Dott. Paolo Lissoni

THE EPISTEMIC BASES OF THE ANTITUMOR BIOTHERAPIES: PRINCIPLES OF PNEI THERAPY OF CANCER.

Paolo Lissoni*, Giusy Messina**, Fernando Brivio***

*Istituto di Medicina Biologica, Milano;**Clinica Psichiatrica, Ospedale Policlinico, Milano;***Divisione di Chirurgia, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano, Italia.

The psychoneuroendocrinoimmune (PNEI) pathogenesis of human cancer

The recent advances in the knowledgements of PNEI allowed a new interpretation of the neoplastic diseases as depending on an altered function of the PNEI system (1). Then, cancer progression does not depend only on genetic and histologic features of tumor mass, but also on the clinical status of the natural immunobiological resistance against cancer growth. A great number of clinical investigations have demonstrated the existence of several immune and endocrine anomalies in the advanced cancer patients (2).Therefore, cancer progression depends also on the presence of several endocrine, neuroendocrine and immune alterations, consisting of either an abnormal production, or a decreased secretion of the different hormones, neurohormones and cytokines.

The main cancer-related endocrine deficiency is consisting of the progressive decline in the nocturnal production of the pineal hormone melatonin (MLT) (3).

This finding is not a simple epiphenomenon, since the pineal gland represents the most important anticancer organ in the human body (4).This statement is justified by the fact that pinealectomy stimulates tumor growth, whereas the exogenous administration of MLT and other pineal hormones may inhibit cancer growth

(4).However, in experimental conditions the administration of MLT may abrogate only partially, but not completely the stimulatory effect of pinealectomy on cancer development. Then, MLT would not be the only anticancer hormone released from the pineal gland. In fact, another pineal hormone, the 5-methoxytryptamine,has appeared to exert in vitro an anticancer activity superior to that of MLT itself (5). MLT is the most known pineal hormone, which is namely produced during the dark period of the day according to a circadian secretion,with high levels during the night and low values during the day . MLT has been proven to exert anticancer properties only when it is given at pharmacological doses and during the dark period of the day, according to its physiological light/dark circadian rhythm (6). MLT may synthetize per se the main anticancer mechanisms exerted by the commonly used conventional antitumor agents, including 1) cytotoxic or cytostatic action on cancer cells 2) immunomodulatory activity, namely consisting of stimulation of IL-2- and IL-12-depended anticancer immune responses, corresponding to an antigen-independent and an antigen-depended antitumor cytotoxicity, respectively 3) cytodifferentiating effect on cancer cells by modulating oncogene expression 4)inhibition of EGF-receptor activation 5) anti-angiogenic activity. Another fundamental cancer-related endocrine alteration is consisting of an exaggerated cortisol secretion associated with a suppression of its circadian rhythm, which has been proven to play a negative prognostic significance. As far as the immune status is concerned, the main cancer-related immune alterations are represented by a decreased production of
IL-2 and IL-12,which are the main antitumor cytokines in humans, and by an enhanced secretion of immunosuppressive cytokines, such as IL-6,IL-10 and TGF-beta (7).Since the immune system is under a physiological PNEI modulation ,which mediates the influence of emotions and consciousness status on the immune functionless, cancer-related immunodeficiency would be at least in part the consequence of an altered PNEI regulation of the immune system, rather than to be due to a primary defect of immune cells.

