

EFFETTO WARBURG E POSSIBILI APPROCCI DI TERAPIA INTEGRATA IN ONCOLOGIA

MILANO, 16 Febbraio 2020



**Associazione Ricerca di Terapie Integrate
in Oncologia**

DR. ELIO MARTIN

Medico chirurgo – Specialista in Oncologia

Già Vice Presidente A.R.T.O.I.

Ambulatorio di Oncologia Integrata

Via Francia 18, 31033 Castelfranco Veneto

(TV)

Tel 0039-0423-498350

Castelfranco Veneto

Affresco rinascimentale di scuola Veronesiana sulla
facciata del palazzo Spinelli-Guidozi.

Restauro realizzato da **Alvise Martin** negli anni 1986 e 1987 su
incarico dell'Unione Cooperativa di Castelfranco V e con la direzione
dei Sig.ri Velluti di Feltre



Strategia dell'OMS per la Medicina Tradizionale 2014-2023



Nel mondo, la **medicina tradizionale** (MT) rappresenta o il cardine dell'assistenza sanitaria o il suo complemento.

In alcuni paesi la medicina tradizionale, o medicina non convenzionale, è definita medicina complementare (MC).

La Strategia dell'OMS

per la Medicina Tradizionale per il 2014-2023 riesamina la precedente del 2002-2005 e la adotta come base per avviare il percorso che la MT e la MC (MT&C) intraprenderanno nel prossimo decennio.

La MT&C è una componente importante e spesso sottovalutata dell'assistenza sanitaria. Essa è presente in quasi tutti i paesi del mondo e la domanda per poterne fruire è crescente.

Un punto fermo da cui partire

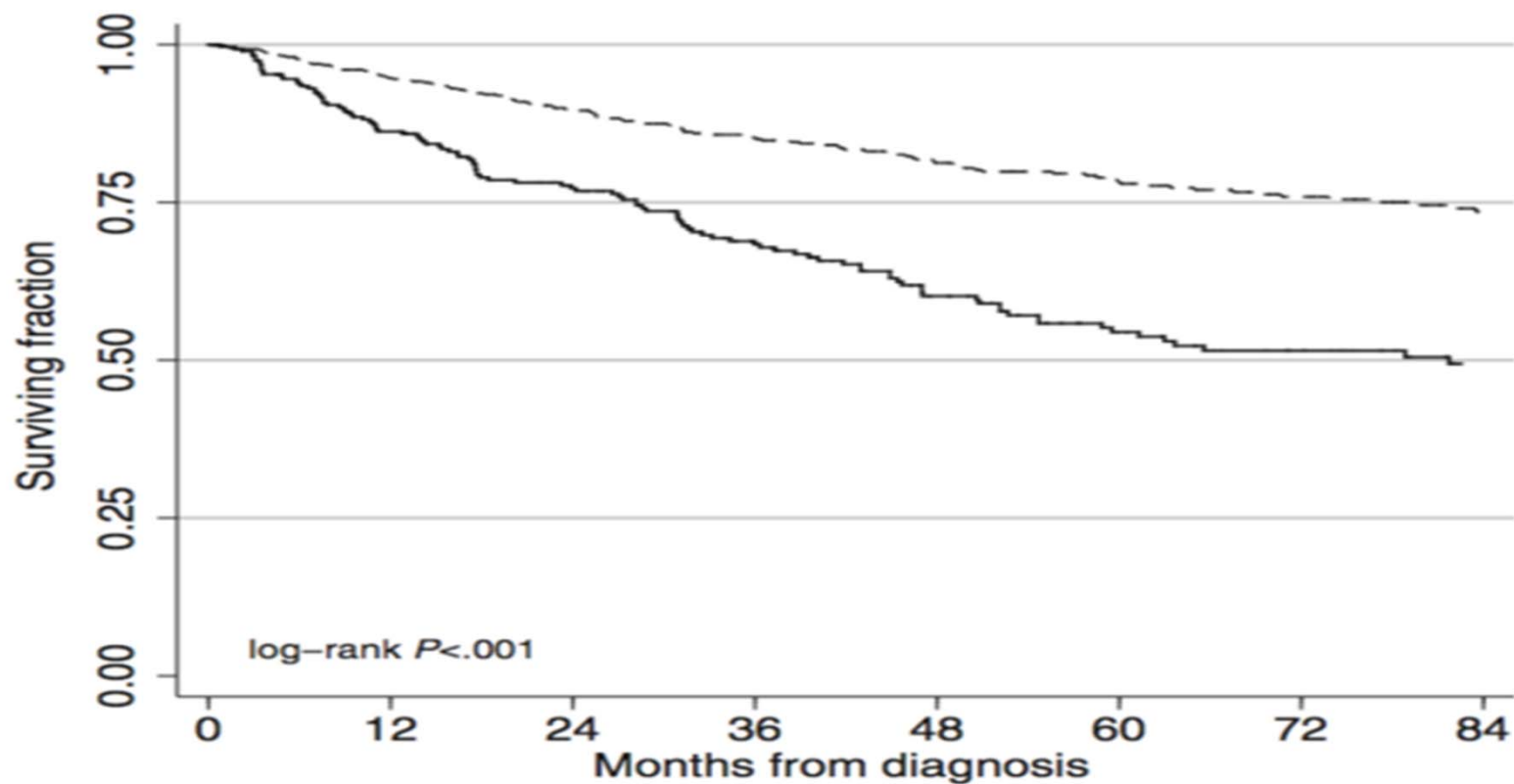
Skyler BJ et al. Use of Alternative Medicine for Cancer and Its Impact on survival. JNCI J Natl Cancer Inst (2018) 110(1)

Dati estratti dal National Cancer Database tra il 2004 e il 2013 per paragonare la differenza di sopravvivenza tra i pazienti trattati con la medicina alternativa e quelli trattati con la medicina convenzionale nei tumori solidi più frequenti stadio II – III (mammella, prostata, polmone e colon-retto).

281 pz hanno rifiutato la terapia convenzionale e sono stati trattati con medicina alternativa.

560 pz sono stati trattati con medicina convenzionale

In tutti i tumori presi in considerazione, ad esclusione di quello prostatico, con le terapie alternative c'è una minore sopravvivenza a 7 anni rispetto alla terapia convenzionale.

A

No. at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
Standard of care	559	513	443	369	302	241	196	138	
Alternative medicine	280	222	174	137	104	77	61	43	

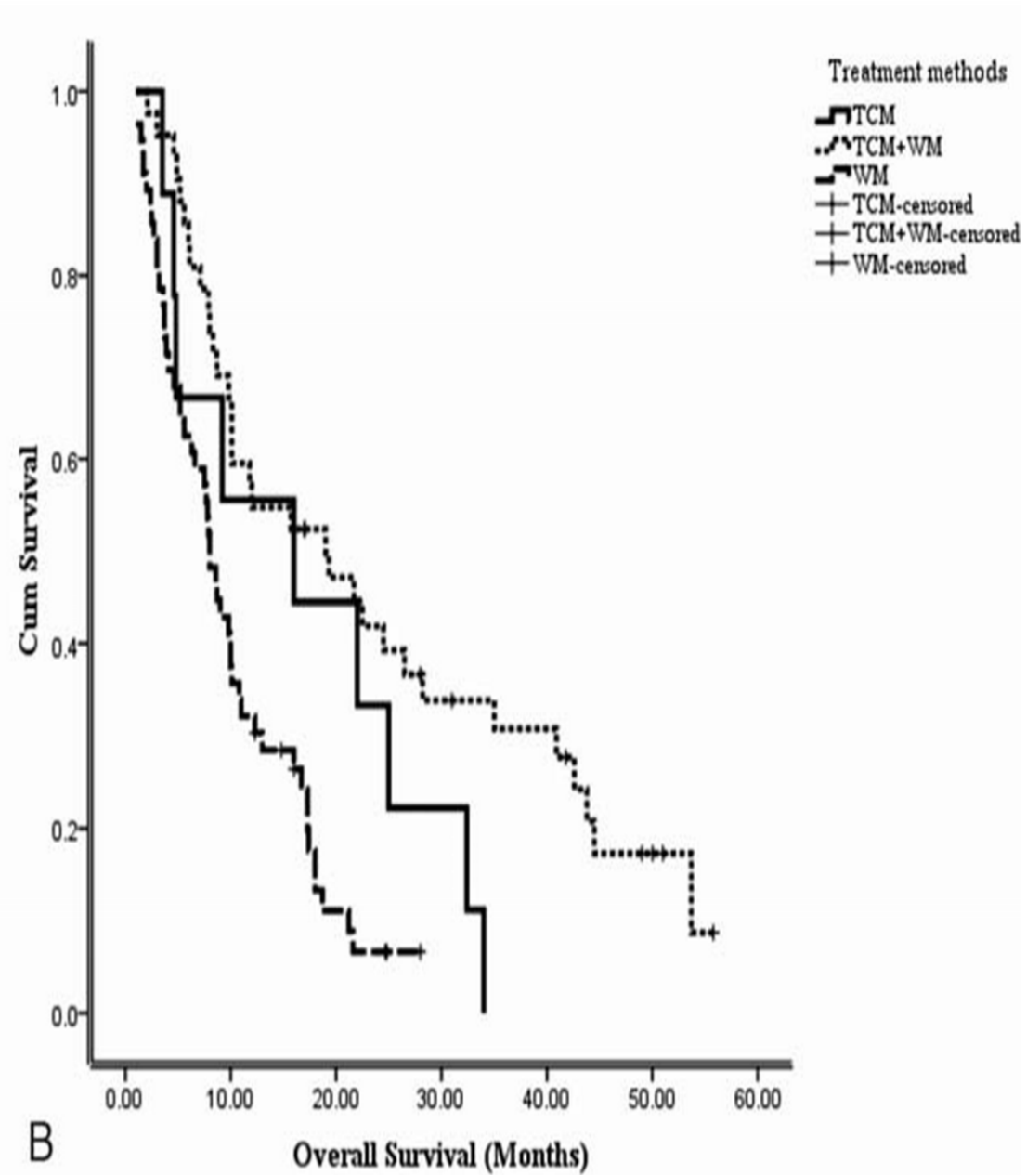
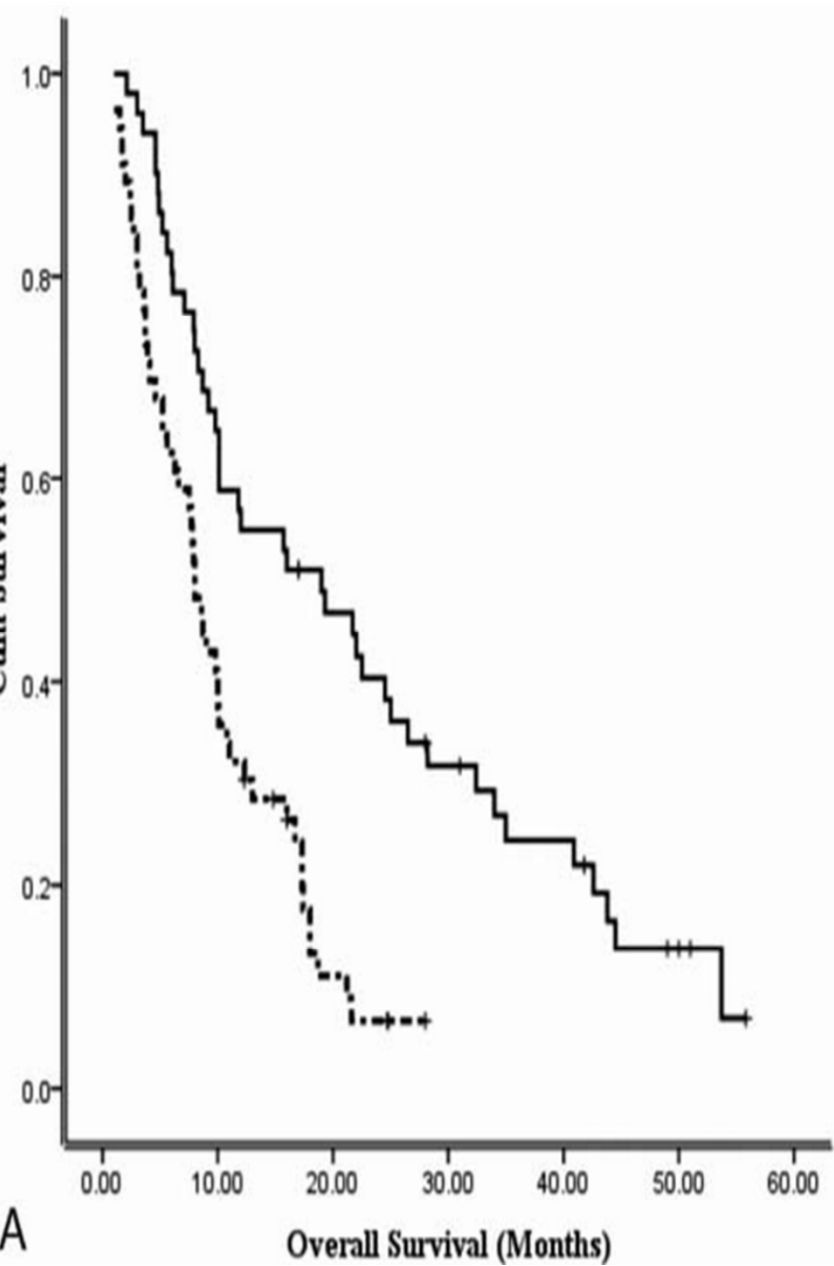
Curve di sopravvivenza nei gruppi di pazienti trattati con terapie oncologiche convenzionali (tratteggio) e con le terapie alternative (linea continua)

