

# ONCOLOGIA INTEGRATA

Prospettive di integrazione e ricerca  
nella Oncologia del XXI ° secolo



dr. Imperatori Luca  
ONCOLOGO MEDICO  
esperto in



FITOTERAPIA  
OMEOPATIA  
OMOTOSSICOLOGIA e MEDICINE INTEGRATE

**03 febbraio 2019**

# Il contesto



# SALUTE

La salute è uno stato dinamico dell' organismo in cui continuamente operano molteplici sistemi di adattamento all' ambiente esterno (clima, cosmo, stagioni, ritmi nictemerali eccetera) e alle continue modificazioni preordinate interne (sonno-veglia, fame-sazietà, stanchezza-dinamismo, concentrazione-affaticamento, eccetera).

Quindi anche mantenendo l' organismo in condizioni "ideali", all' interno dell' organismo ci sono sempre tutte le strutture in perenne attività e in relazione dinamica reciproca.

# COMPLESSITA'

- il corretto funzionamento dell' organismo (salute) dipende dal corretto funzionamento e dall' armonica interazione tra tutte le strutture dell' organismo
- uno stesso sintomo, può intervenire per molti meccanismi differenti che coinvolgono una o più strutture normalmente attive nell' attività fisica,
- l' attività fisica mobilita ed attiva molteplici strutture dell' organismo, risultando fondamentale per il mantenimento della salute.

# SISTEMA COMPLESSO

I sistemi viventi possono essere concepiti come sistemi complessi, di cui si possono schematicamente enumerare le caratteristiche fondamentali:

- la presenza di più elementi costitutivi la cui interazione genera una struttura o un comportamento che non si spiegano solo in base alla somma delle strutture e dei comportamenti delle singole componenti
- l' esistenza di una rete di relazioni (network) tra tutti i vari elementi costitutivi del sistema, da cui può emergere spontaneamente ordine (auto-organizzazione).

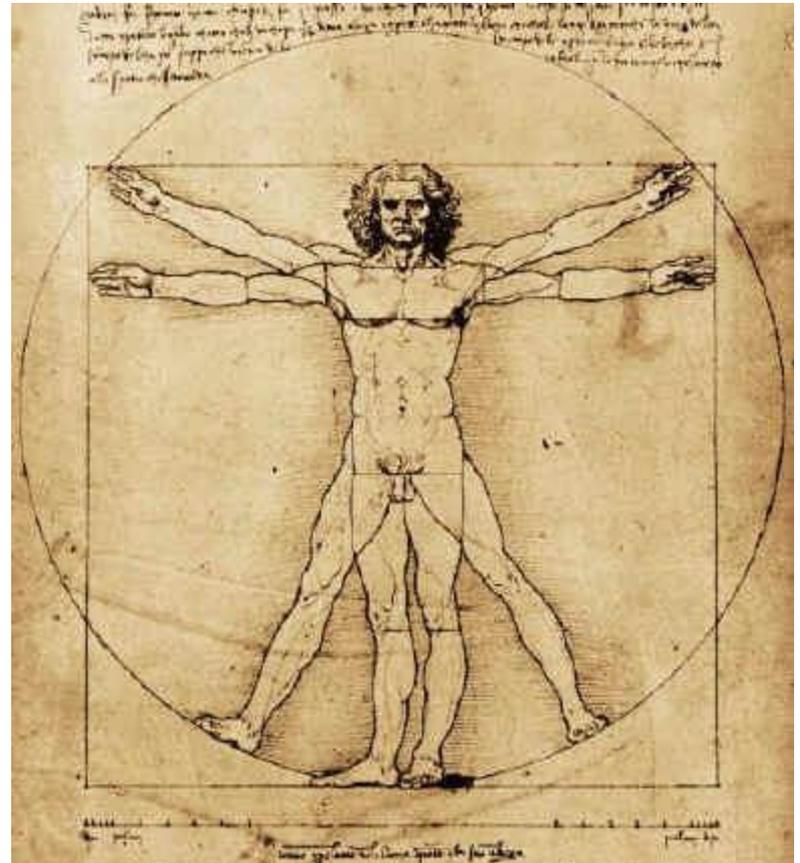
# MEDICINA DELLA COMPLESSITA'

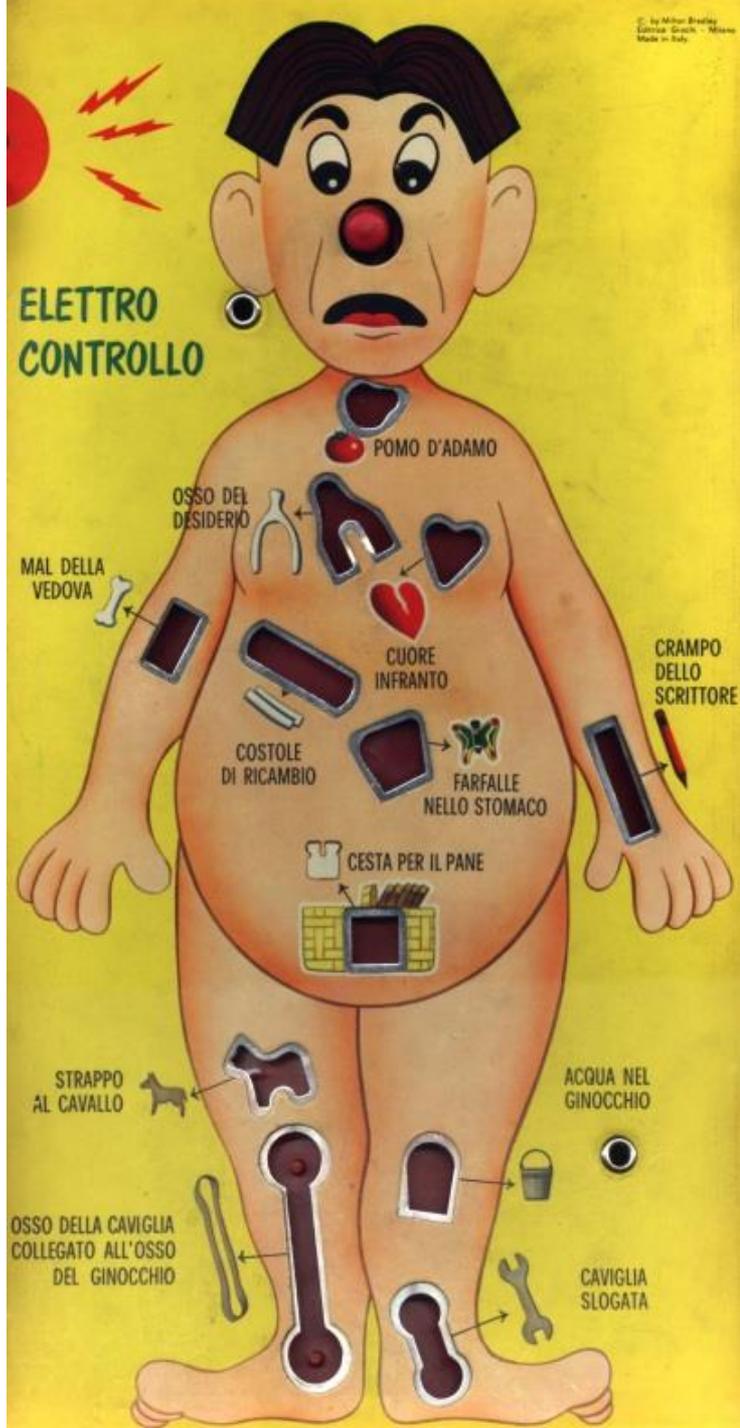
**Il sistema complesso (complexus= abbracciato, intrecciato) è un sistema composto da due o più parti che interagiscono tra di loro per funzionare come un tutto, che tuttavia ha delle proprietà che vanno oltre e al di sopra delle singole parti isolate.**

*Prof. Giovanni Danieli  
Ordinario Emerito di Clinica Medica  
Università Politecnica delle Marche*



# ANCHE IL NOSTRO CORPO ... ?





**NO!**

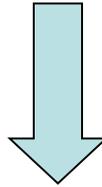
*“La salute è il nostro patrimonio, un nostro diritto. E’ la completa e armonica unione di anima, mente e corpo; non è un ideale così difficile da raggiungere, ma qualcosa di facile e naturale che molti di noi hanno trascurato”*

Dr. Edward Bach

*“La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente l’assenza di malattia e di infermità”*

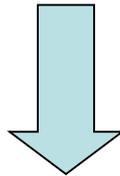
Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

**CORPO COME UNITA' FUNZIONALE**



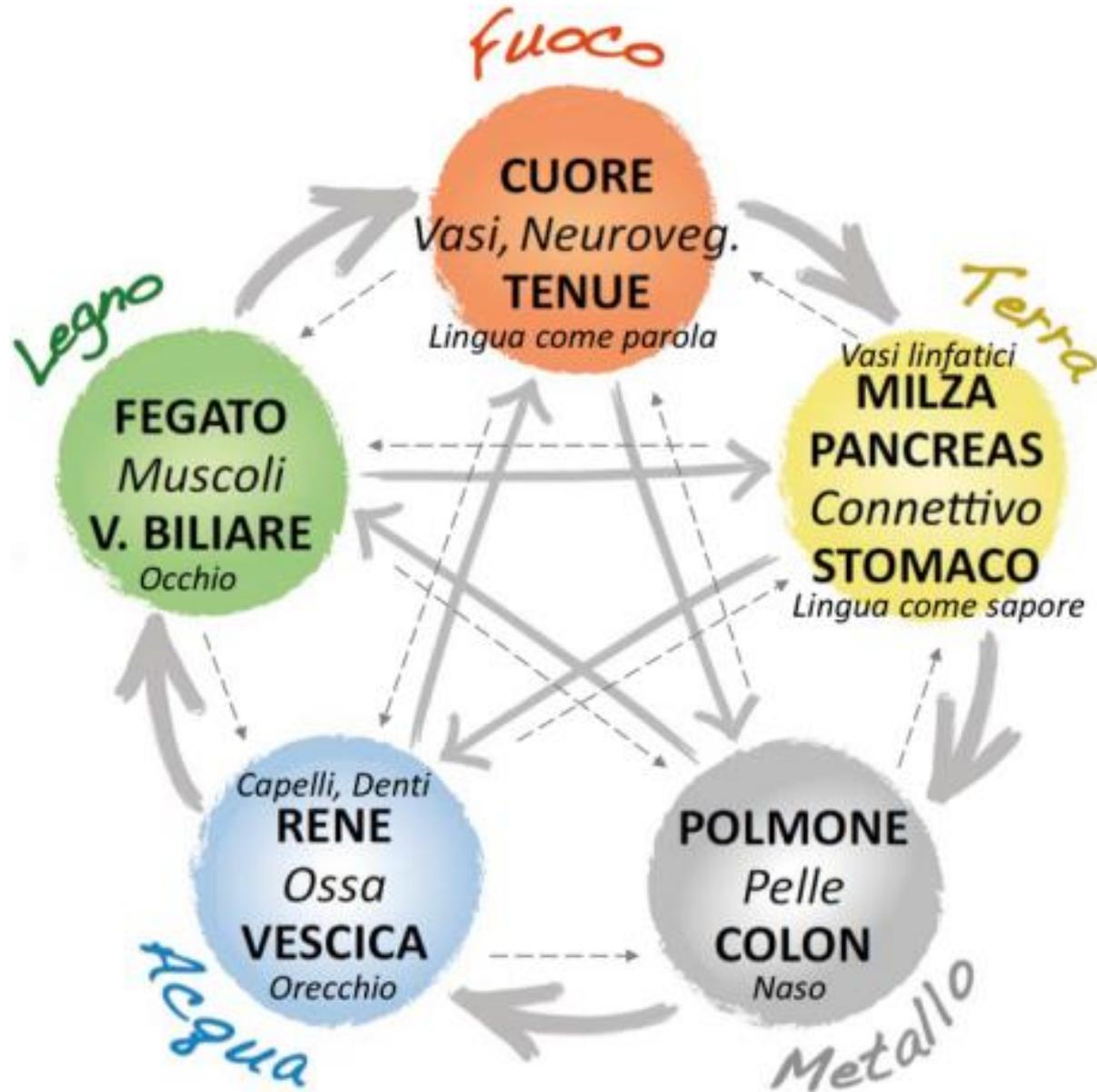
**GLOBALITA'**

**OMEOSTASI**



**CAPACITA' DEL CORPO DI  
AUTOREGOLAZIONE  
AUTOGUARIGIONE  
AUTODIFESA**

# Le 5 logge della MTC



**(APPROCCIO OLISTICO)**



**NETWORK  
SISTEMA COMPLESSO  
AUTOREGOLAZIONE**

**Psico**

**Neuro**

**Endocrino**

**Immunologia**

**=**

**NETWORK**  
**SISTEMA COMPLESSO**  
**AUTOREGOLAZIONE**

# Modalità interpretative - La visione FRATTALE

**Esseri viventi  
(tra cui l'uomo)**

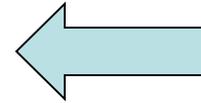
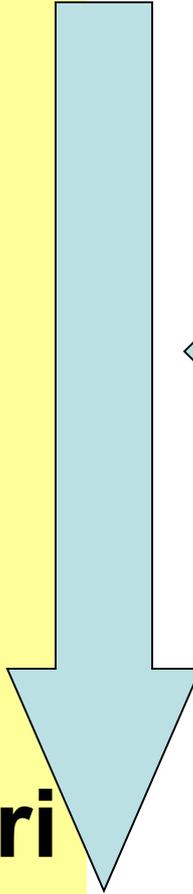
**Apparati**

**Organi**

**Tessuti**

**Cellule**

**Organuli cellulari**



**INVARIANZA  
(frattale)**

**SPAZIALE  
TEMPORALE**

Le “**medicine naturali**” derivano da un attento studio del comportamento degli esseri viventi, da cui si sono tratti alcuni principi generali che mirano a modulare e regolare la reattività dell' organismo di fronte a noxae patogene in direzione del ripristino di quelle corrette omeodinamiche che definiscono lo stato di salute.

**IN ONCOLOGIA ??**

# ONCOLOGIA MEDICA

★ ONCOLOGIA: SPECIALITÀ DELLA  
MEDICINA CHE SI OCCUPA DELLO STUDIO,  
DELLA PREVENZIONE, DELLA DIAGNOSI E  
DELLA TERAPIA DEI TUMORI

# ONCOLOGIA MEDICA

★ TUMORE: NEOFORMAZIONE DI  
TESSUTO PER ANOMALA RIPRODUZIONE  
CELLULARE

# DEFINIZIONE

## TUMORI BENIGNI:

RIPRODUZIONE CELLULARE ESALTATA, CON CARATTERISTICHE CELLULARI ANALOGHE ALLE CELLULE SANE DEL TESSUTO DI ORIGINE.

Il tumore è circondato da una capsula fibrosa.

## TUMORI MALIGNI:

**RIPRODUZIONE CELLULARE ESALTATA, CON CARATTERISTICHE CELLULARI DIFFERENTI DALLE CELLULE SANE.**

**Non presenta capsula, si propaga nei tessuti circostanti e a distanza (METASTASI)**

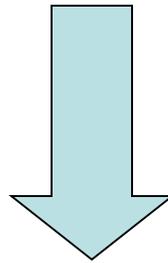
# IL CANCRO OGGI ...

- 1. POLMONE circa 1.250.000 casi/anno (12,3%)**
- 2. MAMMELLA circa 1.050.0000 casi/anno (10,4%)**
- 3. COLON-RETTO circa 950.000 casi/anno (9,4%)**
- 4. STOMACO circa 860.000 casi/anno (8,7%)**
- 5. FEGATO circa 560.000 casi/anno (5,6%)**
- 6. PROSTATA circa 540.000 casi/anno (5,4%)**
- 7. CERVICIA UTERINA circa 470.000 casi/anno (4,7%)**
- 8. ESOFAGO circa 410.000 casi/anno (4,1%)**
- 9. VESCICA circa 340.000 casi/anno (3,3%)**
- 10. LINFOMI NH circa 290.000 casi/anno (2,9%)**

**IL CANCRO COME ?**

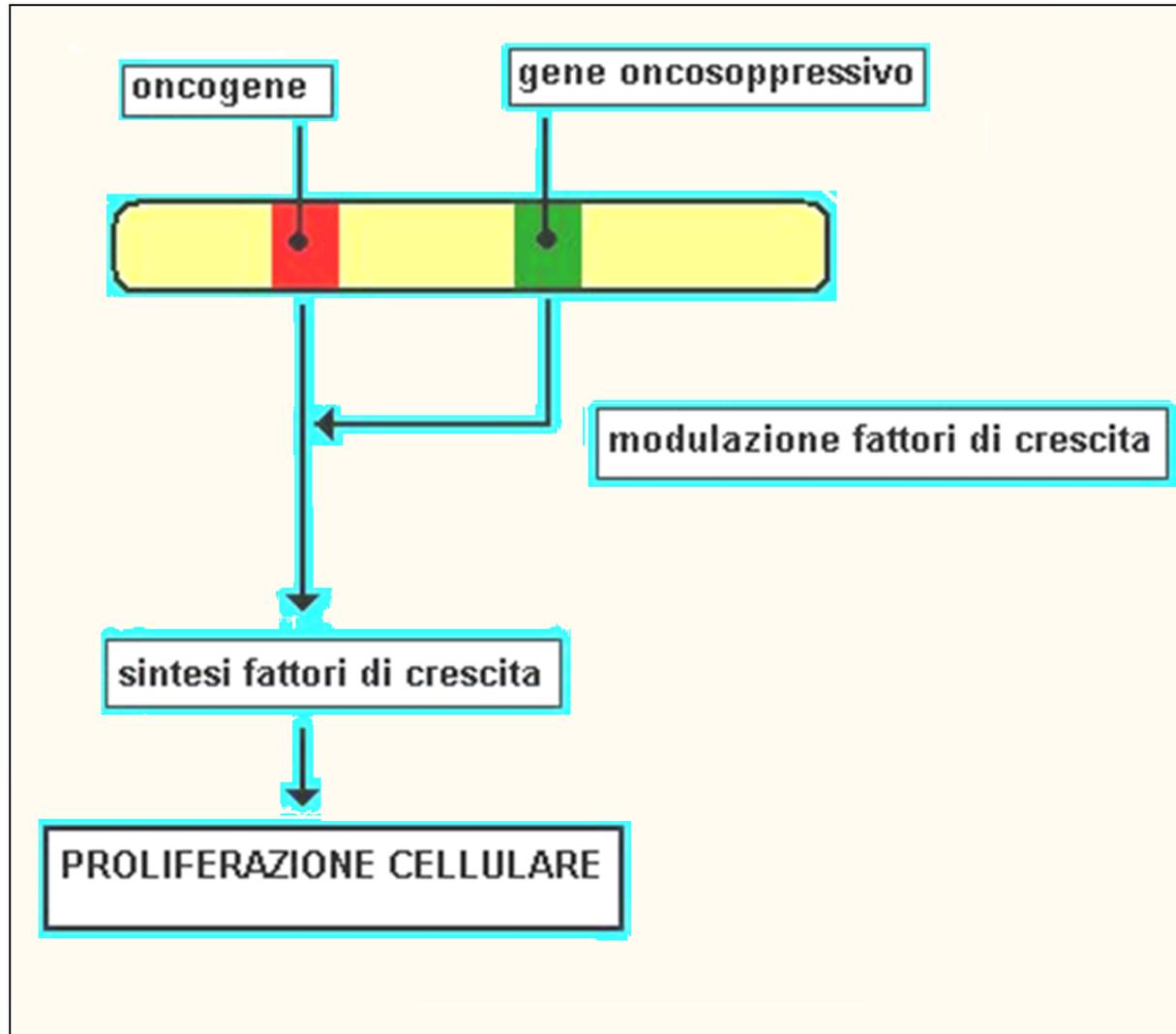
# La visione CLASSICA (in sintesi)

**DNA**



**CANCRO**

# ONCOGENESI



# Storia naturale dei tumori

E' diversa a seconda del tipo di tumore tuttavia...

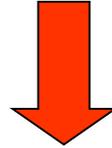
- 1 g di tumore equivale a  $10^9$  cellule (30 raddoppiamenti)
- 1kg di tumore equivale a  $10^{12}$  cellule (altri 10 raddoppiamenti)
- Gran parte della sintomatologia neoplastica è silente.

# Quale strategia? (1)

Dipende da:

1. Sede
2. Estensione
3. Efficacia della terapia
4. Condizioni cliniche del paziente (età, patologie...)
5. Caratteristiche biologiche del tumore

Paziente con diagnosi di neoplasia maligna



Stadiazione

Fattore prognostico più importante

Caratteristiche del paziente

Malattia avanzata

Consenso informato

Trattamento sistemico + palliativo

oppure

Trattamento palliativo  
E delle complicanze

Malattia intermedia

Consenso informato

Trattamento locoregionale +  
Trattamento sistemico +  
Eventuali complicanze

Malattia localizzata

Consenso informato

Trattamento locoregionale +  
Trattamento adiuvante per  
Eventuali micrometastasi

# TERAPIA DEI TUMORI - 1

## CHIRURGIA

PREVENTIVA

DIAGNOSTICA (biopsia)

TERAPEUTICA (curativa)

RIDUTTIVA – PALLIATIVA

## RADIOTERAPIA

PREVENTIVA

ADIUVANTE

TERAPEUTICA (curativa)

PALLIATIVA

## CHEMIOTERAPIA

NEOADIUVANTE

ADIUVANTE

TERAPEUTICA (curativa)

DI MANTENIMENTO

PALLIATIVA

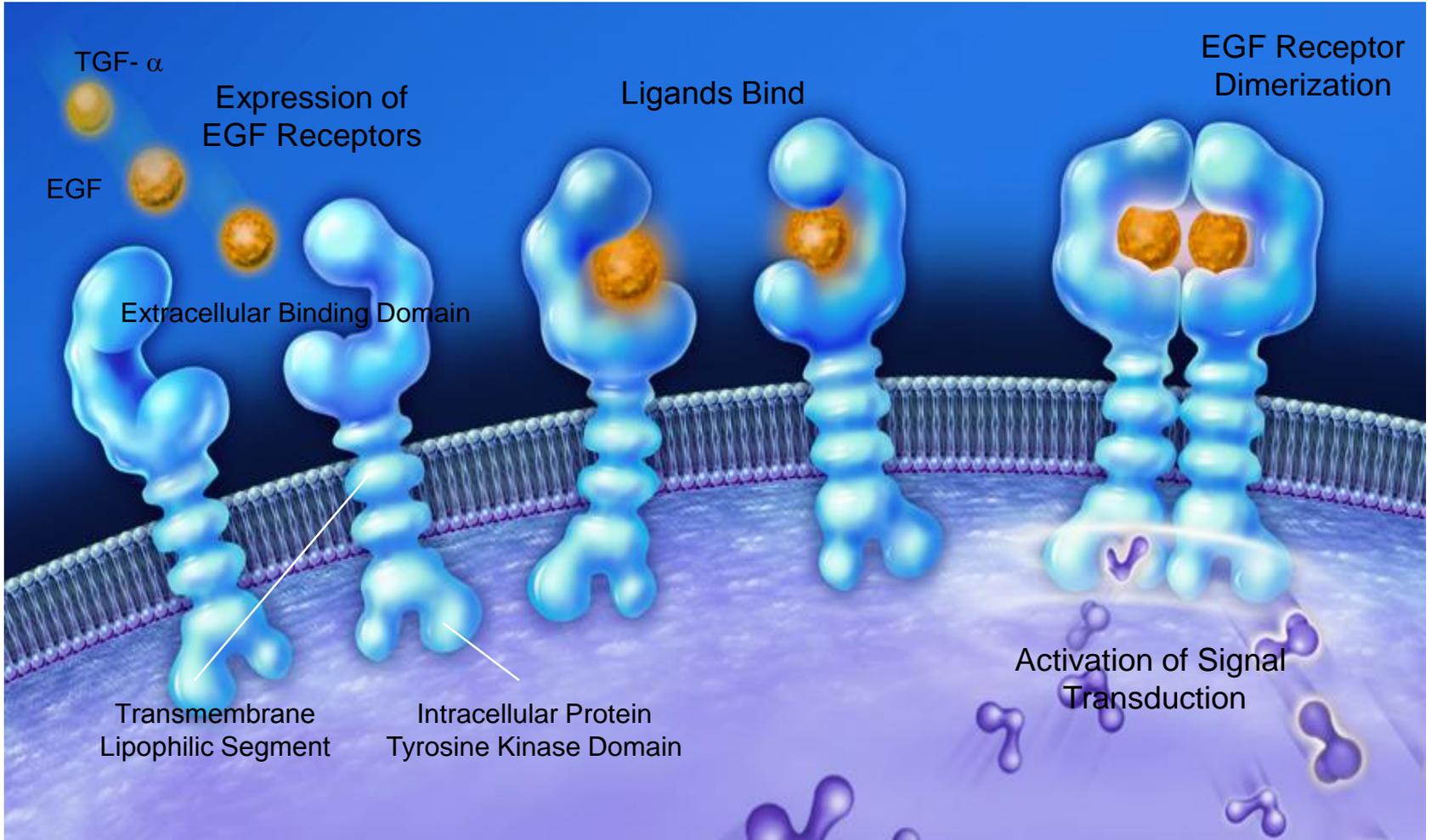
# La terapia biologica dei tumori

ovvero la personalizzazione del trattamento



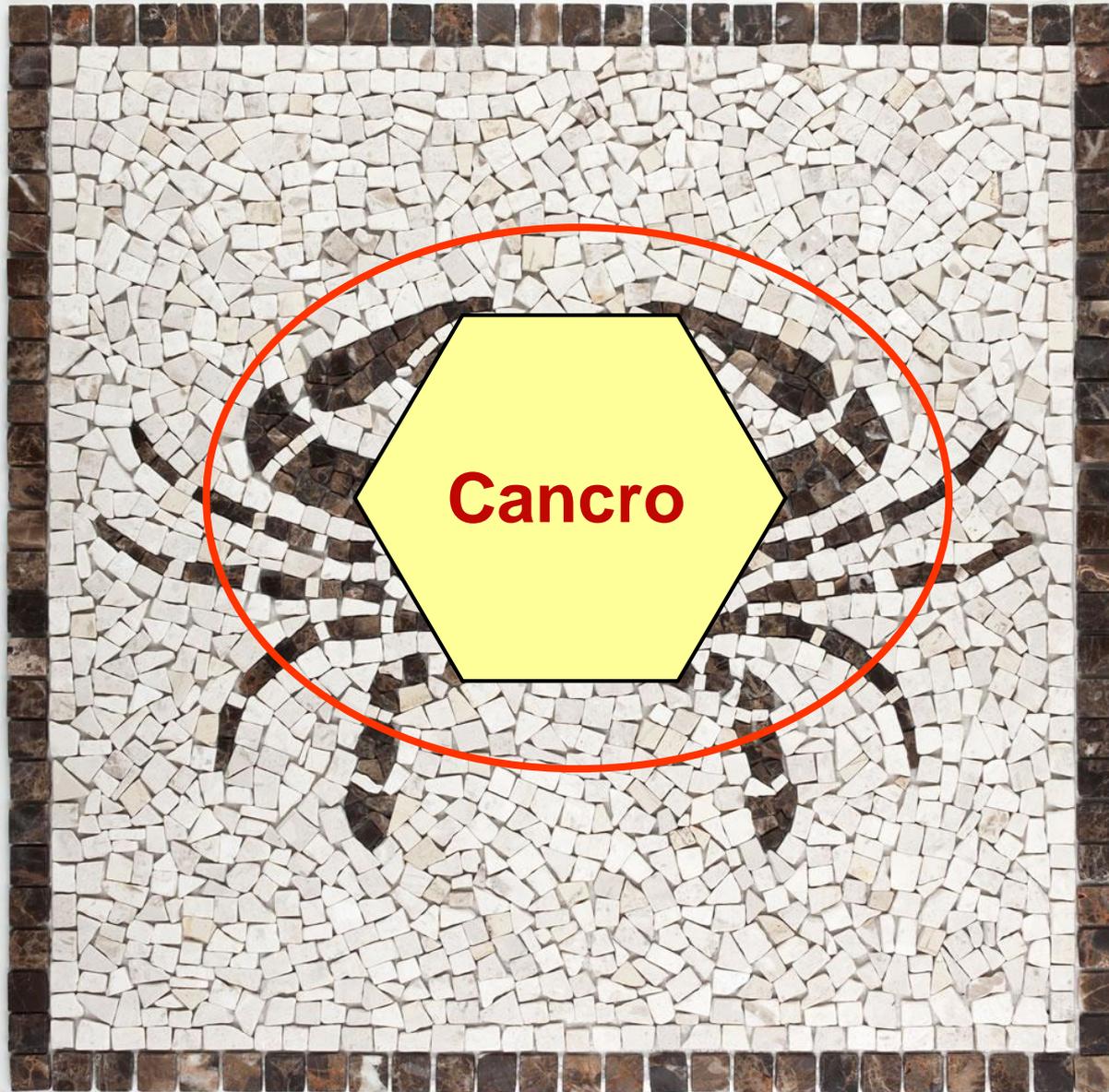
# (Cetuximab) Mechanism of Action

## The EGF Receptor: An Important Target for Cancer Therapy



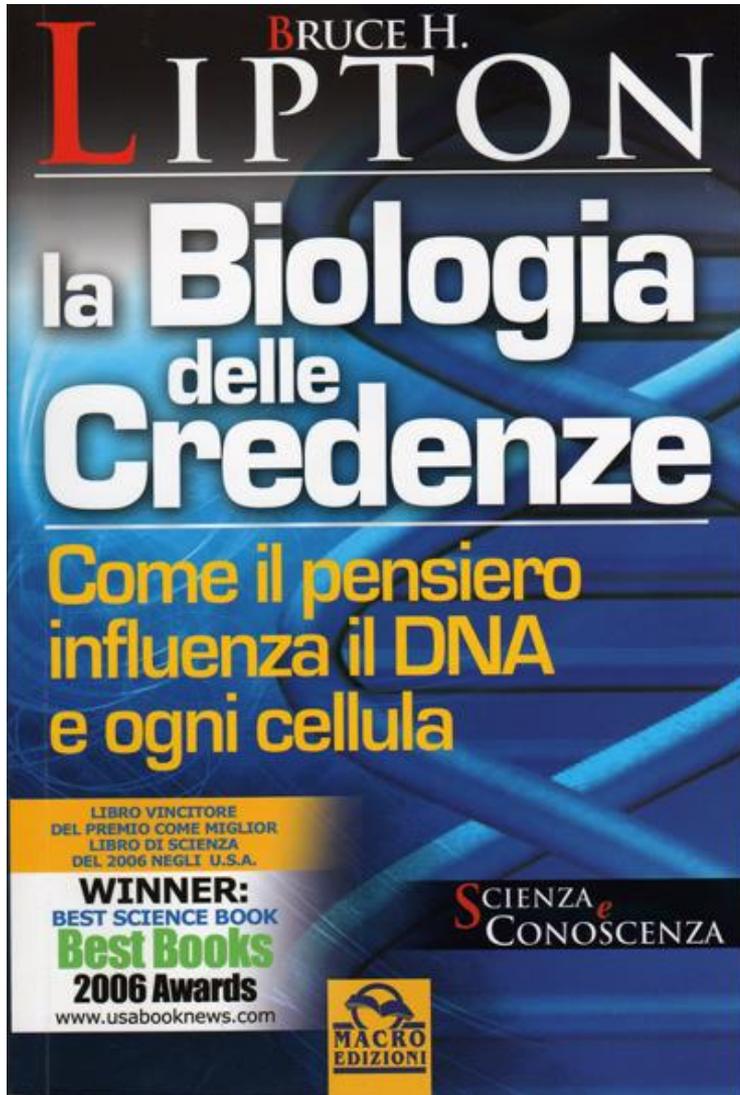
# Erb B family as a target for anti-cancer therapy

