

**Titolo:** I potenziali effetti terapeutici della melatonina sul cancro al seno: un inibitore dell'invasione e delle metastasi - The potential therapeutic effects of melatonin on breast cancer: An invasion and metastasis inhibitor

**Codice:** MLT008

**Autore:** Maroufi et al.

**Data:** 2020

**Rivista:** Pathology - Research and Practice 216 (2020) 153226

**Argomento:** melatonina

**Accesso libero:** no

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153226>

**URL:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033820320811>

**BLOG:** <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/05/20/mlt008-maroufi-et-al-2020/>

**Parole chiave:** cancro al seno, cellule staminali tumorali, invasione, melatonina, metastasi, mimetismo vascolare

**Tumore:** cancro al seno

**Traduzione:** l'articolo è stato tradotto in tutte le sue sezioni. Sono state apportate minime semplificazioni con anche l'eliminazione di piccole parti inerenti alle vie di segnalazione

### **Punti di interesse**

Questo articolo si focalizza sull'effetto anticancro della melatonina nel cancro al seno. L'effetto antitumorale della melatonina si esplica attraverso diversi processi:

- 1) Inibizione della proliferazione cellulare
- 2) Induzione dell'apoptosi delle cellule tumorali mentre inibisce quella delle cellule normali (duplice ruolo)
- 3) Modula la via di segnalazione degli estrogeni. I recettori degli estrogeni (Ers) sono tipi di fattori di trascrizione dipendenti dal ligando che controllano l'espressione dei geni coinvolti nella proliferazione, differenziazione, apoptosi e migrazione cellulare.
- 4) Inibizione della formazione di metastasi: inibisce gli enzimi demolitivi della matrice cellulare e del collagene, previene la transizione epitelio mesenchimale, aumenta la sintesi di proteine che tutelano l'integrità dei tessuti come quelle delle giunzioni cellulari, stimola la formazione di un citoscheletro cellulare ordinato favorendo anche le connessioni tra citoscheletro intracellulare e matrice extracellulare
- 5) Inibisce l'angiogenesi inibendo fattori che invece la stimolano come il fattore di crescita endotelio vascolare e il fattore inducibile da ipossia. Anche per l'angiogenesi, in condizioni normali la MLT la stimola come ad esempio nei processi di guarigione delle ferite (duplice ruolo).
- 6) Inibisce le cellule staminali tumorali (CSC). Le CSC sono una popolazione di cellule tumorali con caratteristiche specifiche, come l'auto-rinnovamento, la lentezza del ciclo e la capacità di differenziazione nello sviluppo dell'intero tumore. La melatonina può sopprimere diversi segnali centrali che sono collegati all'auto-rinnovamento, alla vitalità, all'invasività, alla crescita e alla resistenza chemioterapica delle CSC. Inoltre la MLT riduce l'auto-rinnovamento e la conservazione della pluripotenza della CSC sopprimendo l'espressione di fattori di trascrizione.
- 7) Inibisce il mimetismo vascológico ovvero quel processo di formazione di canali vascolari che originano non da cellule endoteliali, ma da cellule tumorali stesse, che apportano sangue, ossigeno e nutrimento ai tumori. L'azione della MLT inibitoria su VM dovrebbe esplicarsi tramite l'inibizione delle cellule staminali tumorali.

La melatonina si è rivelata utile nelle terapie contro il cancro al seno in trattamenti che prevedevano la combinazione di MLT con tamoxifene, con vitamina D3, con l'acido retinoico all-trans e la somatostatina, con timochinone. Diversi studi clinici hanno confermato il potenziale anticancro di questo ormone in vari tumori, tra cui BC.

## Traduzione dell'articolo

### Riassunto

**Il cancro al seno è il tumore più comune tra le donne e le metastasi che generalmente si osservano nell'ultimo stadio sono la principale causa di morte correlata al cancro al seno. Pertanto, gli agenti che hanno il potenziale per prevenire la natura metastatica e invasiva del cancro al seno possono aprire nuove strategie terapeutiche. La melatonina, uno dei principali ormoni della ghiandola pineale, è un potente agente anticancro. Ci sono prove crescenti sull'effetto protettivo della melatonina contro l'invasione del cancro e le metastasi. Le caratteristiche antimetastatiche della melatonina includono la soppressione della proliferazione tumorale, l'induzione dell'apoptosi tumorale, la regolazione del ciclo cellulare, la modulazione dell'angiogenesi, l'impedimento dell'invasione e l'induzione della sensibilità delle cellule tumorali ad agenti chemioterapici. Più di recente, è stato identificato anche l'effetto antimetastatico della melatonina che colpisce le cellule staminali del cancro e la mimetismo vascolare. Pertanto, lo scopo di questa revisione è discutere il potenziale effetto terapeutico della melatonina sul cancro al seno attraverso la modulazione dell'invasione cellulare e delle metastasi.**

