

Titolo: “Melatonina con adenosina solubilizzata in acqua e stabilizzata con glicina per il trattamento oncologico: preparazione tecnica, efficacia e risultati clinici - Melatonin with adenosine solubilized in water and stabilized with glycine for oncological treatment: technical preparation, effectivity and clinical findings.”

Codice: MLT015

Autore: Di Bella et al.

Data: 2017

Rivista: *Neuroendocrinology Letters* 2017; 38(7):465–474

Argomento: melatonina

Accesso libero: si

DOI: PMID: 29369596

URL: <https://www.nel.edu/melatonin-with-adenosine-solubilized-in-water-and-stabilized-with-glycine-for-oncological-treatment-technical-preparation-effectivity-and-clinical-findings-2522/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/10/13/mlt015-di-bella-et-al-2017>

Parole chiave: melatonin; adenosine; glycine; hydrogen bond; apoptosis; Di Bella Method

Tumore: n/a

Traduzione: l'articolo è stato tradotto interamente senza alcuna modifica o semplificazione

Punti di interesse: Nella preparazione farmaceutica secondo il Metodo Di Bella, la melatonina viene coniugata all'adenosina mediante liofilizzazione, al fine di garantire una maggiore biodisponibilità del principio attivo. Il complesso melatonina con l'adenosina viene poi stabilizzato dalla glicina che contribuisce alla formazione di ponti idrogeno. Questa melatonina coniugata con adenosina e glicina presenta notevoli differenze rispetto alle caratteristiche dei singoli componenti: il complesso è completamente solubile in acqua, a concentrazioni alle quali l'adenosina e la melatonina da sole precipiterebbero o addirittura non si dissolverebbero.

Questo articolo nella sua prima parte descrive i procedimenti necessari per la produzione della melatonina coniugata con adenosina e glicina. Successivamente descrive le sue proprietà biologiche e attività antitumorali.

Attività biologiche della MLT: punti salienti dell'articolo

- 1) La MLT regola la proliferazione di linee cellulari tumorali e la loro apoptosi. Le dinamiche coinvolte nella divisione delle cellule normali e delle cellule tumorali dipendono e sono coordinate da una gerarchia di cronometri circadiani. Le bioattività della MLT sono disponibili o meno in vivo in modo coordinato, in specifiche fasi circadiane. Lo stato circadiano di somministrazione della MLT ai pazienti affetti da cancro determina anche la sua attività antitumorale.
- 2) La MLT ha un effetto dose-dipendente, antiossidante e riproducibile sperimentalmente, con implicazioni significative nella prevenzione e nel trattamento dei tumori, per la protezione del DNA nucleare e mitocondriale dallo stress ossidativo potenzialmente neoplastico.
- 3) Il prof. Luigi Di Bella ha individuato un ruolo primario della MLT nella disposizione ubiquitaria degli esteri fosforici di AMP, ADP e ATP. Questi esteri fosforici, nucleotidi composti da adenina, ribosio e gruppi fosforici, sono molecole coinvolte in molti processi vitali della cellula e interconvertibili tra di loro. L'ATP (che possiede tre gruppi fosforici) è considerata la valuta energetica della vita (dai batteri fino agli esseri umani) ed è biologicamente importante tanto quanto

le molecole di DNA. Secondo il Prof. Di Bella, la MLT e adenosina e i loro legami a idrogeno con ATP, ADP e AMP sono responsabili della funzione biologica di molte molecole. Specifiche molecole proteiche, chiamate chaperon molecolari attivano il dispiegamento di strutture proteiche attivandole. Senza queste modifiche queste proteine rimarrebbero in uno stato di non attività. E in questi processi di attivazione, la MLT, insieme agli esteri fosforici, avrebbe un ruolo essenziale.

4) L'attenzione di molti ricercatori si è concentrata sulla MLT pineale, ovvero come secrezione epifisaria, mentre ora si ritiene che sia anche un componente essenziale del sistema neuro-endocrino diffuso (DNES). Questo sistema, noto anche con il termine APUD (sistema di assorbimento e decarbossilazione dei precursori delle ammine) è presente in molti aggregati cellulari più o meno ubiquitari che sono in grado di produrre molte sostanze, tra cui la MLT. La produzione di MLT extrapineale è diffusa.

