

7
MARZO
2026

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

Live Webinar



FONDAZIONE GIUSEPPE DI BELLA

MOTUS **ANIMI**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA & PROVIDER ECM

**I CONCETTI CLINICO-SCIENTIFICI
OGGETTO DI QUESTA RELAZIONE
SONO DOCUMENTATI NELLE BANCHE
DATI BIOMEDICHE UFFICIALI
INTERNAZIONALI, COME PUBMED.GOV
E RESEARCHGATE.**

Fondazione Di Bella



Prof. Luigi Di Bella



MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA

- I concetti di **Medicina Basata sull'Evidenza** sono stati pubblicati dal **British Medical Journal**: Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. BMJ. 1996 Jan 13;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71. PMID: 8555924; PMCID: PMC2349778.
- Questi concetti sintetizzano un metodo clinico scientifico, etico e razionale a supporto di decisioni cliniche e sanitarie basate sulle conoscenze medico scientifiche definitivamente acquisite, documentate e pubblicate sulle banche dati biomediche (www.pubmed.gov, www.researchgate.net, ecc.)
- La **Evidence based medicine** è inscindibile dai postulati morali sull'etica medica codificati dalla [Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association](https://www.gimbe.org/pagine/986/it/dichiarazione-di-helsinki) (<https://www.gimbe.org/pagine/986/it/dichiarazione-di-helsinki>). L'Associazione Medica Mondiale (WMA) ha così elaborato e sintetizzato con la Dichiarazione di Helsinki il Codice internazionale di Etica Medica: **“La salute del mio paziente sarà la mia preoccupazione principale”, “Il medico dovrà agire solo nell'interesse del paziente quando fornisce una cura medica”.**

PROTOCOLLI ONCOLOGICI, STATO DELL'ARTE:

Dal Quotidiano Sanità: in un follow up a 7 anni, assemblando e monitorando tutti i tipi diversi di tumori, il 33% di malati oncologici muore per disturbi cardiaci e il 51% per progressione del tumore. E' accertato che un paziente su tre non muore di cancro ma a causa della tossicità dei protocolli oncologici. La sopravvivenza reale dei pazienti oncologici a 7 anni è di circa il 16%.

SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI ONCOLOGICI SENZA ASPORTAZIONE CHIRURGICA DEL TUMORE

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.

Uno studio multi-centrico condotto in Australia e negli USA su 22 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.

contribution was the sum total of the absolute numbers showing a 5-year survival benefit expressed as a percentage of the total 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.

Sperimentazione del Metodo Di Bella 1998

Gravi e numerose irregolarità che hanno destituito di ogni validità e dignità scientifica la sperimentazione ministeriale del Metodo Di Bella nel 1998.

- **Criteri di arruolamento assolutamente antitetici a quelli enunciati dal Prof Di Bella in commissione oncologica e verbalizzati. Egli aveva affermato che il suo Metodo poteva essere sperimentato, in pazienti in stadio iniziale, non chemio, né radiotrattati, in quanto queste terapie, unitamente alle condizioni critiche degli stadi terminali, avrebbero inattivato e vanificato la risposta clinica.**
- **Al contrario, furono arruolati,, pazienti chemio-radiotrattati, non più responsivi, con aspettativa di vita tra 11 giorni e 3 mesi.**
- **Il composto dei retinoidi conteneva dosaggi ampiamente inferiori a quelli richiesti e programmati.**
- **Somministrazione di farmaci scaduti a 1048 ammalati, come da verbale firmato dai marescialli dei NAS **Ciro Spiniello** e **Antonio Barrasso**.**
- **Erronea somministrazione di una sostanza cancerogena e tossica, l'acetone**
- **Somministrazione incompleta dei farmaci del MDB.**
- **Alla grande maggioranza dei pazienti non è stata somministrata la somatostatina con siringa temporizzata, vanificandone l'effetto e provocando sintomi gastroenterici.**

GRADI DI EVIDENZA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE INCROCIANDO METODICA E OBIETTIVI secondo il NCI (National Cancer Institute)

METODICA

OBIETTIVI

Massima evidenza scientifica:

1. GRUPPO DI CONTROLLO E DOPPIO CIECO SOPRAVVIVENZA

Evidenza inferiore:

**2. GRUPPO DI CONTROLLO QUALITA' DI
VITA**

Livello più basso:

**3. RACCOLTA DI CASI CLINICI DIMENSIONI
TUMORALI**

3 Seguita nella sperimentazione MDB. Questa evidenza infima è considerata assolutamente inadeguata sia come metodica che come obiettivi a dare quelle indicazioni cliniche che, contrariamente alle norme internazionali, hanno preteso di dare.

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



RANDY SCHEKMAN CONTRO I BRAND DELLA SCIENZA, premio Nobel per la medicina, il 9 dicembre 2013

In pubbliche dichiarazioni, ampiamente
riprese dall'informazione, ha confermato
e denunciato l'inquinamento del dato
clinico scientifico da parte della logica del
profitto



CONFERME SU WWW.PUBMED.GOV

La Ricerca del 03/03/2026 su
www.pubmed.gov:digitando *somatostatin
or octreotide* (analogo della somatostatina)
in cancer therapy fornisce **39,752 risultati**

DIGITANDO

GH and Cancer: 9959 Risultati



La PUBBLICAZIONE DEL NOBEL SCHALLY del 1998 «un'impressionante attività antineoplastica degli analoghi della somatostatina»

- **Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217(2):143-152.
doi:10.3181/00379727-217-44216.**

Dall'Astratt:

Nell'ultimo decennio è stata dimostrata un'impressionante attività antineoplastica degli analoghi della somatostatina in molti modelli tumorali.