- Gefitinib in NSCLC,
- Trastuzumab in Breast cancer
- Erlotinib in NSCLC, H/N cancer
- Cetuximab in Colorectal cancer, H/N cancer



La sempre più profonda  
conoscenza di **COME**  
Inizia e evolve il cancro, ci  
permette di disporre di farmaci  
sempre più efficaci per **INIBIRE**  
la crescita tumorale.

# IL CANCRO PERCHE' ?



## Alcuni concetti:

Progetto “GENOMA UMANO”

Cooperazione cellulare

Evoluzione secondo Darwin ?  
Evoluzione secondo Lamarck?

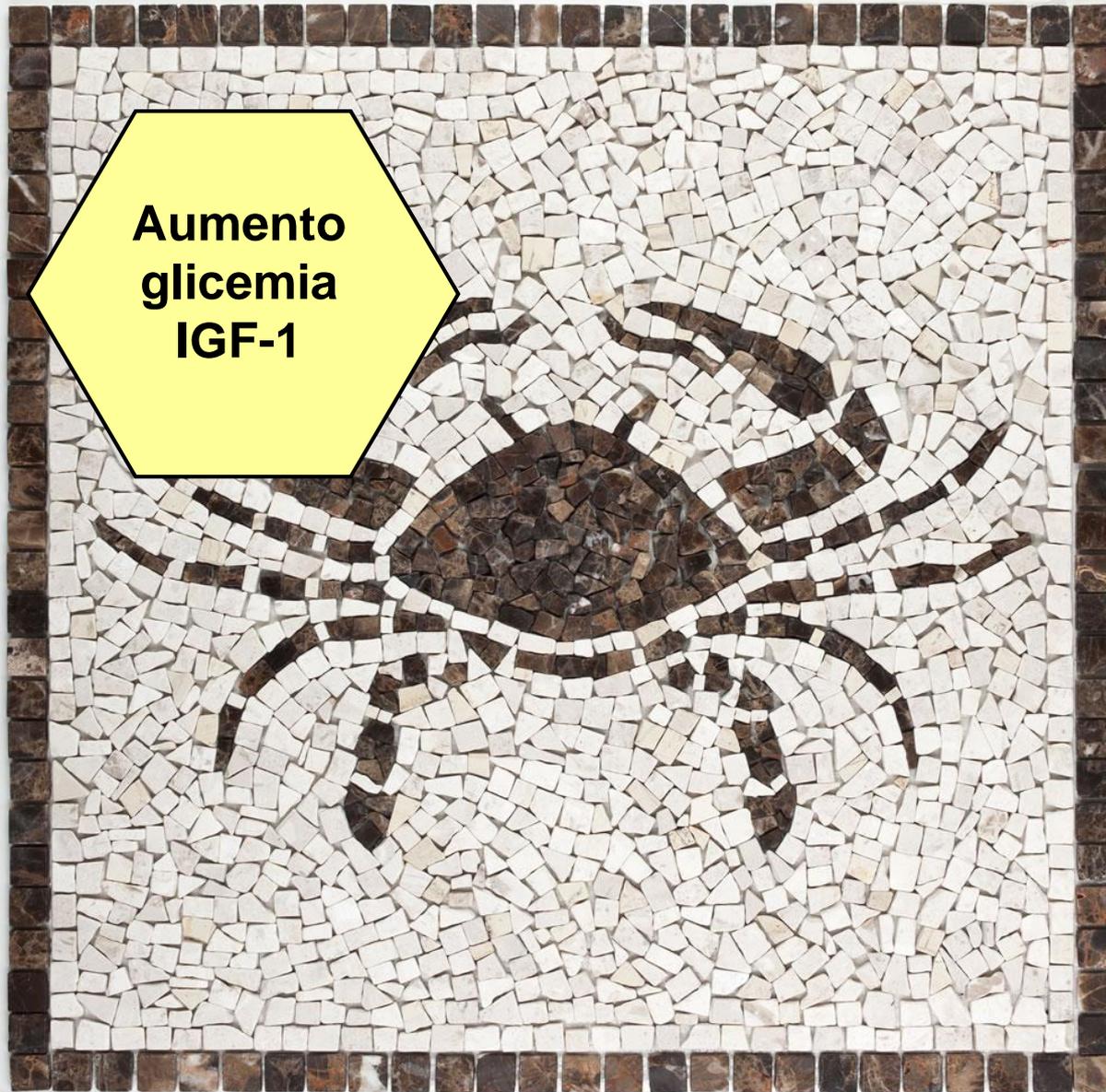
Ambiente

Cell Signaling

## II MOSAICO oncogeno



# II MOSAICO oncogeno



**Aumento  
glicemia  
IGF-1**

# DIABETE

È diabete ogni condizione caratterizzata da valori di glicemia, misurata a digiuno nel plasma venoso, eguale o superiore a 126 mg/dl o da valori di glicemia, 2 ore dopo un carico di glucosio di 75 g, eguale o superiore a 200 mg/dl.

A digiuno : eguale o superiore a 126 mg/dl

Dopo carico : eguale o superiore a 200 mg/dl.

# Intolleranza glucidica

Hyperglycemia is recognized to be the central feature of all the unbalances in the metabolism of carbohydrates, lipids, ketones and amino acids.

The most diffused pathological condition characterized by stable hyperglycemia is known today as type 2 diabetes (accounting for about 90% of all diabetes cases) which is considered an epidemic disease, in particular in Western Countries where the incidence in the population is estimated to range from 2 up to 4%.

*Clark C.M. Jr., Diabetes care 21, 475 - 476, 1998.*

# Digiuno

<b>PREDIABETE</b>	<b>IFG</b>
	<b>100-125</b>

# Dopo carico

<b>PREDIABETE</b>	<b>IGT</b>
	<b>140-199</b>

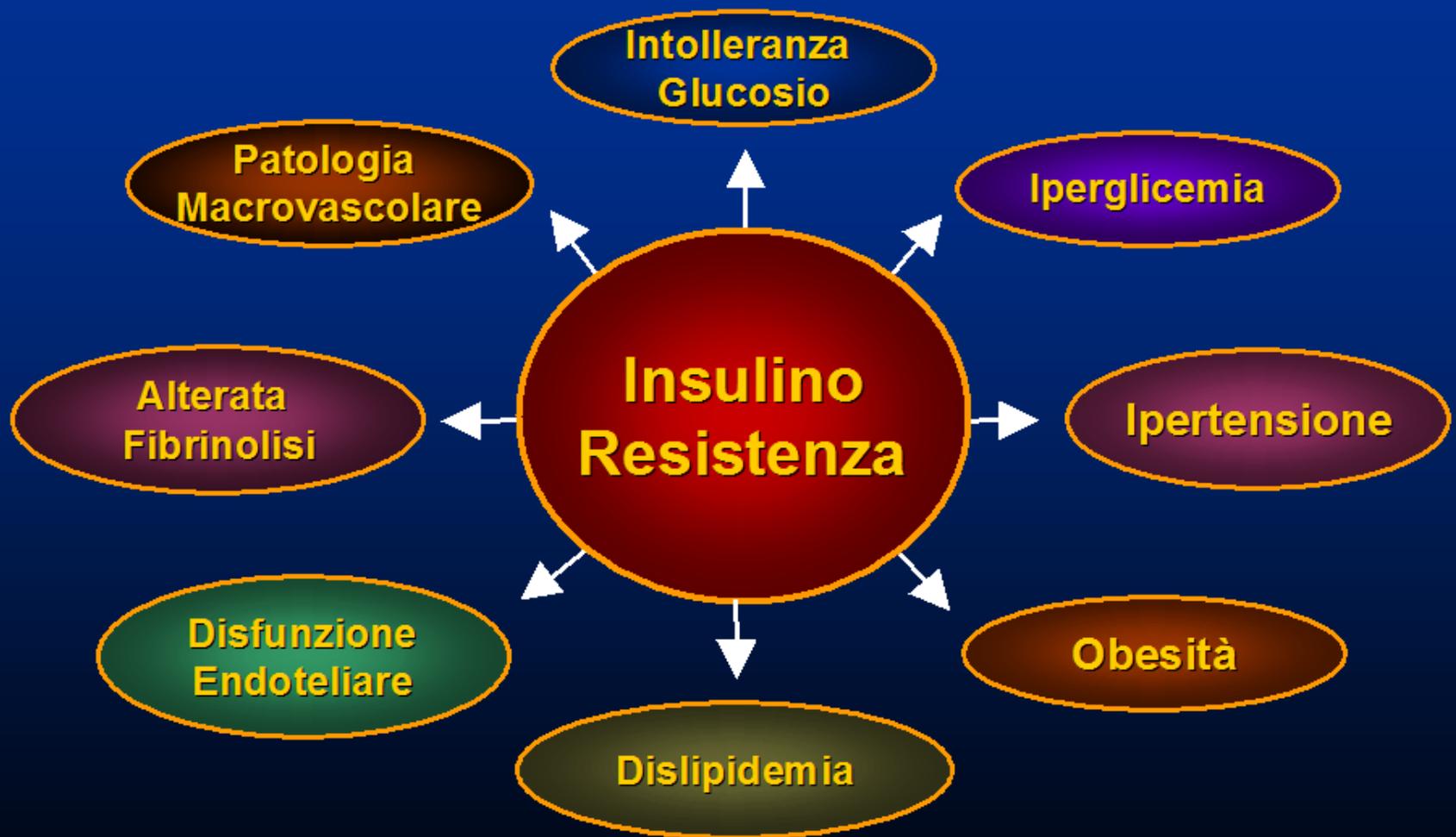
# INSULINO RESISTENZA:

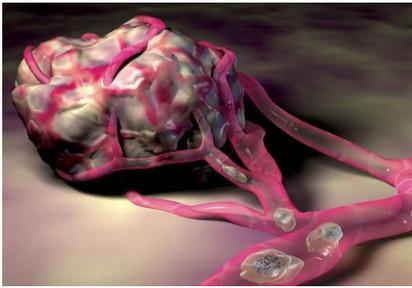
Condizione caratterizzata da ridotta risposta biologica ad una determinata quantità di insulina presente in circolo.

(G. Pagano, 2003)

# Insulino-resistenza: difetto chiave?

---





CANCRO



OBESITA'



DEPRESSIONE

INSULINO  
RESISTENZA  
SINDROME  
METABOLICA

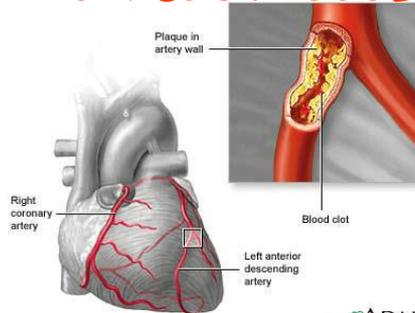


DIABETE DI  
TIPO II

DISTURBI ERETTILI

PATOLOGIE  
CARDIOVASCOLARI

INFIAMMAZIONE



**OBESITA'**

**IG-F1**

**Estrogeno  
sintesi**

**Proliferaazione  
carcinogenesi**

**APPORTO CALORICO ECCESSIVO**

**IG-F1**

**INSULINA**

**INSULINO-RESISTENZA**

**OBESITA'**

**CITOCHINE  
PRO-IFIAMMATORIE**

**CONVERSIONE  
ORMONALE**

**CANCRO**

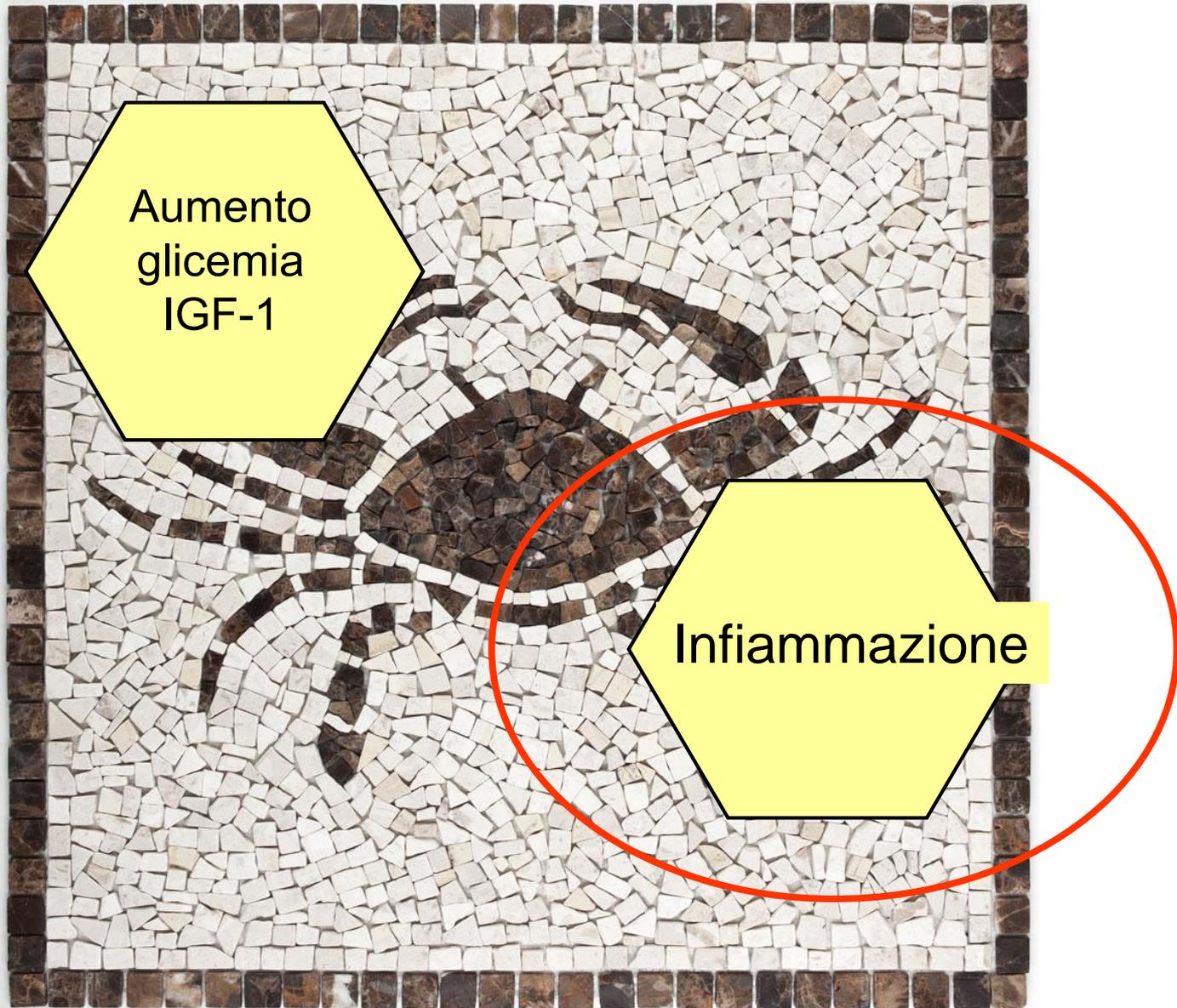
# DIETA E CANCRO

Esistono numerosi dati scientifici che evidenziano che attraverso una dieta equilibrata si ottiene un miglioramento delle difese immunitarie ed un maggior controllo della proliferazione cellulare anomala.

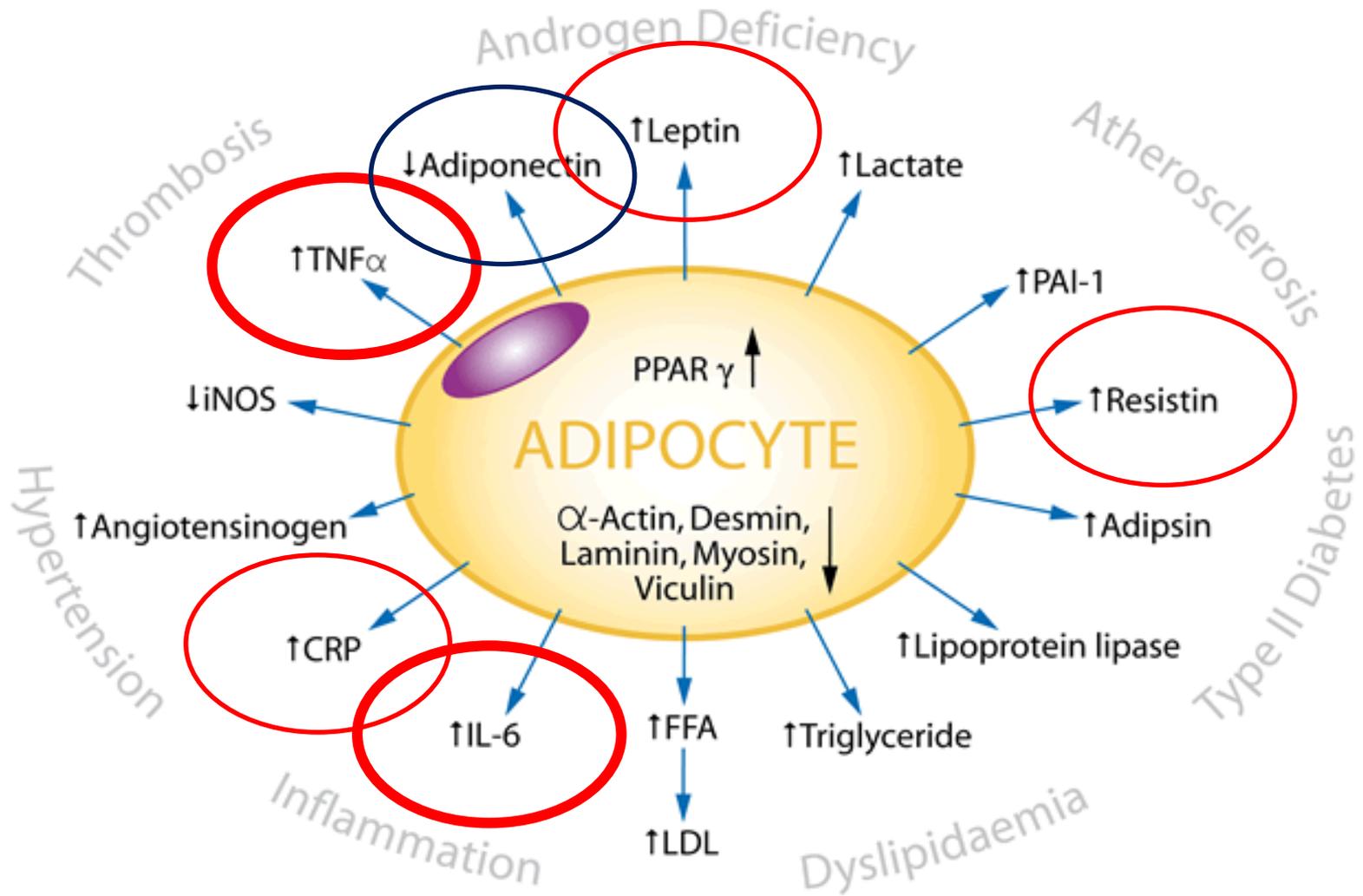
Iperglicemia  
Insulino-resistenza  
Obesità  
Sindrome metabolica

Elevazione di IGF-1 plasmatico

# II MOSAICO oncogeno



# INFIAMMAZIONE CAUSATA DALL'OBESITA'



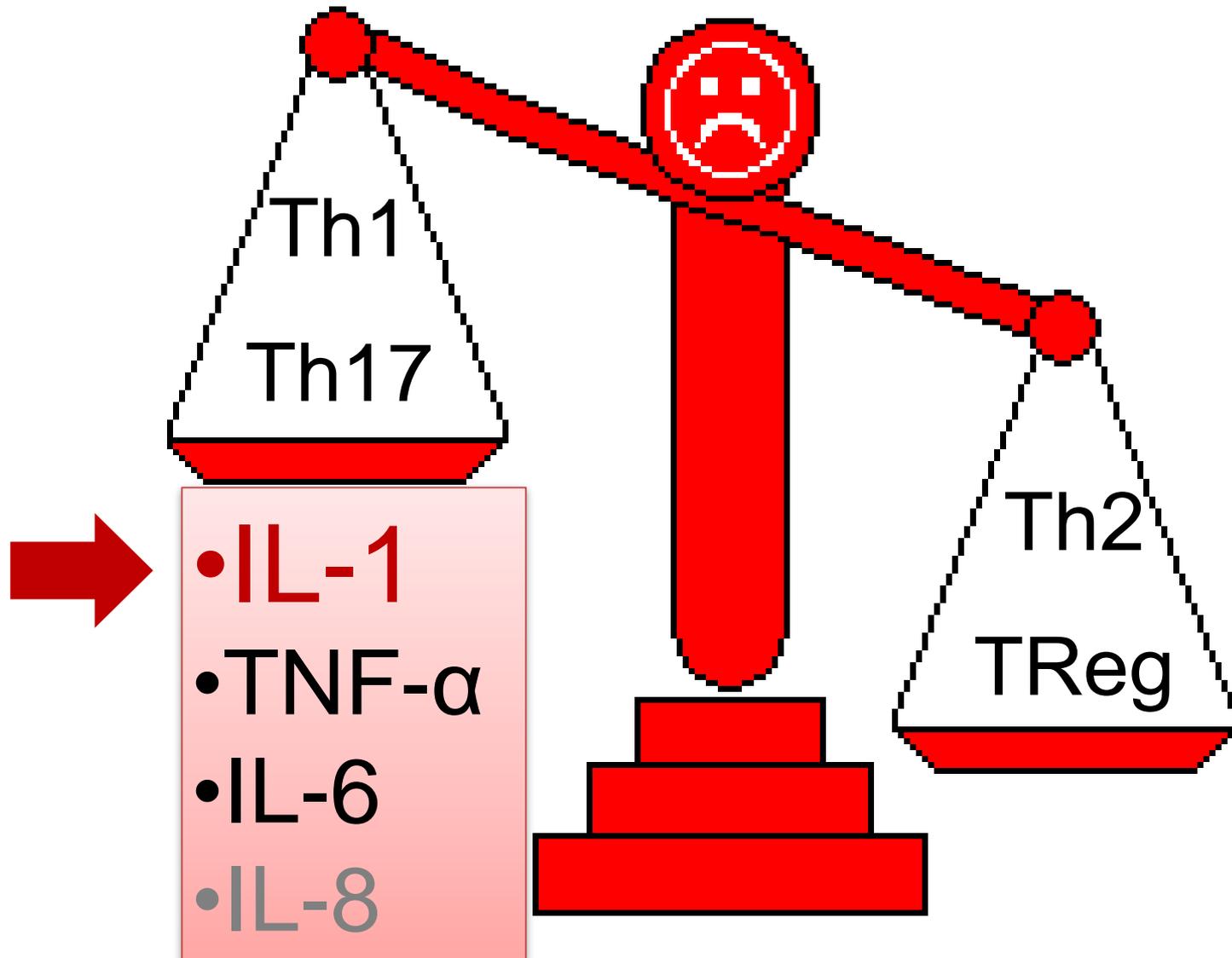
# LOW GRADE CHRONIC INFLAMMATION



# CITOCCHINE PROINFIAMMATORIE ED INVECCHIAMENTO



# ...nell'INFIAMMAZIONE ACUTA





# Inflammation e cancro

## Introduzione

Evidenze di legame infiammazione-cancro

Perché infiammazione aumenta rischio tumore

Via intrinseca/ Via Estrinseca

Oncogeni e infiammazione

Relazione infiammazione cancro: il caso di NF- $\kappa$ B

# Rudolf Virchow 1863

## Osservazione:

Infiltrato leucocitario presente in biopsie di tumori

## Ipotesi

Tumore si sviluppa in siti di infiammazione cronica

# Oggi: evidenze

## 15% dei tumori ha origine da un infezione:

Agente patogeno causa una situazione di infezione cronica associata a infezione persistente