Yang X, et al: Survival benefits of Western and Traditional Chinese Medicine treatment for Patients with pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015 Jul;94(26)

Studio retrospettivo effettuato su 107 pazienti con neoplasia del pancreas:

Vantaggio nella sopravvivenza nel gruppo di pazienti trattati con le Terapie Convenzionali in associazione alla Medicina Tradizionale Cinese

Ciò rafforza l'ipotesi che l'integrazione, sfruttando le sinergie, può migliorare i risultati



Non Medicina Alternativa ma Medicina Integrata

- La Medicina Integrata (di cui l'Oncologia Integrata entra a far parte), è supportata da numerose evidenze scientifiche disponibili in letteratura.
- **1)Non è una alternativa** alle terapie ufficiali.
- **2)Comprende un gruppo di sistemi** e pratiche sanitarie che associato alla medicina convenzionale può **ridurre gli effetti collaterali e il rischio di complicanze** della chemioterapia e della radioterapia.
- **3)Può aiutare a contrastare la chemioresistenza** e aumentare l'efficacia di chemio e radioterapia (sinergia).
- **4)Può contribuire a riequilibrare il sistema immunitario**, quindi a ridurre il rischio di recidive durante la remissione.
- **5)Può migliorare la cenestesi e la qualità di vita del paziente** sia durante le terapie con intento curativo sia in fase avanzata in associazione alle terapie palliative.



Rapian gli amici una favilla al Sole
A illuminar la sotterranea notte

Per comprendere meglio quali sono gli eventi che portano all'insorgenza di una malattia in un essere vivente, è bene chiarire quali sono gli **eventi che stanno invece alla base del fenomeno "vita"**.

Esseri viventi: dotati di **energia** → per essere utilizzata deve generare **due polarità** che nello stato di salute sono in equilibrio dinamico (**omeodinamica**)

Medicina Orientale: YIN E YANG

Medicina Occidentale: Ossidazione e Riduzione; Alcalosi e Acidosi.

Ossidazione significa cattura di elettroni, cioè di quelle particelle subatomiche con carica negativa; quindi una sostanza ossidante (es. ossigeno) cattura elettroni.

Riduzione significa cessione di elettroni; quindi una sostanza riducente (es. potassio) cede elettroni.

La respirazione cellulare è basata su un movimento di elettroni

Un organismo vivente si trova in uno stato di equilibrio elettrico di tipo dinamico, e questo è alla base di quella che sarà l'energia necessaria per espletare le funzioni vitali.

Anche se si considera l'**equilibrio acido-base** di un organismo si nota una polarità energetica.

Un **acido** è una sostanza capace di donare protoni (particelle subatomiche con carica positiva), mentre una **base** è un accettore di protoni.

Una compromissione dell'equilibrio acido-base può provocare malattia

Esistono sistemi efficaci che cercano di impedire che una qualunque causa possa immediatamente turbare questo equilibrio: sono i cosiddetti «**sistemi tampone**»: costituiti da un acido debole e dal suo sale (es bicarbonato).

Evento stressante → iperattivazione dei surreni → produzione di Catecolamine e Corticosteroidi → attivazione della **gluconeogenesi**.

Catecolamine e Corticosteroidi stimolano la biosintesi degli enzimi chiave per la **gluconeogenesi** che sono situati nei seguenti organi: **Fegato, intestino, rene**.

Enzimi chiave per la gluconeogenesi: Piruvato carbossilasi, PEP carbossichinasi; Fruttosio 1-6 difosfato Fosfatasi e Glucosio 6 Fosfato fosfatasi.

Secondo Warburg la maggior parte dei **tumori** traggono la loro energia dalla glicolisi anche in presenza di ossigeno.

Tumore: costituito da cellule indifferenziate.

L'ontogenesi riassume la filogenesi

Comparsa dei mitocondri: evento filogeneticamente recente nella storia della vita sulla Terra. I procarioti non hanno mitocondri.

Mitocondri delle cellule tumorali: si può pensare che subiscano delle alterazioni per cui hanno una attività quantitativamente inferiore rispetto quelli delle cellule normali.

Trasportatori transmembrana del Glucosio:

Glut 4 insulino dipendente monodirezionale (Muscoli scheletrici, cuore, tess adiposo; tessuti insulino dipendenti)

Glut 2 bidirezionale (Fegato).

Glut 1 e 3 insulino indipendenti (Cervello e GR); Glut 1 over espresso nelle cellule tumorali

Cellule tumorali: **mitocondri ipofunzionanti** → prevalenza della **glicolisi**.

Perché la glicolisi possa procedere è necessario il NAD⁺ ossidato coinvolto nella reazione Aldeide 3 Fosfoglicerica → 1-3 Difosfoglicerato. In questa reazione il NAD⁺ viene ridotto a NADH+H⁺

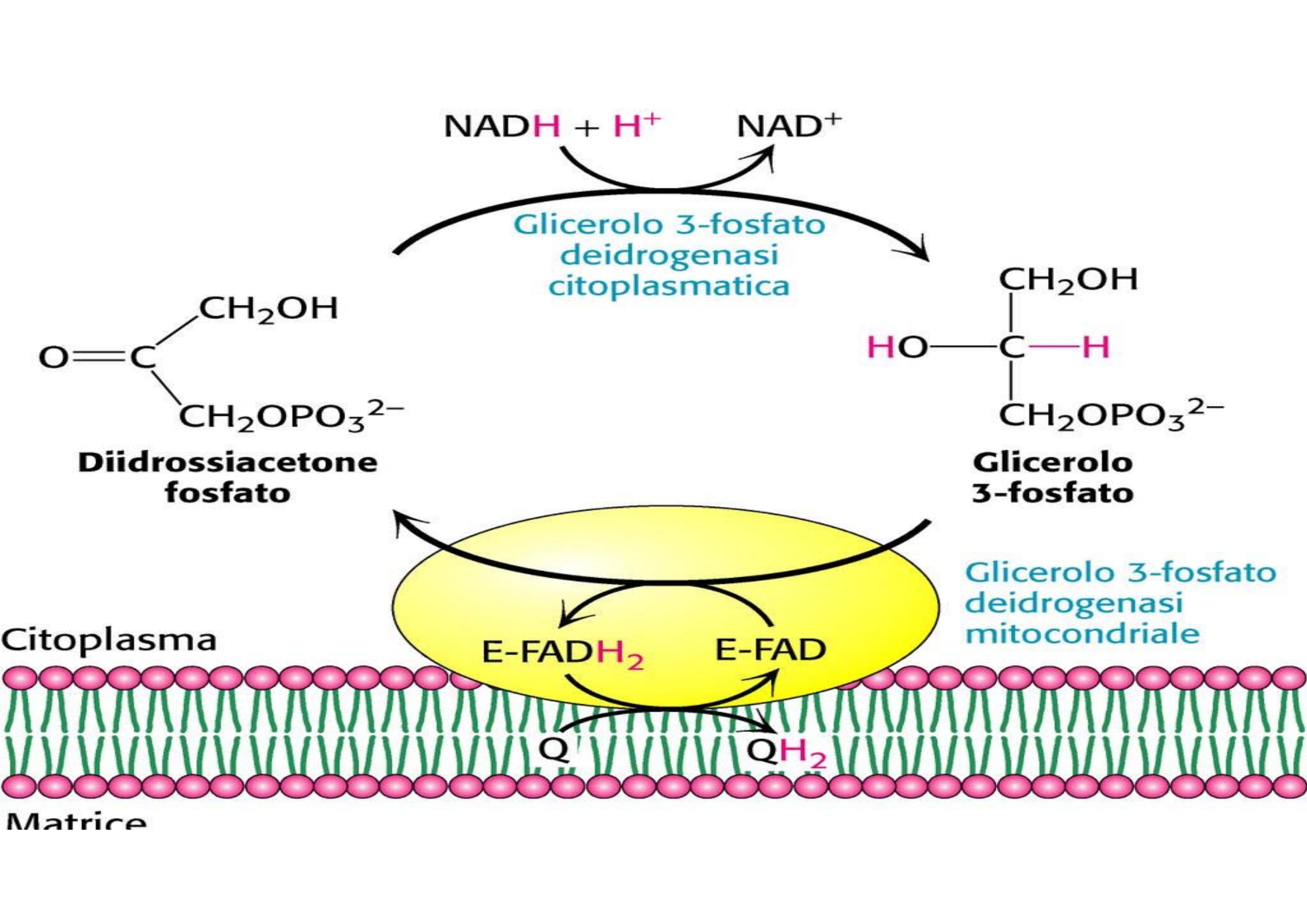


1) sistemi «spoletta»:

La membrana mitocondriale interna è impermeabile al $\text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow$ per poterlo utilizzare come equivalente riducente nella catena dei Citocromi (specificamente nei complessi 1, 3 e 4) sono indispensabili i sistemi spoletta:

