

Titolo: Il ruolo della melatonina nel trattamento del cancro del colon-retto: una revisione completa -  
The role of melatonin in colorectal cancer treatment: a comprehensive review

Codice: MLT003

Autore Kvietkauskas et al.

Data: 2020

Rivista: Therapeutic Advances in Medical Oncology 12: 1 –14

Argomento: melatonina

Accesso libero: si

DOI: 10.1177/1758835920931714

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370547/>

Parole chiave: combinazioni di farmaci antitumorali, cancro del colon-retto, melatonina, revisione

Tumore: colon-retto

Traduzione: articolo tradotto interamente, con alcune minime semplificazioni e tagli

**Punti di interesse:** L'articolo è una revisione dell'uso della melatonina nei trattamenti tumorali per pazienti con cancro del colon-retto. La melatonina (MLT) è ormone endogeno sintetizzato nella ghiandola pineale dall'amminoacido triptofano in risposta all'oscurità, ma viene prodotto anche in un certo numero di tessuti extrapineali come il tratto gastrointestinale, il timo, la milza, il cuore, i muscoli e altri. La MLT è stata identificata anche nella maggior parte degli organismi viventi, inclusi batteri, macroalghe, piante, invertebrati e mammiferi. Nell'uomo e nei mammiferi sono note due classi di recettori MLT associati alla membrana plasmatica. Sono denominati MT1 (codificato dal gene MTNR1A) e MT2 (codificato dal gene MTNR1B), rispettivamente, e sono espressi in varie parti del sistema nervoso centrale e degli organi periferici. Un altro sito di legame per MLT, MT3, è stato recentemente caratterizzato, tuttavia, MT3 è un tipo di proteina completamente diverso, e non soddisfa completamente i criteri per i recettori MLT.

La MLT si lega anche a proteine citoplasmatiche, nonché a recettori nucleari, e agisce attraverso meccanismi non mediati dai recettori.

La MLT ha molteplici attività antitumorali: inibisce la proliferazione con diversi meccanismi in modo diretto e indiretto, attiva l'apoptosi, inibisce l'angiogenesi, modula il sistema immunitario, ha effetti antiossidanti e pro-ossidativi. La MLT ha un effetto sinergico con farmaci antitumorali, dimostrati da studi in vitro, vivo e con studi clinici.

### **Riassunto/Abstract**

**Il cancro del colon-retto (CRC) è uno dei tipi più comuni di cancro in tutto il mondo, noto ogni anno come la seconda causa di decessi correlati al cancro. Attualmente, le strategie di trattamento multimodale, inclusa la resezione chirurgica, combinata con chemioterapia e radioterapia, sono state utilizzate come trattamenti convenzionali nei pazienti con CRC. Tuttavia, l'esito clinico della malattia in stadio avanzato rimane relativamente scoraggiante, principalmente a causa della comparsa di chemioresistenza del CRC, tossicità e altri effetti collaterali dannosi. Sono essenziali nuove strategie per superare questi limiti. Negli ultimi decenni, la melatonina (MLT) ha dimostrato di essere un potente agente antiproliferativo e**

**antimetastatico con effetti citotossici su diversi tipi di tumori umani, tra cui CRC. Quindi, questa revisione completa raccoglie i dati sperimentali e clinici disponibili che analizzano gli effetti del trattamento MLT nei pazienti con CRC e i suoi meccanismi molecolari sottostanti.**

## Introduzione

Il cancro del colon-retto (CRC) è una delle cause principali di decessi correlati al cancro in tutto il mondo (1-3). Se diagnosticato nella fase iniziale, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo la chirurgia curativa raggiunge circa il 90%, scendendo solo al 14% con il comparsa di metastasi a distanza (4). I regimi di trattamento multimodale combinano la chirurgia con tecniche di chemioterapia neoadiuvante / adiuvante (CTx), nonché terapie mirate che utilizzano anticorpi e inibitori della chinasi (5). Ciò si traduce in un deciso miglioramento della sopravvivenza per i pazienti con malattia metastatica raggiungendo una mediana di quasi 30 mesi (6).