PRIME PUBBLICAZIONI SUL RUOLO ONCOGENO DEL GH E ONCOSOPPRESSIVO DEL SUO ANTIDOTO BIOLOGICO: LA SOMATOSTATINA

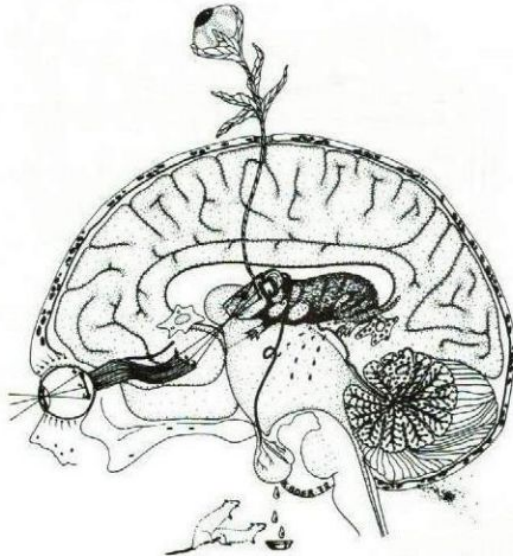
- Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. Perspectives in pineal functions. Prog Brain Res. 1979;52:475-8. doi: 10.1016/s0079-6123(08)62954-4. PMID: 549095.
- Somatostatin in cancer therapy (1981), 2° International Symposium of Somatostatin, Atene, 1-3 Giugno 1981, relazione pubblicata agli atti. L. Di Bella, et al.

1978

EPSCG newsletter
Supplement 1
Editors: P. Pevet 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. Ariens Kappers and P. Pevet
© 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 antitiblastic 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 287 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.**

GH ipofisario

- è distribuito attraverso il sangue in tutto il corpo con effetti endocrini, funzionando come un ormone classico.
- attiva il sistema proliferativo **GH** (Growth Hormone)/**IGF-I** (Insulin-like Growth Factor I) e i fattori di crescita **EGF** (fattore di crescita dell'epidermide), **VEGF** (fattore di crescita dell'endotelio vascolare), **FGF** (fattore di crescita dei fibroblasti).
- Declina fisiologicamente con l'età e con la somatopausa.
- La sua concentrazione nel microambiente tumorale è generalmente inferiore rispetto al GH autocrino.
- Ha affinità recettoriale inferiore rispetto al GH autocrino.
- La frequenza dei tumori è nettamente più elevata dopo i 50 anni e progressiva in base all'età in coincidenza col declino del GH ipofisario e incremento del GH autocrino il che conferma che nell'anziano è il GH autocrino ad attivare la proliferazione neoplastica.

GH autocrino

- Prodotto in un'ampia varietà di tumori.
- Cresce con l'età per il concorso di fattori sia intrinseci che estrinseci ambientali: da inquinamento elettromagnetico, radioattivo, chimico infettivo, che, interagendo inducono un disordine epigenetico e il sovvertimento dell'equilibrio biologico.
- Concentrazione nel microambiente tumorale elevata e nettamente superiore al GH ipofisario.
- Essendo un'isoforma più ridotta rispetto al GH ipofisario accede più facilmente ai GHR sia di membrana, che citoplasmatici e nucleari con alta affinità.

Meccanismi mitogeni del GH, categorie dei processi tumorali attivati

- Attivazione di fattori mitogeni (proliferazione)
- Sopravvivenza cellulare e resistenza all'apoptosi
- Potenziale replicativo illimitato
- Angiogenesi
- Insensibilità ai segnali anti-crescita
- EMT, invasione tumorale e metastasi
- Il GH può indurre l'espansione, la sopravvivenza e diffusione del tumore anche attivando geni oncogeni.
- Silenzia geni oncosoppressori

Attivazione dell'espressione e attività di fattori di crescita mitogeni gh dipendenti e correlati

- **EGF (Epidermal Growth Factor)** stimola la proliferazione cellulare tramite il recettore EGFR. Il GH ne amplifica l'espressione e l'affinità recettoriale
- **IGF-I (Insulin-like Growth Factor I)** è il principale effettore del GH prodotto nel fegato
 - Attiva le vie PI3K/AKT e MAPK → proliferazione, sopravvivenza, crescita tumorale
 - Molti tumori hanno sovra-regolazione dell'asse GH/IGF-I
- **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)** favorisce angiogenesi tumorale la proliferazione e disseminazione tumorale
 - 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. Attiva anche la proliferazione dei fibroblasti e pertanto l'incremento della cirrosi epatica e della fibrosi polmonare che rispondono positivamente al trattamento dell'octreotide, analogo della somatostatina

Sopravvivenza cellulare

- Il GH aumenta la capacità delle cellule tumorali di resistere allo stress e sfuggire alla morte cellulare programmata.
- **TFI e 3** (Transcription Factor) coinvolti nella sopravvivenza e proliferazione – Il GH ne aumenta l'espressione.
- **HOXA1** (Homeobox A1), oncogene che promuove la crescita e blocca l'apoptosi.
- **JAK** (Janus Kinase)/**STAT** (Signal Transducer and Activator of Transcription), via attivata dal GH (recettore GH → JAK2 → STAT5)– STAT5 aumenta geni anti-apoptotici.
- **Bcl-2** (B-cell lymphoma 2) potente anti-apoptotico– GH può aumentarne l'espressione.
- **CHOP** (C/EBP Homologous Protein)/**GADD153** (Growth Arrest and DNA Damage 153), regolatore del distress cellulare– Il GH può ridurre l'attività (CHOP normalmente favorisce apoptosi)
- **SOD** (SuperOxide Dismutase) e **Catalasi** – Enzimi antiossidanti – GH aumenta la detossificazione dai ROS → maggiore sopravvivenza tumorale
- **PTGF-β (TGF-β)** (Transforming Growth Factor beta) – Ha ruoli complessi, può favorire invasione e sopravvivenza tumorale

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

Potenziale replicativo illimitato

hTERT (telomerase reverse transcriptase)
Subunità catalitica della telomerasi –
Mantiene i telomeri → cellula acquisisce
“immortalità replicativa” – GH/IGF-I possono
attivare hTERT tramite STAT5 (Janus chinasi),
ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinase):
proteine STAT5 sono coinvolte
nella segnalazione citosolica e nella
mediazione dell'espressione di geni
specifici. l'attività aberrante di STAT5 è
strettamente collegata a un'ampia gamma
di tumori umani.