The history of the biotherapies of cancer

The historical limits of the treatment of cancer with natural agents may be summarized, as follows: the mention of single cases who had obtained some benefits, rather than adequate clinical case-series 2) empiristic results rather than the exact definition of the specific mechanisms of action 3)direct translation from the in vitro data to the treatment of patients without preliminary clinical trials. On the contrary, according to the recent advances in the area of PNEI, the end-points of the complementary therapies of cancer would have to consist of: 1) therapeutic proposal after the failure of the conventional antitumor therapies, including surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, anti-growth factor and anti-angiogenic therapies and immunotherapy 2)association with the standard anticancer therapies to enhance their efficacy or to reduce their toxicity 3)palliative therapy of cancer-related symptoms. At present, it is known the existence of several natural antitumor agents, but it is fundamental to put into evidence the different therapeutic importance of the single natural agents, according to the following classification based on their different therapeutic potency: 1) endogenous factors produced by human body itself (pineal hormones, somatostatin, oxitocin, DHES ,endogenous cannabinoids) 3) phytotherapeutic agents provided by a scientifically documented anticancer activity (curcumin, Echinacea, arabinoxylan, antitumor mushrooms) 4)various natural substances with not well established antitumor properties.

The PNEI therapy of cancer

The rationale of the PNEI therapy of cancer simply consists of the restablishment of the PNEI status of health through the exogenous administration of those hormones and cytokines, whose production is progressively diminished with cancer progression. In more detail, according to a PNEI approach, the aim of the biotherapies of cancer is founded on 3 major objectives:

1) to correct cancer-related pineal deficiency through the administration of MLT during the night and 5-methoxytryptamine during the day
2) to correct the major immune deficiencies by the direct exogenous administration of IL-2 and IL-12,or by that of natural agents capable of stimulating IL-2 and/or IL-12 production (Aloe, Myrrh, anticancer immunomodulating mushrooms)
3) 3) to exert an antitumor antiproliferative action by the administration of natural agents provided by cytotoxic, cytostatic, cytodifferentiating or anti-angiogenic properties on tumor cells (Aloe, Myrrh, curcumine, cannabinoids, retinoids, vitamin D)

The history of the clinical trials with MLT, which is the most investigated natural anticancer agent, may be synthetized, as follows:

1) MLT alone as a palliative therapy of cancer, in particular for the treatment of the neoplastic cachexia, thrombocytopenia, neurotoxicity, cardiotoxicity and asthenia

2) Neuroimmunotherapy with MLT plus subcutaneous low-dose of IL-2(to enhance the antitumor activity of IL-2)

3) Chemoneuroendocrinotherapy with MLT plus the commonly used chemotherapeutic agents (on the basis of the fact MLT is one of the most active natural anti-oxidant agents, which have appeared to enhance the cytotoxic potency of the chemotherapeutic drugs)

4) Neuroendocrine therapy with standard endocrine therapy plus MLT (to enhance the hormone-dependency of tumors)

5) Radioneuroendocrine therapy with radiotherapy plus MLT(to enhance the radiosensitivity of tumors)

6) Biotherapy with MLT plus other natural anticancer biological agents (Aloe, Myrrh, curcumine, anticancer mushrooms).

In the untreatable metastatic solid tumor patients, who failed to respond to the conventional anticancer therapies and with a life expectancy less than 1 year,

MLT alone has allowed a 1-year percent of survival of about 30%.The 1-year percentage of survival may be further enhanced by the concomitant injection of low-dose IL-2,with a percent of 50% and 9% at 1 and at 3 years, respectively (7).

References

1.Lissoni P et al. Neuroendocrinol Lett 22,175,2001

2.Lissoni P. Cancer Biother 11,285,1996

3.Maestroni GJM. J Pineal Res 14,1,1993

4.El-Domeiri AAH et al. Cancer Res 33,2830,1973

5.Sze S et al. J Pineal Res 14,27,1993

6.Bartsch H et al. J Neural Transm 52,269,1981

7.Conti A et al. J Pineal Res 19,103,1995

7.Conti A et al. J Pineal Res 19,103,1995

Dott. Paolo Lissoni

BASI EPISTEMOLOGICHE DELLE TERAPIE BIOLOGICHE ANTITUMORALI: PRINCIPI DI TERAPIA PNEI DEL CANCRO

Paolo Lissoni*, Giusy Messina**, Fernando Brivio
Istituto di Medicina Biologica, Milano;**Clinica Psichiatrica, Ospedale Policlinico, Milano;***Divisione di Chirurgia, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo,Milano, Italia.

