

Titolo: Melatonina: un agente antitumorale per l'osteosarcoma - Melatonin: an anti-tumor agent for osteosarcoma - Melatonin: an anti-tumor agent for osteosarcoma.

Codice: MLT010

Autore: Fathizadeh et al.

Data: 2019

Rivista: Cancer Cell International 19, 319

Argomento: melatonina

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1044-2>

URL: <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-019-1044-2>

BLOG: <https://www.metodibellaevidenzescientifiche.com/2021/06/08/mlt010-fathizadeh-et-al-2019/>

Parole chiave: osteosarcoma, melatonina, apoptosi, proliferazione, metastasi, EMT

Tumore: osteosarcoma

Traduzione: l'articolo è stato tradotto in tutte le sue sezioni, con diverse semplificazioni dove venivano trattati meccanismi genetici/molecolari e via di segnalazioni coinvolte nella patogenesi di questo tumore

### **Punti di interesse**

Questo articolo è una recente revisione delle conoscenze sui meccanismi molecolari e genetici alla base dell'osteosarcoma e sugli effetti della melatonina sulla patogenesi di questo tumore.

L'osteosarcoma è noto come il tumore osseo aggressivo e maligno più comune. Di solito si verifica nella metafisi delle ossa lunghe e si verifica prevalentemente nei bambini e negli adolescenti. Le terapie convenzionali per l'osteosarcoma consistono in una combinazione di chirurgia e chemioterapia. I trattamenti utilizzati per i tumori ossei non sono associati a risultati efficaci e non sono in grado di aumentare il tasso di sopravvivenza. La melatonina svolge un ruolo significativo in diversi eventi fisiologici, controlla l'omeostasi nei vari tessuti, inibisce la progressione tumorale, migliora le azioni del sistema immunitario, agisce come antiossidante e ha attributi oncostatici.

Diverse prove hanno rivelato gli effetti repressivi della melatonina contro molti tipi di tumori tra cui seno, endometrio, prostata, ovaio, intestino e fegato. In diversi tumori è stato già dimostrato che la melatonina è in grado di bloccare la proliferazione cellulare, indurre l'apoptosi, ha effetti antimetastatici e anti-invasivi andando a inibire la epitelio-mesenchimale (EMT), modulando la matrice extracellulare, riorganizzando il citoscheletro cellulare, inibendo l'angiogenesi.

In alcuni studi in vitro su linee cellulari di osteosarcoma è stato dimostrato che la MLT ha effetti antiproliferativi. Sempre in linee cellulari di osteosarcoma e in cellule del sarcoma di Ewing è stato osservato che la melatonina ha effetti pro-apoptotici. Per quanto riguarda le metastasi e la disseminazione tumorale, anche nell'osteosarcoma è stato dimostrato che la melatonina sopprime fortemente la invasione e la migrazione delle cellule cancerose, inibisce le cellule staminali tumorali, inibisce la transizione epitelio-mesenchimale (EMT). Presi insieme, questi risultati suggeriscono che la melatonina esercita effetti antitumorali contro l'osteosarcoma utilizzando vari percorsi e meccanismi, similmente come già dimostrato anche per altri tumori.

Nella sezione "Patogenesi dell'osteosarcoma: approfondimenti sui meccanismi molecolari", gli autori evidenziano come il fattore di crescita insulino simile sia legato alla patogenesi di questo tumore e che nello specifico è stata riportata una sovraespressione sia del fattore di crescita IGF I e II che dei suoi recettori.