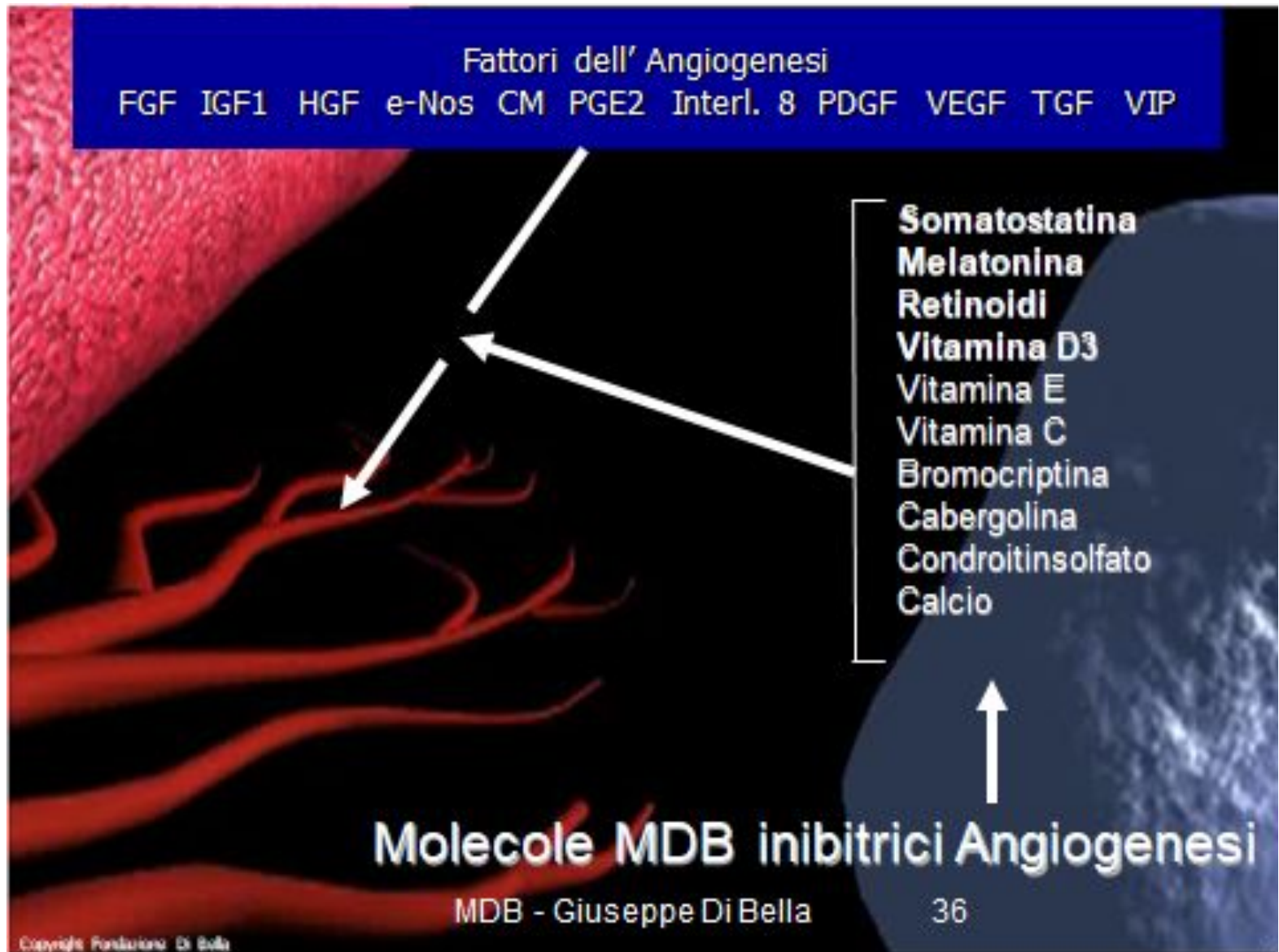
Effetto: le cellule tumorali non entrano in
senescenza

Meccanismi dell'angiogenesi attivati dal GH

- La formazione di nuovi vasi sanguigni è essenziale per nutrire il tumore.
- **TFI e 3** (Transcription Factor) Svolgono un ruolo anche nell'angiogenesi
- **VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor) – Principale fattore di crescita angiogenico – Attivato dal GH
- **IGF-I** (Insulin-like Growth Factor I) Cooperatore nell'attivazione del VEGF
- **TspI** (Thrombospondin-I)
- Il GH riduce il fattore **ANTI-angiogenico** favorendo la neovascolarizzazione

Effetto: il tumore riceve ossigeno e nutrienti per crescere e metastatizzare

FATTORI DELL'ANGIOGENESI



Insensibilità ai segnali anti-crescita

- Il GH favorisce la perdita di risposta ai segnali che normalmente impediscono la proliferazione incontrollata, attivando:
- **TFI e 3** (Transcription Factor) – Modulano la resistenza ai segnali anti-mitogeni
- **HOXA1** (Homeobox A1) – **Oncogene**, fattore di trascrizione che inibisce le vie di segnalazione anticrescita
- **MAPK** (Proteina kinasi attivante i mitogeni) – Via proliferativa frequentemente sovra-attivata da GH.