5) Concentrazioni variabili di MLT sono state trovate in: retina, ghiandole più dure (ghiandole lacrimali), mucosa intestinale, cervelletto, epitelio delle vie aeree, fegato, reni, ghiandole surrenali, timo, tiroide, pancreas, ovaie, testicoli, seno carotideo, placenta, endometrio, mastociti, cellule natural killer, leucociti, eosinofili, cellule endoteliali, piastrine e megacariociti. Questa diffusione generalizzata mostra che la MLT ha un ruolo unico tra i componenti del sistema DNES/APUD ed è una componente essenziale della risposta e del controllo del sistema di protezione antitumorale dell'organismo, agendo su tutti gli organi.

6) Le piastrine appartengono a questo sistema neuroendocrino diffuso e sono da considerare elementi onnipresenti, multifattoriali e itineranti di un sistema APUD mutevole e ubiquitario. Le piastrine si comportano come un neurone melatonergico e dopaminergico, serotonergico e adrenergico, a seconda delle diverse condizioni locali. Possono produrre melatonina, dopamina, immagazzinare e produrre serotonina e adrenalina. Questa funzione delle piastrine, che rilasciano le loro riserve dai granuli quando vengono attivate da segnali appropriati, è stata considerata molto simile al rilascio di neurotrasmettitori da parte dei neuroni centrali.

7) La MLT extrapineale è una molecola chiave del sistema ghiandolaire paracrino (sistema ghiandolaire ad azione locale) per la coordinazione locale delle reazioni intercellulari. Molte cellule adiacenti o vicine ai siti di produzione della MLT hanno recettori di membrana per la MLT. Lo studio del ruolo e del significato del sistema DNES/APUD, e soprattutto delle cellule extrapineali secernenti melatonina, nella patogenesi dei tumori fornisce una nuova interpretazione dei meccanismi endogeni delle risposte indotte dai tumori in vari organi e tessuti. Questi aggregati cellulari del sistema DNES/APUD cambiano considerevolmente sia in numero che in attività man mano che procede la proliferazione e l'invasione del tumore, raggiungendo un evidente grado di ipertrofia negli stadi più avanzati o terminali.

IL prof. Luigi Di Bella definiva impraticabile ed immaginaria l'uccisione di tutti gli elementi tumorali. "L'essenziale sta nell'attivare tutti gli inibitori dei fattori di crescita conosciuti, nelle giuste dosi e al momento giusto". In questo contesto, quello della vita, non quello dell'intossicazione e della morte cellulare, nasce il protocollo MDB, un metodo che supporta e potenzia le reazioni vitali, senza ricorrere alla precisione statistica per trovare le dosi più adeguate per uccidere. "Un tumore è una deviazione dalla vita normale, quindi le reazioni che hanno deviato devono essere riportate al loro stato normale potenziando quei mezzi che la fisiologia ritiene essenziali per la vita normale". E in questo riportare le reazioni deviate delle cellule tumorali alla normalità, la melatonina svolge un ruolo fondamentale. Il Prof Luigi Di Bella affermò che qualsiasi trattamento medico che non includa la melatonina non è in grado di curare e stabilizzare completamente un tumore e la sua integrazione rappresenta una condizione necessaria anche se non sufficiente.

"Non esiste, né esisterà mai, nessuna chemioterapia (né mono-terapia) citotossica in grado di curare un tumore solido, solo un metodo, una multi-terapia razionale e biologica, ovvero un complesso di sostanze sinergiche e fattorialmente interattive, ciascuna con la propria azione antitumorale atossica individuale, che agiscono sequenzialmente o simultaneamente in modo centripeto sulla miriade di

reazioni biologiche coinvolte nella vita tumorale, portando gradualmente alla normalità le reazioni vitali deviate dal tumore”.

L'uso della melatonina nei malati di cancro iniziò nel 1974, quando venne somministrata melatonina preparata secondo la formulazione del Prof. Di Bella, in flaconi da 25 mg, ad alte dosi di mille milligrammi al giorno per 11 giorni. Il paziente era affetto da linfosarcoma resistente a chemio e radioterapia dopo ripetuti cicli di chemio e radioterapia, con progressione laterocervicale bilaterale, linfonodo mediastinico ascellare, inguinale bilaterale e splenico. Non fu somministrato nessun altro farmaco di alcun tipo per accertare l'effetto della MLT senza interferenze. Una risposta obiettiva completa e stabile fu osservata e documentata radiograficamente, registrata nella cartella clinica del paziente. Il paziente morì a causa di meningite acuta 15 anni dopo.

