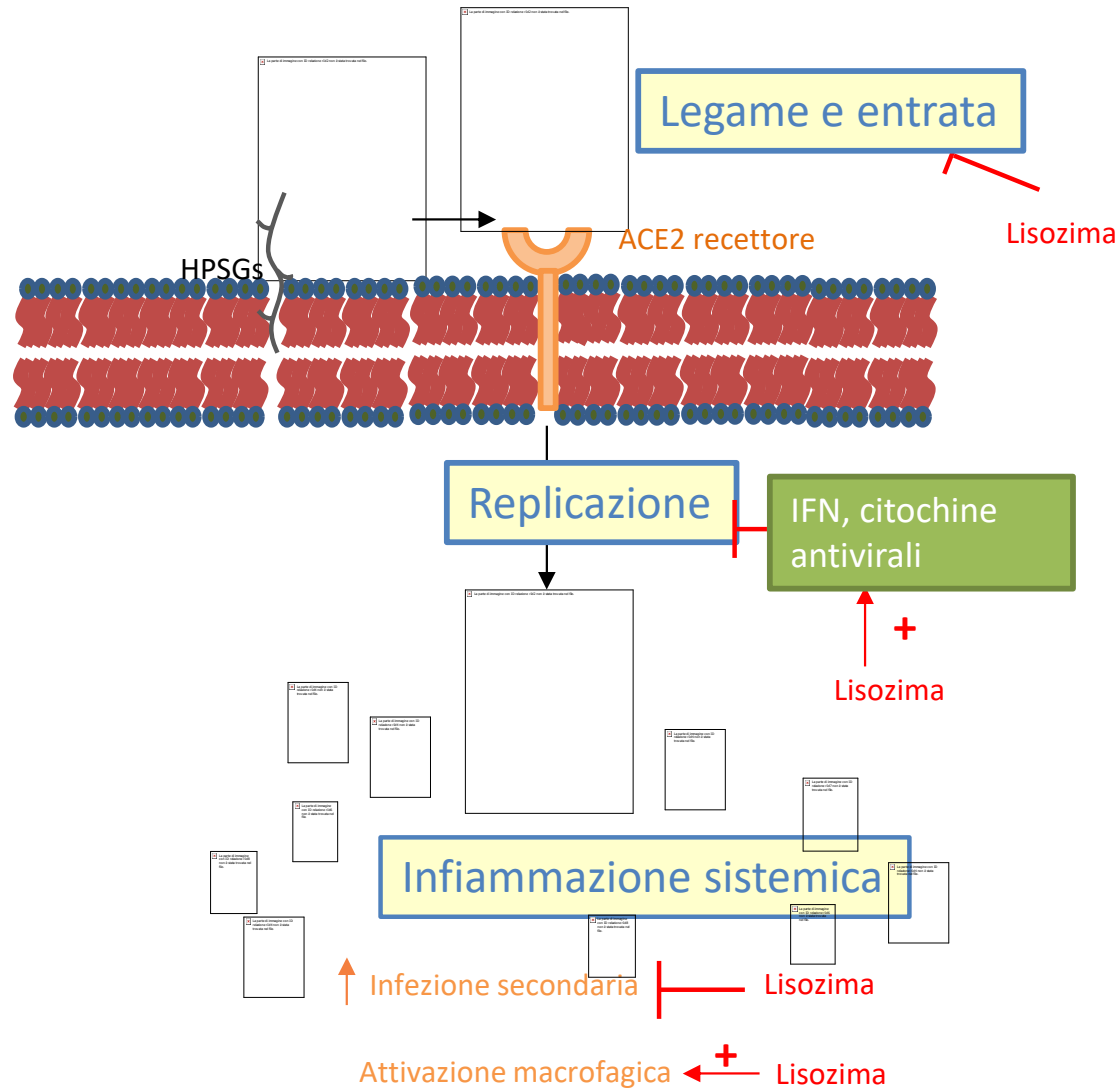
La tonaca congiuntivale è costituita da cellule epiteliali ([epitelio colonnare](#) e [squamoso](#)), disposte in 2-5 strati, e stroma ([tessuto connettivo](#)).
È presente un sistema ghiandolare, formato prevalentemente da cellule caliciformi che contengono granuli di mucina e provvedono alla produzione dello strato [mucoso](#) della pellicola lacrimale.





