

Titolo: “Melatonina e cancro alla prostata: ruoli antitumorali e applicazione terapeutica - Melatonin and Prostate Cancer: Anti-tumor Roles and Therapeutic Application”

Codice: MLT012

Autore: Megerian et al.

Data: 2023

Rivista: *Aging and Disease* 14(3): 840-857

Argomento: melatonina

Accesso libero: si

DOI: <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2022.1010>

URL: <https://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2022.1010>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/07/27/mlt012-megerian-et-al-2023>

Parole chiave: melatonina, tumore alla prostata, invecchiamento, meccanismi, antitumorali, oncostasi

Tumore: cancro alla prostata

Traduzione: l'articolo è stato tradotto in tutte le sue parti, ma con molte semplificazioni.

Punti di interesse: Il presente articolo è una revisione di studi su gli effetti antitumorali della melatonina e i meccanismi cellulari mediante i quali la melatonina opera le sue svariate attività di contrasto alla crescita neoplastica nel cancro alla prostata. Vengono riportati i risultati di studi su come la melatonina esercita il suo ruolo antitumorale agendo su:

- 1) l'attività metabolica delle cellule del cancro alla prostata: riduce l'assorbimento e la fermentazione del glucosio
- 2) la progressione del ciclo cellulare e proliferazione cellulare: blocco della divisione cellulare e blocco quindi la proliferazione attraverso diversi meccanismi e vie biochimiche
- 3) la segnalazione degli androgeni: esclusione dal nucleo del recettore per gli androgeni ma anche blocco o riduzione della produzione di varianti di recettori insensibili agli androgeni stessi
- 4) l'angiogenesi: inibizione della vascolarizzazione tumorale attraverso diversi meccanismi
- 5) le formazioni di metastasi: diminuzione della produzione di metalloproteinasi con blocco della distruzione della matrice extracellulare e aumento dell'adesività cellulare
- 6) l'immunità cellulare e umorale: produzione di citochine pro-immunità con stimolazione di produzione di cellule immunitarie come le cellule T, NK, e monociti citotossici. Diminuzione di citochine proinfiammatorie
- 7) lo stato ossidativo delle cellule: regolazione dello stress ossidativo agendo direttamente sui radicali liberi o indirettamente su enzimi e molecole antiossidanti

- 8) l'apoptosi
- 9) la stabilità genomica: promuove la disattivazione di sequenze geniche responsabili, se attivate, di instabilità genomica
- 10) la differenziazione neuroendocrina
- 11) il ritmo circadiano: la melatonina risincronizza l'orologio biologico sregolato delle cellule tumorali

Gli autori concludono che:

- Sebbene la melatonina abbia vari effetti oncostatici, non è ancora un trattamento standard per i tumori maligni, incluso il cancro alla prostata.
- Ulteriori studi in vitro e in vivo sono necessari non solo per convalidare questi meccanismi già evidenziati, ma anche per scoprirne ulteriori ancora non ancora descritti in letteratura.
- Mentre queste proprietà antitumorali sono state dimostrate in vivo e in vitro nel cancro alla prostata, sono necessari futuri studi clinici per determinare l'efficacia della terapia supplementare, aggiuntiva e adiuvante della melatonina per la prevenzione e il trattamento del cancro alla prostata.
- Considerando che in studi clinici già effettuati la dose era per lo più di 20 mg al giorno e la durata della somministrazione variava da alcune settimane ad alcuni anni, considerando l'assenza di effetti collaterali importanti gli autori raccomandano un dosaggio più elevato per una definita attività antitumorale.

Traduzione articolo

Riassunto

La melatonina è un'indoleamina endogena che ha dimostrato di inibire la crescita tumorale in modelli di laboratorio di cancro alla prostata. Il rischio di cancro alla prostata è stato inoltre associato a fattori esogeni che interferiscono con la normale attività secretoria della pineale, tra cui invecchiamento, scarso sonno e luce artificiale notturna. Pertanto, miriamo ad espandere le importanti prove epidemiologiche e a rivedere come la melatonina può impedire il cancro alla prostata. Più specificamente, descriviamo i meccanismi attualmente noti dell'oncostasi mediata dalla melatonina nel cancro alla prostata, compresi quelli che riguardano la capacità dell'indoleamina di modulare l'attività metabolica, la progressione e la proliferazione del ciclo cellulare, la segnalazione degli androgeni, l'angiogenesi, le metastasi, l'immunità, lo stato ossidativo delle cellule, apoptosi, stabilità genomica, differenziamento neuroendocrino e ritmo circadiano. Le prove delineate sottolineano la necessità di studi clinici per determinare l'efficacia della terapia con melatonina supplementare, aggiuntiva e adiuvante per la prevenzione e il trattamento del cancro alla prostata.