Non è stato possibile somministrare dosi simili perché il fornitore interruppe la produzione e per la mancata collaborazione da parte dei reparti ospedalieri. La rapidità della risposta nel caso sopra descritto, la totale assenza di tossicità e la stabilità del risultato suggeriscono che si potrebbero ottenere progressi significativi nella cura del cancro, come confermato non solo da questo singolo caso ma anche dai numerosi casi segnalati di somministrazione orale del Metodo Di Bella.

Traduzione articolo

Riassunto

La melatonina ha dimostrato il potenziale di inibire la crescita di diversi tumori, sia in vitro che in vivo. Esistono prove evidenti che la somministrazione di melatonina da sola o in combinazione con chemio e radioterapia in pazienti oncologici con tumori solidi avanzati è stata associata a migliori esiti di regressione del tumore e sopravvivenza. Inoltre, la chemioterapia ha dimostrato di essere meglio tollerata nei pazienti trattati con melatonina. Tuttavia, esistono diverse modalità di preparazione e somministrazione della melatonina al paziente. Questo articolo di revisione mira a offrire informazioni dettagliate sul preparato, sulle caratteristiche biologiche e sui risultati clinici nel suo utilizzo nei pazienti affetti da cancro.

La melatonina (MLT) può essere solubilizzata solo in acqua a 40–45 °C; ad altre temperature può essere solubilizzato solo in alcool. Viene assorbito nel corpo umano complessato con l'adenosina mediante un legame idrogeno. Agisce su due denominatori comuni: proliferazione e differenziazione; oltre all'omeostasi antitumorale, la MLT ha un documentato ruolo antidegenerativo e immunomodulatore. Svolge inoltre un ruolo importante nel limitare lo stress ossidativo, influenzando il rapporto dei costituenti del sangue e del midollo osseo, la regolazione della formula dei leucociti, la sintesi dell'emoglobina, la genesi piastrinica, l'aggregazione e la resistenza degli eritrociti. Nonostante tutti questi ruoli importanti, le caratteristiche più conosciute sono probabilmente quelle meno importanti, come la regolazione del sonno e della veglia e il suo effetto sul jet lag.

Nel preparato formulato dal Prof. Di Bella, la melatonina con adenosina in rapporto 1:4, stabilizzata con il 30% di glicina (MLT-DBM), è stata utilizzata dal 1994 in numerosi pazienti con diverse indicazioni e risposte terapeutiche positive ed una totale assenza di tossicità. Questo metodo può essere una buona alternativa ai preparati commerciali, poiché è stato scientificamente provato e pubblicato in tutto il mondo in conferenze e in varie riviste mediche.

Abbreviazioni:

AMP - Adenosina monofosfato
APUD - captazione e decarbossilazione dei precursori amminici
AR - Recettore degli androgeni
ATRA - Acido tutto trans retinoico
CASPASE - Enzima proteasi
CX 32 - Gene della proteina di giunzione gap
MDB – Metodo Di Bella
DNES - Sistema Neuro Endocrino Diffuso
EGF - Fattore di crescita epidermico
EGFR - Recettore del fattore di crescita epidermico
ER - Recettore degli estrogeni
FGF - Fattore di crescita fibroblastico
GF - Fattore di crescita
GH - Ormone della crescita
GHR - Recettore dell'ormone della crescita
GMP - Guanosina monofosfato
5-HT – Serotonina
HIOMT – Idrossiindolo-O-metiltransferasi
IFN – Interferone
IL – Interleuchina
MLT – Melatonina
MT1, MT2 - Recettori della melatonina
NAT – N-acetiltransferasi
NGF - Fattore di crescita nervoso
PKA – Proteina Chinasi A
RAR,ROR,RXR,RZR - Recettori dei retinoidi
RAS - Proteina del sarcoma del ratto
SST – Somatostatina
SSTR - Recettore della somatostatina
TGF - Fattore di crescita trasformante
VEGF - Fattore di crescita endoteliale vascolare
WV - Peso, volume