Le metastasi epatiche CRC (CRLM) si verificano nel 20-70% dei pazienti con CRC e rappresentano la principale causa di morte in questo gruppo (7,8). La resezione chirurgica è il trattamento standard per i pazienti con CRLM resecabile con un tasso di sopravvivenza a 5 anni fino al 58% se combinato con CTx (9,10). Tuttavia, è noto che le cellule CRC perdono suscettibilità a CTx con vari meccanismi (11,12). Per ottimizzare le strategie di trattamento, è necessaria un'ulteriore valutazione delle promettenti combinazioni di farmaci e additivi per migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

La melatonina (MLT), un ormone naturale del corpo, ha già dimostrato proprietà protettive impressionanti contro gli effetti tossici di CTx e radioterapia, sia in studi sperimentali che clinici. (13-15). Ciò potrebbe aprire la strada all'applicazione di dosi più elevate di CTx, con conseguente miglioramento dell'efficacia (16). Inoltre, la stessa MLT esercita effetti antiproliferativi, antimetastatici e citotossici su diversi tipi di neoplasie umane, incluso CRC (17-19). Considerando che questa molecola generata per via endogena non ha effetti collaterali moderati-gravi anche a dosi relativamente alte, (20– 22) ciò rende la MLT un argomento di ricerca di tendenza, in particolare negli studi sul trattamento del cancro (Figura 1).

L'obiettivo di questa revisione è riassumere la letteratura sul ruolo della MLT nel trattamento di CRC e CRLM e discutere i meccanismi delle sue proprietà anti-cancro, sulla base di studi sperimentali e studi clinici.

## Melatonina

L'ormone endogeno MLT, noto anche come N-acetil-5-metossitriptamina, è stato scoperto dal dermatologo nordamericano Aaron Lerner nel 1958 presso l'Università di Yale (23). Per molti anni si è ritenuto che la MLT fosse sintetizzata esclusivamente nella ghiandola pineale dall'amminoacido triptofano in risposta all'oscurità (Figura 2) (24-27). Tuttavia, la presenza di enzimi correlati alla MLT è stata successivamente scoperta in un certo numero di tessuti extrapineali come il tratto gastrointestinale, il timo, la milza, il cuore, i muscoli e altri (18,24,28). Inoltre, la MLT è stata identificata anche nella maggior parte degli organismi viventi, inclusi batteri, macroalghe, piante, invertebrati e mammiferi (29-31).

Nell'uomo e nei mammiferi sono note due classi di recettori MLT associati alla membrana plasmatica. Sono denominati MT1 (codificato dal gene MTNR1A) e MT2 (codificato dal gene MTNR1B), rispettivamente, (32-34) e sono espressi in varie parti del sistema nervoso centrale e degli organi periferici (35,36). Un altro sito di legame per MLT, MT3, è stata recentemente caratterizzata come una forma sensibile alla MLT della chinone reduttasi 2 (37). È correlata al metabolismo xenobiotico della cellula (enzima di disintossicazione) espresso in vari tessuti (24,38). Tuttavia, MT3 è un tipo di proteina completamente diverso, e non soddisfa completamente i criteri per i recettori MLT (24). MLT si lega anche a proteine citoplasmatiche, come le proteine leganti il calcio calmodulina o tubulina, nonché a recettori nucleari come ROR $\alpha$  / RZR, e agisce attraverso meccanismi non mediati dai recettori (17,35).

Subito dopo che si scoprì che la MLT aveva un effetto scavenger (spazzino) diretto dei radicali liberi, fu proposta come agente anti-cancro (20). Nel 2004, la MLT si è dimostrata associata per la

prima volta a meccanismi che influenzano l'inizio del cancro e la crescita cellulare (39). Da allora , numerosi studi hanno supportato questi risultati (17-19).

## Modalità di azione nel trattamento antitumorale

### Inibizione della proliferazione

La MLT esercita un'ampia gamma di proprietà antiproliferative inibendo / bloccando il ciclo delle cellule tumorali in condizioni in vitro e in vivo (40-42). L'attivazione dei recettori MT1 e MT2 inibisce l'adenil ciclasi e l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP), portando a una riduzione dell'assorbimento di acido linoleico, che funge da fonte di energia per la crescita tumorale e le molecole di segnalazione della crescita tumorale (17). L'inibizione indotta da MLT dell'assorbimento di acido linoleico è considerata un meccanismo antiproliferativo ed è stata descritta da Blask et al. in un modello di epatoma di ratto (43). Inoltre, gli effetti antiestrogenici (20) e la capacità di inibire la crescita del tumore riducendo l'assorbimento del glucosio e modificando l'espressione del trasportatore GLUT1 sono stati dimostrati in vitro e in vivo (44). In uno studio su linee cellulari del carcinoma del colon, MLT ha inibito la crescita del tumore in modo dose-dipendente. La sintesi del DNA era inversamente associata alla dose MLT (45). Inoltre, Lee et al. hanno dimostrato che i livelli fisiologici di MLT sono in grado di modulare l'espressione dei microRNA in una linea cellulare di cancro al seno non metastatico, promuovendo proprietà antiproliferative (46). Studi recenti hanno scoperto che questi trascritti sono disregolati in molte entità tumorali, incluso CRC, e svolgono un ruolo essenziale nelle vie di segnalazione correlate al cancro (47-49).