### 1. Introduzione

Il cancro al seno (BC - breast cancer) è il tumore più comune tra le donne ed è responsabile di un alto tasso di mortalità [1,2]. Questo alto carico di mortalità è dovuto principalmente alle metastasi tumorali [1,3,4]. Le metastasi sono innescate da processi complessi, attivazione di molteplici enzimi regolatori e altre proteine necessarie per il rimodellamento della matrice extracellulare (ECM) e il superamento della barriera tissutale circostante per rendere possibile la migrazione e l'invasione delle cellule tumorali [5,6]. Prendere come bersaglio i fattori coinvolti nelle metastasi e nell'invasione può essere una strategia anti-cancro.

La melatonina ha un'azione primaria in molte funzioni biologiche, come la regolazione del ritmo quotidiano, il sonno, la fisiologia riproduttiva e l'invecchiamento. Sebbene la principale fonte di melatonina sia la ghiandola pineale, può essere in parte prodotta da altri tessuti come il tratto digerente, la retina, la pelle e i linfociti [7].

Negli ultimi anni è stata prestata particolare attenzione all'associazione tra melatonina e BC. A questo proposito, de Castro et al. ha dimostrato che i livelli sierici di melatonina nelle donne con BC di recente diagnosi erano inferiori rispetto alle donne sane [8]. Gonzalez e colleghi hanno anche riferito che la melatonina potrebbe essere un trattamento fondamentale nel BC ad alto rischio. Nel sostenere l'effetto anti-cancro della melatonina, la sua efficacia nel ridurre l'incidenza del cancro è stata dimostrata attraverso studi su animali e sperimentazioni cliniche [9,10]. I meccanismi attraverso i quali la melatonina previene l'insorgenza e lo sviluppo del cancro non sono stati ancora completamente determinati e diversi studi hanno suggerito la loro complessità [11,12]. Tuttavia, è stato proposto che l'effetto antitumorale della melatonina avvenga attraverso il controllo della proliferazione cellulare, l'induzione dell'apoptosi, la sua attività antiossidante e l'impedimento dell'invasione e di processi metastatici [11,13].

Poiché le metastasi e l'invasione sono tra le sfide più importanti nello sviluppo e nel trattamento del BC, la melatonina, influenzando questi due processi, può avere un effetto benefico sul trattamento del cancro. Tuttavia, non esiste uno studio completo per spiegare questo effetto della melatonina e

dei meccanismi sottostanti. Per affrontare questo problema, l'attuale studio ha esaminato la capacità della melatonina di inibire l'invasione e le metastasi del cancro. Inoltre, questa revisione discute i meccanismi attraverso i quali la melatonina può limitare gli eventi precoci e tardivi della progressione del cancro, tra cui la crescita del tumore primario, la proliferazione cellulare e l'apoptosi, l'adesione cellulare, la migrazione, l'invasione, il mimetismo vascolare e le cellule staminali tumorali nelle metastasi. Inoltre, abbiamo descritto studi clinici che hanno studiato gli impatti della melatonina sui pazienti con BC.

## **2. Effetti anti-cancro della melatonina nel cancro al seno**

La melatonina può agire come agente antitumorale nella BC attraverso diversi meccanismi. Precedenti studi hanno rivelato che la melatonina può indurre l'apoptosi e anche inibire l'angiogenesi, la proliferazione, l'invasione, le metastasi e la formazione di mimetismo vasculogenico (VM) nel tumore BC.

### **2.1 Effetto antiproliferativo della melatonina**

La proliferazione e l'apoptosi e l'equilibrio tra di loro sono i fattori cruciali nella crescita del tumore. Uno dei possibili meccanismi per l'attività antitumorale della melatonina nella BC potrebbe essere l'inibizione della proliferazione cellulare e l'induzione della loro apoptosi. Il ruolo della melatonina nel modulare la proliferazione delle cellule tumorali è stato segnalato da diversi studi su diversi tipi di cancro [14,15].

