

Vaccino anti-COVID 19 RNA Messaggero: rischio di Leucemia

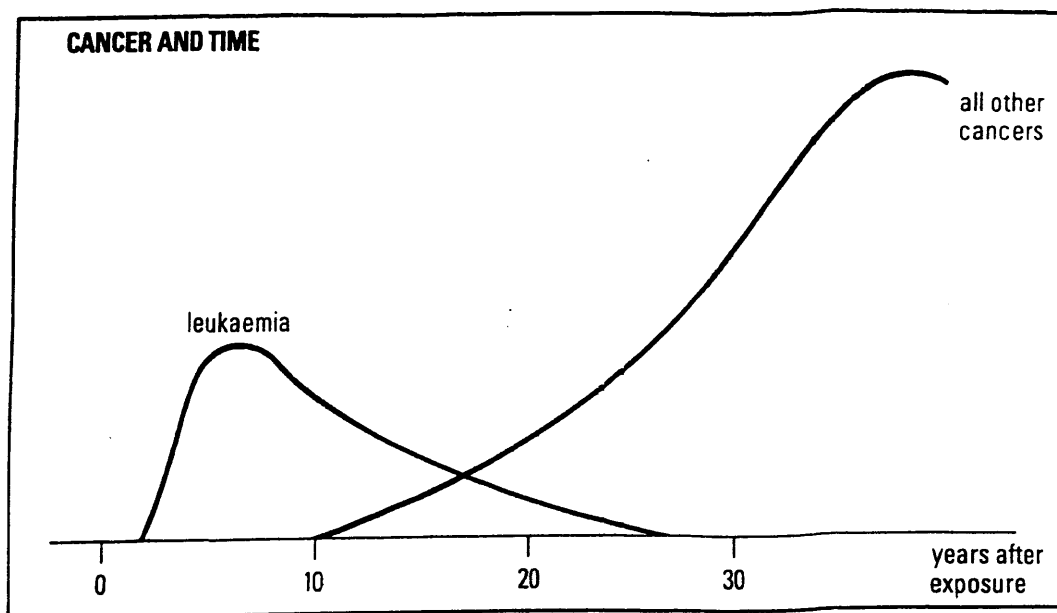
Curva di comparsa della leucemia e dei tumori solidi (Linfomi, Carcinomi, Sarcomi, Gliomi, Melanomi) in funzione del tempo dopo esposizione singola ad un Evento sufficiente per induzione di tumore, vale a dire un'Aberrazione cromosomica, cromatidica o sub-cromatidica, indotta da:

- 1) Radiazioni ionizzanti
- 2) Sostanze chimiche tossiche
- 3) Ibridazione da Retro-virus naturali (AIDS) o Retro-virus transgenici (artificiali, vedi OGM).

Riguardo al RNA MESSAGGERO utilizzato per alcuni tipi di vaccini anti-COVID-19, di cui si è ipotizzato o sospettato un analogo meccanismo d'azione, pur ritenendo tale tesi ancora priva di Validità scientifica, NON essendosi ancora verificati casi di Leucemia, di Linfoma o di Cancri ad esso riconducibili, riteniamo **COMUNQUE** che tale Evento dovrebbe presentare uno schema di comparsa simile a quello finora noto dopo l'esposizione alle Radiazioni Ionizzanti, e quindi con Picco leucemico a 5-6 anni dopo la vaccinazione, similmente a quanto riportato in figura per le Radiazioni Ionizzanti, e approssimabile, nel caso delle vaccinazioni anti-COVID19, al 2025.

Viceversa, i Cancri dovrebbero insorgere soltanto dopo il 2030, con successivo e progressivo incremento nel 2040, 2050 e 2060...Si ritengono pertanto utili futuri Studi di analisi prospettici a lungo termine nella popolazione italiana sottoposta a vaccinazione con RNA MESSAGGERO.

Curva di comparsa della leucemia e dei tumori solidi in funzione del tempo, dopo esposizione singola ad un evento sufficiente per induzione di tumore.



da:

Radiation: doses, effects, risks, United Nations Scientific Environment Programme, pp 54, December 1985.

Le Aberrazioni cromosomiche del DNA quale unico mezzo sicuro per la diagnosi “provata” di una vera Leucemia e/o di un vero Linfoma (Hodgkin - NON Hodgkin)

Molti farmaci possono erroneamente dare quadri ematologici simili alla Leucemia Linfatica o a quella Mieloide, al Linfoma di Hodgkin o al Linfoma Non Hodgkin.

Ma anche la stessa risposta immunitaria del paziente contro germi o virus (es: Mononucleosi infettiva) può erroneamente condurre alla diagnosi di tumore.

Si ritiene pertanto utile sottolineare l'importanza di condurre precisi esami diagnostici mirati allo studio del DNA delle cellule, allo scopo di escludere diagnosi errate.

In particolare, si ritiene utile e necessario dimostrare sempre la presenza di un'Aberrazione cromosomica, ogni qualvolta vi sia la necessità di diagnosticare una Leucemia o un Linfoma.

Ciò che segue, è parzialmente tratto e modificato da Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148).

Già nel 1960 venne identificato il cromosoma Philadelphia, presente nelle leucemie mieloidi croniche (Nowell: *a minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia*, Science 1960, No. 132 pp: 1497), e nel 1972 venne scoperto che oltre l'80% dei casi di linfomi di Burkitt presentavano una ben precisa aberrazione cromosomica (Manolov G: *Marker band in one chromosome 14 from Burkitt's lymphomas*, Nature, 1972, No. 237, pp: 33-34).

Le più importanti Aberrazioni Cromosomiche sono la traslocazione del DNA, la delezione del DNA, e l'inversione del DNA (⁴).

Per **Traslocazione** del DNA si intende: “*una rottura in almeno due Cromosomi, con scambio di materiale genetico*”. In una traslocazione reciproca fra 2 catene di DNA non c'è una evidente perdita di materiale cromosomico. Le alterazioni sono indicate con la lettera “t”. I Cromosomi coinvolti sono annotati nel primo set di parentesi (per convenzione il Cromosoma con il numero più basso è indicato per primo).

