

Titolo Evento:

Il GH autocrino e ipofisario, nodo critico nel circuito tumorale e obiettivo strategico nella terapia del cancro: evidenze scientifiche e conferme cliniche

<i>Resp. Scientifico:</i>	Prof. Giuseppe di Bella		
<i>Data inizio:</i>	07/03/2026	<i>Data fine:</i>	07/03/2026
<i>Tipologia Evento:</i>	FAD SINCRONA (LIVE WEBINAR)		
<i>Sede:</i>	<u>www.motusanimifad.com</u> - Lecce, via Salvatore Trinchese 95/A		
<i>N. Partecipanti:</i>	750 partecipanti		
<i>N. Crediti ECM</i>	4,5		
<i>Destinatari attività formativa:</i>	Tutte le Professioni Sanitarie		

INDICE GENERALE:

- 1 - TABELLA FACULTY CON CODICI FISCALI**
- 2 - RAZIONALE SCIENTIFICO**
- 3 - PROGRAMMA SCIENTIFICO**
- 4 - CV RESPONSABILE SCIENTIFICO**
- 5 – CV RELATORI**

1 – TABELLA FACULTY CON CODICI FISCALI

RESPONSABILE/I SCIENTIFICO/I

COGNOME	NOME	CODICE FISCALE	QUALIFICA PERSONALE	
DI BELLA	GIUSEPPE	DBLGPP41E30 F257N	MEDICO CHIRURGO: ONCOLOGIA	DOTT. GIUSEPPE DI BELLA SPECIALISTA IN ORL SPECIALISTA IN STOMATOLO GIA ONCOTERAPI A BIOLOGICA VIA MARCONI 51 BOLOGNA

RELATORI

COGNOME	NOME	CODICE FISCALE	QUALIFICA PERSONALE	
TONDO	MICHELE	TNDMHL49E08 E815B	MEDICO CHIRURGO: MALATTIE DELL'APPARA TO RESPIRATORI O	DAL FEBBRAIO 1978 FINO AD OTTOBRE 2018 MEDICO DI FAMIGLIA PRESSO IL COMUNE DI MAGLIE (ATTIVITÀ SVOLTA PRIMA IN FORMA ISOLATA POI IN FORMA ASSOCIATIVA IN RETE, DAL DICEMBRE 2006 AL GENNAIO 2008 IN MEDICINA DI GRUPPO, DAL GENNAIO 2008 AD OTTOBRE 2018 IN MEDICINA DI SUPERGRUPP

				O; IN TUTTE LE FORME ASSOCIATIVE E' STATO REFERENTE PER I RAPPORTI CON LA ASL).
--	--	--	--	--

I curriculum vitae completi di tutti i componenti della Faculty sono conservati agli atti presso la sede del Provider, a disposizione degli organismi di controllo, come previsto dalla normativa vigente in materia di accreditamento ECM.

Nella tabella riepilogativa del presente File Unico ECM è indicato esclusivamente l'ultimo luogo di lavoro, a fini di sintesi e leggibilità del documento.

