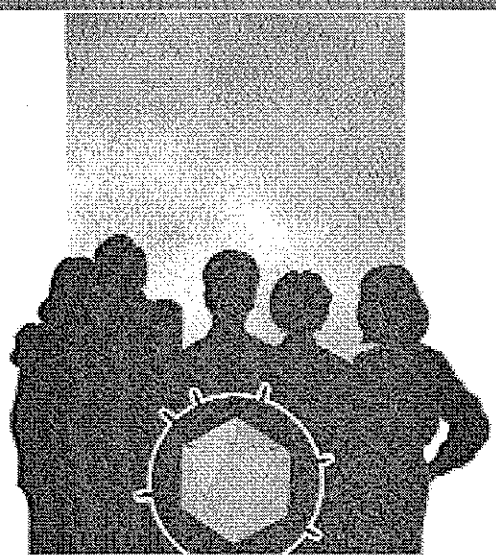
Anno 5 - N. 2
Luglio 1999

Per Vivere



EDITORIALE

Silenzio sulla cura Di Bella! pag. 2

NUOVE PROSPETTIVE

Il ritmo circadiano nei mammiferi pag. 4
Eziologia infettiva del cancro pag. 5
L'azione oncostatica della melatonina pag. 6

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

Considerazioni sulla "Multiterapia Di Bella" pag. 7
B.M.J.: I farmaci inibitori della crescita pag. 11
L'acetone nella miscela di retinoidi pag. 13
L'MDB aumenta del 30% la sopravvivenza nel cancro del pancreas pag. 15
La chemioterapia ottiene l'80% di remissioni ma meno del 40% di guarigioni della leucemia pag. 19

ASSOCIAZIONI

Contributi dalle sedi nazionali pag. 20

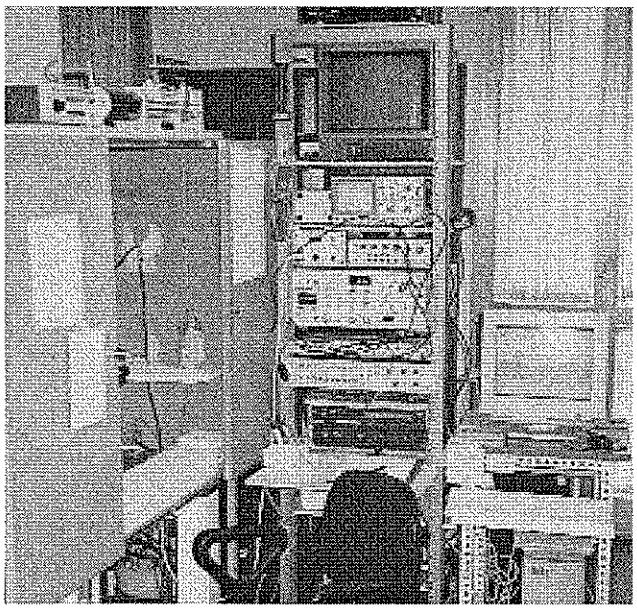
AIANER Bologna
ANFCC Cortina-Belluno
ATSAT Firenze
AIANMO Modena
AIAN Roma
ANFCC Trento/Brescia
AIANV Veneto
Ass. FAEAC - Forlimpopoli

SISTE
VACCINETWORK

Sped. in abb. postale - art. 2 comma 20/c - legge 662/96 - Filiale di Lecce

Il ritmo circadiano nei mammiferi può essere regolato da fotocettori oculari non identificabili né con i coni né con i bastoncelli

La luce conferisce il potere di percepire le immagini degli oggetti del mondo circostante. La luce avrebbe altresì il potere di sintonizzare le funzioni organiche endogene (orologio endogeno) con la luce solare, attraverso una correzione di eventuali deviazioni di fase.
Poiché l'enucleazione di entrambi i globi oculari abolisce questa sincronizzazione (ROENNEBERG T & R.G. Foster: Photochem. Photobiol. 1997 66, 549; Foster R.G.: Neuron, 1988 20 829) è giocoforza dedurne che le vie ottiche provenienti dalla retina e quelli che stimolano i centri circadiani non coincidono (MOORE R.Y., SPEH J.C. & CARD J.P. J. Comp. Neurol 1995, 352 351), - ne consegue che se degenerano una parte dei coni e dei bastoncelli, non di necessità debbono scomparire le corrispondenti manifestazioni circadiane. Entro quest'ambito sperimentale occorre dedurne:
1) che basta anche una esile traccia di fotocettività per mantenere inalterato il sistema circadiano (FOSTER R. G. J: biol. Rhythms 1933, 8, 517);
2) ovvero che l'occhio contiene fotocettori sconosciuti che contribuiscono a mantenere gli effetti della luce sul sistema circadiano.
Attraverso l'impiego di topi omozigoti per la degenerazione retinica (rv/rv), che perdono un po' alla volta i fotorecettori a bastoncello, mentre conservano normali le risposte circadiane alla luce, e attraverso topi transgenici (rvta) che vanno incontro ad ablazione specifica dei fotorecettori a bastoncello durante la prima fase dello sviluppo, mentre rimangono ancora fotocettivi circadiani, si poté stabilire che le risposte dei topi rvta erano all'incirca il doppio di quelli dei topi del ceppo rv/rv del medesimo gruppo genetico.