La patogenesi psiconeuroendocrinoimmunitaria del cancro

Le recenti scoperte nella conoscenza della PNEI permettono una nuova interpretazione della malattia neoplastica, come dipendente da un'alterata funzione del sistema PNEI (1). Infatti, la progressione neoplastica non dipende solo da fattori genetici ed istologici della massa tumorale ma anche dallo stato clinico della naturale resistenza immunobiologica contro la crescita tumorale. Un consistente numero di ricerche cliniche hanno dimostrato l'esistenza di diverse anomalie immunologiche ed endocrine nei pazienti con cancro avanzato (2). Pertanto, la progressione tumorale dipende anche dalla presenza di molteplici alterazioni endocrine, neuroendocrine ed immunitarie, che riguardano una produzione abnorme o una diminuita secrezione di differenti ormoni, neurormoni e citochine.

Il principale deficit endocrino cancro-correlato è rappresentato dal progressivo declino nella produzione notturna dell'ormone pinealico melatonina (MLT) (3).

Questa scoperta non è semplicemente un epifenomeno, dato che la ghiandola pineale rappresenta il più importante organo antitumorale nel corpo umano (4). Ciò è giustificato dal fatto che la pinealectomia stimola la crescita tumorale, mentre la somministrazione esogena di MLT e degli altri ormoni pinealici può inibire la crescita tumorale (4). Inoltre, in condizioni sperimentali la somministrazione di MLT

può diminuire solo parzialmente ma non completamente l'effetto stimolatorio della pinealectomia sullo sviluppo del cancro. Infatti la MLT non sarebbe l'unico ormone anticancro prodotto dalla ghiandola pineale. Un altro ormone pinealico, la 5-metoxitriptamina, sembrerebbe esercitare in vitro un'attività anticancro superiore a quella della stessa MLT (5). La MLT è il più importante ormone pinealico conosciuto, che è prodotto soprattutto durante il periodo di buio in accordo alla secrezione circadiana, con alti livelli durante la notte e bassi valori durante il giorno. Si è dimostrato che la MLT esercita proprietà anticancro solo se presa a dosi farmacologiche e durante il periodo di buio, in accordo al suo ritmo fisiologico circadiano di luce/buio (6). La MLT di per sè può sintetizzare i principali meccanismi antitumorali esercitati dall'uso dei comuni agenti convenzionali antitumorali: 1) azione citotossica e citostatica sulle cellule cancerose, 2) attività immunomodulante, soprattutto stimolando la risposta antitumorale immunitaria IL-2 e IL-12 dipendente, 3) effetto citodifferenziante sulle cellule cancerose modulando l'espressione dell'oncogene, 4) inibizione dell'attivazione del recettore EGF, 5) attività antiangiogenetica. Un'altra fondamentale alterazione endocrina cancro-correlata consiste in un'esagerata secrezione di cortisolo associata alla soppressione del suo ritmo circadiano, che è stato dimostrato esercitare un effetto prognostico negativo. Per quanto riguarda lo stato immunitario, la principale alterazione immunitaria correlata al cancro è rappresentata dalla diminuita produzione di IL-2 e IL-12, che sono le più importanti citochine antitumorali nell'uomo, e da un'aumentata secrezione di citochine immunosoppressive, come IL-6, IL-10 and TGF-beta (7). Dato che il sistema immunitario è fisiologicamente mediato dal sistema PNEI, l'immunodeficienza correlata al cancro sarebbe in minima parte la conseguenza di un'alterata regolazione PNEI del sistema immunitario, piuttosto che essere dovuta ad un primario deficit di cellule immunitarie.

