

## Progetto di Ricerca e Sviluppo – R&D Project

TRASLARE DI SCALA IL DIFFERENZIATORE CELLULARE ELETTROMAGNETICO (Brevetto UIBM concesso in data 11 settembre 2009 al n. 0001365435) PER APPLICAZIONI CLINICHE SELETTIVE DI MEDICINA RIGENERATIVA, DI MODULAZIONE DELLO SVILUPPO TUMORALE E DI MODULAZIONE DELLA MASSA DEL BIOFILM NELLE INFEZIONI DA BATTERI ANTIBIOTICORESISTENTI.

SCALING THE ELECTROMAGNETIC CELLULAR DIFFERENTIATOR (UIBM Patent released on September 11<sup>th</sup> 2009 n. 0001365435) FOR SELECTIVE CLINICAL TREATMENTS IN REGENERATIVE MEDICINE, MODULATION OF TUMOR DEVELOPMENT AND MODULATION OF BIOFILM MASS IN INFECTIVE DISEASES DUE TO ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA.

LIVIO GIULIANI

### PREMESSA/BACKGROUND

Nel 2005 è stata depositata all'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi (UIBM) di Milano, la domanda di Brevetto di Invenzione di "APPARECCHIATURA PER LA COLTURA DI CELLULE EUCARIOTICHE E/O PROCARIOTICHE", n. MI2005A000693 del 19 aprile 2005, congiuntamente dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e dall'ISPESL, uno dei due Istituti Superiori del Ministero della Salute italiano. Inventori: Enrico D'Emilia, Livio Giuliani, Settimio Grimaldi, Antobella Lisi, Donatella Sacco.

Il Brevetto, concesso l'11 settembre 2009 [0], fu richiesto dai due enti di ricerca italiani, dove lavoravano gli inventori, a seguito del successo nel differenziamento e nella maturazione di cellule primarie di cheratinociti orali umani (HOK) [1] e nella maturazione precoce di cellule neuronali granulari cerebellari nei ratti [2].

Il dispositivo è nel seguito anche denominato, brevemente, *differenziatore cellulare elettromagnetico*. L'ulteriore impiego di tale *Apparecchiatura* per cellule eucariote consentì infatti di ottenere il differenziamento e la maturazione di cellule umane primarie cardiache [3,4] e di cellule primarie murine [5,6]. Uno studio russo mise in evidenza la possibilità di intervenire sull'Alzheimer su malattie degenerative, come l'Alzheimer [7]. Una indicazione di trattabilità delle cellule tumorali tramite il dispositivo brevettato veniva anche da precedenti studi [8-11], ulteriormente

incoraggiati dal successo di scienziati russi, ottenuto nel 2009 con tecnica analoga, nel trattamento del tumore murino di Ehrlich [12].

Nel febbraio 2010 il sottoscritto propose in qualità di *principal investigator* (PI) un progetto di ricerca basato sul successo del differenziamento elettromagnetico in vitro di cellule primarie cardiache [5,6 cit.] al Ministero della Salute, rispondendo al Bando Ricerche Finalizzate e Giovani Ricercatori 2009. Il progetto, "*Elf induced maturation and differentiation of Human cardiac stem cells and their implantation in nude mice: a preclinical study for treating heart attacks*", con la partecipazione del Premio Nobel Luc Montagnier e di illustri clinici dell'Ospedale Universitario Careggi di Firenze e ricercatori del CNR, dell'ENEA, dell'Istituto Ramazzini, dell'Università della Tuscia, fu approvato con Graduatoria Ministeriale pubblicata il 9/6/2011 e ammesso ad un contributo di 952.000 euro.

