



Live Webinar

IL GH AUTOCRINO E IPOFISARIO, NODO CRITICO NEL CIRCUITO TUMORALE E OBIETTIVO STRATEGICO NELLA TERAPIA DEL CANCRO: EVIDENZE SCIENTIFICHE E CONFERME CLINICHE.

09.00 - 09.15 - Presentazione del Webinar, ringraziamento e saluto ai partecipanti

Dott. Michele Tondo

09.15 - 12.30 - Il GH autocrino e ipofisario nodo critico nel circuito tumorale e obiettivo strategico nella terapia del cancro: evidenze scientifiche e conferme cliniche
- Dicotomia tra GH ipofisario e autocrino:

Il GH ipofisario è distribuito attraverso il sangue in tutto il corpo con effetti endocrini, funzionando come un ormone classico.

Declina fisiologicamente con l'età e con la somatopausa.

• Concentrazione, nel microambiente tumorale

• Espressione e affinità recettoriale

• Frequenza dei tumori in base all'età

Il GH autocrino è prodotto in un'ampia varietà di tumori.

Cresce con l'età per il concorso di fattori sia intrinseci che estrinseci e ambientali, che interagendo inducono un disordine epigenetico e il sovvertimento dell'equilibrio biologico.

• Concentrazione nel microambiente tumorale

• Affinità ed espressione recettoriale

• Frequenza dei tumori in base all'età

Mecanismi mitogeni del GH, categorie di processi tumorali attivati e modulati dal GH:

1. Attivazione di fattori mitogeni (proliferazione)

2. Sopravvivenza cellulare e resistenza all'apoptosi

3. Potenziale replicativo illimitato

4. Angiogenesi

5. Insensibilità ai segnali anti-crescita

6. EMT, invasione tumorale e metastasi

Il GH può indurre l'espansione, la sopravvivenza e diffusione del tumore:

• Attivando geni oncogeni

• Silenziando geni oncosoppressori

1. Attivazione dell'espressione e attività di fattori di crescita mitogeni GH-correlati:

EGF (Epidermal Growth Factor): stimola la proliferazione cellulare tramite il recettore EGR.

- GH ne amplifica l'espressione o la sensibilità cellulare.

IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1): è il principale effettore del GH.

- Attiva le vie PI3K/AKT e MAPK → proliferazione, sopravvivenza, crescita tumorale

- Molti tumori hanno up-regolazione dell'asse GH/IGF-1.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): favorisce angiogenesi e

proliferazione endoteliale.

- GH ne stimola la trascrizione con aumento della velocità di divisione cellulare e

crescita tumorale.

FGF (Fibroblast Growth Factor): esercita proprietà mitogene attivando recettori tirosin-chinasi, con un documentato ruolo nella patogenesi di diversi tipi di tumore. Studi recenti lo hanno individuato come bersaglio terapeutico per il cancro.

2. Sopravvivenza cellulare

Il GH aumenta la capacità delle cellule tumorali di resistere allo stress e sfuggire alla morte cellulare programmata.

TF1 e 3- Coinvolti nella sopravvivenza e proliferazione - Il GH ne aumenta l'espressione. HOXA1- Oncogene che promuove la crescita e blocca l'apoptosi.

JAK/STAT - Via tipicamente attivata dal GH (recettore GH → JAK2 → STAT5)- STAT5 aumenta geni anti- apoptotici.

Bcl-2- Potente anti-apoptotico- GH può aumentarne l'espressione.

CHOP (GADD153)- Regolatore del distress cellulare- Il GH può ridurre l'attività (CHOP normalmente favorisce apoptosi).

SOD e Catalasi - Enzimi antiossidanti - GH aumenta la detossificazione dai ROS →

maggiore sopravvivenza tumorale.

PTGF-β (TGF-β) - Ha ruoli complessi, può favorire invasione e sopravvivenza tumorale →

cellule più resistenti allo stress ossidativo, ai danni al DNA e ai farmaci.

3. Potenziale replicativo illimitato

hTERT - Subunità catalitica della telomerasi - Mantiene i telomeri → cellula acquisisce "immortalità replicativa" - GH/IGF-1 possono attivare hTERT tramite STAT5, ERK. Effetto:

le cellule tumorali non entrano in senescenza.

4. Angiogenesi

La formazione di nuovi vasi sanguigni è essenziale per nutrire il tumore.