INTRODUZIONE

La melatonina con adenosina in rapporto 1:4, stabilizzata con circa il 30% di glicina, è utilizzata dal 1994 nel MDB, in forma farmaceutica liofilizzata. Nella preparazione farmaceutica secondo il Metodo Di Bella, la melatonina viene coniugata all'adenosina mediante liofilizzazione, al fine di garantire una maggiore biodisponibilità del farmaco. La melatonina è in grado di formare un complesso con l'adenosina, probabilmente di tipo π , a causa della sovrapposizione orbitale dei sistemi aromatici e dei doppi legami elettronici degli atomi di azoto. Il complesso viene poi stabilizzato dalla glicina che, a causa del pKa piuttosto basso, contribuisce alla formazione di ponti idrogeno. La formazione del complesso comporta una notevole variazione rispetto alle caratteristiche dei singoli componenti: il complesso è completamente solubile in acqua, a concentrazioni alle quali l'adenosina e la melatonina da sole precipiterebbero o addirittura non si dissolverebbero.

PRODUZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEL MLT

Pur trattandosi di una preparazione galenica, il metodo di produzione è regolamentato per garantire la massima qualità del prodotto. Buoni standard di preparazione vengono applicati alle fasi di lavorazione e il prodotto finale viene analizzato mediante determinazione qualitativa e quantitativa dei principi attivi.

La liofilizzazione della soluzione acquosa di melatonina-adenosina-glicina è regolata da un metodo di set-up.

La forma liofilizzata è estremamente idrosolubile e può essere preparata sotto forma di fiala per uso orale, iniezione intramuscolare o endovenosa. Il processo di liofilizzazione disidrata efficacemente diverse sostanze, in modo che il prodotto finale mantenga le sue particolari caratteristiche e successivamente viene aggiunta acqua distillata sterile per preparati iniettabili, per ripristinare le proprietà specifiche della soluzione originale. Il prodotto liofilizzato può essere utilizzato anche in flaconcini orali, nei quali viene aggiunta l'acqua al momento della somministrazione.

La melatonina stessa è molto difficile da sciogliere in acqua, con una solubilità soddisfacente solo a 40–45 °C. Dopo lunghi test, l'adenosina è risultata la molecola più adatta per sciogliere facilmente la melatonina nell'acqua. In particolare, il rapporto ideale è risultato essere quattro moli di adenosina (267,24 g) per una mole di melatonina (232,28 g).

La preparazione della melatonina ad elevato grado di purezza prevede le seguenti fasi:

- a) far reagire ftalimmide di potassio con dibromopropano per ottenere 3-bromopropilftalimmide;
- b) far reagire la 3-bromopropilftalimmide con l'estere acetoacetico di sodio per ottenere l'etil-2-acetil ftalimidopentanoato;
- c) far reagire l'etil 2-acetilftalimidopentanoato con la diazo-p-anisidina per ottenere 2-carbossietil-3-(2-ftalimmidoetil)-5-metossi-indolo;
- d) far reagire il 2-carbossietil-3-(2-ftalimmidoetil)-5-metossi-indolo con idrossido di sodio e poi con acido solforico per ottenere 5-metossitriptamina impura;
- e) far reagire la 5-metossitriptamina impura con esametildisilazano per ottenere una miscela di derivati mono- e di- sostituiti e idrolizzati con metanolo acquoso per ottenere la 5-metossitriptamina pura;
- f) far reagire la 5-metossitriptamina pura con anidride acetica per ottenere melatonina impura e purificare questa melatonina mediante cromatografia su gel di silice ed eluire prima con cloruro di metilene seguito da eluizione con cloruro di metilene e acetone per ottenere una soluzione, concentrando questa soluzione di cloruro di metilene e acetone per ottenere un solido e ricristallizzare questa soluzione per ottenere melatonina.