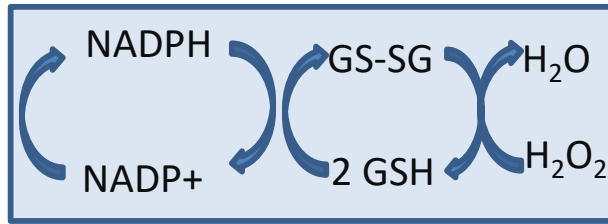


Lisozima

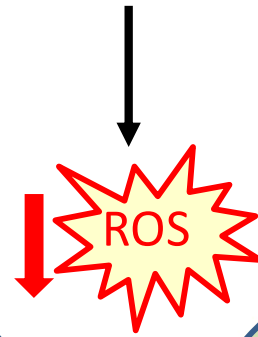


AGEs*: prodotti finali glicazione avanzata
 HPSGs*: eparan sulfato proteoglicano
 RAS*: sistema renina-angiotensina

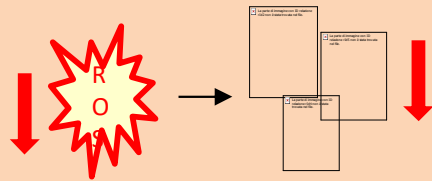
Glutathione ridotto (GSH)



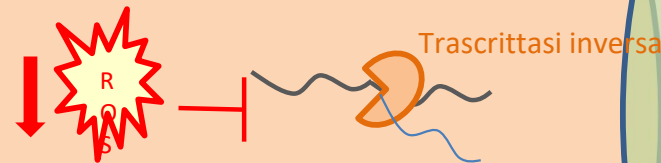
(GSH)



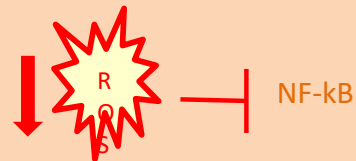
Azione antinfettiva



1) Inibizione replicazione virale per ambiente ostile a sintesi proteica

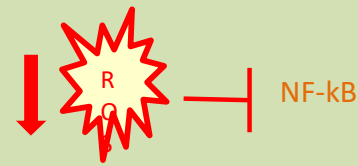


2) Blocco della trascrittasi inversa virale



3) Blocco fattore trascrizione infiammatorio-oncogenico

Azione antitumorale

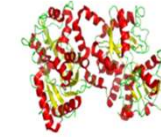
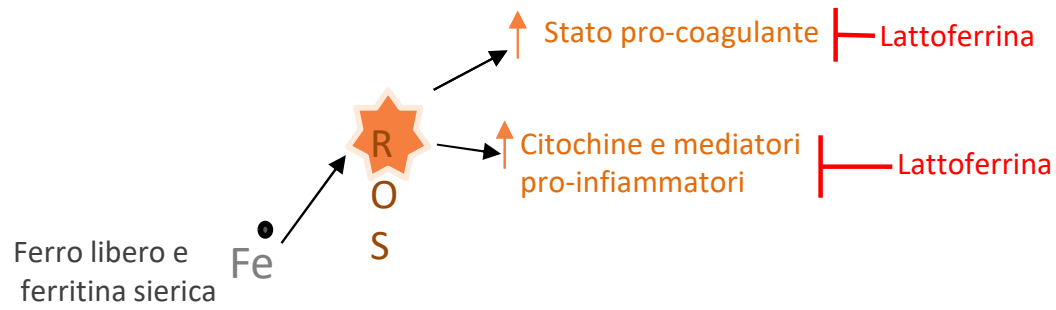