- Helicobacter pylori: tumore del stomaco
- Herpes virus: tumore della cervice uterina
- HBV/HCV: tumore del fegato

## Infiammazione cronica aumenta rischio tumore:

Malattie infiammatorie del colon (chron disease, colite ulcerosa): carcinoma del colon

Pancreatite cronica: carcinoma del pancreas

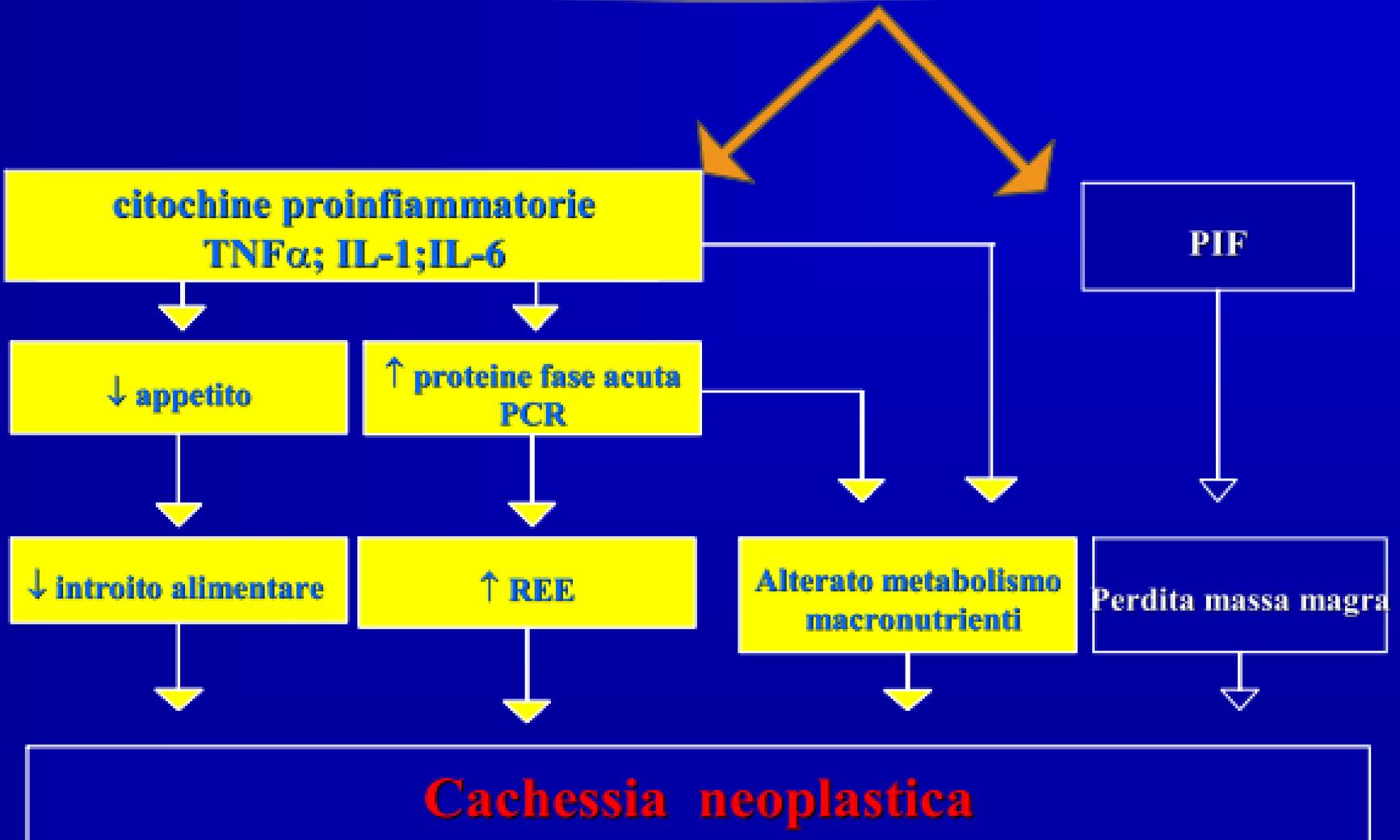
Epatite: Hepatocellular carcinoma

## Oncogeni inducono pathway infiammatorio

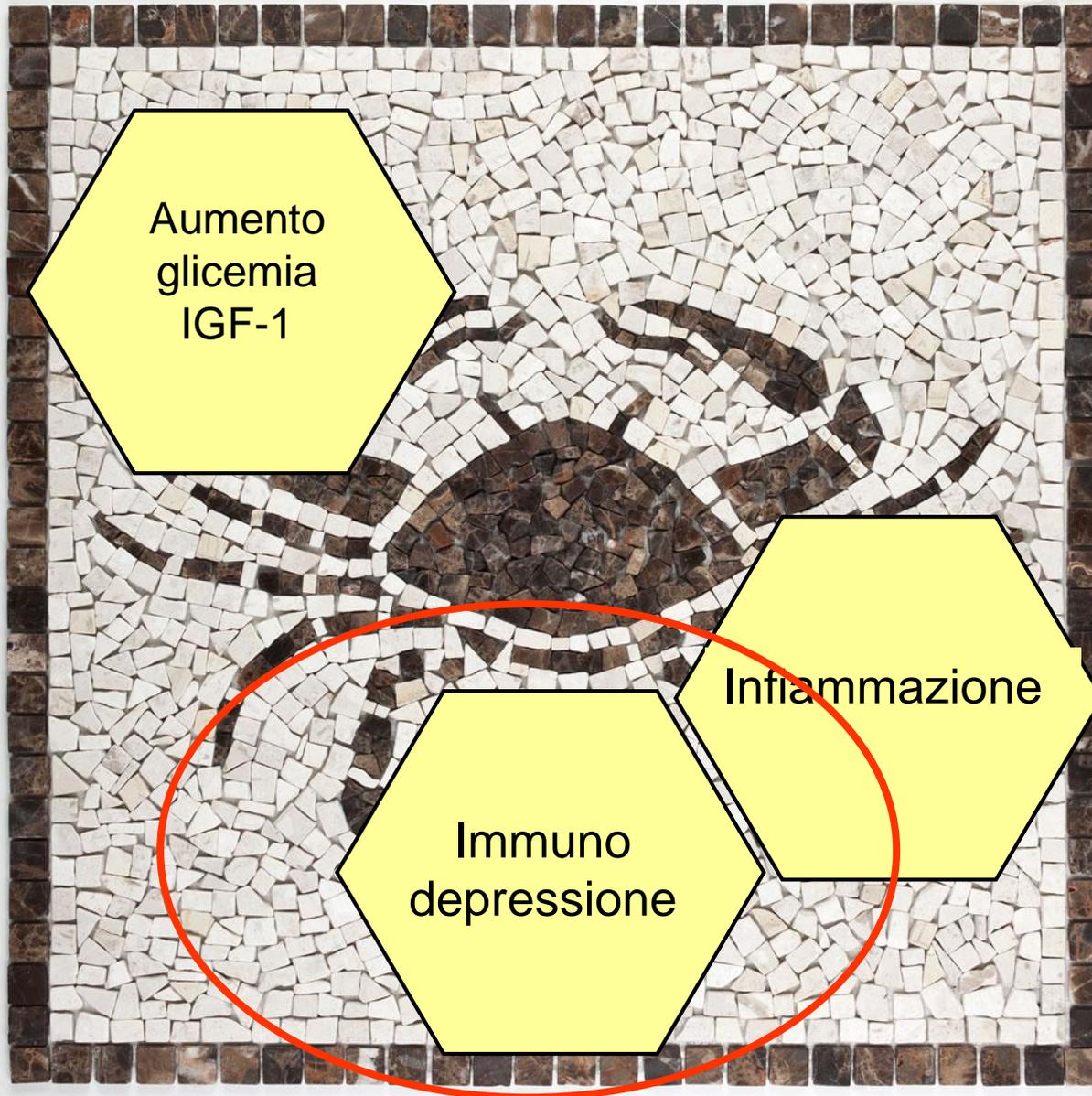
## Cellule infiammatorie, citochine e chemochine presenti in fasi precoci sviluppo tumore

Inibizione dei pathway infiammatori (inattivazione genetica o farmacologica) inibiscono incidenza tumore

# Cellule neoplastiche



# II MOSAICO oncogeno



# Sistema Immunitario

## Immunita' innata

**Barriere fisiche**

**Barriere chimiche**

### Fagociti

**Monociti/macrofagi,  
neutrofili**

### Cellule citotossiche

**Linfociti NK**

### Citochine

**Interferoni, Interleuchine,  
Chemochine**

**Complemento**

**Controllo iniziale  
dell'infezione**

## Immunita' adattativa

**Immunita'  
umorale**

**Microbi  
extracellulari**

### Linfociti B

**Produzione di  
anticorpi**

**Immunita' cellulare**

**Microbi  
intracellulari**

### Linfociti T

**Microbi  
fagocitati**

**TH (CD4)**

**Attivazione  
dei macrofagi**

**Microbi  
citoplasmatici**

**TC (CD8)**

**Citotossicita'**

# Nella mucosa del tratto gastroenterico

I linfociti sono:

- Nello strato epiteliale (per lo più CD8)
- Nella lamina propria (T CD4 attivati, plasmacellule, DC, eosinofili, mastociti)
- Nell'intestino tenue le placche del peyer, nuclei organizzati all'interno della lamina propria: al centro c'è un centro germinativo per i B con pochi T CD4.

# Sistema Immunitario

## LT: Th1/Th2

Nella cornice dell' autoregolazione del SI, sono stati segnalati due sottoclassi di LT helper: Th1 e Th2, coinvolti in due modi diversi di attivare la risposta immunitaria e di produrre le diverse citochine

Schematicamente:

I Th1 mettono in moto una risposta cellulo-  
mediata (attivando i LT citotossici), sostenuta dalla produzione di IL-2, IL-12 e INF- $\gamma$  e con effetto protettivo nei confronti delle infezioni virali

I Th2 mettono in moto una risposta umorale (attivando i LB), sostenuta dalla produzione di IL-4 e IL-3 e con effetto protettivo nei confronti delle infezioni batteriche.

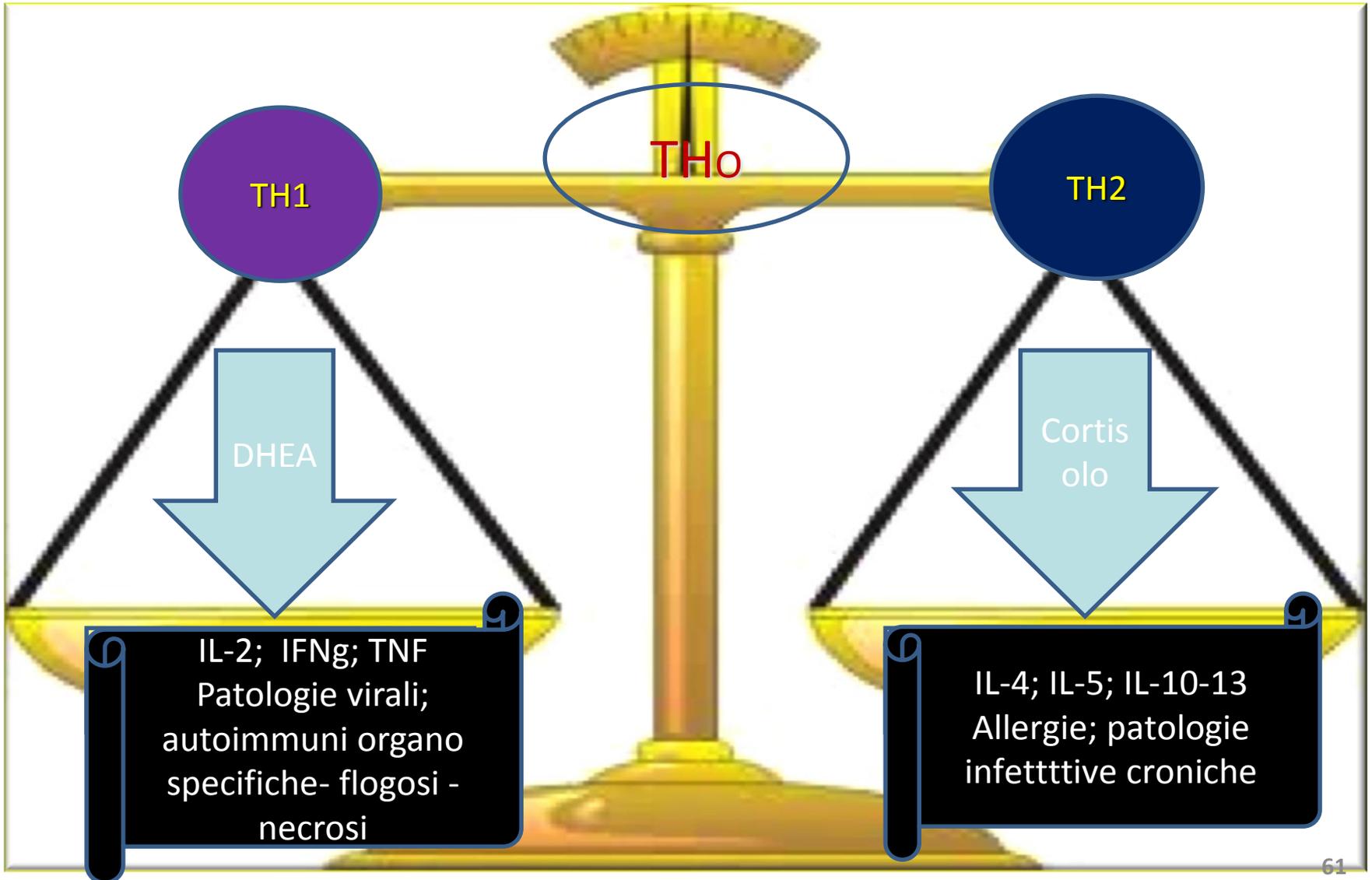
# Sistema Immunitario

⇒Pazienti con **malattie autoimmuni** quali l'artrite reumatoide, sclerosi multipla ecc. hanno uno **squilibrio in favore delle cellule Th1.**  
L'aumento delle cellule Th1 determina una condizione infiammatoria cronica che distrugge i tessuti del corpo. (tiroidite linfocitaria di Hashimoto).

⇒Pazienti con **cancro avanzato o con malattie infettive** come AIDS, epatite B o C e **malattie allergiche**, come asma e in ad esempio, hanno uno **squilibrio immune in favore delle cellule Th2.**

L'aumento delle cellule Th2 **sopprime cronicamente** la possibilità di montare una risposta immune efficace contro il tumore o virus.

# Bilancia Immunitaria



# Immunosoppressione e Alimentazione

Prolonged Fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic stem cell-based regeneration and reverse immunosuppression.

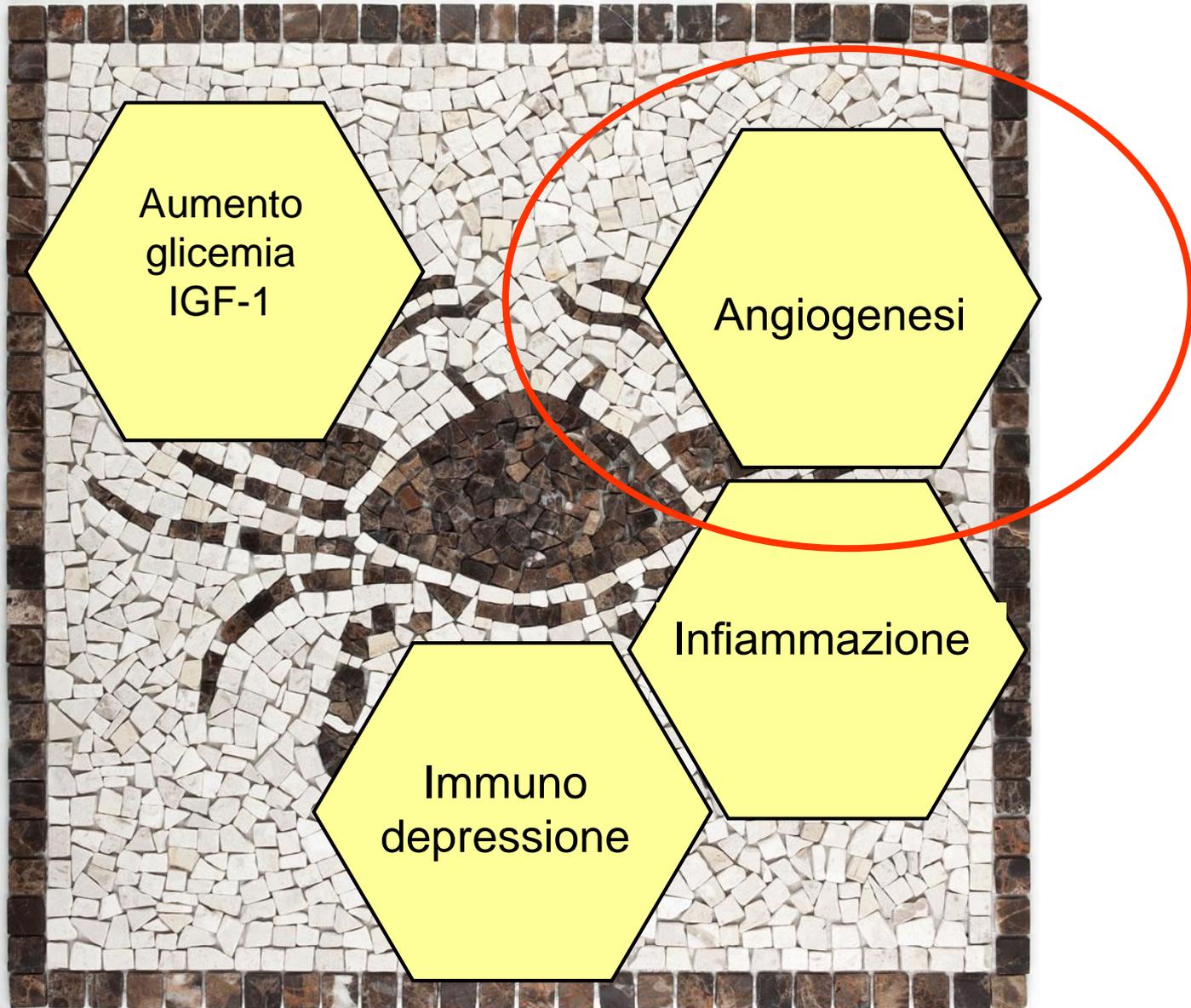
*Chia-Wei Cheng<sup>1</sup> et al, Cell Stem Cell. 2014 June 5; 14(6): 810–823.*

Prolonged fasting reduces circulating IGF-1 levels and PKA activity in various cell populations, leading to signal transduction changes in long-term hematopoietic stem cells (LT-HSC) and niche cells that promote stress resistance, self-renewal and lineage-balanced regeneration.

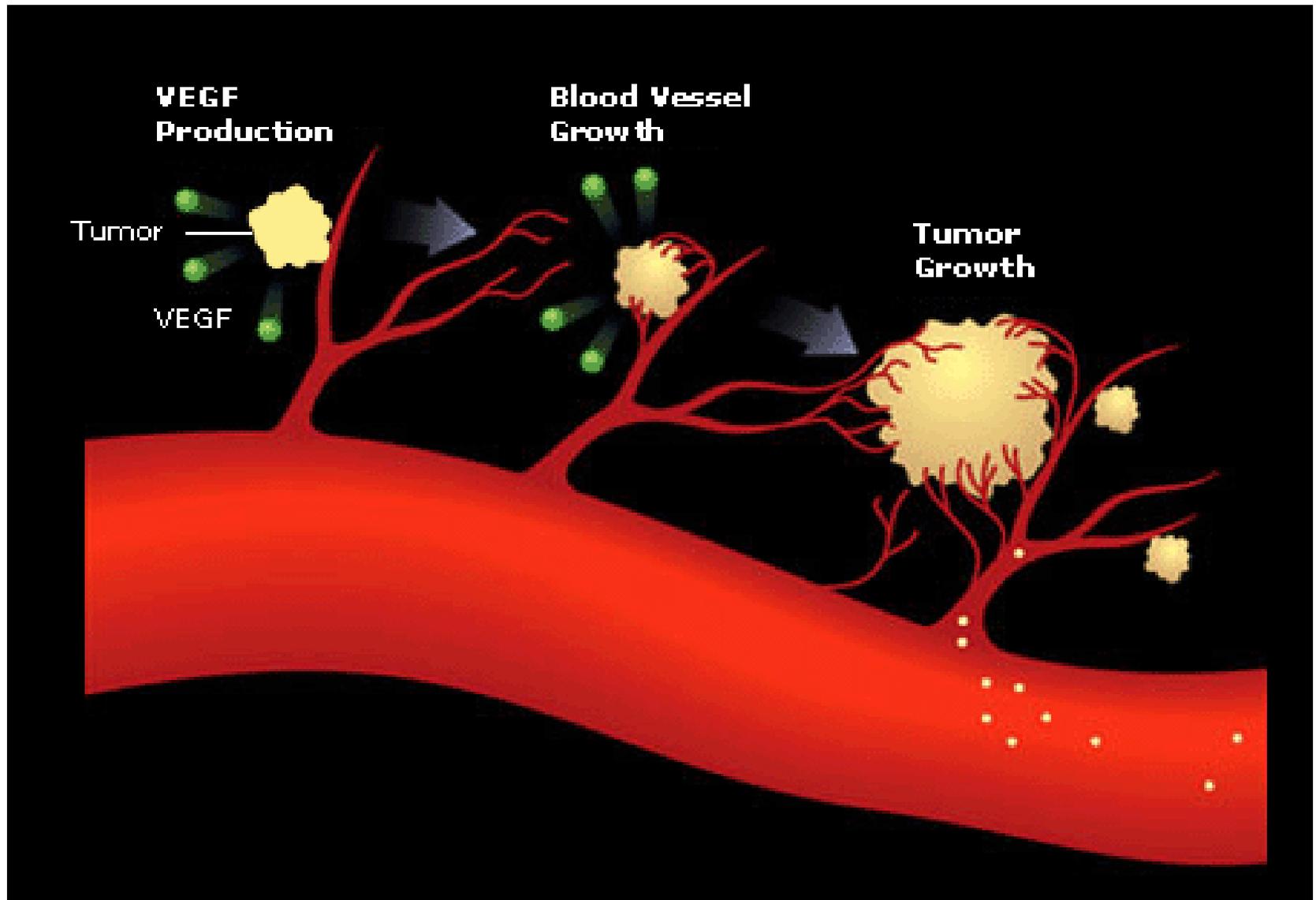
Reduced levels of IGF-1 caused by fasting, to PKA signaling and establish their crucial role in regulating hematopoietic stem cell protection, self-renewal and regeneration.

**ALIMENTAZIONE OCCIDENTALE** (GRASSI, ZUCCHERO, CIBI INDUSTRIALI, HANNO UN **EFFETTO IMMUNODEPRESSIVO**).

# II MOSAICO oncogeno



## Angiogenesis



# Attivatori dell'angiogenesi

## Some Naturally Occurring Activators of Angiogenesis

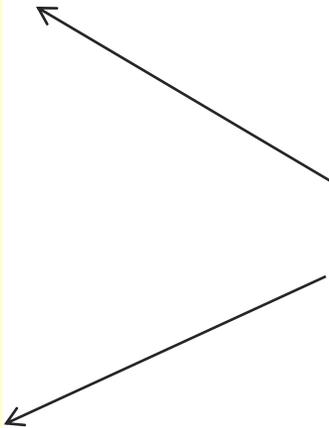
### Proteins

- Acidic fibroblast growth factor
- Angiogenin
- Basic fibroblast growth factor (bFGF)
- Epidermal growth factor
- Granulocyte colony-stimulating factor
- Hepatocyte growth factor
- Interleukin 8
- Placental growth factor
- Platelet-derived endothelial growth factor
- Scatter factor
- Transforming growth factor alpha
- Tumor necrosis factor alpha
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)

### Small Molecules

- Adenosine
- 1-Butyryl glycerol
- Nicotinamide
- Prostaglandins E1 and E2

**Principali  
attivatori  
dell'angiogenesi  
dei tumori**



# Inibitori dell'angiogenesi

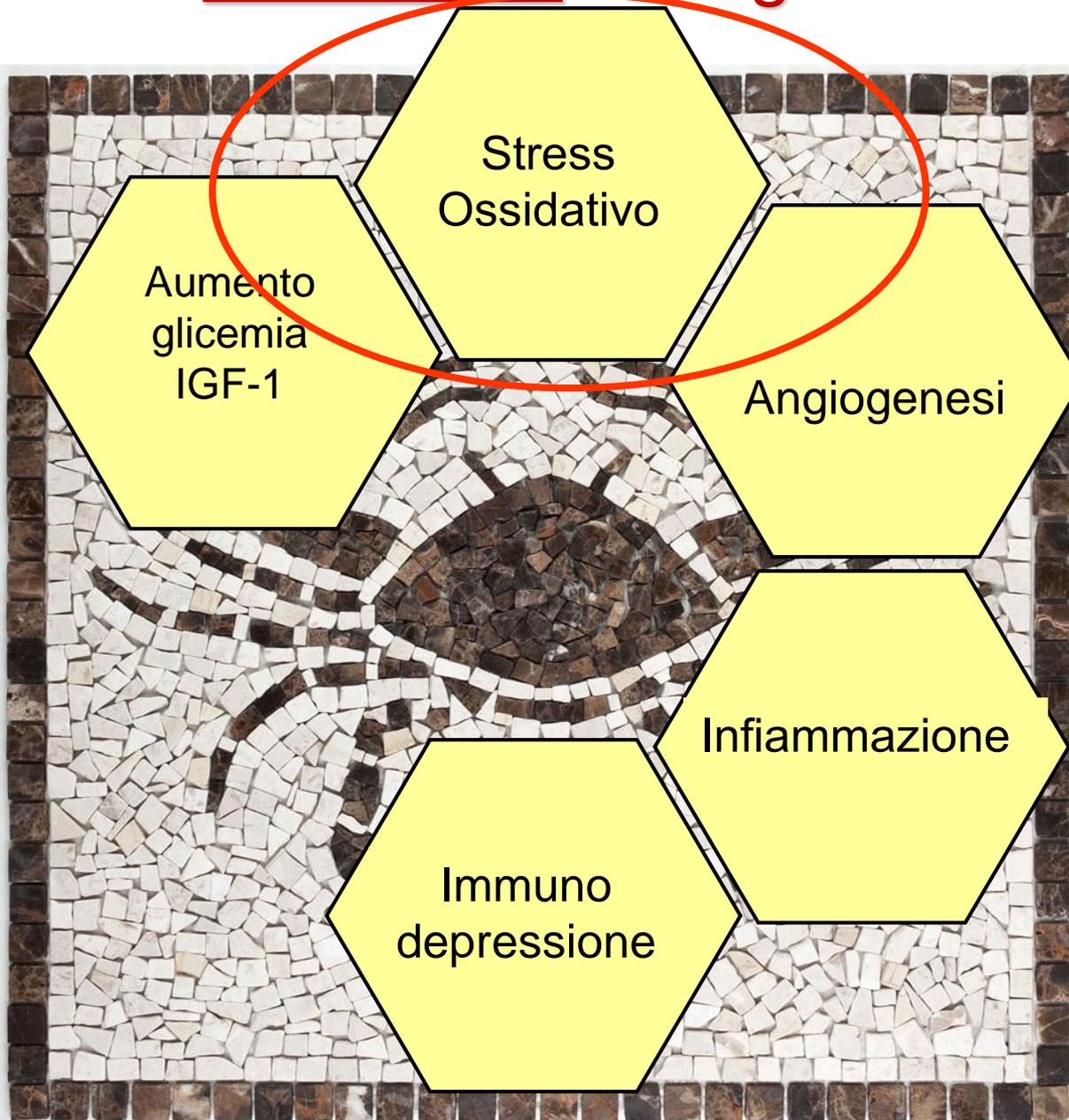
Anche se molti tumori producono molecole angiogeniche come VEGF e bFGF, la loro presenza non è sufficiente per iniziare la crescita dei vasi sanguigni. Per iniziare l'angiogenesi, queste molecole attivatorie deve superare una serie di inibitori che normalmente frenano la crescita dei vasi sanguigni. Sono state identificate diverse proteine capaci di inibire l'angiogenesi. Tra questo gruppo di molecole, le proteine angiostatina, endostatina e trombospondina sembrano essere particolarmente importanti. Un equilibrio finemente regolato tra la concentrazione di inibitori di angiogenesi e di attivatori come VEGF e bFGF determina se un tumore può indurre la crescita di nuovi vasi sanguigni. Per attivare l'angiogenesi, la produzione di attivatori devono aumentare quando diminuisce la produzione di inibitori.

