

Fondazione Giuseppe Di Bella – ONLUS

C.F. 01995220355

Via Marconi n 51, Bologna 40122 - Italy

IL “METODO DI BELLA”

**Introduzione sintetica e nozioni indispensabili
per un approccio conoscitivo al razionale scientifico.**

-

Azioni fondamentali dei vari componenti.

Correspondence to: Giuseppe Di Bella, MD. PhD.

Via Marconi n 51, Bologna 40122 - Italy

tel: +39-051-239662; +39-051-230369; fax: +39-051-2961283

e-mail: posta@giuseppedibella.it - www.metododibella.org

INTRODUZIONE

Perché nasce il “METODO DI BELLA”

L'attuale incapacità dei metodi convenzionali di dare una risposta realmente efficace alla patologia neoplastica avvilisce e umilia la medicina perché, a differenza di patologie drammatiche e improvvise come ictus e infarti, che non concedono i tempi per contromisure efficaci, il tumore evidenzia, con il suo lento decorso, la reale impotenza delle attuali misure terapeutiche mediche.

L'aumento del numero di casi di tumore che si registra ogni anno, unitamente all'incremento dei decessi a causa della patologia tumorale, certifica con tragica evidenza l'inadeguatezza degli attuali protocolli chemioterapici.

Una terapia citotossica e citolitica, come quelle usuali, non elimina gli agenti causali del tumore, ma agisce su quella cellula neoplastica che è la risultante della loro azione. Una percentuale di cellule tumorali sopravvive sempre, e in ogni modo, anche ai trattamenti chemioterapici più intensivi e prolungati, con la capacità d'adeguarsi ad essi e produrre nuove popolazioni cellulari neoplastiche resistenti.

Gli effetti collaterali degli attuali protocolli chemioterapici sono comunemente e tristemente noti ed agiscono alterando quelle capacità immunitarie, quel trofismo ed integrità del terreno biologico, vitali per un'efficace difesa degli organismi aggrediti dal tumore. Vanno considerati anche, tra gli effetti negativi di tali applicazioni terapeutiche, il rilevante incremento dei radicali liberi (noti fattori cancerogeni) e la capacità di molti chemioterapici d'indurre mutazioni cellulari che possono degenerare in ulteriori deviazioni neoplastiche.

La stessa chirurgia, che ha un ruolo primario nella terapia dei tumori, tende ad essere radicale e ad sradicare, nei limiti del possibile, tutte le localizzazioni neoplastiche. Non si considera che lo stesso atto chirurgico è la prima e chiara espressione della coscienza dell'attuale mancanza, con i metodi convenzionali, di un mezzo efficace di guarigione dal tumore. Interventi estesi e mutilanti non avrebbero ragione d'essere in presenza di una chemioterapia veramente efficace.

Il tumore, inoltre, dovrebbe essere considerato sempre e comunque come una malattia sistemica, causata dal sovvertimento dell'equilibrio biologico e fisiologico che ne ha acconsentito l'insorgenza. Anche quando la lesione tumorale accertata è unica, essa dovrebbe essere considerata come la massima concentrazione, in uno stesso punto, di cellule neoplastiche, potenzialmente ubiquitarie. Una terapia razionale e causale va pertanto orientata, sia al ripristino dell'equilibrio fisio-biologico, che all'eliminazione dei fattori causali individuati e individuabili.

II METODO DI BELLA : Terapia Biologica delle Patologie Neoplastiche e Degenerative

Non si può, al di fuori della biologia molecolare, ipotizzare di venire a capo della patologia neoplastica, né ci si può illudere di riuscirci con un unico principio attivo per la molteplicità dei fattori etiopatogenetici ad essa collegati.

A questi va contrapposta una terapia multifattoriale, come l'MDB, che risponde ai requisiti di salvaguardare il terreno biologico, potenziare l'immunità naturale ed esercitare un'attività antiproliferativa che inibisca la crescita del tumore attraverso l'inibizione dei fattori di crescita.

L'azione di ripristino dell'equilibrio fisiobiologico si ottiene attraverso l'impiego dei **Retinoidi, vitamina E, C, D₃ e Melatonina**. Questi fattori svolgono un'attività di potenziamento della crescita cellulare ordinata e fisiologica (differenziata) dei tessuti sani in contrapposizione a quelli neoplastici ed esercitano attività antiossidante, anti radicali liberi, pro-differenziante (riconvertono alla normalità cellule tumorali o indifferenziate) e pro-apoptotica (con meccanismi fisiologici e non citotossici, inducono alla morte la cellula neoplastica).

Svolgono anche un'attività immunostimolante, antiproliferativa, antimetastatica e anti-angiogenetica attraverso modalità e meccanismi sinergici, a potenziamento delle molecole utilizzate quali inibitori dei fattori di crescita, come **Somatostatina, Bromocriptina e Cabergolina**.

Questi inibitori non agiscono solo sul GH, principale fattore di crescita riconosciuto dalla letteratura internazionale come responsabile primario di cancerogenesi, ma su tanti altri, e non secondari, fattori di crescita come le Somatomedine, IGF 1-2, EGF, FGF, NGF, Prolattina, HPL, TGF alfa-beta, PDGF e VEGF che svolgono un ruolo rilevante e sempre più evidenziato nella progressione neoplastica.

LA STRATEGIA TERAPEUTICA

Consideriamo ora i principali meccanismi che caratterizzano la crescita neoplastica:

- Proliferazione e crescita incontrollata
- Angiogenesi
- Assenza di differenziazione
- Inibizione del processo apoptotico

Ognuno di questi processi costituisce una deviazione, rispetto ad una ordinata crescita biologica, e come tale deve essere forzato, e ricondotto, verso il ripristino di corrette proporzioni ed equilibri fisio-biologici.

Questo può avvenire, o attraverso l'attivazione di nuovi e appropriati stimoli, o mediante l'inibizione/soppressione di quelli causali, o ancora meglio, attraverso la messa in atto, simultaneamente, di entrambe le opzioni terapeutiche.

L'introduzione di fattori che, da un lato stimolino il ripristino di corrette funzioni cellulari (pro-apoptotici, pro-differenzianti) e dall'altro invece, in concomitanza e in sinergia con i precedenti, inibiscano i processi proliferativi e angiogenetici, costituisce in estrema sintesi la strategia del MDB.

La cellula, l'elemento neoplastico, che si trova a dover affrontare tale nuova ed **avversa situazione** (**stimoli pro-differenzianti e pro-apoptotici**), **efficacemente indebolita** (mediante il **blocco dei fattori di crescita**) e ulteriormente **privata di sostentamento** (mediante il **blocco dell'angiogenesi**), in un primo momento è **impossibilitata a riprodursi** (**blocco della replicazione**) e successivamente è **destinata a soccombere** (**apoptosi**).

Per accelerare il processo finale, vengono impiegate dosi minimali di antiblastici, assunti oralmente (1/200 delle dosi usualmente impiegate comunemente), che in virtù di queste ridotte proporzioni e della via di somministrazione sono ben tollerate (cambia radicalmente la risposta terapeutica), acquisendo esclusivamente caratteristiche pro-apoptotiche.

Il metodo converte la biologia neoplastica in fisiologica, essenzialmente attraverso l'interazione e il reciproco potenziamento dei suoi componenti. Pertanto, non è solo la proprietà antiblastica di ogni singola molecola ad agire, ma è la sinergia tra le singole proprietà, che potenzia l'efficacia antitumorale dell' MDB.