2 - RAZIONALE SCIENTIFICO

Per queste documentate proprietà mitogene il GH può attivare una pleiotropia di eventi causali dell'insorgenza e progressione del cancro a livello locale e sistemico come confermato nel corso degli ultimi 70 anni da una quantità di studi epidemiologici, sperimentali e clinici. Una ricerca su www.pubmed.gov effettuata il 20 gennaio 2026, digitando "somatostatin or octreotide in cancer therapy" dà **39,617 results** a conferma sia delle proprietà cancerogene del GH che dell'evidente ruolo terapeutico antitumorale, del suo inibitore fisiologico, la somatostatina. Il GH è pertanto identificato come obiettivo terapeutico nella terapia del cancro, a piena e tardiva conferma di quanto anticipato e pubblicato dal Prof Luigi Di Bella oltre 40 anni fa. Sono noti e documentati i citati e numerosi meccanismi molecolari proliferativi mitogeni che pongono il GH come nodo critico nel circuito tumorale confermando la razionalità della sua inibizione mediante somatostatina con benefici in un'elevata percentuale di prognosi oncologiche. Una revisione della letteratura sulla relazione tra l'espressione di GH e del suo recettore GHR nei tessuti tumorali rispetto a quelli sani, ha confermato il riscontro costante della sovraespressione di GH e GHR nei tessuti tumorali rispetto ai sani. E' emerso chiaramente anche il rapporto dose dipendente tra espressione di GHR e proprietà proliferative e invasive dei tumori. Più è alta l'espressione recettoriale del GH, maggiore è l'aggressività e la capacità proliferativa della neoplasia. In più di mille casi pubblicati in vari studi clinici, osservazionali e retrospettivi che hanno indagato tumori cervico-facciali, malattie linfoproliferative, cancro al seno, cancro alla prostata, cancro polmonare non a piccole cellule, neuroblastomi, cancro esofageo, glioblastomi e sarcomi, , inibendo il GH con la somatostatina, si è riscontrato costantemente un miglioramento della risposta oggettiva, della qualità della vita e della sopravvivenza, rispetto ai protocolli oncologici convenzionali. Il GH secreto dall'ipofisi anteriore è distribuito attraverso il sangue in tutto il corpo con effetti endocrini, funziona come un ormone classico. Il GH autocrino è invece espresso nei tessuti extrapituitari in un'alta percentuale di tumori, tra cui il seno, l'endometrio, il fegato, la prostata, il colon, ecc., promuovendone la proliferazione, l'angiogenesi, le metastasi, la resistenza alla terapia, la sopravvivenza, la transizione epitelio-mesenchimale, la motilità, l'invasione, la transizione staminale cancerosa. Analizzando il ruolo dell'ormone della crescita (GH), sia pituitario, che autocrino-paracrino alla luce delle più recenti revisioni, emerge la necessità di non considerarlo più solo come un ormone sistemico, ma un nodo critico nel circuito biologico tumorale. La distinzione fondamentale risiede nella dicotomia tra la secrezione ipofisaria di GH che declina fisiologicamente con l'età, e la produzione autocrina/paracrina, che invece viene attivata progressivamente con l'età per il concorso di fattori sia intrinseci che estrinseci ambientali, che interagiscono inducendo un disordine epigenetico e il sovvertimento dell'equilibrio biologico. Questo dualismo risolve l'apparente paradosso epidemiologico per cui meno del 2% dei decessi per cancro avviene nella fascia di età inferiore ai 50 anni, e l'incidenza di oltre il 90% di neoplasie si verifica sopra i 50 anni, in coincidenza con il calo del GH ipofisario e la concomitante somatopausa. E' pertanto evidente che non è il GH pituitario circolante a causare la cancerogenesi nell'anziano, bensì quello autocrino localmente prodotto. Una rilevante quantità di ricerche negli ultimi 70 anni ha accertato che l'asse proliferativo GH – PRL- IGF1 con altri fattori di crescita GH correlati tra cui VEGF,EGF,FGF, ha ruoli interattivi e sinergici nell'insorgenza e progressione del cancro, tra cui la promozione dell'oncogenesi anche mediante l'incremento di mutazioni, con riduzione dei meccanismi di riparazione mutazionale, conseguente instabilità genomica, disordine epigenetico, e attivazione di un dinamismo molecolare di eventi mitogeni. L'asse proliferativo GH-PRL-GF induce pertanto con molteplici meccanismi la resistenza alle terapie oncologiche, come confermato da numerose revisioni, tra cui: [Cohen et al. 2000](#), [Chhabra et al. 2011](#), [Perry et al. 2017](#), [Simpson et al. 2017](#), [Basu & Kopchick 2019](#), Di Bella G et al 2018. Il GH autocrino, diversamente da quello pituitario è prodotto nei tessuti tumorali in alte concentrazioni e in stretta contiguità al rispettivo recettore nella cellula che lo produce, agendo da fattore di crescita cellulare nel TME. Attiva i GHR sia di membrana, che quelli intracellulari più facilmente accessibili rispetto al GH pituitario perché il GH autocrino è costituito da isoforme sub-monomeriche. L'individuazione di mRNA di GH, GHR, GHRH e recentemente anche della PRL nelle linee cellulari neoplastiche, ha confermato il coinvolgimento del GH-PRL autocrini nella tumorigenesi. La produzione del GH è attivata dai recettori GHRH e inibita dalla somatostatina. L'impiego della somatostatina non va pertanto limitato alla sua espressione recettoriale nelle cellule neoplastiche, accertata comunque in un'alta percentuale di fenotipi neoplastici non neuroendocrini, e sempre nei vasi peritumorali. Evidenze scientifiche numerose e crescenti identificano pertanto l'asse GH-PRL-GF-