## Angiogenesis Inhibitors

### Proteins

- Angiostatin
- Endostatin
- Interferons
- Platelet factor 4
- Prolactin 16Kd fragment
- Thrombospondin
- TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1)
- TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2)
- TIMP-3 (tissue inhibitor of metalloproteinase-3)

# II MOSAICO oncogeno



# STRESS OSSIDATIVO

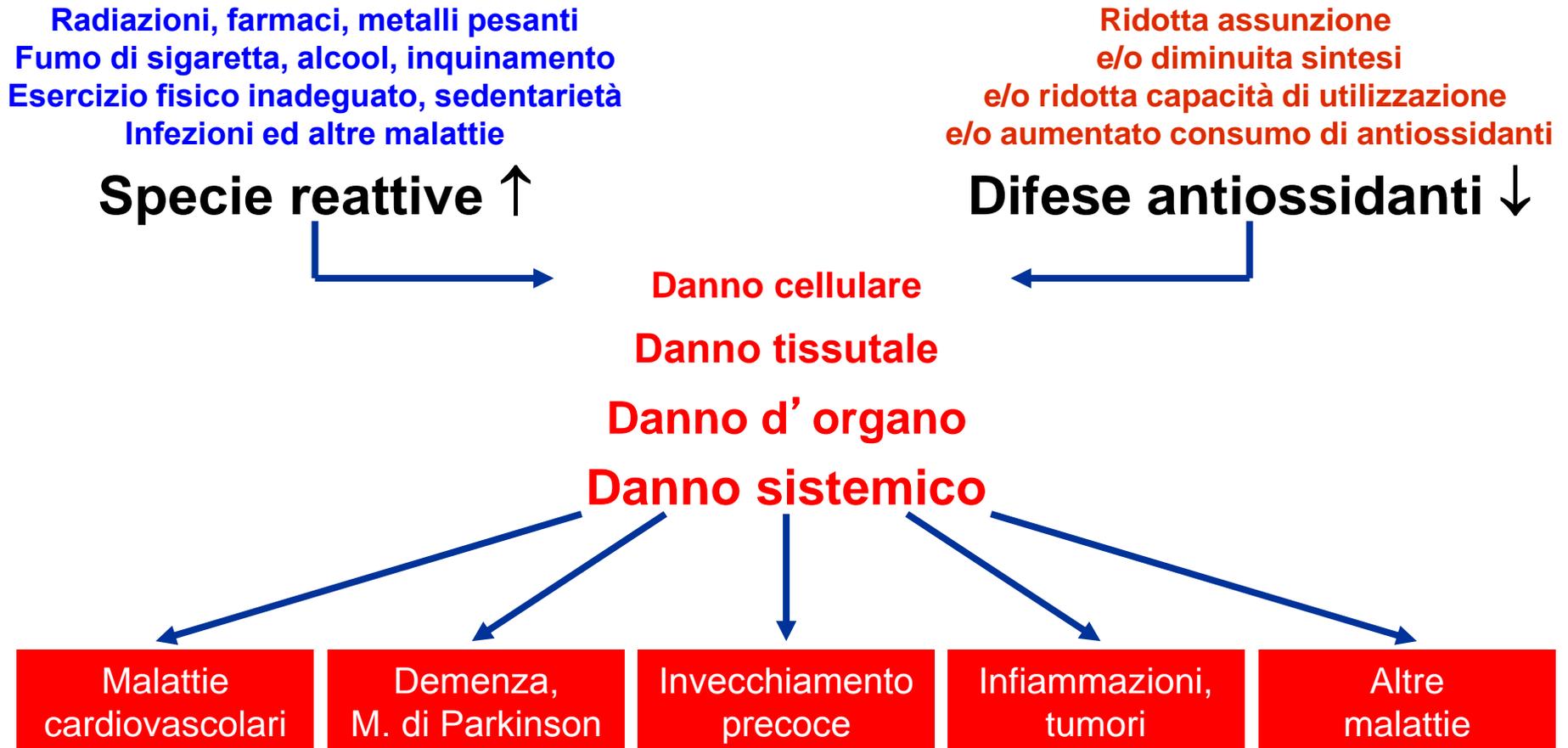
Stress chimico indotto dalla presenza, in un organismo vivente, di un **eccesso di specie chimiche reattive**, generalmente centrate sull'ossigeno (reactive oxygen species, **ROS**), secondario ad un' aumentata produzione delle stesse e/o a una ridotta efficienza dei sistemi fisiologici di difesa antiossidanti.



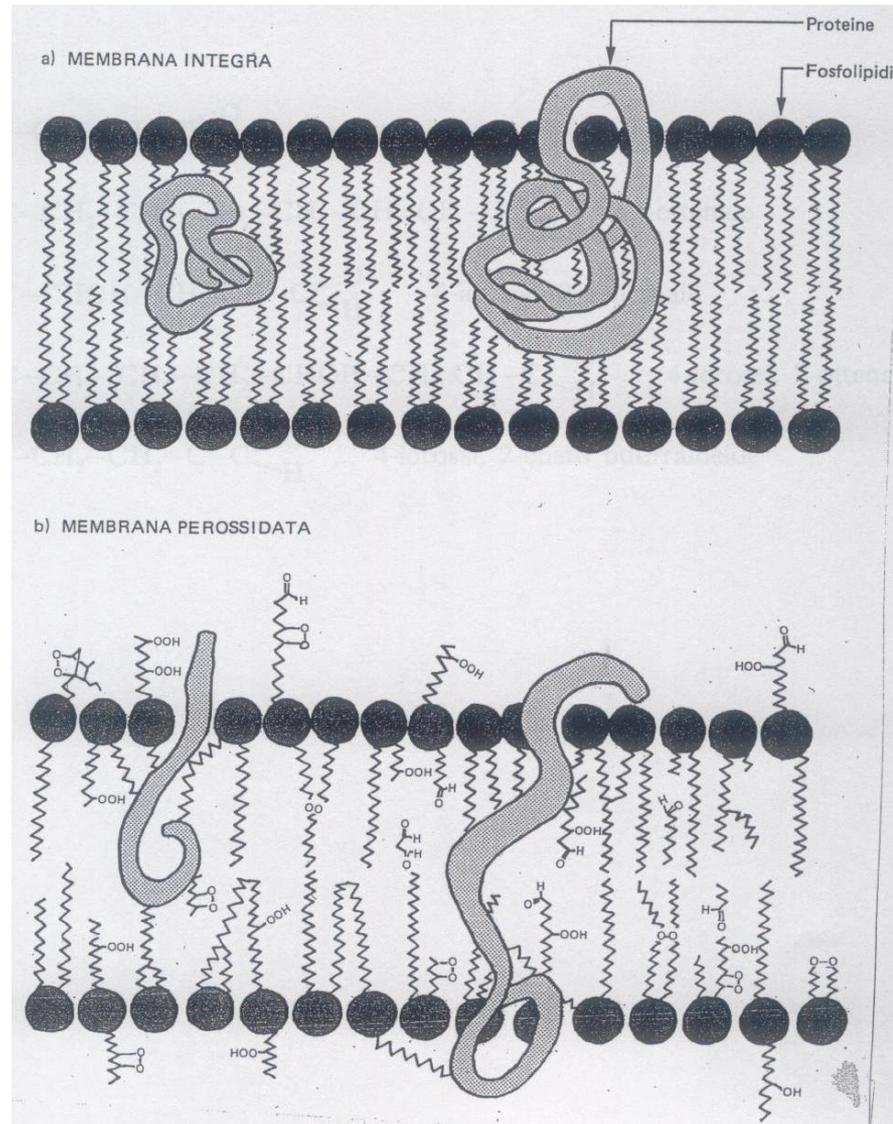
A **concentrazioni elevate** i ROS sono **dannosi** per l'organismo in quanto attaccano i maggiori costituenti della cellula (proteine, acidi nucleici, lipidi) partecipando così a processi complessi quali l'invecchiamento e le patologie ad esso correlate.

A **concentrazioni moderate** i ROS **partecipano attivamente** ad una varietà di processi biologici complessi, implicati nella normale crescita cellulare quali la trasduzione del segnale, il controllo dell'espressione genica, la senescenza cellulare, l'apoptosi

Lo stress ossidativo è la conseguenza di uno squilibrio tra processi pro-ossidanti e processi antiossidanti (Sies, 1991)

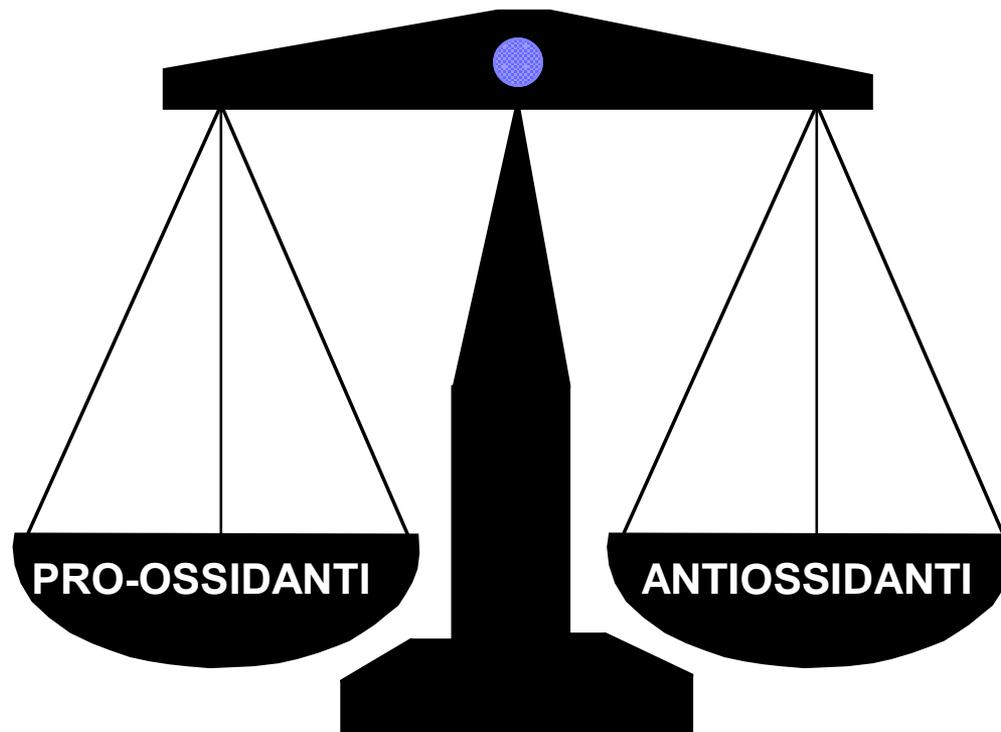


# DANNO INDOTTO DALLA LIPOPEROSSIDAZIONE ALLE MEMBRANE BIOLOGICHE



# STRESS OSSIDATIVO

Sbilanciamento dell'equilibrio tra **pro-ossidanti** e **antiossidanti** nell'organismo a favore dei pro-ossidanti



# *Difese antiossidanti*

Per evitare i danni ossidativi, la cellula ha sviluppato un sofisticato sistema di difesa nei confronti dei ROS di natura enzimatica e non (attività “scavenger”).

Tali meccanismi di difesa sono fondamentali per l'omeostasi redox cellulare che dipende dal bilancio tra **generazione dei ROS** e **sistemi antiossidanti**.

Quando l'equilibrio si sposta a favore dei primi oppure la cellula si trova in uno stato di carenza di difese antiossidanti si crea la condizione di **stress ossidativo**.

**I principali enzimi responsabili dell'omeostasi redox cellulare sono:**

**la superossido dismutasi (SOD)**

**la catalasi**

**la glutazione perossidasi**

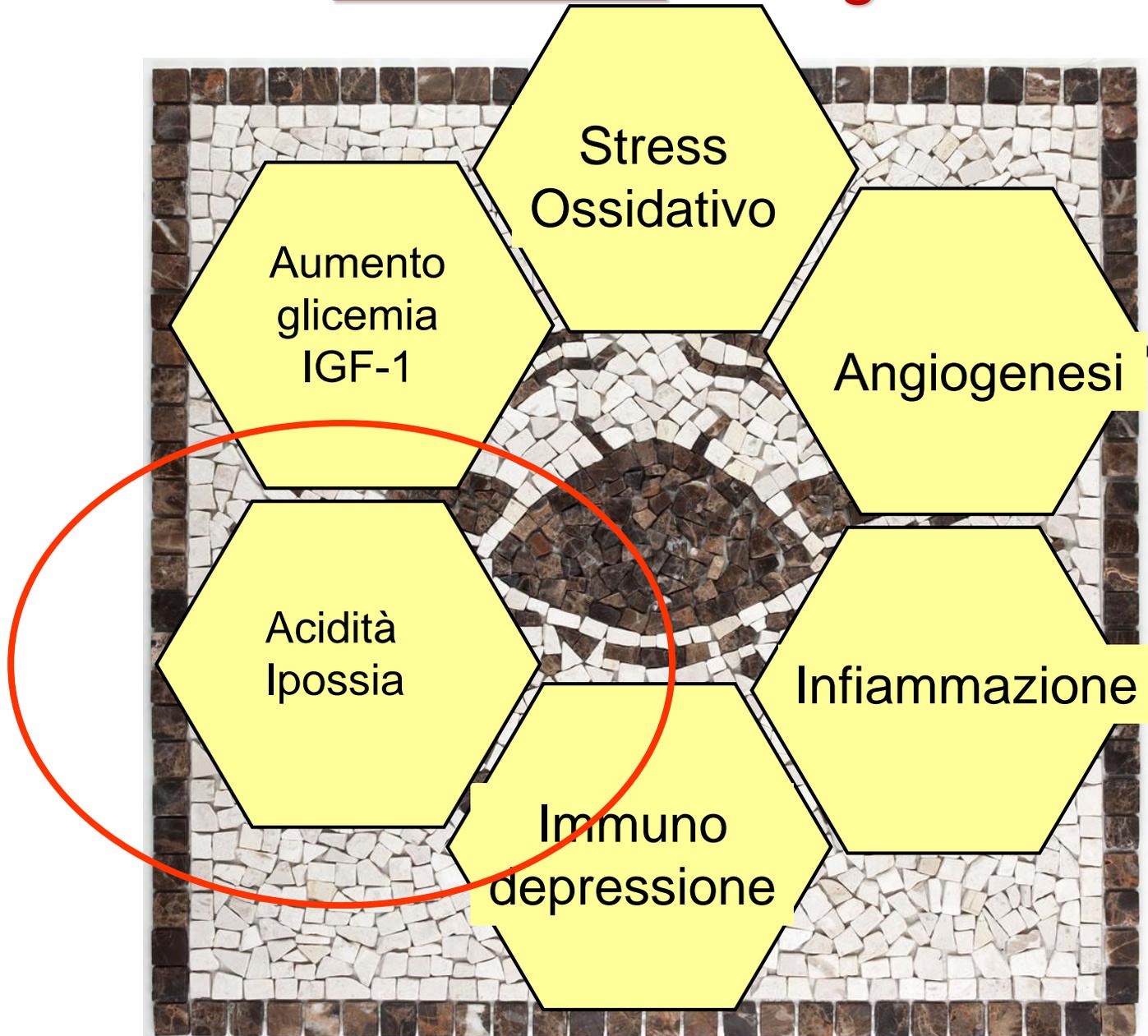
**la tioredossina**

**la perossiredossina**

Questi enzimi funzionano come “scavengers” dei ROS, ma non possono intervenire direttamente sulle macromolecole biologiche a rimuovere un danno già avvenuto.

ANTIOSSIDANTI	SOLUBILITA'	RDA M/F	DOVE
Vitamina A	liposolubile	1000/800	Frutta gialla, arancione o verde scura
Vitamina C	idrosolubile	60/60mg	Frutta, ortaggi a gemma
Vitamina E	liposolubile	10/8 mg	Fegato, uova
Licopene	liposolubile		Pomodoro
Bioflavonoidi	Idrosolubile	1.7/1.3 mg	Cereali, carne, latte
GTE (green tea extract)		≥ 5 gr	Te' verde
Sali di Mg,Zn			
Se, Cr			
Grassi poliinsaturi		5-6 gr	Olio d' oliva
Acidi grassi (Omega 6)			Semi vegetali
Acidi grassi (Omega 3)			Pesce

# II MOSAICO oncogeno



Il pH del sangue, e di qualsiasi altro fluido, riflette la concentrazione degli ioni idrogeno (H<sup>+</sup>) in esso disciolti.

Un valore di pH pari a 7 è neutrale; valori inferiori e superiori sono invece rispettivamente acidi e basici.

In condizioni normali il sangue è leggermente alcalino, con un pH che varia entro limiti piuttosto ristretti, tra 7.35 e 7.45.

## L'acidosi tissutale

L'acidosi tissutale é un problema assai diffuso ed é classificato ai primi posti tra le malattie della civilizzazione.

**Coinvolge in particolare il tessuto connettivo** ma, dal momento che i valori ematici rimangono inalterati e l'acidosi é **rilevabile soltanto attraverso l'esame dell'urina**, tale disturbo spesso non viene riconosciuto.

L'acidosi tissutale latente é uno stato patologico diverso dall'acidosi manifesta.

## L'acidosi tissutale

In una situazione di omeostasi le cellule, i tessuti e gli organi svolgono correttamente le loro funzioni. Scorie e tossine vengono eliminate attraverso il sistema linfatico verso gli organi emuntori.

Se la quantità di tossine è troppo elevata e/o l'eliminazione insufficiente, allora vi è accumulo di tossine nel mesenchima, nei tessuti, negli organi e nel sangue, con la comparsa di una prima infiammazione ed acidosi metabolica .

La fase di infiammazione è sostanzialmente una crisi di eliminazione, una strategia dell'organismo per riacquistare l'equilibrio.

# Quali sono le cause dell'acidosi

- insufficiente apporto di acqua;
- insufficiente apporto di nutrienti alcalinizzanti (frutta e verdura cruda);
- eccesso di alimenti acidificanti quali: cereali, formaggi, salumi, carni, zuccheri;
- stress e conflitti emotivi legati a pensieri acidi;
- vita sedentaria o, al contrario, sport intensivo;
- fumo, bevande alcoliche, caffè;
- carenza di vitamine e sali minerali;
- farmaci

Un corpo sano funziona al meglio in un ambiente leggermente alcalino; il pH del sangue deve obbligatoriamente essere tra 7,35 e 7,45, mentre il pH delle cellule tra 7,2 e 7,5.

# Effetti dell'acidosi

Ci sono solo due fattori sempre presenti quando c'è un tumore,

indipendentemente dal tipo: un pH acido e la mancanza di ossigeno (ipossia).

Questa è stata la scoperta di Otto Warburg, premio Nobel per la Medicina nel 1931. I malati terminali di tumore sono in genere 1000 volte più acidi delle persone sane, hanno un valore di pH del sangue molto basso perché, *in carenza di ossigeno, il glucosio si trasforma in acido lattico e questo abbassa il pH cellulare da 7,3 fino a 6,0 o meno.*

I tumori non riescono a mantenersi in un ambiente ricco di ossigeno e con un pH superiore a 7,4.

Science, 1956 Aug 10;124(3215):269-70.

## **On respiratory impairment in cancer cells.**

WARBURG O.

PMID: 13351639 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**Warburg** individuò come differenza fondamentale tra le cellule sane e quelle cancerose la velocità di flusso della glicolisi: tale evento, confermato anche da analisi recenti, è tuttora indicato come effetto Warburg.

Le cellule tumorali, infatti, possono presentare livelli di attività glicolitica fino a 200 volte superiori a quelli dei tessuti sani, anche in presenza di grandi condizioni di ossigeno. Questo evento fu spiegato da Warburg negli anni trenta attraverso l'osservazione di un elevato consumo locale di ossigeno, che ne genera concretamente una carenza nelle cellule tumorali, con conseguente innalzamento dei livelli di glicolisi. Nelle cellule tumorali, non si verifica l'effetto Pasteur che rallenta la glicolisi in presenza di una adeguata quantità di ossigeno.

**QUINDI IL CANCRO ....**

DALLA cellula (genetica) ?

Oppure

ALLA cellula (epigenetica) ?

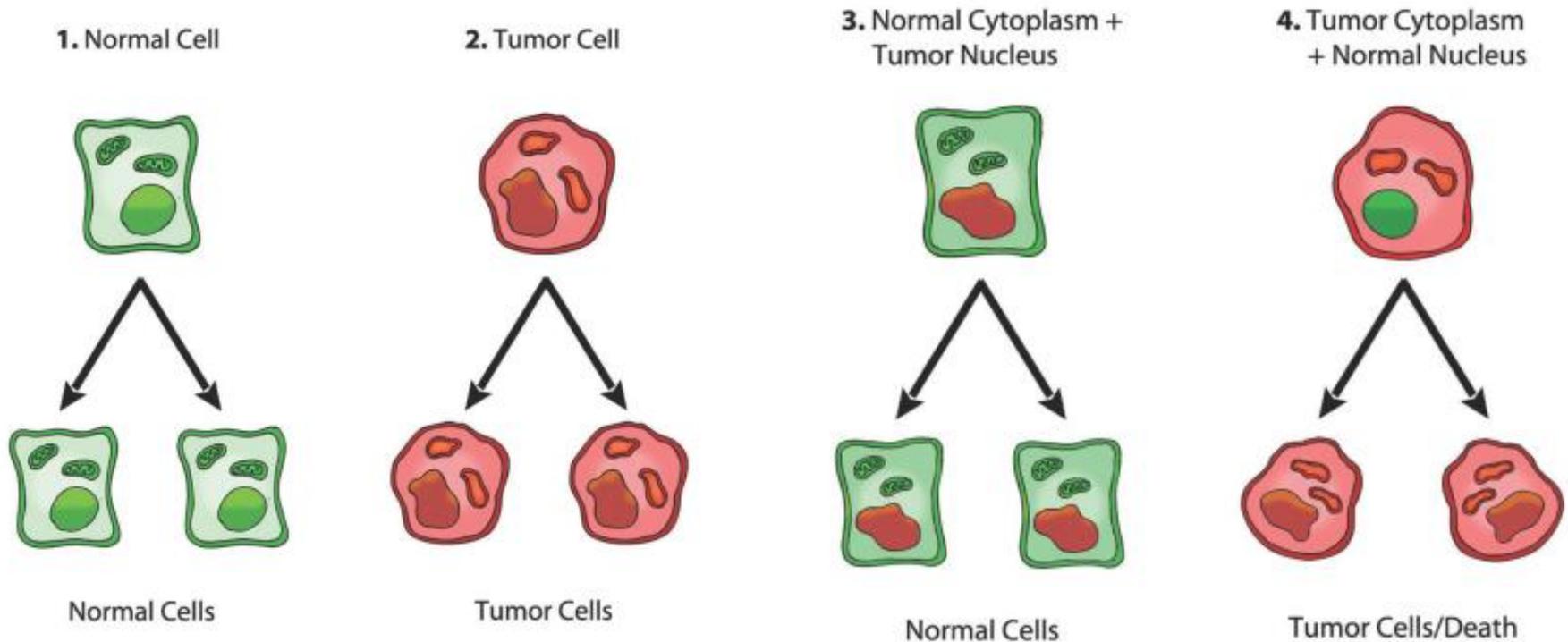
## REVIEW

# Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics

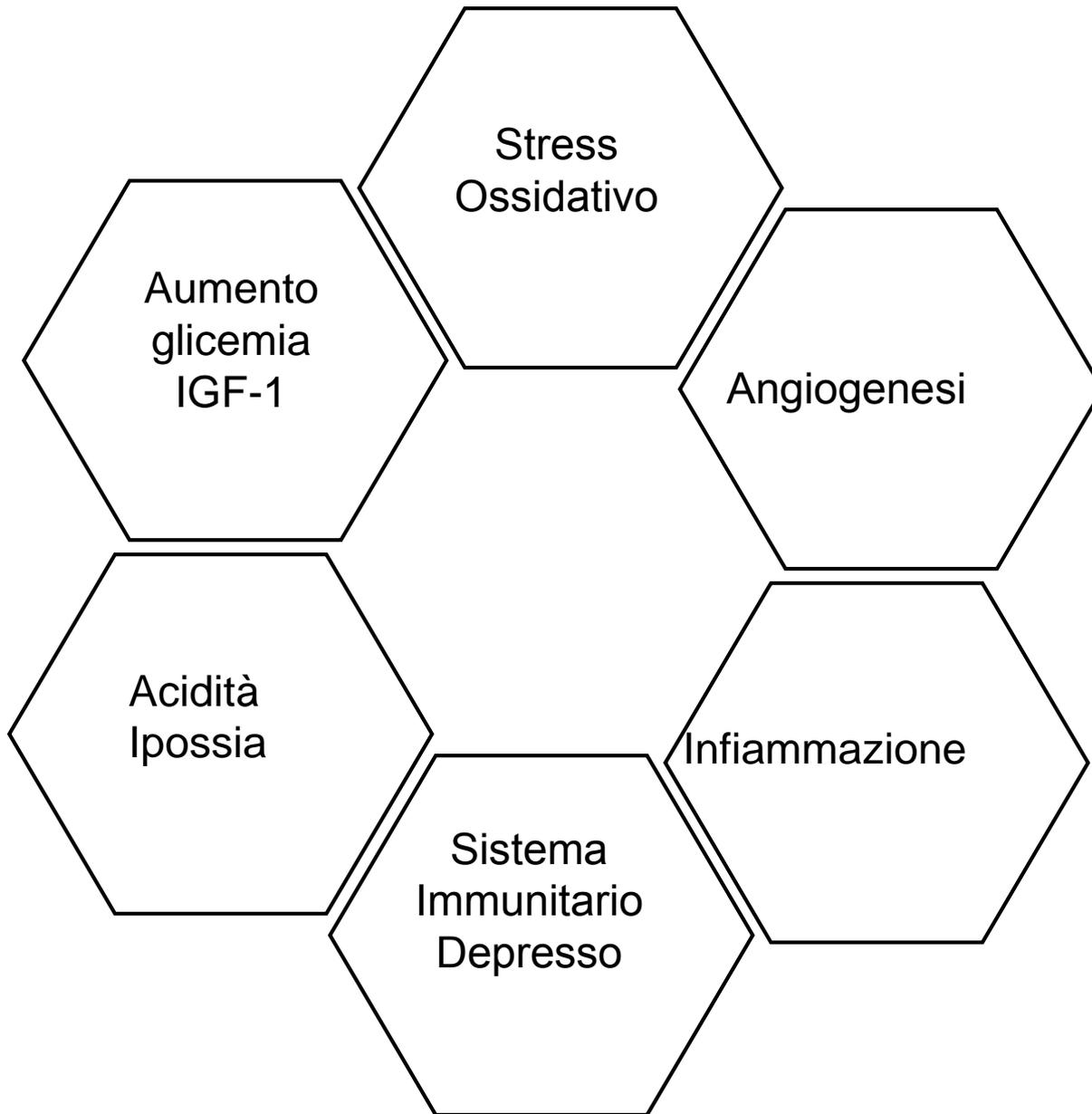
Emerging evidence indicates that cancer is primarily a metabolic disease involving disturbances in energy production through respiration and fermentation. The genomic instability observed in tumor cells and all other recognized hallmarks of cancer are considered downstream epiphenomena of the initial disturbance of cellular energy metabolism. The disturbances in tumor cell energy metabolism can be linked to abnormalities in the structure and function of the mitochondria. when viewed as a mitochondrial metabolic disease, the evolutionary theory of Lamarck can better explain cancer progression than can the evolutionary theory of Darwin.