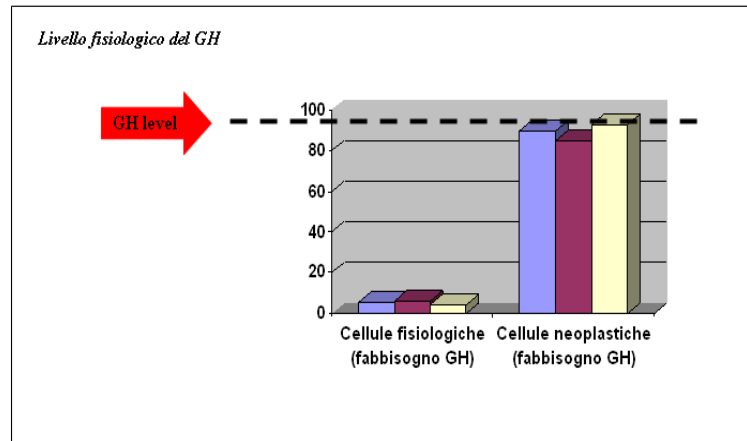
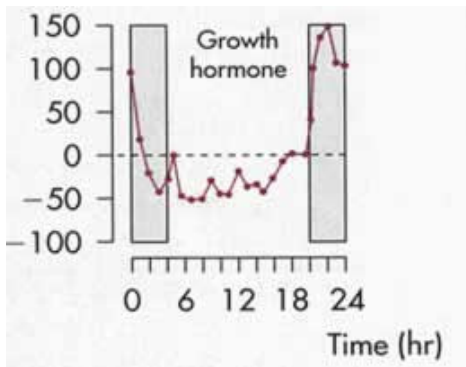
INIBIZIONE DEI FATTORI DI CRESCITA

Il ruolo del GH e del suo antagonista (Somatostatina)

La somatotropina (**STH**, o **GH**) è un ormone peptidico composto da 191 amminoacidi, sintetizzato, accumulato e secreto dalle cellule della adenoipofisi in modo pulsatile e secondo un ritmo circadiano, che stimola lo sviluppo dell'organismo umano e di molti vertebrati

Il GH viene secreto soprattutto durante l'infanzia e la gioventù. Dopo i 20 anni, la sua sintesi diminuisce velocemente al punto che di solito la concentrazione di tale ormone in una persona di 50 anni è circa la metà di una di 20. Nell'uomo si osservano picchi secretori a cicli di 3-4 con valori massimi durante la notte ed in particolare nella prima fase del sonno profondo.

I livelli di concentrazione plasmatica rimangono comunque tali da garantire abbondantemente il normale fabbisogno fisiologico ed il metabolismo cellulare.



La proliferazione cellulare è strettamente dipendente dalla Prolattina, dal GH (principale fattore di crescita) e da molecole mitogene GH dipendenti, i cosiddetti "fattori di crescita" da esso positivamente regolati, come EGF, FGF, HGF, IGF1-2, NGF, PDGF, TGF, VEGF, oltre che da fattori di crescita prodotti dall'apparato gastrointestinale, come VIP, CCK, PG (De Souza *et al.*, 1974; Di Bella *et al.*, 1979; Di Bella *et al.*, 1981; Di Bella *et al.*, 1997; Hooghe *et al.*, 1998; Ben-Jonathan *et al.*, 2002; Bonnetterre *et al.*, 1990; Kath *et al.*, 2000; Tada *et al.*, 1999; Gruszka *et al.*, 2001; Florio *et al.*, 2008; Mouton 2008; Lincoln *et al.*, 1998; Friend *et al.*, 2000; Barnett *et al.*, 2003; Anthony *et al.*, 2009; Szepesházi *et al.*, 1999; Murray *et al.*, 2004; Sall *et al.*, 2004; Hagemeister *et al.*, 2008; Taslipinar *et al.*, 2009).

Sia la proliferazione cellulare fisiologica, che quella neoplastica, avvengono per mezzo di queste stesse molecole, che la cellula neoplastica utilizza però, quantitativamente, in un rapporto esponenziale rispetto a quella sana. La perdita di differenziazione e la proliferazione incontrollata, anche se in misura diversa, caratterizzano tutte le neoplasie.

Senza l'apporto dell'ormone della crescita (GH) e dei Fattori di Crescita (GF) prodotti dai tessuti per azione del GH, e quindi strettamente GH dipendenti, non esiste crescita fisiologica o tumorale.

È stato dimostrato anche il rapporto causale tra espressione recettoriale del GH (di cui la SST è l'antidoto biologico) e induzione e progressione tumorale, (Friend *et al.*, 2000; Zeitle *et al.*, 2000; Gruszka *et al.*, 2001) rilevando istochimicamente concentrazioni di GHR nettamente superiori nei tessuti tumorali, rispetto ai sani.

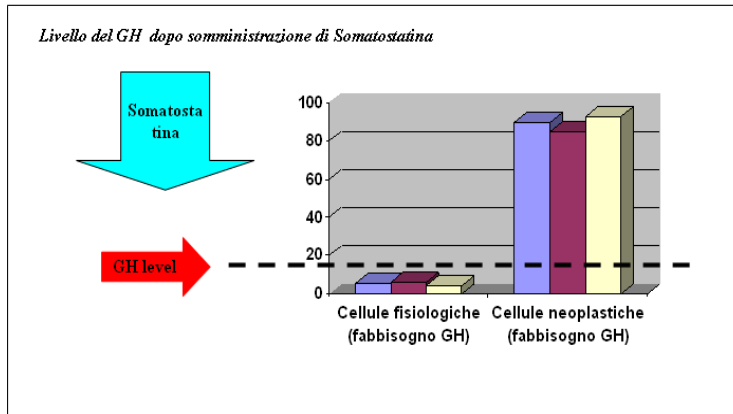
È pertanto noto e documentato il potente ruolo mitogeno del GH, ed il fatto che l'indice proliferativo e la velocità di progressione delle popolazioni neoplastiche risulta direttamente proporzionale all'espressione recettoriale del GH (Lincoln *et al.*, 1998).

È stato altresì dimostrato che la cellula tumorale utilizza, in dosi moltiplicate rispetto alla cellula sana, GH e PRL (in certe situazioni estreme di elevato indice proliferativo tumorale come nei melanomi, nello stesso intervallo di tempo in cui una cellula sana utilizza una molecola di GH, quella tumorale è in grado di utilizzarne fino a cinquecento).

Somatostatina

È un ormone polipeptidico prodotto dall'ipotalamo, e da cellule del sistema APUD.

È prodotta in varie sedi dell'organismo, in particolare dalle cellule D antrali dello stomaco (inibisce cellule G produttrici di gastrina, regolandone la funzione), nell'asse ipotalamo-ipofisario dove inibisce la secrezione di GH (ormone della crescita) e Prolattina, e nelle cellule delta del pancreas dove inibisce il rilascio di insulina e glucagone di acido cloridrico nello stomaco. Inibisce inoltre la produzione esocrina del pancreas. Questi processi inibitori si realizzano, sia nei soggetti normali, sia nei soggetti affetti da acromegalia. L'effetto della somatostatina sulla secrezione del GH si manifesta con grande rapidità ma è di breve durata, in quanto la molecola è inattivata dopo 2/3 minuti. Questa caratteristica condiziona l'utilizzo terapeutico della somatostatina che può essere somministrata, esclusivamente in infusione continua, se si vuole perseguire l'obiettivo di ridurre i livelli di ormone somatotropo. Per questo motivo il MDB ne prevede l'infusione sottocutanea e serale, mediante una siringa temporizzata a 12 ore, per coprire il picco notturno di iniezione del GH.

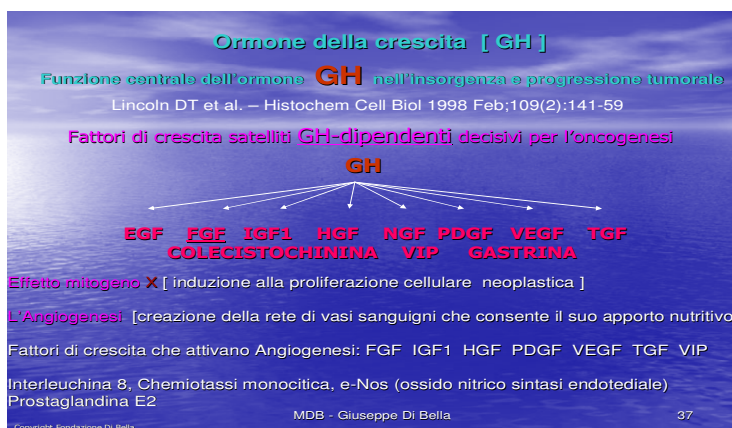


I dosaggi, e le modalità di somministrazione della Somatostatina previste dal MDB, permettono di abbattere le concentrazioni plasmatiche del GH circolante, pur mantenendone un livello sufficiente a garantirne l'indispensabile utilizzo da parte dei vari distretti fisiologici.