Per **Inversione** del DNA si intende: “*il risultato di una doppia rottura nello stesso Cromosoma con rotazione del segmento interposto*”.

Per **Delezione** del DNA si intende: “*perdita di un segmento di Cromosoma come risultato di una singola rottura (delezione terminale), o di due rotture con perdita del frammento interposto (delezione interstiziale)*”.

Le analisi citogenetiche sono effettuabili solo su campioni cellulari vivi (⁴).

Per questo è estremamente importante che il campione sia trasportato al laboratorio di analisi nel più breve tempo possibile.

Come ben evidenziato da Del Mistro in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*”, in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148), nel caso di leucemia, il campione dev’essere ottenuto mediante aspirazione di midollo osseo e analizzato immediatamente, nella cosiddetta “preparazione diretta”, evitando assolutamente di metterle invece in coltura tardiva dove, non infrequentemente, le cellule con alterazioni cromosomiche, cioè le cellule tumorali, possono presentare uno svantaggio di crescita, uno svantaggio che può comportare dei risultati falsi negativi (cioè si ritiene erroneamente che NON vi siano cellule con aberrazioni cromosomiche, cioè cellule tumorali).

Se i pazienti sospettati di essere affetti da leucemia, hanno una conta di globuli bianchi maggiore di 10.000 globuli per millimetro cubo di sangue, e con più del 10% di cellule atipiche (cioè con superficie di membrana cellulare “anomala”, e quindi dubbia per possibile quadro di neoplasia), può essere utilizzato il normale prelievo di sangue venoso, anziché ricorrere al dolorosissimo sistema di aspirazione del midollo osseo.

Nel caso di linfoma, invece, le cellule neoplastiche possono essere ottenute da un linfonodo sospetto, o dalla stessa massa linfonodale “anomala”.

Se esiste in almeno due cellule lo stesso riarrangiamento strutturale (traslocazioni, inversioni o delezioni), allora la condizione è considerata diagnostica di un clone anormale, vale a dire di un tumore maligno (⁴).

Di queste tre alterazioni cromosomiche, due (traslocazioni e inversioni) possono essere raggruppate insieme in quanto per entrambe si verifica rottura e riposizionamento di DNA (⁴).

I Cromosomi umani sono 46 nelle cellule somatiche: 22 paia di Cromosomi autosomi (identificati con un numero progressivo, da 1 a 22) e due Cromosomi sessuali (identificati come X e Y).

Ogni Cromosoma ha un braccio corto (designato come “p”), un braccio lungo (designato come “q”) e una regione centrale (Centromero).

Significato dei simboli usati nella nomenclatura cito-genetica delle Aberrazioni Cromosomiche

(parzialmente tratto e modificato da Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148)

Numeri arabi (es: 1....2.... 14...18....23) : indica il tipo di Cromosoma coinvolto.

p : braccio corto del Cromosoma

q : braccio lungo del Cromosoma

segno +: se scritto prima del Cromosoma, indica l’acquisizione di un intero Cromosoma (es.: 18); se scritto dopo il Cromosoma, indica acquisizione di parte del Cromosoma (es.: 14q+ aggiunta di materiale al braccio lungo del Cromosoma 14).

Segno - : se scritto prima del Cromosoma, indica la perdita di un intero Cromosoma (es.: -7); se scritto dopo il Cromosoma, indica perdita di parte del Cromosoma (es.. 5q- perdita di parte del braccio lungo del Cromosoma 5).

“t” : traslocazione

“del” : delezione

“inv” : inversione

In questi esami, se condotti su cellule neoplastiche, si osserveranno anche la “Aneuploidia”, la “Pseudodiploia” e la “Anormalità ricorrente”.

Per “Aneuploidia” si intende dire che è presente un numero anormale di Cromosomi, dovuto ad acquisizioni di Cromosomi in più, o, viceversa, a perdita di Cromosomi

Per “Pseudodiploia” si intende la presenza di un numero diploide di Cromosomi, accompagnato da anormalità cromosomiche strutturali.

Per “Anormalità Ricorrente” si intende la presenza di una anormalità numerica dei Cromosomi o strutturale di essi, osservata in più pazienti affetti dalla stessa neoplasia ematologia (linfoma o leucemia).

Queste anormalità sono caratteristiche e/o diagnostiche di precisi e distinti sottotipi di leucemia e di linfoma.

Le “Anormalità Ricorrenti” rappresentano mutazioni genetiche che sono coinvolte nella patogenesi delle corrispondenti forme neoplastiche, e molte di esse hanno preciso significato prognostico sul decorso clinico della neoplasia (⁴).

In sintesi, l’osservazione di almeno due cellule con lo stesso tipo di riarrangiamento strutturale (traslocazioni o delezioni) o con l’acquisizione dello stesso cromosoma, o con la formazione di tre cellule ipo-diploidi per la perdita dello stesso cromosoma, è considerata osservazione diagnostica positiva per la presenza documentata di un clone “anormale” (⁴).

La traslocazione e l’inversione cromosomica sono due distinte alterazioni cromosomiche, ma possono essere raggruppate insieme in quanto per entrambe si verifica la rottura del DNA e il suo successivo riposizionamento nel nuovo cariotipo (DNA) che si è venuto a formare, sia pure in forma aberrante (⁴).