### Attivazione dell'apoptosi

La resistenza all'apoptosi è uno dei tratti distintivi fondamentali del cancro. Esistono prove evidenti che la MLT potenzia e promuove l'apoptosi in varie cellule tumorali (19,50-59).

### Inibizione dell'angiogenesi

Poiché la neovascolarizzazione è essenziale per la crescita del tumore e le metastasi, il controllo dell'angiogenesi è un'opzione terapeutica promettente per limitare la progressione del cancro. L'angiogenesi è regolata da fattori come il fattore di crescita dell'endotelio vascolare o il fattore indotto dall'ipossia (HIF), (60) e MLT ha la capacità di regolare il potenziale oncogenico controllando l'espressione di tali fattori (40,61). Studi in vitro e in vivo (modelli di roditori) hanno dimostrato che la MLT influenza il fattore indotto dall'ipossia HIF-1 $\alpha$ , il mediatore trascrizionale più importante e primario nella risposta ipossica, in modo indipendente dal recettore (61). Risultati precedenti suggeriscono che la sovraregolazione dei microRNA media gli effetti anti-angiogenici indotti dalla MLT nelle cellule di cancro al seno (62,63).

### Modulazione del sistema immunitario

Il sistema immunitario presenta il più grande potenziale per la distruzione specifica delle cellule maligne che non danneggiano i tessuti normali e con la memoria a lungo termine che offre una potente opportunità per prevenire le recidive del cancro (64). L'azione di potenziamento immunitario della MLT era evidente in studi recenti su animali e clinici. (17,65). MLT ha dimostrato di contribuire a risposte immunitarie anti-cancro efficaci attraverso meccanismi come la stimolazione della produzione di interleuchine (IL-2, IL-6, IL-12), l'inibizione di eventi soppressivi mediati dai macrofagi e modulazione dello stato infiammatorio (66,67).

### Effetti antiossidanti e pro-ossidativi

La MLT e i suoi metaboliti esercitano effetti antiossidanti. Oltre alla disattivazione diretta delle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (ROS / RNS), MLT stimola gli enzimi antiossidanti, sopprime gli enzimi pro-ossidanti e migliora la funzione mitocondriale, riducendo così la formazione di radicali nelle concentrazioni fisiologiche e farmacologiche (68-70). Studi in vitro

hanno dimostrato un ruolo di MLT nel mantenimento dei livelli di glutazione intracellulare, che è stato correlato alla crescita delle cellule tumorali (71). Livelli elevati di ROS / RNS sono stati rilevati in quasi tutte le cellule tumorali, dove promuovono aspetti dello sviluppo e della progressione del tumore (72). Ad esempio, i livelli di superossido sono significativamente più alti (da 5 a 20 volte) nelle linee cellulari di cancro del colon rispetto alle normali cellule epiteliali del colon e fibroblasti (73). È interessante notare che alcuni studi in vivo hanno scoperto che MLT induce la generazione di ROS a concentrazioni farmacologiche (da  $\mu\text{M}$  a  $\text{mM}$ ) nelle cellule tumorali, portando a supporre che la MLT possa essere un pro-ossidante condizionale (68). Questa proprietà della MLT può promuovere una risposta infiammatoria che porta all'apoptosi nelle cellule tumorali, ma sono necessari ulteriori studi in vivo per concretizzarlo scenario.

#### Effetti di MLT su CRC

Studi epidemiologici hanno dimostrato che i lavoratori del turno di notte potrebbero avere un aumentato rischio di sviluppo di cancro, compreso il CRC. Questa scoperta può supportare l'ipotesi che la luce ambientale inibisca la produzione di MLT, determinando la promozione del cancro (74, 75). In effetti, molti studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che la MLT esercita effetti anti-cancro sul CRC. Questi studi sono raccolti rispettivamente nelle Tabelle 1 e 2.2.

#### L'effetto sinergico della MLT e dei farmaci antitumorali nel trattamento del CRC

Per diversi anni, gli scienziati hanno cercato strategie per ridurre gli effetti collaterali tossici del CTx da un lato e per aumentare la risposta specifica del tumore dall'altro. I dati sugli effetti sinergici degli agenti CTx e MLT sul CRC suggeriscono che MLT dovrebbe essere utilizzato in concentrazioni terapeutiche piuttosto che nelle sue concentrazioni fisiologiche, che mancano di una protezione sufficiente delle cellule dagli effetti tossici di CTx (99). Finora, la maggior parte di questi studi è stata eseguita in vitro, mancante di conferma in vivo.