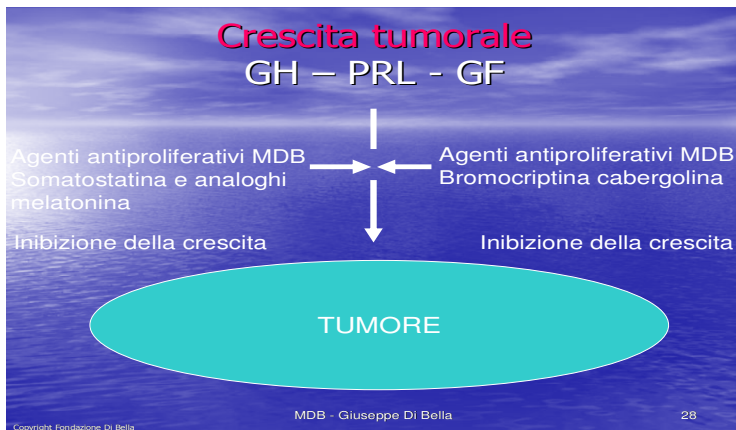
L'Oncologia continua a "trastullarsi" con la ricerca del recettore della somatostatina (SSTR), vincolando e limitando il suo impiego alle situazioni in cui viene individuato il suo recettore nelle cellule tumorali. La somatostatina (SST) rientra nei protocolli oncologici nei rari casi in cui si ritiene che siano presenti nella cellula tumorale i relativi recettori (SSTR). L'esame generalmente effettuato per questa ricerca è l'Octreoscan. Durante questa indagine viene iniettata in vena somatostatina di sintesi, spesso Octreotide, radiomarcata, e mediante scintigrafia viene studiata la presenza nei tessuti di SSTR. Questa tecnica è poco affidabile in quanto non sempre è in grado di evidenziare neppure 2 dei sette recettori della somatostatina, il 2 e il 5, e ha dimostrato di avere un'alta percentuale di falsi negativi. Infatti in molte situazioni di Octreoscan completamente negativo, mediante indagini più affidabili, come l'immunoistochimica e la transcriptasi inversa, è stata accertata la presenza di SSTR (Schaer et al., 1997; Van Eijck et al., 1998; Held-Feindt et al., 1999; Mishima et al., 1999; Pinzani et al., 2001; Watson et al., 2001; Barnett et al., 2003). La supposizione che l'Octreoscan serva per saggiare l'utilità della somatostatina deve essere pertanto abbandonata. Condizionare il razionale terapeutico della Somatostatina con i risultati dell'Octreoscan, inoltre, è un errore anche e soprattutto per altri per molteplici motivi: tutte le cellule tumorali hanno indici di crescita dose-dipendenti relativi all'espressione del recettore dell'ormone della crescita (GHR) inibito dalla somatostatina. Il GH, inoltre, promuove la crescita tumorale anche con un ulteriore meccanismo indiretto: l'induzione dei "Fattori di crescita" (GF), molecole fortemente mitogene che le cellule dei tessuti sani possono produrre se attivati dal GH.

In assenza dell'ormone della crescita (GH) nessun tessuto può produrre i Fattori di crescita. Pertanto il GH ha un essenziale, forte e duplice ruolo mitogeno:

- **diretto** sulla crescita della cellula tumorale, mediante attivazione dei rispettivi recettori di membrana GHR,
- **indiretto** attraverso l'induzione nei tessuti di ulteriori fattori di crescita (GF), che a loro volta, inducono una formidabile accelerazione della crescita neoplastica.



I fattori di crescita GH dipendenti che svolgono un ruolo primario nell'induzione e progressione neoplastica: EGF Fattore di crescita epidermico, FGF fibroblastico, HGH di derivazione dagli epatociti, IGF 1-2 prodotto dal fegato, NGF di derivazione dalle cellule nervose, PDGF, prodotto dalle piastrine, VEGF del tessuto vascolare, TGF fattore di trasformazione ecc...



La crescita in tutti i tumori dipende dal GH (ormone della crescita), dai fattori di crescita GH dipendenti (GF) e, dalla PRL (Prolattina). Il potente antidoto biologico e non tossico del GH e dei GF è la Somatostatina (SST), come bromocriptina e cabergolina lo sono per la Prolattina. La Melatonina, L'Ac retinoico, la Vit D3 potenziano sinergicamente l'azione antiproliferativa della somatostatina e degli inibitori prolattinici

Nella crescita dei tumori ormono-dipendenti, intervengono anche l'estrogeno (tumori della mammella e utero), e il testosterone (carcinoma prostatico).

La Prolattina e i suoi antagonisti (Bromocriptina – Cabergolina)

Il medesimo razionale terapeutico, viene applicato al blocco farmacologico della Prolattina mediante i relativi inibitori, quali la Bromocriptina e la Cabergolina.

INIBIZIONE DELLA PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA E DELL'ANGIOGENESI

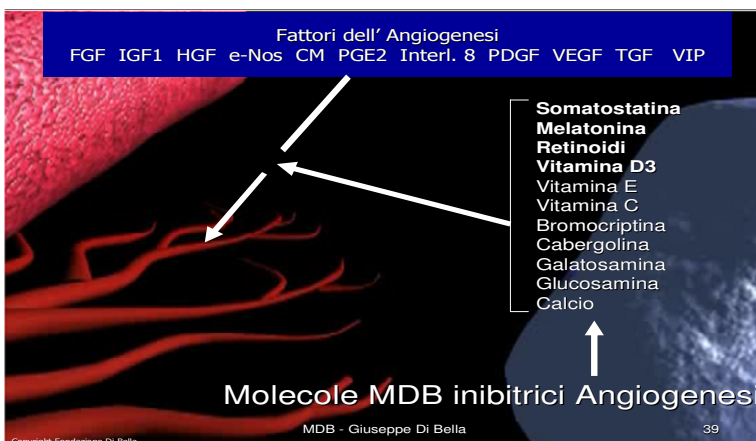
E' noto come l'asse GH-IGF1 abbia una determinante influenza sullo sviluppo biologico neoplastico (Murray et al., 2004). Gli IGFR rispondono mitogenicamente a IGF. L'effetto soppressivo della SST e analoghi sui livelli sierici di IGF1 è sia diretto, attraverso l'inibizione del gene di IGF, che indiretto, mediante la soppressione del GH e pertanto della sua induzione epatica di IGF1 (Taslipinar et al., 2009). Le cellule neoplastiche sono caratterizzate, anche se in misura diversa, da vari livelli di espressione dei recettori tirosinchesi. L'attività Protein-Tirosinchesi è efficacemente inibita dalla SST e analoghi (Reardon et al., 1996; Pawlikowski et al. 1998; Lachowicz-Ochedalska et al., 2000; Cattaneo et al., 2000; Florio et al. 2001; Massa et al., 2004; Lee et al., 2008; Florio et al., 2008). Anche l'espressione di TRK-B e l'amplificazione di N- Myc, insieme ad elevata attività telomerasica, comuni a diverse neoplasie, sono negativamente regolate dalla SST, (Degli Uberti et al., 1991; Sun et al., 2002; Durand et al., 2008). Antidoti biologici del GH, come Somatostatina e analoghi, non riducono solo l'espressione e la trascrizione di fattori di crescita altamente mitogeni, come IGF1-2 (Sall et al., 2004), EGF (Szepesházi et al., 1999; Watt et al., 2009), FGF (Held-Feindt et al., 1999), VEGF (Albini et al., 1999; Vidal et al., 2000), ma estendono la loro regolazione negativa ai rispettivi recettori con evidenti riflessi antiproliferativi (Mishima et al., 1999) e antiangiogenici (Di Bella et al., 1979; Di Bella et al., 1997; Manni et al., 1989; Klijn et al., 1996; Pollak et al., 1997; Pawlikowski et al., 1998; Lachowicz-Ochedalska et al., 2000; Friend et al., 2000; Schally et al., 2001; Schally et al., 2003; Massa et al., 2004; Arena et al., 2007; Guillermet-Guibert et al., 2007; Lee et al., 2008; Barrie et al., 1993; Watson et al., 2001; Bocci et al., 2007).



E' ampiamente documentato e noto che la progressione neoplastica dipende strettamente dall'angiogenesi che ne rappresenta una fase obbligata ed essenziale. La Somatostatina e analoghi regolano negativamente tutte le fasi dell'angiogenesi (Jia et al., 2003; Kunert-Radek et al., 2008) come la cascata dei monociti (Wiedermann et al., 1993), l'interleuchina 8, la Prostaglandina E 2, l'Ossido-Nitrico-Sintasi endoteliale (e-Nos) (Florio et al., 2003) oltre ai fattori di crescita il cui sinergismo è essenziale per l'angiogenesi stessa, come il VEGF (Cascinu et al., 2001; Mentlein et al., 2001) TGF, IGF1 (Murray et al., 2004; Hagemeister et al., 2008) FGF, HGF (Jia et al., 2003; Hagemeister et al., 2008), PDGF (Cattaneo et al., 1999), EGF (Mishima et al., 1999; Szepesházi et al., 1999; Held-Feindt et al., 1999).