Aberrazioni Cromosomiche più frequenti presenti nella Leucemia e nel Linfoma

(parzialmente tratto e modificato da Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148)

1. Leucemia Mieloide Cronica:

Riarrangiamento t(9;22) (q34;q11); frequenza : 95% dei casi

Nowell: *a minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia*, Science 1960, No. 132 pp: 1497;

2. Linfomi Non Hodgkin tipo B:

Riarrangiamento (t(8;14) (q24;q32); frequenza: 75-85% (linfoma di Burkitt)

Manolov G: *Marker band in one chromosome 14 from Burkitt’s lymphomas*, Nature, 1972, No. 237, pp: 33-34;

Taub R.: *Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmocytoma cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982, No. 79, pp.: 7837-7841;

3. Linfomi Non Hodgkin tipo B:

Riarrangiamento (t(2;8) (p12;q24); frequenza: 5% (linfoma di Burkitt)

Croce CM.: *Molecular genetics of human B-cell neoplasia*, Adv Immunol. 1986, No. 38, pp: 245;

Rappold G.A.: *C-myc and immunoglobulin kappa light chain constant genes are on the 8q+ chromosome of three Burkitt lymphoma lines with t(2;8) translocations*, EMBO J. 1984, No. 3, pp: 2951-2955 ;

4. Linfomi Non Hodgkin tipo B :

Riarrangiamento (t(8;22) (q24;q11); frequenza: 15% (linfoma di Burkitt)

Croce CM.: *Molecular genetics of human B-cell neoplasia*, Adv Immunol. 1986, No. 38, pp: 245

5. Linfomi Non Hodgkin tipo B:

Riarrangiamento (t(14;18) (q32;q21); frequenza: 80% (linfoma a piccole cellule non clivate)

Rowley JD: *Identification of the constant chromosomal regions involved in human hematologic malignant disease*, Science 1982, No. 216, pp: 749-751; Tsujimoto Y.: *Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma*, Science 1985, No. 228, pp: 1440-1443;

6. Linfomi Non Hodgkin tipo B:

Riarrangiamento (t(11;14) (q13;q32); frequenza: 30% (linfoma a cellule mantellari)

Raffeld M.: *bcl-1, t(11;14), and mantle cell-derived lymphomas*, Blood 1991, No. 78, pp.: 259-26

7. Linfomi Non Hodgkin tipo T:

Riarrangiamento (t(10;14) (q24;q11); frequenza: 5-10%

Kagan J: *alpha chain locus of the T-cell antigen receptor is involved in the t(10;14) chromosome traslocation of T-cell acute lymphocytic leukaemia*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, No. 84, pp.: 4543-4546 ;

Zutter M.: *The t(10;14) (q24;q11) of T-cell acute lymphoblastic leukaemia juxtaposes the delta T cell receptor with tcl-3, a conserved and activated locus at 10q24*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990; 87, PP.: 3161-3165;

8. Linfomi Non Hodgkin tipo T:

Riarrangiamento (t(2;5) (p23;q35); frequenza: 40-50% (linfoma a grandi cellule anaplastiche)

Morris SW: *Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in NON-Hodgkin's lymphoma*, Science 1994, No. 263, pp: 1281-1284;

9. Linfomi Non Hodgkin tipo T:

Riarrangiamento (t(8;14) (q24;q11)

McKeithan: *Molecular cloning of the breakpoint junction of a human chromosomal 8;14 traslocation involving the T-cell receptor alpha chain gene and sequences on the 3' side of myc*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, No. 83, pp: 6636-6640;

10. Leucemia linfatica cronica tipo B cellulare:

Riarrangiamento (t(11;14) (q13;q32); frequenza: 10-15%

Julisson G. *Chromosomal aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: Pathogenetic and clinical implications*, Cancer Genet. Cytogenet., 1990, No. 45, pp.: 143-160

11. Leucemia linfatica cronica tipo B cellulare:

Riarrangiamento (t(14;19) (q32;q13);

McKeithan (BIS): *Cloning of the chromosome translocation breakpoint junction of the t(14;19) in chronic lymphocytic leukaemia*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, No. 84, pp: 9257-9260

12. Leucemia linfatica cronica tipo B cellulare:

Riarrangiamento (t(2;14) (p13;q32);

Julisson G. *Chromosomal aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: Pathogenetic and clinical implications*, Cancer Genet. Cytogenet., 1990, No. 45, pp.: 143-160

13. Leucemia linfatica cronica tipo T cellulare:

Riarrangiamento (t(8;14) (q24;q11);

Erikson J.: *Deregulation of c-myc by translocation of the alpha-locus of the T-cell receptor in T-cell leukemias*, Science, 1986, No. 232, pp: 884-886

14. Leucemia linfatica cronica tipo T cellulare:

Riarrangiamento (inv(14) (q11;q32);

Denny CT: *A chromosome 14 inversion in a T-cell lymphoma is caused by site specific recombination between immuno-globulin and T-cell receptor loci*, Nature 1986, No. 320, pp.: 549;

15. Mieloma Multiplo

Riarrangiamento (t(11;14) (q13;q32);

Van den Berghe: *High incidence of chromosome abnormalities in IgG3 myeloma*, Cancer Genet Cytogenet. 1984, No. 11, pp: 381.387

16. Leucemia a cellule T dell'Adulto:

Riarrangiamento (t(14;14) (q11;q32);

Sadamori : *Abnormalities of chromosome 14 at band 14q11 in Japanese patients with adult T-cell leukaemia*, Cancer Genet. Cytogenet., 1985, No. 17, pp: 279-282

17. Leucemia a cellule T dell'Adulto:

Riarrangiamento (inv(14) (q11;q32);

Sadamori (BIS): *Cytogenetic implication in adult T-cell leukaemia. A hypothesis of leukemogenesis*, Cancer Genet Cytogenet., 1991, No. 51, pp: 131-136

18. Linfomi di Hodgkin:

Riarrangiamento (t(2;5) (p23;q35);

Orscheschet K.: *Large-cell anaplastic lymphoma-specific translocation (t[2;5][p23;q35] in Hodgkin disease: indication of a common pathogenesis ?* Lancet 1995, No. 345, pp: 87-90

Le Aberrazioni cromosomiche *numeriche*

(parzialmente tratto e modificato da Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148)

Oltre alle traslocazioni cromosomiche comuni ricorrenti (Traslocazioni e Inversioni) viste sopra, e presenti in varie percentuali in specifici tipi di linfomi o leucemie, sono state descritte altre aberrazioni ricorrenti, fra cui quelle *numeriche* ⁽⁴⁾.

In queste ultime, la Trisomia 7 e la Trisomia 12, sono state osservate in più del 10% dei linfomi con alterazioni cromosomiche, analizzati consecutivamente in una singola struttura ^(4,5).