La fusione tra ISPESL e INAIL (istituto Nazionale Assicurazione Infortuni), a giugno 2010, e la pretesa burocratica di quest'ultimo Istituto di gestire la ricerca, al di là delle disposizioni di legge, causò uno stop alla ricerca che avrebbe dovuto cominciare a inizio 2012 ed invece comincia oggi, autunno 2018, con sette anni di ritardo, nonostante la rilevanza dell'oggetto della ricerca: la *sperimentazione preclinica* della cura dell'infarto mediante cellule staminali cardiache differenziate elettromagneticamente in cardiomiociti; importanza ribadita dal Consiglio di Stato che ha risolto in favore dei ricercatori il contenzioso sorto con l'INAIL. "Trattasi a ben vedere" - ha osservato il Consiglio di Stato in sentenza [13]- "*di un progetto innovativo validato dalla commissione del Niehs Usa National Institute of Enviromental Health, teso alla sperimentazione pre-clinica di una terapia per l'infarto basata sull'impiego di cellule staminali cardiache primarie, differenziate grazie a un differenziatore magnetico, brevettato dal CNR e dall'ISPESL, cui partecipa anche il premio nobel Luc Montagnier, che definisce il progetto come "la messa a punto di una biotecnologia nuova e importante non solo per la cardiologia"*".

Il 29 luglio 2011 gli stessi ricercatori impegnati nel richiamato progetto di ricerca inviarono al presidente dell'INAIL una lettera nella quale chiedevano la estensione dei fondi, attribuiti in misura inferiore a quella richiesta di 1,1 milioni di euro, affermando che così avrebbero potuto sviluppare la stessa tecnologia impiegata per il differenziamento e la maturazione di cellule eucariote primarie per il trattamento di cellule tumorali e dei tumori. Il Commissario straordinario dell'INAIL neanche rispose e non rispose neanche il successivo ed attuale Presidente, evidenemente tutti e due ritenendosi superiori ai ricercatori istanti, tra cui un Premio Nobel per la Medicina. L'ultimo presidente nominato dalla Fornero, nonostante vantasse una sola pubblicazione peer reviewed (SCOPUS H-index=1!) e confermato da Rienzi, professore ordinario di matematica alla Sapienza, ma ostile alla scienza, forse perché la scienza non era stata generosa con lui ( agiudicare dall'H-index).

L'INAIL il 27 aprile 2012, di nascosto dagli inventori, faceva decadere il brevetto non rinnovando la tassa di concessione dovuta il precedente 19 aprile.

Tuttavia l'impiego del *differenziatore cellulare elettromagnetico*, a suo tempo brevettato, ha permesso ai ricercatori, nelle more del contenzioso per il finanziamento della suddetta *ricerca finalizzata*, di cogliere importanti conferme della *nuova biotecnologia*, sia con riferimento alla maturazione e differenziamento di cellule primarie umane e murine che alla modulazione tumorale [14-16] e di provare, infine, che la stessa *Apparecchiatura*, applicata a cellule procariote, consente di modulare la massa di biofilm in rapporto alla massa batterica di una infezione di batteri antibioticoresistenti [17]. Una importante conferma dell'applicabilità della tecnologia al trattamento dei tumori, sia pure con impiego di una portante VHF modulata in ampiezza con le onde effettrici in bassa frequenza, venne a inizio 2012 da parte di un gruppo di ricerca internazionale [18], che l'anno prima aveva sperimentato all'Università dell'Alabama il trattamento clinico elettromagnetico di pazienti con epatocarcinoma [19] riportando anche la sperimentazione su altri tipi di carcinoma [20].

Premesse comune di tali risultati sono alcune conquiste della biofisica dell'ultimo mezzo secolo:

a) dal punto di vista *sperimentale*,

a.1) la scoperta della cosiddetta *Bawin-Adey Window*, una finestra nello spettro elettromagnetico delle frequenze inferiori a 100 Hz, nella quale si manifesta una sensibilità del calcio nelle cellule, anche *portate* da una *carrier wave* nella banda VHF [21,22], confermata dai lavori di Carl F. Blackman e coll., che hanno verificato la interazione tra calcio cellulare e campi elettromagnetici ascrivibile alla stessa banda di frequenze, [23-24];

a.2) la correlazione tra tale finestra e le frequenze *ciclotroniche ionorisonanti* (ICR) o parametriche *ionorisonanti* (IPR) [25-28] nelle soluzioni acquose e nelle cellule;