#### **2.1.1 Arrestare il ciclo cellulare delle cellule tumorali**

La deregolamentazione del ciclo cellulare può essere comunemente osservata nella genesi dei tumori e accompagna l'aumento o la sovraespressione delle cicline. È interessante notare che le proprietà antiproliferative della melatonina sono state osservate in modelli animali e in vitro di BC [16 - 18]. A questo proposito, Mediavilla et al. hanno dimostrato che la melatonina alla concentrazione di 1 nM potrebbe arrestare il ciclo cellulare nelle cellule BC luminali MCF-7 tramite livelli crescenti di proteine p21WAF1 e p53. Il P53 arresta direttamente il ciclo cellulare nella fase G0 / G1 [19].

#### **2.1.2 Modulazione della via di risposta degli estrogeni**

La via di segnalazione degli estrogeni è uno dei regolatori chiave nella crescita postnatale della ghiandola mammaria e gli studi hanno indicato che la deregolamentazione di questa via di segnalazione è associata alla BC [20]. I recettori degli estrogeni (Ers) sono tipi di fattori di trascrizione dipendenti dal ligando che controllano l'espressione dei geni coinvolti nella proliferazione, differenziazione, apoptosi e migrazione. Ad oggi, la segnalazione del recettore degli estrogeni è stata suggerita come il bersaglio terapeutico più attraente per BC positivo per ER [21]. Gli studi hanno riportato che la melatonina può agire come un fattore anti-cancro modulando la segnalazione degli estrogeni [22,23]. A conferma, Leman et al. [24] hanno mostrato che le dosi farmacologiche (1 mM) di melatonina potrebbero ridurre il tasso di crescita delle linee cellulari ER-positivo, mentre tale effetto non è stato osservato nella linea cellulare ER-negativa. Gli effetti inibitori della melatonina sulle cellule BC ER-positivo sono stati osservati anche alle sue concentrazioni fisiologiche [25]. Tuttavia, la melatonina ha dimostrato di essere più efficace a concentrazioni comprese tra 10 u M e 1 mM.

#### **2.1.3 Induzione dell'apoptosi**

Mentre la melatonina inibisce l'apoptosi nelle cellule normali, è stata documentata la capacità della MLT di indurre l'apoptosi in diverse cellule cancerose; il motivo principale di tale duplice ruolo non

è stato ancora chiarito. Diversi studi suggeriscono le vie di segnalazione attraverso le quali la MLT induce l'apoptosi nelle cellule tumorali del BC [26 - 33].

## 2.2 Effetti antimetastatici della melatonina

La formazione di metastasi è un processo che consiste di più fasi: (i) aumento della proliferazione e crescita del tumore, (ii) perdita di adesione, (iii) transizione epiteliale-mesenchimale (EMT), (iv) invasione, (v) intravasazione (migrazione transendoteliale delle cellule tumorali nei vasi), (vi) sopravvivenza e flusso attraverso il sistema circolatorio, (vii) stravasazione e colonizzazione metastatica. Una grande quantità di dati ha confermato che la melatonina sopprime le metastasi delle cellule BC attraverso diversi meccanismi. Ad esempio, Goncalves e colleghi hanno dimostrato che la melatonina ha effetti anti-invasivi sulle cellule BC inibendo l'espressione e la funzione delle metalloproteinasi-2 e 9 della matrice (MMP-2, MMP-9) [34]. L'MMP-2 e l'MMP-9 possono degradare il collagene, il componente principale della membrana basale, e aprire così la strada all'invasione delle cellule tumorali [35]. Ha anche dimostrato che la melatonina può modulare le metastasi di BC stimolando lo sviluppo di un citoscheletro ben ordinato [36-37].

Inoltre, la melatonina inibisce l'invasività e la motilità delle cellule BC [38 - 40]. Un meccanismo della melatonina nel prevenire la metastasi e l'invasione delle cellule BC è il mantenimento della struttura cellulare e la prevenzione del processo EMT. A tal fine, la melatonina aumenta l'espressione di proteine coinvolte nella giunzione cellula-cellula e diminuisce invece proteine che favoriscono la EMT diminuendo l'integrità dei tessuti e giunzioni cellulari [44].