La storia delle terapie biologiche del cancro

I limiti storici del trattamento del cancro con gli agenti naturali possono essere sintetizzati come segue: 1) la menzione di casi singoli che hanno ottenuto alcuni benefici, 2) risultati empirici piuttosto che l'esatta definizione di specifici meccanismi d'azione, 3) transizione diretta dai dati in vitro al trattamento di pazienti senza trials clinici preliminari. Al contrario, in accordo con le recenti scoperte nel campo della PNEI, i punti di forza delle terapie complementari consistono in: 1) proposta terapeutica dopo il fallimento delle terapie anticonvenzionali tumorali (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, terapia endocrina, immunoterapia), 2) associazione con le terapie antitumorali standard per aumentare la loro efficacia o ridurne la tossicità, 3) terapia palliativa dei sintomi correlati al cancro. Al momento, si conosce l'esistenza di diversi agenti naturali antitumorali ma è fondamentale mettere in evidenza la differente importanza terapeutica dei singoli agenti naturali, in accordo alla seguente classificazione basata sulle loro differenti potenzialità terapeutiche: 1) fattori endogeni prodotti dallo stesso corpo umano (ormoni pinealici, somatostatina, ossitocina, DHES, cannabinoidi endogeni), 3) agenti fitoterapici provvisti di una documentata scientifica attività antitumorale (curcumian, Echinacea, arabinoxylano), 4) varie sostanza naturali con non ben stabilite proprietà antitumorali.

La terapia PNEI del cancro

Il razionale della terapia PNEI del cancro consiste nello ristabilire lo stato PNEI di salute attraverso la somministrazione esogena di quelli ormoni e citochine, la cui produzione è progressivamente diminuita con l'aumento del cancro. Più in dettaglio, lo scopo delle bioterapie oncologiche è il seguente:

4) correggere il deficit pinealico cancro-correlato, attraverso la somministrazione di MLT durante la notte e 5-metoxitriptamina durante il giorno;

5) correggere i maggiori deficit immunologici attraverso la somministrazione esogena di IL-2 e IL-12,o tramite la capacità degli agenti naturali di stimolare la produzione di IL-2 e/o IL-12 (aloe, mirra, funghi con un'azione anticancro immunomodulante)

3) esercitare un'azione antitumorale antiproliferativa attraverso la somministrazione di agenti naturali provvisti di proprietà citotossiche, citostatiche, citodifferenzianti o antiangiogentiche sulle cellule tumorali (Aloe, Mirra, curcumina, cannabinoidi, retinoidi, vitamina D).

La storia dei trials clinici con MLT può essere sintetizzata come segue:

1) MLT da sola come terapia palliativa del cancro, in particolare per il trattamento della cachessia neoplastica, trombocitopenia, neurotossicità, cardiotossicità ed astenia;

2) neuroimmunoterapia con MLT più basse dosi sottocutanee di IL-2 (per aumentare l'attività antitumorale di IL-2);

3) chemioneuroendocrinoterapia con MLT più i comuni agenti chemioterapici (sulla base del fatto che la MLT è uno dei più importanti attivi agenti antiossidanti naturali);

4) terapia neuroendocrina con terapia endocrina standard più MLT (aumento dell'ormono-dipendenza dei tumori);

5) terapia radioneuroendocrina con radioterapia più MLT (per aumentare la radio sensitività dei tumori);

6) bioterapia con MLT più altri agenti naturali antitumorali (Aloe, Mirra, curcumina).