Cancer growth and progression can be managed following a whole body transition from fermentable metabolites, primarily glucose and glutamine, to respiratory metabolites, primarily ketone bodies. As each individual is a unique metabolic entity, personalization of metabolic therapy as a broad-based cancer treatment strategy will require fine-tuning to match the therapy to an individual's unique physiology.

## Role of the nucleus and mitochondria in the origin of tumors



The results suggest that tumors do not arise from nuclear genomic defects alone and that normal mitochondria can suppress tumorigenesis. Original diagram from Jeffrey Ling and Thomas N. Seyfried, with permission.



***CANCRO PERCHE' ?***



# *CANCRO PERCHE' ?*

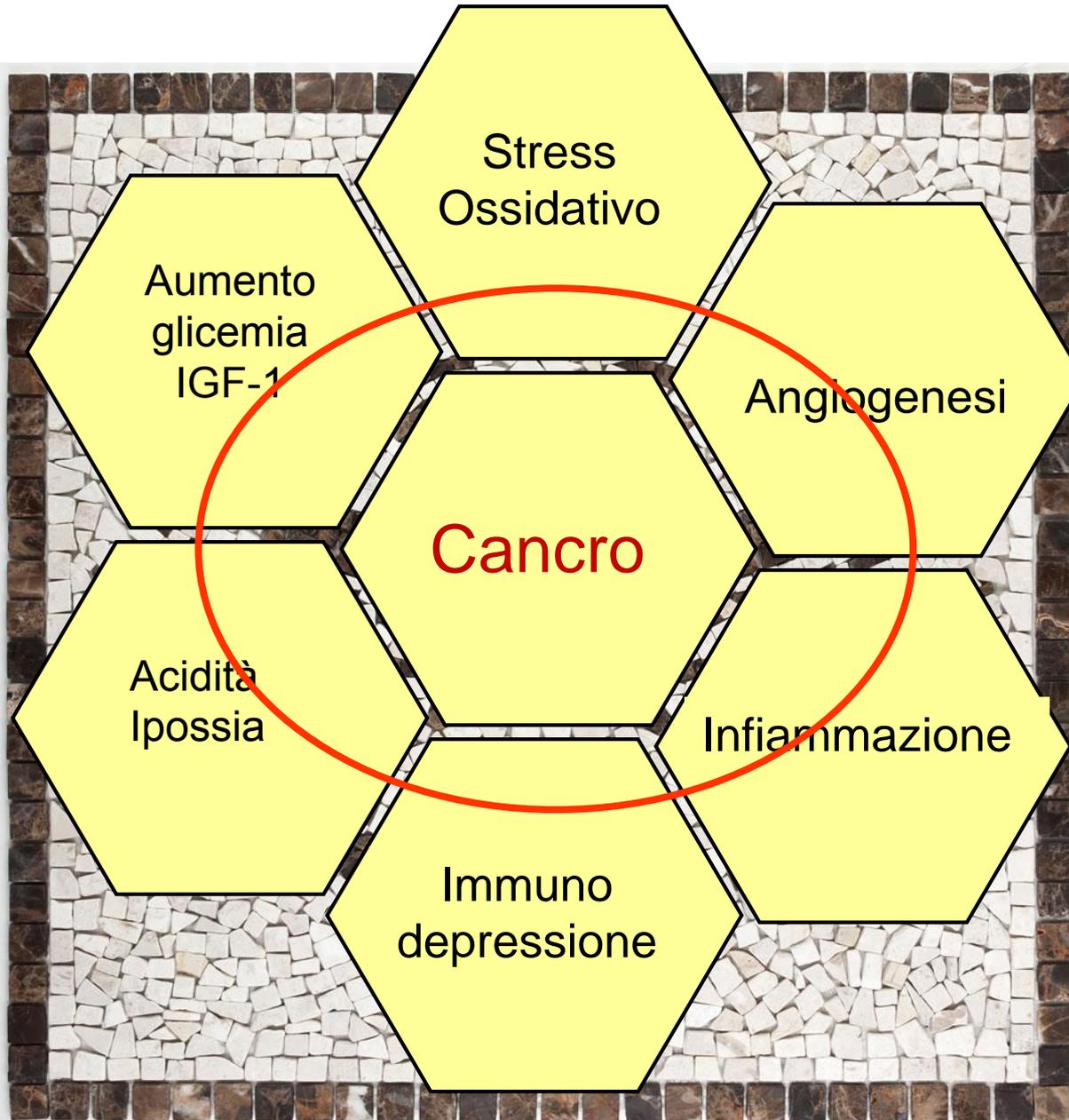




# DEFLUSSO ORDINATO = RITORNO ALLA NORMALITA'



# La gestione INTEGRATA in ONCOLOGIA



# La gestione INTEGRATA in ONCOLOGIA

## II MOSAICO oncogeno



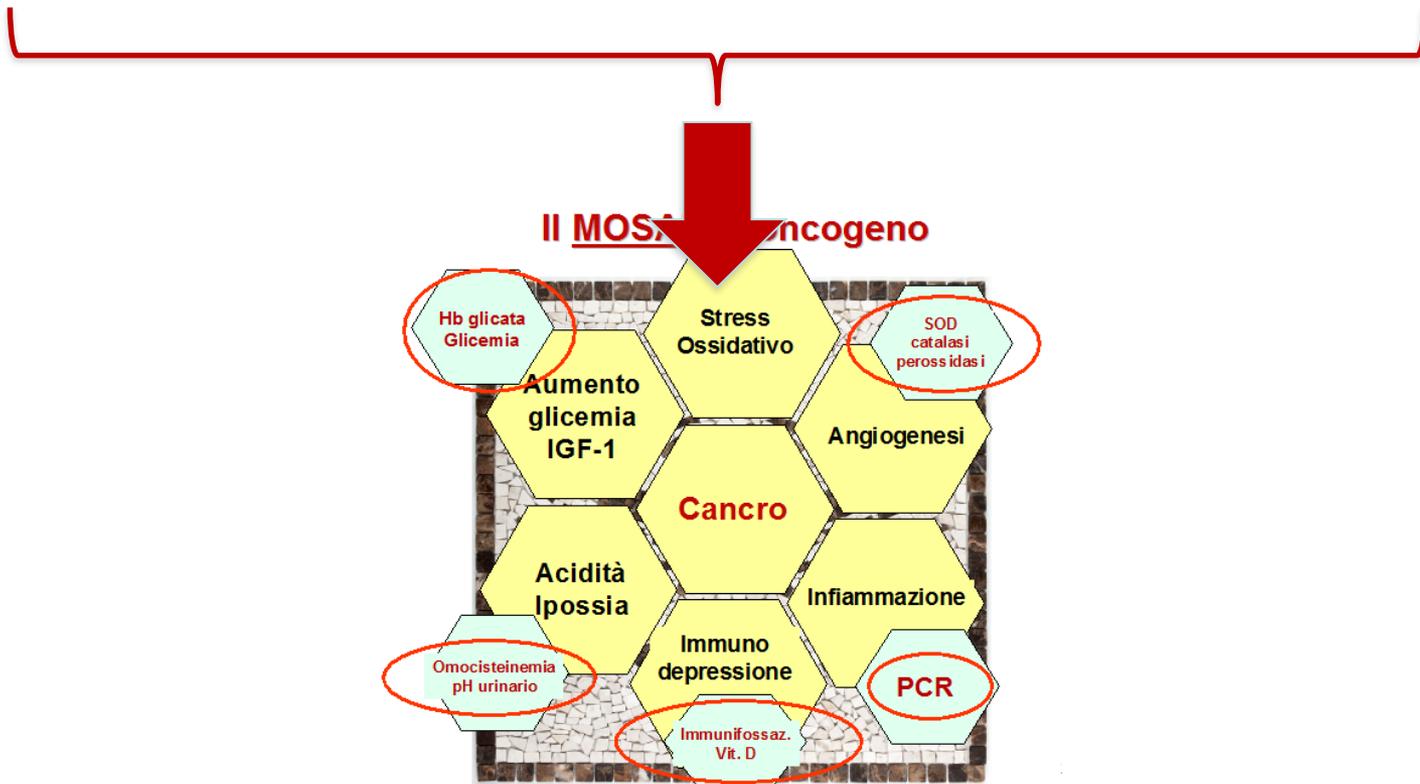
Emocromo con formula  
Immunofissazione  
Hb glicata  
Somatomedina  
Glicemia  
Omocisteinemia  
Vitamina D  
PCR  
pH urinario

# ANTIOSSIDANTI (indici di laboratorio)

**SELENIO**: Glutathione Perossidasi plasmatica.

**RAME-ZINCO**: Superossido Diosmutasi (SOD).

**FOLATI**: indice di difesa antiossidante dei globuli rossi.



# SCHEDA VALUTAZIONE BIOCHIMICA PERSONALIZZATA

Scheda valutazione biochimica – Paziente: .....; Nato: .....

Fase patologia oncologica	PREVENZIONE   _		PATOLOGIA ATTIVA   _		FOLLOW UP   _
Valore	Data esame	Inf. norma	Normale	Limite sup.	Sup. Norma
Emocromo con formula					
Immunotipizzazione linfocitaria (TBNK Assay)					
Glicemia					
Hb glicata					
Somatomedina					
Omocisteinemia					
Vitamina D					
TSH reflex					
PCR					
pH urinario					
Selenio plasmatico					
Cupremia					
Zinchemia					
Acido folico					



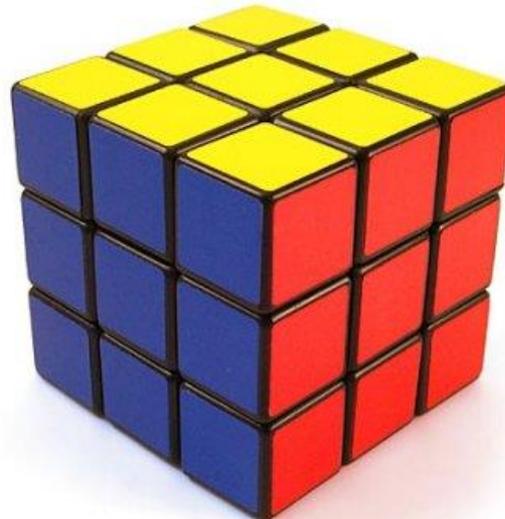
Medicina CENTRATA sulla persona

**Medicina alternativa ??? ... Meglio Medicina Integrata**

**MEDICINA CONVENZIONALE ?**

**MEDICINA ALTERNATIVA ?**

**MEDICINA NON CONVENZIONALE ?**

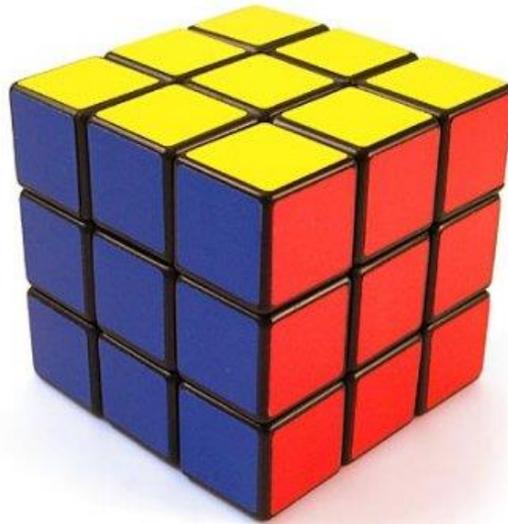


**???**

Vi è UNA SOLA scienza  
vi è UNA SOLA verità  
Vi è un SOLO paziente

**vi è UNA SOLA MEDICINA**

... Ma TANTE sono le  
conoscenze



Il più grande pregio, oggi per l'oncologo, è dato l'insegnamento e dal metodo che dalla low dose medicine viene.

**L'invito alla cura dell'uomo e non della malattia.**

*Scrivere una ricetta è facile, parlare con un paziente è molto molto più difficile*

**Kafka**

# FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

## *Agenda:*

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
  - Induzione di immunocompetenza
  - Azione sinergica ai trattamenti specifici
    - Azione antitumorale diretta.
  - Peculiarità metodologiche e cliniche



# FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

## *Agenda:*

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
  - Induzione di immunocompetenza
  - Azione sinergica ai trattamenti specifici
    - Azione antitumorale diretta.
  - Peculiarità metodologiche e cliniche



# LA FITOTERAPIA E' VECCHIA COME L' UOMO

**La FITOTERAPIA ...**

**Una Medicina a tutti gli effetti ...**

**... ne siamo consapevoli?**

# Derivati sintetici di principi attivi

<i>Principio attivo</i>	<i>Derivato</i>	<i>Azione farmacologica</i>
Camptotecina	Irinotecano	Antitumorale
Crisarobina	Antralina	Antipsoriasico
Digossina	Metildigossina	Cardiotonico
Diosgenina	Ormoni steroidei	Diverse azioni
Ergotamina	Diidroergotamina	Vasocostrittore
Ergotossina	Diidroergotossina	Vasodilatatore
Ergonovina	Metilergonovina	Emostatico uterino
Ecogenina	Ormoni steroidei	Diverse azioni
Kellina	Cromoglicato	Antiasmatico
Limonene	Prostanoidi	Diverse azioni
Psoralene	8-metossipsoralene	Antipsoriasico
$\Delta^9$ -Tetraidrocannabinolo	Nabilone	Antiemetico

**A tutt'oggi, circa il 40% dei farmaci monomolecolari moderni deriva direttamente o indirettamente ancora dalle piante**

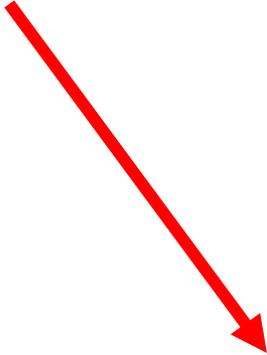
## **Classi importanti di farmaci di origine vegetale:**

- ✓ antiinfiammatori non steroidei derivati dall'acido salicilico
- ✓ antitumorali (vincristina, vinblastina, irinotecan e topotecan, etoposide e teniposide, taxani)
- ✓ stimolanti del sistema nervoso centrale (caffeina, cocaina),
- ✓ dei cardiostimolanti (digitale),
- ✓ anestetici locali (procainamide),
- ✓ antiaritmici (chinidina),
- ✓ narcotici analgesici (morfina, codeina),
- ✓ miotici e antiglaucoma (atropina, pilocarpina),
- ✓ bloccanti neuromuscolari (tubocurarina, vecuronio),
- ✓ antimalarici (chinina, cloroquina, derivati dell'artemisinina)
- ✓ anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo).

# BASE FARMACOLOGICA di principi chimici antitumorali

# Antitumorali di origine vegetale

Vincristina  
Vinblastina



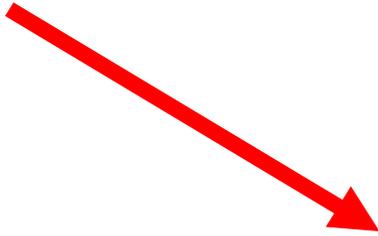
Pervinca del Madagascar



# Antitumorali di origine vegetale

*Camptotheca acuminata*

Irinotecan  
Topotecan

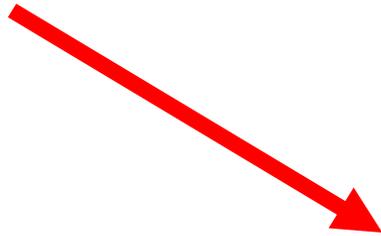


# Antitumorali di origine vegetale

**Etoposide**

**Teniposide**

(podofillotossina)

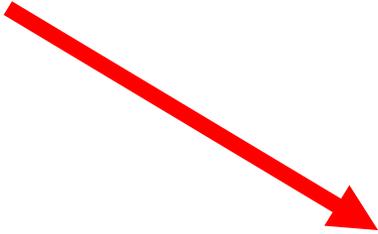


**Podophyllum peltatum**



# Antitumorali di origine vegetale

## Taxani

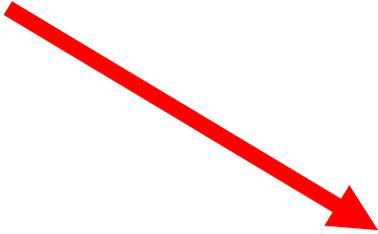


## Taxus baccata



# Antitumorali di origine vegetale

## Eribulina



*Halichondria okadai*



# FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

## *Agenda:*

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
  - Induzione di immunocompetenza
  - Azione sinergica ai trattamenti specifici
    - Azione antitumorale diretta.
  - Peculiarità metodologiche e cliniche



Terapia di sostegno al trattamento specifico

# Terapia di sostegno al trattamento specifico

## Supporto:

- **Minore intensità effetti coll.**
- **Miglior QUALITA' DELLA VITA**

# Terapia di sostegno al trattamento specifico

## Ottimizzazione della cura:

- non ritardo dei cicli !
- non riduzione delle dosi !
- **RISPETTO DOSE  
INTENSITY !**

# Terapia di SOSTEGNO al trattamento specifico

## TOSSICITA:

epatica

gastro-enterica

cutanea

neurologica

hot flushes syndrome

stravaso da chemioterapici

fatigue

midollare

Terapia di sostegno al trattamento specifico

# **Tossicità EPATICA**



## *Desmodium adscendens*

Il *Desmodium adscendens* è' una pianta medicinale di origine africana.

Come evidenziato da numerosi studi scientifici e clinici l'impiego tradizionale del *Desmodium* permette di **ripristinare la funzionalità epatica** quando compromessa da uso di sostanze tossiche o da aggressioni virali.

*Antihepatotoxic activity of a quantified Desmodium adscendens decoction and D-pinitol against chemically-induced liver damage in rats. Magielse J, et al. J Ethnopharmacol. 2013 Mar 7;146(1):250-6. doi: 10.1016/j.jep.2012.12.039. Epub 2013 Jan 3*

*Studio preliminare sull'attività epatoprotettrice di Desmodium. M. GRANDI et al. Farmacia Naturale, giugno - luglio 1997.*

# DESMOVIT



Studio di fase II:

valutazione di efficacia di un preparato erbale a base di Desmodium adscendens e Lithotamnium calcareum, quale terapia di supporto in pazienti con neoplasia della testa e collo metastatico o localmente recidivato, in trattamento chemioterapico antitumorale di II° o III° linea.

## Silimarina

**210 mg Silimarina da Silybum marianum L. frutti**



Dopo tre giorni di terapia, riduzione di 100 punti della tossicità epatica.  
Valori mediamente stabili per 30 giorni in cui si è proseguito terapia.  
Normalizzazione della tossicità epatica in 40° giornata dall' inizio del trattamento fitoterapico.

Terapia di sostegno al trattamento specifico

**Tossicità GASTRO-ENTERICA - NAUSEA & EMESI**



# Zingiber officinalis L.



**Famiglia:** Zingiberaceae

**Botanica:** Pianta erbacea perenne, con fiori profumati gialli o marrone chiaro. È un tubero dalla forma decisamente irregolare, più o meno allungato e bitorzoluto.

Ha la buccia biancastra, chiazzata di nodi leggermente scuri e con la polpa bianca e soda.

Originario delle regioni tropicali dell'Asia

**Parti usate:** rizoma



Queste radici danno sempre un tono piccante e aromatico alle pietanze.

*Iommelli O, Di Stanislao C, Lauro G, Giannelli L: Fitoterapia Comparata. Ed. Massa Napoli 2000*

# Zingiber officinalis L.

## I principi attivi del rizoma sono:

olio essenziale

(zingiberene, alfa-farnesene,  
curcumene, beta-bisabolone etc.)

gingeroli (principi amari)

cera, grasso, amido, zuccheri,  
resina, acidi organici, sali minerali



*Bone, K. Ginger. Brit J Phytother 1997; 4: 110-120.*

# Zingiber officinalis L.

Il Zingiber officinale ha un particolare organotropismo per l'apparato gastroenterico e le vie biliari nella moderna fitoterapia è usato per il trattamento dei disturbi dispeptici comprendenti, eruttazione, pirosi gastrica, flatulenza e nausea e come antiemetico nel periodo post-operatorio dei piccoli interventi chirurgici.

Stipsi: cuticola di zenzero

# Zingiber officinalis L.

Tuttavia è l'effetto antiemetico e antinausea antiemetico e antinausea da più tempo conosciuto e sfruttato.



*Kawai T e Coll: Anti-emetic principles of Zingiber officinale rhizome. Department of Pharmacognosy and Phytochemistry, Meiji College of Pharmacy, Tokyo, Japan.*

# Zingiber officinalis L.



## Studi Clinici:

l'ingestione di 1 grammo di polvere di radice di zenzero risultava molto piu' efficace nel ridurre il vomito in 40 cadetti della marina rispetto a 39 trattati con placebo.

Altri studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con zenzero nel prevenire il vomito migliore della metoclopramide

*Sharma SS e Coll: Antiemetic efficacy of ginger (Zingiber officinale) against cisplatin-induced emesis in dogs. Department of Pharmacology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi.*

## Zenzero (*Zingiber off.*)

ASCO 2009: Ginger Helps Relieve Chemotherapy-Associated Nausea

### Results:

A total of 644 patients were accrued (90% female, mean age = 53). Breast (66%), alimentary (6.5%), and lung (6.1%) cancers were the most common cancer types. Analysis of covariance (ANCOVA) examined change in nausea in the four study arms on Day 1 of cycles 2 and 3. **All doses of ginger significantly reduced nausea (p=0.003).** The largest reduction in nausea occurred with 0.5g and 1.0g of ginger. Also, time of day had a significant effect on nausea (p<0.001) with a linear decrease over 24 hours for patients using ginger.

### Conclusions:

Ginger supplementation at daily dose of 0.5g-1.0g significantly aids in reduction of nausea during the first day of chemotherapy.



# Mucosite

è il risultato dell'effetto sistemico degli agenti chemioterapici, si sviluppa nel 15-20% delle pazienti e può manifestarsi con un semplice rossore sino ad arrivare a severe ulcerazioni.

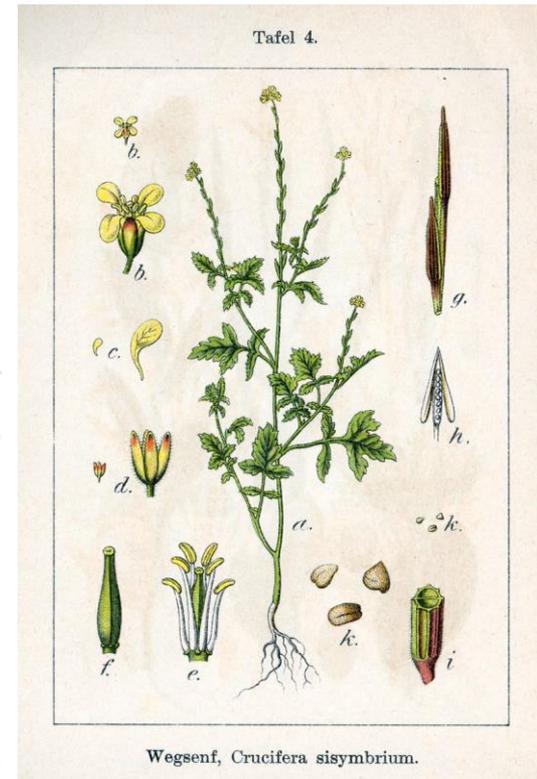
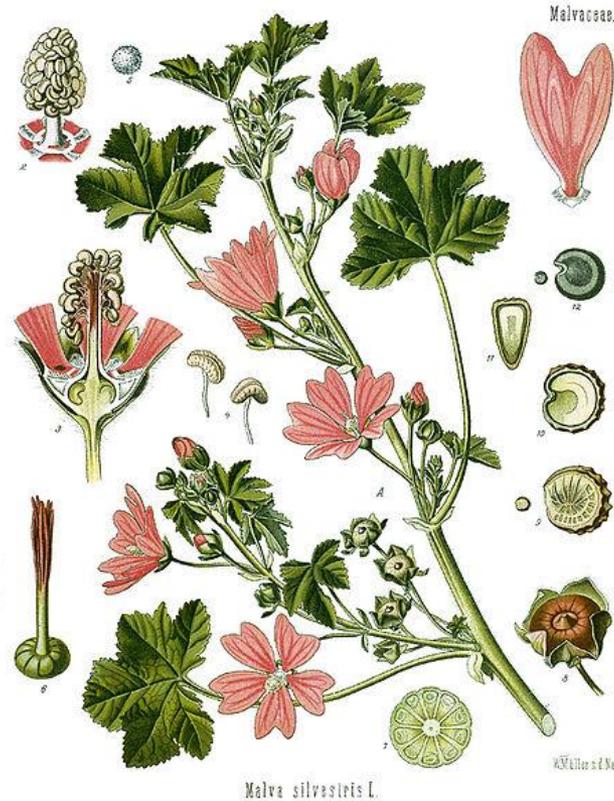


# MUCOSITE

*Calendula officinalis*

*Malva silvestris*

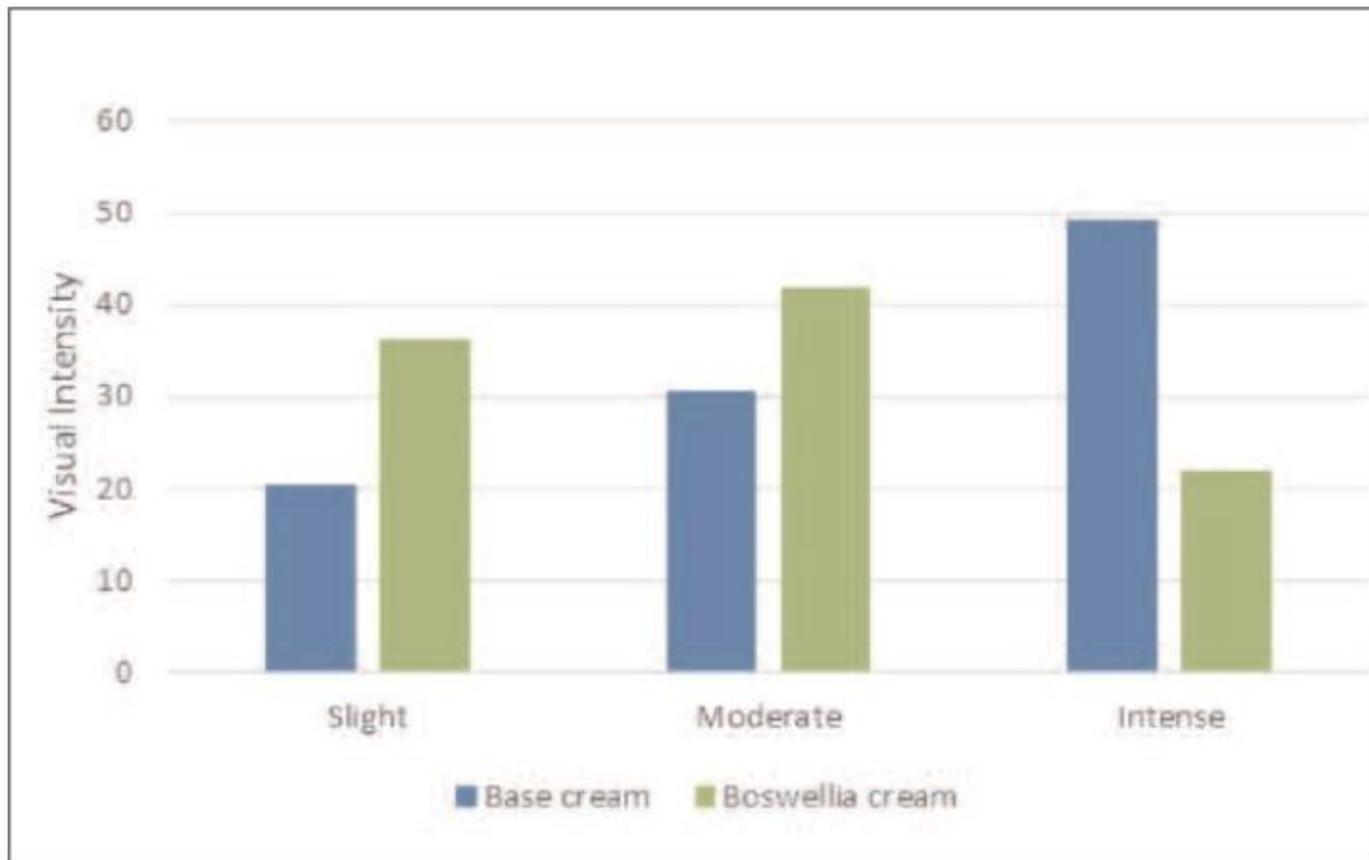
*Sisymbrium officinalis*



# Clinical evaluation of safety and efficacy of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial

S. TOGNI<sup>1</sup>, G. MARAMALDI<sup>1</sup>, A. BONETTA<sup>2</sup>, L. GIACOMELLI<sup>3</sup>, F. DI PIERRO<sup>4</sup>

*European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015*



**Figure 1.** Visual intensity of erythema at 50 Gy.

## OLIO ESSENZIALE DI MELALEUCA: tea tree oil.



# Stravaso in corso di chemioterapia:



# FATIGUE

Quel senso di stanchezza e spossatezza che i pazienti avvertono a prescindere dalle attività svolte.