correlati come bersaglio oncologico primario e conseguentemente certificano l'impiego in funzione antitumorale del suo antidoto fisiologico, la somatostatina, indipendentemente dalla sua espressione recettoriale nelle cellule neoplastiche. Anche in assenza di localizzazioni di recettori della somatostatina (SSTR) nelle membrane citoplasmatiche, questi sono stati regolarmente accertati nei vasi peritumorali come documentato nelle diverse varietà del sarcoma di Kaposi, in cui è stata verificata la totale assenza di SSTR di membrana e una risposta obiettiva rapida e completa alla SST per l'elevata espressione di SSTR nei vasi peritumorali. L'impiego della somatostatina può essere associato a varie terapie oncologiche di cui amplifica in assenza di tossicità le possibilità terapeutiche. L'evidenza del GH come un driver primario della cancerogenesi e bersaglio terapeutico strategico generalizzato in oncoterapia, convalida pienamente la razionalità della sua inibizione mediante la somatostatina e analoghi, per contrastare l'espansione clonale del tumore.

3 – PROGRAMMA SCIENTIFICO

09.00 - 9.15 Dott. Michele Tondo

Presentazione del Webinar, ringraziamento e saluto ai partecipanti

09.15 – 12.30 Dott. Giuseppe Di Bella

- Il GH autocrino e ipofisario nodo critico nel circuito tumorale e obiettivo strategico nella terapia del cancro: evidenze scientifiche e conferme cliniche

- Dicotomia tra GH ipofisario e autocrino:

Il GH ipofisario è distribuito attraverso il sangue in tutto il corpo con effetti endocrini, funzionando come un ormone classico.

Declina fisiologicamente con l'età e con la somatopausa.

- Concentrazione, nel microambiente tumorale
- Espressione e affinità recettoriale
- Frequenza dei tumori in base all'età

Il GH autocrino è prodotto in un'ampia varietà di tumori.

Cresce con l'età per il concorso di fattori sia intrinseci che estrinseci e ambientali, che interagendo inducono un disordine epigenetico e il sovvertimento dell'equilibrio biologico.

- Concentrazione nel microambiente tumorale
- Affinità ed espressione recettoriale
-

Frequenza dei tumori in base all'età

Meccanismi mitogeni del GH, categorie di processi tumorali attivati e modulati dal GH:

1. Attivazione di fattori mitogeni (proliferazione)
2. Sopravvivenza cellulare e resistenza all'apoptosi
3. Potenziale replicativo illimitato
4. Angiogenesi
5. Insensibilità ai segnali anti-crescita
6. EMT, invasione tumorale e metastasi

Il GH può indurre l'espansione, la sopravvivenza e diffusione del tumore:

- Attivando geni oncogeni
- Silenziando geni oncosoppressori

1. Attivazione dell'espressione e attività di fattori di crescita mitogeni GH-correlati:

EGF (Epidermal Growth Factor): stimola la proliferazione cellulare tramite il recettore EGFR.

– GH ne amplifica l'espressione o la sensibilità cellulare.

IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1): è il principale effetto del GH.

- Attiva le vie PI3K/AKT e MAPK → proliferazione, sopravvivenza, crescita tumorale
- Molti tumori hanno up-regolazione dell'asse GH/IGF-1.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): favorisce angiogenesi e proliferazione endoteliale.

- GH ne stimola la trascrizione con aumento della velocità di divisione cellulare e crescita tumorale.

FGF (Fibroblast Growth Factor): esercita proprietà mitogene attivando recettori tirosin-chinasi, con un documentato ruolo nella patogenesi di diversi tipi di tumore. Studi recenti lo hanno individuato come bersaglio terapeutico per il cancro.

2. Sopravvivenza cellulare

Il GH aumenta la capacità delle cellule tumorali di resistere allo stress e sfuggire alla morte cellulare programmata.

TF1 e 3– Coinvolti nella sopravvivenza e proliferazione – Il GH ne aumenta l'espressione.

HOXA1– Oncogene che promuove la crescita e blocca l'apoptosi.

JAK/STAT – Via tipicamente attivata dal GH (recettore GH → JAK2 → STAT5)– STAT5 aumenta geni anti-apoptotici.

Bcl-2– Potente anti-apoptotico– GH può aumentarne l'espressione.

CHOP (GADD153)– Regolatore del distress cellulare– Il GH può ridurne l'attività (CHOP normalmente favorisce apoptosi).

SOD e Catalasi – Enzimi antiossidanti – GH aumenta la detossificazione dai ROS → maggiore sopravvivenza tumorale.

PTGF-β (TGF-β)– Ha ruoli complessi, può favorire invasione e sopravvivenza tumorale → cellule più resistenti allo stress ossidativo, ai danni al DNA e ai farmaci.