## Traduzione articolo

### Riassunto

**L'osteosarcoma è il tumore osseo più comune che consiste in cellule mesenchimali maligne che generano osso osteoide e immaturo. È stato dimostrato che l'osteosarcoma è comune nei bambini e negli adolescenti e mostra un alto tasso di mortalità. Una varietà di approcci terapeutici (cioè chirurgia di resezione, combinata con chemioterapia e radioterapia) sono stati utilizzati come trattamenti convenzionali nei pazienti con osteosarcoma. Nonostante i numerosi tentativi di migliorare la risposta terapeutica, il tasso di sopravvivenza per l'osteosarcoma non è cambiato negli ultimi 3 decenni. Pertanto, è necessario scoprire e sviluppare nuovi approcci terapeutici efficaci. Insieme agli agenti antitumorali consolidati, sono emersi alcuni regolatori fisiologici come la melatonina come nuovi agenti antitumorali. La melatonina è una indolamina, un ormone secreto dalla ghiandola pineale durante la notte e agisce come regolatore fisiologico. La melatonina mostra un ampio spettro di effetti antitumorali. Oltre alle diverse attività biologiche della melatonina (ad es. immunomodulazione e proprietà antiossidanti), la melatonina ha un ruolo cruciale nella formazione delle ossa e la sua carenza potrebbe essere direttamente correlata ai tumori ossei. Diversi esperimenti in vitro e in vivo hanno valutato gli effetti della melatonina sull'osteosarcoma e su altri tipi di cancro osseo. Nel loro insieme, i risultati di questi studi hanno indicato che la melatonina potrebbe essere introdotta come nuovo candidato terapeutico o come adiuvante in combinazione con altri agenti antitumorali nel trattamento dell'osteosarcoma. Abbiamo riassunto gli effetti antitumorali della melatonina per il cancro dell'osteosarcoma e il suo meccanismo d'azione.**

### Introduzione

L'osteosarcoma è noto come il tumore osseo aggressivo e maligno più comune. Di solito si verifica nella metafisi delle ossa lunghe e si verifica prevalentemente nei bambini e negli adolescenti [1]. Sebbene le cause dell'osteosarcoma non siano state ancora completamente chiarite, esiste probabilmente una correlazione tra il tasso di crescita ossea durante la pubertà e l'incidenza di questa malattia [2]. È stato anche visto che i giovani pazienti con osteosarcoma sono generalmente più alti dei soggetti sani in gruppi di età simili [1,3]. L'osteosarcoma rappresentava circa il 5% dei tumori infantili e anche quasi l'8,9% dei decessi correlati al cancro infantile. L'incidenza dell'osteosarcoma è stimata in 5 per milione di persone [4]. Il sarcoma di Ewing è un altro tipo di cancro osseo secondario che colpisce più spesso gli adolescenti [5]. In questo tipo di cancro, il tasso di sopravvivenza è di circa il 50% in 5 anni dopo la diagnosi iniziale [6].

Le terapie convenzionali per l'osteosarcoma consistono in una combinazione di chirurgia e chemioterapia adiuvante e neoadiuvante [7]. L'osteosarcoma di alto grado presenta un tasso di sopravvivenza inferiore al 20% anche con l'amputazione chirurgica, rivelando l'esistenza di micrometastasi prima dell'intervento chirurgico [8]. L'osteosarcoma di basso grado può essere trattato con la sola escissione e la chemioterapia viene evitata se la patologia finale conferma il basso grado [8].

I trattamenti utilizzati per i tumori ossei non sono associati a risultati efficaci e non sono in grado di aumentare il tasso di sopravvivenza [9]. D'altra parte, le piattaforme terapeutiche utilizzate sono legate a vari effetti collaterali [10]. Pertanto, sono necessari nuovi approcci terapeutici con effetti avversi minori o nulli nel trattamento dei pazienti con osteosarcoma [11].

La melatonina, N-acetil-5-metossi-triptamina, svolge un ruolo significativo in diversi eventi fisiologici come la regolazione del ciclo sonno-veglia, il declino della progressione tumorale, il miglioramento delle azioni del sistema immunitario e il controllo dell'omeostasi nei vari tessuti [11, 12]. Inoltre, la melatonina agisce come antiossidante e ha attributi oncostatici [13]. Diverse prove

hanno rivelato gli effetti repressivi della melatonina contro molti tipi di tumori tra cui seno, endometrio, prostata, ovaio, intestino e fegato [14,15,16,17,18,19]. Il metabolismo osseo è correlato ai livelli di melatonina che portano alla prevenzione della degradazione ossea e alla progressione della formazione ossea [13]. La riduzione dei livelli di melatonina in momenti specifici, è associata ad un'alta incidenza di osteosarcoma. Quindi, sembra che la melatonina agisca come un potenziale anti-osteosarcoma. In questo lavoro ci siamo concentrati sui meccanismi molecolari correlati all'osteosarcoma influenzati dalla melatonina. Inoltre, abbiamo evidenziato i diversi risultati delle ricerche precliniche sugli effetti anti-osteosarcoma della melatonina.