a.3) la scoperta che tale correlazione vale nelle soluzioni acquose non solo per ioni ma anche per molecole con forte dipolo elettrico (zwitterioni), come gli amminoacidi [29,30];

a.4) la estensione di tale scoperta dalla elettrochimica alla biochimica [31,32];

a.5) alcune evidenze sperimentali della strutturazione dell'acqua in prossimità delle superfici [33-34];

b) dal punto di vista *teorico*,

b.1) la scoperta della coerenza nell'acqua [35-37];

b.2) la interpretazione della ionorisonanza di ciclotrone alla luce della coerenza dell'acqua [38]

c) nella sintesi teorico-sperimentale:

c.1) la conferma sperimentale della natura bifase dell'acqua [39-44],

c.2) il meccanismo neggentropico dei domini di coerenza misti [45-48],

c.3) la determinazione quantitativa della frazione coerente in un campione d'acqua [49],

c.4) la scoperta dei segnali elettromagnetici del DNA [50,51] e della loro ultroneità [52,53]. Nell'ultimo lavoro qui citato, la trasduzione di segnali di DNA attraverso l'acqua e i campi elettromagnetici è osservata in cellule umane *in vivo*.

## **SCOPO/SCOPE**

### ***Differenziamento e maturazione di cellule eucariote in vivo***

#### **Medicina rigenerativa**

Il dispositivo brevettato dall'UIBM al n. 0001365435/2009 è stato impiegato per il differenziamento e la maturazione di cellule eucariote, murine ed umane, che è stata provata *in vitro* [1-6 cit.] e può essere efficace *in vivo*, una volta riscaldato in un *espositore elettromagnetico clinico di cellule e tessuti (EECCt)*, analogamente a quanto osservato per cellule umane in [53 cit.] e come è in corso di sperimentazione nel progetto finalizzato finanziato dal Ministero della Salute e dall'INAIL "*Elf induced maturation and differentiation of Human cardiac stem cells and their implantation in nude mice: a preclinical study for treating heart attacks*".

Ciò consentirebbe enormi progressi in particolare per il trattamento delle malattie o dei traumi in cui sia necessario rigenerare il tessuto epiteliale, anche del cavo orale [1 cit.], il miocardio [3,4 cit.], le ossa e le cartilagini[16 cit.] e diversi altri tessuti [14, 15 cit.]

#### **Medicina riabilitativa**

La risonanza ciclotronica è stata dimostrata efficace nella riabilitazione per soggetti colpiti da Alzheimer in uno studio *in vivo* su modello animale [7cit.].

#### **Oncologia**

Come ricordato in premessa, i ricercatori impegnati nella fase preclinica della rigenerazione miocardica umana attraverso cellule primarie cardiache il 26-29 luglio 2011 scrissero all'INAIL per una estensione del finanziamento previsto per la ricerca cardiaca affermando che la stessa tecnologia di differenziamento cellulare elettromagnetico può essere applicata con successo per il trattamento del tumore. Da allora diversi gruppi di ricerca nel mondo hanno sviluppato sistemi espositivi idonei al trattamento dei tumori. Oltre ai gruppi già citati [12,19,20] merita una menzione la Novocure Ltd. che ha ottenuto l'approvazione della US FDA per l'impiego del dispositivo dalla stessa sviluppato per il trattamento del glioma e del glioblastoma, *sostitutivo* della radioterapia [54]. Sperimentazioni preliminari con l'impiego della ICR per il trattamento di carcinomi con l'impiego di segnali cellulari elettromagnetici in corso appaiono promettenti.

Da questo punto di vista riscaldare il dispositivo di cui al brevetto citato in un *espositore elettromagnetico clinico cellulare- tissutale (EECCt)* per una esposizione di uomini e animali appare assai promettente per la cura di diversi tipi di tumori.