La perdita degli occhi tanto nei topi rv/rv che in quelli rtva aboliva gli effetti della luce sul sistema circadiano.
Questi risultati dimostrano che i bastoncelli non sono necessari per indurre il coinvolgimento circadiano alla luce e che i fotocettori che trasmettono queste risposte sono oculari. I topi rv/rv e quelli rtva subiscono una degenerazione secondaria dei fotocettori dei coni. Tuttavia un numero limitato di coni rimane nell'età adulta tanto da poterli considerare adeguati per regolare la fisiologia del tempo.
La retina dei topi contiene due popolazioni di coni, di cui una risponde al verde (508 nm) e l'altro all'ultravioletto (359 nm). Entrambi partecipano alla foto-regolazione circadiana, veduta appoggiata dall'isolamento di un foto-pigmento verde funzionale con massimo d'assortimento a 534 nm negli occhi del ratto cieco. Per determinare l'influenza che la perdita del predetto fotorecettore aveva sull'influenza determinante della luce DAVID GRAY & coll. (Nature Neurosci. 1998, 1 655) usarono topi ai quali avevano tolto fotocettori a mezzo di un transgene sintetico cl, il quale è formato in parte da un promotore dell'opsina rossa del cono umano attaccato a un gene attenuato della tossina difterica (WANG Y. & Coll: Neuron, 1992, 9, 429).
I topi così trattati hanno retine con numeri normali di bastoncelli, ma con ridotto numero di coni nell'UV, solo il 5%, per cui sembrano mancare dei coni verdi, come risulta dalle analisi molecolari ed immunocitochimiche. Malgrado questa grave mutilazione ai fotocettori coni, i topi cl mostravano risposte circadiane complete alla luce monocromatiche a 509 nm. Se l'enucleazione era bilaterale la capacità dei topi di reagire ad un ciclo di 12 h di luce e 12 di

buio con spostamenti nel loro ritmo circadiano era perduta.
Da questi dati si può trarre la conclusione: i fotocettori coni verdi non sono necessari per l'induzione del ritmo circadiano, non solo ma l'insensibilità dei coni all'UV suggerisce fotocettori non coni in questo processo. Poiché i bastoncelli non rimangono colpiti nei topi cl in questa circostanza si deve dedurre che i bastoncelli sono responsabili del ritmo circadiano.
Anche se studi precedenti avevano dimostrato che i fotocettori bastoncellari non sono necessari per l'induzione del ritmo fotocircadiano (FOSTER R: C & Coll.: J Comp. Physiol. a sens. Neurol Behav. Physiol. 1991, 169, 39. -LUPI D. & Coll.: Neuroscience 1999, 89, 363), questi risultati indicano la rindondanza di afferenze fotocettive al ritmo circadiano, per cui la mancanza di un tipo di cellule potrebbe essere compensato dalla presenza dell'altro tipo.
Si può concludere che gli occhi dei mammiferi contengono fotocettori non coni, non bastoncelli, capaci di regolare le risposte alla luce, comportamentali circadiane. Questi recettori si avvalgono certamente di fotopigmenti a base di Vit. A (PROVENCIO I. & R.G. FOSTER: Brain R. 1995, 694, 183; TAKAHASHI J. & Coll. Nature 1984, 308, 186) ma di strutture a disposizioni ancora dibattute. Le prossime ricerche dovranno tendere a precisare la sensibilità spettrale di questi recettori non ancora caratterizzati.