La fatigue può un sintomo della malattia oncologica, ma anche un effetto collaterale del trattamento o, ancora, come sintomo di una malattia, solitamente di origine psichiatrica, correlata alla patologia primaria.

Sintomi tipici della fatigue: stanchezza, spossatezza, dolori alle gambe, difficoltà a salire le scale o a camminare, difficoltà di respirazione anche nello svolgere una leggera attività, insonnia, ipersonnia, difficoltà a compiere normali attività (cucinare, rifare il letto, guardare la televisione, leggere, ecc.), difficoltà nel concentrarsi, frustrazione, ansia, depressione.

## Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy

Maira Paschoin de Oliveira Campos, MD,<sup>1</sup> Rachel Riechelmann, MD, PhD,<sup>2</sup>  
Lourdes Conceição Martins,<sup>1</sup> Benjamin J. Hassan, MD,<sup>3</sup>  
Fernanda Branco Assunção Casa,<sup>4</sup> and Auro Del Giglio, MD, PhD<sup>2,5</sup>



Patients with progressive fatigue after their first cycle of chemotherapy were randomized to receive either guarana 50 mg by mouth twice daily (32 patients) or placebo (43 patients) for 21 days. After a 7-day washout period, patients were crossed over to the opposite experimental arm.

Guarana is an effective, inexpensive, and nontoxic alternative for the short-term treatment of fatigue in BC patients receiving systemic chemotherapy. Further studies are needed to confirm these results and to evaluate their generalizability to chronic CRF and to other types of cancer.

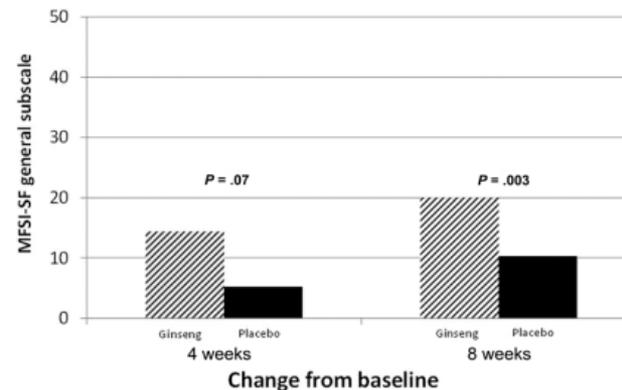
## Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to Improve Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Double-Blind Trial, N07C2

Debra L. Barton, Heshan Liu, Shaker R. Dakhil, Breanna Linnquist, Jeff A. Sloan, Craig R. Nichols, Travis W. McGinn, Philip J. Stella, Grant R. Seeger, Amit Sood, Charles L. Loprinzi

Manuscript received December 21, 2012; revised March 18, 2013; accepted June 13, 2013.

A statistically significant difference was seen at 8 weeks with a change score of 20 (SD = 27) for the ginseng group and 10.3 (SD = 26.1) for the placebo group ( $P = .003$ ). Greater benefit was reported in patients receiving active cancer treatment vs those who had completed treatment.

Data support the benefit of American ginseng, 2000 mg daily, on CRF over an 8-week period. There were no discernible toxicities associated with the treatment. Studies to increase knowledge to guide the role of ginseng to improve CRF are needed.



# FATIGUE

## *Polygonum cuspidatum*

Le condizioni generali dei pazienti, sottoposti alle consuete terapie oncologiche e/o radiologiche, sono migliorate nella maggioranza dei casi, mostrandosi particolarmente buone nei pazienti in cui vi è stata scomparsa e regressione delle lesioni e discretamente migliorate nei casi con stabilità delle lesioni; anche nei casi che hanno presentato un peggioramento delle lesioni, lo stato generale si è mantenuto soddisfacente.

Il beneficio osservato si è evidenziato direttamente sulla qualità della vita del paziente, generalmente in modo immediato con riduzione della nausea o vomito o della “fatigue” post-chemioterapia.

*Bonucci, Pastore et al. A.R.T.O.I. 2014*



# Schisandra chinensis

## Costituenti principali:

lignani (schisandrina,  $\beta$ -schisandrina, ), oli volatili, fitosteroli ( $\beta$ -sitosteroli, stigmasteroli), acido citrico e malico, vitamina C e vitamina E, monosaccaridi, pectine, tannini

## Attività principali:

adattogeno, energizzante, tonico maschile e femminile, anabolico, epatoprotettore, neuroprotettore, stimolante l'acuità mentale e la concentrazione

## Impiego terapeutico:

Sindromi asteniche, supporto delle performance fisiche e sessuali, disturbi del metabolismo epatico, affaticamento fisico, metabolico e mentale, stress, inappetenza, neurastenia

# Schisandra chinensis



La Schisandra è anche una delle più efficaci erbe per combattere lo stress, soprattutto se legato al sistema corticosurrenale.

In particolare, la Schisandra esplica un'azione tonica sui processi mentali, aumentando la facoltà di concentrazione e la memoria, senza gli effetti collaterali di nervosismo di altri rimedi stimolanti e tonico-nervini.

# **Tossicità MIDOLLARE**

# Tossicità MIDOLLARE

*Research Article*

## **Uncaria tomentosa—Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Clinical Trial**

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine

2012

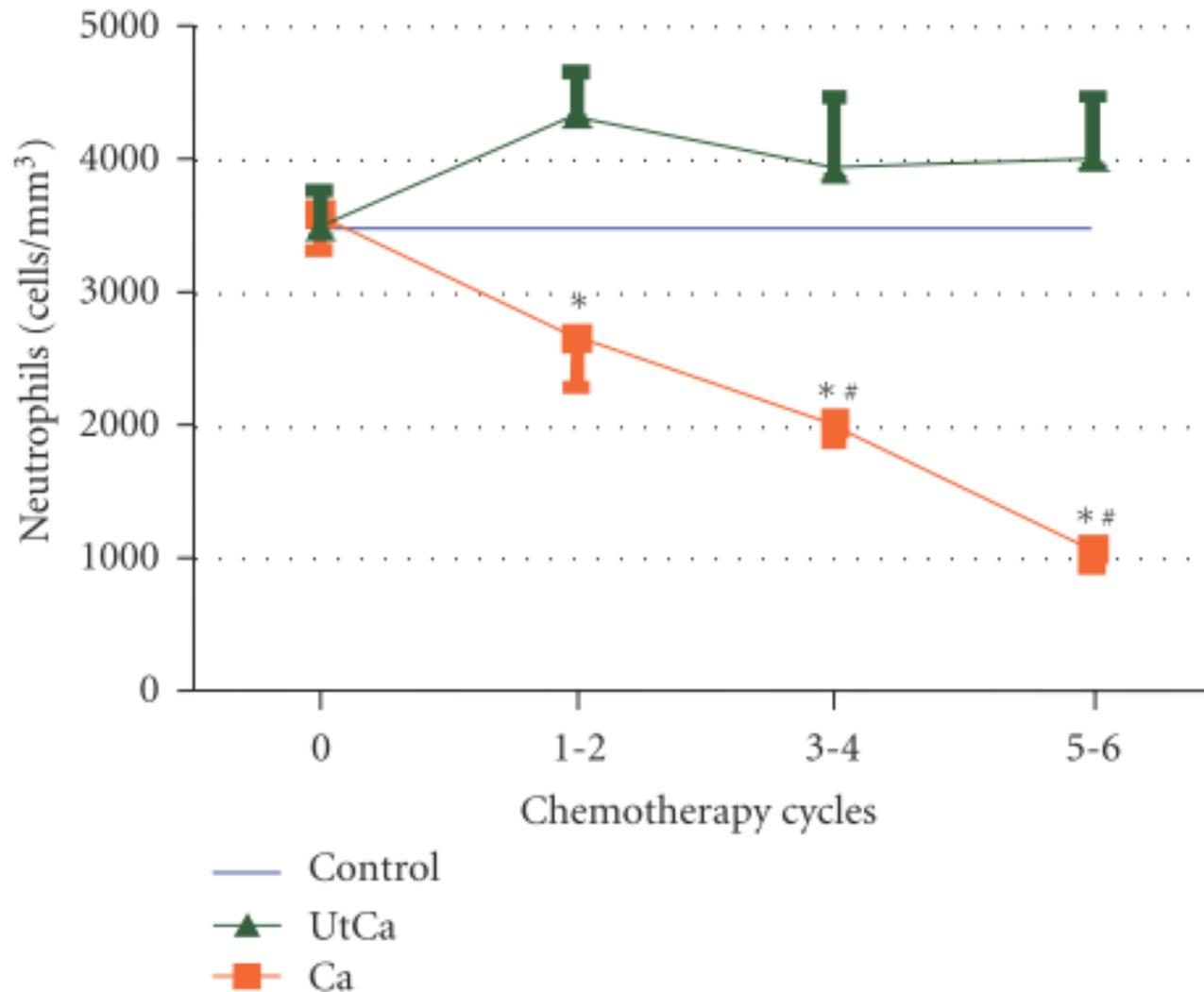
**Maria do Carmo Santos Araújo,<sup>1,2</sup> Iria Luiza Farias,<sup>1,2</sup> Jessie Gutierrez,<sup>1</sup>  
Sergio L. Dalmora,<sup>3,4</sup> Nélia Flores,<sup>2</sup> Julia Farias,<sup>1</sup> Ivana de Cruz,<sup>5</sup>  
Juarez Chiesa,<sup>2</sup> Vera Maria Morsch,<sup>1</sup> and Maria Rosa Chitolina Schetinger<sup>1</sup>**

This study assessed the effectiveness of *Uncaria tomentosa* (Ut) in reducing the adverse effects of chemotherapy through a randomized clinical trial. Patients with Invasive Ductal Carcinoma—Stage II, who underwent a treatment regimen known as FAC (Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide), were divided into two groups: the UtCa received chemotherapy plus 300 mg dry Ut extract per day and the Ca group that only received chemotherapy and served as the control experiment.

*Uncaria tomentosa* reduced the neutropenia caused by chemotherapy and was also able to restore cellular DNA damage. We concluded that Ut is an effective adjuvant treatment for breast cancer.



# Tossicità MIDOLLARE



# FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

## *Agenda:*

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
  - Induzione di immunocompetenza
  - Azione sinergica ai trattamenti specifici
    - Azione antitumorale diretta.
  - Peculiarità metodologiche e cliniche



# Induzione di immunocompetenza

# Sistema Immunitario e FITOTERAPIA

⇔ Terapie che mirano a ripristinare questo importante equilibrio immunologico (immunomodulatori) rappresentano una frontiera della ricerca.

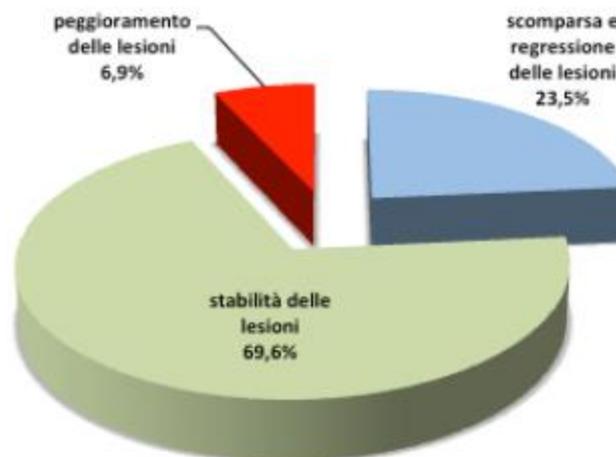
⇒ Diverse piante hanno proprietà immunostimolanti potenziando i Th1.

# *Polygonum cuspidatum*

Tutti i casi monitorati sono tuttora in vita, con scomparsa e regressione delle lesioni nel 23,5% dei casi, con stabilità delle lesioni nel 69,6% dei casi e con peggioramento delle lesioni nel 6,9% dei casi.

Gli esami di laboratorio dei pazienti migliorati o stazionari hanno mostrato un **rilevante incremento del valore medio percentuale dei linfociti T helper – CD4**, il cui scopo è di secernere citochine in seguito a stimolazione antigenica fungendo da "aiutanti" sia nella risposta immunitaria adattativa sia in quella innata, un lieve calo dei linfociti T suppressor – CD8 che svolgono un'azione diretta nell'uccisione delle cellule e un positivo aumento del rapporto CD4-CD8.

*Bonucci, Pastore et al. A.R.T.O.I. 2014*



Biological effects of natural and recombinant mistletoe lectin and an aqueous mistletoe extract on human monocytes and lymphocytes in vitro. Elsasser-Beile U. et al. J. Clin. Lab. Anal. 2000; 14 (6) : 255-59.

Esiste un effetto degli estratti di viscum album sulle cellule periferiche umane, sui linfociti e sui monociti.

Si sono riscontrate differenze quantitative a livello di immunomodulazione.

Si sono riscontrate differenze fra diversi tipi di preparazione.

La misura dell' induzione di varie citochine potrebbe rappresentare un valido strumento per valutare la potenza terapeutica di estratti di Viscum album

## Immunomodulatory activity of Withania somnifera.

Davis L. et al., J. Ethnopharmacol. 2000; 71 (1-2) : 193-200

Withania somnifera, utilizzata quale pianta nella medicina indigena, conferma le sue attività immunomodulanti

relativamente a parametri come:

- Globuli bianchi
- Cellule Esterasi alpha positive
- Cellule del Midollo osseo
- Attività anticorpale
- Ipersensibilità ritardata
- Attività macrofagica



*Uncaria  
tomentosa*



## AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Potenzia l'attività delle cellule NK e dei linfociti T citotossici. Tale effetto richiede 2-3 giorni per le cellule NK e circa 3 settimane per i linfociti T citotossici.

Ha come bersaglio elettivo le cellule ad azione citotossica sia specifiche sia aspecifiche, con un effetto simile agli interferoni umani, capaci di trasformare le cellule NK nelle più efficienti cellule LAK e di potenziare l'attività dei linfociti T citotossici.

Aumenta la produzione di interleukina 1 e di interleukina 6 da parte di macrofagi alveolari di ratto in modo dose dipendente.

*Echinacea*  
*angustifolia*  
*o Purpurea*



*Echinacea angustifolia*  
PHOTO: Mimi Kamp



## COMPOSIZIONE CHIMICA.

Acidi caffeico, clorogenico e dicaffeilchinici, in particolare cinarina e verbascoside.

Esteri osidici dell'acido caffeico, soprattutto echinacoside. Molti composti alifatici insaturi, soprattutto alchilamidi e isobutilamidi di acidi polienici.

Polisaccaridi complessi. I polisaccaridi sembrano essere i principali responsabili dell'azione immunostimolante.

Poliine, che sono composti molto instabili.

Contiene anche numerosi flavonoidi e poco olio essenziale.

## AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Ha un' azione immunostimolante aspecifica con aumento della fagocitosi, dei leucociti totali e dei neutrofili in particolare, della differenziazione dei granulociti immaturi in granulociti maturi, del numero e dell'attività dei macrofagi e della produzione di interferone, di interleukine e di TNF da parte dei macrofagi.

L'aumento della fagocitosi è paragonabile a quello dell'intraglobulina testata per confronto, ed è quantificabile tra il 20 e il 30% rispetto al controllo.

Le interleukine maggiormente sensibili all' azione dell' Echinacea sono la interleukina 1 (IL 1), la interleukina 6 (IL 6) e la interleukina 10 (IL 10).

# FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

## *Agenda:*

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
  - Induzione di immunocompetenza
  - Azione sinergica ai trattamenti specifici
    - Azione antitumorale diretta.
  - Peculiarità metodologiche e cliniche



Azione sinergica ai trattamenti specifici

# A Randomized Study of Chemotherapy *Versus* Biochemotherapy with Chemotherapy plus *Aloe arborescens* in Patients with Metastatic Cancer

PAOLO LISSONI<sup>1</sup>, FRANCO ROVELLI<sup>1</sup>, FERNANDO BRIVIO<sup>2</sup>, ROMANO ZAGO<sup>3</sup>, MASSIMO COLCIAGO<sup>4</sup>, GIUSEPPINA MESSINA<sup>1</sup>, ADELIO MORA<sup>1</sup> and GIORGIO PORRO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Radiation Oncology, <sup>2</sup>Division of Surgery, St. Gerardo Hospital, Monza, Milan; <sup>3</sup>Aloe Foundation, Isernia; <sup>4</sup>I.N.R.C.A Laboratory of Analysis, Lecco, Italy

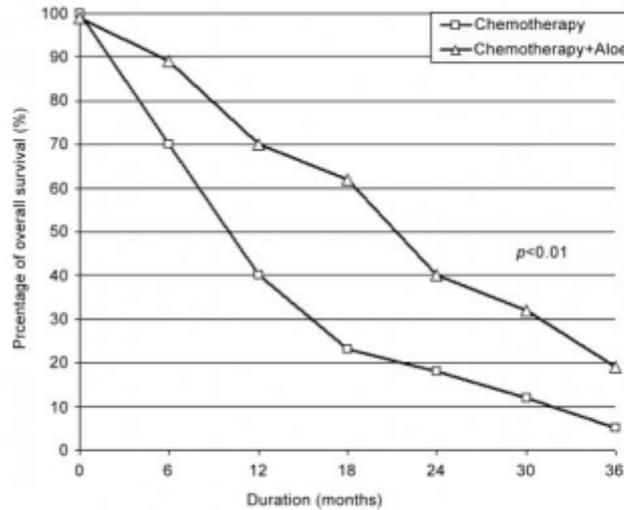


Figure 1. 3-Year survival curves observed in 240 patients with metastatic solid tumor treated with chemotherapy alone or chemotherapy plus aloe.

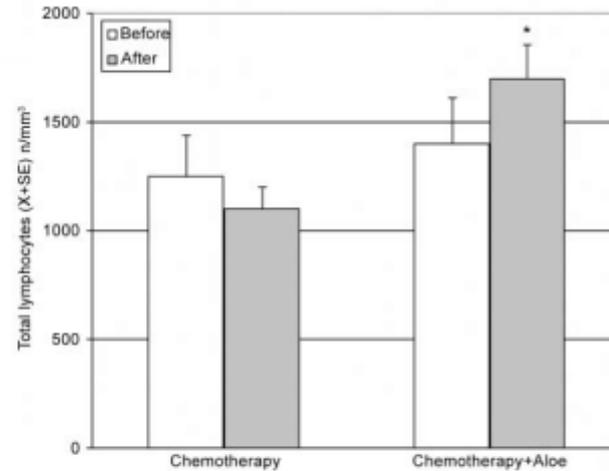


Figure 2. Mean number of lymphocytes observed before and after the chemotherapeutic treatment in 240 patients with metastatic solid tumor treated with chemotherapy alone or chemotherapy plus aloe. \* $p < 0.05$  vs. Chemotherapy.

*in vivo* 23: 171-176 (2009)

A study was planned to include **240 patients** with metastatic solid tumor who were randomized to receive **chemotherapy with or without Aloe**. According to tumor histotype and clinical status, lung cancer patients were treated with cisplatin and etoposide or weekly vinorelbine, colorectal cancer patients received oxaliplatin plus 5-fluorouracil (5-FU), gastric cancer patients were treated with weekly 5-FU and pancreatic cancer patients received weekly gemcitabine. Aloe was given orally at 10 ml thrice/daily.



**CURCUMA  
LONGA**

*Curcuma longa* L.

Image processed by Thomas Schoepke

[www.plant-pictures.de](http://www.plant-pictures.de)

# GENERE CURCUMA

Il genere **CURCUMA** appartiene alla famiglia delle **Zingiberaceae** (Ginger) che comprende piante provviste di rizoma. Il numero delle specie che vi fanno parte è molto elevato tanto che il nome delle erbe botanicamente correlate o simili risulta spesso oggetto di confusione. Dalle 70 alle 110 "specie di Curcuma" sono native dei paesi asiatici tropicali ma, secondo Subhuti Dharmananda "Direttore dell'Istituto di Medicina Tradizionale a Portland"(USA), le sorgenti primarie sono rappresentate da: **Curcuma longa** (Turmeric, curcuma domestica), **Curcuma aromatica** e **Curcuma zedoaria**.



Curcuma longa "Turmeric"

Curcuma aromatica

Curcuma zedoaria

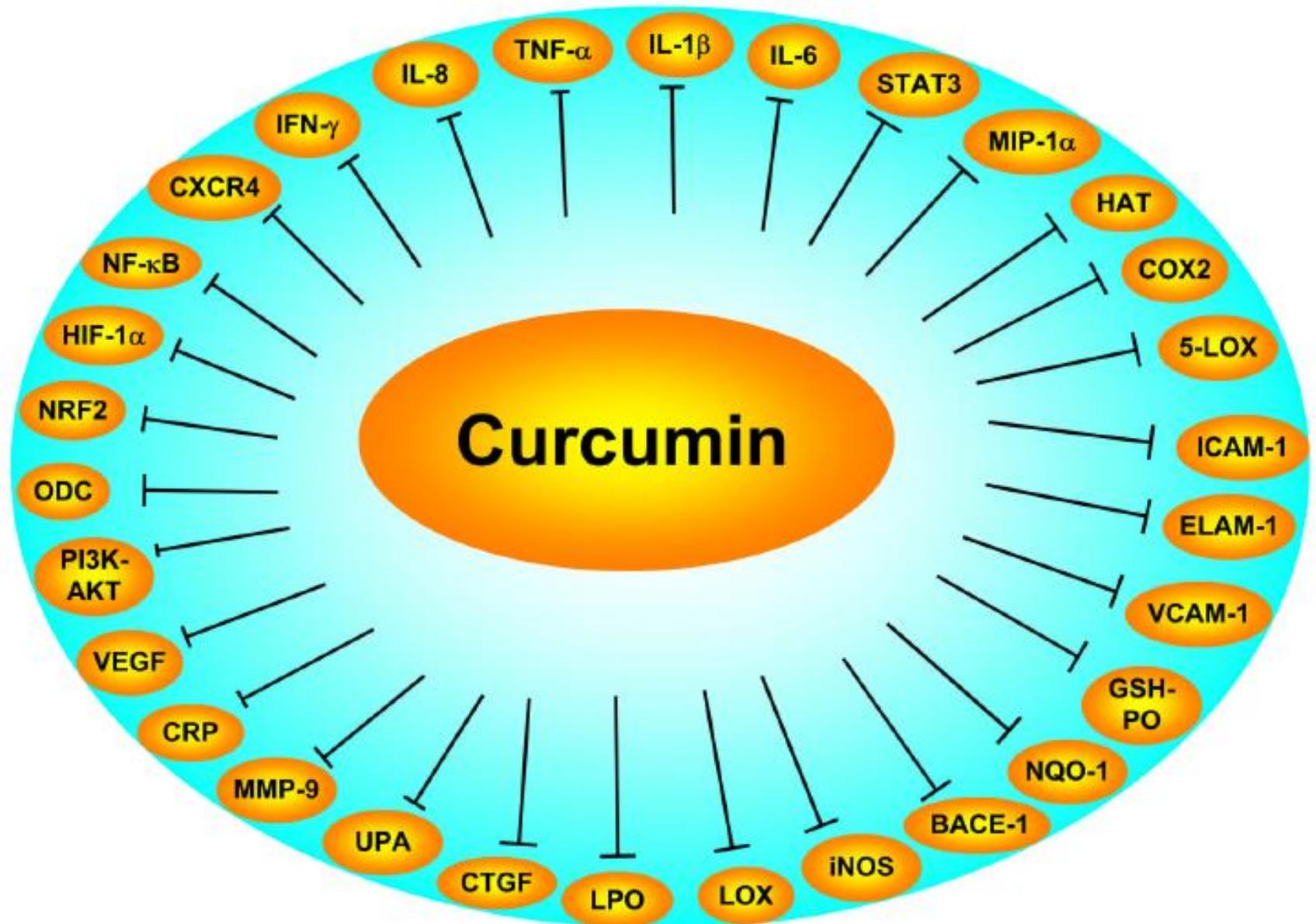
**“Turmeric”** conosciuto, a livello internazionale, come curcuma longa o domestica è la **famosa spezia indiana** che rappresenta il maggior costituente della polvere di curry a cui conferisce il caratteristico colore giallo.