## ***Cellule procariote***

### **Infettivologia**

Per cellule procariote il citato esperimento in [17 cit.] mostra come sia possibile *in vitro* modulare la antibioticoresistenza di batteri (stafilococco aureo, pseudomonas aeruginosa, burkholderia cepacia e stenotrophomonas maltophilia) responsabili della fibrosi cistica e di diverse altre malattie, inibendone la produzione di biofilm attraverso il loro irraggiamento elettromagnetico alle frequenze di ciclotrone del ferro, del calcio, del rame, dello zinco, del manganese e del sodio. La trasposizione *in vivo* del trattamento, attraverso un dispositivo come quello di cui al brevetto citato ma scalato con la dimensione appropriata per la esposizione umana e animale consentirebbe una terapia non invasiva per una guarigione cellulare del tessuto fibrocistico. La stessa terapia potrebbe essere impiegata per altre malattie croniche, di difficile trattamento antibiotico, come la legionella, la malattia di Lyme, la Clamidia, la tubercolosi, la lebbra, attraverso l'impiego di appropriate frequenze ciclotroniche.

Gli esperimenti in [53. cit.] mostrano che il trattamento di infezioni batteriche e virali può essere interferito con segnali elettromagnetici ULF, nella banda di esercizio del differenziatore elettromagnetico cellulare e dunque dell'EECCt.

### ***Intento/Aim***

Il fine è la prototipazione, sperimentazione e produzione di una versione di un *espositore elettromagnetico clinico cellulare-tissutale (EECCt)*, riscaldato dal *differenziatore elettromagnetico cellulare*, di cui al brevetto citato, che possa essere impiegato, per *irraggiamento elettromagnetico* clinico umano e animale, per il trattamento *non invasivo* e la guarigione dai descritti disturbi o malattie, in

1. MEDICINA RIGENERATIVA
  - 1.1. Chirurgia plastica
  - 1.2. Cardiologia
  - 1.3. Neurologia
  - 1.4. Ortopedia
2. MEDICINA RIABILITATIVA
  - 2.1. Alzheimer
  - 2.2. Fisiatria

2.3.Medicina Sportiva

3. ONCOLOGIA

3.1.Tumori mammari

3.2.Epatocarcinoma

3.3.Tumori cerebrali

4. INFETTIVOLOGIA

4.1.Fibrosi cistica

4.2.Altre malattie da batteri antibioticoresistenti

## OPERATIVITÀ

Per dare operatività ad una collaborazione, possibile nell'immediato, finalizzata a verificare le potenzialità *dell'Apparecchiatura per la coltura di cellule eucariotiche e procariotiche*, o di un suo modello ridotto, nella modulazione della produzione di biofilm da parte di batteri antibiotico resistenti del genere *Borellia* sarà necessario che siano inviate all'Università dell'Abruzzo – Centro Universitario di Medicina Fisica e Riabilitativa, Viale Abruzzo 322, 66100 CHIETI (I) – alcune provette contenente siero di pazienti infetti da *Borellia*, in aereo, in contenitori frigoriferi e sigillati, come d'uso. Su tali campioni saranno effettuate prove di laboratorio, secondo la metodica impiegata in [17]. In caso di esito positivo si potrà procedere al trattamento di pazienti, con una sperimentazione in Fase clinica 1, con una macchina di Talpo 2 (mod. QUEC PHYSIS della Promete di Padova)

## ALLEGATI

### Curricula:

- prof. Giuliani Livio
- prof. Raoul Saggini

## RIFERIMENTI/REFERENCES

[0] Ufficio Italiano Brevetto e Marchi, *Brevetto di invenzione per: APPARECCHIATURA PER LA COLTURA DI CELLULE EUCARIOTICHE E/O PROCARIOTICHE*, depositato in data 19 aprile 2005 al n. MI2005A000693 concesso in data 11 settembre 2009 al n. 0001365435.

[1] Manni V, Lisi A, Rieti S, Serafino A, Ledda M, **Giuliani L**, Sacco D, D'Emilia E, Grimaldi S. *Low electromagnetic field (50 Hz) induces differentiation on primary human oral keratinocytes (HOK)*. *Bioelectromagnetics* **2004**, 25(2): 118-126.