Il metodo secondo la fase d) prevede il riflusso a 135 °C per 2 ore fino all'ottenimento della soluzione completa, quindi l'aggiunta di una soluzione di H₂SO₄ al 20% (W/V) e ulteriore riflusso per quattro ore. Dopo riflusso con acido solforico al 20%, la soluzione viene raffreddata per far precipitare l'acido ftalico e l'acido ftalico viene filtrato. Dopo che l'acido ftalico è stato filtrato, si

aggiunge idrossido di sodio e la 5 metossitriptamina impura viene estratta con dicloruro di metilene. Dopo il reflusso per 12/14 ore, la 5-metossitriptamina impura viene trattata con esametildisilazano, per ottenere prodotti di sostituzione mono e di- sililica, quindi la soluzione viene distillata a pressione normale in modo da recuperare l'esametildisilazano in eccesso ed i prodotti di sostituzione sililica vengono idrolizzati con metanolo acquoso per ottenere 5 metossitriptamina essenzialmente pura (Di Bella L et al. 1997).

La glicina nei flaconcini è presente sia come coadiuvante della liofilizzazione che come agente rendendo isotonica la forma farmaceutica; non essendo veicolata dall'adenosina intestinale, per la melatonina iniettabile è ancora più importante essere legata all'adenosina esogena con un legame idrogeno. Le fiale devono rispettare la tecnologia delle preparazioni sterili-apirogene. La via parenterale è solitamente preferita quando sono presenti difficoltà di assorbimento della melatonina da parte del tratto digestivo o incapacità di ingerirla e quando è necessario somministrare dosi elevate. Subito prima dell'uso, le fiale di MLT liofilizzato devono essere diluite in 10 ml di acqua distillata sterile per preparazioni iniettabili. Non è necessario utilizzare la soluzione salina in quanto la presenza di glicina la rende isotonica. La quantità ottenuta può essere iniettata in un'unica somministrazione, ma molto lentamente perché l'adenosina è un vasodilatatore e potrebbe portare ad un calo della pressione sanguigna.

Si consiglia pertanto di testare la reattività del paziente utilizzando 1 ml di soluzione. La soluzione può essere iniettata per via intramuscolare o endovenosa.

CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DELLA MLT E SUA ATTIVITÀ ANTICANCRO

Numerosi studi hanno descritto gli effetti in vitro della MLT sulla proliferazione di linee cellulari tumorali e sulla loro apoptosi. Le dinamiche coinvolte nella divisione delle cellule normali e delle cellule tumorali dipendono e sono coordinate da una gerarchia di cronometri circadiani. Le bioattività della MLT sono disponibili o meno in vivo in modo coordinato, in specifiche fasi circadiane (Bartsch et al. 1997, 1999). Gli autori concludono che i numerosi dati sull'influenza della MLT sulla biologia del tumore in vitro indicano che lo stato circadiano di somministrazione della MLT ai pazienti affetti da cancro determina anche la sua attività antitumorale. È stato dimostrato che la MLT ha un effetto dose-dipendente, antiossidante e riproducibile sperimentalmente, con implicazioni significative nella prevenzione e nel trattamento dei tumori per la protezione del DNA nucleare e mitocondriale dallo stress ossidativo potenzialmente neoplastico (Kojima et al. 1997; Reiter et al.2000).

Determinante è anche la capacità della MLT di proteggere il DNA dai danni provocati dalle sostanze chimiche cancerogene. Questi concetti sono stati applicati nella pratica clinica dal Prof. Di Bella, dove la biochimica della MLT o degli altri indoli pineali, la presenza della taurina e di molti peptidi, l'innervazione o i cicli funzionali circadiani o stagionali, o la correlazione con l'ipofisi o altre ghiandole endocrine o fattori di rilascio possono chiarire completamente i meccanismi antiblastici dell'azione della MLT. In queste reazioni, che portano alla produzione sia di NO che di poliammine, la MLT può svolgere un ruolo fondamentale. Nel libro "Cancro, siamo sulla strada giusta" (Di Bella L 1998), il Prof. Di Bella ha proposto una nuova interpretazione di questo

complesso problema, la capacità della MLT di interagire con la biologia del tumore, in relazione al dogma centrale della biologia.

Secondo le attuali concezioni della biologia molecolare, un ruolo fondamentale è giocato dalla preesistenza dell'informazione per ogni sequenza aminoacidica, elemento della sintesi proteica che costituisce la base della vita fisiologica e neoplastica nelle sue espressioni essenziali di proliferazione e differenziazione morfo-funzionale.