In quello Studio, comprendente 278 casi clinici di linfoma, con alterazioni cromosomiche su 434 soggetti analizzati, il 3-10% dei casi mostravano altre alterazioni numeriche, quali Trisomia 3, Trisomia 5, Trisomia 6, Trisomia 9, Trisomia 11, Trisomia 15, Trisomia 17, Trisomia 18, Trisomia 21, Monosomia Y.

Una analisi dettagliata delle varie forme di aberrazioni genetiche osservate ha messo anche in luce la presenza di aberrazioni cromosomiche *coincidenti*.

Ad esempio, la Trisomia 7 è stata osservata nel 17% dei 132 campioni presi aventi una delle traslocazioni comuni ricorrenti, e solo nel 7,5% di 146 campioni senza traslocazioni; in particolare la traslocazione a cui la Trisomia 7 si associa più frequentemente è la t(14;18) ^(4,5).

Per quanto riguarda l'associazione con specifici sottotipi istologici, più autori hanno descritto l'associazione della Trisomia 12 con i linfomi diffusi a grandi cellule ⁽⁴⁾.

Molti tumori maligni acquisiscono poi, nel tempo, caratteristiche più aggressive e un comportamento più maligno. I fenomeni caratteristici di progressione tumorale maligna sono rappresentati dalle metastasi, dalle variazioni del tasso di crescita e dall'acquisizione di resistenza alla Chemio-Terapia (es.: pompa glicoproteica di membrana P da 170 kilodalton). ⁽²¹⁻²⁶⁾

Già Nowell, nel 1976, aveva indicato che gli eventi della progressione tumorale sono accompagnati dalla comparsa sequenziale di specifici scambi genetici e citogenetici fra porzioni diverse di diversi cromosomi (Nowell PC: *The clonal evolution of tumor cell populations*, Science, 1976, N. 194, pp: 23).

Una prima conferma a queste indicazioni è poi venuta dagli studi citogenetici in corso di leucemia mieloide cronica.

Le fasi precoci di questo particolare tipo di leucemia sono caratterizzate da una popolazione di malati portatori di una singola alterazione cromosomica: la traslocazione t(9;22) che produce il cromosoma Philadelphia.

Quando essa progredisce nella fase blastica, si possono allora sviluppare alterazioni cariotipiche aggiuntive, come un secondo tipo di cromosoma Philadelphia, una Trisomia 8, o un Iso-cromosoma per il braccio lungo del cromosoma 17 (^{4,7}).

Anche nei linfomi B-cellulari la progressione clinica è associata a variazioni citogenetiche sequenziali (⁴).

La traslocazione t(14;18) che coinvolge il gene bcl-2 si verifica nella maggioranza dei linfomi follicolari a basso grado.

La progressione ad uno stadio più aggressivo avviene generalmente ad opera di un subclone le cui cellule contengono anche la traslocazione t(8;14) o un cromosoma 17q+.

In entrambi gli eventi c'è il coinvolgimento del gene *c-myc* (^{4,8,9}).

Anche la trisomia 7 e una delezione del 6q sono state dimostrate accompagnare il 30-60% dei linfomi ad intermedio ed alto grado di malignità portatori di traslocazione t(14;18); la Trisomia 7 è meno comune nei tumori a basso grado (^{4,10}) (Armitage JO.: *Correlation of cytogenetic abnormalities with histologic appearance in NON-Hodgkin's lymphomas bearing t(14;18) (q32;q21)*, J. Natl.Cancer Inst., 1988, No. 80, pp: 576-580) ed è stata dimostrata come patologia associata alla trasformazione neoplastica da linfomi NON-Hodgkin a basso grado di malignità a Linfomi NON Hodgkin ad alto grado di malignità (^{4,11}).

Aberrazioni cromosomiche dei Cancri

(parzialmente tratto e modificato da Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148)

Anche i Cancri hanno dimostrato di essere caratterizzati da progressiva e peggiorativa somministrazione di Aberrazioni Cromosomiche (^{12,13,27}):

Meloni A.: *Trisomy 10 in Renal Cell Carcinoma*, Cancer Genet. Cytogenet., 1991, No. 51, pp: 137-138;

Nuove indagini di laboratorio per lo studio delle Aberrazioni Cromosomiche

(parzialmente tratto e modificato da Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148)

Le analisi citogenetiche convenzionali talvolta non riescono a fornire una informazione completa sulle alterazioni cromosomiche, o perché il numero delle metafasi è insufficiente, o perché la morfologia dei cromosomi è insoddisfacente (4).

Inoltre, poiché le analisi citogenetiche sono effettuate solo su cellule in divisione, vengono automaticamente escluse dall'analisi le cellule che rimangono in interfase (es.: cellule completamente differenziate o con un basso indice mitotico).

Negli anni Novanta sono state sviluppate nuove metodiche molecolari che permettono di superare in parte i limiti della citogenetica convenzionale (4).

Una delle metodiche più promettenti è la *Ibridizzazione In Situ a Fluorescenza* (FISH), che utilizza sonde DNA cromosoma-specifiche non radioattive e permette l'analisi di cellule sia in interfase che in metafase (4, 17) (Chen Z: *Application of Fluorescence In Situ Hybridization in haematological disorders*, Cancer Genet Cytogenet, 1992, No. 63, pp: 62-69).

Mediante la FISH è possibile analizzare rapidamente un elevato numero di cellule, e non è necessario effettuare la coltura cellulare in vitro.

Le applicazioni cliniche possono essere raggruppate in cinque aree principali:

- 1) identificazione di cromosomi marker;
- 2) identificazione di Trisomie;
- 3) valutazione del significato (clonalità o meno) di una Trisomia osservata in una singola cellula con metodica convenzionale;
- 4) monitoraggio post-trapianto di midollo osseo per valutare l'attecchimento delle cellule midollari del donatore;
- 5) rivelazione di malattia residua dopo remissione clinica, nei casi per i quali è disponibile una analisi citogenetica iniziale che consente di usare delle sonde “personalizzate” (4, 18-20).