I vasi sanguigni peritumorali presentano infatti, costantemente, una concentrazione di recettori (**SSTR**) che, se attivati dalla somatostatina, regolano negativamente l'angiogenesi e, conseguentemente, la progressione neoplastica. E' pertanto documentato che, anche nei casi in cui nella cellula neoplastica non viene riscontrato alcun SSTR, la somatostatina agisce direttamente ed efficacemente bloccando la crescita tumorale attraverso l'inibizione dell'angiogenesi e, senza angiogenesi, non può svilupparsi alcun tumore. Ad esempio nelle cellule del sarcoma di Kaposi, in cui è stata evidenziata l'assenza completa di SSTR, la crescita è completamente bloccata dalla somatostatina. Nel sarcoma di Kaposi, infatti è stata riscontrata un'alta densità di SSTR nei vasi sanguigni peritumorali, per cui l'effetto citostatico è conseguente a quello antiangiogenico da parte della SST.

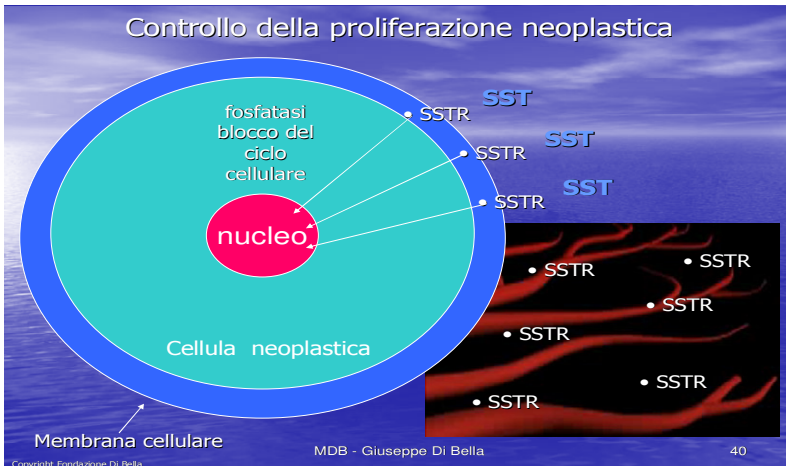
Fino al momento in cui le cellule che costituiscono il primo aggregato tumorale di pochi millimetri non riescono a crearsi un proprio sistema di vasi sanguigni (**Angiogenesi neoplastica**), esse crescono con estrema lentezza e sono destinate a non superare le dimensioni di qualche millimetro, rimanendo allo stadio di "cancro in situ". L'espansione tumorale avviene solo quando il tumore realizza l'**angiogenesi**, riesce cioè a costruirsi una rete di vasi sanguigni per assicurarsi l'apporto di sostanze nutritive e l'eliminazione di scorie metaboliche. La letteratura ha documentato che **tutti i passaggi dell'angiogenesi sono bloccati dalla somatostatina e dai suoi analoghi e, anche se in misura minore, da tutti gli altri componenti del MDB.**



Molecole che concorrono a promuovere l'angiogenesi e che sono sinergicamente inibite dalla somatostatina e da ogni singolo componente del MDB:

- Ossido-Nitrico-Sintasi endoteliale (NOSe)
- Interleuchina 8 (I18)
- Chemiotassi dei Monociti GH indotta (C. M)
- Prostaglandina 2 (PG2)
- Fattore fibroblastico di crescita (FGF)
- Fattore di crescita di derivazione epatocita (HGF)
- Fattore di crescita di derivazione epatica (IGF 1-2)
- Fattore di crescita a derivazione piastrinica (PDGF)
- Fattore di crescita vascolare (VEGF)
- Fattore di crescita di trasformazione (TGF)

Se l'espansione neoplastica ha nell'angiogenesi un passaggio obbligato, e se l'angiogenesi è totalmente inibita dalla somatostatina, è ulteriormente chiarita e documentata la sua indicazione in tutti i tumori, in presenza o meno, di SSTR.



In blu la membrana cellulare con i recettori della somatostatina SSTR, in verde il citoplasma della cellula all'interno della membrana, in esso avvengono le reazioni chimiche attivate dal contatto tra la SST (ligando), e il recettore SSTR. Queste reazioni, (fosfatasi) segnate con la freccia bianca bloccano le reazioni di fosforilazione protein-tirosin chinasi della proliferazione tumorale indotte da GH e GF. Sul lato DX della figura la rappresentazione schematica dei vasi sanguigni che circondano il tumore dandogli apporto nutritivo in cui è stata documentata un'elevata e costante espressione di SSTR.

L'inibizione dell'angiogenesi indotta dalla SST è sinergicamente e fattorialmente potenziata dagli altri componenti del MDB quali : MLT (Lissoni et al., 2001), Retinoidi (Majewski et al., 1994; McMillan et al., 1999; Kini et al., 2001; Liu et al., 2005), Vit D₃ (Kisker et al., 2003; Mantell et al., 2000), Vit E (Shklar et al., 1996; Tang et al., 2001), Vit C (Ashino et al., 2003), inibitori prolattinici (Turner et al., 2000), componenti della matrice extracellulare (Ozerdem et al., 2004; Liu et al., 2005).

Ampiamente documentata è anche l'attività inibitoria della SST su un altro potente fattore di crescita mitogeno, EGF, attraverso molteplici meccanismi:

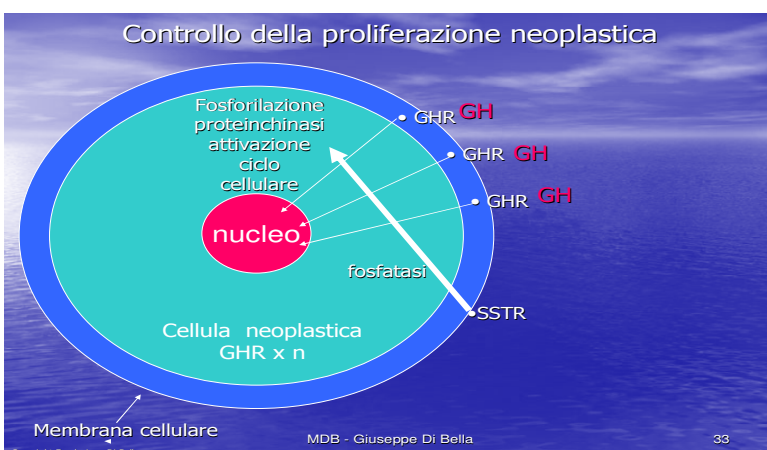
- inibizione dose dipendente della fosforilazione tirosinica indotta dall'attivazione di EGFR da parte di EGF;
- riduzione di EGFR nelle cellule tumorali;
- riduzione dell'espressione di EGF ;
- abbattimento della concentrazione plasmatica di EGF .

Meccanismo recettoriale della crescita

Le molecole GH, GF e PRL attivando i rispettivi recettori di membrana GHR, GFR e PRLR, avviano reazioni chimiche di fosforilazione trasferendo il segnale dalla membrana cellulare al nucleo. Più alta è la quantità di GHR in una cellula tumorale, maggiore è la sua capacità di utilizzare il GH, e pertanto di crescere, sia localmente, che di espandersi anche a distanza.

E' ampiamente dimostrato il rapporto dose-dipendente tra espressione recettoriale del GH nelle cellule tumorali, e la loro capacità e velocità di espandersi localmente e di migrare producendo metastasi.

Per questo, essendo definitivamente e scientificamente documentato che il tumore è crescita, e che questa crescita dipende da GH, GF e PRL, l'ovvio obiettivo terapeutico primario della cura di qualsiasi tumore, non può logicamente e ovviamente prescindere dall'inibizione di GH, GF e PRL mediante Somatostatina e gli inibitori prolattinici Cabergolina e/o Bromocriptina. Pertanto l'inibizione della crescita tumorale attraverso il blocco dell'ormone della crescita per mezzo del suo antidoto biologico, la Somatostatina (SST), ha una logica semplice, lineare, comprensibile e matematica.



L'ormone della crescita GH, a diretto contatto col rispettivo recettore GHR, a livello della membrana cellulare (in blu). Il contatto avvia una reazione di trasduzione e amplificazione di segnale al nucleo (in rosso). Le reazioni sono di fosforilazioni protein-tirosin chinasiche. Queste reazioni sono bloccate dalla somatostatina (SST) che attivando il recettore SSTR, avvia sistemi enzimatici OPPOSTI di fosfatasi, che inattivano la catena di fosforilazioni, protein-tirosin chinasiche, inibendo la proliferazione neoplastica. Questa azione antitumorale diretta della SST sulla cellula tumorale, si somma a quella indiretta, altrettanto potente, consistente nell'abbattimento della concentrazione ematica del GH e conseguentemente di GF.