TF1 e 3- Svolgono un ruolo anche nell'angiogenesi

VEGF - Principale fattore angiogenico - Attivato dal GH

IGF-1- Cooperatore nell'attivazione del VEGF

Tsp1 (Thrombospondin-1)

- ANTI-angiogenico

- Il GH può ridurlo → favorisce la neovascolarizzazione → Effetto: il tumore riceve ossigeno e nutrienti per crescere e metastasizzare.

5. Insensibilità ai segnali anti-crescita

Il GH favorisce la perdita di risposta ai segnali che normalmente impediscono la proliferazione incontrollata.

TF1 e 3- Modulano la resistenza ai segnali anti-mitogeni

HOXA1- Oncogene che inibisce pathways anti-crescita

MAPK pathway - Via proliferativa frequentemente sovra-attivata da GH. Effetto: la cellula ignora i "freni" fisiologici.

6. EMT, invasione tumorale e metastasi

EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition): Il GH favorisce la transizione epitelio-mesenchimale, aumentando la mobilità e invasività.

Fattori coinvolti:

-TF1 e 3 - promuovono EMT

-MMP2 e MMP9 - metalloproteasi che degradano la matrice extracellulare

-Fibronectina e Vimentina - marker mesenchimali

-β-catenina - attivata in EMT e via Wnt

-TIMP-1 - regola MMP, ma in certi tumori promuove metastasi

-Occludina - proteina delle tight junction, ridotta durante EMT

Effetto finale: le cellule acquisiscono proprietà metastatiche.

Il GH, attraverso il suo recettore (GHR), attiva le vie:

JAK2/STAT5: È la via più diretta per la trascrizione genica.

• Meccanismo: JAK2 fosforila se stessa e il recettore GHR, creando siti di legame per le proteine STAT5. Una volta legate, le STAT5 vengono fosforilate, si staccano, formano coppie (dimeri) e migrano nel nucleo.

• Funzione: Attiva direttamente la trascrizione del gene IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1). È la responsabile principale dell'accrescimento osseo e tissutale.

MAPK/ERK: Questa via trasmette il segnale dalla membrana al nucleo attraverso una cascata di fosforilazioni.

• Meccanismo: JAK2 attiva proteine adattatrici (come SHC e Grb2) che attivano la proteina Ras. Ras attiva Raf, che attiva MEK, che infine attiva ERK.

• Funzione: Regola la proliferazione e la differenziazione cellulare. È il segnale che dice alle cellule di dividersi e specializzarsi.

PI3K/AKT: Questa via è fondamentale per gli effetti metabolici del GH, simili in parte a quelli dell'insulina.

• Meccanismo: L'attivazione di JAK2 richiama la PI3K (Fosfatidilinositol 3-chinasi). Questa produce messaggeri lipidici che attivano la chinasi AKT.

• Funzione: Promuove la sopravvivenza cellulare (inibendo l'apoptosi), la sintesi proteica e il trasporto del glucosio. È la via che protegge i tessuti dal catabolismo.

Src family kinases: Le chinasi della famiglia Src sono proteine non recettoriali che collaborano con JAK2.

• Meccanismo: Src viene reclutata dal complesso GHR/JAK2. Può potenziare le altre vie (come MAPK) o agire in modo indipendente.

• Funzione: Regola il riarrangiamento del citoscheletro, l'adesione cellulare e la mobilità. È importante per come le cellule rispondono fisicamente allo stimolo della crescita nel loro microambiente.

Queste vie modulano un gran numero di geni coinvolti in:

• sopravvivenza

• proliferazione

• angiogenesi

• EMT

• invasione

• immortalità

• resistenza ai segnali anti-crescita

Dott. Giuseppe Di Bella

12.30 - 13.00 - Conclusioni, discussione e risposta alle domande. Test ECM

Dott. Giuseppe Di Bella, Dott. Michele Tondo

07
MARZO
2026



WWW.MOTUSANIMIFAD.COM

MOTUS ANIMI
SEGRETARIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM

VIA S. TRINCHESE, 95/A - LECCE

TEL 0832/521300 - CELL 393/9774942

info@motusanimi.com

COME ISCRIVERSI?