Effetto: la cellula ignora i “freni” proliferativi fisiologici

EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition) attivata da **GH** con invasione tumorale e metastasi

Fattori coinvolti:

- **TF1 e 3** (Transcription Factor) – promuovono EMT
- **MMP2 e MMP9** (metalloproteinasi della matrice) – metalloproteasi che degradano la matrice extracellulare
- **Fibronectina e Vimentina** – marker mesenchimali
- **β -catenina** – attivata in EMT e via Wnt
- **TIMP-1** (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1) – regola MMP, ma in certi tumori promuove metastasi
- **Occludina** – proteina delle tight junction, ridotta durante EMT

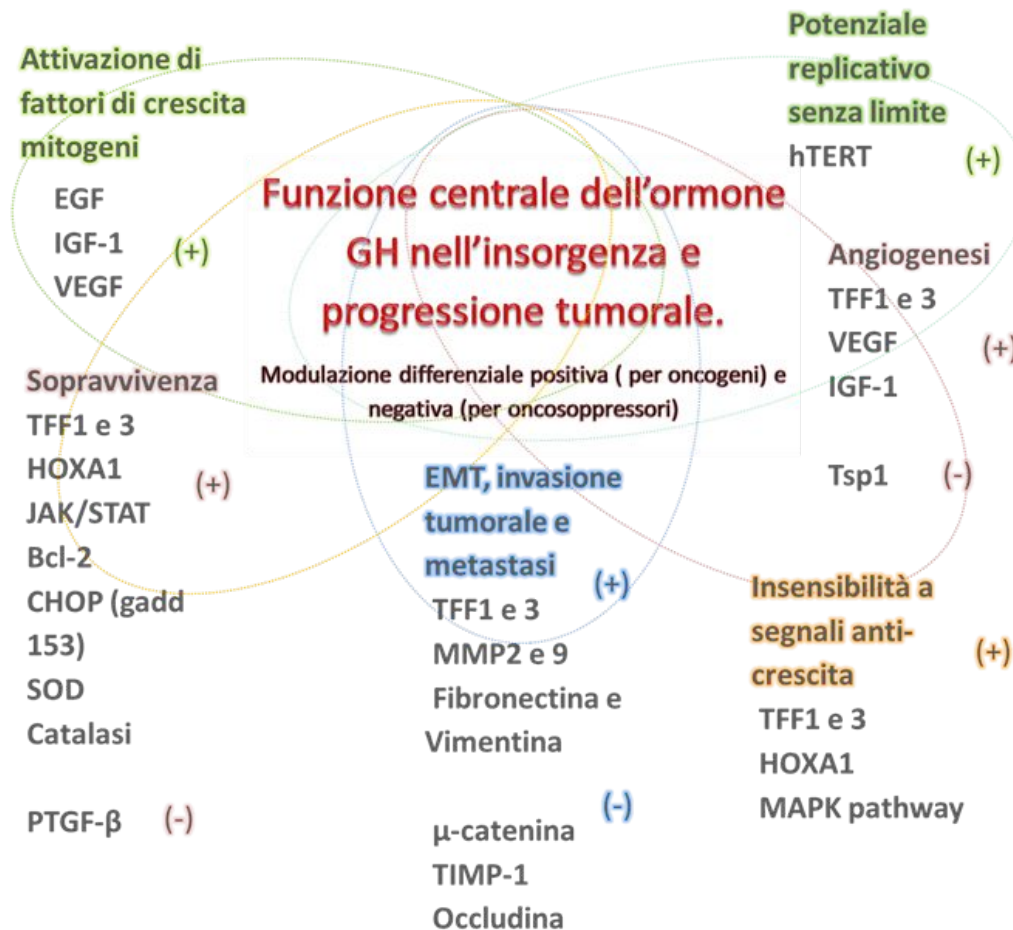
Il GH col suo recettore (GHR) attiva le vie proliferative tumorali

- **JAK2/STAT5** La Janus chinasi 2 (JAK2) e i trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione 5 (STAT5) sono coinvolti nella proliferazione
- **MAPK** (Mitogen-Activated Protein Kinase)/**ERK** (Extracellular Signal-Regulated Kinase) **chinasi proteiche attivate da mitogeni (MAPK) e chinasi regolate da segnali extracellulari (ERK)**
- **PI3K** (Phosphoinositide 3-kinase)/**AKT** (Protein kinase B)
- **SFK** (Src family kinases)

Queste vie modulano un gran numero di geni coinvolti in:

- sopravvivenza
- proliferazione
- angiogenesi
- EMT
- invasione
- immortalità
- resistenza ai segnali anti-crescita