1. Introduzione

In tutto il mondo, il cancro alla prostata è la seconda neoplasia più frequentemente diagnosticata e una delle principali cause di morte negli uomini [1]. Ma, nonostante gli sforzi di molti ricercatori e medici per migliorare il tasso di sopravvivenza del cancro alla prostata, sono ancora giustificate strategie di trattamento più avanzate [2]. Il trattamento primario per il cancro alla prostata è la prostatectomia radicale o la radioterapia. La terapia di deprivazione androgenica (ADT) e la chemioterapia con docetaxel sono utilizzate per i tumori metastatici. Inoltre, la terapia mirata è stata recentemente introdotta anche nel trattamento del cancro alla prostata [3].

La melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina) è un'indolamina endogena che regola il ciclo sonno-veglia. È interessante notare che molti studi hanno dimostrato le attività antitumorali della melatonina. In particolare, molti studi in vitro e in vivo hanno descritto vari ruoli della melatonina nella prevenzione e nel trattamento del cancro alla prostata [4]. Secondo ricerche precedenti, ci sono molti meccanismi alla base degli effetti antitumorali della melatonina. Riteniamo che la comprensione del meccanismo antitumorale della melatonina potrebbe fornire approfondimenti sull'associazione del ritmo circadiano con la proliferazione delle cellule tumorali e l'apoptosi [5]. Questa revisione mira a delineare le prove epidemiologiche per l'associazione tra melatonina e cancro alla prostata e a rivedere i meccanismi di numerosi effetti oncostatici indotti dalla melatonina. Le prove delineate sottolineano la necessità di studi clinici per determinare l'efficacia della terapia con melatonina supplementare, aggiuntiva e adiuvante per la prevenzione e il trattamento del cancro alla prostata.

2. Melatonina e cancro alla prostata: evidenza epidemiologica

L'invecchiamento è un principio di mortalità associato a cambiamenti fisiologici che hanno manifestazioni interne ed esterne. La melatonina endogena non è immune alla senescenza. In termini di sviluppo, la secrezione di melatonina diventa circadiana tra uno e tre anni e diminuisce gradualmente del 10-15% per decennio [6]. È stato suggerito che la ridotta secrezione di melatonina nel corso della vita sia un catalizzatore non solo dell'invecchiamento [7] (soprannominato "l'orologio dell'età" [8]), ma anche di numerose condizioni legate all'età come il cancro [9], le malattie neurodegenerative (incluso l'Alzheimer [10] e morbo di Parkinson [11]), diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari, disturbi del sonno e dell'umore, emicrania e dolore generale [12, 13]. Queste diverse ramificazioni riflettono le diverse funzionalità sistemiche di questa molecola pleiotropica che potrebbero essere perse con l'età e potenzialmente ripristinate con l'integrazione aggiuntiva di melatonina [14, 15].

Il cancro alla prostata è una delle principali cause di morte negli uomini con un'incidenza del 60% negli uomini di età superiore ai 65 anni [1]. Sebbene le diagnosi confermate siano significative, una revisione sistematica che riporta le autopsie di 6024 uomini ha riscontrato un cancro alla prostata non diagnosticato nel 36% e nel 51% dei caucasici e degli afroamericani di età compresa tra 70 e 79 anni, rispettivamente [16], accentuando il vero rischio correlato all'età di cancro alla prostata. Oltre a questo chiaro rischio correlato all'età, esiste un'associazione tra rischio di cancro alla prostata e livelli ridotti di melatonina endogena [17, 18], descritta più avanti nella sezione successiva. Pertanto, mentre il cancro alla prostata ha un'eziologia multifattoriale, la relazione tra età avanzata e rischio di cancro alla prostata può essere correlata al costante declino della melatonina che accompagna il processo di invecchiamento. Precedenti studi epidemiologici hanno identificato la melatonina diminuita o soppressa come un importante fattore di rischio per il cancro alla prostata negli uomini. Numerosi studi importanti sono riassunti nella Tabella 1.

È stato suggerito che l'interruzione del ritmo circadiano aumenti il rischio di cancro [19-21]. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro dell'OMS ha associato l'interruzione del ritmo circadiano derivante da turni di lavoro con possibile cancerogenicità nel 2007. Diversi rapporti hanno correlato il lavoro a turni non standard e il disturbo del sonno da lavoro a turni con conseguenze negative sulla salute, in particolare sulla salute urologica degli uomini come come sintomi ipogonadici, infertilità, sintomi del tratto urinario inferiore e cancro alla prostata [22]. Uno studio ecologico che ha coinvolto 164 paesi ha esaminato la relazione tra l'esposizione alla luce notturna e il rischio di diversi tipi di cancro tra cui il cancro alla prostata [23, 24]. I risultati hanno mostrato una significativa relazione positiva tra l'esposizione alla luce notturna e il rischio di cancro alla prostata, per cui l'esposizione a 99,21 nanowatt/cm²/sr di luce durante la notte ha aumentato il rischio di cancro alla prostata dell'80%. Inoltre, nel tentativo di studiare la relazione tra la durata del

sonno e il cancro alla prostata, è stato condotto uno studio epidemiologico su una popolazione giapponese e si è notato un aumento non significativo del rischio di cancro alla prostata nelle persone che dormono meno di 6 ore [25].