Di Bella, infatti, ha individuato un ruolo primario della MLT nella disposizione ubiquitaria degli esteri fosforici di AMP, ADP e ATP. Questo concetto è condiviso dalla scuola di pensiero guidata da Goldberger (Blasi et al. 1971; Meyers et al. 1975), che ammette anche la possibilità dell'autoassemblaggio e che la proteina possa riacquisire spontaneamente la sua struttura tridimensionale con piena attività biologica. Potrebbe essere la stessa o un'altra proteina che influenza le reazioni intermolecolari.

Alcune proteine agiscono come chaperoni molecolari e idrolizzando l'ATP attivano il dispiegamento di strutture proteiche inerti senza questa reazione. Il meccanismo d'azione è stato spiegato da Ellis (1996), che ha definito le chaperonine come sequestranti contenenti le singole strutture proteiche ripiegate nella gabbia di Anfinsen. Secondo il Prof. Di Bella, nella biologia dei tumori l'azione delle chaperonine avviene principalmente attraverso l'idrolisi di ATP, ADP e AMP, il loro legame con l'adenosina, oppure nel loro legame idrogeno con MLT.

Nell'ultimo decennio, l'attenzione di molti ricercatori si è concentrata sulla MLT, precedentemente considerata semplicemente una secrezione epifisaria, mentre ora si ritiene che sia un componente del sistema neuro-endocrino diffuso (DNES), noto anche come assorbimento e decarbossilazione dei precursori delle ammine. (APUD) presente in molti aggregati cellulari più o meno ubiquitari, in grado anche di produrre MLT (Kvetnoy et al. 1986).

Le piastrine possono essere considerate elementi onnipresenti, multifattoriali e itineranti di un sistema APUD mutevole e ubiquo. Le piastrine talvolta si comportano come un neurone melatonergico e dopaminergico, serotoninergico e adrenergico, a seconda delle diverse condizioni locali e della natura attrattiva dei nuclei. Le piastrine possono assorbire e immagazzinare 5-HT; possono anche sintetizzare la MLT poiché anch'esse sono dotate di 5-HT-decarbossilasi.

Numerosi dati farmacologici hanno dimostrato una notevole affinità funzionale tra le piastrine e i neuroni del sistema serotoninergico. Questa funzione delle piastrine, che rilasciano le loro riserve di 5-HT ed espellono materiale dai granuli quando vengono attivate da segnali appropriati, è stata considerata molto simile al rilascio di neurotrasmettitori da parte dei neuroni centrali. Il rilascio di molecole biologicamente attive da parte delle piastrine è simile a quello dei neuroni centrali serotoninergici e adrenergici (Kvetnoy et al. 1986; Di Bella L. 1998).

Concentrazioni variabili di MLT sono state trovate nelle seguenti sedi: retina, ghiandole più dure (ghiandole lacrimali), mucosa intestinale, cervelletto, epitelio delle vie aeree, fegato, reni, ghiandole surrenali, timo, tiroide, pancreas, ovaie, testicoli, seno carotideo, placenta, endometrio, mastociti, cellule natural killer, leucociti, eosinofili, cellule endoteliali ed anche in piastrine e megacariociti, come dimostrato dalle ricerche effettuate dal Prof. Di Bella sull'interazione piastrina-megacariociti-

MLT. Questa diffusione generalizzata mostra che la MLT ha un ruolo unico tra i componenti del sistema DNES/APUD ed è una componente essenziale della risposta e del controllo del sistema di protezione antitumorale dell'organismo, agendo su tutti gli organi.