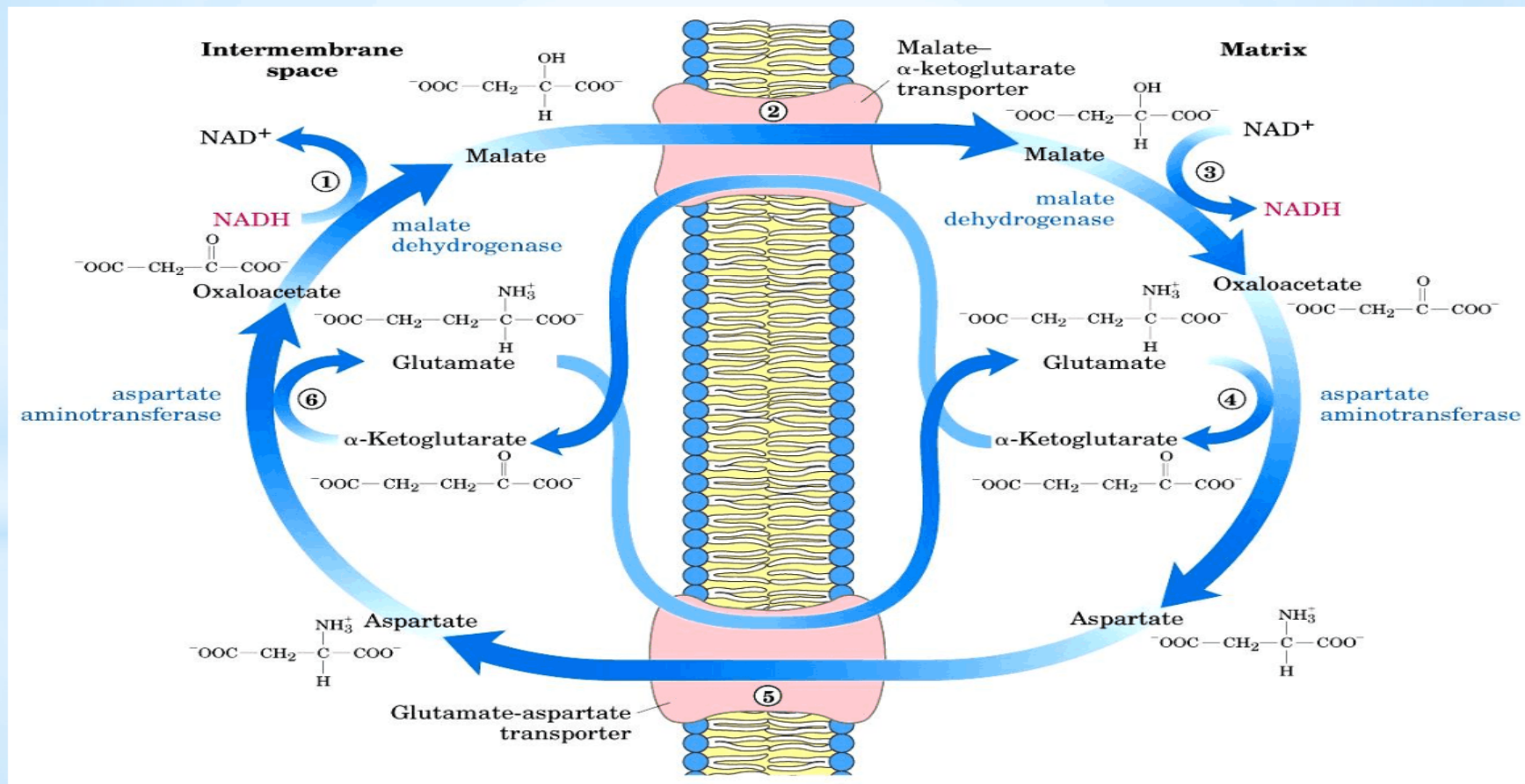
a) **Didrossiacetone fosfato (o Diossiacetone fosfato) \rightarrow glicerolo 3 fosfato** (Monodirezionale – gli equivalenti riducenti vengono portati solo dentro il mitocondrio e non viceversa)

b) **Malato-Aspartato** (alfa chetoglutarato – glutammato) [Fegato – Rene – Cuore] **BIDIREZIONALE**



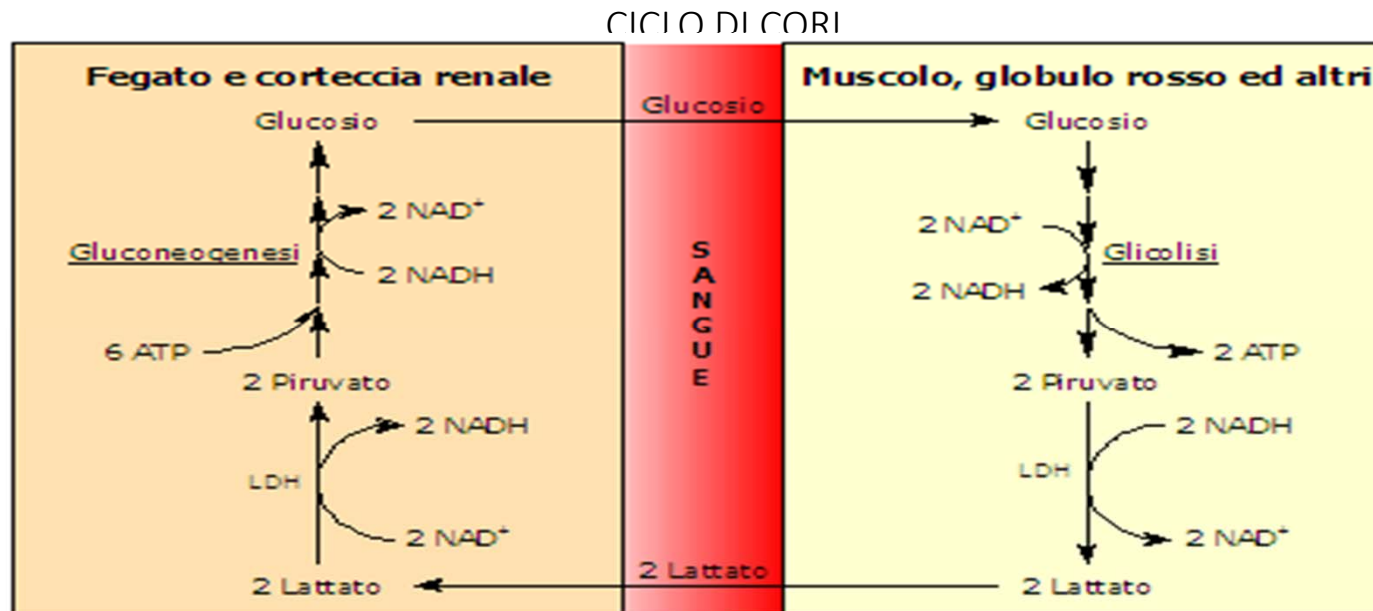
SISTEMI NAVETTA (SHUTTLE) OSSIDAZIONE DEL NADH CITOSOLICO

Shuttle del malato-aspartato (fegato, reni e cuore)



2) Riduzione del piruvato a lattato tramite la LDH.

Una seconda via di ripristino del NAD⁺ (ossidato) è quella in cui il NADH+H⁺ viene riossidato a spese del Piruvato nella reazione Piruvato <-> Lattato catalizzata dalla LDH 5 (isoenzima presente nei muscoli scheletrici e nelle cellule neoplastiche).



Meccanismi di produzione dell'ATP.

Esistono due differenti meccanismi di produzione dell'ATP a partire da ADP:

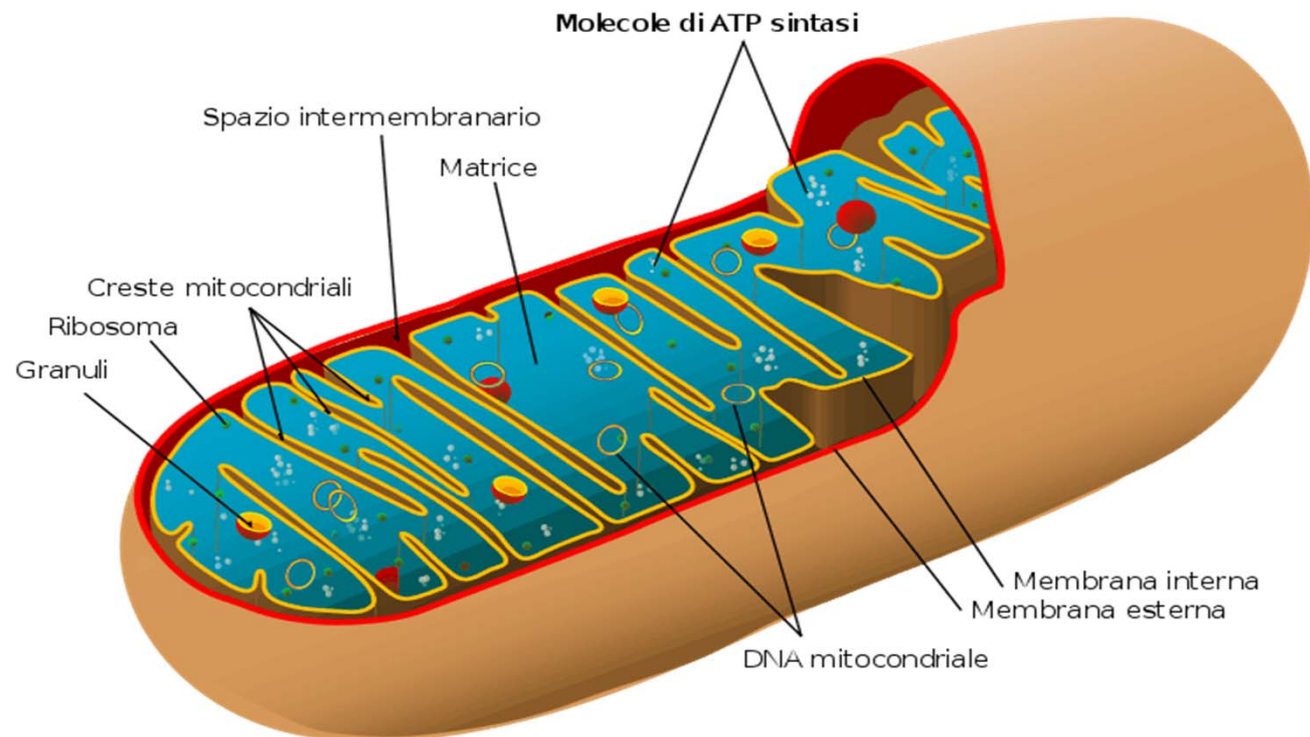
1) Fosforilazione a livello del substrato

2) Fosforilazione ossidativa.

Ciclo di Krebs: all'interno dei mitocondri

(endosimbionti capaci di respirazione aerobica)

Mitocondrio: dalle parole greche mitos (che significa filo) e condrione (che significa granulo)



In condizioni di aerobiosi il *piruvato* formatosi dalla glicolisi o dall'ossidazione del lattato *passa dal citoplasma all'interno dei mitocondri* ove viene **trasformato in acetil-CoA** per azione della *piruvato deidrogenasi*, un COMPLESSO ENZIMATICO inserito nella porzione più interna della membrana mitocondriale interna.