Kubo et al. hanno esaminato l'effetto del lavoro a turni sul cancro alla prostata in uno studio prospettico di coorte e ha riportato un aumento significativo del rischio di cancro alla prostata nei turnisti a rotazione che si alternano tra un turno diurno e/o pomeridiano e un turno notturno, e un aumento minore non significativo rischio nel lavoro notturno fisso rispetto ai lavoratori diurni [26]. In uno studio di coorte retrospettivo condotto nei paesi nordici, i piloti di età superiore ai 60 anni con più di 10.000 ore di volo avevano un rischio quadruplicato di cancro alla prostata rispetto ai piloti con meno di 5000 ore di volo [27]. Inoltre, il ruolo dei geni circadiani è stato studiato nel cancro alla prostata da Zhu et al. in uno studio caso-controllo basato sulla popolazione americana tra uomini caucasici in cui sono stati identificati 17 polimorfismi correlati al cancro alla prostata [28]. È stato anche riportato che i non vedenti avevano una minore incidenza di cancro con un rapporto di incidenza standardizzato di 0,69 [intervallo di confidenza al 95% (CI) = 0,59-0,82] [29].

La correlazione tra i metaboliti urinari della melatonina e il rischio di cancro alla prostata è stata studiata ed è risultata esserci una relazione inversa per cui livelli più bassi di metaboliti urinari erano associati a un rischio più elevato di cancro alla prostata [30]. Le concentrazioni salivari e sieriche di melatonina sono risultate significativamente ridotte nei pazienti con cancro alla prostata rispetto ai pazienti con iperplasia prostatica benigna [31]. Inoltre, Bartsch et al. hanno studiato la fluttuazione dei livelli di melatonina e di altri ormoni ipofisari negli uomini anziani con iperplasia prostatica benigna (IPB), tumore prostatico incidentale e carcinoma prostatico [32]. È stato riscontrato che la melatonina ha mostrato una fluttuazione prominente nei pazienti con IPB e carcinoma incidentale, una caratteristica non osservata in quelli con carcinoma della prostata. Inoltre, i livelli di melatonina nei pazienti con cancro alla prostata sono stati segnalati come i più bassi tra i tre gruppi. Questi risultati suggeriscono che i livelli di melatonina e la sua normale fluttuazione sono disregolati nei pazienti con cancro alla prostata.

3. Meccanismi oncostatici della melatonina

Qui descriviamo i meccanismi attualmente noti dell'oncostasi mediata dalla melatonina nel cancro alla prostata, compresi quelli che riguardano la capacità dell'indolamina di modulare l'attività metabolica, la progressione e la proliferazione del ciclo cellulare, la segnalazione degli androgeni, l'angiogenesi, la metastasi, l'immunità e lo stato ossidativo delle cellule, l'apoptosi, stabilità genomica, differenziamento neuroendocrino e ritmo circadiano. Molti meccanismi sono anche rappresentati nella Figura 1.

3.1. Oncostasi attraverso la modulazione del metabolismo glucidico

Uno dei molti modi in cui le cellule tumorali alterano la loro attività metabolica per sostenere la sopravvivenza è quello di aumentare l'assorbimento e l'utilizzo del glucosio. L'effetto Warburg descrive la dipendenza delle cellule tumorali dalla respirazione anaerobica attraverso la via glicolitica piuttosto che dalla respirazione aerobica mitocondriale, anche in presenza di ossigeno [33]. Per questo motivo, Otto Warburg ha soprannominato questo fenomeno apparentemente paradossale glicolisi aerobica negli anni '20 [34], e da allora, ricerche approfondite hanno chiarito numerosi meccanismi di aumento dell'assorbimento e dell'utilizzo del glucosio che supportano questo fenotipo metabolico unico nelle cellule tumorali [35]. Nel cancro alla prostata, il metabolismo del glucosio è coinvolto nella progressione della carcinogenesi [36], dove la fosforilazione ossidativa è attiva all'inizio della progressione della malattia [37] e l'effetto Warburg prende il sopravvento nelle fasi successive della malattia [38].

È stato studiato il ruolo della melatonina nella bioenergetica del glucosio del cancro alla prostata. Hevia et al. hanno dimostrato che il principale meccanismo di assorbimento della melatonina nelle cellule tumorali della prostata LNCaP e PC-3 era mediato tramite un processo attivo piuttosto che una diffusione passiva [39]. In seguito i medesimi autori hanno dimostrato un meccanismo indipendente dal recettore della melatonina di assorbimento della melatonina attraverso i membri dei trasportatori della famiglia dei trasportatori del glucosio (GLUT). Nello specifico, è stato scoperto che l'indolamina interagisce nella stessa posizione di GLUT1 e previene l'assorbimento del glucosio dopo 30 minuti, 1, 3 e 6 ore. Anche la concentrazione intracellulare di melatonina è diminuita con la somministrazione di glucosio e altri noti ligandi competitivi GLUT1, suggerendo una competizione tra melatonina e glucosio da parte del trasportatore del glucosio. Questa competizione è stata poi dimostrata in vivo dove dosi farmacologiche di melatonina hanno attenuato la progressione tumorale indotta dal glucosio e prolungato la sopravvivenza dei topi con adenocarcinoma transgenico della prostata di topo (TRAMP) [40].