Bibliografia

1.Lissoni P et al. Neuroendocrinol Lett 22,175,2001

2.Lissoni P. Cancer Biother 11,285,1996

3.Maestroni GJM. J Pineal Res 14,1,1993

4.El-Domeiri AAH et al. Cancer Res 33,2830,1973

5.Sze S et al. J Pineal Res 14,27,1993

6.Bartsch H et al. J Neural Transm 52,269,1981

7.Conti A et al. J Pineal Res 19,103,1995

7.Conti A et al. J Pineal Res 19,103,1995

FINALITA' DELLE CURE ALTERNATIVE DEL CANCRO

1. **INTENTO TERAPEUTICO NEL CASO DI FALLIMENTODELLE CURE CONVENZIONALI**

2. **ASSOCIAZIONE CON LE TERAPIE CONVENZIONALIPER AUMENTARNE LA EFFICACIA E RIDURNE LA TOSSICITA'**

3. **TERAPIA DELLE VARIE SINTOMATOLOGIE NEOPLASTICHE**
   (Omeopatia,Medicina Antroposofica,Floriterapia di Bach,Ayurvedhica)

LIMITI STORICI DELLE MEDICINE ALTERNATIVO-COMPLEMENTARI

1) TENDENZA A CITARE SINGOLI CASI ANZICHE' CASISTICHE CLINICHE ADEGUATE

2) EMPIRISMO(risultati curativi senza comprensione fisiopatogenetica)

3) PASSAGGIO DIRETTO DAI RISULTATI IN VITRO ALLA CURA

PRINCIPALI TERAPIE BIOLOGICO-COMPLEMENTARI E LORO CLASSIFICAZIONE SU BASE GERARCHICA

1) FATTORI ENDOGENI PRODOTTI DAL CORPO UMANO
- ORMONI DELLA PINEALE(melatonina,5-metoxitriptamina)
- ORMONI VARI E FATTORI MODULANTI IL SISTEMA NEUROENDOCRINO
(Somatostatina,Ossitocina,DHEAS,Vitamina D, cannabinoidi,antagonisti oppioide(naltrexone))

2) FITOTERAPIE DELLA TRADIZIONE SACRA IERATICA
(Aloe,Mirra,Incenso,Issopo)

3) FITOTERAPICI VARI DI COMPROVATA AZIONE ANTITUMORALE
(Curcumina,Arabinoxilano,Vischio,Graviola,Echinacea)

4) SOSTANZE VARIE DI NON CERTA AZIONE ANTITUMORALE
(Germanio,Silicio,Selenio,Cartilagine di squalo,Funghi Orientali)

CURA DEL CANCRO E PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

NUOVO MODO DI CONCEPIRE LA CURA DEL CANCRO:

RISTABILIRE LA PSICONEUROIMMUNOCHIMICA DELLO STATO DI SALUTE CORREGGENDO LE PRINCIPALI ALTERAZIONI ENDOCRINE,NEUROENDOCRINE ED IMMUNOLOGICHE

ALTERAZIONI ENDOCRINE

- ridotta produzione di ormoni pinealici(riduzione livelli notturni di MLT)
- iper-prolattinemia(carcinoma mammario e prostatico)
- iper-cortisolemia e alterato ritmo del cortisolo(carcinoma polmonare)
- deficit di DHEAS

ALTERAZIONI PSICONEUROENDOCRINE

- aumento del tono oppioide cerebrale
- probabile difetto del sistema endocannabinoide(deficit di anandamide)
- riduzione del tono dopaminergico

ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE

- difetto di IL-2 (più tardivamente di IL-12)
- aumento di IL-6 (quindi aumento VES, PRC, alfa-2 proteina, SIL2R, neopterina)
- aumento di IL-10 e TGF-beta
- ridotto rapporto linfociti T helper/ T regolatori(CD4/CD4CD25) quale risultato finale delle diverse alterazioni citochimiche,quindi marker immuno-oncologico elettivo a livello clinico
- riduzione del numero e funzione delle cellule dendritiche
- aumento del VEGF ed EGF