#### Patogenesi dell'osteosarcoma: approfondimenti sui meccanismi molecolari

L'osteosarcoma è associato a un complesso di anomalie cromosomiche numeriche e strutturali e a un genoma instabile [20, 21]. Uno degli altri aspetti della progressione dell'osteosarcoma è l'inattivazione dei geni oncosoppressori [20 - 26]. Una delle reti di segnalazione più coinvolte nell'osteosarcoma è il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) con un range di espressione del 74,1%. Quindi, il trattamento basato sugli effetti anti-vascolari può essere utile per l'osteosarcoma [21]. Oltre alle mutazioni genetiche e al danno dei geni oncosoppressori, l'osteosarcoma è associato ad altri fattori che promuovono la proliferazione e le metastasi [27]. Il fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ), ha un'efficacia mitogenica sulle linee cellulari di osteosarcoma [28]. Uno dei fattori che sono stati identificati nello sviluppo dell'osteosarcoma è il cambiamento nella via del recettore del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-RI) [29, 30]. I fattori di crescita insulino-simili, attraverso il loro recettore e le vie di segnalazione ad essi collegati promuovono la migrazione, la proliferazione e la sopravvivenza [31]. Uno studio ha riportato che è stata osservata la sovraespressione di IGF-I, IGF-IR e IGF-II in un rapporto considerevole di tumori precoci dell'osteosarcoma [32]. L'osteosarcoma metastatico è un insieme di alterazioni genetiche che provoca la migrazione delle cellule tumorali nel flusso sanguigno, l'inibizione dell'apoptosi e la proliferazione in altri tessuti [33].

#### Effetti antitumorali della melatonina

La melatonina è un'indoleamina secreta dalla ghiandola pineale e probabilmente da altri organi [35]. La melatonina può avere molteplici funzioni attraverso meccanismi recettore-dipendenti e viceversa [36]. È dimostrato che la melatonina ha attività antinfiammatorie e antiossidanti. La melatonina agisce come un fattore spazzino e consente anche la regolazione di enzimi antiossidanti e dell'attività enzimatica antiossidante [37]. È stato chiarito che la melatonina possiede una serie di proprietà antitumorali tra cui antiossidanti, citostatiche, antiproliferative, pro-apoptotiche e diverse funzioni legate alla sua capacità di controllare le risposte epigenetiche [38,39,40 ,41]. Indagini in vitro hanno riportato che la melatonina impedisce la segnalazione proliferativa di ERK1/2 che è una via coinvolta nella modulazione della divisione cellulare [42]. In particolare, la melatonina provoca l'attivazione della segnalazione di ERK1/2 nelle cellule naturali, ma al contrario, è in grado di inibire ERK1/2 nelle cellule tumorali, prevenendo la proliferazione e riducendo la resistenza alla chemioterapia antitumorale [43].

Un altro studio preclinico, ha sostenuto che la melatonina esercita un effetto citostatico che porta all'accumulo cellulare nella fase G0/G1 o ritardando l'ingresso nella fase S [44]. Shen et al. [45] hanno dimostrato che la melatonina induce il numero di cellule nella fase G1, ma riduce quelle nella fase S. Un altro studio ha mostrato che il blocco del ciclo cellulare e l'apoptosi si sono verificate dopo la somministrazione di melatonina nella linea cellulare HepG2 [46]. Un aspetto importante dell'effetto antitumorale della melatonina è la sua capacità di indurre l'apoptosi. La melatonina induce l'apoptosi solo nelle cellule tumorali e porta alla riduzione delle dimensioni delle cellule tumorali [47,48,49]. Wang J et al. [15] hanno valutato l'effetto della melatonina sulle cellule del

cancro al seno MDA-MB-361. I risultati hanno indicato che la melatonina ha avuto effetti pro-apoptotici.

Recentemente, gli sforzi si sono spostati per scoprire il ruolo della melatonina nella prevenzione delle metastasi tumorali [50]. In diversi tipi di cancro, è stato indicato che la melatonina ha anche significativi effetti antimetastatici come la sua capacità di prevenire la transizione epitelio-mesenchimale (EMT) [51]. La modulazione della matrice cellulare, la riorganizzazione del citoscheletro e la proibizione dell'angiogenesi sono altri meccanismi antimetastatici influenzati dalla melatonina [52,53,54]. Inoltre, la melatonina esercita la sua attività anti-invasiva attraverso la regolazione dell'apoptosi e il blocco dell'attività e dell'espressione delle metalloproteinasi-2 e -9, enzimi che degradano la matrice extracellulare [55]. Altre azioni benefiche della melatonina nella terapia del cancro includono la riduzione dello stress ossidativo e della tossicità dovuta alla chemioterapia e alla radioterapia [56]. Diversi studi hanno indicato che la melatonina non poteva essere utilizzata come agente terapeutico di prima linea nel trattamento di vari tipi di cancro [57,58,59]. Questi studi raccomandavano che la melatonina potesse essere impiegata come terapia adiuvante in combinazione con altri trattamenti.