Lo stesso gruppo di ricerca ha ulteriormente esaminato i ruoli specifici della melatonina nel metabolismo del cancro alla prostata. Utilizzando metaboliti marcati con carbonio 13 (^{13}C) e misurando i livelli di adenosina trifosfato (ATP)/adenosina monofosfato (AMP) e l'attività della via della lattato deidrogenasi e del pentoso fosfato, Hevia et al. hanno scoperto numerose alterazioni metaboliche indotte dalla melatonina. Non solo hanno confermato le loro precedenti scoperte secondo cui la melatonina riduceva significativamente l'assorbimento di glucosio nelle cellule tumorali della prostata, ma hanno anche scoperto che i livelli di lattato, citrato, glutammato, succinato, fumarato e malato marcati con ^{13}C erano tutti diminuiti in seguito alla somministrazione di melatonina in LNCaP cellule, sia in condizioni normali che iperglicemiche. I ricercatori hanno attribuito meccanicamente questa riduzione saliente di tutte le principali vie del metabolismo del glucosio alla riduzione generale dell'assorbimento di glucosio nelle cellule tumorali della prostata con la somministrazione di melatonina [37].

Questa apparente riduzione dell'assorbimento di glucosio è stata ulteriormente confermata in vivo da Dauchy et al. Nei ratti nudi maschi portatori di xenotrapianti di cancro alla prostata PC3 racchiusi in gabbie di roditori di colore blu, numerose attività metaboliche e di segnalazione sono state soppresse in seguito a indotti livelli di melatonina sopra-fisiologici che hanno rallentato la crescita del tumore. L'assorbimento di glucosio e la produzione di lattato erano marcatamente ridotti, confermando la soppressione dell'effetto Warburg da parte della melatonina nel cancro alla prostata [41, 42].

3.2. Oncostasi attraverso il controllo del ciclo cellulare e l'antiproliferazione

Sono stati proposti molti meccanismi per spiegare l'effetto antiproliferativo della melatonina nelle cellule tumorali della prostata in relazione alla regolazione del ciclo cellulare. Utilizzando il nucleoside radioattivo 3H-timidina come stima della sintesi del DNA e della proliferazione cellulare, Lupowitz et al. hanno dimostrato che la melatonina ha inibito l'incorporazione di 3H-timidina nelle cellule LNCaP a 1-24 ore, attenuando transitoriamente la crescita delle cellule del cancro alla prostata [43]. Xi et al. non solo ha riprodotto l'inibizione indotta dalla melatonina dell'incorporazione di 3H-timidina nelle cellule LNCaP, ma ha anche raggiunto lo stesso scopo con la 2-iodomelatonina, un noto agonista del recettore della melatonina, evidenziando il coinvolgimento della segnalazione del recettore della melatonina in questo meccanismo anti-proliferativo [44]. Il meccanismo dell'oncostasi è stato considerato anti-proliferativo, in quanto vi sono state diminuzioni significative proteine direttamente coinvolte nella replicazione e riparazione del DNA durante il ciclo cellulare [45, 46, 47].

Moretti et al. hanno dimostrato in vitro che attraverso un meccanismo indipendente dal recettore di membrana, la melatonina accumulava cellule LNCaP nella fase Go/G1 e diminuiva la fase S, promuovendo efficacemente l'interruzione del ciclo cellulare [48]. Questo stesso gruppo ha

successivamente riprodotto questi risultati esatti nelle cellule tumorali della prostata DU 145, attribuendo gli effetti anti-proliferativi mediati dalla melatonina sui presunti recettori nucleari [49]. Sono stati descritti altri meccanismi di controllo del ciclo cellulare e anti-proliferazione dipendenti dal recettore della melatonina. Siu et al. hanno scoperto e descritto la modulazione della cascata di segnalazione del fattore di crescita epidermico (EGF) tramite l'attivazione della melatonina di MT1, evidenziando l'effetto antiproliferativo della melatonina attraverso la regolazione del fattore di crescita epidermico e del suo recettore nel cancro alla prostata [50, 51, 52, 53].

Altri studi hanno dimostrato altri meccanismi con i quali la melatonina svolge il suo ruolo antiproliferativo nelle cellule tumorali di cancro alla prostata con il coinvolgimento di diverse vie di segnalazione [54-65].

3.3. Oncostasi attraverso l'attenuazione dell'attività del recettore degli androgeni

Rimler et al. sono stati i primi a esaminare la relazione della melatonina con il recettore degli androgeni (AR) nel cancro alla prostata. Utilizzando le cellule tumorali della prostata LNCaP, è stato scoperto che la melatonina non inibiva competitivamente l'AR, né influenzava la capacità di legame degli steroidi, ma determinava l'esclusione nucleare del recettore stesso [66]. Da questa prima dimostrazione, l'esclusione nucleare mediata dalla melatonina dell'AR nelle cellule tumorali della prostata è stata ripetutamente dimostrata [67-69], confermando l'effetto anti-androgeno dell'indolamina sulle cellule tumorali della prostata. I meccanismi che spiegano questo fenomeno sono stati identificati e descritti da vari autori [70, 71, 72, 73, 74, 75].