La MLT può essere considerata extrapineale, in quanto molecola chiave del sistema paracrino per la coordinazione locale delle reazioni intercellulari, elemento insostituibile nella prevenzione e cura dei tumori. Il fatto che molte cellule adiacenti o vicine ai siti di produzione della MLT abbiano recettori di membrana per la MLT conferma i risultati di cui sopra. Kvetnoy et al. hanno studiato e confermato sperimentalmente la partecipazione diretta e il ruolo attivo degli ormoni MLT e DNES/APUD sull'eziopatogenesi e proliferazione dei tumori e sulla terapia antiblastica (Kvetnoy et al. 1994, 1997, 2002). L'analisi delle caratteristiche fisiologiche di molte sostanze biologicamente attive prodotte dalle cellule del sistema DNES/APUD, come melatonina, serotonina, gastrina, insulina, glucagone, somatostatina, ecc., suggerisce un'importante funzione di queste cellule e ormoni nel tumore crescita. Lo studio del ruolo e del significato del sistema DNES/APUD, e soprattutto delle cellule extrapineali secernenti melatonina, nella patogenesi dei tumori fornisce una nuova interpretazione dei meccanismi endogeni delle risposte indotte dai tumori in vari organi e tessuti. L'iperplasia delle cellule enterocromaffini che producono MLT, delle cellule BETA pancreatiche secernenti insulina, delle cellule D produttrici di somatostatina e delle cellule NEP surrenali produttrici di noradrenalina è stata documentata nelle fasi di insorgenza e proliferazione del tumore, mentre esiste un significativo diminuzione del numero di queste cellule negli stadi più avanzati o terminali del cancro. Gli studi sperimentali di Zabezhinskii et al. (1999) hanno dimostrato lo stesso comportamento di questi aggregati cellulari nel carcinoma polmonare di Lewis nei topi. Tumori circoscritti allo stadio iniziale, con modesto grado di proliferazione, poco differenziate, non metastizzati, mostrano minore attività, dimostrata dagli aspetti morfo-funzionali e dall'ipoplasia delle cellule enterocromaffini intestinali, comprese le cellule ECL produttrici di istamina, le cellule G dello stomaco che producono gastrina, le cellule A del pancreas, che secernono glucagone, le cellule EP surrenali che secernono adrenalina. Tutti questi aggregati cellulari aumentano considerevolmente sia in numero che in attività man mano che procede la proliferazione e l'invasione del tumore, raggiungendo un evidente grado di ipertrofia negli stadi più avanzati o terminali.

In studi sperimentali su ratti Wistar maschi affetti da sarcoma-45, è stata osservata una concentrazione significativamente maggiore di MLT (osservata dal legame dei suoi isotopi radiomarcanti 3H-MLT e 125 Iodo-MLT), con un'evidente funzione omeostatica di limitazione dell'espansione del tumore in molti organi vitali come l'intestino, il fegato, l'epitelio respiratorio, i reni, le ghiandole surrenali e il pancreas. L'assenza di un aumento della concentrazione di melatonina in questi organi in animali sani conferma che la MLT è un meccanismo omeostatico antitumorale (Mediavilla et al. 1997; Di Bella et al. 2015).

L'uso della melatonina nei malati di cancro iniziò nel 1974, quando venne somministrata al paziente melatonina preparata secondo la formulazione del Prof. Di Bella, in flaconi da 25 mg, ad alte dosi di mille milligrammi al giorno per 11 giorni. Su richiesta del paziente e dei familiari con consenso informato, e previo consenso della direzione ospedaliera e del relativo consulente, vista la mancanza di alternative terapeutiche, un paziente quarantenne, ricoverato nel reparto di medicina

generale dell'Ospedale Maggiore -Ospedale Pizzardi di Bologna, affetto da linfosarcoma resistente a chemio e radioterapia dopo ripetuti cicli di chemio e radioterapia, con progressione laterocervicale bilaterale, linfonodo mediastinico ascellare, inguinale bilaterale e splenico, è stato molto lentamente (nell'arco di circa 8 ore) infuso per via endovenosa e gli sono stati somministrati 1000 mg di melatonina per 11 giorni. Nel corso di ciascuna giornata, al paziente sono state somministrate per via endovenosa 4 gocce di soluzione salina da 500 ml, ciascuna contenente dieci flaconi da 25 mg di melatonina liofilizzata, della durata di 2 ore, per un totale di 1000 mg al giorno. Non è stato somministrato nessun altro farmaco di alcun tipo per accertare l'effetto della MLT senza interferenze. Una risposta obiettiva completa e stabile è stata osservata e documentata radiograficamente, registrata nella cartella clinica del paziente.