OBIETTIVI STRATEGICI DEL MDB: ANTI PROLIFERATIVI E ANTI METASTATICI MEDIANTE L'INIBIZIONE DI GH



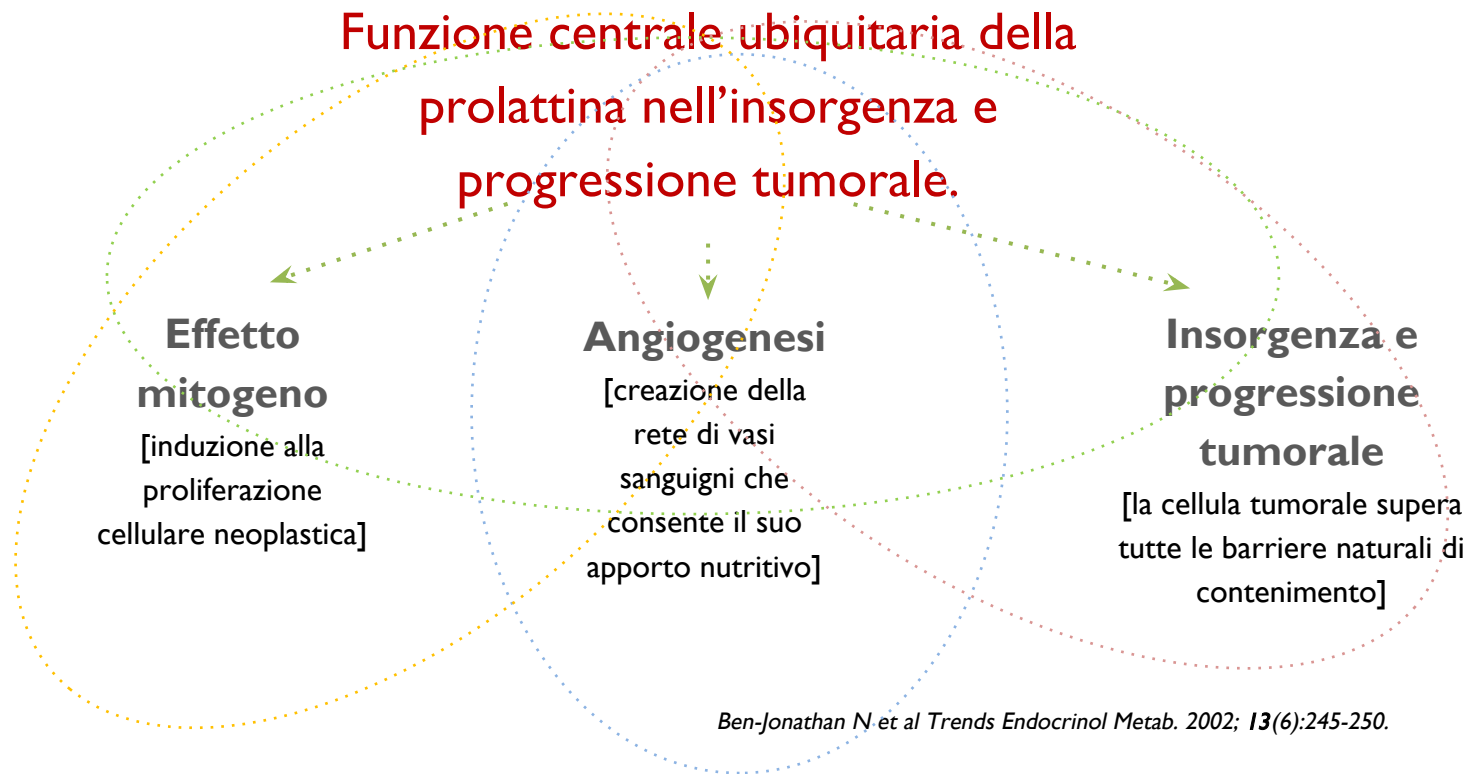
ONCOGENI: TFF1 e 3: Trefoil factor; HOXA1: Homeobox 1; MAPK : protein chinasi attivate da mitogeno; MMP2 e 9: metalloproteasi 2 e 9; Fibronectina e Vimentina; JAK/STAT: proteine Janus chinasi e le proteine trasduttrici del segnale ed attivatore della trascrizione ; Bcl-2: proteina pro-apoptotica; CHOP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

OBIETTIVI STRATEGICI DEL MDB ANTI PROLIFERATIVI E ANTI METASTATICI MEDIANTE L'INIBIZIONE DI GH-PRL-GF

PRL

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



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

CONFERME IN LETTERATURA DEL DETERMINANTE RUOLO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA (GH) NELL'INDUZIONE E PROGRESSIONE DEL CANCRO

- **Lincoln DT, et al. *Growth hormone receptor expression in the nucleus and cytoplasm of normal and neoplastic cells*. Histochem Cell Biol. 1998;109(2):141-159. doi:10.1007/s004180050212.**

Espressione del recettore dell'ormone della crescita nel nucleo e nel citoplasma delle cellule normali e neoplastiche; in sintesi:

L'accertamento con varie tecniche dell'espressione nettamente più elevata del recettore dell'ormone della crescita GHR nelle cellule tumorali rispetto alle sane, certifica il ruolo primario nell'insorgenza e proliferazione tumorale dell'ormone della crescita il GH e del suo recettore GHR.



GH e IGF1 nella resistenza alla terapia del cancro. Basu R, Kopchick JJ. GH and IGF1 in cancer therapy resistance. Endocr Relat Cancer. 2023 Jul 28;30(9):e220414. doi: 10.1530/ERC-22-0414. PMID: 37283510.

Abstract

il cancro rimane la seconda causa di morte più alta al mondo, focalizzando l'attenzione sul ruolo in rapida ascesa dell'azione dell'ormone della crescita GH, mediata dal fattore di crescita tumorale intimamente correlato : l'ormone della crescita (GH) e il fattore di crescita insulino-simile I (IGF1). Qui, non solo cataloghiamo le prove scientifiche relative specificamente alla resistenza alla terapia contro il cancro inflitta da GH e IGF1, ma discutiamo anche le insidie, i meriti, le questioni in sospeso e la futura necessità di sfruttare l'inibizione di GH-IGF1 per affrontare con successo il trattamento contro il cancro.

- Harvey S, Martínez-Moreno CG, Luna M, Arámburo C. **Autocrine/paracrine roles of extrapituitary growth hormone and prolactin in health and disease: An overview.** *Gen Comp Endocrinol.* 2015;220:103-111. doi:10.1016/j.ygcen.2014.11.004.

Ruoli autocrini/paracrini dell'ormone della crescita extrapituitario e della prolattina nella salute e nella malattia: una panoramica. Tutte le cellule hanno il potenziale per esprimere ogni gene presente nel loro genoma. E' documentata l'increzione extrapituitaria autocrina e/o paracrina di GH o PRL che esercitano potenzialità oncogene più potenti del GH e PRL pituitari, confermandone l'indicazione a obiettivi nella terapia del cancro mediante i rispettivi antagonisti: Somatostatina inibitori della PRL mediante agonisti dei recettori D2.

- Zhang X, et Al. **Autocrine/paracrine growth hormone in cancer progression.** *Endocr Relat Cancer.* 2023;31(1):e230120. Published 2023 Nov 23. doi:10.1530/ERC-23-0120.

Il GH autocrino- paracrino (hGH), è espresso anche nei tessuti extrapituitari in numerosi tumori, tra cui il seno, l'endometrio, il fegato, la prostata, il colon, promuovendone la proliferazione, l'angiogenesi, le metastasi, la resistenza alla terapia, la sopravvivenza, la transizione epitelio-mesenchimale, la motilità, l'invasione e la transizione staminale cancerosa. Il GH può essere pertanto considerato un obiettivo convalidato in oncologia, trattabile mediante somatostatina suo inibitore biologico specifico.

- Di Bella G, et al . *Neuro Endocrinol Lett* .
2018;39(3):179-188.The over-expression of **GH/GHR** in tumour tissues with respect to healthy ones confirms its oncogenic role and the consequent oncosuppressor role of its physiological inhibitor, somatostatin: a review of the literature.