Paddighe PJ.: *Interphase cytogenetics of haematological cancer: comparison of classified karyotyping and in situ hybridization using a panel of eleven chromosome-specific DNA probes*, Cancer Res., 1991, No.51, pp: 1959-1967

Anastasi J.: *Interphase cytogenetic analysis detects minimal residual disease in a case of acute lymphoblastic leukaemia and resolves the question of origin of relapse after allogenic bone marrow transplantation*, Blood, 1991, No. 77, pp: 1087-1091

Limiti e ruoli della Citogenetica per lo studio delle Aberrazioni Cromosomiche

(parzialmente tratto e modificato da Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148)

L’analisi cariotipica convenzionale può risultare tecnicamente inadeguata in una elevata proporzione dei casi; i parametri che maggiormente influenzano il tasso di insuccessi sono da un lato legati alle fasi di processazione (ad esempio, un ritardo nel trasporto del campione al laboratorio di citogenetica può elevare il tasso di insuccessi fino al 50%), e dall’altro all’indice mitotico dei campioni (ad esempio, il tasso è del 12,5% nei linfomi a basso grado di malignità, e del 13,2% in quelli ad alto grado di malignità, come descritto nella casistica di Offit) ^(4,5).

In realtà anche in Centri con buona esperienza in queste metodiche, un Cariotipo soddisfacente viene ottenuto approssimativamente nell’80% dei casi ⁽⁵⁾.

Gli insuccessi sono dovuti principalmente al limitato numero di metafasi analizzabile in ogni caso ⁽⁴⁾.

Come visto precedentemente, la FISH consente di analizzare un elevato numero di cellule, sia in metafase che in interfase, e questo fornisce un quadro più rappresentativo della massa tumorale.

Tuttavia, poiché solo poche anomalie cromosomiche possono essere studiate simultaneamente nella stessa cellula, la FISH deve attualmente essere considerata una metodica complementare e non sostitutiva alla citogenetica convenzionale ⁽⁴⁾.

L’analisi citogenetica costituisce un importante strumento per la diagnosi e la classificazione delle neoplasie ematologiche.

Il riscontro di una anomalia cromosomica acquisita conferma la diagnosi di neoplasia, escludendo la diagnosi di iperplasia reattiva, e fornisce una giustificazione sufficiente per l’istituzione di un trattamento antineoplastico ⁽⁴⁾.

Specifiche anomalie cromosomiche identificano specifici sottogruppi di linfomi; la scomparsa di una alterazione (cromosomica) presente alla diagnosi è un parametro importante per la definizione di remissione completa post-trattamento, mentre la sua ricomparsa invariabilmente indica ricaduta.

Parzialmente TRATTO da: Del Mistro A. in “*Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative*” in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148

Bibliografia essenziale

- 4) Del Mistro A. in "Aspetti metodologici ed applicativi della citogenetica nelle lesioni linfoproliferative" in: Savagno L: *I Linfomi Non Hodgkin*, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova, 1996, pp.141-148
- 5) Offit K: *Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma : correlations between recurrent aberrations, histology, and exposure to cytotoxic treatment*, Genes Chromosom Cancer , 1991, 3, pp: 189-201
- 6) Nowell PC: *The clonal evolution of tumor cell populations*, Science, 1976, N. 194, pp: 23
- 7) Rowley JD: *Ph-positive leucemia, includine chronic myelogenous leucemia*, Clin. Haematol., 1980, 9, pp: 85-86
- 8) Gauwerky CE.: *Pre B cell leucemia with a t(8;14) and t(14;18) translocation is preceded by follicular lymphoma*, Oncogene, 1988, No.2, pp: 431-435
- 9) Gauwerky CE.: *Activation of c-myc in a masked t(8;17) traslocation results in an aggressive B-cell leukaemia*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, No. 85, p: 8867-8871
- 10) Armitage JO.: *Correlation of cytogenetic abnormalities with histologic appearance in NON-Hodgkin's lymphomas bearing t(14;18) (q32;q21)*, J. Natl.Cancer Inst., 1988, No. 80, pp: 576-580
- 11) Levine EG.: *Sequential karyotypes in NON-Hodgkin's lymphoma: their nature and significance*, Genes Chromosom Cancer, 1990, No. 1, pp: 270-280
- 12) Wolman S.R.: *Cytogenetic, flow cytometric and ultrastructural studies of 29 nonfamilial renal cell carcinomas*, Cancer Research, 1988, No. 48, pp.: 2890-2897
- 13) Soloman E.: *Colorectal cancer genes*, Science, 1990, No. 342, pp: 412-414
- 14) Bloomfield CD.: *Non-random chromosome abnormalities in lymphoma*, Cancer Research, 1983, No. 43, pp: 2975-2984
- 15) Berger R.: *Cytogenetic studies on ANLL in relapse*, Cancer Genet. Cytogenet, 1988, No. 34, pp: 11-19
- 16) Offit K.: *Cytogrenetic analysis of chimerism and leukaemia relapse in chronic myelogenous leukaemia patients after T cell depleted bone marrow transplation*, Blood, 1990, No. 75, pp: 1346-1355
- 17) Chen Z: *Application of Fluorescence In Situ Hybridization in haematological disorders*, Cancer Genet Cytogenet, 1992, No. 63, pp: 62-69
- 18) Paddighe PJ.: *Interphase cytogenetics of haematological cancer: comparison of classified karyotyping and in situ hybridization using a panel of eleven chromosome-specific DNA probes*, Cancer Res., 1991, No.51, pp: 1959-1967
- 19) Anastasi J.: *Interphase cytogenetic analysis detects minimal residual disease in a case of acute lymphoblastic leukaemia and resolves the question of origin of relapse after allogenic bone marrow transplation*, Blood, 1991, No. 77, pp: 1087-1091
- 20) Sahlin P.: *Detection of hidden structural rearrangements by FISH in leomorphic adenomas*, Genes Chromosom Cancer, 1995, No. 12, pp: 81-86
- 21) *Progressi nella ricerca sul cancro, Le Scienze, 1989*