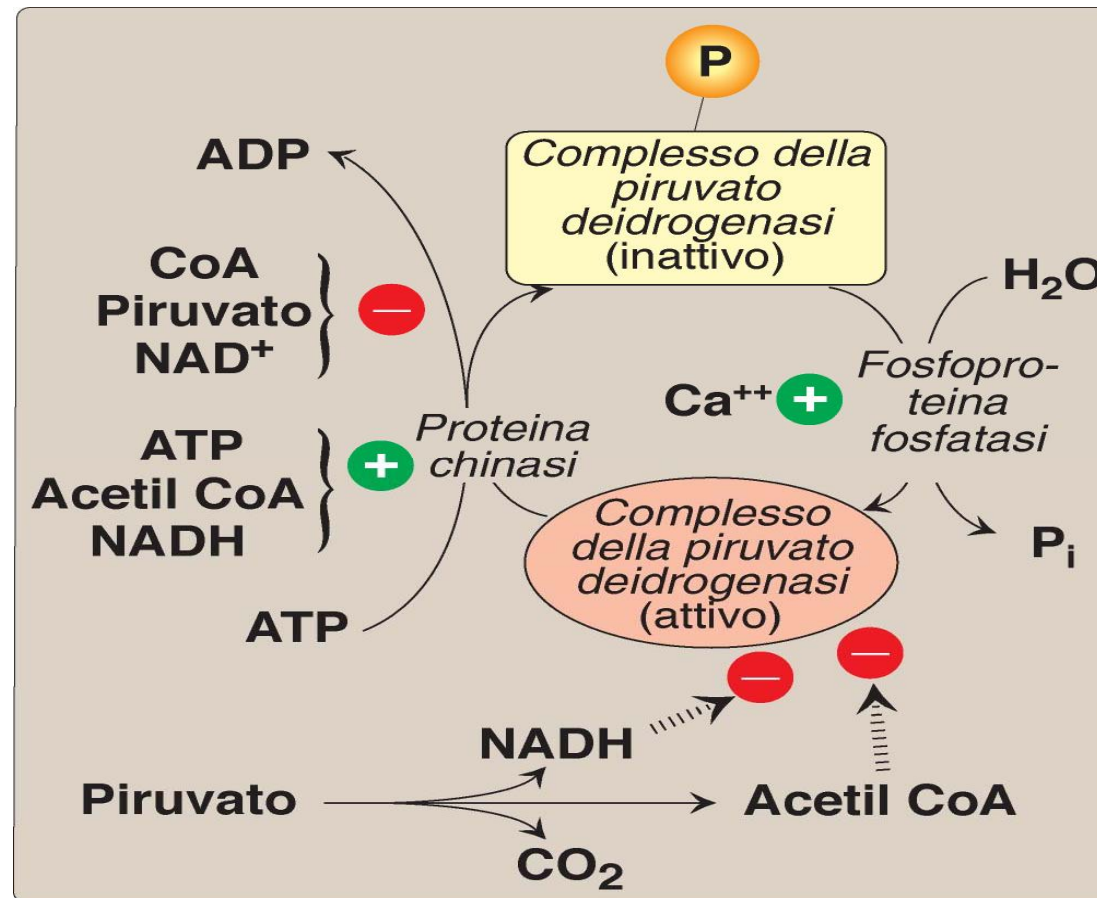
tratta da:
 D.L. Nelson, H.M. Cox, I principi di biochimica di Lehninger, Zanichelli, 4a edizione, 2006.
 traduzione di R. Capini, E. Regola, revisione di E. Melloni, F. Salamino

Piruvato deidrogenasi chinasi (inattiva la PDH):

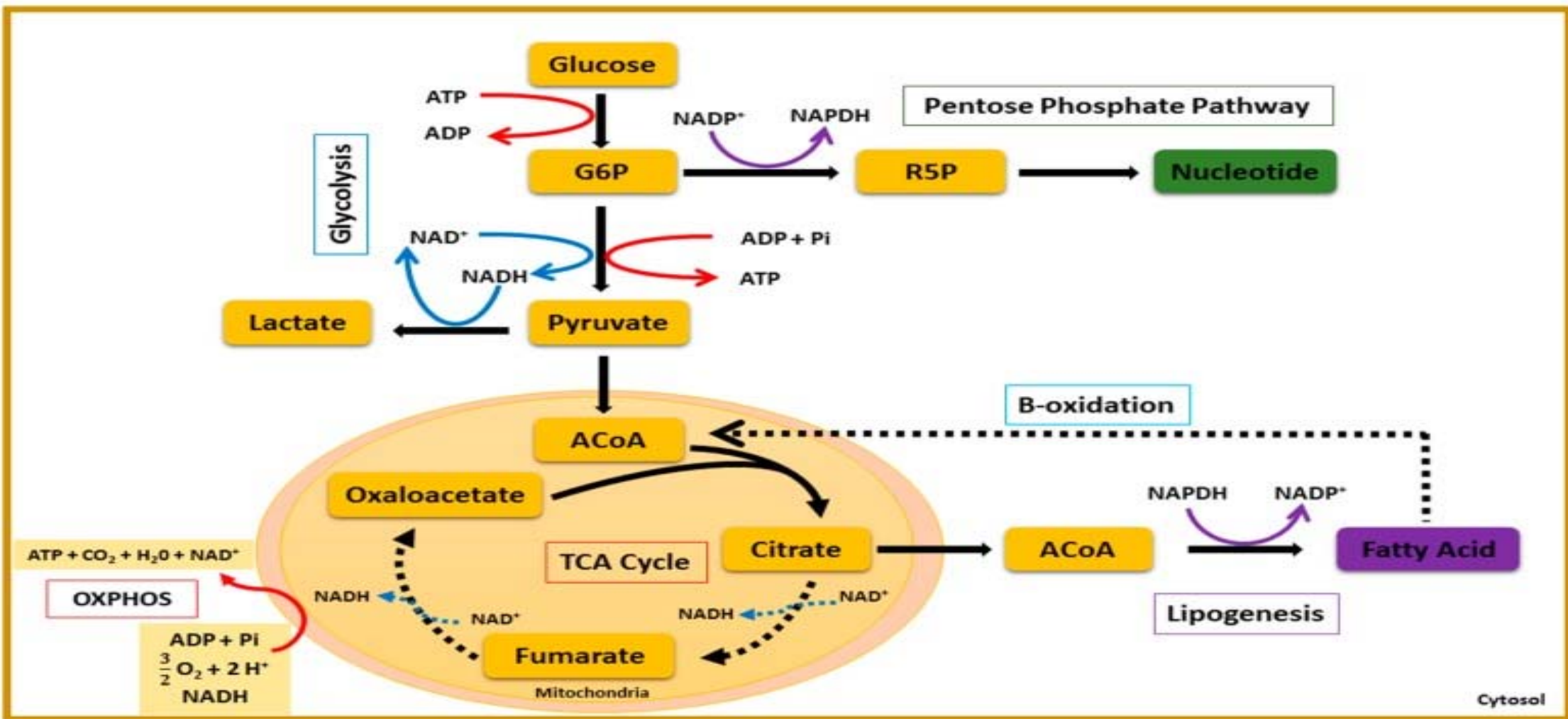
attivata da: acetil-CoA

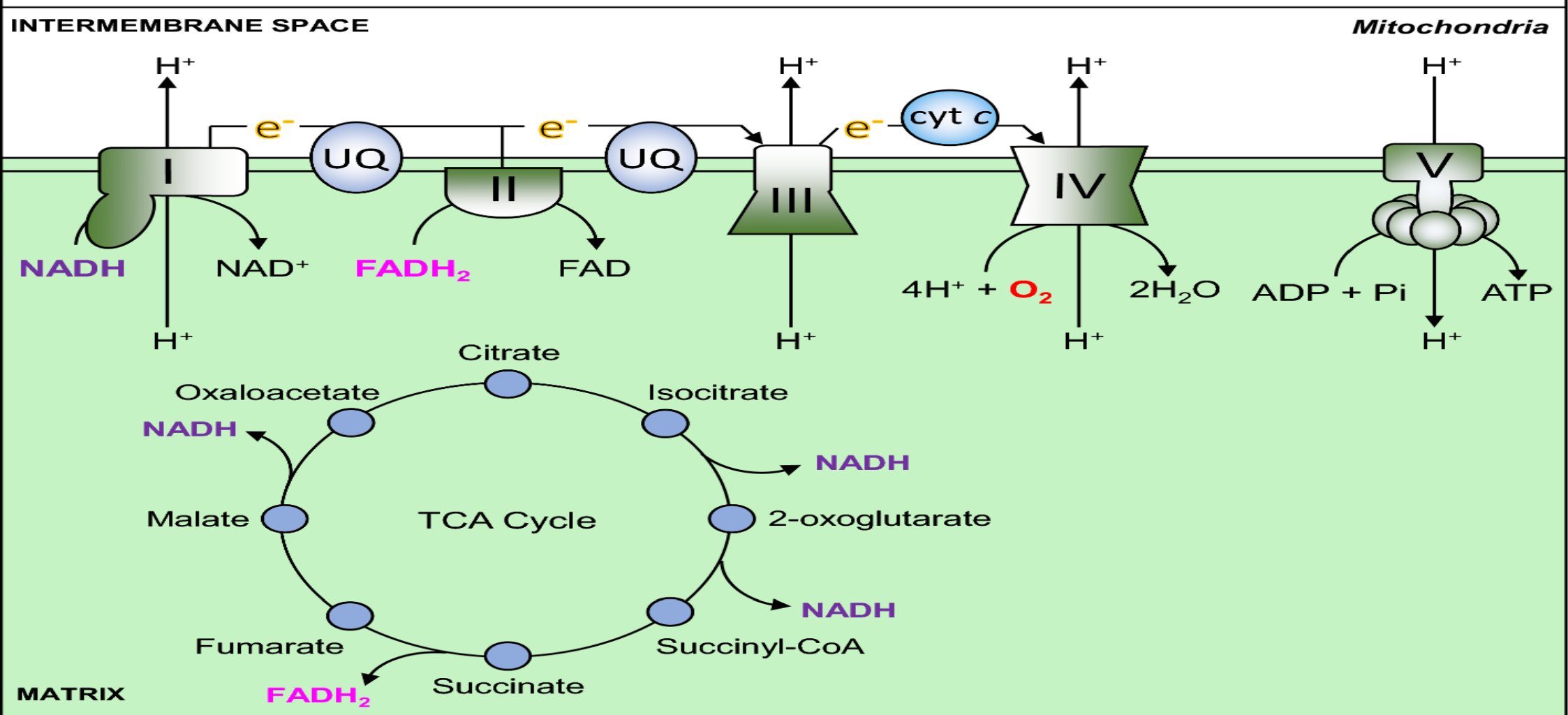
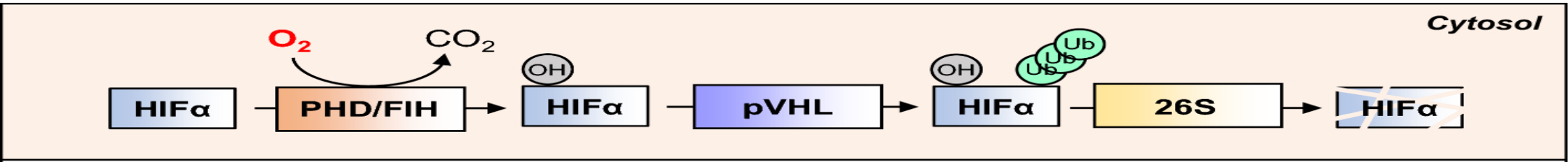
- Inattivata da: piruvato, ADP e ioni Ca^{2+} , Mg^{2+} e K^{+} .

Piruvato deidrogenasi fosfatasi (riattiva la PDH): è attivata da alte concentrazioni di Ca^{++} e Mg^{++} .



Metabolites. 2016 Dec; 6(4): 33. The Redox Status of Cancer Cells Supports Mechanisms behind the Warburg Effect





Cancro: malattia sistemica

Farmaci, alimentazione e stress hanno un peso fondamentale nella prevenzione.

Scorie e acidi si depositano col tempo e insieme allo stress inducono acidosi tissutale e carenza di ossigeno

con l'aumentare dell'età il nostro organismo si intossica e le cellule subiscono un processo di **anaerobiosi irreversibile**.

Il **cancro** dal pdv metabolico e psicobiologico è una **malattia sistemica, non localizzata**. Per risolverla l'organismo va considerato nella sua globalità.

Il ciclo di Krebs necessita per funzionare di:

- oligoelementi catalizzatori: Calcio, Manganese, Magnesio, Zolfo, Ferro, Fosforo
- Cofattori vitaminici: Tiamina, Riboflavina, Niacina, acido alfa lipoico, Coenzima A.