La sovraespressione di GH/ GHR nei tessuti neoplastici, rispetto ai sani, ne conferma il ruolo oncogeno e conseguentemente quello oncosoppressore del suo fisiologico inibitore, la somatostatina.

- Di Bella G, et al *Neuro Endocrinol Lett* .
2018;39(3):179-188.The over-expression of **GH/GHR** in tumour tissues with respect to healthy ones confirms its oncogenic role and the consequent oncosuppressor role of its physiological inhibitor, somatostatin: a review of the literature.

Il riscontro della sovra-espressione di GH/GHR nei carcinomi mammari ne conferma il ruolo oncogeno e conseguentemente quello oncosoppressore del suo fisiologico inibitore, la somatostatina.

- 
- Brunet-Dunand SE, Vouyovitch C, Araneda S, Pandey V, Vidal LJ, Print C, Mertani HC, Lobie PE, Perry JK. **Autocrine human growth hormone promotes tumor angiogenesis in mammary carcinoma.** Endocrinology. 2009 Mar;150(3):1341-52. doi: 10.1210/en.2008-0608. Epub 2008 Oct 30. PMID: 18974274.
 - Chatzistamou I, Schally AV, et al . **Immunohistochemical detection of GHRH and its receptor splice variant I in primary human breast cancers.** Eur J Endocrinol. 2004 Sep;151(3):391-6. doi: 10.1530/eje.0.1510391. PMID: 15362970.
 - Gallego MI, Binart N, et al. **Prolactin, growth hormone, and epidermal growth factor activate Stat5 in different compartments of mammary tissue and exert different and overlapping developmental effects.** Dev Biol. 2001 Jan 1;229(1):163-75. doi: 10.1006/dbio.2000.9961. PMID: 11133161.



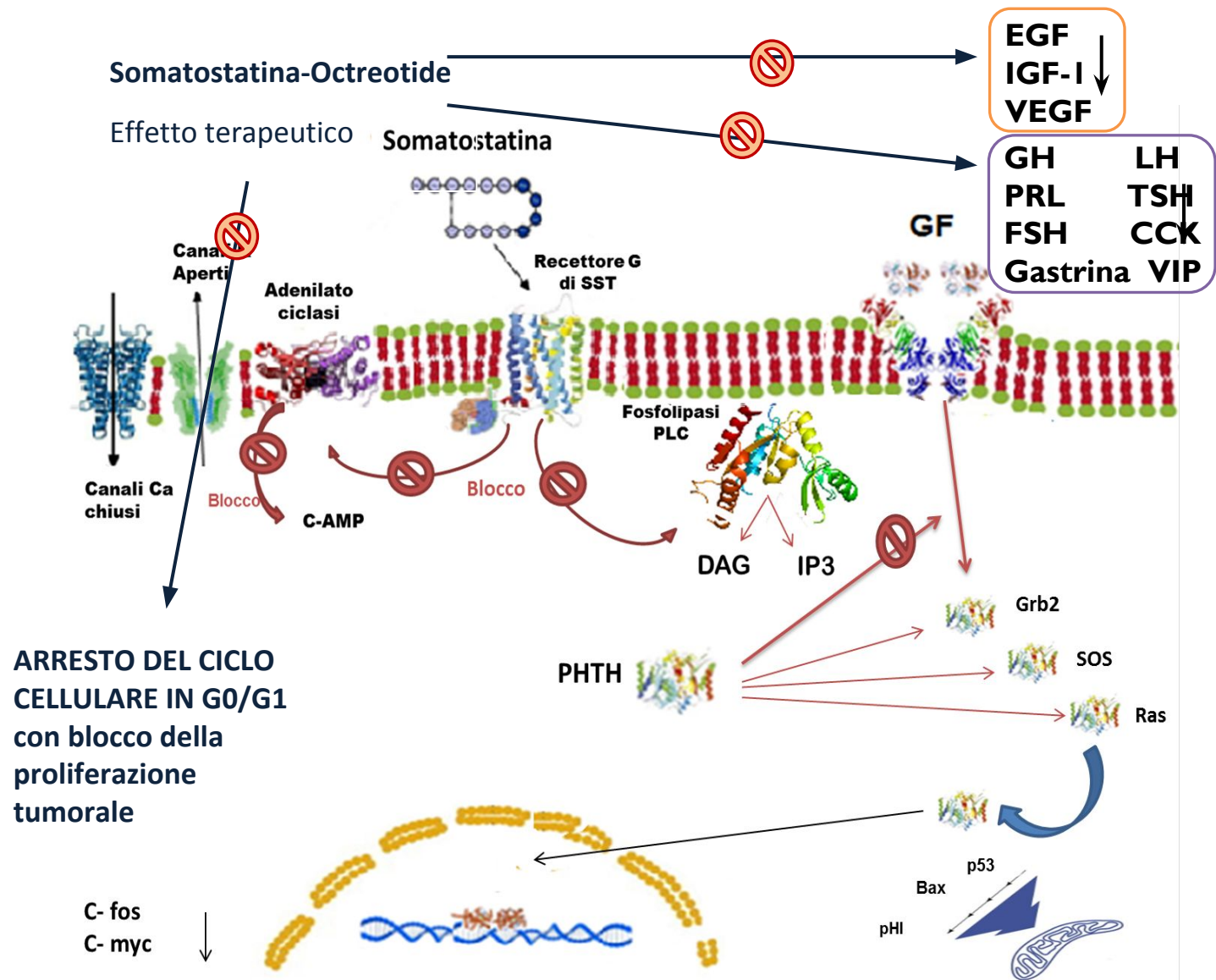
Evidenze scientifiche confermano
l'ormone della crescita (GH) come
nodo critico nel circuito tumorale
e pertanto la **razionalità
dell'impiego generalizzato in
funzione antitumorale del suo
antidoto biologico: la
somatostatina.**

BUTIRRATO DI SODIO

- per il rilassamento del DNA e accessibilità alle sequenze differenzianti dei fattori di trascrizione attivati da retinoidi, Vitamina D e melatonina.
- mostra capacità inibitorie dell'istone deacetilasi (HDAC) e influenza direttamente l'espressione genica mediante iperacetilazione dell'istone, con conseguente apertura della struttura del DNA/cromatina che diventa così accessibile ai meccanismi trascrizionali.
- esiste quindi una correlazione positiva tra la capacità del Butirrato di inibire le HDAC e di indurre l'apoptosi e/o l'arresto del ciclo cellulare nelle cellule tumorali del colon.