#### Effetti della melatonina sul cancro alle ossa

Gli effetti della melatonina sui tumori ossei aprono orizzonti interessanti per molti ricercatori. A questo proposito, sono stati condotti numerosi studi sperimentali per valutare i meccanismi evidenziati dalla melatonina nei tumori ossei. È dimostrato che il metabolismo osseo è associato ai livelli di melatonina. La melatonina ha un effetto sulla proliferazione delle cellule legate all'osso [60, 61]. È stato dimostrato che, in momenti specifici, i livelli di melatonina sono bassi ed è correlato ad un'elevata incidenza di osteosarcoma. Queste ipotesi trovano che la melatonina possa avere un effetto inibitorio sulle cellule di osteosarcoma [62, 63]. Diversi studi hanno dimostrato gli effetti antiproliferativi della melatonina sulle cellule di osteosarcoma MG-63.

Uno dei meccanismi influenzati dalla melatonina per sopprimere le cellule di osteosarcoma è l'induzione dell'apoptosi. Garcia Santos et al. [64] hanno osservato che la melatonina potrebbe indurre l'apoptosi nella linea cellulare del sarcoma di Ewing. Allo stesso modo, uno studio in vitro ha riferito che la melatonina ha portato all'induzione della morte cellulare apoptotica. La melatonina potrebbe aumentare temporaneamente il numero di ossidanti intracellulari e anche attivare il fattore di trascrizione regolato da redox NF-kB [64]. Un altro studio ha rivelato che la combinazione di melatonina e vincristina potrebbe fornire un effetto sinergico accettabile e indurre l'apoptosi.

La formazione di metastasi è un processo correlato al cancro molto comune, e riguarda circa metà dei pazienti con osteosarcoma [67]. Un recente studio sperimentale ha riportato che la melatonina sopprime fortemente l'invasione e la migrazione delle cellule di osteosarcoma. Inoltre, la melatonina proibisce notevolmente l'organizzazione della sarcosfera delle cellule staminali dell'osteosarcoma e regola i marcatori EMT delle cellule dell'osteosarcoma [68,69,70].

Presi insieme, questi risultati hanno suggerito che la melatonina esercita effetti antitumorali contro l'osteosarcoma utilizzando vari percorsi e meccanismi.

#### Conclusione

L'osteosarcoma è noto come tumore osseo primario di alto grado. Nonostante le numerose terapie antitumorali disponibili, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è solo del 60-70%. Le diverse strategie che sono utilizzate per trattare l'osteosarcoma comprendono il targeting dei fattori di trascrizione alterati, regolatori della proliferazione cellulare, bersagli dell'apoptosi e modulatori dell'angiogenesi. A causa degli effetti collaterali legati ai trattamenti convenzionali, i ricercatori cercano di sviluppare nuove terapie per superare questi limiti attuali. A causa del legame osservato tra osteosarcoma e i livelli di melatonina, questo ormone potrebbe essere introdotto come nuovo candidato per il trattamento dell'osteosarcoma. Diversi studi sperimentali hanno riportato gli effetti

antitumorali della melatonina contro l'osteosarcoma. I risultati hanno mostrato che la melatonina può esercitare le sue proprietà antitumorali attraverso l'attivazione/inibizione di vari meccanismi come l'induzione dell'apoptosi, attività antiproliferative e antiossidanti. Inoltre, sono stati osservati gli effetti positivi della melatonina sulla prevenzione dell'invasione e della migrazione delle cellule dell'osteosarcoma ad altri organi e potrebbe essere una strategia terapeutica promettente per prevenire le metastasi dell'osteosarcoma. Nel complesso, la melatonina da sola o in combinazione con altri agenti terapeutici può essere una buona opzione per il trattamento del cancro dell'osteosarcoma.