Prof. Luigi Di Bella

EZIOLOGIA INFETTIVA DEL CANCRO

I rapporti fra malattie infettive e cancro sono stati ipotizzati più volte, per diverse malattie infettive, non ultima la Tbc. La dipendenza delle une dal cancro è stata appoggiata da diverse correlazioni indirette: la diminuita resistenza immunitaria nel corso di una malattia infettiva, l'alterazione biochimico - metabolico vasta e complessa, l'ignoranza di alcune fasi della patogenesi, ecc. Dopo il frequente reperto dell'Helicobacter pylori nell'ulcera peptica e successivo trapasso nel cancro dello stomaco, e dopo la dimostrazione di alcune forme di artrite e osteocondrosarcoma a seguito dell'infezione spirochetosica con la Borrelia burgdorferi, il rapporto fra malattie infettive e tumori ha acquisito maggior carattere di verosimiglianza. L'anello di congiunzione fra ulcera gastrica, cancro ed Helicobacter pylori poggia verosimilmente sul ruolo dell'anidrasi carbonica nel metabolismo del batterio e nel biochimismo dell'ulcera gastrica. Un altro frequente aspetto dell'associazione cancro - malattie infettive è quello frequente fra epatite B e C e cancro, fra proctocoliti croniche ulcero - membranose e cancro del retto, fra virus e Morbo di Kaposi. Nel caso del linfoma a cellula B si ritiene che sia associato a fattori elaborati dalle cellule T - helper, che fungono da antigeni specifici batterici.
Generalmente è la malattia infettiva che precede lo sviluppo del cancro, anche se non sempre è possibile e certo poter stabilire la successione temporale, che può essere coincidente con quella causale.
Il criterio causale ex adiuvantibus può aiutare a risolvere il problema, anche se a volte può essere ingannevole.

Prof. Luigi Di Bella

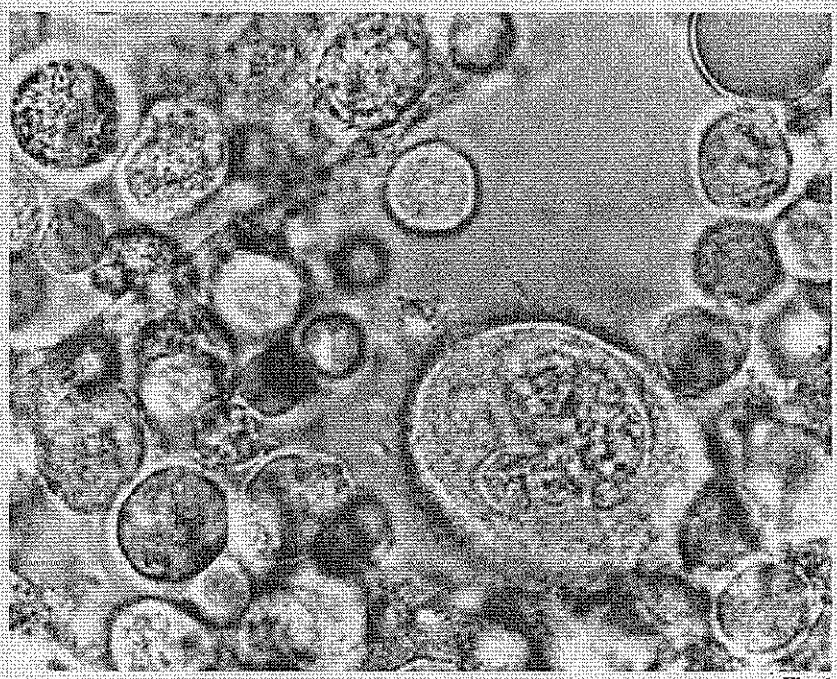


Fig. 1

L'AZIONE ONCOSTATICA DELLA MELATONINA

Dopo le prime pubblicazioni di DI BELLA & Coll. sugli effetti della Melatonina nelle malattie neoplastiche (1960) numerose conferme hanno ribadito questo effetto. Una conferma indiretta di questo effetto è la dimostrazione dell'aumento dell'attività proliferativa a seguito della riduzione della concentrazione della Melatonina (STEVENS R. & DAVIS S.: Environ. Health Perspect. 1996 104 - 135-140. - BREZEZINSKI F.: N.Engl. J. Med. 1997, 336 , 186 -195).

L'effetto inibitore della crescita è stato dimostrato sia in vivo che in vitro su quasi ogni tipo di cellule saggiate. Nel 1993 LIBURDY R.P. & Coll. (J. Pineal Res. 1993, 14 , 89 - 94), dimostrarono questo effetto sopra l'attività eccito - proliferativa che i campi elettro - magnetici a 60 Hz potevano esercitare sopra cellule mammarie cancerose estrogeno +. L'azione eccito - proliferativa dei campi elettrici potrebbe in parte essere indiretta attraverso l'inibizione cioè della melatoninogenesi epifisaria notturna a mezzo di campi magnetici ritmici a 60 Hz come si è dimostrato in pazienti volontari (CRAHAM C. & Coll.: Bioelectromagnetics 1996, 17 263 -273).