L'integrina e la vimentina sono altre due molecole strutturali che svolgono un ruolo importante nella progressione delle metastasi e sono regolate dalla melatonina [42,45]. L'integrina è una glicoproteina che collega il citoscheletro di actina intracellulare con la matrice extracellulare [46]. La vimentina è una proteina citoscheletrica che invece è coinvolta nell'invasione cellulare e la conservazione del fenotipo mesenchimale [47]. Gli studi hanno dimostrato che il trattamento con melatonina nelle linee cellulari di cancro al seno ha portato a un aumento dell'espressione dell'integrina e alla riduzione dell'espressione di vimentina [42,45]. Quindi, la melatonina ha un potenziale effetto inibitorio sulle metastasi del cancro al seno tramite la soppressione dell'EMT. Nel loro insieme, gli effetti anti-cancro della melatonina sul cancro al seno sono in parte mediati dal suo potenziale nell'inibire le metastasi delle cellule, suggerendo la melatonina come un promettente candidato terapeutico contro le metastasi BC.

## 2.3 Effetto anti-angiogenico della melatonina

L'angiogenesi, la formazione di nuovi vasi sanguigni dal sistema vascolare preesistente, è una delle fasi principali della progressione del tumore. Alcuni dei fattori importanti coinvolti in questo processo includono fattore di crescita endotelio vascolare (VEGF), fattore inducibile da ipossia 1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ), il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita epidermico (EGF) e il fattore di crescita degli epatociti (HGF) [51]. Sembra che la melatonina abbia anche proprietà anti-angiogenesi e quindi effetti anti-cancro; tuttavia, le informazioni al riguardo sono limitate. Gli studi hanno indicato che la melatonina potrebbe modulare l'angiogenesi attraverso la sottoregolazione dell'espressione di VEGF e del suo recettore nella linea cellulare BC [52]. Inoltre, è stato precedentemente segnalato l'effetto sinergico della melatonina e degli agenti antiangiogenici nella soppressione dell'espressione di VEGF.

Studi in vitro hanno indicato che la melatonina con concentrazione di 1 nM potrebbe ridurre l'espressione di HIF-1  $\alpha$  e VEGF-A e successivamente l'angiogenesi e la vitalità delle cellule di linee cellulari di BC in una condizione ipossica [54,55]. Dato che HIF-1  $\alpha$  è responsabile dell'attivazione di VEGFR2 in condizioni ipossiche, è probabile che la melatonina agisca in parte attraverso la soppressione di HIF-1  $\alpha$  per inibire l'angiogenesi [56]. Da notare, la melatonina ha un

effetto opposto sulle cellule normali e può stimolare l'angiogenesi in condizioni fisiologiche e la guarigione delle ferite [55].

Complessivamente, contrariamente alla funzione della melatonina in condizioni normali, probabilmente agisce come un regolatore negativo dell'angiogenesi nelle cellule BC.

#### **2.4 Effetto inibitorio della melatonina sulle cellule staminali tumorali**

Negli ultimi anni, è stata identificata una popolazione di cellule tumorali con caratteristiche specifiche, come l'auto-rinnovamento, la lentezza del ciclo e la capacità di differenziazione nello sviluppo dell'intero tumore, chiamata cellule staminali tumorali (CSC) [57]. Includono poche quantità (tipicamente 0,01 - 1,0%) di cellule maligne all'interno di un tumore. È stato documentato che queste cellule sono probabilmente responsabili di metastasi, poiché hanno il potenziale per seminare nuovi tumori e sopravvivere anche dal sistema immunitario dell'ospite e dagli agenti terapeutici [58]. Le CSC possono anche essere identificate nel tumore BC e gli studi hanno dimostrato che l'alta frequenza di CSC nei tumori primari della mammella è collegata con l'insorgenza di metastasi a distanza e con un tasso di sopravvivenza inferiore [59,60].