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) chirurgica o indotta da farmaci è un trattamento di prima linea per il cancro alla prostata [76] a causa del ruolo che la segnalazione degli androgeni gioca nella progressione del cancro prostatico avanzato [77]. Mentre la privazione di androgeni endogeni come terapia adiuvante è associata a una ridotta progressione del cancro alla prostata [78], spesso può verificarsi resistenza alla castrazione, con una progressione della malattia entro una mediana di 18-24 mesi dopo l'inizio dell'ADT [79, 80]. La resistenza alla castrazione ha un'eziologia multifattoriale [81], ma è spesso definita da una trasformazione oncogenica per cui vi è un'attivazione autonoma e indipendente dagli androgeni dell'asse AR con conseguente progressione della malattia [82]. Un meccanismo di tale autonomia può essere spiegato dalle varianti del recettore degli androgeni (AR-V) che sono costitutivamente attive e funzionalmente liberate dalla dipendenza dagli androgeni per essere attivati [83]. Infatti, gli AR-V sono significativamente espressi nel carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) rispetto al carcinoma prostatico sensibile agli ormoni [84, 85].

Sun Liu et al. hanno dimostrato interazioni chiave della melatonina nell'attenuazione di queste varianti del recettore AR, dimostrando come l'indolamina possa impedire la carcinogenesi da loro mediata e anche sottoregolare completamente la variante del recettore.

3.4. Oncostasi attraverso l'anti-angiogenesi

Parco et al. hanno studiato le proprietà anti-angiogeniche della melatonina in relazione ai potenziali effetti sull'espressione del fattore 1α inducibile dall'ipossia (HIF-1 α) e del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). La prima è la subunità α di HIF che in caso di ipossia può traslocare nel nucleo per unirsi alla subunità β per formare il fattore di trascrizione eterodimerico funzionale [88]. Questo fattore di trascrizione sovraregola diversi " geni che rispondono all'ipossia" i quali a loro volta promuovono la capacità proliferativa, l'angiogenesi con vascolarizzazione tumorale, l'invasione e altri processi tumorali [89, 90]. Parco et al. hanno scoperto che la somministrazione farmacologica di melatonina nelle cellule tumorali della prostata DU145 ha ridotto i livelli di HIF-1 α [91, 92, 93]. Hanno anche dimostrato che l'espressione di VEGF nelle

cellule tumorali della prostata era ridotta dalla melatonina, che suggerivano essere una diretta conseguenza dell'inibizione di HIF-1 α [77].

Sono stati dimostrati anche altri diversi meccanismi di inibizione dell'HIF-1 α causata dalla melatonina nelle cellule tumorali della prostata [94, 95, 96, 97]. Cho et al. ad esempio hanno dimostrato che la melatonina inibisce la stabilizzazione di HIF-1 α e la traslocazione nucleare nelle cellule tumorali della prostata culminando nella dimostrata attività anti-angiogenica. Hanno inoltre suggerito che questa soppressione fosse correlata al noto potenziale antiossidante della melatonina, che può bloccare alcune cascate di segnalazione ROS indotte dall'ipossia [98].

In ricerche successive, lo stesso gruppo ha concluso che un meccanismo anti-angiogenico della melatonina nelle cellule PC-3 ipossiche era correlato all'espressione alterata di alcuni microRNA (miRNA), piccole molecole di RNA a filamento singolo, non codificante, che svolgono una funzione regolatoria [99]. In un ambiente di cellule PC-3 ipossiche, Sohn et al. hanno scoperto che la melatonina sovraregolava significativamente molecole di microRNA determinando un'attenuazione del fattore inducibile dall'ipossia e di VEGF [100].

Paroni et al. studiando l'effetto della melatonina sull'angiogenesi hanno concluso che l'oncostasi dimostrata degli xenotrapianti LNCaP trattati con melatonina non era correlata al suo ruolo anti-ipossico, ma piuttosto determinata dalle sue proprietà anti-angiogeniche e anti-proliferative [101, 102, 103]. Questi autori hanno notato che la segnalazione della melatonina nel cancro alla prostata potrebbe differire in vitro rispetto a in vivo e questi meccanismi meritano ulteriori studi.