3. Potenziale replicativo illimitato

hTERT – Subunità catalitica della telomerasi – Mantiene i telomeri → cellula acquisisce “immortalità replicativa” – GH/IGF-1 possono attivare hTERT tramite STAT5, ERK. **Effetto:** le cellule tumorali non entrano in senescenza.

4. Angiogenesi

La formazione di nuovi vasi sanguigni è essenziale per nutrire il tumore.

TF1 e 3– Svolgono un ruolo anche nell'angiogenesi

VEGF – Principale fattore angiogenico – Attivato dal GH

IGF-1– Cooperatore nell'attivazione del VEGF

Tsp1 (Thrombospondin-1)

- ANTI-angiogenico

– Il GH può ridurlo → favorisce la neovascolarizzazione → **Effetto:** il tumore riceve ossigeno e nutrienti per crescere e metastatizzare.

5. Insensibilità ai segnali anti-crescita

Il GH favorisce la perdita di risposta ai segnali che normalmente impediscono la proliferazione incontrollata.

TF1 e 3– Modulano la resistenza ai segnali anti-mitogeni

HOXA1– Oncogene che inibisce pathways anti-crescita

MAPK pathway – Via proliferativa frequentemente sovra-attivata da GH. **Effetto:** la cellula ignora i “freni” fisiologici.

6. EMT, invasione tumorale e metastasi

EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition): Il GH favorisce la transizione epitelio-mesenchimale, aumentando la mobilità e invasività.

Fattori coinvolti:

- TF1 e 3** – promuovono EMT
- MMP2 e MMP9** – metalloproteasi che degradano la matrice extracellulare
- Fibronectina e Vimentina** – marker mesenchimali
- β-catenina** – attivata in EMT e via Wnt
- TIMP-1** – regola MMP, ma in certi tumori promuove metastasi
- Occludina** – proteina delle tight junction, ridotta durante EMT

Effetto finale: le cellule acquisiscono proprietà metastatiche.

Il GH, attraverso il suo recettore (GHR), attiva le vie:

JAK2/STAT5: È la via più diretta per la trascrizione genica.

- **Meccanismo:** JAK2 fosforila se stessa e il recettore GHR, creando siti di legame per le proteine **STAT5**. Una volta legate, le STAT5 vengono fosforilate, si staccano, formano coppie (dimeri) e migrano nel nucleo.
- **Funzione:** Attiva direttamente la trascrizione del gene **IGF-1** (Insulin-like Growth Factor 1). È la responsabile principale dell'accrescimento osseo e tissutale.

MAPK/ERK: Questa via trasmette il segnale dalla membrana al nucleo attraverso una cascata di fosforilazioni.

- **Meccanismo:** JAK2 attiva proteine adattatrici (come SHC e Grb2) che attivano la proteina **Ras**. Ras attiva Raf, che attiva MEK, che infine attiva **ERK**.
- **Funzione:** Regola la **proliferazione** e la differenziazione cellulare. È il segnale che dice alle cellule di dividersi e specializzarsi.

PI3K/AKT: Questa via è fondamentale per gli effetti metabolici del GH, simili in parte a quelli dell'insulina.

- **Meccanismo:** L'attivazione di JAK2 richiama la **PI3K** (Fosfatidilinositolo 3-chinasi). Questa produce messaggeri lipidici che attivano la chinasi **AKT**.
- **Funzione:** Promuove la **sopravvivenza cellulare** (inibendo l'apoptosi), la sintesi proteica e il trasporto del glucosio. È la via che protegge i tessuti dal catabolismo.

Src family kinases: Le chinasi della famiglia Src sono proteine non recettoriali che collaborano con JAK2.

- **Meccanismo:** Src viene reclutata dal complesso GHR/JAK2. Può potenziare le altre vie (come MAPK) o agire in modo indipendente.
- **Funzione:** Regola il **riarrangiamento del citoscheletro**, l'adesione cellulare e la motilità. È importante per come le cellule rispondono fisicamente allo stimolo della crescita nel loro microambiente.

Queste vie modulano un gran numero di geni coinvolti in:

- sopravvivenza
- proliferazione
- angiogenesi
- EMT
- invasione
- immortalità
- resistenza ai segnali anti-crescita

12.30 – 13.00 Dr Giuseppe Di Bella, Dr Michele Tondo
Conclusioni, discussione e risposta alle domande.