Bloccando con la Somatostatina il GH e i GF dipendenti si agisce pertanto direttamente contro la crescita tumorale in presenza, o meno, di recettori per la somatostatina (SSTR) a livello delle cellule neoplastiche.

La prassi di vincolare l'utilizzo terapeutico della somatostatina unicamente al riscontro del suo recettore nella cellula neoplastica risulta pertanto irrazionale e obsoleta. E inoltre, anche quando non vengono evidenziati recettori della somatostatina (SSTR) nel tumore, essi sono comunque e sempre reperibili nei vasi peritumorali.

La SST pertanto, bloccando GH e GF, costituisce la più potente inibizione della proliferazione tumorale, e rappresenta una condizione necessaria ed essenziale, anche se non sufficiente, nella cura di tutti i tumori, con o senza presenza di recettori della somatostatina, e limitando quindi le indicazioni terapeutiche degli anticorpi monoclonali.

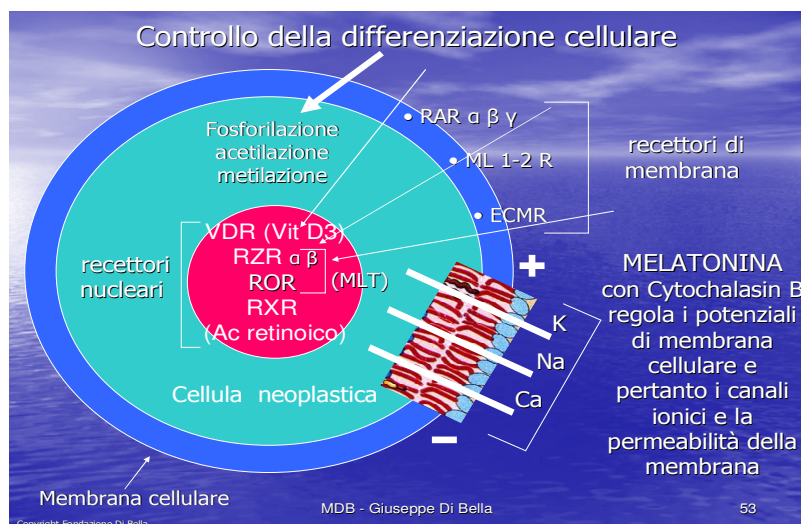
(Considerazioni collegate all'uso degli Anticorpi Monoclonali)

Con gli anticorpi monoclonali si inibiscono le chinasi attivate dai GF, ma è ampiamente documentato che la SST inibisce l'espressione genica di tutti i GF, ne blocca la trascrizione, ed estende il blocco all'espressione e trascrizione dei rispettivi recettori. Già abbattendo con la SST il tasso di GH circolante, si sottrae la molecola base necessaria per la sintesi dei GF. La tossicità degli anticorpi monoclonali è dovuta al fatto che il recettore della membrana cellulare su cui agisce l'anticorpo monoclonale non è costituito dal solo gene del GF da bloccare, ma da un'intera famiglia di geni, tutti inattivati dall'anticorpo monoclonale. E' proprio il blocco indesiderato, ma inevitabile, di tutti gli altri geni collegati al recettore del GF, che induce tossicità. Spesso l'anticorpo monoclonale viene impiegato contemporaneamente o sequenzialmente alla chemio, con una logica molto difficilmente comprensibile: la CA è infatti citotossica e citolitica, lisa e/o intossica le cellule e, nella grande percentuale di cellule che non elimina, sovrverte più o meno gravemente lo strato superficiale, fragile e più esposto della cellula, la membrana cellulare, sede dei recettori su cui agiscono gli anticorpi monoclonali, eliminando così, o sovvertendo, quei siti recettoriali su cui dovrebbe agire l'AM stesso, oppure denaturando gravemente i potenziali di membrana, i canali ionici e la catena di trasduzione del segnale al nucleo. E' come se si mettesse fuori uso l'interruttore, o si tagliasse il filo che lo collega alla lampadina, e poi si pretendesse di accendere la luce.

CONTRASTO ALLA TENDENZA MUTAGENA DEL FENOTIPO NEOPLASTICO

Inibizione delle mutazioni della cellula tumorale – Stimoli pro-differenzianti e pro-apoptotici

L'altro aspetto fondamentale della progressione neoplastica, e pertanto obiettivo della razionalità terapeutica del MDB, è costituito dalle mutazioni delle cellule tumorali, perché ad ogni mutazione la cellula seleziona e trattiene una serie di vantaggi. Le proprietà differenzianti di componenti del MDB come Melatonina, Retinoidi, VIT. E, C, D₃, e componenti della matrice extracellulare, si oppongono alla spiccata tendenza mutagena del geno- fenotipo neoplastico.



Sulla membrana cellulare in azzurro, sono riportati i siti recettoriali differenzianti: RAR dei retinoidi, con 3 sottogruppi (alfa beta e gamma), MELR della melatonina, ECMR della matrice extracellulare. Nel nucleo, in rosso, sono riportati i recettori nucleari RXR dell'Acido Retinoico, VDR della vitamina D₃, Mel 1-2 della Melatonina. I ligandi di questi recettori, sia di membrana che nucleari, sono componenti del MDB, e associano ad una risposta sinergica differenziante il potenziamento antiproliferativo della SST e inibitori prolattinici. Se attivati tempestivamente e sinergicamente tutti questi blocchi recettoriali delle mutazioni e della proliferazione neoplastica, difficilmente possono essere superati. Nella zona di membrana ingrandita con i segni + e - alle estremità, sono localizzati i canali ionici del calcio, sodio e potassio, di vitale importanza per l'equilibrio biologico e il contrasto al tumore; modulati dalla melatonina attraverso il controllo dei potenziali di membrana. Il MDB consegue l'effetto differenziante mediante reazioni di Fosforilazione, Metilazione, Acetilazione.

Gli obiettivi strategici di una cura antitumorale, pertanto, non possono prescindere dal controllo delle mutazioni, che rappresentano una caratteristica essenziale e un denominatore comune delle cellule tumorali, non meno della citata dipendenza per la crescita da GH, PRL, e GF.

Tra i fattori causali noti dell'oncogenesi vi sono anche i danni cromosomici che comportano, in varia misura, inattivazioni di geni oncosoppressori: CD 44, Bcl-2, P53, oltre che delle Caspasi 3-8, elementi chiave della cascata apoptotica. La regolazione negativa degli oncosoppressori è antagonizzata da componenti del MDB come l'Ac. retinoico che inibisce l'inattivazione delle caspasi (Piedrafita *et al.*, 1997; Takada *et al.*, 2001; Jiang *et al.*, 2008) e la MLT che preserva dalla degradazione P53 e Bcl-2 (Mediavilla *et al.*, 1999). L'inattivazione degli oncosoppressori può avvenire contemporaneamente all'amplificazione di oncogeni come il gene N-myc e il proto oncogene TRK, considerati una delle cause citogenetiche neoplastiche. Componenti del MDB come la STT e i retinoidi (Giannini *et al.*, 1997; *Witzigmann *et al.*, 2008; Quan *et al.*, 2008) antagonizzano la spinta proliferativa di queste molecole. Tra i fattori patogenetici, anche l'alterazione del sistema recettore–ligando NGF-TRK, e l'alterata risposta allo stimolo differenziante, sono efficacemente contrastati dai **Retinoidi** (Hassan *et al.*, 1990; Giannini *et al.*, 1997; Peverali *et al.*, 1996; Voigt *et al.*, 2000, Kulikov *et al.*, 2007; Beijersbergen *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2009; Witzigmann *et al.*, 2008; Beijersbergen *et al.*, 2009). La differenziazione è potenziata sinergicamente da altri componenti del MDB come **MLT** (Cos *et al.*, 1996; Garcia-Santos *et al.*, 2006; McMillan *et al.*, 1999), **Vit D₃** (Lange *et al.*, 2007; Gocek *et al.* 2009), **Vit E** (Turley *et al.*, 1995; Swettenham 2005), **Vit C** (Carosio *et al.*, 2007), **Condroitinsolfato** (Batra *et al.*, 1997; Liang *et al.*, 2009).