3.5. Oncostasi per antimetastasi

La disseminazione metastatica è comune nel cancro alla prostata, e il tessuto osseo è il tessuto più frequentemente sede di metastasi (84%), seguito da linfonodi distanti (10,6%), fegato (10,2%) e torace (9,1%) [104]. Chen et al. hanno riferito che le metastasi ossee si verificano nel 70% dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato [105], quantificando ulteriormente la gravità delle metastasi nel carcinoma prostatico. Le metalloproteinasi della matrice (MMP), una famiglia di endopeptidasi zinco-dipendenti, sono complici della trasformazione metastatica osservata nel cancro per il loro impatto sulla matrice extracellulare [106, 107]. Kleiner et al. hanno delineato tre meccanismi cruciali mediante i quali le MMP aumentano la metastasi delle cellule tumorali; 1) le MMP possono promuovere l'invasione attraverso la degradazione di collagene, laminine, proteoglicani e altri componenti della matrice extracellulare, 2) le MMP possono promuovere la motilità attraverso l'alterazione delle proprietà adesive delle cellule tumorali mobili e 3) le MMP possono attivare alcune proprietà cancerogene "nascoste" di due proteine, il plasminogeno e laminina-5 [108]. Nel cancro alla prostata, l'espressione di MMP-2, -3, -7, -9 e -13 è stata identificata sia nel siero che nel tessuto tumorale di pazienti con cancro alla prostata, con correlazione alla progressione e metastasi [109]. Le MMP possono essere bersagli terapeutici per le metastasi del cancro alla prostata perché è stata ottenuta l'inibizione della migrazione e dell'invasione delle cellule del cancro alla prostata DU-145 e PC-3 dopo l'inibizione di MMP-13 [110].

In vitro la melatonina ha ridotto il potenziale invasivo delle cellule tumorali della prostata DU145 e PC-3 attraverso l'inibizione di MMP-13 con il coinvolgimento del recettore MT1 [111, 112]. Utilizzando xenotrapiantati con cellule PC-3, è stato dimostrato che la melatonina inibiva marcatamente l'espressione di MMP-13 nei campioni di tumore alla prostata e sopprimeva le metastasi a organi distanti, esemplificando ulteriormente in vivo gli effetti antimetastatici della melatonina sul cancro alla prostata [112].

3.6. Oncostasi attraverso l'antiossidazione, l'antinfiammazione e la modulazione della bioenergetica mitocondriale

Molti rapporti hanno stabilito che lo stress ossidativo e il danno mitocondriale sono eventi chiave nell'inizio o nella progressione dei tumori, incluso il cancro alla prostata umana. Il ruolo della melatonina nella modulazione dell'attività e della funzione mitocondriale è stato esaminato da Tamarindo et al. per indagare il suo profilo antitumorale [113]. È stato dimostrato che l'indolamina riduce la produzione totale di H₂O₂ del 62% e gli anioni superossido del 40% nelle cellule PNT1A rispetto ai controlli. Inoltre, si suggerisce che la melatonina sia un possibile regolatore dell'attività mitocondriale, come evidenziato da un aumento del tasso di fosforilazione ossidativa e da un migliore rapporto di controllo respiratorio in queste cellule. Lo studio ha anche riferito che l'aumento dell'attività mitocondriale ha portato cambiamenti morfologici dei mitocondri. Questo risultato è probabilmente spiegato dalla rimozione calcolata di mitocondri o frazioni di essi che producono livelli più alti del normale di specie reattive dell'ossigeno (ROS). La capacità di riserva bioenergetica mitocondriale (MBRC) è comunemente usata come indicatore della capacità della cellula di rispondere allo stress e di soddisfare l'aumento delle richieste di energia. È stato dimostrato che la melatonina regola la MRBC in sinergia con altre molecole nelle cellule di tumore alla prostata PNT1A [113].

È ampiamente riconosciuto che i ROS mediano molteplici processi cellulari come la crescita, la proliferazione e l'apoptosi. Ciò evidenzia ulteriormente la necessità di regolare la loro attività e i livelli intracellulari. La regolazione disfunzionale dei ROS nelle cellule neoplastiche è una caratteristica che promuove lo stress ossidativo e la trasformazione oncogenica. L'ambiente redox cellulare è modulato da sistemi donatori di elettroni. Uno di questi è il sistema tioredossina, un importante sistema donatore di elettroni [114]. La tioredossina (TRX1) è una proteina antiossidante che regola lo stato redox cellulare e comunica con molecole a valle regolando funzioni come la differenziazione cellulare e l'apoptosi.

Diversi studi dimostrano come la melatonina ha capacità antiossidante agendo in diversi modi sia attraverso l'eliminazione diretta dei radicali liberi sia attraverso la regolazione della tioredossina o sovraregolando enzimi antiossidanti come glutatione, superossido dismutasi e glutatione perossidasi (114, 54, 115).

Numerosi studi hanno recentemente fatto luce sul ruolo del sistema immunitario nell'aumentare la risposta dell'organismo contro le neoplasie maligne attraverso l'attività citotossica delle cellule immunitarie e le proprietà inibitorie delle citochine. È stato proposto che una risposta immunitaria depressa sia una caratteristica comune tra i malati di cancro, un effetto attribuito al rilascio di molecole immunosoppressive e all'attivazione di macrofagi soppressori. Ciò suggerisce inoltre che l'immunomodulazione può essere un'efficace strategia terapeutica per aumentare la risposta del corpo contro i tumori. Neri et al. ha esaminato l'effetto della terapia con melatonina sul sistema immunitario in 31 pazienti con tumori solidi avanzati, compresa la prostata [116]. Dopo 3 mesi di trattamento, il performance status e la qualità della vita sono migliorati in un'ampia percentuale di pazienti. Inoltre, i livelli di alcune citochine misurati un mese dopo l'inizio del trattamento hanno rivelato un aumento e una diminuzione di altre. Si ritiene che la modulazione del sistema delle citochine da parte della melatonina media l'attivazione e il reclutamento dei monociti citotossici, delle cellule T e delle cellule NK che alla fine migliorano la difesa dell'ospite contro i tumori.