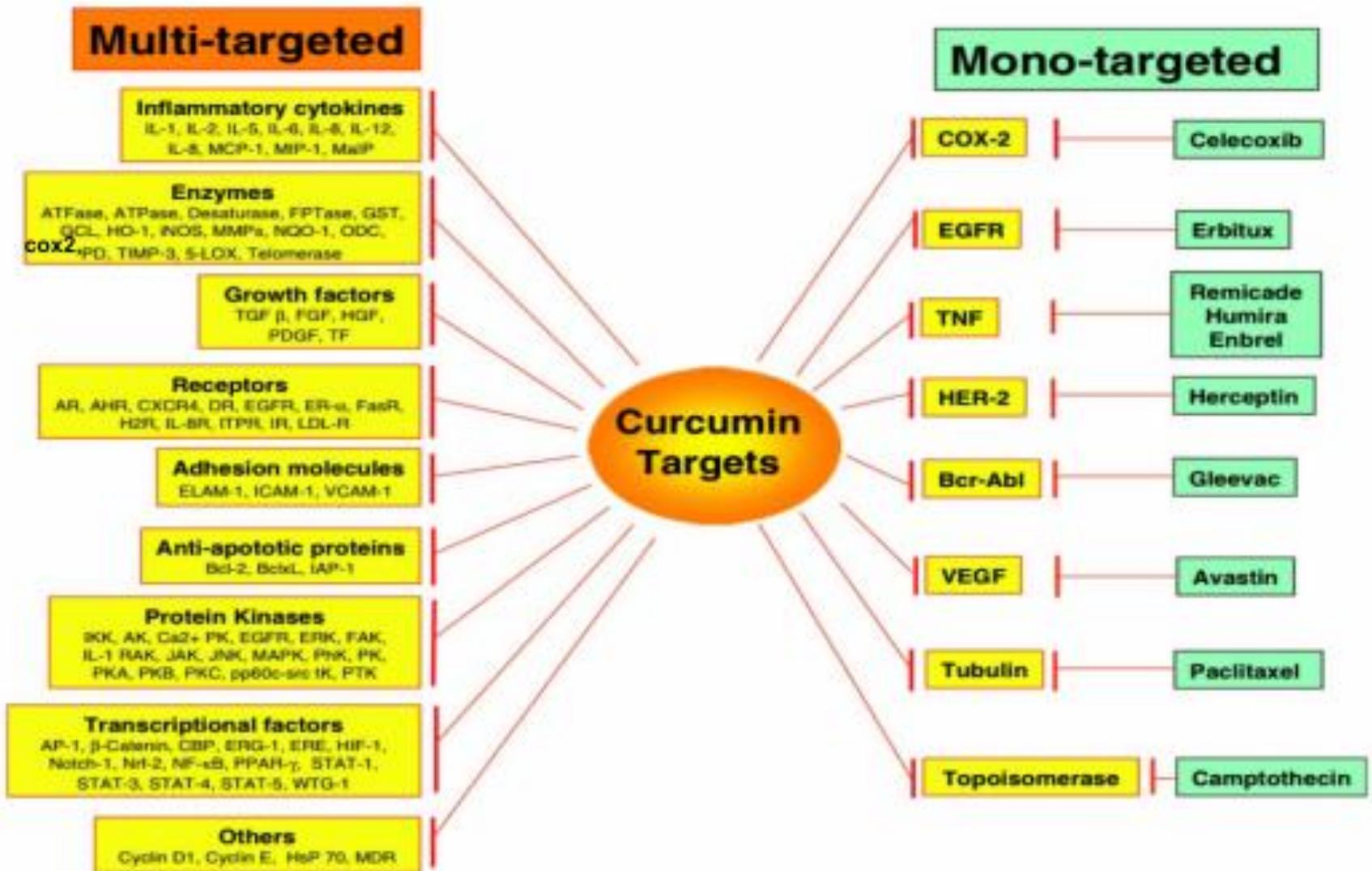
Turmeric è stato probabilmente importato in Cina dall’ India e risulta classificato negli erbari cinesi della TCM.

Dal Turmeric vengono estratti il **Curcumin** ed altri curcuminoidi.

Dal 1970 numerosi studi hanno dimostrato **proprietà antiossidanti, antiinfiammatorie, antiproliferative** dei curcuminoidi ma, in modo particolare, del Curcumin confermando in modo inequivocabile le acquisizioni della medicina Ayurvedica.

# Inhibition of inflammatory pathways by curcumin.

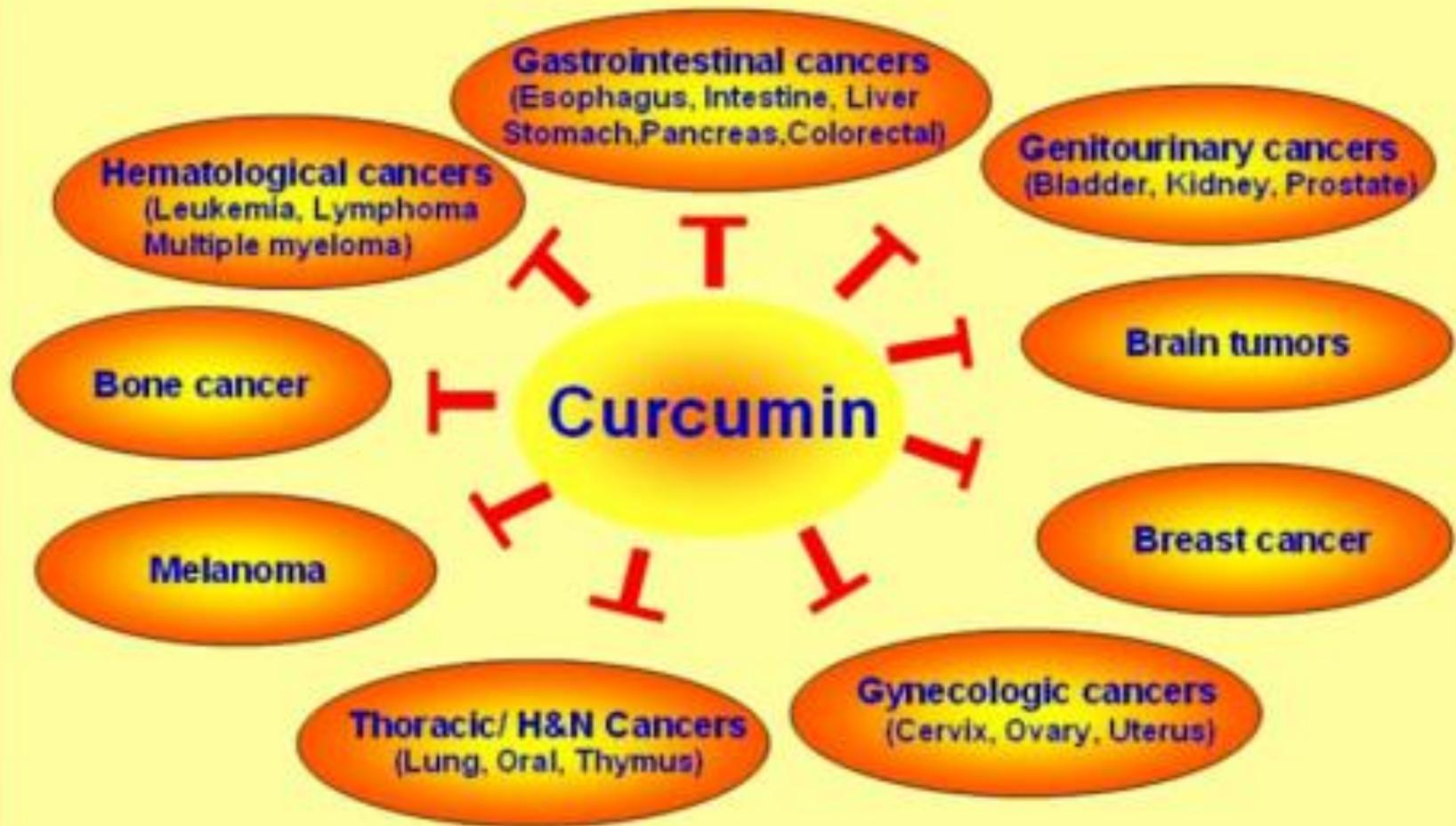




Ajaikumar B. et al. Cancer Letters 2008

Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins.

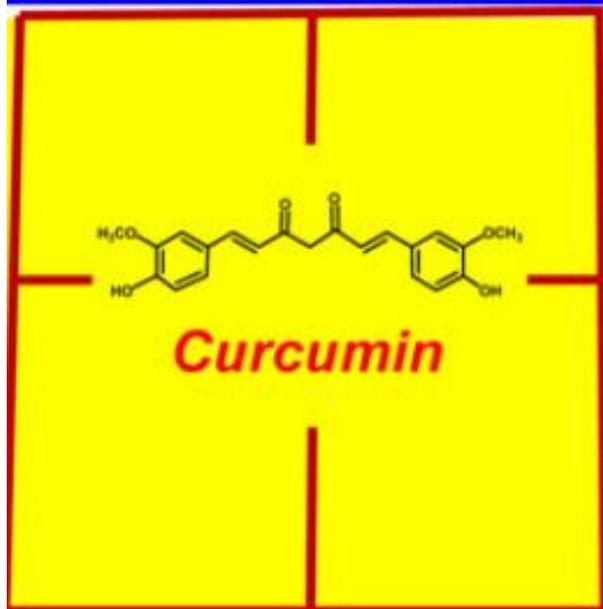
## Curcumin inhibits the growth of various cancer cells



Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution.  
Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB.  
Cancer Lett. 2008 Aug 18;267(1):133-64.

## Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials

Subash C. Gupta,<sup>1</sup> Sridevi Patchva,<sup>1</sup> and Bharat B. Aggarwal<sup>1,2</sup>



Since then, curcumin, either alone or in combination with other agents, has demonstrated potential against colorectal cancer, pancreatic cancer, breast cancer, prostate cancer, multiple myeloma, lung cancer, oral cancer, and head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

# **II TE'** **(epigallo-catechine)**



# TE'

tè non fermentato (*tè verde*),

semi fermentato (*tè oolong*)

fermentato (*tè nero e tè rosso*).

**La maggior parte dei benefici è da attribuirsi al tè verde**

# TE'

PROTEINE → enzimi

AMMINOACIDI →acido glutammico, triptofano, glicina, serina, acido aspartico, tirosina, valina, leucina, arginina

CARBOIDRATI →cellulosa, pectine, glucosio, fruttosio

LIPIDI →acido linoleico ed alfa linolenico, steroli

VITAMINE →B, C, E

I polifenoli, presenti sotto forma di flavonoidi, si ritrovano in maggior concentrazione come catechine di cui **l' epigallocatechina 3 gallate (EGCG)** è la più rappresentata.

E' presente anche acido gallico e altri acidi fenolici come l' acido clorogenico e l' acido caffeico.

**Inibizione degli enzimi pro-ossidanti**

( Lipossigenasi, ciclossigenasi, xantina ossidasi)

**Induzione degli enzimi antiossidanti**

( glutatione-S-transferasi, SOD)

**L' azione antitumorale sembra esplicarsi principalmente attraverso:**

- inibizione della DNA topoisomerasi I e II***
- decremento dello sviluppo di specie ossigenate***
- arresto del ciclo di proliferazione cellulare***
- decremento dell'espressione di geni antiapoptosi (Bcl 2)***
- incremento dell'espressione di geni apoptotici (p53)***

**TE'**

## Induzione della APOPTOSI cellulare

Attraverso altri studi specifici, si è visto che l' EGCG induce apoptosi in diversi tipi di tumore: leucemia, melanoma, cancro alla prostata, allo stomaco, al colon, al polmone.

Il trattamento combinato con EGCG e farmaci antitumorali di routine (per esempio tamoxifene) potrebbe indurre morte cellulare programmata in percentuale maggiore rispetto alla monoterapia.

# APOPTOSI

Morte cellulare per “suicidio”, caratterizzata dall'attivazione di specifici meccanismi intracellulari.

Stimoli induttori:

## Fisiologici

- sviluppo embrionale sviluppo embrionale
- delezione timica di linfociti T autoreattivi delezione timica di linfociti T autoreattivi
- turnover cellulare turnover cellulare
- atrofie ormono atrofie ormono--dipendenti, senescenza dipendenti, senescenza
- regolazione e spegnimento della risposta immunitaria

## *I flavanoli del Tè verde*



Fra i polifenoli del tè verde il costituente più attivo è rappresentato da Epigallo-catechina-gallato (EGCG) che è un potente antiossidante con azioni antitumorali.

Recenti studi indicano che il recettore tirosinocinasasi (RTKs) rappresenta un target di EGCG per la inibizione della crescita neoplastica (Shimizu, 2008).

EGCG inibisce enzimi coinvolti nella moltiplicazione cellulare e nella sintesi del DNA, le ciclossigenasi COX-2, le lipossigenasi LOX-5, le topoisomerasi I, il recettore del fattore di crescita HER2. Riduce i livelli di IGF-I (Insulin-like Growth Factor-1) in cellule tumorali prostatiche, inibisce VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) e contrasta l'angiogenesi tumorale, inibisce le proteine antiapoptosiche Bcl-2 e la proliferazione cellulare neoplastica.

Inibisce l'angiogenesi per inibizione delle vie di segnale PI3K/Akt-mTOR e ERK MAPK con conseguente attivazione dei fattori di trascrizione FOXO 41 (Shankar, 2008).

# FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

## *Agenda:*

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
  - Induzione di immunocompetenza
  - Azione sinergica ai trattamenti specifici
    - Azione antitumorale diretta.
  - Peculiarità metodologiche e cliniche



Azione antitumorale diretta.

# *Annona muricata* (graviola)

---

RESEARCH COMMUNICATION

---

**Chemopreventive Potential of *Annona Muricata* L Leaves on Chemically-Induced Skin Papillomagenesis in Mice**

Sulaiman Hamizah, AH Roslida\*, O Fezah, KL Tan, YS Tor, CI Tan



The results, thus suggest that the *A. muricata* leaves extract was able to suppress tumor initiation as well as tumor promotion even at lower dosage.

## *Annona muricata* (graviola)

*International Journal of Applied Science and Technology*

*Vol. 2 No. 1; January 2012*

### THE BREAST OF ANTICANCER FROM LEAF EXTRACT OF ANNONA MURICATA AGAINST CELL LINE IN T47D

**Eka Prasasti Nur Rachmani**

**Tuti Sri Suhesti**

Department of Pharmacy

Jenderal Soedirman University

Indonesia



The results showed that the ethanol extracts of leaves of the soursop has a cytotoxic activity with IC 50 values of 17.149  $\mu\text{g} / \text{mL}$ .

The results of the four fractions obtained by fractionation and the fraction F3 were the fraction that has the best cytotoxic activity with IC 50 values of 30.112  $\mu\text{g} / \text{mL}$ .

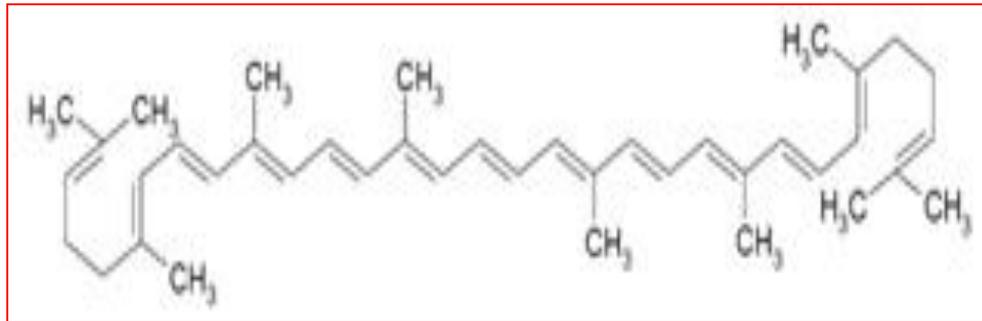
Apoptosis assay results showed that the fraction F3 were able to induce apoptosis of cells.

# Licopene

Il licopene è un antiossidante naturale della famiglia dei carotenoidi, presente in elevate concentrazioni nel pomodoro maturo e in misura minore nel cocomero, albicocca, uva e papaia.

Chimicamente è costituito da carbonio e idrogeno ed in natura è rinvenibile nella struttura “trans”. Il tempo di emivita è di 2-3 giorni ed il suo maggior metabolita è il 5,6-diidrossi-5,6diidroliscopene.

# Cos' è il Licopene?



**Il licopene è un potente antiossidante naturale della famiglia dei carotenoidi.**

- **Non è sintetizzato dall' organismo occorre procurarlo dagli alimenti che lo contengono.**
- **Fonte privilegiata (oltre il 90%):  
il pomodoro fresco e i suoi derivati  
conserven passate succhi concentrati ketchup;  
altre fonti:  
melone anguria pompelmo rosa albicocca uva papaia.**

## LICOPENE: FONTI ALIMENTARI

### PRODOTTO

### Licopene in milligrammi

Zuppa di pomodoro	1 tazza	24.8 mg
Salsa di pomodoro	½ tazza	19.4 mg
Conserva di pomodoro (pelati)	½ tazza	11.8 mg
Anguria,	1 fetta	7.8 mg
Ketchup	2 cucchiaini	5.1 mg
Papaya	1 frutto medio	2-5 mg
Pomodoro fresco	1 pomodoro maturo	3.7 mg
Pompelmo rosa	½ frutto	1.8 mg

*USDA/NCC Carotenoid Database for U.S. Foods 1998 &  
Tomato Research Council*

# ATTIVITA' SULL' ORGANISMO UMANO

Potente antiossidante la sua azione è contro l'invecchiamento cellulare e la proliferazione cellulare causa di molteplici malattie cronic-degenerative

## Azioni specifiche su :

- alcuni tumori  
riduzione dell'incidenza di neoplasie per polmoni, stomaco e prostata, pancreas, cervice
- patologie cardiovascolari
- disturbi dermatologici
- Sistema Nervoso (Alzheimer - Morbo di Parkinson)
- (HIV)

# **PRIMO STUDIO SUL CANCRO PROSTATICO**

*E' stato effettuato uno studio in cui venne misurata la quantità di Licopene e altri carotenoidi nel sangue di 578 uomini con cancro della prostata e i dati vennero confrontati con quelli ricavati dall'analisi di 1294 individui sani.*

*Mentre gli altri carotenoidi erano ugualmente presenti negli soggetti ammalati e in quelli senza cancro il Licopene era molto basso nei pazienti con cancro alla prostata.*

***Più grave era il cancro più basso era il livello di Licopene ematico.***

*L'ipotesi avanzata è che si ammalano più facilmente e più gravemente gli individui che non assumono sufficienti quantità di Licopene e che la somministrazione giornaliera di estratti di pomodoro potrebbe ridurre significativamente il rischio di avere un cancro alla prostata.*



## **Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence**

Lindsay G Carter, John A D'Orazio<sup>1</sup> and Kevin J Pearson

There is variability between studies with respect to strain, age, and sex of animal used, timing and method of resveratrol supplementation, and dose of resveratrol used to study cancer endpoints.

Together, the data suggest that many factors need to be considered before resveratrol can be used for human cancer prevention or therapy.

## Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence

References	Strain/species	Sex	Age <sup>a</sup>	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis <sup>b</sup>
Bhat <i>et al.</i> (2001)	Sprague–Dawley rats	F	42 days	NMU	I.g.; 10 or 100 mg/kg BW; 5×/week; 7 days before initiation – 120 days after	Positive <sup>c</sup>
Banerjee <i>et al.</i> (2002)	Sprague–Dawley rats	F	45 days	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 7 days before initiation – 120 days after initiation	Positive
Bove <i>et al.</i> (2002)	BALB/c mice	F	17 weeks	4T1 cells	I.p.; 1, 3, or 5 mg/kg BW; daily; 23 days started at injection	Unchanged
Sato <i>et al.</i> (2003)	Sprague–Dawley rats	F	15 days	NMU	S.c.; 10 or 100 mg/kg BW; daily for 5 days; from 30 to 34 days before initiation	Negative <sup>c</sup>
Provinciali <i>et al.</i> (2005)	HER2/ <i>neu</i> mice	F	20 weeks	Spontaneous tumors	0.0001% in drinking water; 4 µg/mouse daily; for 11 weeks	Positive
Garvin <i>et al.</i> (2006)	Nude mice	F	6–8 weeks	MDA-MB-231 (ER $\alpha$ (–), ER $\beta$ (+)) cells	I.p.; 25 mg/kg BW; daily; for 3 weeks after tumor size reached 40 mm <sup>3</sup>	Positive
Whitsett <i>et al.</i> (2006)	Sprague–Dawley rats	F	0 days	DMBA	0.1% in diet; daily; 50 days before initiation – 18 weeks after initiation	Positive
Chatterjee <i>et al.</i> (2011)	Sprague–Dawley rats	F	5 weeks	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 2 weeks before initiation – 24 weeks after initiation	Positive
Castillo-Pichardo <i>et al.</i> (2013)	SCID mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-231 (ER $\alpha$ (–), ER $\beta$ (+)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 108 days	Negative
Castillo-Pichardo <i>et al.</i> (2013)	Nude mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-435 (ER(–)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 44 days	Negative

## Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence

References	Strain/species	Sex	Age <sup>a</sup>	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis <sup>b</sup>
Bhat et al. (2001)	Sprague–Dawley rats	F	42 days	NMU	I.g.; 10 or 100 mg/kg BW; 5×/week; 7 days before initiation – 120 days after	Positive <sup>c</sup>
Banerjee et al. (2002)	Sprague–Dawley rats	F	45 days	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 7 days before initiation – 120 days after initiation	Positive
Bove et al. (2002)	BALB/c mice	F	17 weeks	4T1 cells	I.p.; 1, 3, or 5 mg/kg BW; daily; 23 days started at injection	Unchanged
Sato et al. (2003)	Sprague–Dawley rats	F	15 days	NMU	S.c.; 10 or 100 mg/kg BW; daily for 5 days; from 30 to 34 days before initiation	Negative <sup>c</sup>
Provinciali et al. (2005)	HER2/ <i>neu</i> mice	F	20 weeks	Spontaneous tumors	0.0001% in drinking water; 4 µg/mouse daily; for 11 weeks	Positive
Garvin et al. (2006)	Nude mice	F	6–8 weeks	MDA-MB-231 (ER $\alpha$ (–), ER $\beta$ (+)) cells	I.p.; 25 mg/kg BW; daily; for 3 weeks after tumor size reached 40 mm <sup>3</sup>	Positive
Whitsett et al. (2006)	Sprague–Dawley rats	F	0 days	DMBA	0.1% in diet; daily; 50 days before initiation – 18 weeks after initiation	Positive
Chatterjee et al. (2011)	Sprague–Dawley rats	F	5 weeks	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 2 weeks before initiation – 24 weeks after initiation	Positive
Castillo-Pichardo et al. (2013)	SCID mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-231 (ER $\alpha$ (–), ER $\beta$ (+)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 108 days	Negative
Castillo-Pichardo et al. (2013)	Nude mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-435 (ER(–)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 44 days	Negative

## Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence

References	Strain/species	Sex	Age <sup>a</sup>	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis <sup>b</sup>
Tessitore <i>et al.</i> (2000)	F344 rats	M	8 weeks	AOM	In drinking water; 200 µg/kg BW daily; 10 days before initiation, continued for 100 days	Positive
Schneider <i>et al.</i> (2001)	APC <sup>Min/+</sup> mice	M	5 weeks	Spontaneous tumors	0.01% in drinking water; between 0.3 and 0.4 mg/mouse daily for 7 weeks	Positive
Ziegler <i>et al.</i> (2004)	APC <sup>Min/+</sup> mice	M	43 days	Spontaneous tumors	In diet; 4, 20, or 90 mg/kg BW daily for 7 weeks	Unchanged
Sale <i>et al.</i> (2005)	APC <sup>Min/+</sup> mice	M	4 weeks	Spontaneous tumors	0.05 or 0.2% in diet; 60 or 240 mg/kg BW daily for 10–14 weeks	Positive <sup>c</sup>
Sengottuvelan & Nalini (2006)	Wistar rats	M	Adult	DMH	I.g.; 8 mg/kg BW; daily; 2 weeks before first DMH – final DMH <sup>d</sup>	Positive
Sengottuvelan & Nalini (2006)	Wistar rats	M	Adult	DMH	I.g.; 8 mg/kg BW; daily; 2 days after final DMH – 15 weeks after final DMH <sup>d</sup>	Positive
Sengottuvelan & Nalini (2006)	Wistar rats	M	Adult	DMH	I.g.; 8 mg/kg BW; daily; on day of first DMH – 30 weeks after <sup>d</sup>	Positive
Majumdar <i>et al.</i> (2009)	SCID mice	F	7 weeks	HCT-116 (wt) cells	Gavage; 150 mg/kg BW; daily; 15 days after injection for 3 weeks	Positive
Alfaras <i>et al.</i> (2010)	Sprague–Dawley rats	M	8 weeks	DMH	Gavage; 60 mg/kg BW; daily; 7 days before initiation for 49 days	Positive

## Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence

**Table 4** Pancreatic cancer

References	Strain/species	Sex	Age <sup>a</sup>	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis <sup>b</sup>
Kuroiwa <i>et al.</i> (2006)	Syrian hamsters	M	6 weeks	BOP	0.001% in diet; daily; 1 week before initiation for 3 weeks	Unchanged
Kuroiwa <i>et al.</i> (2006)	Syrian hamsters	M	6 weeks	BOP	0.001% in diet; daily; 1 week after initial BOP injection for 14 weeks	Unchanged
Harikumar <i>et al.</i> (2010)	Nude mice	M	4 weeks	MIA PaCa-2 cells	Gavage; 40 mg/kg BW; daily; 1 week after injection for 4 weeks	Positive
Oi <i>et al.</i> (2010)	Nude mice	–	6–8 weeks	MIA PaCa-2 cells	Gavage; 10 or 50 mg/kg BW; 5×/week; 2 weeks before injection – tumors reaching 1 cm <sup>3</sup> volume	Positive <sup>c</sup>
Roy <i>et al.</i> (2011)	Nude mice	–	4–6 weeks	PANC-1 cells	Gavage; 20, 40, or 60 mg/kg BW; 5×/week; 1 week after injection	Positive

**Table 5** Prostate cancer

References	Strain/species	Sex	Age <sup>a</sup>	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis <sup>b</sup>
Harper <i>et al.</i> (2007)	TRAMP mice	M	5 weeks	Spontaneous tumors	0.0625% in diet; daily for 23 weeks	Positive
Seeni <i>et al.</i> (2008)	TRAP rats	M	3 weeks	Spontaneous tumors	0.005, 0.01, or 0.02% in drinking water; daily for 7 weeks	Positive
Seeni <i>et al.</i> (2008)	Nude mice	M	6 weeks	PLS30 cells	0.01 or 0.02% daily in drinking water; 1 week after cell injection – 6 weeks after	Unchanged
Wang <i>et al.</i> (2008)	Nude mice	M	5 weeks	LNCaP cells	0.005 or 0.01% in diet; daily; 2 weeks before cell injection – 7 weeks after	Unchanged <sup>c</sup>
Dias <i>et al.</i> (2013)	Nude mice	M	6–7 weeks	LNCaP cells	Gavage; 50 mg/kg BW; every other day; 2 weeks prior to cell injection – 5 weeks after	Positive

Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor induced neovascularisation in Lewis lung.

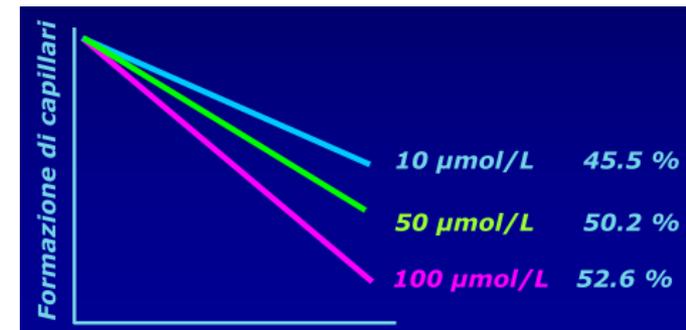
Kimura Y. et al., J. Nutr. 2001; 131 (6) : 1844-49

L'attività antitumorale e antimetastatica dell'estratto di *Polygonum cuspidatum*, RESVERATROLO, verosimilmente dovuta ad un azione inibente sulla sintesi di DNA nelle cellule tumorali di Lewis ed a un'azione inibente a livello di vascolarizzazione del tumore.

**Aumenta l'apoptosi cellule di Lewis**

**Sintesi di DNA nelle cellule di Lewis**

**Diminuisce la fase S delle varie sottopopolazioni cellulari**



Nome comune: Boswellia

Nome scientifico:

***Boswellia serrata***

Famiglia: Burseraceae

Habitat:

Originaria delle regioni subtropicali dell' Africa, dell' Arabia Saudita e dell' India centrale.