#### Studi in vitro

In vitro, sembra che l'aggiunta di MLT abbia aumentato la citotossicità specifica dei farmaci anti-cancro, inclusi doxorubicina, irinotecan, cisplatino, oxaliplatino e 5-fluoruracile (5-FU), su diverse linee cellulari di CRC, comprese le cellule resistenti ai farmaci (52,53,99-107). Tuttavia, MLT non è stato efficace nell'indurre danni al DNA in cellule umane sane.

#### Studi in vivo

Esiste un numero limitato di studi in vivo che valutano gli effetti sinergici della MLT combinata con farmaci antitumorali nel trattamento del CRC. Gli autori hanno scoperto che octreotide e MLT somministrati separatamente esercitano effetti antiproliferativi e proapoptotici sul CRC in un modello murino; tuttavia, la combinazione di sostanze non ha mostrato effetti additivi (108). Recentemente, Bakalova et al. ha studiato l'effetto antitumorale della MLT in combinazione con metaboliti attivi dell'irinotecan in un modello murino di CRC.<sup>73</sup> Questo trattamento combinato ha ridotto il volume del tumore diminuendo i ROS oncogenici e aumentando i ROS onco-soppressivi nel tessuto tumorale. Tuttavia, la piccola dimensione del campione dello studio limita il suo potere esplicativo.

#### Studi clinici

Il primo studio clinico controllato per valutare gli effetti della MLT sul cancro è stato pubblicato nel 1987 da Lissoni et al. (109). Nello studio sono stati inclusi un totale di 19 pazienti affetti da tumori solidi avanzati, incluso CRC, che non rispondevano alle terapie standard. La MLT è stata somministrata per via intramuscolare a una dose giornaliera di 20 mg, seguita da un periodo di mantenimento con dosi MLT inferiori in pazienti con remissione, stabilizzazione della malattia o miglioramento del performance status. La MLT ha indotto un miglioramento del punteggio del performance status e della qualità della vita nel 60% dei pazienti. Questo uno studio preliminare ha suggerito un effetto promettente della MLT nel trattamento di pazienti affetti da cancro che non rispondono alle terapie antitumorali standard (109).

Nel 1990, Barni et al. ha valutato l'attività terapeutica dell'ormone pineale MLT in pazienti con CRC metastatico che non rispondevano al trattamento con 5-FU (110). MLT è stata somministrata per via intramuscolare a una dose giornaliera di 20 mg per 2 mesi, seguita da somministrazione orale giornaliera di 10 mg. Un evidente miglioramento del performance status è stato osservato solo in 5 pazienti su 14 (36%). I risultati hanno indicato una mancanza di attività antitumorale per MLT nei pazienti con CRC metastatico resistenti al trattamento con 5-FU.

Promettenti effetti anti-cancro sinergici di MLT e IL-2 sono stati dimostrati in uno studio su 35 pazienti con vari tumori, cioè CRC, cancro gastrico, carcinoma epatocellulare o adenocarcinoma del pancreas (111). La somministrazione orale di 50 mg di MLT al giorno è iniziata 7 giorni prima della somministrazione di IL-2, con un tasso di risposta globale del 23%. Un altro studio ha suggerito che il trattamento neuroimmunoterapico preoperatorio con IL-2 a basso dosaggio e MLT (40 mg / die) è una terapia ben tollerata, in grado di prevenire la linfocitopenia indotta da intervento chirurgico nei pazienti oncologici (112). Una diminuzione del numero di linfociti superiore a 30 % si è verificato in 8/10 pazienti di controllo, ma solo in 1/10 trattati con IL-2 e MLT.

Un ampio studio clinico nel 2002 ha incluso 1440 pazienti con tumori solidi avanzati non trattabili (279 pazienti con CRC), che ricevevano solo cure di supporto o cure di supporto in combinazione con MLT per studiare l'effetto della MLT sul cancro (113). La seconda parte di questo studio, valutata l'influenza della MLT sull'efficacia e la tossicità di CTx in 200 pazienti metastatici con tumori resistenti a CTx (51 pazienti con CRC). Il regime CTx consisteva in 5-FU con acido folinico (FA) o raltitrexed. Inoltre, MLT (20 mg / giorno) è stato somministrato per via orale durante la notte. I risultati hanno portato a supporre che la MLT possa essere efficace nella prevenzione dei sintomi correlati alla progressione del cancro, come cachessia, astenia e linfocitopenia e tossicità indotta da CTx, come trombocitopenia, astenia e neurocardiotossicità. Inoltre, lo studio ha rivelato effetti sinergici della MLT in combinazione con farmaci antitumorali.