La carenza di tali sostanze determina alterazioni funzionali del ciclo di Krebs

- ◆ Ciclo di Krebs: centro di tutta una serie di vie biosintetiche che utilizzano gli stessi intermedi.
- ◆ Carenze a qualche livello del ciclo : ripercussioni a livello cellulare prima e generale successivamente.
- ◆ Il **cancro** stesso è originariamente **correlato ad una disfunzione del ciclo di Krebs** a livello mitocondriale

Otto Warburg

- Nel 1956 Otto Warburg descrisse un fenomeno che venne chiamato poi “Effetto Warburg” (Warburg O.(1956) Science 123, 309-314)
- Il Dr.Otto Warburg, nei suoi studi dimostrò che privando una cellula del 60% di ossigeno si ottiene la sua trasformazione neoplastica, mentre privando una cellula del 35% di ossigeno per 48 ore la probabilità di una sua trasformazione neoplastica aumenta drasticamente.

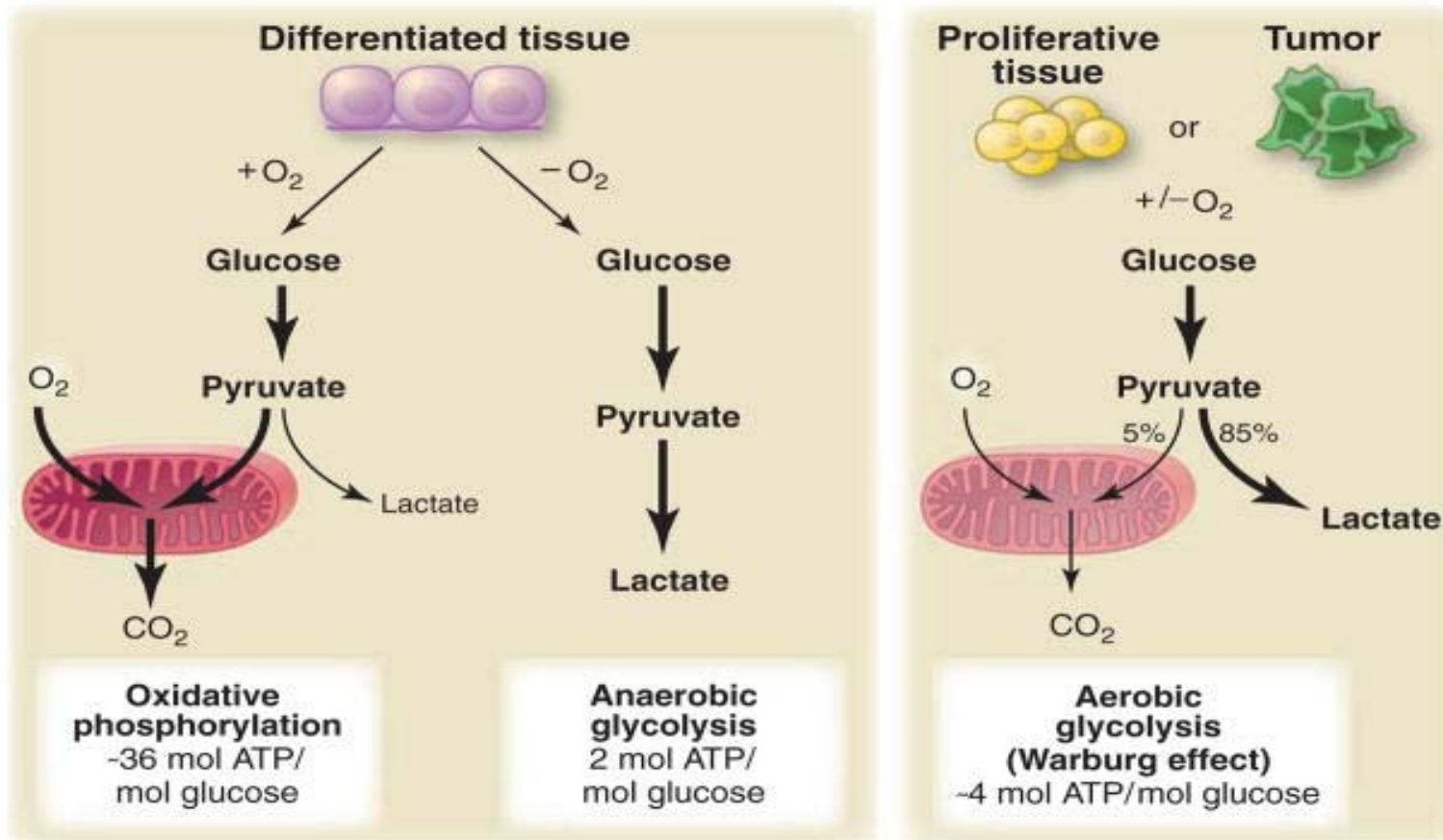
Effetto Warburg

- ◆ In condizioni di **carezza di ossigeno** nelle cellule **si innesca la glicolisi anaerobica** per continuare a produrre l'energia di cui necessitano (es. esercizio muscolare prolungato).
- ◆ Una carezza di ossigeno innesca nelle cellule lo **shift metabolico** da aerobico ad anaerobico.
- ◆ **Se la carezza** di ossigeno **permane** le cellule **tendono a trasformarsi** e a diventare neoplastiche, mantengono il metabolismo anaerobico e contribuiscono a tenere attiva la carezza di ossigeno producendo acidi che vanno ad infiammare il medium.
- ◆ Con il tempo le cellule neoplastiche continuano a mantenere il metabolismo anaerobico anche in presenza di ossigeno: **GLICOLISI AEROBICA**

Glicolisi aerobica

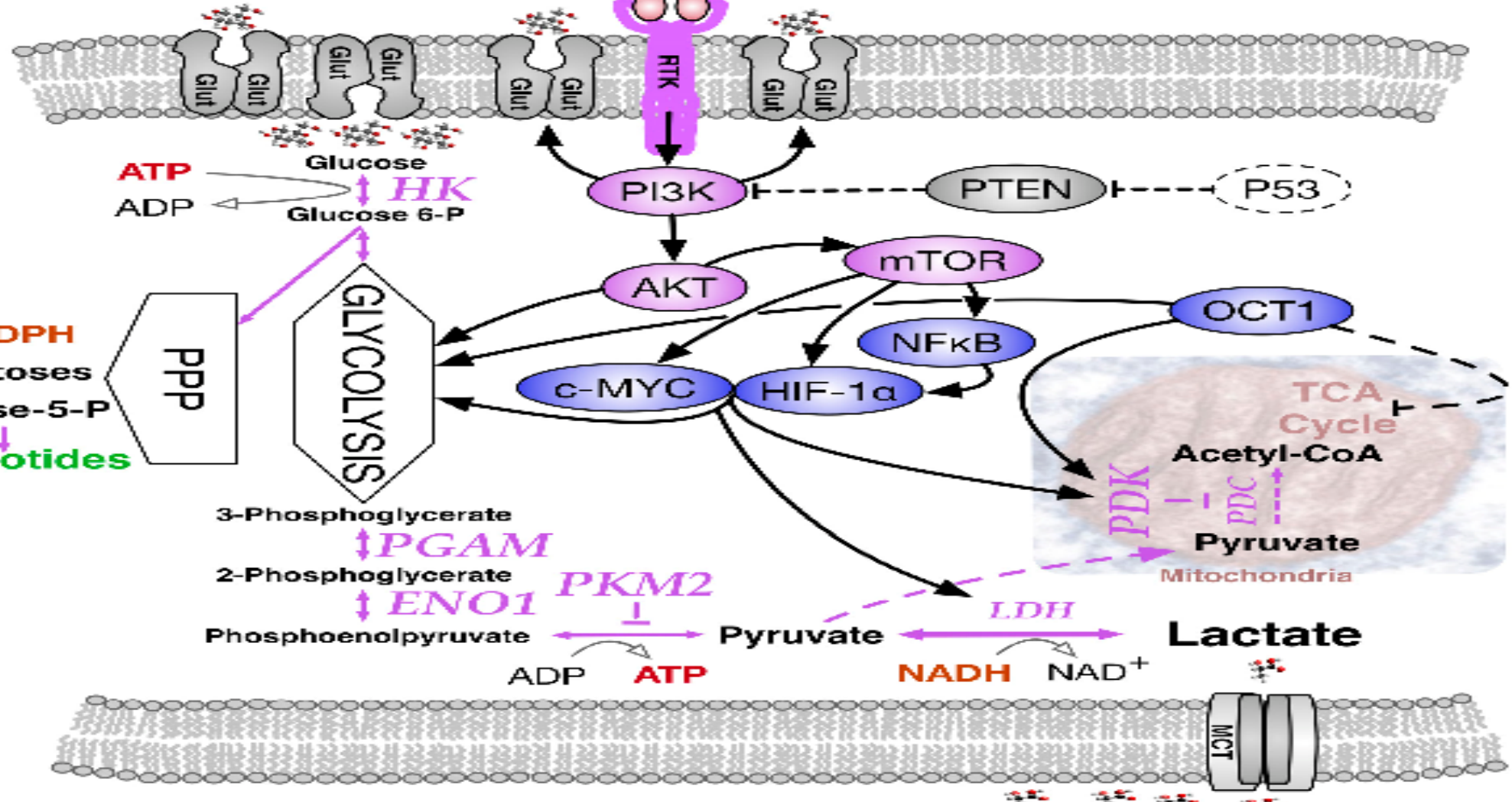
- ◆ Le cellule trasformate consumano avidamente il glucosio ed utilizzano la via glicolitica per produrre ATP anche in presenza di ossigeno (**glicolisi aerobica**).
- ◆ Questo effetto avviene in parte per
 - ◆ l'attivazione di oncogeni (akt, myc, ras) o
 - ◆ per l'inattivazione di geni oncosoppressori (SDH succinato deidrogenasi, FH fumarato idratasi),
- ◆ Effetti che sono in seguito aumentati dalla stabilizzazione dell'**HIF-1** data dall'ipossia e da altri meccanismi non ipossici (piruvato deidrogenasi chinasi PDK-1).

Effetto Warburg (Vander Heiden MG, SCIENCE 324 2009)



Extracellular Glucose

Signal Molecule



Extracellular Lactate

EFFETTO WARBURG

Nobel per la Medicina 2019:

William G. Kaelin Jr. (Harvard Medical School),
Sir Peter J. Ratcliffe (Francis Crick Institute),
Gregg L. Semenza (Johns Hopkins University).

Hanno chiarito quale è la **regolazione dell'attività genetica** che avviene **in risposta alla variazione di ossigeno**.

Come fa la carenza di ossigeno a indurre la sintesi di eritropoietina?

Hanno chiarito che **in carenza di ossigeno aumenta** la sintesi del complesso proteico **HIF** (Hypoxia inducible factor) che **si lega vicino al gene** che codifica per l'eritropoietina.

MORTE CELLULARE PROGRAMMATA

1) Apoptosi

Via Intrinseca (mitocondriale): P53 up regola BAX (pro apoptotica); se aumenta il rapporto BAX/BCL2 si innesca una cascata di eventi che culmina con l'inizializzazione della Caspasi 9 e conseguente morte cellulare. **Curcumina:** up regola p53 e BAX attivando l'apoptosi.

Via Estrinseca: attivata da death activators come il TNF alfa e il FAS ligand: l'attivazione di tali recettori induce l'inizializzazione della cascata della Caspasi 3 e 8. La **curcumina** incrementa i livelli di FAS e induce apoptosi.

2) **Autofagia (liposomiale):** avviene in risposta a stress nutrizionali cellulari.