- [2] Lisi A, Ciotti MT, Ledda M, Pieri M, Zona C, Mercanti D, Rieti S, **Giuliani L**, Grimaldi S. *Exposure to 50Hz electro-magnetic radiation promote early maturation and differentiation in newborn rat cerebellar granule neurons*, *J Cell Physiol* **2005**, 204:532-538.
- [3] Lisi A, Ledda M, De Carlo F, Pozzi D, Messina E, Gaetani R, Chimenti I, Barile L, Giacomello A, D'Emilia E, **Giuliani L**, Foletti A, Patti A, Vulcano A, Grimaldi S. *Ion Cyclotron Resonance as a Tool in Regenerative Medicine*, *Electrom Biol Med* **2008**, 27(2): 127-133.
- [4] Gaetani R, Ledda M, Barile L, Chimenti I, De Carlo F, Forte E, Ionta V, Giuliani L, D'Emilia E, Frati G, Miraldi F, Pozzi D, Messina E, Grimaldi S, Giacomello A, Lisi A. *Differentiation of human adult cardiac stem cells exposed to Extremely low Frequency Electromagnetic Fields*, *Cardiovasc Res.* **2009** Jun 1;82(3):411-20. doi:10.1093/cvr/cvp06. Epub 2009 Feb 19.
- [5] Ledda M, Grimaldi S, Lisi A, D'Emilia E, **Giuliani L**. *Effects of extremely low electromagnetic frequency on ion channels actin distribution and cells differentiation*. In Giuliani L and Soffritti M eds. *Non-Thermal Effects and Mechanisms of Interaction between Electromagnetic Fields and Living Matter*. An ICEMS Monograph. Eur. J. Of Oncology Library 5:115-122 **2010** Oct, Mattioli1885 Fidenza 2010. ISBN 978-88-6261-166-4
- [6] Ledda M, De Carlo F, D'Emilia E, **Giuliani L**, Grimaldi S, Lisi A. *Extremely-low frequency magnetic field modulates differentiation and maturation of human and rat primary and multipotent stem cells*, in Giuliani L and Soffritti M eds, *Non-Thermal Effects and Mechanisms of Interaction Between Electromagnetic Fields and Living Matter*. An ICEMS Monograph. Eur. J. Of Oncology Library 5:135-148 **2010** Oct, Mattioli1885 Fidenza 2010. ISBN 978-88-6261-166-4
- [7] Bobkova NV, Novikov VV, Medvinskaya NI, Aleksandrova IY, Nesterova IV, Fesenko EE. *The weak combined magnetic fields induce the reduction of brain amyloid- $\beta$  level in two animal models of Alzheimer's disease*. In Giuliani L and Soffritti M eds. *Non-Thermal Effects and Mechanisms of Interaction Between Electromagnetic Fields and Living Matter*. An ICEMS Monograph. Eur. J. Of Oncol. Library 5:235-246 **2010** Oct, Mattioli1885 Fidenza 2010. ISBN 978-88-6261-166-4
- [8] Lisi A, Pozzi D, Pasquali E, Rieti S, Girasole M, Cricenti A, Generosi R, Serafino AL, Congiu-Castellano A, Ravagnan G, **Giuliani L**, Grimaldi S. *Three-dimensional (3D) analysis of the morphological changes induced by 50 Hz magnetic field exposure on human lymphoblastoid cells (Raji)*. *Bioelectromagnetics* **2000**, 21: 46-51.
- [9] Lisi A, Foletti A, Ledda M, Rosola E, **Giuliani L**, D'Emilia E, Grimaldi S. *Extremely Low Frequency 7 Hz 100  $\mu$ T Electromagnetic Radiation Promotes Differentiation in the Human Epithelial Cell Line HaCaT*, *Electrom Biol Med* **2006**, 25(4): 269-280.
- [10] Lisi A, Rieti S, Criceti A, Flori A, Generosi R, Luce M, Perfetti P, Foletti A, Ledda M, Rosola E, **Giuliani L**, D'Emilia E, Grimaldi S. *ELF Non Ionizing Radiation Changes the Distribution of the Inner Chemical Functional Groups in Human Epithelial Cell (HaCaT) Culture*. *Electrom Biol Med* **2006**, 25(4): 281-289.
- [11] Lisi A, Ledda M, Rosola E, Rieti S, Pozzi D, D'Emilia E, **Giuliani L**, Foletti A, Grimaldi S. *Extremely low frequency electromagnetic field exposure promote differentiation of pituitary corticotrope-derived AtT20 D16V cells*, *Bioelectromagnetics* **2006**, 27(8):641-51.