Dato il ruolo fondamentale delle CSC nelle metastasi della BC, si può postulare che i fattori in grado di colpire queste cellule possano essere considerati potenziali agenti terapeutici per la BC. Recentemente, è stata prestata particolare attenzione all'effetto della melatonina sulle cellule staminali BC e i risultati sono promettenti. La melatonina può sopprimere diversi segnali centrali che sono collegati all'auto-rinnovamento, alla vitalità, all'invasività, alla crescita e alla resistenza chemioterapica delle CSC. A questo proposito, do Nascimento Gonçalves e colleghi hanno dimostrato che la melatonina potrebbe ridurre vitalità e l'invasività delle di CSC di BC influenzando i geni e le proteine correlati all'EMT [45]. Inoltre la MLT ridurre l'auto-rinnovamento e la conservazione della pluripotenza della CSC sopprimendo l'espressione di fattori di trascrizione [61]. Sebbene gli studi abbiano documentato il potenziale della melatonina nell'inibire le CSC, sono necessari ulteriori studi per chiarire la sua efficacia e i meccanismi sottostanti.

#### **2.5 Effetto inibitorio della melatonina sul mimetismo vascolare**

Si ritiene generalmente che l'angiogenesi che si verifica attraverso la creazione di vasi sanguigni sia il meccanismo principale di nutrimento nel tumore. Dati i limitati risultati ottenuti a seguito di terapie anti-angiogenesi nei tumori, è probabile che altri meccanismi oltre all'angiogenesi siano coinvolti nel nutrimento delle cellule tumorali. A questo proposito, la formazione di mimetismo vascolare o VM è stata suggerita come uno dei meccanismi più importanti nel nutrimento delle cellule tumorali. Per la prima volta nel 1999, Maniotis et al. [62] ha introdotto la VM come il fenomeno in cui le cellule tumorali creano strutture simili a canali vascolari senza il coinvolgimento delle cellule endoteliali per accedere ad ossigeno e ai nutrienti. Studi successivi hanno dimostrato che questi canali contengono alti livelli di laminina e forniscono un percorso per un rapido flusso sanguigno nel tumore [63]. Inoltre, è stato rivelato che la formazione di strutture VM è associata a prognosi sfavorevole nei pazienti oncologici [64].

La VM è un processo che richiede una risposta adattativa e la plasticità delle cellule tumorali e le CSC hanno il più alto grado di plasticità tra le cellule tumorali [65]. Sembra che le CSC possano causare metastasi e farmacoresistenza nei tumori almeno in parte attraverso la formazione di VM [66]. Dato l'effetto inibitorio della melatonina sulle CSC, si può ipotizzare che anche la formazione di strutture VM possa essere soppressa da questo ormone. A questo proposito, Liu et al. [67] ha dimostrato che la melatonina riduce la prevalenza della VM nel cancro orale. Inoltre, molti fattori/processi che possono essere influenzati dalla melatonina sono identificati per essere associati alla formazione di VM [68,69]. Più recentemente è stato confermato l'effetto inibitorio della melatonina nella formazione di VM da parte delle cellule staminali del cancro al seno [56]. Presi

insieme, sembra che nuovi farmaci e strategie terapeutiche mirate alla VM siano tra i passaggi significativi per il trattamento del cancro e la melatonina potrebbe essere uno di questi fattori.

### 3. Melatonina e terapia adiuvante contro il cancro

Il trattamento con melatonina in combinazione con farmaci chemioterapici è stato utilizzato per ottenere una terapia più efficace. A questo proposito, Alonso-González et al. [70] hanno dimostrato che la melatonina con una bassa dose di docetaxel potrebbe avere effetti antitumorali sinergici, soprattutto nell'inibire la proliferazione e nell'indurre l'apoptosi delle cellule tumorali. Hanno anche affermato che se la melatonina viene somministrata prima del docetaxel, gli effetti osservati sarebbero più forti. È stato anche riportato che la melatonina potrebbe aumentare il tasso di morte cellulare per apoptosi indotta dal triossido di arsenico attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). In un altro studio, è stato dimostrato che la melatonina potrebbe aumentare l'efficacia della doxorubicina nell'indurre l'apoptosi. In uno studio in vitro, la melatonina in combinazione con la vitamina D3 potrebbe indurre sinergicamente l'arresto del ciclo cellulare [30]. Anche l'acido retinoico all-trans e la somatostatina hanno mostrato un effetto sinergico quando combinati con la melatonina per sopprimere le cellule di BC [71]. Più recentemente Odeh e colleghi hanno dimostrato che la combinazione di timochinone (TQ) e melatonina potrebbe agire sinergicamente per sopprimere le cellule BC trapiantate nei topi [72]. Dati i risultati di cui sopra, la melatonina può anche essere considerata una terapia adiuvante per rafforzare l'efficacia degli agenti chemioterapici nel trattamento della BC.