- 22) Burt R.K.: *Polichemioresistenza da glicoproteina P*, Minuti, ottobre 1990, pp.: 37-46
- 23) Juranka PF.: *P-glycoprotein: multidrug-resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins*, FASEB Journal, No. 3, pp: 2583, 1989
- 24) Endicott JA.: *The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance*, Ann. Rev. Biochem., No. 58, pp. 137, 1989
- 25) Kessel D.: *Resistance to antineoplastic Drugs*, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1989
- 26) Ozols RF.: *Drug Resistance in Cancer Therapy*, Kluwer Academic, Norwell, Mass, 1989
- 27) Meloni A.: *Trisomy 10 in Renal Cell Carcinoma*, Cancer Genet. Cytogenet., 1991, No. 51, pp: 137-138
- 28) Naasami I: *Blocking telomerase by dietary polyphenols is a major mechanism for limiting the growth of human cancer cells in vitro and in vivo*, Cancer Res., 2003, No.63, pp.: 824-830

Biografia dell'Autore

Giuseppe Nacci nasce a Trieste nel 1964. Laureatosi in Medicina e Chirurgia a Trieste nel 1991, si specializza successivamente in Medicina Nucleare presso l'Università di Milano. Nel 2000 pubblica il libro *“La Terapia dei Tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare”*, in vista di un possibile impiego dell'isotopo radioattivo in Adroterapia, e di cui ottiene il Brevetto di produzione per la molecola Gadolinio 159-Biotina (No. 01313103).

Ma la Vita è mutevole nei suoi accadimenti, e nel 2001 vicende improvvise e drammatiche lo costringono a rivedere completamente le proprie cognizioni di MEDICINA, portandolo su un nuovo e diverso percorso, che lo obbliga a dieci lunghi anni di studio nel campo della BOTANICA, e più precisamente nell'impiego delle Piante Medicinali FRESCHE per indurre l'Apoptosi nelle cellule umane tumorali maligne, caratterizzate, come noto, da Aberrazioni cromosomiche (mutazioni genetiche).

Nel 2009/2010, presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Siena, consegue il Master di Secondo Livello in Fitoterapia con la TESI in ambito oncologico *“Dodici Casi Clinici di Terapia Metabolica”* (www.pieronuciari.it/wp/nacci/).

L'esperienza medica sul campo, presso un piccolo ambulatorio privato di Trieste, benchè arricchita nel 2007 dalla pubblicazione del libro *“Diventa Medico di Te Stesso”* della “Editoriale Programma” di Treviso, si conclude nell'Aprile del 2011, quando il dott. Giuseppe Nacci cessa di prendere in cura pazienti, a seguito dell'entrata in vigore, dal primo Maggio 2011, delle nuove leggi dell'Unione Europea che proibiscono, da allora, proprio l'uso terapeutico delle Piante Medicinali FRESCHE.

Rimangono così due libri di questa lunga e sofferta esperienza “sul campo”: *“Guariti dal Cancro senza Chemio: 23 casi clinici documentati di guarigione”* e *“Cancer Therapy: 23 Clinical Cases of Malignant Tumours cured without Chemo-Therapy”*, entrambi pubblicati dalla “Editoriale Programma” di Treviso, accanto ad un libro sulla minaccia rappresentata in tutto il mondo dalle centrali nucleari (*“Centrali nucleari: Chernobyl, Krsko, Fukushima. Conoscere il passato per preservare il futuro”*), e un libro sul diabete (*“Come affrontare il Diabete”*), anche questi pubblicati presso la “Editoriale Programma” di Treviso.

Dal 2013 riprende i suoi vecchi studi di Geologia, di Astronomia e di Greco antico, che aveva trascurato dopo i tempi del Liceo e dell'Università, affrontando così il grande mistero dell'ATLANTIDE, analizzato dal punto di vista scientifico.

Di esso è uscito nel 2018, sempre presso la “Editoriale Programma” di Treviso, il primo dei cinque libri previsti sull’argomento: “*L’Ultima Guerra di Atlantide, Vol. Primo: il Mondo Perduto*”, 364 pagg.

Nel Maggio 2020 ha pubblicato il libro *Primo Maggio 2011, la lunga Notte* (90 pagine), scaricabile gratuitamente da INTERNET (www.pieronuciari.it/wp/nacci/), anche in versione inglese (*First May 2011, the long Night*).

Altri siti in merito al libro *Primo Maggio 2011, la lunga Notte* (90 pagine), scaricabile gratuitamente da INTERNET:

<http://www.docplayer.it/195054187-Primo-maggio-2011-la-lunga-notte.html>

www.docplayer.it/195054187-Primo-maggio-2011-la-lunga-notte.html

<http://docplayer.it/195054187-Primo-maggio-2011-la-lunga-notte.html>

Il 3 Gennaio 2021, a seguito di ripetute scosse sismiche a Petrenja, vicino Zagabria, pubblica sul Sito INTERNET “Ambiente Bio” un breve documento in lingua italiana sulla minaccia rappresentata dalla centrale nucleare slovena di Krsko, con ALLEGATO testo in ENGLISH *Threat of nuclear power Station of Krsko*, del 2008, di 132 pagine, completo di immagini e mappe a colori.

Nel Febbraio 2021 pubblica in INTERNET il Libello di 28 pagine “*Il Segreto di Venezia*”, e un secondo Libello, di 12 pagine, “*La Legge dei Rommunes*”.

Nel Maggio 2021 ha pubblicato in PDF, liberamente scaricabile da diversi Siti INTERNET, il libro in ENGLISH “*Nacci 2021 Threat of Krsko*”, di 150 pagine, ampliato in diverse sue parti rispetto alla precedente versione del 2008, in particolare riguardo ai danni genetici di Chernobyl.

Nel Febbraio/Luglio 2021 pubblica in INTERNET il libro in Italiano “*Fisica Eretica. Flusso Catalizzatore al Deuterio-Palladio sotto Campo Magnetico Pulsato*”, di 388 pagine (www.pieronuciari.it/wp/nacci/).