- [12] Novikov VV, Novikov GB, Fesenko EE. *Effect of Weak Combined Static and Extremely Low-frequency Alternating Magnetic Fields on Tumor Growth in Mice Inoculated with the Ehrlich Ascites Carcinoma*. Bioelectromagnetics 30:343-351 **2009** Nov.
- [13] Repubblica Italiana, Consiglio di Stato, Sezione III, Sentenza adottata su ricorso n. 5531/2017 alla C.d.C. del 30 novembre 2017, n. 129, **2018** gennaio 18:1-13 (punto 17.2, p.11)
- [14] De Carlo F, Ledda M, Pozzi D, Pierimarchi P, Zonfrillo M, **Giuliani L**, D'Emilia E, Foletti A, Scorretti R, Grimaldi S, Lisi A. *Non ionizing Radiation as Non Invasive Strategy in Regenerative Medicine: The Effect of Ca<sup>2+</sup>-ICR on Mouse Skeletal Muscle Cell Growth and Differentiation*. Tissue Engineering, Part A, **2012** 18(21-22).
- [15] Ledda M, Megiorni F, Pozzi D, **Giuliani L**, Piccirillo S, Mattei C, Grimaldi S, Lisi A. *Non Ionising Radiation as a Non Chemical Strategy in Regenerative Medicine: Ca<sup>2+</sup>-ICR "In Vitro" Effect on Neuronal Differentiation and Tumorigenicity Modulation in NT2 Cells*. PLOSOne **2013** April 09, doi: 10.1371/journal.pone.0061535.
- [16] Ledda M, D'Emilia E, **Giuliani L**, Marchese R, Foletti A, Grimaldi S, Lisi A. *Nonpulsed Sinusoidal Electromagnetic Fields as a Noninvasive Strategy in Bone Repair: The Effect on Human Mesenchymal Stem Cell Osteogenic Differentiation*. Tissue Engineering Part C: Methods. **2014** Oct 7, 21(2): 207-217, doi:10.1089/ten.tec.2014.0216
- [17] Di Bonaventura G, Pompilio A, Crocetta V, De Nicola S, Barbaro F, **Giuliani L**, D'Emilia E, Fiscarelli E, Bellomo RG and Saggini R. *Exposure to extremely low-frequency magnetic field affects biofilm formation by cystic fibrosis pathogens*. Future Microbiology **2014** Dec, 9(12):1303-1317, DOI 10.2217/fmb.14.96.
- [18] Zimmerman JW, Pennison MJ, Brezovich I, Yi N, Yang CT, Ramaker R, Absher D, Myers RM, Kuster N, Costa FP, Barbault A and B Pasche. *Cancer cell proliferation is inhibited by specific modulation frequencies*. British J Cancer 106:307–313. 2012 Jan 17, corrected on line 2012 Mar 29.
- [19] Costa FP, de Oliveira AC, Meirelles R, Machado MC, Zanesco T, Surjan R, Chammas MC, de Souza Rocha M, Morgan D, Cantor A, Zimmerman J, Brezovich I, Kuster N, Barbault A, Pasche B. *Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with very low levels of amplitude-modulated electromagnetic fields*. Br J Cancer. **2011** Aug 23; 105(5):640-8. doi: 10.1038/bjc.2011.292, epub 2011 Aug 9.
- [20] Zimmerman JW, Hugo Jimenez H, Pennison MJ, Brezovich I, Morgan D, Mudry A, Costa FP, Barbault A and B Pasche. *Targeted treatment of cancer with radiofrequency electromagnetic fields amplitude-modulated at tumor-specific frequencies*. Chin J Cancer 32(11); **2013** Nov
- [21] Bawin, SM, Kaczmarek, LK and Ross Adey W. *Effects of Modulated VHF Fields on the Central Nervous System*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 247, 74–91 **1975**.
- [22] Bawin SM and W Ross Adey. *Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electric fields oscillating at low frequency*. PNAS USA 73(6):1999-2003 **1976** June