La melatonina ha anche dimostrato una proprietà antinfiammatoria attraverso il suo effetto inibitorio sull'espressione di citochine e chemochine infiammatorie [117] dimostrata anche dalla diminuzione dei livelli di mRNA di noti bersagli a valle di queste sostanze pro infiammazione nel tessuto prostatico di topi normali quando trattati con melatonina. Altri meccanismi antinfiammatori suggeriti dimostrati dalla melatonina includono la sottoregolazione degli enzimi cicloossigenasi e la sovraregolazione delle citochine antinfiammatorie.

3.7. Oncostasi attraverso pro-apoptosi

Sainz et al. hanno esaminato il ruolo della melatonina, nel migliorare l'apoptosi delle cellule di cancro alla prostata sensibili e insensibili agli androgeni indotta dal fattore di necrosi tumorale e dalla radiazione gamma [118]. I risultati hanno dimostrato che i livelli farmacologici di melatonina hanno accelerato una riduzione complessiva del numero di cellule tumorali della prostata, sia per le cellule LNCaP sensibili agli androgeni che per le cellule PC3 insensibili agli androgeni, con le prime più sensibili [54]. Altri autori hanno studiato e dimostrato il ruolo della melatonina nel promuovere l'apoptosi attraverso diversi meccanismi cellulari [120, 121, 122, 123, 44].

3.8. Oncostasi attraverso il mantenimento della stabilità genomica

Metaboliti degli estrogeni (chinoni degli estrogeni) hanno dimostrato proprietà cancerogene perché in grado reagire con il DNA e aumentare la probabilità di mutagenesi. È stato proposto che queste sostanze e la loro attività possano essere un fattore iniziale nella carcinogenesi di molti tumori, tra cui seno e prostata [124]. È interessante notare che i chinoni degli estrogeni sono stati trovati nei campioni di urina nei pazienti con cancro alla prostata, e quindi possono essere considerati un biomarcatore precoce nella misurazione del rischio di cancro alla prostata [125]. Zahid et al. hanno sperimentato numerosi agenti naturali per loro capacità di prevenire la formazione di danni del DNA indotta da questi derivati degli estrogeni e hanno scoperto che la melatonina esercitava i suoi effetti inibitori attraverso la loro riduzione [126].

Sequenze specifiche del DNA sono connesse all'instabilità genomica, quindi sono normalmente regolate negativamente da numerosi meccanismi come la tra cui la metilazione del DNA [127, 128, 129]. La repressione di queste sequenze promuove la stabilità genomica e, quindi, la loro riattivazione invece promuove l'instabilità genomica [130, 131]. Uno studio del 2014 ha dimostrato che quasi la metà dei tumori umani è immunoreattiva per ORF1p, una proteina codificata da alcune di queste sequenze geniche e indicate con la sigla LINE-1 [132]. deHaro et al. hanno dimostrato, sia in vivo che in vitro, che la melatonina nelle cellule tumorali della prostata diminuisce l'attività di queste sequenze geniche, favorendo quindi la stabilità genomica [133]. Questa conclusione è stata confermata con la somministrazione di un antagonista del recettore della melatonina. La somministrazione dell'antagonista di MLT1 ha portato alla riattivazione di LINE-1 in modo dose-dipendente, confermando che questo effetto era mediato dall'MLT1 e causato dalla melatonina. Pertanto, la melatonina circolante migliora l'integrità genomica inibendo l'attivazione di sequenze genomiche pro-instabilità genomica nelle cellule prostatiche.

3.9. Oncostasi tramite differenziazione neuroendocrina

Le cellule neuroendocrine (NE) comprendono circa l'1% del compartimento epiteliale della ghiandola prostatica [134]. La prevalenza delle cellule NE nel tessuto prostatico benigno è minima, e contribuiscono alla crescita e differenziazione delle cellule epiteliali [135] attraverso la secrezione di alcuni fattori mitogeni e di sopravvivenza in modo paracrino, come bombesina, neurotensina, PTHrP, serotonina e calcitonina [136]. Le cellule NE mancano di recettori degli androgeni (AR) e sono quindi prive di dipendenza dagli androgeni [137]. Questa caratteristica si accentua nella carcinogenesi del cancro alla prostata e, infine, nello sviluppo del carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC). Infatti, il carcinoma prostatico neuroendocrino (NEPC) è altamente resistente alla terapia di deprivazione androgenica, e questo può essere una possibile conseguenza della terapia di deprivazione androgenica stessa [138, 139]. Il NEPC rappresenta il sottoinsieme più mortale e più aggressivo del cancro alla prostata (sopravvivenza globale a 5 anni del 12,6%) [140], con il 17-30% di CRPC metastatico che presenta istologia di carcinoma neuroendocrino a piccole cellule (SCNC) [141].