Il 15 Giugno 2021 pubblica sul *Corriere di San Severo* un breve documento tecnico-scientifico di 12 pagine intitolato “*FUKUSHIMA 2021. RISCHIO PIKA-DON*”, in seguito ripreso anche da altri Siti INTERNET

<http://www.corrieredisansevero.it/2021/06/15/fukushima-2021-rischio-pika-don-di-giuseppe-nacci-di-trieste/>
<http://www.radical-bio.com/geopolitica/fukushima-2021-rischio-pika-don/>

www.pieronuciari.it/wp/nacci/

Il 5 Luglio 2021 pubblica sul *Corriere di San Severo* un breve documento tecnico-scientifico di 22 pagine intitolato “Contatto Cosmico” che fa riferimento all’ipotesi che Giove e Saturno siano due piccole stelle nate dodici mila anni fa, a seguito di un catastrofico Evento che colpì il nostro Sistema Solare, “scorticando” Marte.

<http://www.corrieredisansevero.it/2021/07/05/contatto-cosmico-di-giuseppe-nacci-di-trieste/>

www.pieronuciari.it/wp/nacci/

Sempre nel Luglio 2021 pubblica su diversi Siti INTERNET un breve testo sullo spaventoso Eccidio commesso dalle monarchie di Spagna, Francia e Inghilterra sulle popolazioni ispanico-francesi, anglo-sassoni e tedesco-olandesi di Cuba, Martinica, Hispaniola, Giamaica, Portorico, Tortuga e Santo Domingo, avvenuto nel 1701, e dell’enigmatica figura di Francois de Lafebrieau, meglio noto come Oliver Alexandre Exquemelin, che si ritiene caduto eroicamente contro le flotte riunite della Spagna di Re Carlo II, della Francia di Re Luigi XIV e dell’Inghilterra di Re Giorgio I, nella grande battaglia navale che pose fine, “de facto”, alla libera Repubblica di Cuba.

Il progetto di una Repubblica Comunista nelle Antille fu il grande sogno del prete italiano Caraccioli che, con il corsaro francese Misson, aveva l’abitudine di liberare dalla schiavitù tutti gli Africani che venivano trovati sulle navi negriere, spesso inglesi, portoghesi o spagnole.

Caraccioli e Misson furono i fondatori della libera Repubblica di “Libertalia”, in Madagascar. Ma la supremazia della flotta reale inglese stava ormai per porre fine alla “Fratellanza della Costa”: nel 1694 Caraccioli, che aveva già perduto una gamba nel corso di un precedente scontro navale, morì a seguito delle ferite riportate su una nave portoghese.

Nel 1695, una spedizione navale anglo-spagnola condotta contro i “Boucaniers” di lingua francese che avevano creato una loro “Repubblica” ad Hispaniola, con un proprio “Governatore”, il corsaro Laurens de Graaf, si risolse in un eccidio, con la diaspora forzata dei “Bregantes” francesi da Hispaniola, ed obbligandoli a trovare rifugio in Louisiana e Alabama.

Il 25 luglio 2021, il Dott. Nacci ha presentato la seguente Lettera aperta al Partito Comunista Italiano:

Dodici Punti per un accordo di Programma da condividere con i Compagni e le Compagne

Punto uno. Uscita dell'Italia dalla NATO. Adottare una Politica neutrale sul modello svedese.

Punto due. Uscita dell'Italia dall'Unione Europea e restituzione alla Banca d'Italia del suo Oro.

Punto tre. Uscita dell'Italia dall'Euro. Nuova moneta dell'Italia legata all'Oro della Banca d'Italia.

Punto quattro. Intesa con gli Stati Uniti d'America per la messa al bando degli OGM (*).

Punto cinque. Intesa con gli Stati Uniti d'America per la messa al bando della Chemio-Terapia (**).

Punto sei. Intesa con gli Stati Uniti d'America per la messa al bando dei Grassi Idrogenati (***)

Punto sette. Nazionalizzazione delle Banche in tutto il mondo. Fine del mercato borsistico.

Punto otto. Nazionalizzazione degli Ospedali, e passaggio dalle ASL alle vecchie USL.

Punto nove. Se una Fabbrica licenzia senza motivo i suoi operai, nazionalizzazione della Fabbrica.

Punto dieci. Difesa ad oltranza dell'Agricoltura italiana, primo Patrimonio nazionale.

Punto undici. Informare i Compagni sull'uso della febbre come fattore anti-COVID 19 (****).

Punto dodici. Informare i Compagni sull'uso della Vitamina C per provocare la febbre (****).

(*) Vedi CONGRESSO SANA Bologna, *Mille Piante per guarire dal Cancro senza Chemio* 2011 e *Thousand Plants against Cancer without Chemo-Therapy* May 2010, del 13 settembre 2008, con Relazione (ENGLISH, ITALIANO, ESPANOL, DEUTSCH) su "La minaccia OGM", esposta in 8 Punti.

Convegno SANA - Bologna 2008, 13 settembre: Dott. Giuseppe Nacci "La minaccia OGM (Organismi Geneticamente Modificati) sui modelli alimentari di accompagnamento alla terapia immunitaria e disintossicante"

SANA Congresso (Bologna) 13 - Septiembre 2008: Doctor Giuseppe Nacci "*La amenaza OGM (Organismos Modificados Genéticamente) en los modelos alimenticios de acompañamiento a la terapia inmunitaria y desintoxicante*"

SANA Kongress - 13. September 2008 in Bologna: Dr. Giuseppe Nacci "*Die GVO-Bedrohung (Genetisch Veränderte Organismen) für begleitende Ernährungsmodelle zur Immun-therapie und Entgiftungs-therapie*"

SANA Conference - Bologna 2008, 13th September Dr. Giuseppe Nacci: "*The Threat of GMOs (Genetically Modified Organisms) on alimentary models accompanying the immune- therapy and detoxifying-therapy*"

Nota: tale relazione, esposta in ENGLISH, DEUTSCH, ESPANOL, è ancora rintracciabile su INTERNET in free E-BOOK: *Thousand Plants against Cancer without Chemo-Therapy*, MAY 2010.