I Retinoidi

Le vitamine, in particolare quelle solubili in ambiente acquoso, regolano il metabolismo cellulare e tissutale attraverso l'attività degli enzimi di cui sono parte integrante trasformandosi nella parte coniugata detta coenzimatica; non sono direttamente apportatrici di energia metabolica (calorie) né entrano a far parte dei costituenti strutturali dell'organismo, ma ne rendono possibile la formazione.

Le vitamine sono catalizzatori fisiologici fra energia e materia.

Caratteristica essenziale della vita è il ricevimento, l'elaborazione e la cessione di materiale da parte delle vitamine. Questo con la finalità di mantenere costanti forma, struttura, funzioni cellulari, rapporti endogeni, qualità, quantità, densità delle varie forme di energia. Il terreno biologico, organico, animato dalla vita, la sua struttura chimica, il rapporto tra materia ed energia e i riflessi energetici dei mutamenti della materia, il finalismo delle attività della sostanza vivente, che tende a mantenere costanti la realtà materiale e quella energetica, pur in contrasto alle sollecitazioni esogene o endogene, sono stati gli elementi basilari dal cui esame approfondito il professor Di Bella ha elaborato il suo metodo. La materia che compone l'universo muta in base all'entità, concentrazione e natura dell'energia che la anima, di cui non conosciamo razionalmente origine ed essenza, ma solo modalità e velocità di reazioni con cui agisce. Queste reazioni possono essere convenzionalmente positive o negative e dall'entità nel tempo di queste reazioni si ha l'equilibrio organico, che oscilla entro margini ristretti. Esso è rivolto a mantenere costante il rapporto tra composizione materiale e contenuto energetico. Ogni mutamento ha un aspetto materiale, biochimico e biofisico che interagiscono. Le cellule e gli organuli che contengono, rappresentano la sede in cui avvengono le reazioni, cioè i cambiamenti materiali della sostanza vivente.

Dall'equilibrio di queste reazioni positive e negative origina quella situazione di stabilità che è condizione ed aspetto essenziale della vita, considerando che ogni cambiamento della materia vivente non può prescindere da un adeguamento dello stato energetico. Solo minime variazioni quantitative di produzione, assorbimento, cioè elaborazione del terreno biologico e del suo corrispettivo energetico, sono compatibili con la vita, cioè le reazioni devono procedere per passaggi graduali di entità minima materiali-energetici, reciprocamente compensati nel tempo. Per l'estrema gradualità di queste reazioni apparentemente nulla è cambiato perché si è realizzato con equivalenza materiale-energetico di costruzione e distruzione, di produzione e assorbimento di energia e materia. Ciò si realizza se la materia trasformata è di entità minima, con trasmutazione attraverso gradi ugualmente minimi. Questo continuo divenire, per le eccezionali finalità cui tende, deve essere modulato e graduato con estrema finezza, e nelle sue linee essenziali sarebbe impossibile senza le vitamine, il cui fine è il condizionamento e la regolazione di quell'equilibrio materia energia su cui poggia la vita.

La piena conoscenza delle vitamine equivale alla conoscenza dei più fini equilibri e dei rapporti energia materia e di tutti i riflessi sull'attività vitale. Se questa è l'essenza della vita, se ne può comprendere il peso determinante nelle deviazioni tumorali, dalla vita fisiologica.

La conoscenza della composizione chimica, della formazione, della localizzazione all'interno della cellula, del momento del loro intervento, della regolazione e dell'entità della loro attività consente di cogliere l'essenza della vita fisiologica e di correggere le sue deviazioni patologiche, perciò dal suo ruolo originario biochimico-vitale, la vitaminologia è assurta nel MDB, a quello terapeutico razionale essenziale sia nella prevenzione, che nella cura di varie patologie (Di Bella G., 2005).

Solo l'effetto fattoriale sinergico dei componenti multiterapici differenzianti, citostatici e antiproliferativi del MDB, può contrastare ad un tempo la proliferazione esponenziale del geno-fenotipo neoplastico e la sua elevatissima capacità mutagena, efficientissimo sistema difensivo difficilmente penetrabile. È necessario agire su elementi critici del processo neoplastico come la differenziazione, attraverso la contemporanea attivazione di molteplici bersagli recettoriali differenzianti come i VDR (recettori nucleari della **Vit D₃**), RXR (recettore nucleare dell'**Ac.retinoico**), RAR-alfa, beta,gamma (recettori di membrana dei retinoidi), Mel-1,2 RZR/ROR (recettori di membrana e nucleari della **Melatonina**). Al tempo stesso occorre sottrarre alla cellula neoplastica la maggiore varietà e la massima entità, concentrazione possibile di energia, rappresentata da GH, GF, PRL e nei tumori ormonodipendenti da estrogeni o androgeni. L'obiettivo si realizza sia inibendo l'increzione di GH ipofisario e relativi GF, con SST e analoghi, che quella di PRL con Bromocriptina e/o Cabergolina. Un'ampia rassegna della relativa letteratura (circa 2000 voci) è riportata nel volume "Il Metodo Di Bella". La MLT esercita un particolare, determinante e multifunzionale effetto di regolazione negativa dell'angiogenesi, sia inibendone un essenziale componente, il PDGF, che regolando (con meccanismo omeostatico di modulazione serotoninergica consentito anche dal suo legame di idrogeno con l'adenosina), il tasso trombocitemico, l'aggregazione piastrinica (sinergicamente all'Alfa MSH), il tono vasale e la permeabilità endoteliale (attraverso la modulazione di EDRF ed EDCF), fattori essenziali per la liberazione del PDGF.

Bersagli terapeutici innovativi del MDB sono anche l'omeostasi dell'ambiente in cui vive la cellula tumorale, la regolazione fisiologica dei potenziali di membrana cellulare, le membrane basali, dotate di documentata attività differenziante, le proteine di adesione, le fasce di contenimento dell'espansione neoplastica, tutta la matrice extracellulare, il trofismo ed efficienza di parenchimi e tessuti, e degli endoteli, con relativa riconduzione a livello fisiologico della permeabilità vasale, degli scambi e della perfusione emo-tissutale. Anche l'esaltazione dell'immunità è obiettivo del MDB.

Tra le finalità del MDB, il recupero a livello fisiologico dei ritmi biologici circadiani, alterati nelle neoplasie, mediante la modulazione della biodisponibilità degli indoli pinealici in un contesto di continuità terapeutica temporale, intesa come assedio continuativo di una cellula tumorale già sensibilizzata dai numerosi agenti differenzianti, alla quale vengono al tempo stesso sottratti ormoni e fattori di crescita, senza concederle (diversamente dai cicli chemioterapici) pause di recupero, il tutto integrato da minimali dosaggi apoptotici, non citotossici e non mutageni di chemioterapici, la cui tollerabilità è esaltata dalla MLT e dalle vitamine del MDB.

I Retinoidi e la Melatonina hanno la capacità di preservare ed esaltare il trofismo, la vitalità e l'efficienza delle cellule sane, nello stesso momento in cui deprimono la progressione, la vitalità e la spiccata attitudine mutagena del fenotipo neoplastico (Di Bella et al., 1997; Di Bella et al., 1979; Di Bella et al., 2006; Onogi et al., 1998; Mediavilla et al., 1999; Bartsch et al., 1999; Wang et al., 1999; Khuri et al., 2001; Di Bella G., 2005; Garcia-Santos et al., 2006; Bogos et al., 2008; Martín-Renedo et al., 2008; Yap et al., 2008; Watters et al., 2009; Williams et al., 2009; Wu et al., 2009; Ginestier et al., 2009; Yin et al., 2009; Kim et al., 2009).

Questa contraddizione è solo apparente: deriva dal fatto che, essendo i più potenti attivatori, non ormonali, unicamente della crescita ordinata, funzionale, finalizzata all'equilibrio biologico ottimale, inibiscono quindi, indirettamente ma decisamente, l'afinalistica e disordinata crescita neoplastica, avviando la cellula tumorale all'apoptosi.

DIFESA DALL'AGGRESSIONE NEOPLASTICA

Il MDB asseconda ed esalta le reazioni vitali e l'omeostasi antitumorale per metterle in condizione di contrapporsi alla progressione neoplastica .

Il tumore è deviazione dalla vita normale, per cui occorre riportare le reazioni deviate alla norma attraverso il potenziamento di tutti quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita (Di Bella et al. 1969; Di Bella et al.1971; Di Bella et al., 1974; Di Bella et al.,1976; Di Bella et al., 1977; Di Bella et al., 1979; Di Bella et al., 1980; Di Bella et al., 1981; Di Bella et al., 1984; Di Bella et al., 1985; Di Bella et al., 1986; Di Bella et al., 1987; Di Bella et al., 1988; Di Bella et al., 1994; Di Bella et al., 1997; Di Bella et al., 1998; Di Bella et al., 2002; Di Bella et al., 2006).