SOMATOSTATINA

- Recettori e meccanismi d'azione:
- Meccanismi di Azione
- La somatostatina esercita i suoi effetti legandosi a specifici recettori della somatostatina (SSR), che sono una famiglia di cinque recettori G-linked (SSR1, SSR2, SSR3, SSR4, SSR5). Questa interazione inibisce l'adenilato ciclasi e riduce i livelli di cAMP nelle cellule target, con conseguenti effetti multipliantiproliferativi



Copyright Fondazione Di
Bella

Meccanismi d'azione della Somatostatina

Somatostatina → SSTR → (1) ↓ cAMP e Ca^{2+} → inibizione secrezione | (2) PLC → IP3/DAG → inibizione proliferazione

1. Via Gi – Effetto

Antisecretorio

Somatostatina → Recettore SSTR (GPCR)

Attivazione proteina $\text{G}_{\alpha i}$

Inibizione adenilato ciclastasi

↓ cAMP → ↓ Protein Kinase A (PKA)

Chiusura canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti

↓ Ca^{2+} intracellulare
↓ esocitosi delle vescicole secretorie
↓ secrezione ormonale (GH, TSH, PRL, gastrina, insulina, glucagone)

2. Via PLC – Effetto

Antiproliferativo

Somatostatina → Recettore SSTR

Attivazione proteine G ($\beta\gamma$ / G_q)

Attivazione Fosfolipasi C (PLC)

PIP2 → IP3 + DAG

IP3 → rilascio Ca^{2+} dal reticolo endoplasmatico

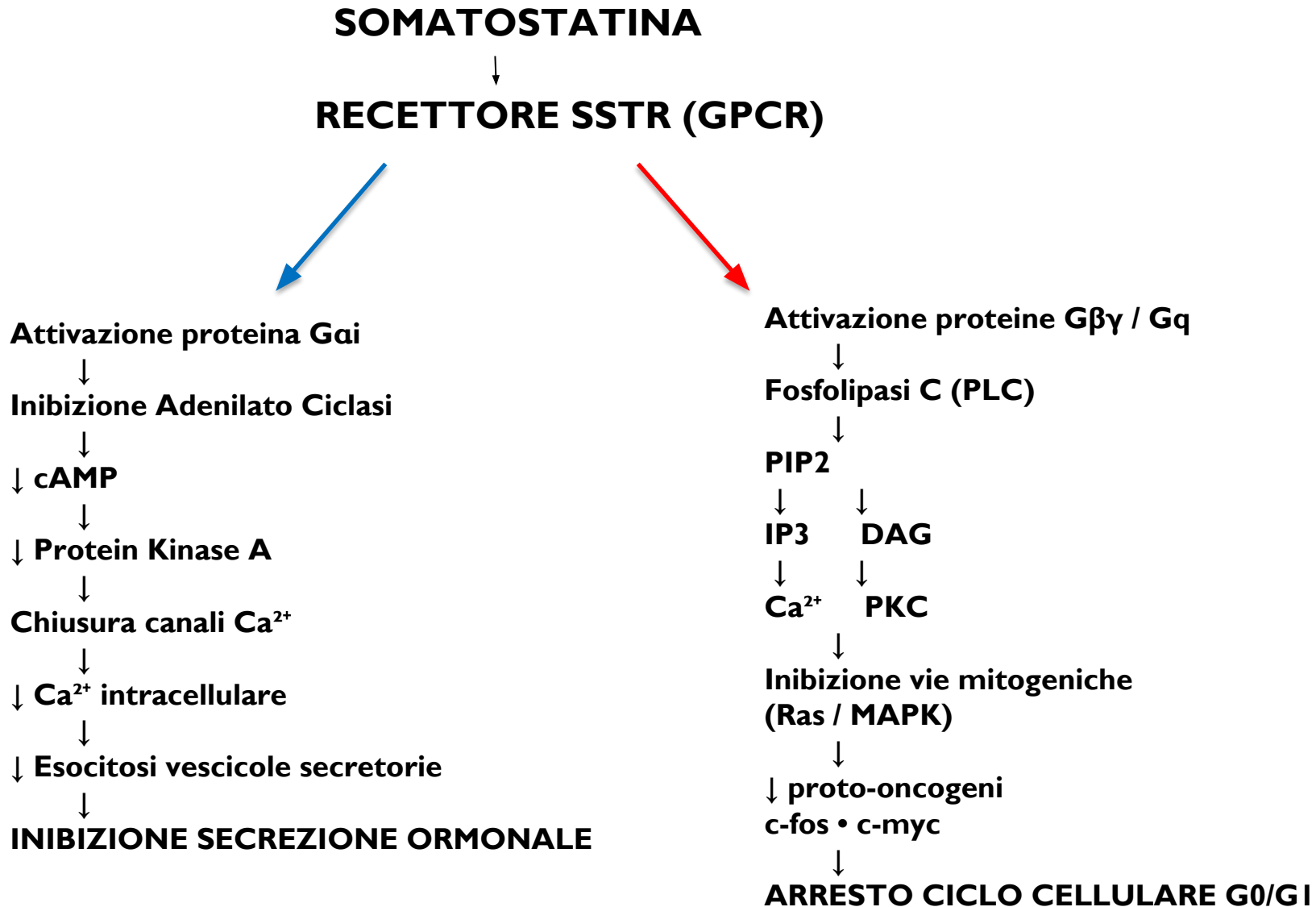
DAG → attivazione Protein Kinase C (PKC)