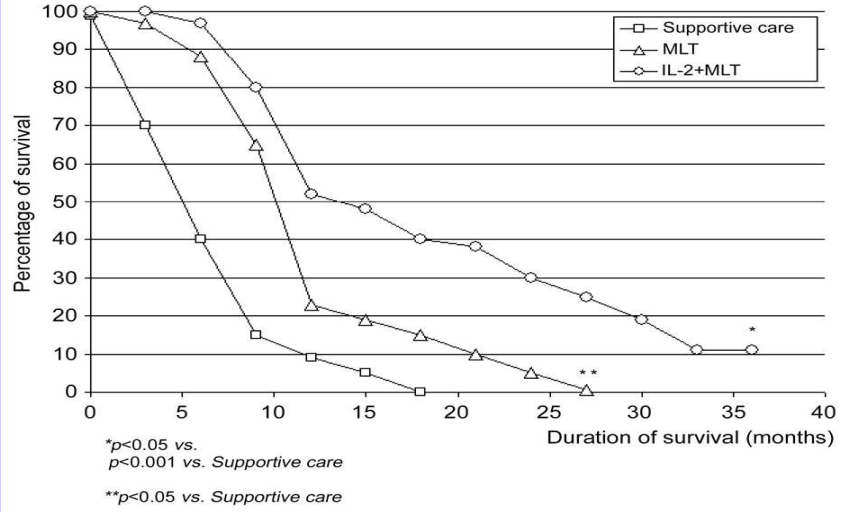
FRA ALTERAZIONI PNEI E MASSA TUMORALE VI E' UN RAPPORTO DI RECIPROCITA':

LE ALTERAZIONI PNEI (ESPRESSIONI DI UNA DISARMONIA PSICOSPIRITUALE) PREDISPONGONO AL CANCRO PORTANDO AD UNA RIDOTTA EFFICACIA NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA ANTITUMUORALE ED A SUA VOLTA LA MASSA TUMORALE SOPPRIME LA RISPOSTA IMMUNITARIA.

DINNANZI ALLA DESOLAZIONE DI UNA ONCOLOGIA DIVENUTA SOLO EMPIRISTICA ED INCAPACE DI ELABORARE UNA REALE FISIOPATOLOGIA PSICOIMMUNOBIOLOGICA DEL CANCRO,

LE MEDICINE BIOLOGICO-ALTERNATIVE SONO CHIAMATE ADDIRITTURA A SUPERARE LA ORMAI VECCHIA ONCOLOGIA CANCERO-CENTRICA OCCIDENTALE ANCHE A LIVELLO DI CONOSCENZA SCIENTIFICA DEL CANCRO, QUELLA STESSA CONOSCENZA , LA CUI MANCANZA IN PASSATO E' STATA LA CAUSA DELLA SCONFITTA DI TUTTE LE MEDICINE ALTERNATIVE NEI CONFRONTI DELLE ACCADEMIE SCIENTIFICHE.

CURVE DI SOPRAVVIVENZA A TRE ANNI IN PAZIENTI CON TUMORE METASTATICO NON TRATTATTABILE, RICEVENTI CURE DI SUPPORTO SOLE (286 paz.) , O ASSOCIATE A MELATONINA (285 paz.) O A NEUROIMMUNOTERAPIA CON BASSE DOSI SOTTOCUTANEE DI IL-2 E MELATONINA (275 paz.).



RISULTATI CLINICI IN RISPOSTA A MELATONINA PIU ALOE E MIRRA, IN RELAZIONE A DIVERSI ISTOTIPI TUMORALI

Tumor Histotype	N	CR	PR	CR+PR	SD	DC (CR+PR+SD)	PD
Overall patients	35	1	2	3 (9%)	19 (54%)	22 (63%)	13 (37%)
Nonsmall cell lung canc.	7	0	0	0	5	5	2
Small cell lung cancer	3	0	0	0	2	2	1
Colorectal cancer	5	0	0	0	4	4	1
Pancreatic cancer	4	0	1	1	1	2	2
Ovarian cancer	4	0	0	0	2	2	2
Prostate cancer	4	0	0	0	2	2	2
Gastric cancer	3	0	0	0	2	2	1
Biliary tract cancer	3	0	1	1	1	2	1
Malign.melanoma cancer	2	1	1	1	0	1	1