- [23] Blackman CF, Elder JA, Weil CM, Benane SG, Eichinger DC, House DE. *Induction of calcium-ion efflux from brain tissue by radio-frequency radiation: Effects of modulation frequency and field strength*. Radioscience 14(65):93-98 **1979**.
- [24] Blackman CF, Benane SG, House DE, Joines WT. Effects of ELF (1-120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue in vitro. Bioelectromagnetics 6(1):1-11, **1985**.
- [25] Liboff AR. *Geomagnetic cyclotron resonance in living cells*. Journal of Biological Physics 13(4):99–102 1985 Dec.
- [26] Lednev VV. *Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems*. Bioelectromagnetics 12(2):71–75 **1991** (doi: 10.1002/bem.2250120202).
- [27] Blanchard J and C Blackman. *Clarification And Application Of An Ion Parametric Resonance Model For Magnetic Field Interactions With Biological Systems*. U.S. E.P.A. Report EPA/600/J-95/134, **1994**
- [28] Blackman CF, Blanchard IP, Benane SG, House DE. *The ion parametric resonance model predicts magnetic field parameters that affect nerve cells*. FASEB J 95(7) **1995** Apr.
- [29] Novikov VV and Zhadin MN., *Combined action of weak constant and variable low-frequency magnetic fields on ionic currents in aqueous solution of aminoacids*. Biophysics 39(1):41-45 **1994**.
- [30] Zhadin MN, Novikov VV, Barnes FS, Pergola NF. *Combined action of static and alternating magnetic fields on ionic current in aqueous glutamic acid solution*. Bioelectromagnetics 19:41-45, **1998**.
- [31] Giuliani L, Grimaldi S, Lisi A, D'Emilia E, Bobkova N, Zhadin M. Action of combined magnetic fields on aqueous solution of glutamic acid: the further development of investigations, Biomagn. Res. Technol. 6: 1 **2008**.
- [32] Giuliani L, D'Emilia E, Grimaldi S, Lisi A, Bobkova, Zhadin MN. *Investigating the Icr Effect in a Zhadin's Cell*. Int J Biomed Sci 5(2) **2009** June.
- [33] Pollack GH, *Cells, Gels and Engines of Life*, Ebner & Sons Seattle **2001**.
- [34] Comisso N, Del Giudice E, De Ninno A, Fleischmann M, **Giuliani L**, Mengoli G, Merlo F, Talpo G. *Dynamics of the ion cyclotron resonance effect on amino acids adsorbed at the interfaces*, Bioelectromagnetics, 27(1):16-25 **2006**.
- [35] Del Giudice E, Preparata G, Vitiello G, *Water as a Free Electric Dipole Laser*, Phys. Rev. Lett. 61:1085 **1988**.
- [36] Arani R, Bono I, Del Giudice E, Preparata G. *QED coherence and the thermodynamics of water*, Int J Modern Phys 9:1813-41 **1995**.
- [37] Preparata G, *QED Coherence in matter*, World Scientific, HonhKong, London, New Jersey, Singapore **1995**.

[38] Del Giudice E, Fleischmann M, Preparata G, Talpo G. *On the 'unreasonable' effects of E.L.F. magnetic fields upon a system of ions*, Bioelectromagnetics 27:522-30 **2002**.