Inibizione vie mitogeniche (Ras / MAPK)

↓ c-fos, ↓ c-myc

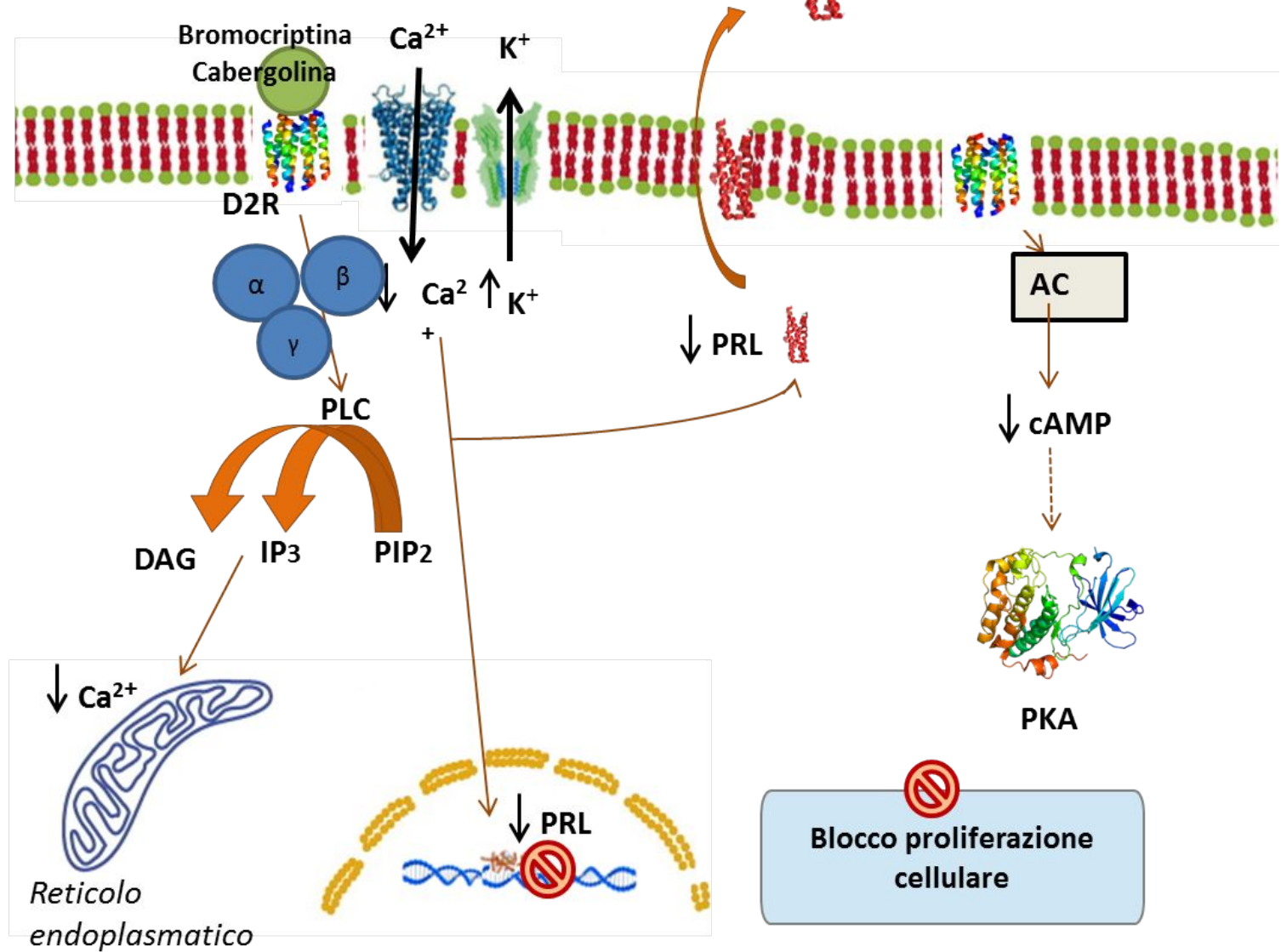
Arresto ciclo cellulare G0/G1 → effetto antiproliferativo

- 1. Via Gi:** $\downarrow$ cAMP e $\downarrow$ Ca^{2+} $\rightarrow$ **inibizione secrezione ormonale**
- 2. Via PLC:** IP₃/DAG $\rightarrow$ modulazione PKC e segnali mitogenici $\rightarrow$ **effetto antiproliferativo**



INIBITORI PROLATTINICI

Inibizione rilascio prolattina tramite agonisti recettori D2R





«Non esisterà alcun trattamento chemioterapico né monoterapia in grado di guarire un tumore, ma unicamente un Metodo, una multiterapia, un complesso di sostanze sinergiche e fattorialmente interattive, singolarmente dotate di attività antitumorale atossica, che sequenzialmente o contemporaneamente agiscano centripetamente sulla miriade di reazioni biologiche della vita tumorale, riconducendo gradualmente alla normalità le reazioni vitali deviate dal cancro». Da qui è venuta non una sostanza, ma un metodo per la prevenzione e cura del cancro .



Il Relativismo oltre alla Fede e alla Morale oggi ha inquinato anche la verità scientifica, ha degradato la Verità da Valore assoluto, oggettivo, immutabile, a categoria soggettiva, relativa, mutevole.

Ha degradato la medicina dal suo naturale contesto etico scientifico all'attuale deriva speculativo-commerciale.

Anche i paradigmi della ricerca scientifica e della pratica medica sono ormai inquinati da questa aberrante concezione tipica dell'eclissi della civiltà e dell'oscuramento dei valori morali che viviamo.

Per il progresso della scienza non si può prescindere da queste verità:

«Contra Factum non valet argumentum» Sant'Agostino

«Nel tempo dell'inganno universale (che viviamo) dire la verità è un atto rivoluzionario (penalmente perseguibile)» George Orwell

«Nessuno può essere veramente amico dell'uomo se non è innanzi tutto amico della verità». Sant'Agostino

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