Mentre le implicazioni negative della differenziazione NE nel carcinoma prostatico sono clinicamente inequivocabili, la melatonina dimostra un ruolo peculiare nella differenziazione NE del carcinoma prostatico in vitro. Utilizzando concentrazioni farmacologiche di melatonina, Sainz et al. hanno dimostrato una significativa soppressione della crescita delle cellule LNCaP e PC3, aumentando al contempo la differenziazione neuroendocrina delle cellule tumorali della prostata sia sensibili che insensibili agli androgeni [142]. Mentre clinicamente, la differenziazione NE nel cancro alla prostata è associata a prognosi infausta e aumento della mortalità, la differenziazione NE mediata dalla melatonina determina un certo grado di oncostasi in laboratorio [144]. Infatti, Rodriguez-Garcia ha dimostrato che le cellule simili a NE indotte dal trattamento cronico con melatonina mostravano un effetto permissivo della differenziazione NE che migliora l'efficacia dell'apoptosi indotta da citochine [143, 144, 145].

3.10. Oncostasi attraverso la risincronizzazione del ritmo circadiano

L'orologio principale dei ritmi circadiani endogeni si trova nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo anteriore. A livello intracellulare, i ritmi circadiani sono regolati dalla trascrizione oscillatoria e dalla traduzione di alcuni geni [146]. Questi componenti fondamentali dell'orologio sono attentamente regolati per mantenere il periodo ritmico di 24 ore. Jung-Hynes et al. dimostrato che rispetto alle normali cellule epiteliali prostatiche, i livelli di proteine che regolano i ritmi circadiani erano disregolati [147]. Queste perturbazioni sono state trovate in modo simile nel tessuto del cancro alla prostata umano, esemplificando che i profili di espressione dei componenti del circuito dell'orologio disregolati sono associati al cancro alla prostata. La somministrazione in vitro di melatonina ha comportato una produzione regolare e ritmica normale delle proteine coinvolte nel ritmo circadiano, "ri-sincronizzando" efficacemente i circuiti del ritmo circadiano, disregolati osservati nelle cellule tumorali della prostata.

4. Possibilità e limiti della melatonina per il trattamento del cancro

Sebbene la melatonina abbia vari effetti oncostatici, non è ancora un trattamento standard per i tumori maligni, incluso il cancro alla prostata. Invece, la terapia con melatonina può alleviare i sintomi associati al cancro come affaticamento, ansia e insonnia [148, 149]. Molti malati di cancro soffrono di problemi psicologici come ansia, depressione e insonnia. L'ormone del sonno melatonina può aiutare a ridurre lo stress e l'insonnia dei malati di cancro attraverso farmaci o dieta [150]. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che la melatonina potrebbe ridurre gli effetti collaterali associati alla chemioterapia [151]. A questo proposito, la melatonina può essere un efficace trattamento palliativo nei malati di cancro. Tuttavia, il ruolo della melatonina come agente antitumorale è limitato. Nessuno studio clinico ha potuto dimostrare il significativo effetto inibitorio della melatonina sulla progressione del tumore come singolo trattamento [152]. Alcuni studi clinici hanno mostrato l'effetto antitumorale della melatonina in combinazione con la chemioterapia [152-155], ma non per il cancro alla prostata. Un recente studio controllato randomizzato ha riportato l'effetto della melatonina sulla sopravvivenza libera da malattia nel cancro del polmone. Nello studio, il trattamento con melatonina non ha mostrato alcun beneficio nella sopravvivenza libera da malattia a 2 e 5 anni. Ma, nel carcinoma polmonare avanzato con stadio 3 o 4, la melatonina ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni [156]. In precedenti studi clinici che hanno studiato gli effetti antitumorali della melatonina, la dose di mantenimento era per lo più di 20 mg al giorno e la durata variava da alcune settimane ad alcuni anni [155]. Considerando che non ci sono stati effetti collaterali importanti correlati alla melatonina ad eccezione di problemi psicologici o neurocognitivi minori [157], raccomandiamo un dosaggio più elevato per una definita attività antitumorale.

5. Conclusione

Questa recensione riassume i numerosi meccanismi cellulari mediante i quali la melatonina dimostra attività antitumorale nel cancro alla prostata. Più specificamente, descriviamo quei meccanismi che si riferiscono alla capacità dell'indolamina di modulare l'attività metabolica delle cellule del cancro alla prostata, la progressione e la proliferazione del ciclo cellulare, la segnalazione degli androgeni, l'angiogenesi, le metastasi, l'immunità e lo stato ossidativo delle cellule, l'apoptosi, la stabilità genomica, la differenziazione neuroendocrina e il ritmo circadiano. Ulteriori studi in vitro e in vivo sono necessari non solo per convalidare questi meccanismi, ma anche per scoprire ulteriori meccanismi non ancora descritti in letteratura. Infine, mentre queste proprietà antitumorali sono state dimostrate in modelli di laboratorio del cancro alla prostata, sono necessari futuri studi clinici per determinare l'efficacia della terapia supplementare, aggiuntiva e adiuvante della melatonina per la prevenzione e il trattamento del cancro alla prostata.