[39] Huang C, Wikfeldt KT, Tokushima T, Nordlund D, Harada Y, Bergmann U, Niebuhr M, Weiss TM, Horikawa Y, Leetmaa M, Ljungberg MP, Takahashi O, Lenz A, Ojamäe L, Lyubartsev AP, Shin S, Pettersson LGM and A. Nilsson. *The inhomogeneous structure of water at ambient conditions*. PNAS 106 (36) 15214-15218) **2009**, doi: 10.1073/pnas.0904743106

[40] Pollack GH, *The fourth phase of water: beyond solid, liquid and vapor*. Ebner & Sons Seattle **2013** May 1, ISBN-10 0962689548, ISBN-13 978-0962689543.

[41] Elia V, Ausanio G, De Ninno A, Gentile F, Germano R, Napoli E and Niccoli M. *Experimental Evidence of Stable Aggregates of Water at Room Temperature and Normal Pressure After Iterative Contact with a Nafion Polymer Membrane*. Water J **2013** May , doi: 10.14294/ WATER.2013.4

[42] Taschin A, Bartolini P, Eramo R, Righini R and R Torre. Evidence of two distinct local structures of water from ambient to supercooled conditions. Nature Comm 4, 2401 **2013** Sep 13.

[43] D'Emilia E, **Giuliani L**, Lisi A, Ledda M, Grimaldi S, Montagnier L, Liboff AR 2014, *Lorentz force in water: Evidence that Hydronium cyclotron resonance enhances polymorphism*, Electrom. Biol. Med. **2015**, epub 2014

[44] D'Emilia E, Ledda M, Foletti A, Lisi A, **Giuliani L**, Grimaldi S, Liboff AR . Weak-field H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> ion cyclotron resonance alters water refractive index, Electromag Biol Med 36(1):55-62 **2017**, epub 2016 July 1

[45] Liboff AR, Poggi C and P Pratesi. Helical water wires. Electrom Biol Med 36(3):265-269 **2017**, epub 2017 May 19

[46] Zhadin MN, **Giuliani L**. *Some Problems in Modern Bioelectromagnetics*, Electrom Biol Med 25(4):227-43, **2006**.

[47] Yinnon C, Yinnon T. *Domains in aqueous solutions: theory and experimental evidence*. MPLB 23(16): 1959-73 **2009**.

[48] Del Giudice E, Giuliani L. *Coherence in water and the kT problem*. In Giuliani L and Soffritti M eds, *Non-Thermal Effects and Mechanisms of Interaction Between Electromagnetic Fields and Living Matter*. An ICEMS Monograph. Eur. J. Of Oncol. Library 5:7-23 **2010** Oct, Mattioli1885 Fidenza 2010, ISBN 978-88-6261-166-4

[49] De Ninno A, Congiu Castellano A. *Co-ordination of water molecules in isotopic mixtures*. J Mol Struc 1006(1-3):434-440 **2011** Dec

[50] Montagnier L, Aissa J, Ferris S, Montagnier JL, Lavallée C. *Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences*, Interdiscipl Sc: Comput Life Sc,1(2):81-90 **2009**.

[51] Blank M, Goodman R. *DNA is a fractal antenna in electromagnetic fields*, Int J Radiat Biol, 87(4):409-15 **2011**.

Prof. Livio Giuliani,

[giuliani.livio@gmail.com](mailto:giuliani.livio@gmail.com)

dirigente di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale / research manager of Italian National Health Service

[52] Montagnier L, Aissa J, Lavallée C, Mbamy M, Varon J, Chenal H. *Electromagnetic detection of HIV DNA in the blood of AIDS patients treated by antiretroviral therapy*, Interd. Sc.: Comput. Life Sc. 1(4):245-53 **2009**.

[53] Montagnier L, Del Giudice E, Aissa J, Lavallée C, Motschwiller S, Capolupo A, Polcari A, Romano P, Tedeschi A, Vitiello G. Transduction of DNA information through water and electromagnetic waves *Electromagnetic Biology and Medicine* **2015**.34:106-112, doi: 10.3109/15368378.2015.1036072

[54] Novocure Ltd, Press Release Nov 11<sup>th</sup> 2014.