- Andare sul sito:
ISCRIZIONI ESCLUSIVAMENTE PER PROFESSIONISTI SANITARI CON CREDITI ECM: www.motusanimi.it/iscrizione-online
ISCRIZIONI PER EDITORI, PAZIENTI NON PROFESSIONISTI SANITARI: <https://forms.gle/FgFz8rtj54Ltyukn8>
- Selezionare nel menu a tendina il titolo dell'evento
- Inserire i propri dati
- Cliccare su **Registrarmi ed iscrivermi**

ISCRIZIONE ONLINE:



SCAN ME



FONDAZIONE GIUSEPPE DI BELLA

Live Webinar

IL GH AUTOCRINO E IPOFISARIO, NODO CRITICO NEL CIRCUITO TUMORALE E OBIETTIVO STRATEGICO NELLA TERAPIA DEL CANCRO: EVIDENZE SCIENTIFICHE E CONFERME CLINICHE.

RAZIONALE SCIENTIFICO

Per queste documentate proprietà mitogene il GH può attivare una pleiotropia di eventi causali dell'insorgenza e progressione del cancro a livello locale e sistemico come confermato nel corso degli ultimi 70 anni da una quantità di studi epidemiologici, sperimentali e clinici. Una ricerca su www.pubmed.gov effettuata il 20 gennaio 2026, digitando "somatostatin or octreotide in cancer therapy" dà 39,617 results a conferma sia delle proprietà cancerogene del GH che dell'evidente ruolo terapeutico antitumorale, del suo inibitore fisiologico, la somatostatina. Il GH è pertanto identificato come obiettivo terapeutico nella terapia del cancro, a media e tardiva conferma di quanto anticipato e pubblicato dal Prof Luigi Di Bella oltre 40 anni fa. Sono noti e documentati i citati e numerosi meccanismi molecolari proliferativi mitogeni che pongono il GH come nodo critico nel circuito tumorale confermando la razionalità della sua inibizione mediante somatostatina con benefici in un'elevata percentuale di prognosi oncologiche. Una revisione della letteratura sulla relazione tra l'espressione di GH e del suo recettore GHR nei tessuti tumorali rispetto a quelli sani, ha confermato il riscontro costante della sovraespressione di GH e GHR nei tessuti tumorali rispetto ai sani. È emerso chiaramente anche il rapporto dose dipendente tra espressione di GHR e proprietà proliferative e invasive dei tumori. Più è alta l'espressione recettoriale del GH, maggiore è l'aggressività e la capacità proliferativa della neoplasia. In più di mille casi pubblicati in vari studi clinici, osservazionali e retrospettivi che hanno indagato tumori cervicofacciali, malattie linfoproliferative, cancro al seno, cancro alla prostata, cancro polmonare non a piccole cellule, neuroblastomi, cancro esofageo, glioblastomi e sarcomi, inibendo il GH con la somatostatina, si è riscontrato costantemente un miglioramento della risposta oggettiva, della qualità della vita e della sopravvivenza, rispetto ai protocolli oncologici convenzionali. Il GH secreto dall'ipofisi anteriore è distribuito attraverso il sangue in tutto il corpo con effetti endocrini, funziona come un ormone classico. Il GH autocrino è invece espresso nei tessuti extrapituitari in un'alta percentuale di tumori, tra cui il seno, l'endometrio, il fegato, la prostata, il colon, ecc., promuovendone la proliferazione, l'angiogenesi, le metastasi, la resistenza alla terapia, la sopravvivenza, la transizione epitelio-mesenchimale, la motilità, l'invasione, la transizione staminale cancerosa. Analizzando il ruolo dell'ormone della crescita (GH), sia pituitario, che autocrino-paracrina alla luce delle più recenti revisioni, emerge la necessità di non considerarlo più solo come un ormone sistemico, ma un nodo critico nel circuito biologico tumorale. La distinzione fondamentale risiede nella dicotomia tra la secrezione ipofisaria di GH che declina fisiologicamente con l'età, e la produzione autocrina/paracrina, che invece viene attivata progressivamente con l'età per il concorso di fattori sia intrinseci che estrinseci ambientali, che interagiscono inducendo un disordine epigenetico e il sovvertimento dell'equilibrio biologico. Questo dualismo risolve l'apparente paradosso epidemiologico per cui meno del 2% dei decessi per cancro avviene nella fascia di età inferiore ai 50 anni, e l'incidenza di oltre il 90% di neoplasie si verifica sopra i 50 anni, in coincidenza con il calo del GH ipofisario e la concomitante somatopausa. E' pertanto evidente che non è il GH pituitario circolante a causare la cancerogenesi nell'anziano, bensì quello autocrino localmente prodotto.