1) Blocco fattore trascrizione infiammatorio-oncogenico

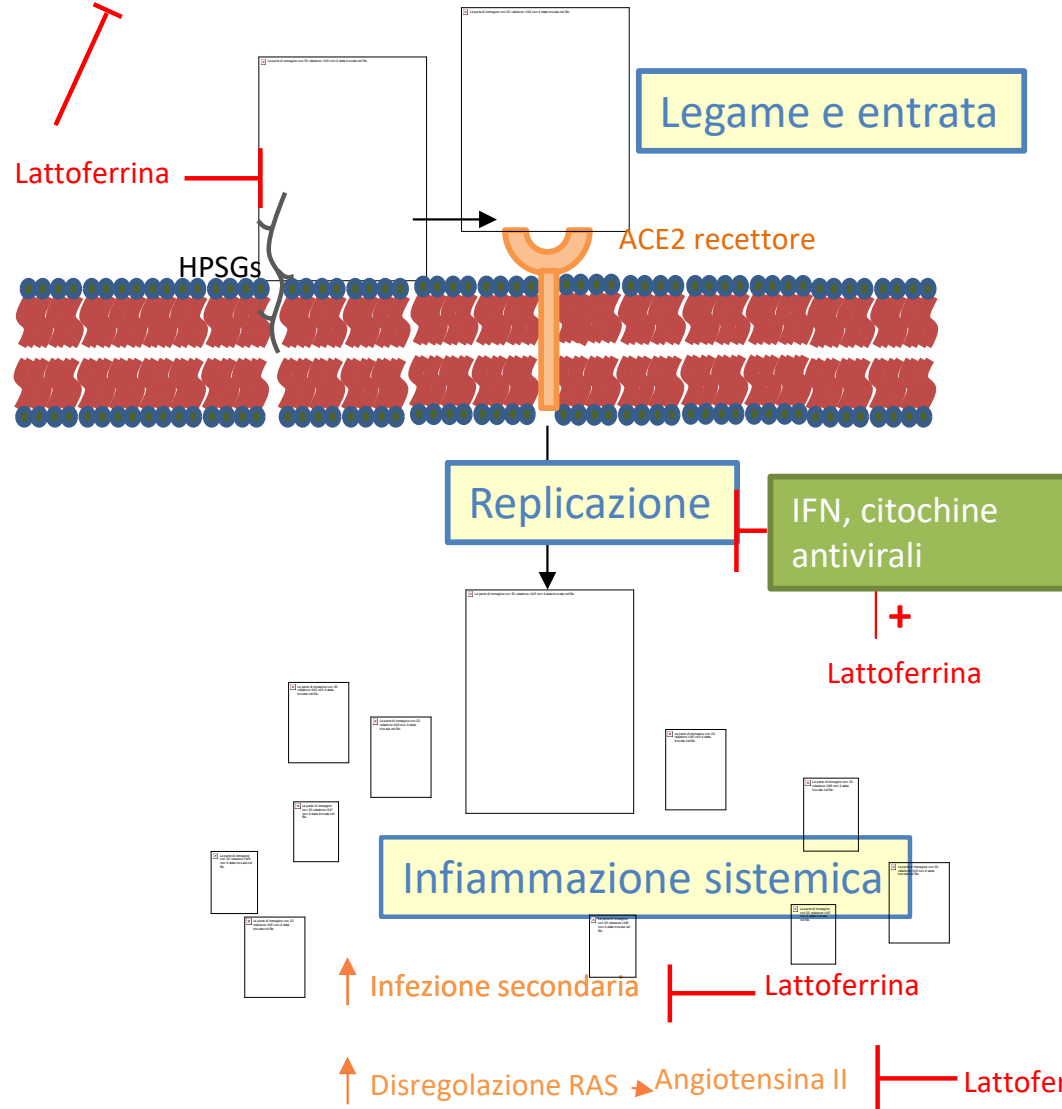
Immunomodulatore

↑ Neutrofili

↑ Cellule Natural Killer



Lattoferrina



AGEs*: prodotti finali glicazione avanzata
 HPSGs*: eparan sulfato proteoglicano
 RAS*: sistema renina-angiotensina