Il MDB persegue questo obiettivo attraverso innovative formulazioni e criteri d'impiego di retinoidi solubilizzati in Vit E, Vitamine C, D3, MLT complessata con Adenosina e Glicina, e componenti della ECM. Inserendo componenti apolari come il Betacarotene e la vit.E, tra i fosfolipidi di una membrana cellulare, la si stabilizza preservandola da danni ossidativi e dai radicali liberi (Israel *et al.*, 2000; Khuri *et al.*, 2001; Di Bella G., 2005; Shklar *et al.*, 1996; Dong *et al.*, 2008; Lubin *et al.*, 2008; Nesaretnam *et al.*, 2008; Watters *et al.*, 2009).

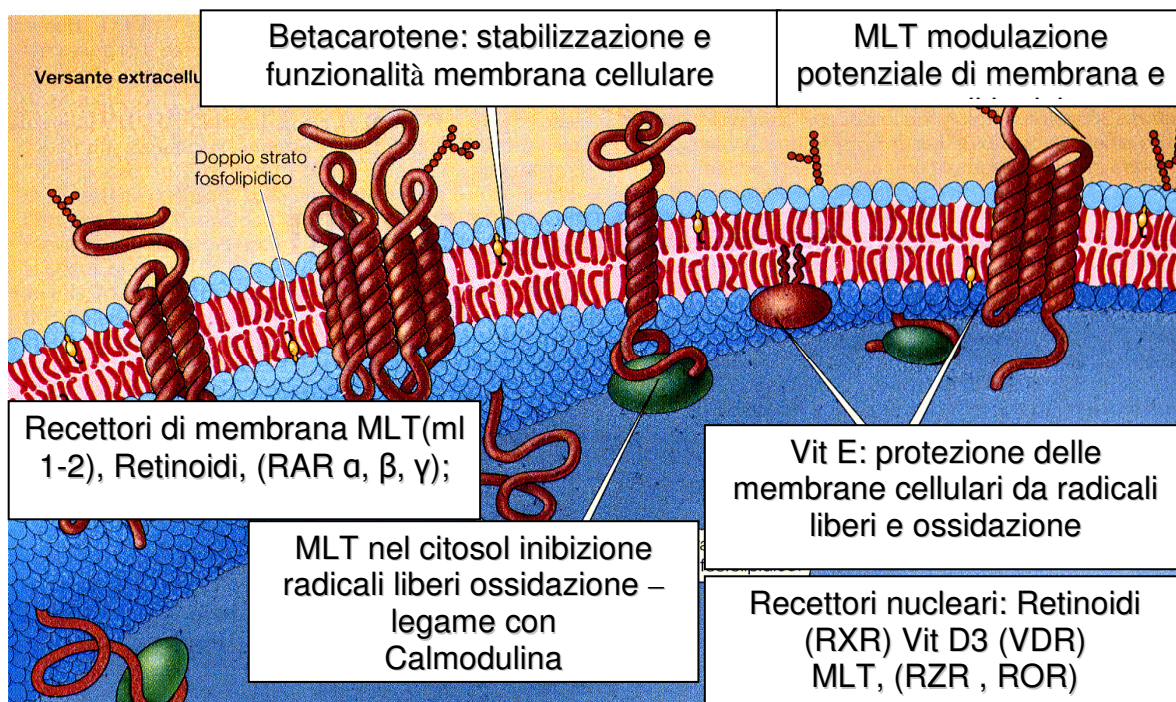
Sia nelle situazioni che predispongono al tumore, che nel corso della malattia neoplastica, possono essere sovvertiti struttura e potenziali della membrana cellulare e, conseguentemente, l'espressione e le funzionalità recettoriali, mediante l'esasperazione dei processi ossidativi e il conseguente picco nella produzione di radicali liberi. I retinoidi e la Vit. E, nelle dosi previste dal MDB, sono in grado di neutralizzarne completamente gli effetti (i radicali liberi non hanno praticamente alcuna possibilità di provocare danni), e viene conseguito quindi, sia un effetto preventivo, che terapeutico (Odeleye *et al.*, 1992; Launoy *et al.*, 1998; Di Bella G., 2005; Shimizu *et al.*, 2004; Elangovan *et al.*, 2008; Neuzil *et al.*, 2002; Frei *et al.*, 2008).

L'obiettivo di ottimizzare le reazioni vitali difendendole dall'aggressione neoplastica si realizza con:

Retinoidi (Kapil *et al.*, 1993; Lotan *et al.*, 1997; Muller *et al.*, 1997; Roth *et al.*, 1999; Khuri *et al.*, 2001; Hashimoto *et al.*, 2003; Di Bella G., 2005; Barroga *et al.*, 2000; Dong *et al.*, 2008; Bonofiglio *et al.*, 2009)

Vit. E (Israel *et al.*, 2000; Jatoi *et al.*, 2002; Neuzil *et al.*, 2002; Lubin *et al.*, 2008; Elangovan *et al.*, 2008; Nesaretnam *et al.*, 2008); **Vit. D₃** (Meggouh *et al.*, 1990; Giovannucci *et al.*, 2006; Amir *et al.*, 2009; Chiang *et al.*, 2009; Chung *et al.*, 2009; Reicharth *et al.*, 2009; Schwartz *et al.*, 2009; Fernandez *et al.*, 2009; Goodwin *et al.*, 2009) **Vit. C** (Cameron *et al.*, 1979; Murata *et al.*, 1982; Frei *et al.*, 2008; Ha *et al.*, 2009;)

MLT (Di Bella L *et al.* 1971; Di Bella *et al.*, 1974; Di Bella *et al.*, 1976; Di Bella *et al.*, 1977; Di Bella *et al.*, 1979; Di Bella *et al.*, 1980; Di Bella *et al.*, 1981; Di Bella *et al.*, 1984; Di Bella *et al.*, 1988; Di Bella *et al.*, 1997; Di Bella *et al.*, 1998; Di Bella *et al.*, 2002; Di Bella *et al.*, 2006; Kvetnoi *et al.*, 1986; Maestroni *et al.*, 1996; Cos *et al.*, 2000; Bartsch *et al.*, 2001; Joo *et al.*, 2009; Di Bella *et al.*, 2009; Grant *et al.*, 2009; Di Bella G *et al.*, 2009) e **Componenti della Matrice Extracellulare** (Batra *et al.*, 1997; Kidd *et al.*, 2000; Mikami *et al.*, 2001; Asimakopoulou *et al.*, 2008; Yamada *et al.*, 2008)



La membrana cellulare (in azzurro, contenente lo strato fosfolipidico in rosso) è una difesa, un filtro vitale attraverso cui tutto transita, dall'interno della cellula all'esterno, vengono recepiti e analizzati gli stimoli e i condizionamenti dall'esterno all'interno e viceversa, avviene la comunicazione, vengono emessi e ricevuti impulsi e segnali. Ottimizzarla, renderla efficiente, vuol dire rendere la cellula capace di difendersi in condizioni ottimali, potenziarla: La Vit.E col Betacarotene proteggono e stabilizzano la membrana, la MLT ne modula fisiologicamente i potenziali regolando i canali ionici e tutta la dinamica ed espressione recettoriale

Il Metodo Di Bella : PRESCRIZIONE FARMACOLOGICA E POSOLOGIA

Le prescrizioni terapeutiche del MDB sono, indicativamente, così strutturate:

(la corretta prescrizione ed i relativi dosaggi possono essere definiti unicamente da medico riconosciuto dalla Fondazione)

A) Un modulo fisso, che agisce sui denominatori comuni a tutti i tumori.

B) Un modulo variabile, i cui componenti possono venire utilizzati in base alla peculiarità di specifiche forme neoplastiche.

MODULO FISSO

Acido Tutto-Trans Retinoico

Axeroftolo palmitato

Betacarotene

Alfatocoferile acetato

Queste molecole sono miscelate sotto forma di soluzione, formulazione che consente la massima biodisponibilità.