3) Necrosi

STRATEGIE

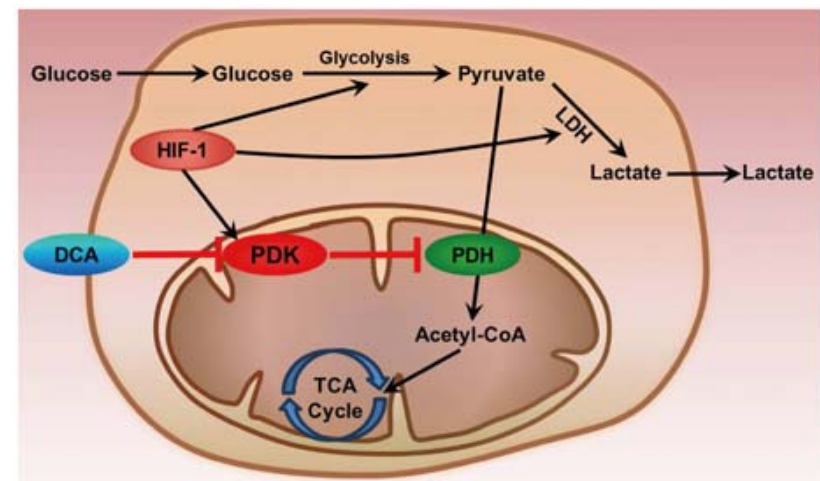
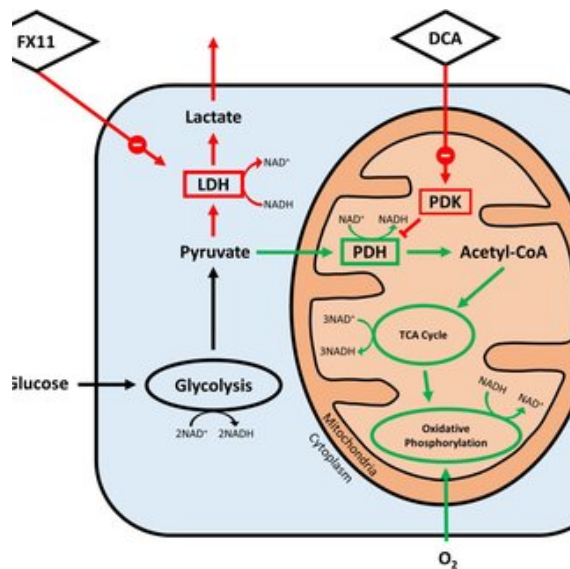
- ◆ È importante
 - ◆ **Combattere l'infiammazione**
 - ◆ Ripristino dell'equilibrio acido-base
 - ◆ Modulazione sistema immunitario e PNEI
 - ◆ Detossificazione
 - ◆ **creare condizioni che permettano all'organismo di utilizzare correttamente l'ossigeno**
 - ◆ Attivazione del ciclo di Krebs e della fosforilazione ossidativa

Principali antiossidanti

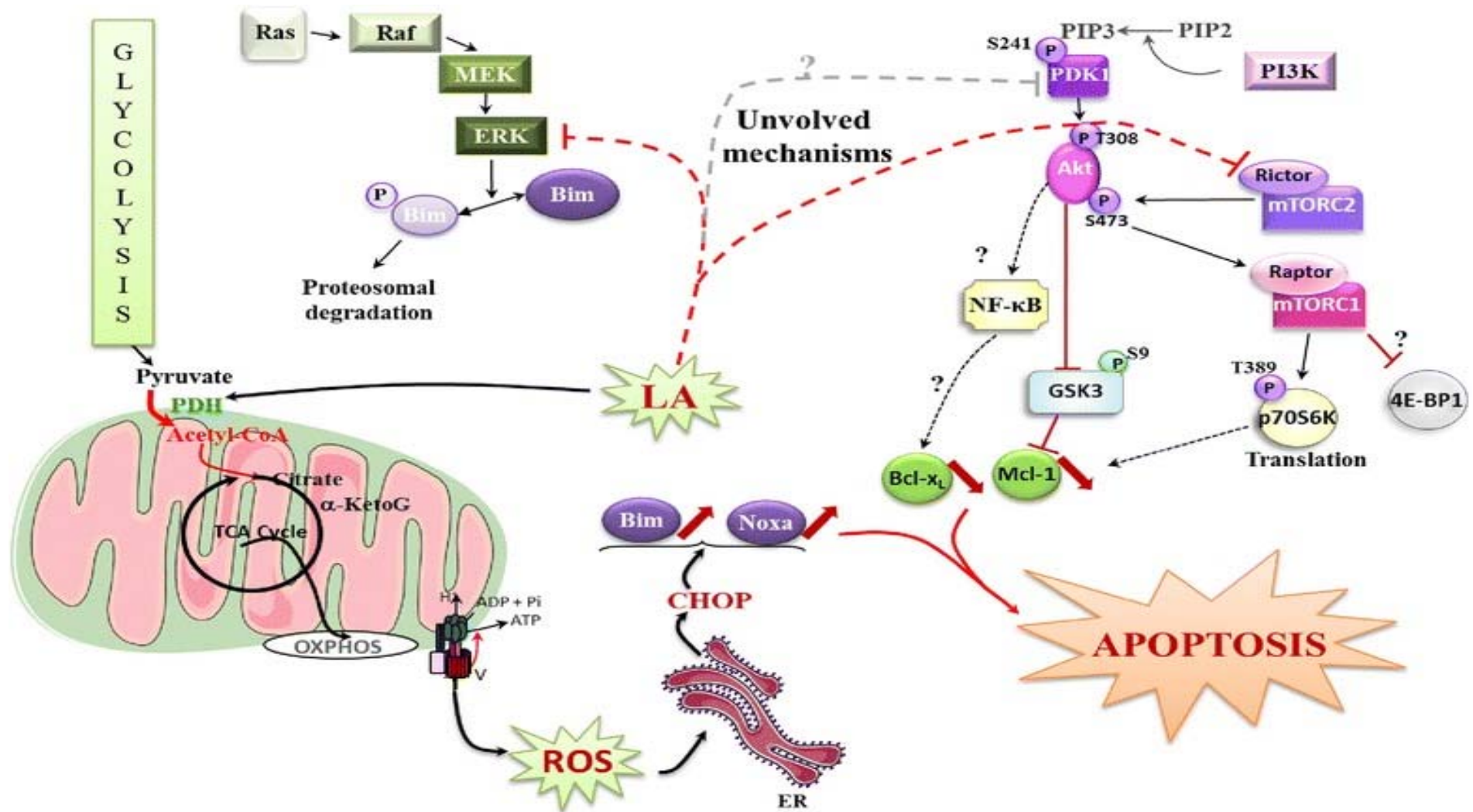
- ◆ Vit . C
 - ◆ Vit. E
 - ◆ Acido Lipoico
 - ◆ Vit. A
 - ◆ Licopene
 - ◆ Luteina
 - ◆ Zinco (??)
 - ◆ Metionina
 - ◆ Xantoni
- Tocotrienoli
 - Vit D
 - Melatonina
 - N- acetil-Cisteina
 - Selenio
 - Germanio
 - Glutatione
 - SOD
 - Catalasi
 - Coenzima Q10
 - Fitoterapia (es curcumina, EGCG, Quercetina, CBD)
 - Micoterapia(Ganoderma sinensis, Grifola f)

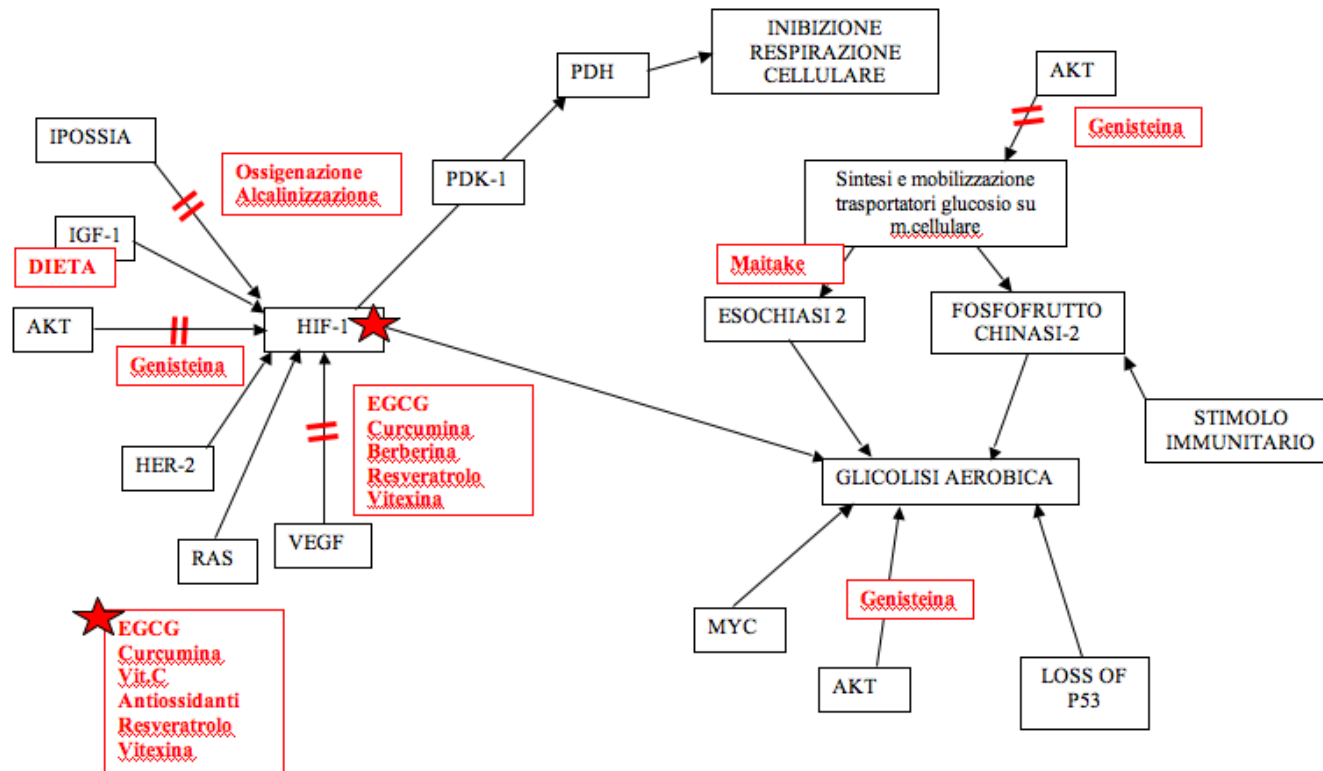
[Sci Rep. 2015; 5: 15556](#) Lactate dehydrogenase-A inhibition induces human glioblastoma multiforme stem cell differentiation and death
[Simona Daniele et al](#)

[Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Feb 2; 107\(5\): 2037–2042](#), Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. [Anne Le et al](#)



J. Ovarian Res. 2015;8:36. Lipoic acid decreases Mcl-1, Bcl-x L and up regulates Bim on ovarian carcinoma cells leading to cell death.





Geni implicati nell'effetto Warburg

Catalani et al. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2013, 32:63

Questo studio tratta di un integratore alimentare contenente **solfato di deuterio, minerali, aminoacidi e enzimi**, con proprietà **antiossidanti** ben documentate. I suoi componenti organici e inorganici vengono **estratti dalle alghe rosse Lithothamnion calcareum**, che hanno mostrato mostrato un **effetto inibitorio sulla crescita delle cellule tumorali** sia in vitro che in vivo.

La formulazione è costituita da 78 elementi traccia e minerali, 34 enzimi e 17 aminoacidi, in sospensione in una soluzione di Deuterio Solfato.

In studi precedenti l'integratore aveva mostrato

Inibizione della crescita delle cellule di carcinoma del colon umano (Aslam MN et al: Growth-inhibitory effects of a mineralized extract from the red marine algae, Lithothamnion calcareum, on Ca(2+)-sensitive and Ca(2+)-resistant human colon carcinoma cells. Cancer Lett 2009, 283:186–192) e

Inibizione della formazione di tumore al fegato nei topi (Aslam MN et al: A multi-mineral natural product inhibits liver tumor formation in C57BL/6 mice. Biol Trace Elem Res 2012, 147:267–274).