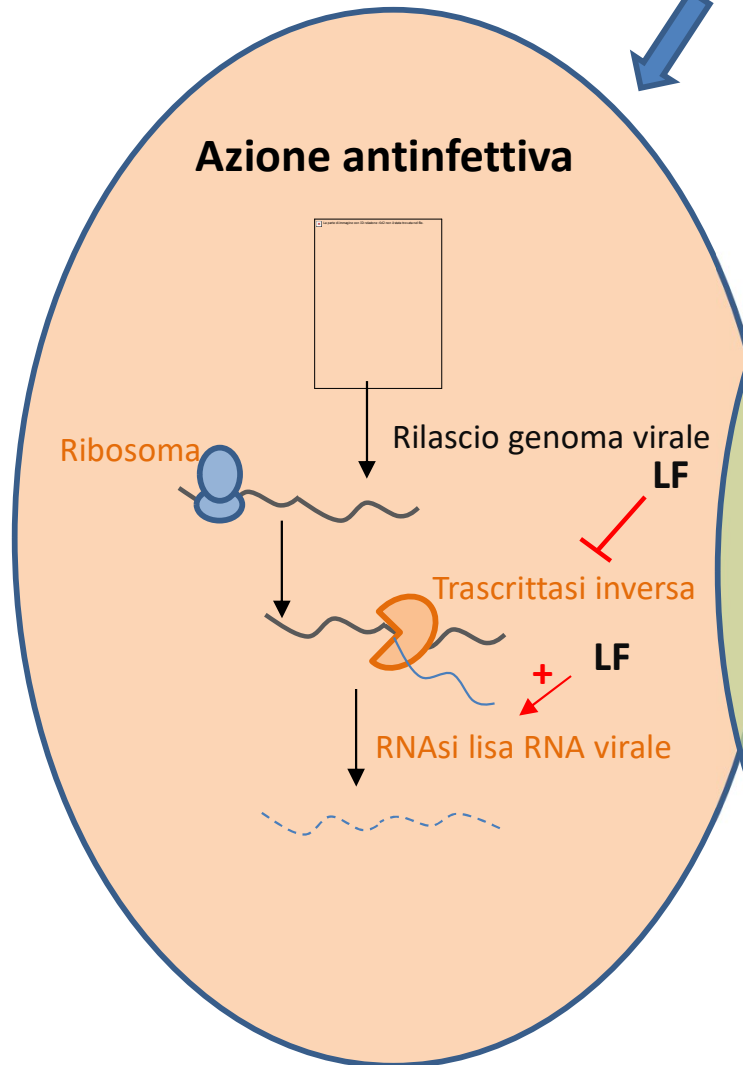
β -lattoferrina
 γ -lattoferrina



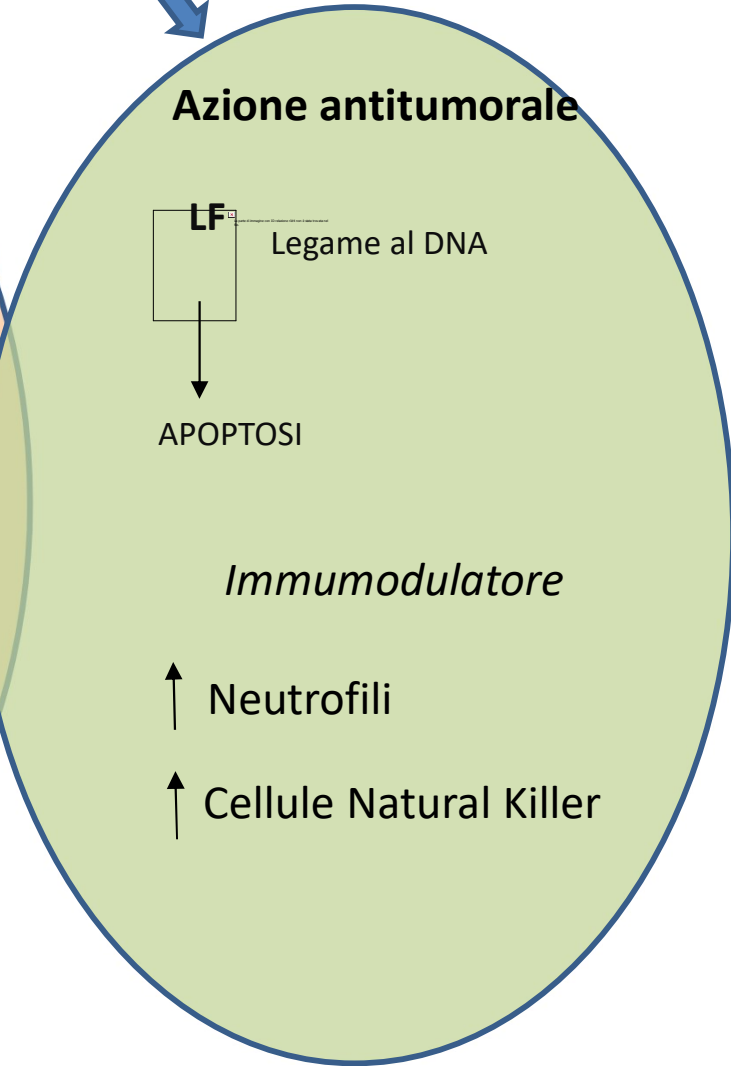
Attivazione ribonucleasi



Azione antifettiva



Azione antitumorale





GRAZIE PER L'ATTENZIONE