In ITALIANO, DEUTSCH, ESPANOL, è ancora rintracciabile su INTERNET in *Mille Piante per guarire dal Cancro senza Chemio* Dicembre 2009, Dicembre 2010, o Febbraio 2011.

(**) Vedi Università di Siena. Nacci G.: *Dodici Casi Clinici di Terapia Metabolica*. 2009-2010.

(***) Vedi Nacci G.: *Come affrontare il Diabete*. Editoriale Programma, Treviso.

(****) Qui di seguito la Storia clinica della mia terribile esperienza, nel febbraio-marzo 2009, di una Polmonite Bilaterale (diagnosticata da collega medico di famiglia, venutomi a visitare in casa, e intenzionato a farmi ricoverare d'urgenza in ospedale il giorno dopo). Questa Polmonite era refrattaria a tutti gli antibiotici, e durava ormai da oltre una settimana, verosimilmente su base virale. Con la presente, dichiaro l'estrema efficacia di DIECI GRAMMI di vitamina C, del costo di 7 Euro e trenta centesimi, costituiti da DIECI PASTIGLIONI effervescenti che disciolsi in 3 bicchieroni d'acqua, e che furono in grado, poco dopo aver bevuto tutti e tre i bicchieroni, e cioè verso le ore 18-19 di sera, di innalzare di colpo la temperatura del mio organismo da 38 gradi (temperatura dei miei due termometri sotto ascella destra e sinistra) a 40-40,5 gradi, mantenendo poi tale temperatura nelle dieci/dodici ore successive. Questo significava una temperatura di circa un grado inferiore a livello della gola (39 gradi) e invece di un grado superiore (41 gradi) a livello di cervello, polmoni, cuore, intestino, fegato e milza. Per tutta la notte rimasi alzato, data l'impossibilità di respirare stando sdraiato coricato a letto. Dopo qualche ora notai che la tosse si era notevolmente attenuata. Verso le DIECI del mattino la febbre non c'era più ed era andata via da sola. Stranamente, avevo ripreso a respirare bene. Fu soltanto nel pomeriggio, verso le ore 17, che ritornò di nuovo la febbre, intorno a 38 gradi, con ripresa della tosse. Mi decisi, per paura, a prendere ancora della Vitamina C effervescente, ma a dosaggio dimezzato, avendo già avuto, l'anno precedente, la brutta esperienza di una COLICA RENALE, dovuta ad eccessive dosi di Vitamina C. Purtroppo però, in questa seconda occasione, avvertii dopo breve tempo la prima e dolorosa fitta al fianco della COLICA RENALE. Andai al telefono e chiamai allora una mia amica della MINORANZA SLOVENA, a cui avevo suggerito mesi prima il *Desmonium ascendens* FRESCO per curare l'allergia da polline dei suoi due bambini. Sapevo che la preparazione in casa di questa erba curativa, il *Desmonium ascendens*, 150 grammi, era indicata dalla Letteratura scientifica come estremamente efficace contro la COLICA RENALE. Il provvidenziale intervento di questa mia carissima amica, che mi si fiondò in casa (guidava il marito, vero NIKI LAUDA), in meno di trenta minuti, venendo dall'Altopiano e scendendo giù in piena dalla via Commerciale, fu risolutivo...

Note aggiuntive sul COVID-19 e considerazioni finali sul Capitalismo e sugli interessi economico-finanziari delle Multinazionali chemio-farmaceutiche

La gestione fallimentare dell'epidemia COVID-19 da parte dell'Unione Europea deve far aprire gli occhi al Popolo Sovrano...

Sarebbe bastato sospendere a tutti gli Anziani delle Case di Riposo i farmaci a base di CORTISONE, di ASPIRINA e di FANS, dando loro Vitamina C allo scopo di far alzare loro la provvidenziale Febbre, fra l'altro tenendoli anche seduti, e non sdraiati, nei loro letti durante il giorno, per evitare l'insorgenza di una Polmonite da Stasi.

Sarebbe bastato, agli esponenti politici delle varie Forze Politiche di Governo e di Opposizione, spiegare al Popolo Sovrano l'estrema importanza della Febbre nelle due settimane (15 giorni) successive al Contagio, allo scopo di NON permettere al virus COVID-19 di moltiplicarsi nell'Organismo, in attesa che la spontanea formazione degli Anticorpi naturali facesse poi guarire il paziente...

Tutto questo non è stato fatto, e cento trenta mila (130.000) ANZIANI sono stati lasciati morire, in attesa che le Multinazionali chemio-farmaceutiche provvedessero a fornire al Popolo i costosissimi Vaccini, per stimolare la formazione di Anticorpi, come se gli Anticorpi naturali non servissero...

Il Partito Comunista Italiano dovrebbe pertanto STIGMATIZZARE la vergognosa azione del CAPITALISMO MONDIALE, che ha saputo soltanto sfruttare, a propri fini economico-finanziari, il Disastro dell'Epidemia.

Suggerisco pertanto, rispettosamente, ai Compagni e alle Compagne:

- 1) Nessuna alleanza con i partiti politici italiani, di governo o di opposizione, a causa dei 130.000 morti provocati dalla loro Gestione fallimentare.
- 2) Appendere ai balconi bandiere rosse con la scritta in nero CUBA 1701.
- 3) Indossare una camicia rossa, vecchia e sdrucita, in ogni occasione importante.
- 4) Solidarietà al Popolo Sovrano, dove possibile.
- 5) Alle prossime elezioni, NEGARE a qualsiasi forza politica, DIVERSA dal Partito Comunista Italiano, qualsiasi forma di legittimità a governare, dato il Fallimento sostanziale e manifesto della gestione COVID-19 da parte di tutti i partiti politici, dal 2020 a oggi.

In fede,

Dott. Giuseppe Nacci, MEDICO CHIRURGO, Trieste