Il paziente morì a causa di meningite acuta 15 anni dopo. In altri casi non è stato possibile somministrare dosi simili perché il fornitore (IFLO, Milano) ha interrotto la produzione e per la mancanza di collaborazione da parte dei reparti ospedalieri. Le malattie linfoproliferative sono particolarmente sensibili all'azione della melatonina del MDB, come abbiamo visto in molti altri casi pubblicati. La rapidità della risposta nel caso sopra descritto, la totale assenza di tossicità e la stabilità del risultato suggeriscono che si potrebbero ottenere progressi significativi nella cura del cancro, con particolare efficacia nelle forme linfoproliferative, come confermato non solo da questo singolo caso ma anche dai numerosi casi segnalati di somministrazione orale del MDB (Di Bella & Fraschini 1997; Todisco et al. 2001, 2009; Di Bella G et al. 2012).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'effetto antitumorale positivo in termini di risposta obiettiva, tassi di sopravvivenza, performance status, tollerabilità e assenza di tossicità significativa è stato accertato in migliaia di pazienti, riportato in congressi nazionali, europei e internazionali, e pubblicato in una trentina di articoli scientifici, documentando circa ottanta casi di diverse tipologie di tumore: sarcomi (Di Bella G et al. 2016), glioblastomi (Di Bella G et al. 2015), tumore della mammella (Di Bella G 2008, 2011; Di Bella G et al. 2013), cancro alla prostata (Di Bella G et al. 2013), neuroblastomi (Di Bella G et al. 2009), cancro esofageo (Di Bella G et al. 2009), cancro del polmone non a piccole cellule (Norsa et al. 2006), tumori cervicofacciali (Di Bella G et al. 2012), malattie linfoproliferative (Todisco et al. 2001, 2009; Di Bella G et al. 2012).

Il Prof Luigi Di Bella ha descritto l'integrazione nel suo metodo della MLT contenente molecole immunomodulanti, trofiche, differenzianti e antiproliferative, affermando che qualsiasi trattamento medico che non includa la Melatonina non è in grado di curare e stabilizzare completamente un tumore e che rappresenta una condizione necessaria ma non sufficiente. Egli riassume così il suo ragionamento terapeutico e il suo metodo biologico: “è più essenziale, dell'impraticabile ed immaginaria uccisione di tutti gli elementi tumorali, il raggiungimento di tutte le condizioni conosciute, possibili e non pericolose entro certi limiti, capaci di ostacolare lo sviluppo delle cellule tumorali, anche la loro morte per apoptosi, specialmente attraverso l'interazione di numerosi fattori di crescita. L'essenziale sta nell'attivare tutti gli inibitori dei fattori di crescita conosciuti nelle giuste dosi e al momento giusto. In questo contesto, quello della vita, non quello dell'intossicazione e della

morte cellulare, nasce il protocollo MDB, un metodo che supporta o potenzia le reazioni vitali, senza ricorrere alla precisione statistica per trovare le dosi più adeguate per uccidere. Un tumore è una deviazione dalla vita normale, quindi le reazioni che hanno deviato devono essere riportate al loro stato normale potenziando quei mezzi che la fisiologia ritiene essenziali per la vita normale”; e “non esiste, né esisterà mai, nessuna chemioterapia (né monoterapia) citotossica in grado di curare un tumore solido, solo un metodo, una multiterapia razionale e biologica, ovvero un complesso di sostanze sinergiche e fattorialmente interattive, ciascuna con la propria azione antitumorale atossica individuale, che agiscono sequenzialmente o simultaneamente in modo centripeto sulla miriade di reazioni biologiche coinvolte nella vita tumorale, portando gradualmente alla normalità le reazioni vitali deviate dal tumore”. (Di Bella & Rossi 1979; Di Bella L et al. 1980; Di Bella L 1997; Di Bella L & Gualano 2006; Di Bella G et al. 2013).

Una revisione della letteratura conferma la notevole versatilità funzionale della MLT, che può infatti avere un effetto antitumorale sia diretto che indiretto, lavorando in sinergia con le altre molecole differenzianti, antiproliferative, immunomodulanti e trofiche del trattamento antitumorale formulato da Luigi Di Bella (Di Metodo Bella, MDB: Somatostatina, Retinoidi solubilizzati in vitamina E, Acido ascorbico, Vitamina D3, Inibitori della prolattina, Condroitin solfato). L'interazione della MLT con le molecole del MDB contrasta i molteplici processi che caratterizzano il fenotipo tumorale (induzione, promozione, progressione e/o disseminazione, mutazione tumorale). Tutte queste caratteristiche suggeriscono che l'uso di queste molecole nelle malattie oncologiche potrebbe essere raccomandato.