Test ECM

4 - ASSISTENZA E CARATTERISTICHE TECNICHE

FAD SINCRONA - Questo corso è una sessione formativa remota erogata attraverso una piattaforma multimediale dedicata (aula virtuale, webinar), fruibile in diretta tramite connessione ad Internet; questa tipologia di formazione è caratterizzata dalla sincronicità della partecipazione mediante il collegamento dei discenti ad orari prestabiliti dal programma formativo e garantisce un elevato livello di interazione tra il docente/tutor ed i discenti i quali possono richiedere di intervenire nelle sessioni e scambiare opinioni ed esperienze con la faculty.

ASSISTENZA TECNICA AGLI UTENTI

L'evento sarà fruibile mediante la piattaforma di MOTUS ANIMI per la didattica a distanza, raggiungibile al seguente indirizzo:

<https://www.motusanimifad.com>

Per poter avere accesso ai corsi è necessario effettuare il Login personale, inserendo il proprio nome utente e la propria password. Se è

Per una fruizione ottimale di tutti i contenuti audio/video, si raccomanda di utilizzare e aggiornare il browser Google Chrome:



Per Assistenza, utilizzare il numero telefonico **+39 0832 521300** per qualsiasi problematica di tipo tecnico legata alla piattaforma e-learning.

Il servizio di assistenza sarà attivo dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle ore 13.00 e dalle ore 14.00 alle ore 18.00.

ATTIVITÀ DI TUTORAGGIO

I partecipanti saranno assistiti da un tutor. I partecipanti potranno inviare richieste di approfondimento tramite apposito form contatti e tramite live chat.

VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO

Per la valutazione verrà erogato un apposito Test di Verifica Apprendimento con domande randomizzate a risposta multipla di cui una soltanto corretta. I crediti ECM verranno erogati solo al raggiungimento del 75% di risposte esatte. Gli utenti avranno un numero massimo di n. 5 tentativi per superare il test.

CARATTERISTICHE TECNICHE FAD SINCRONA:

Il corso FAD fruito in modalità FAD Sincrona [*o Live Webinar*] consente la massima interazione in tempo reale tra discenti, tutor e docenti del corso – tramite live chat, microfono e webcam.

I relatori interverranno in diretta audio/video nella nostra aula virtuale e avranno così la possibilità di interagire in tempo reale con i discenti.

Alla fine del corso FAD, il materiale audio/video registrato oltre le slide dei relatori verranno salvato e caricato nel portale affinché i partecipanti possano fruirne anche successivamente alla fine del corso.

Potranno accedere al test ECM solo coloro che avranno assistito in diretta almeno all'80% del corso.

Al termine del webinar, i discenti avranno 3gg per effettuare il Test di Verifica della Qualità e il Test di Verifica dell'Apprendimento.

Dopo aver concluso le lezioni e effettuato il test di valutazione della qualità percepita, l'utente potrà scaricare e stampare l'attestato di partecipazione. Per l'acquisizione dei crediti ECM, sarà necessario sostenere con successo il test di valutazione dell'apprendimento, composto da domande a risposta multipla, ripetibile fino ad un massimo di 5 volte.

CARATTERISTICHE FAD ASINCRONA:

Il corso FAD fruito in modalità FAD Asincrona consente ai discenti di visionare il materiale didattico in qualunque momento essi desiderino, purché ciò avvenga nell'intervallo di tempo che va dalla data di inizio del corso e la data prestabilita per la fine dello stesso.

I discenti dovranno visionare online il 100% del materiale didattico del corso, anche in più momenti separati, fino alla data di fine evento. Il materiale didattico potrà essere in formato audio/video, in formato slides power-point o in formato dispense pdf.

Eventuali relazioni da parte dei relatori saranno pre-registrate e caricate sul portale per la consultazione asincrona da parte dei partecipanti.

Un a volta visionato tutto il materiale didattico, i discenti potranno accedere ai test ECM.

I discenti avranno tempo fino alla data di fine evento per consultare il materiale ed effettuare i due Test di Verifica ECM: [1] **Il Test di Verifica della Qualità** e [2] **Il Test di Verifica dell'Apprendimento**.

Dopo aver visionato il materiale ed effettuato il test di valutazione della qualità percepita, l'utente potrà scaricare e stampare l'attestato di partecipazione. Per l'acquisizione dei crediti ECM, sarà necessario sostenere con successo il test di valutazione dell'apprendimento, composto da domande a risposta multipla, ripetibile fino ad un massimo di 5 volte.



MOTUS ANIMI sas
Provider Nazionale ECM n. 2112
Via Trinchese 95/A – 73100 LE
Tel. 0832.521300
C.F. e P. IVA 04187150752