Cerea et al. ha valutato l'influenza di una somministrazione concomitante di MLT sull'attività terapeutica dell'irinotecan nel CRC metastatico (114). Lo studio ha incluso 30 pazienti con CRC metastatico che progredivano dopo almeno una precedente linea chemioterapica contenente 5-FU. Dopo la randomizzazione, MLT è stato somministrato per via orale a 20 mg / giorno durante la notte. La percentuale di controllo della malattia raggiunta nei pazienti trattati contemporaneamente con MLT era significativamente più alta di quella osservata in quelli trattati con CTx da solo, rispettivamente dell'85,7% e del 43,8%.

Più recentemente, uno studio ha randomizzato 370 pazienti oncologici a ricevere il trattamento con CTx da solo o CTx in combinazione con MLT somministrato per via orale (20 mg / die) .14 I pazienti con CRC rappresentavano un terzo della popolazione in studio (122 pazienti) trattati con oxaliplatino più 5- FU e FA, o 5-FU e FA o irinotecan settimanale. Il tasso di regressione complessiva del tumore era significativamente più alto e la sopravvivenza a 2 anni era significativamente migliorata nei pazienti che ricevevano CTx e MLT.

#### Farmacocinetica clinica della MLT

Sono stati studiati diversi regimi di somministrazione per MLT, ma non è ancora chiaro quale regime produca l'effetto farmacologico ottimale. Una revisione sistematica di Harpsoe et al., Comprendente 22 studi su 359 volontari / pazienti, ha fornito importanti informazioni sulla farmacocinetica dell'MLT somministrata in modo esogeno (115). Questa revisione ha documentato un tempo alla massima concentrazione plasmatica / sierica (Tmax) di circa 50 min dopo somministrazione orale formulazioni a rilascio immediato di MLT. Il tempo di emivita della MLT orale ed endovenosa è stato di circa 45 minuti (compreso tra 28 e 126 minuti). La biodisponibilità dopo somministrazione orale era generalmente bassa (compresa tra il 9 e il 33%) con una variabilità intraindividuale significativa. Si propone che il basso la biodisponibilità è causata da un considerevole metabolismo di primo passaggio nel fegato (116). Un'altra revisione sistematica di studi sperimentali o clinici ha studiato la farmacocinetica del regime di somministrazione alternativo per MLT (117). In quella revisione, la somministrazione intranasale ha dimostrato una biodisponibilità e un Tmax più elevati rispetto alla MLT orale, 55–94% e compreso tra 2,5 e 7,8

min, rispettivamente. La somministrazione transdermica di MLT ha prodotto un lento assorbimento e deposito di MLT nella pelle. Poiché non sono stati segnalati effetti collaterali, la MLT sembra essere sicura per dosi giornaliere fino a 100 mg / kg (69,118). Tuttavia, la maggior parte degli studi includeva principalmente giovani volontari sani, mentre studi precedenti indicavano che la farmacocinetica della MLT è influenzata dall'età, stato di salute e fattori esterni, come l'assunzione di caffeina, il fumo di sigaretta e l'uso di contraccettivi orali (22,119,120).

### Conclusione

Gli effetti della MLT da sola e in combinazione con il regime antitumorale sono stati studiati in vitro e in vivo, inclusi modelli animali e studi clinici. Gli studi clinici si concentrano principalmente su pazienti affetti da cancro avanzato, ma il miglior regime di somministrazione MLT per il trattamento del CRC è ancora sconosciuto e necessita di ulteriori ricerche. Per approfondire la conoscenza degli effetti della MLT nel trattamento del CRC, sono obbligatori esperimenti sugli animali per valutare il regime applicativo clinicamente importante della MLT per il trattamento del CRC complesso e del CRLM. Ciò aprirà la strada a ulteriori studi clinici, probabilmente rispondendo alla domanda sul regime di applicazione ottimale per MLT.

In sintesi, ci sono prove sufficienti che la MLT sia coinvolta nella carcinogenesi, nello sviluppo e nella progressione delle cellule CRC da diversi meccanismi. Pertanto, ulteriori studi clinici sono garantiti per includere MLT come un nuovo promettente agente terapeutico per il trattamento del CRC.