Lo **scopo di questo studio** era di **valutare gli effetti antiproliferativi** di questo integratore **sulle cellule leucemiche**.

Sembra che la sua capacità di modulare la disponibilità di O₂ e di migliorare la funzione respiratoria mitocondriale possa **influenzare il metabolismo delle cellule tumorali inducendo l'apoptosi**.

Dal 60% al 90% dei tumori mostra un particolare profilo metabolico, il cosiddetto Fenotipo di Warburg, caratterizzato dalla loro dipendenza dalla glicolisi come principale fonte di energia, indipendentemente del livello di ossigeno (Kim JW, Dang CV: Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. Cancer Res 2006, 66:8927–8930).

Secondo l'effetto **Warburg**, le cellule tumorali attivano i carriers di **glucosio**, in particolare **GLUT-1**, e convertono il piruvato in lattato **tramite la LDH**, piuttosto che ossidarlo nei mitocondri.

Risultati

L'integratore derivato da *Lithotamium Calcareum* ha inibito significativamente la vitalità delle cellule leucemiche promuovendo l'apoptosi cellulare mediata dall'attivazione della caspase-3 e dalla frammentazione del DNA.

In particolare, le cellule trattate hanno mostrato livelli inferiori di HIF-1 α e di GLUT-1 rispetto alle cellule non trattate.

Allo stesso tempo vi è stata una riduzione dell'LDH (LDH5 o LDH A) e, di conseguenza, della quantità di lattato rilasciata nell'ambiente extracellulare.

Serena Benedetti, Simona Catalani, Francesco Palma, Franco Canestrari; Food and chemical toxicology, [Volume 49, Issue 9](#), September 2011, Pages 2292-2298.

L'integratore **estratto dal Lithotamnium calcareum** induce **protezione dose-dipendente, sia del GSH che del DNA dall'ossidazione** preservando rispettivamente gruppi tiolici ridotti nel GSH e integrità del DNA superavvolto.

Allo stesso tempo vi è una protezione dall'emolisi indotta dal danno ossidativo e dall'esaurimento intracellulare di GSH dopo l'esposizione agli agenti ossidanti.

Nei linfociti, l'integratore ha ridotto lo stress ossidativo intracellulare in modo dose-dipendente.

La protezione globale in vitro di biomolecole e cellule contro gli attacchi dei radicali liberi suggerisce che l'integratore **potrebbe essere un prezioso coadiuvante nella prevenzione e nel trattamento di varie condizioni fisiologiche e patologiche correlate allo stress ossidativo**, dall'invecchiamento all'aterosclerosi, dalla neurodegenerazione al cancro.

Effetti antiossidanti del resveratrolo

Spanier G, Xu H, Xia N, *et al.* Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl 4): 111-116.

Nutr Cancer Actions, 71 (7), 1214-1228 2019: γ -Tocotrienol Suppression of the Warburg Effect Is Mediated by AMPK Activation in Human Breast Cancer Cells

AKT può attivare vari enzimi coinvolti nel processo glicolitico, mentre l'attivazione della chinasi 5'-AMP-Chinasi (AMPK) **inibisce i meccanismi di dispendio energetico e riduce l'espressione degli enzimi glicolitici**. Sono stati condotti studi per determinare se gli effetti antitumorali del γ -tocotrienolo sono mediati attraverso una soppressione della glicolisi aerobica.

γ -Tocotrienolo ha determinato un **aumento dose-reattivo dell'attivazione di AMPK** e una corrispondente **riduzione dell'attività di Akt** nelle cellule di carcinoma mammario umano MCF-7 e MDA-MB-231 .

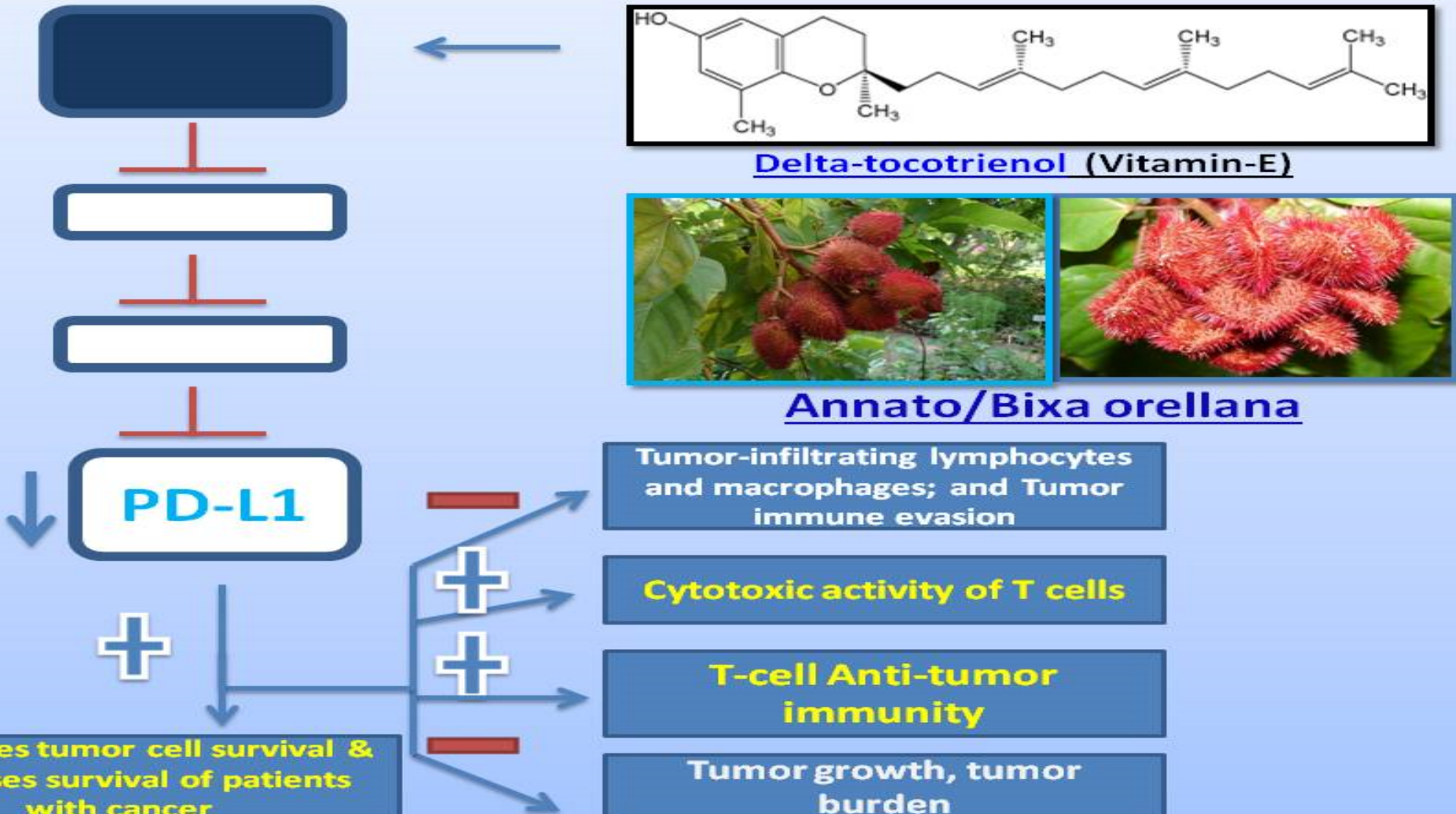
È stato anche scoperto che il trattamento con **γ -tocotrienolo induce una diminuzione dose-sensibile di FoxO3 fosforilato** (inattivato), un fattore di trascrizione che agisce per inibire i livelli dell'enzima glicolitico e questa diminuzione è stata **associata a una riduzione dei livelli e dell'attività degli enzimi glicolitici** , nonché il consumo di glucosio in queste cellule.

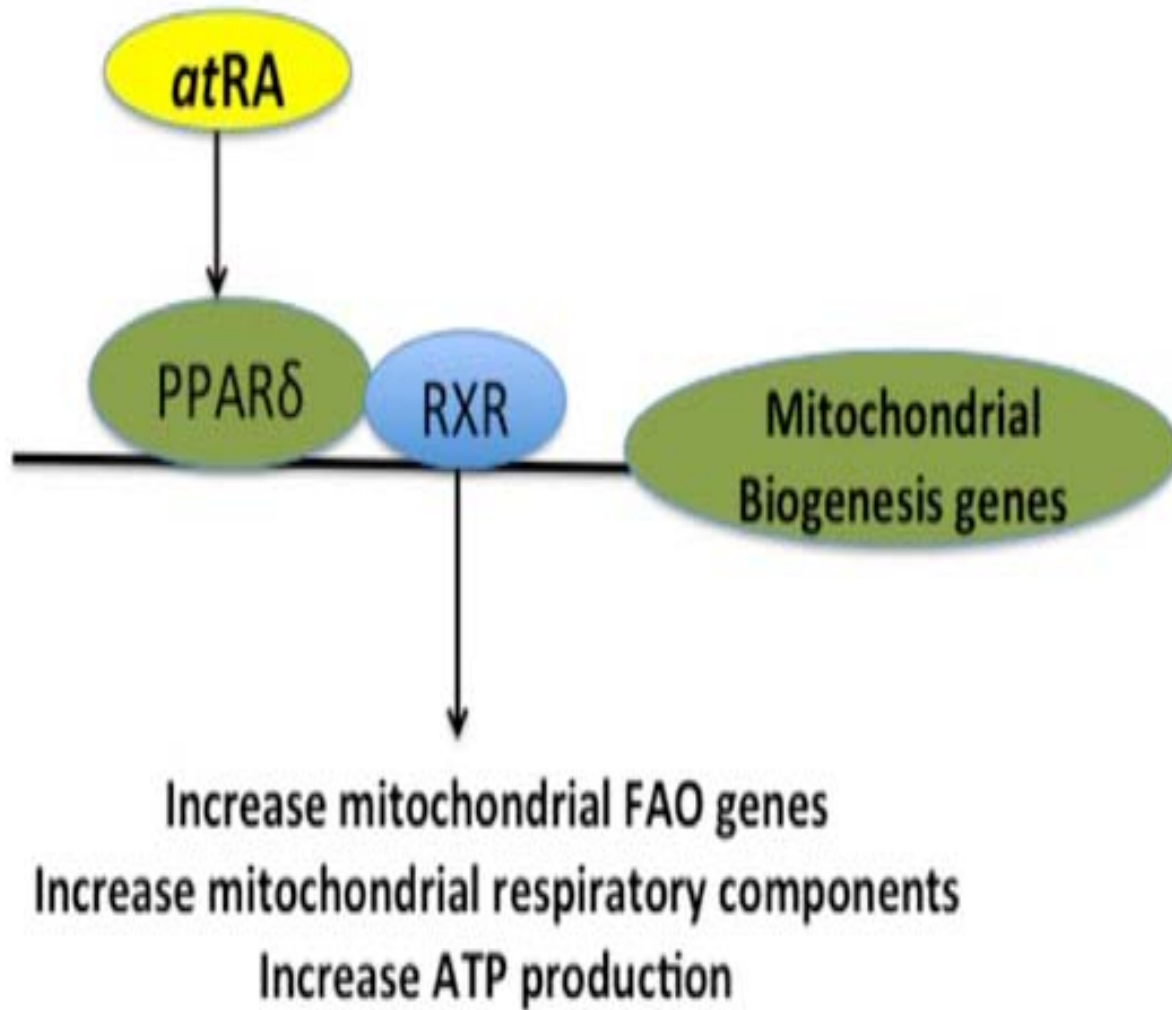
L'analisi microarray PCR mostra che il trattamento **con γ -tocotrienolo riduce l'espressione dei geni associati alla segnalazione metabolica e alla glicolisi** nelle cellule di carcinoma mammario MCF-7 e MDA-MB-231.