Melatonina, nella formulazione del Prof. Di Bella, chimicamente complessata nel seguente rapporto:

Melatonina 12% Adenosina 51% Glicina 37%

Bromocriptina compresse, 2,5 mg

Cabergolina compresse da 0,5 mg (può essere usata in sostituzione della Bromocriptina,

Diidrotachisterolo (Vit D₃ di sintesi)

Condroitinsolfato,

Ciclofosfamide (compresse 50 mg)

Somatostatina (peptide di 14 aminoacidi), alla dose di 3 mg giornalieri, iniettata la sera dopo cena, lentamente sottocute oppure in vena, con siringa temporizzata (*) regolata a 12 ore (è indispensabile la somministrazione serale in quanto coincidente col picco notturno dell'incremento del GH e dei fattori di crescita GH-dipendenti)

Octreotide (peptide di 8 aminoacidi), in fiale da 1 mg - con modalità analoghe alla Somatostatina .
(diversamente si può usare la formulazione ritardo di Octreotide per via intramuscolo agli stessi dosaggi)

Vit. C

Calcio

(*) Maggiori dettagli e ulteriori indicazioni sull'utilizzo dei farmaci e sulle modalità di somministrazione sono reperibili sul sito: www.metododibella.org

MODULO VARIABILE

Vede l'utilizzo (eventuale) dei seguenti componenti:

- 1) Inibitori degli androgeni, nei tumori ormono-dipendenti del maschio
- 2) Inibitori estrogenici nei tumori ormono-dipendenti della donna (ad esclusione del Tamoxifene)
- 3) *ACTH di sintesi, tetracosactide esacetato (polipeptide di 24 aminoacidi) con le stesse indicazioni dei cortisonici, in sostituzione di questi per il miglior rapporto tra tollerabilità ed efficacia.
- 4) Glifosina [N,N-bis(fosfometil)glicina] in capsule da 200 mg, nelle neoplasie primitive o secondarie del tessuto osteocartilagineo
- 5) Isoniazide, capsula da 200 mg (nei carcinomi polmonari o della vescica)
- 6) Soluzione acquosa al 10% di Anidrometilencitrato-esametilentetramina, negli epatocarcinomi HCV correlati

- 7) Dibromomannitolo (nelle trombocitemie).
- 8) Albumina umana (nelle disprotidemie e nei versamenti pleurici e ascitici).
- 9) Lenograstim, oppure Filgrastim, fattori di crescita dei globuli bianchi (nelle leucopenie)
- 10) Eritropoietina negli stati anemici (associata, nelle anemie sideropeniche, a ferro x os o in vena, e folati).
- 11) Lisozima in compresse da 500 mg, (nelle concomitanti patologie infettive, per l'azione antivirale e antibatterica atossica, e per il potenziamento immunitario) .
- 12) Immunoglobuline, per almeno tre giorni (nelle patologie infettive) per il potenziamento immunitario.
- 13) Acido Fenil Chinolin Carbonico in dosi di cps da 500 mg, per bocca, L' Acido Fenil Chinolin Carbonico, con questa posologia, normalizza rapidamente il tasso uricemico con rapporto tossicità/vantaggi nettamente più favorevole degli inibitori delle monoaminoossidasi comunemente impiegati in queste situazioni. Questi inibitori cronicamente somministrati, bloccando catene enzimatiche di alta dignità funzionale, possono indurre altre gravi patologie .
- 14) Taurina in capsule da 200 mg, per attivare l'effetto coleretico, colagogo e gli scambi emotissutali
- 15) Seleniometionina in capsule da cpr 40 microgrammi, con azione antiossidante e antiradicali liberi

Il ruolo della Melatonina

E' un neurotrasmettitore prodotto principalmente dal sistema nervoso, ma anche dall'epifisi o ghiandola pineale e da vari distretti come le ghiandole di Harder, le piastrine, i megacariociti ecc. Viene prevalentemente prodotta di notte. Svolge fondamentali e documentati effetti nella prevenzione e terapia delle patologie tumorali e degenerative, oggetto di un numero crescente di studi e di ricerche. Si può considerare e distinguere un'azione antitumorale indiretta della melatonina attraverso l'inibizione dei radicali liberi e l'effetto antiossidante, unitamente alla protezione dall'effetto cancerogeno e degenerativo di campi elettrici e magnetici. Va considerato tra le azioni antitumorali indirette anche l'effetto antinvecchiamento e antidegenerativo del tessuto nervoso e vascolare, la proprietà antiaggregante piastrinica. Rilevante anche l'azione d'attivazione e potenziamento delle difese immunitarie, la modulazione neuroendocrina e circadiana, l'effetto sul midollo osseo con riflessi determinanti sulla crasi ematica, la dinamica midollare, la produzione di piastrine, globuli rossi e globuli bianchi. L'azione antitumorale diretta si attua inibendo la proliferazione e la crescita di cellule tumorali, ostacolando la tendenza di cellule normali a divenire neoplastiche inducendo il ricambio cellulare e la sostituzione di cellule tumorali con cellule sane attraverso il meccanismo definito "apoptosi". E' documentata anche un'azione antimetastatica attraverso l'inibizione della diffusione a distanza delle cellule tumorali unitamente alla capacità di migliorare in maniera significativa il profondo stato di decadimento psicofisico degli stadi tumorali avanzati comunemente definiti "cachessia neoplastica".

CONSIDERAZIONE FINALI

Fine del MDB è superare l'elevata tossicità e bassa efficacia delle attuali terapie del cancro. Con MLT, Retinoidi ,vitamine E, D₃, C, componenti della ECM, il MDB potenzia quei mezzi che la Fisiologia considera essenziali per la vita. Queste molecole esercitano, sinergicamente, un ruolo differenziante e antiblastico. Con Somatostatina e/o analoghi il MDB inibisce l'oncogenesi, regolando negativamente molecole mitogene come il GH, e i fattori di crescita GH dipendenti. Con Cabergolina e/o Bromocriptina regola negativamente la Prolattina, ormone mitogeno ubiquitario. Il MDB prevede minimali dosaggi apoptotici, non citotossici e non mutageni di Ciclofosamide o Oncocarbide, la cui tollerabilità è esaltata dalla MLT e dalle vitamine del MDB. Ogni componente esercita singolarmente un documentato effetto antiangiogenico, sinergicamente potenziato. La MLT recupera il ciclo circadiano, sovvertito nel paziente neoplastico, regola la crasi ematica, la dinamica midollare, l'aggregazione piastrinica, i potenziali di membrana cellulare. Le innovative formulazioni delle vitamine e della MLT, proprie del MDB, modulano gli scambi emotissutali, l'integrità e la funzionalità delle membrane cellulari e della sostanza vivente extracellulare. Il tumore è deviazione dalla vita normale, che il MDB corregge, assecondando ed esaltando le reazioni vitali.

DOCUMENTAZIONE SCIENTIFICA di RIFERIMENTO

(tutto il materiale è disponibile sul sito della Fondazione: www.metododibella.org)

Convegni e Congressi

- **BIT's 4th World Cancer Congress 2011** - Atti del Congresso
- **THE 17° INTERNATIONAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY (ESGO)** - Atti del Congresso
- **Congresso "Terapia biologica delle patologie neoplastiche e degenerative" – Rep. San Marino 2010**
- **BIT's 3rd World Cancer Congress 2010** – Atti del Congresso
- **95° Congresso SIO - Torino 2008**
- **1° Congresso Nazionale Società Italiana di Bioterapia Oncologica Razionale - Metodo Di Bella (S.I.B.O.R. - MDB) 2004** – Atti del Congresso
- **2° Congresso Nazionale Società Italiana di Bioterapia Oncologica Razionale - Metodo Di Bella (S.I.B.O.R. - MDB) 2005** – Atti del Congresso

Case Reports (reperibili anche su PubMed)

- **Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma**
([Neuro Endocrinol Lett.](#) 2009;30(4):437-49)
- **Complete objective response of neuroblastoma to biological treatment**
([Neuro Endocrinol Lett.](#) 2008 Dec;29(6):857-66.)
- **Complete objective response of oesophageal squamocellular carcinoma to biological treatment**
([Neuro Endocrinol Lett.](#) 2009;30(3):312-21.)

Case Reports (reperibili sul sito della Fondazione)

- **18 Casi Clinici presentati al 95° Congresso SIO - Torino 2008**
- **Relazione sull'esame di cartelle cliniche relative a casi di linfomi sottoposti volontariamente a MDB.**
- **OSSERVATORIO STATISTICO sul CARCINOMA MAMMARIO**
- **OSSERVATORIO STATISTICO sul SARCOMA**
- **Casi clinici presentati al 1° Congresso Nazionale (S.I.B.O.R. - MDB) 2004**
- **Casi clinici presentati al 2° Congresso Nazionale (S.I.B.O.R. - MDB) 2005**
- **Altri casi clinici**