**Parte usata:**

**La resina che fuoriesce dopo l' incisione della corteccia.**



## The most potent Bas:

11-keto-beta-boswellic acid (KBA)

3-acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA)

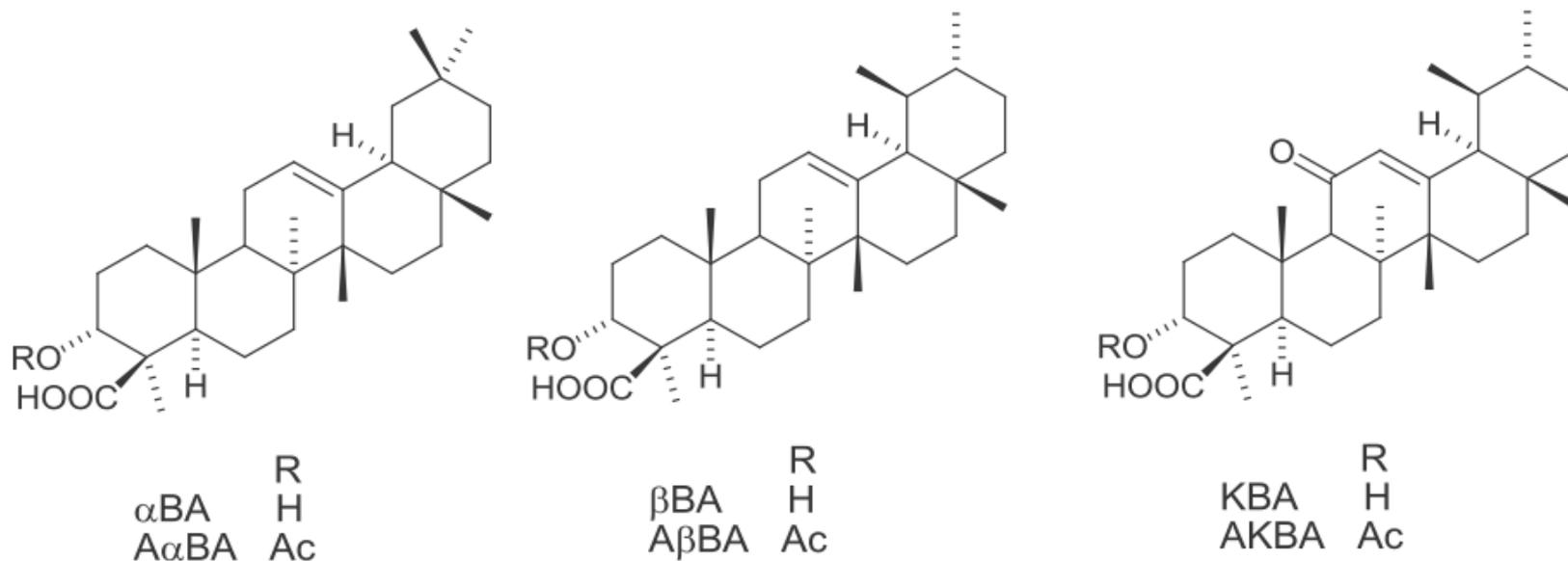


Fig. 1. Structures of boswellic acids.

*Journal of Neuro-Oncology* **46**: 97–103, 2000.

## **Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option?**

M. Winking, et al.

Comparing low and high dosage of EGR treatment **a significant difference in tumor volume was detected ( $P < 0.05$ )**. The proportion of apoptotic tumor cells in animals with high dose treatment was significantly larger than in the low dose (treatment) group ( $P < 0.05$ ).

These data **demonstrate an influence of EGR in rat glioma growth** and might represent a new therapeutic option on glioma treatment in man in future. Further experimental work on human gliomas is needed to definitively answer this question.

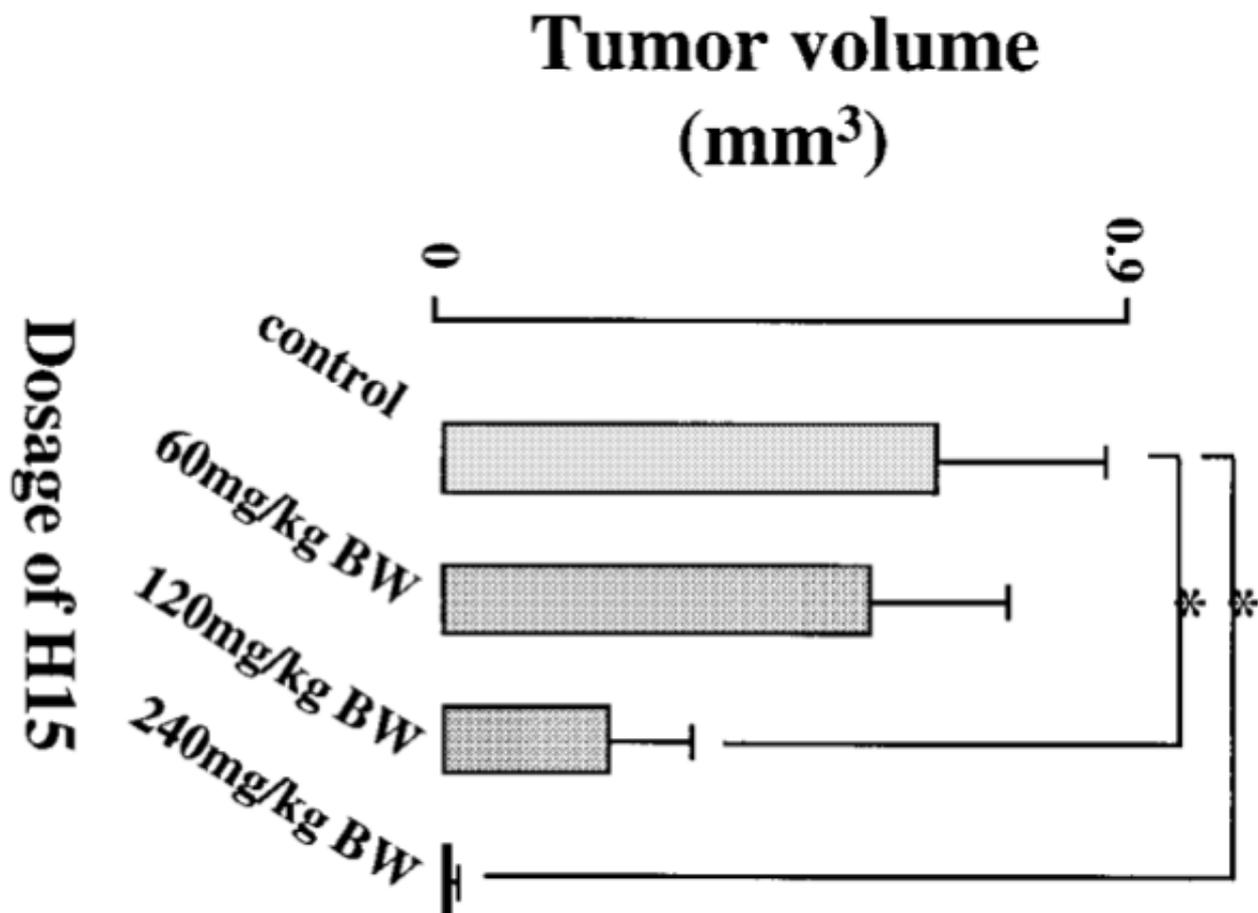


Figure 1. Volume of C6 glioma implanted in rat brain after 14 days of therapy. The oral EGR treatment using 3 different dosages was started immediately after tumor cell implantation.  $n = 10$  for each subgroup. (\*  $P < 0.05$ ).

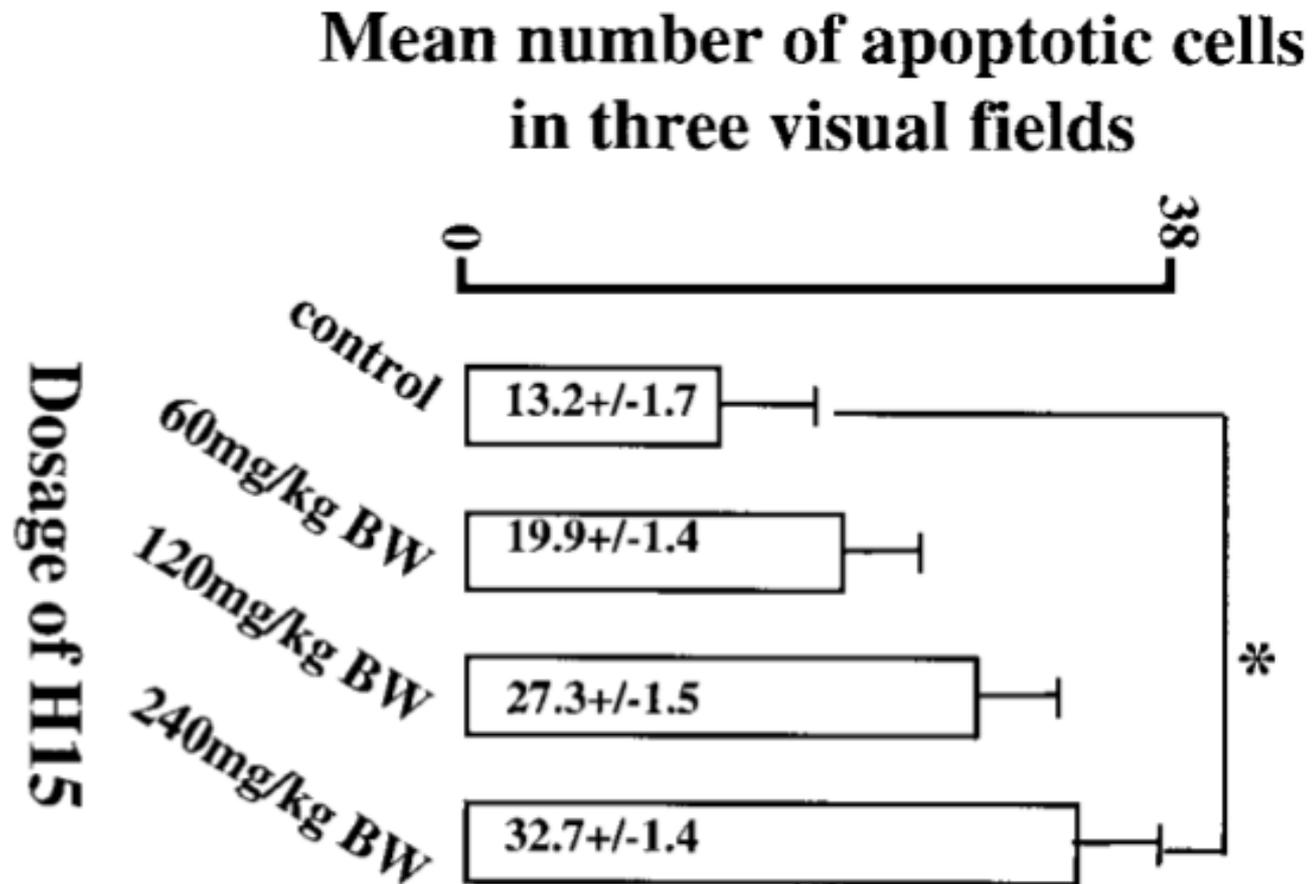


Figure 2. Number of apoptotic C6 glioma cells from 3 visual fields following an oral EGR treatment for 14 days.  $n = 10$  for each subgroup. (\*  $P < 0.05$ ).

**“Studio prospettico randomizzato, controllato in doppio cieco sull’ efficacia di Boswellia AKBA nell’ edema cerebrale in pazienti affetti da glioblastoma di prima diagnosi”**

l'estratto di resina di Boswellia Serrata è stato combinato con solvente aprotico e con fosfolipidi dalla soia (complesso noto con il nome Boswellia Serrata Fitosoma AKBA) e si è notato che questa formulazione permette alla frazione di acido boswellico di essere assorbita più facilmente per via orale e di raggiungere una maggior concentrazione a livello cerebrale. La Boswellia Serrata nella formulazione AKBA utilizzata nel nostro studio presenta quindi una biodisponibilità a livello cerebrale che è due volte maggiore rispetto alla forma libera (H15), in assenza di effetti collaterali.

# Micoterapia

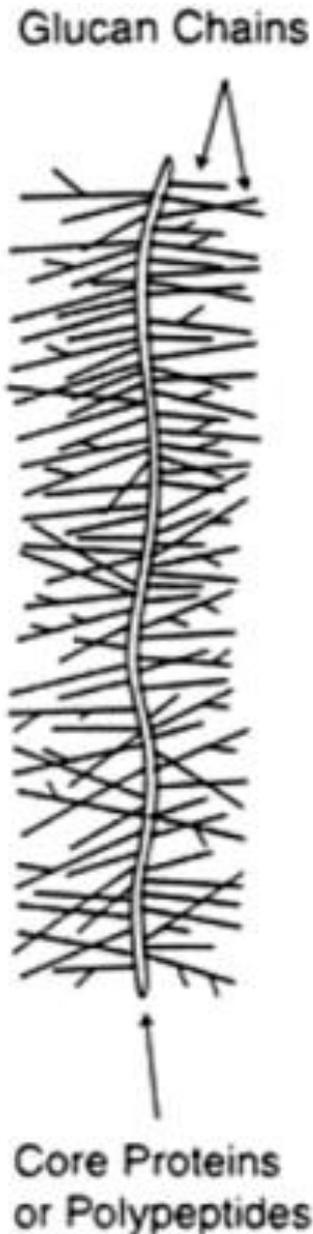


# COMPOSIZIONE CHIMICA DEI FUNGHI

- Proteine 10-40%
- Carboidrati 3-21%
- Lipidi (acidi grassi liberi mono, di e trigliceridi, steroli, esteri degli steroli, fosfolipidi) 2-8%
  
- Fibre insolubili 3-35%
  
- Minerali specifici e dal substrato
- Vitamine
  - B1, B2, niacina, biotina
  - Vit.C
  - Vit D2 (Ergosteroli )
  
- Peculiare è il basso contenuto calorico



# beta-glucani



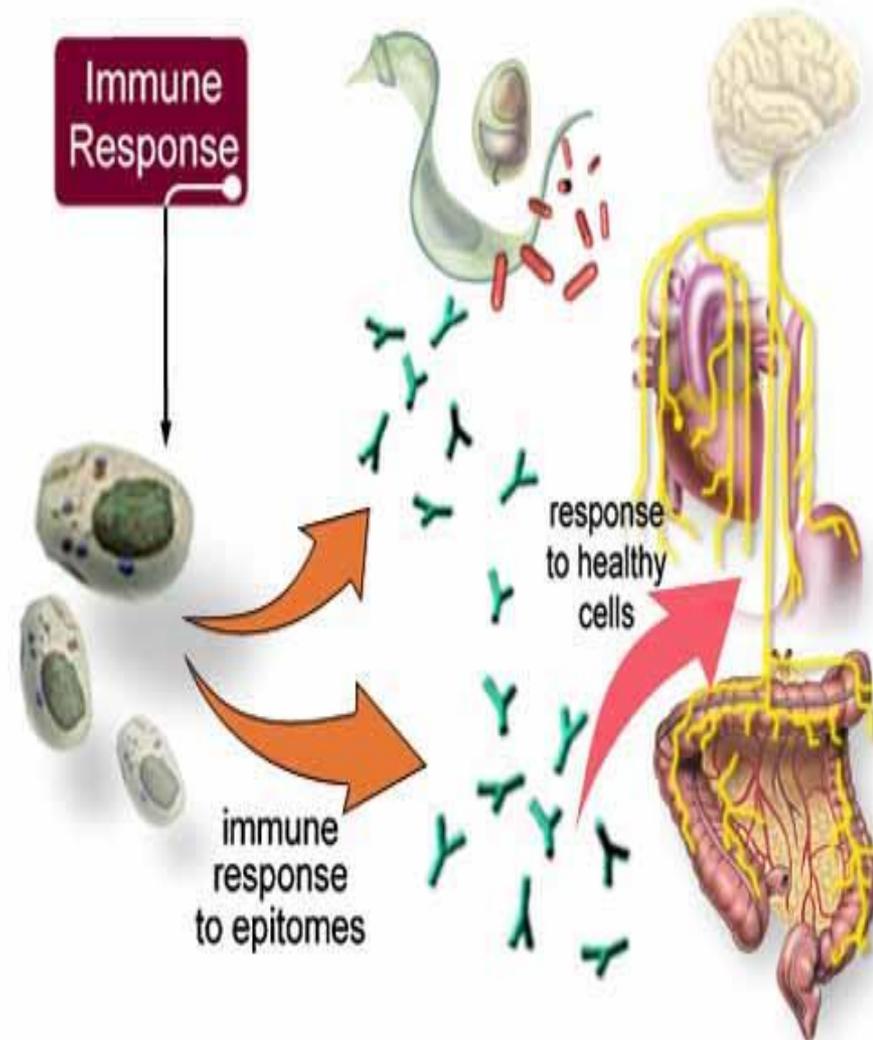
Polisaccaridi in grado di offrire un più alto effetto immunomodulante sull' organismo.

L' attività dipende dal peso molecolare, dal grado di ramificazione e dalla conformazione della molecola.

Il massimo effetto antitumorale si è evidenziato nei beta-glucani con grado di ramificazione tra 0,20 e 0,33 e alto peso molecolare relativo.

# FUNGHI E SISTEMA IMMUNITARIO

- Molti componenti chimici dei funghi si sono dimostrati capaci di attivare il sistema immunitario, sia nella sua componente innata che specifica.
- I funghi possono essere considerati degli induttori multicitochinici capaci di indurre espressione genetica di molte citochine e loro recettori



# **FUNGHI CON SPECIFICO EFFETTO ANTI NEOPLASTICO**

- *Lentinus edodes*
- *Grifola frondosa*
- *Coriolus versicolor*
- *Ganoderma lucidum*
- *Agaricus Blazei Murril*

# *Ganoderma lucidum*

## Ganoderma lucidum contiene:

- Sali minerali: Ferro, Zinco, Rame, Manganese, Magnesio, Potassio, Calcio, Germanio;
- Vitamine B in particolare folina;
- 17 aminoacidi tra cui tutti gli essenziali;
- Polisaccaridi costituiti da: glucosio, galattosio, mannosio con tracce di xilosio e fucosio;
- Steroli precursori ormonali;
- Sostanze ad attività anti istaminica;
- Adenosina;
- Triterpeni:
  - Acido Lucidenico;
  - Acido Ganodermico; - Acido Genolucido.

## GERMANIO ORGANICO: proprietà.

### effetti benefici:

aumento di interferone gamma,  
attivazione di macrofagi,  
cellule natural killer e granulociti,  
aumento di emoglobina,  
diminuzioni dei leucociti,  
migliorata attività immunomodulatoria dei linfociti B e  
T, fattori chemiotattici.

# GRIFOLA FRONDOSA – MAITAKE

## Possibili meccanismi di azione:

Attivazione delle varie cellule effettrici, come macrofagi, cellule Natural Killer, cellule T, così come l'interleuchina-1 e anioni superossido.

La frazione D-Maitake ha dimostrato attività antitumorale sovregolando l'espressione di un gene proapoptotico, BAK-1 .

# shiitake (*Lentinula edodes*)

Lo shiitake (*Lentinula edodes*) è un fungo Basidiomicete appartenente alla famiglia delle Tricholomataceae, è commestibile e molto ricercato per i suoi effetti terapeutici, soprattutto sul sistema immunitario.



# Agaricus Blazei Murrii

Originario del Brasile, è un fungo commestibile tra i più utilizzati in micoterapia. Fu chiamato inizialmente **“Fungo di Piedade”**, dal nome del villaggio in Brasile (provincia di San Paolo) dove la popolazione locale, che lo usava ampiamente nella dieta, era molto resistente e sana.

Nella medicina tradizionale è **utilizzato per trattare** il diabete, l'arteriosclerosi, l'epatite, iperlipidemia, dermatiti e diverse neoplasie.

I **polisaccaridi e le molecole anti-angiogeniche** presenti in Agaricus, sono i composti ritenuti responsabili per le sue proprietà antitumorali.

# Agaricus Blazei Murri

## Costituenti

Polisaccaridi: beta-1,6-D-glucano

Steroli: ergosterolo

Acido linoleico

Lipidi

Composti anti-angiogenici: sodio piroglutammato (A-1) e A-2

# Agaricus Blazei Murri

Altri studi hanno dimostrato che i polisaccaridi presenti nell' estratto di Agaricus, hanno causato l' attivazione dei macrofagi e delle cellule natural killer e indotto attività citotossica dei linfociti T in topi portatori di tumore, mediata attraverso l' espressione di IFN-gamma e IL-12.

L' agaritina, un composto contenente idrazina, ha mostrato attività antitumorale verso cellule leucemiche U937 mediata attraverso l' apoptosi.

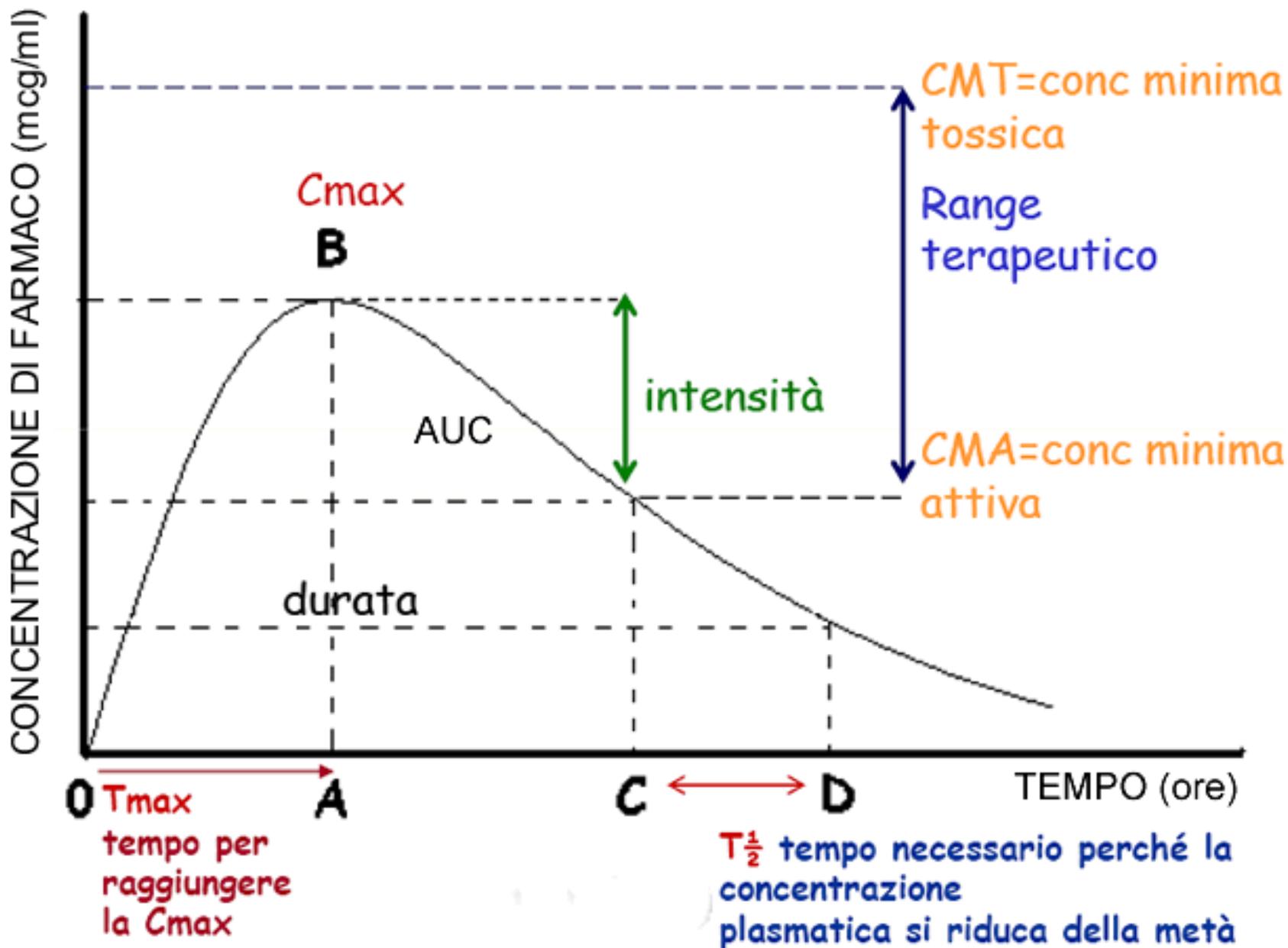
# FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

## *Agenda:*

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
  - Induzione di immunocompetenza
  - Azione sinergica ai trattamenti specifici
    - Azione antitumorale diretta.
  - Peculiarità metodologiche e cliniche



## COME AGISCE IL FARMACO ?





# INTERAZIONI FARMACOLOGICHE



# DEFINIZIONE

Un' interazione farmacologica si verifica ogni qual volta un farmaco, un alimento o un'altra sostanza interagisce con il farmaco che si sta somministrando al paziente, riducendone l'efficacia - il farmaco diviene inattivo - , aumentandola - il farmaco risulta tossico - , o anche mantenendone inalterata l'attività terapeutica

# **TRE DIVERSE TIPOLOGIE DI INTERAZIONE:**

**Fisico/chimiche** : precipitazione, inattivazione, sequestro o neutralizzazione.

**Farmacocinetiche** : induzione/inibizione del metabolismo

**Farmacodinamiche:**  
agonismo/antagonismo

# **INTERAZIONI FARMACOCINETICHE:**

## **Inibizione di citocromi:**

**AUMENTO di BIODISPONIBILITA'**

## **Induzione di citocromi:**

**RIDUZIONE di BIODISPONIBILITA'**

# SUCCO DI POMPELMO



## Aumenta la biodisponibilità delle benzodiazepine, antivirali, Ca-antagonisti e Statine

altri farmaci che interagiscono con il pompelmo: alfa e beta adrenergici (*carvedilolo*), inibitori della 5-alfa-reduttasi (*finasteride*), antelmintici (*albendazolo*), antibiotici (*claritromicina*, *eritromicina*), anticoagulanti (*warfarin*), antiepilettici (*carbamazepina*), antimicotici (*itraconazolo*), antistaminici (*fexofenadina*), statine (*atorvastatina*, *fluvastatina*, *lovastatina*, *simvastatina*), antineoplastici (*etoposide*, *vincristina*, *vinblastina*), antagonisti dei recettori per gli estrogeni (*tamoxifene*), alchilanti (*ciclofosfamide*, *ifosfamide*), antitussivi (*destrometorfano*), antivirali (*indinavir*, *nalfinavir*, *saquinavir*, *ritonavir*, *amprenavir*), ansiolitici (*alprazolam*, *bupirone*), calcio antagonisti (*diltiazem*, *felodipina*, *nicardipina*, *nifedipina*, *nimodipina*), inibitori della 5-fosfodiesterasi impiegati nelle disfunzioni erettili (*sildenafil*, *taladafil*), sedativi (*triazolam*), immunosoppressori (*ciclosporina*, *tacrolimus*), oppioidi (*fentanil*), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina SSRI (*fluvoxamina*, *sertralina*), xantine (*teofillina*), ormoni (*estradiolo*, *metilprednisolone*, *progesterone*, *testosterone*)

**Il succo di pompelmo inibisce il metabolismo delle statine fino a raggiungere livelli plasmatici tossici esponendo seriamente il paziente al rischio d' esacerbazione degli effetti collaterali quali la rabdomiolisi ( stanchezza, febbre e dolori muscolari). La pravastatina non ha invece interazioni significative.**

# PRINCIPALI DROGHE VEGETALI CHE CAUSANO INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

**IPERICO**: warfarin, digossina, antidepressivi, ansiolitici, ormoni sessuali, antivirali, immunosoppressori, antitumorali, anestetici, teofillina

**GINKGO**: warfarin, calcio antagonisti, antinfiammatori, antidepressivi, salicilati

**AGLIO**: warfarin, ACE inibitori, antivirali, antiinfiammatori

**GINSENG**: warfarin, antiipiastrinici, antidepressivi, antiepilettici

**CONCLUSIONI:**  
**FITOTERAPIA in ONCOLOGIA**  
**le realtà e le prospettive:**

**OK!!**



# GRAZIE PER L'ATTENZIONE !

## dr. Imperatori Luca

ONCOLOGO MEDICO

esperto in

FITOTERAPIA

OMEOPATIA

OMOTOSSICOLOGIA e MEDICINE INTEGRATE

**Clicca "MI PIACE" su:**



**CONOSCERE LA MEDICINA NATURALE**

**dottimperatoriluca@mail.com**