Una rilevante quantità di ricerche negli ultimi 70 anni ha accertato che l'asse proliferativo GH - PRL - IGF1 con altri fattori di crescita GH correlati tra cui VEGF, EGF, FGF, ha ruoli interattivi e sinergici nell'insorgenza e progressione del cancro, tra cui la promozione dell'oncogenesi anche mediante l'incremento di mutazioni, con riduzione dei meccanismi di riparazione mutazionale, conseguente instabilità genomica, disordine epigenetico, e attivazione di un dinamismo molecolare di eventi mitogeni. L'asse proliferativo GH-PRL-GF induce pertanto con molteplici meccanismi la resistenza alle terapie oncologiche, come confermato da numerose revisioni, tra cui: Cohen et al. 2000, Chhabra et al. 2011, Perry et al. 2017, Simpson et al. 2017, Basu & Kopchick 2019, Di Bella G et al. 2018. Il GH autocrino, diversamente da quello pituitario è prodotto nei tessuti tumorali in alte concentrazioni e in stretta contiguità al rispettivo recettore nella cellula che lo produce, agendo da fattore di crescita cellulare nel TME. Attiva i GHR sia di membrana, che quelli intracellulari più facilmente accessibili rispetto al GH pituitario perché il GH autocrino è costituito da isoforme sub-monomeriche. L'individuazione di mRNA di GH, GHR, GHRH e recentemente anche della PRL nelle linee cellulari neoplastiche, ha confermato il coinvolgimento del GH-PRL autocrini nella tumorigenesi. La produzione del GH è attivata dai recettori GHRH e inibita dalla somatostatina. L'impiego della somatostatina non va pertanto limitato alla sua espressione recettoriale nelle cellule neoplastiche, accertata comunque in un'alta percentuale di fenotipi neoplastici non neuroendocrini, e sempre nei vasi peritumoriali. Evidenze scientifiche numerose e crescenti identificano pertanto l'asse GH-PRL-GF correlati come bersaglio oncologico primario e conseguentemente certificano l'impiego in funzione antitumorale del suo antidoto fisiologico, la somatostatina, indipendentemente dalla sua espressione recettoriale nelle cellule neoplastiche. Anche in assenza di localizzazioni di recettori della somatostatina (SSTR) nelle membrane citoplasmatiche, questi sono stati regolarmente accertati nei vasi peritumoriali come documentato nelle diverse varietà del sarcoma di Kaposi, in cui è stata verificata la totale assenza di SSTR di membrana e una risposta obiettiva rapida e completa alla SST per l'elevata espressione di SSTR nei vasi peritumoriali. L'impiego della somatostatina può essere associato a varie terapie oncologiche di cui amplifica in assenza di tossicità le possibilità terapeutiche. L'evidenza del GH come un driver primario della cancerogenesi e bersaglio terapeutico strategico generalizzato in oncoterapia, convalida pienamente la razionalità della sua inibizione mediante la somatostatina e analoghi, per contrastare l'espansione clonale del tumore.



WWW.MOTUSANIMIFAD.COM

Obiettivo formativo: Medicine non convenzionali: valutazione dell'efficacia in ragione degli esiti e degli ambiti di complementarietà

Ore formative: 3

Costo: Gratuito

Evento ECM FSC: N. 2112 - 475325

N. Partecipanti: 500

Crediti ECM: 4,5

Categorie Accreditate: Tutte le professioni

07
MARZO
2026

MOTUS ANIMI
SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM

VIA S. TRINCHESE, 95/A - LECCE
TEL 0832/521300 - CELL 393/9774942
info@motusanimi.com

COME ISCRIVERSI?

- Andare sul sito:
ISCRIZIONI ESCLUSIVAMENTE PER PROFESSIONISTI SANITARI CON CREDITI ECM: www.motusanimi.it/iscrizione-online
ISCRIZIONI PER UDITORI, PAZIENTI NON PROFESSIONISTI SANITARI: <https://forms.gle/FgFz8Tjt54Ltyukn8>
- Selezionare nel menu a tendina il titolo dell'evento
- Inserire i propri dati
- Cliccare su **Registrarmi ed iscrivermi**

ISCRIZIONE ONLINE:



SCAN ME