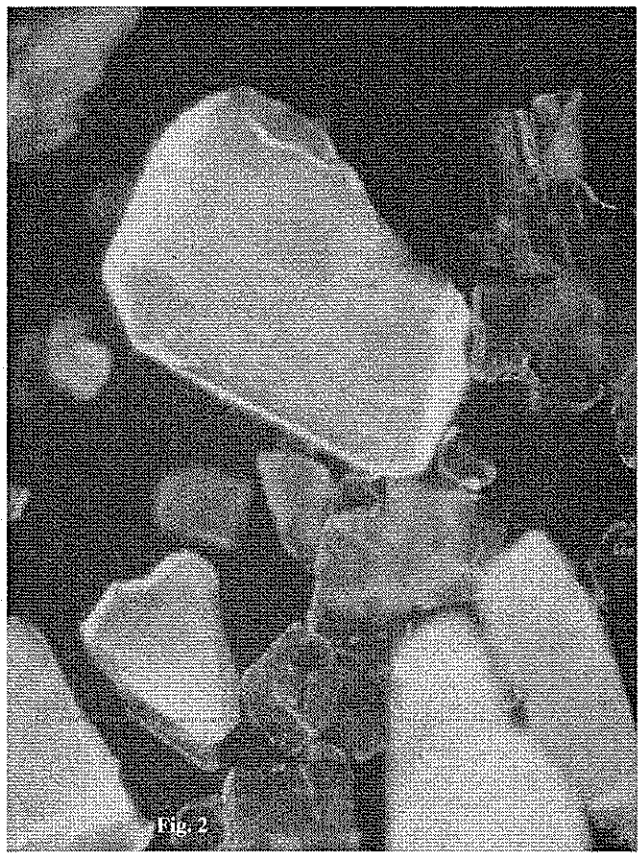
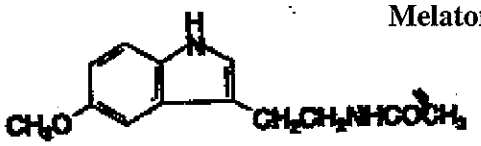


Fig. 2

Melatonina



Questo effetto sul metabolismo notturno della Melatonina ad opera di deboli campi magnetici intermittenti nei topi era stata già studiata da LERCHL A. K. & Coll. (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 109, 102 -108) tre anni prima, e ribadita da KATO M.& Coll. (Bioelectromagnetics 1993, 14, 97 - 106) con l'esposizione di ratti a campi magnetici circolarmente polarizzati a 50 Hz). Questo effetto importante della Melatonina, DI BELLA lo afferma da oltre 30 anni, e lo traduce nell'ormai classico aforisma: "La Melatonina da sola non guarisce alcun tumore, ma senza MLT riesce difficile od impossibile guarire un tumore". Evidentemente la morte della cellula neoplastica, generalmente per apoptosi, si svolge in fasi successive reciprocamente correlate, solo alcune delle quali rigorosamente o meno correlate con la MLT. Se ne deduce che il ruolo della MLT non è relativo ad un tipo di tumore, ma generalmente al comune meccanismo di morte (apoptosi) della cellula tumorale.

Per tali ragioni soprattutto il cosiddetto MDB, il protocollo cioè contenente le sostanze e le norme da seguire per sopprimere la cellula neoplastica, contiene la MLT; ed i risultati sono generalmente buoni, che si tratti di tumori epiteliali o connettivali, neurogeni o dei gliali, dei parenchimi o del connettivo, del sistema osteo - condrale o del midollo, di epiteli ghiandolari e di rivestimento, ecc.

Fra gli A.A. che più abbiano insistito sull'effetto antiblastico in vitro e in clinica c'è BLASK D.E. (Melatonin in Oncology in Reiter R.J C.R.C. Press Inc. Boca Raton) e in numerosi tipi di tumore della mammella: COS S. & Coll. Cancer Lett. 1995, 23, 207 - 212; FURUYA Y. & Coll. Cancer Lett. 1994, 81, 95 - 98 -HILL S.M. & Coll. Cancer Lett. 1992, 64, 3249 - 3256; LEMUS - WILSON A. & Coll: Brit. J. Canc. 1995, 72, 1435 - 1440. (S.N.C: COS. S & Coll. Neurosci. Lett. 1995, 91, 153 -159, leucociti, J. Neuroimmun. 1995, 63, 125 - 132); nel melanoma (HELTON R.H. melanoma res. 1993, 3, 403 - 417; SLOMINSKI A.: Exp. Cell. Res. 1993, 206, 189 - 194; YING S. W.: Eur. J. Pharmacol. 1993, 246, 89 -96); nei tumori della prostata (GILADE & Coll. Endocrinology, 1996, 137, 1412 - 1417).

Prof. Luigi Di Bella