### 4. Applicazione della melatonina negli studi clinici

A causa della presunta azione della melatonina nel prevenire la proliferazione, l'invasione e le metastasi nelle cellule tumorali, alcuni ricercatori hanno studiato l'efficacia e l'impatto della melatonina in studi clinici e pazienti. Lissoni et al. ha progettato una serie di studi per esaminare gli effetti della melatonina sulle donne con carcinoma mammario metastatico. In questo studio, i pazienti sono stati divisi in due gruppi: il primo gruppo ha ricevuto tamoxifene alla dose di 20 mg e il secondo gruppo ha ricevuto tamoxifene-melatonina. I risultati hanno mostrato che l'uso di melatonina e tamoxifene ha aumentato significativamente la risposta dei pazienti trattati con MLT rispetto a quelli trattati con il solo tamoxifene. Molti pazienti hanno manifestato una diminuzione dell'ansia e anche una riduzione dei livelli sierici del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-1) [73].

Schernhammer e colleghi hanno invece riscontrato che l'uso a breve termine della melatonina non aveva effetti considerevoli sui livelli di estradiolo e IGF- in donne con una storia di cancro al seno allo stadio 0- III. L'IGF-1 svolge un ruolo rilevante nello sviluppo della ghiandola mammaria. L'IGF-1 si lega al suo recettore, l'IGF-1R, e attiva una via di segnalazione che determina effetti proliferativi e anti-apoptotici [74]. Tuttavia, la riduzione dell'IGF-1 rilevata nello studio di Lissoni et al. può essere dovuta non solo alla funzione della melatonina, ma anche almeno in parte alla stessa tamoxifene, poiché è stato confermato che il tamoxifene blocca la produzione di IGF-I. Un altro studio ha dimostrato che la combinazione di melatonina con basse dosi di ciclofosfamide e altri fattori come vitamina D, somatostatina e acido retinoico può portare a impatti positivi ed efficaci sul trattamento e miglioramento della prognosi nel cancro al seno [75]. Inoltre, il risultato di un altro studio ha dimostrato che il trattamento orale con melatonina in pazienti affetti da cancro metastatico con metastasi tumorali può ridurre i livelli sierici di VEGF [76]. Inoltre, una serie di studi precedenti hanno dimostrato che la melatonina può avere un impatto significativo sulla qualità della vita e sulla soddisfazione dei pazienti con cancro al seno riducendo l'impatto degli effetti collaterali legati alla chemioterapia, così come la qualità del sonno in quelli in trattamento [77].

Inoltre, in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, i ricercatori hanno dimostrato che la somministrazione orale di melatonina a 6 mg può ridurre l'incidenza dei sintomi depressivi nei pazienti.

Nel complesso, si può notare che le indagini cliniche confermano che la melatonina può migliorare l'effetto terapeutico di una varietà di farmaci antitumorali. D'altra parte, i parametri relativi alla qualità della vita possono essere migliorati dall'effetto della melatonina [78].

### Conclusioni

L'induzione dell'apoptosi, l'inibizione dell'angiogenesi, dell'invasione, della formazione di metastasi, la formazione di VM e la soppressione delle CSC sono stati suggeriti come possibili meccanismi per le proprietà antitumorali della melatonina. Diversi studi sperimentali e clinici hanno confermato il potenziale anticancro di questo ormone in vari tumori, tra cui BC.

Tra i meccanismi suggeriti, l'impatto modulatore della melatonina sulle CSC e la formazione di VM hanno aspetti ancora ambigui e poco chiari; sono necessari ulteriori studi per identificare i meccanismi molecolari chiave e aprire la strada alla progettazione di metodi terapeutici nuovi e più efficaci. Sebbene precedenti studi clinici abbiano fornito preziose informazioni sull'efficacia della melatonina nel trattamento del BC, questi studi clinici preliminari dovrebbero essere confermati da studi clinici prospettici più ampi. In conclusione, la melatonina mostra potenti proprietà antitumorali e può agire come barriera terapeutica per le metastasi BC.