In sintesi, questi risultati dimostrano che gli **effetti antitumorali del γ -tocotrienolo sono mediati, almeno in parte, da una soppressione dell'effetto Warburg**.

Vitamin-based PD-L1 pathway blockade enhances the efficacy of Cancer immunotherapy

1/January/2017, 11.45 pm. Dr L. Boominathan, PhD





[Mol Pharmacol](#). 2016 May; 89(5): 560–574. *All-Trans-Retinoic Acid Enhances Mitochondrial Function* in Models of Human Liver

Ben-Shoshan M. et al: $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. Mol. Cancer Ther. 2007;6:1433–1439.

Nella linea cellulare LNCaP di **carcinoma prostatico**, il **Calcitriolo** (1,25 diidrossi colecalciferolo) ha dimostrato di **ridurre l'espressione di c-Myc e l'attività trascrizionale HIF1**.

J Pineal Res Actions, 60 (2), 167-77 Mar 2016: **Melatonin Suppression of Aerobic Glycolysis** (Warburg Effect), Survival Signalling and Metastasis in Human Leiomyosarcoma.

Oncology letters, May 18, 2016 Pages: 231-237: **Effects of melatonin on HIF-1 α and VEGF** expression and on the invasive properties of **hepatocarcinoma cells**.

L'espressione delle proteine proangiogeniche VEGF e HIF 1 α è ridotta nelle cellule trattate con melatonina 1 mM per 24 ore in condizioni normossiche (P <0,001) e ipossiche (P <0,001), rispetto al gruppo di controllo.

Oncotarget. 2017. Melatonin for the prevention and treatment of cancer



J BUON, 19 (2), 435-9: Apr-Jun 2014. **EGCG** Decreases the Expression of **HIF-1 α** and **VEGF** and Cell Growth in MCF-7 Breast Cancer Cells

J Cell Biochem, 105 (2), 546-53 2008 Oct 1: **Quercetin** Suppresses Hypoxia-Induced Accumulation of Hypoxia-Inducible factor-1alpha (**HIF-1alpha**) Through Inhibiting Protein Synthesis

[PLoS One](#). 2013; 8(10): **Cannabidiol**, a Non-Psychoactive Cannabinoid Compound, Inhibits Proliferation and Invasion in U87-MG and T98G Glioma Cells through a Multitarget Effect

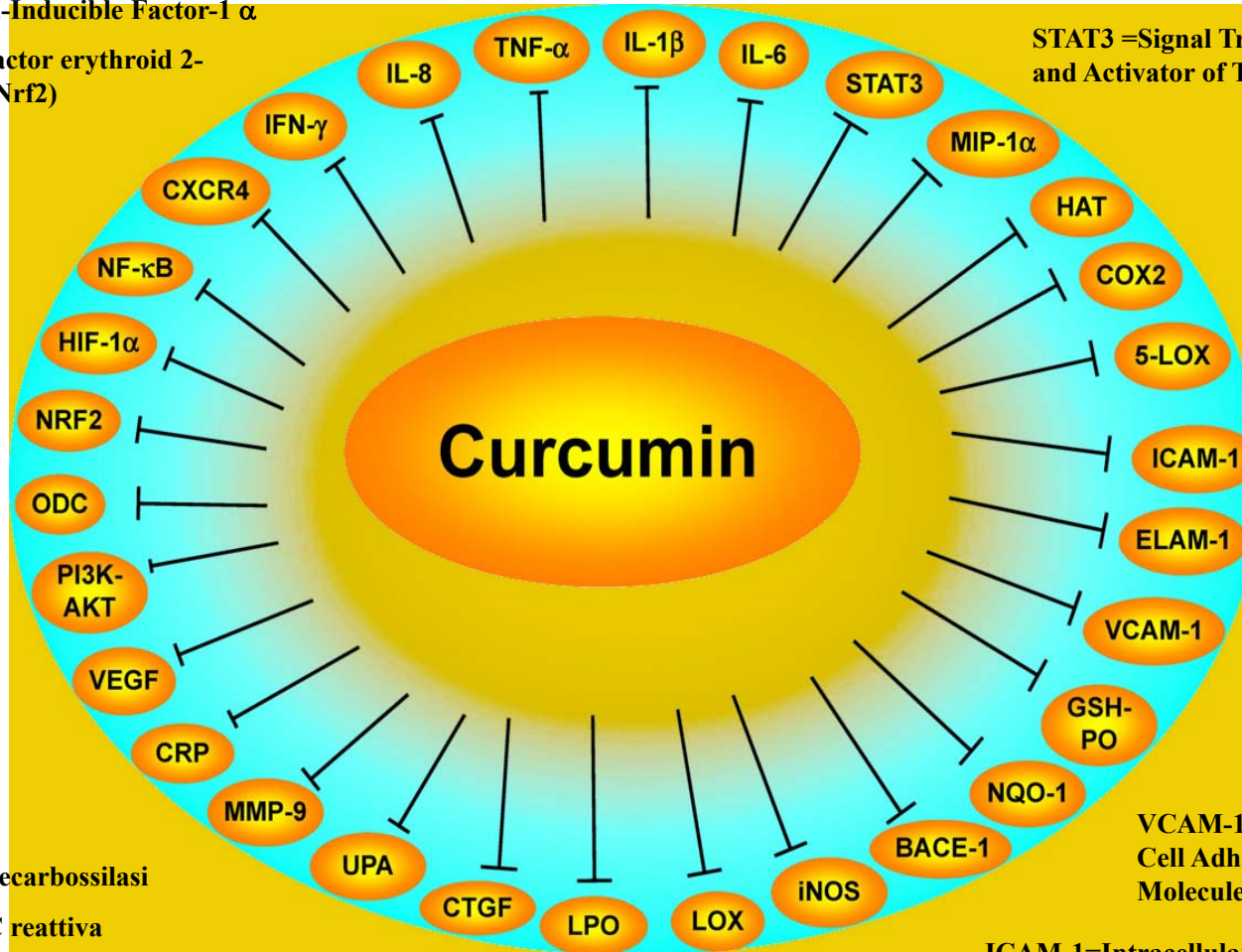
L'inibizione dell'HIF-1 α da parte del CBD può rappresentare uno degli aspetti attraverso i quali il farmaco esercita la sua significativa attività antineoplastica.

Targets della Curcumina

HIF-1 α =Hypoxia-Inducible Factor-1 α

NRF2=Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)

STAT3 =Signal Transducers and Activator of Transcription



ODC=Ornitina decarbossilasi

CRP= Proteina C reattiva

UPA=Urokinase Plasminogen Activator

VCAM-1= Vascular Cell Adhesion Molecule-1

ICAM-1=Intracellular adhesion molecule-1

ELAM-1= Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1

CTGF=Connective Tissue Growth Factor

Da: Aggarwal et. al.: Int J Biochem Cell Physiol, 41,40-49,2008

INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 51: 1249-1260, 2017.

Melatonin potentiates the antitumor effect of curcumin by inhibiting IKK β /NF- κ B/COX-2 signaling pathway

Sinergia tra melatonina e curcumina: potenziamento della repressione di traslocazione nucleare di NF- κ B e dell'inibizione dell'espressione COX-2.

Apoptosi: tramite il rilascio di citocromo c dallo spazio intermembrana mitocondriale , verso il citosol

BASE GERARCHICA DELLA PNEI

1) Fattori endogeni prodotti dal corpo umano

-MLT e 5-metossitriptamina

-Ormoni modulanti il sistema neuroendocrino (SST, Ossitocina DHEA-S, vit D, Cannabinoidi endogeni).

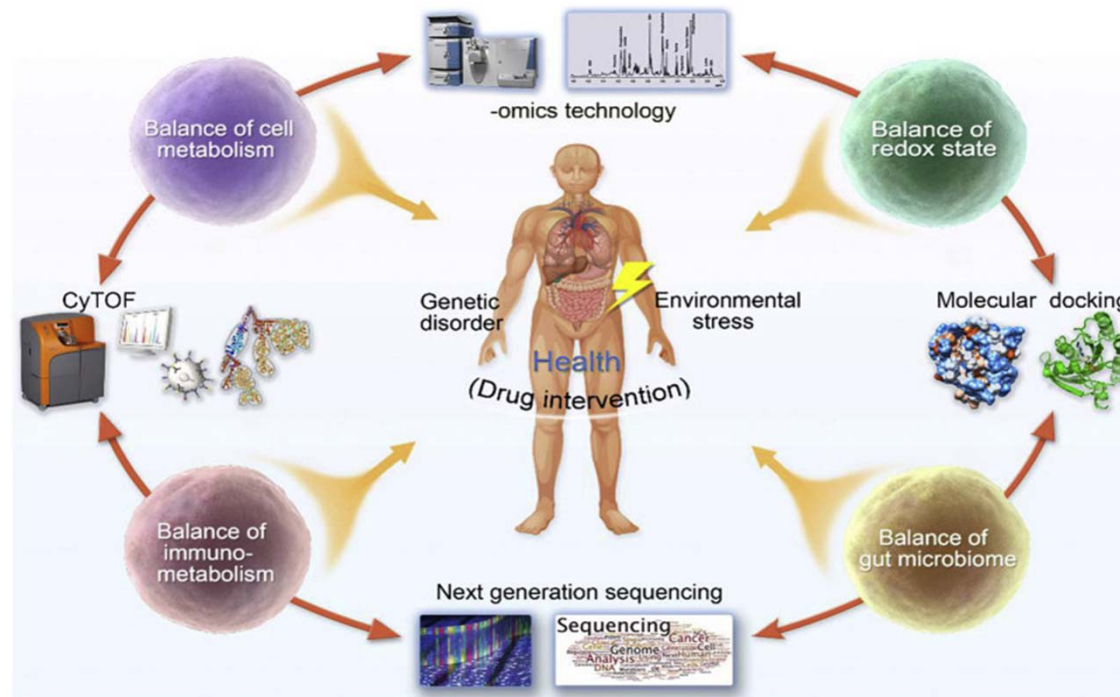
2) Fitoterapici: Aloe, mirra, incenso (Boswellia S), issopo

3) Fitoterapici di comprovata azione antitumorale:

curcuma, thè verde, viscum, Graviola, Uncaria.

4) Prodotti biologici con probabile azione antitumorale
(Selenio, Germanio, funghi)

Visione d'insieme del bilancio metabolico e ossidoriduttivo per pianificare le strategies di intervento e l'utilizzo delle più appropriate tecnologie nella terapia integrata in oncologia.



IN CONCLUSIONE

Da quanto esposto si evince che, **le ricerche in oncologia integrata**, scienza giovane e in rapida evoluzione, **possono essere fondamentali per migliorare le prospettive dei pazienti** visto che, come risaputo, l'oncologia classica ha dei limiti che possono essere migliorati.

Questo **sia in fase iniziale** in quanto l'integrazione con rimedi biologici può ridurre gli effetti collaterali e potenziare gli effetti terapeutici della chemio, della target e della radioterapia, **sia in fase avanzata**, in cui ad un aumento della sopravvivenza si associa un miglioramento anche della qualità di vita.

Non ultimo come importanza il supporto psicologico, in quanto il malato non è solo un organo ma un essere che soffre non solo nel corpo ma anche nel profondo dell'animo e in questo caso molto può l'umanità con cui il terapeuta segue la persona ammalata.



GRAZIE PER LA VOSTRA
ATTENZIONE!