

Review

Effetti Anticancro della melatonina. Review

Giuseppe Di Bella^{1,*}, Fabrizio Mascia¹, Luciano Gualano² and Luigi Di Bella²

1 Di Bella Foundation, Via Guglielmo Marconi 51, Bologna 40122, Italy.

2 Private Laboratory of Physiology, Via Stefano Giovanni Marianini, Modena 41123, Italy.

* Author to whom correspondence should be addressed: E-Mail: posta@giuseppedibella.it;

Tel.: +39-051-230-369; Fax: +39-051-29-61-283.

Ricevuto: 5 December 2012/ In revised form: 14 January 2013 / Accettato: 15 January 2013 /
Pubblicato: 24 January 2013

Abstract: La melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina, MLT), il principale inereceto della ghiandola pineale, esercita proprietà, oltre la regolazione circadiana, anche antiossidanti, antinvecchiamento ed immunomodulatorie. La MLT svolge un ruolo rilevante nella crisi ematica, nella dinamica midollare, nella piastrinogenesi, nella protezione degli endoteli vasali, come nell'aggregazione piastrinica, nella regolazione della formula leucocitaria e sintesi dell'emoglobina. Sono altresì documentate le rilevanti e atossiche proprietà apoptotiche, oncostatiche, angiogenetiche, differenzianti, antiproliferative di questo indolo su tutte le patologie neoplastiche, sia solide che liquide. Attraverso la sua notevole versatilità funzionale, la MLT può infatti esercitare un effetto antitumorale sia diretto che indiretto in sinergismo fattoriale con altre molecole differenzianti/antiproliferative/immunomodulanti/trofiche del metodo di cura antitumorale formulato da Luigi Di Bella (Metodo Di Bella, MDB: Somatostatina, Retinoidi, Acido Ascorbico, Vitamina D3, Inibitori prolattinici, Condroitinsolfato). L'interazione della MLT con le molecole MDB contrasta i molteplici processi che caratterizzano il fenotipo neoplastico (induzione, promozione, progressione e/o disseminazione, mutazione tumorale). Tutte queste peculiarità suggeriscono l'impiego di tale molecola nelle patologie oncologiche.

Parole Chiave: Melatonina; Apoptosi; Angiogenesi; Sistema Apud; Metodo Di Bella.

1. Introduzione. Considerazioni generali sull'attività antitumorale della melatonina.

Le funzioni della MLT interessano molteplici processi fisiologici, tra cui la regolazione dei ritmi circadiani, i cambi stagionali, il sonno, la funzione riproduttiva e quella cardiovascolare [1]. Inoltre, la MLT modula anche le funzioni del sistema immunitario ed emopoietico [2].

E' oramai altresì assodato come la La MLT eserciti un deciso effetto antiossidante dose-dipendente e di protezione dal danno di sostanze chimiche carcinogene con azione "Free Radical Scavenger" [3]. Tale azione è sperimentalmente riproducibile, con implicazioni rilevanti nella prevenzione e terapia dei tumori. Numerosi studi hanno cercato di definire gli effetti in vitro della MLT sulla proliferazione di linee cellulari neoplastiche e sull'apoptosi delle stesse. Non si è riscontrata una risposta univoca poiché l'azione della MLT varia in funzione della varietà istologica, della differenziazione cellulare, della sensibilità a molecole oncogene e delle condizioni del terreno di coltura [4-8].

La variabilità dell'efficacia antitumorale della MLT in vitro dipende dalle limitazioni e condizionamenti del terreno di coltura cellulare, privo ovviamente del "contesto biologico" e delle complesse e multiformi interazioni con cui la MLT in vivo realizza le sue proprietà antitumorali [6]. In aggiunta, le dinamiche di divisione delle cellule normali e di quelle tumorali dipendono e sono coordinate anche da una successione di segna-tempi circadiani MLT-correlati [9].

Infine, anche la documentata capacità della MLT di regolare negativamente sia la trascrizione del gene del recettore dell'estrogeno (ER) [10-12], che le potenzialità oncogene dell'asse Growth Hormone (GH) con il Prolattina-Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) e di fattori di crescita GH-dipendenti come l'Epidermal Growth Factor (EGF), il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), il Fibroblast Growth Factor (FGF), il Platelet Derived Growth Factor (PDGF), il Transforming Growth Factor (TGF), o l'Hepatocyte Growth Factor (HGF), sono aspetti di una sicura valenza antitumorale [13-21].

2. Principali meccanismi antitumorali diretti della melatonina.

2.1. Pro-apoptotica: l'azione antitumorale diretta si attua inibendo la proliferazione e la crescita delle cellule tumorali; ostacolando quindi la tendenza delle cellule sane a divenire neoplastiche; inducendo il ricambio cellulare e la sostituzione di cellule tumorali con cellule sane attraverso il meccanismo dell'apoptosi. La via intrinseca, mitocondrio dipendente, della attivazione delle caspasi (cistein-aspartasi) costituisce il "punto di non ritorno" verso la morte cellulare programmata indotta dalla MLT [22-24]. Numerosi studi documentano le proprietà antitumorali della MLT nelle neoplasie solide e nelle leucemie, con particolare efficacia in quelle linfoproliferative [25-28].

L'uso della MLT affiancata all'Ac. Retinoico, sulle cellule del tumore della mammella ormono-dipendente MCF-7, ha rilevato una completa cessazione della crescita cellulare e una riduzione del numero delle cellule tramite l'attivazione dell'apoptosi [29-32].

2.2. Antiproliferativa: vari studi hanno mostrato come la MLT possenga spiccate proprietà oncostatiche, che possono ridurre la promozione o la progressione tumorale. Diversi autori hanno documentato che le proprietà antiproliferative della MLT si realizzano mediante l'inibizione/blocco del ciclo cellulare [33-38].

Il dato è confermato da studi clinici in cui, secondo l'affermazione di Luigi Di Bella, la MLT da sola non guarisce alcun tumore, ma senza MLT è difficile guarire qualsiasi tumore. La MLT rappresenta pertanto in oncoterapia una componente assolutamente necessaria, anche se non sufficiente [39-42].

Vi sono studi che hanno dimostrato l'effetto inibitorio diretto e selettivo della melatonina sui processi di crescita cellulare linfoblastoide [26-28]; El Missiry et al. hanno studiato l'effetto della

MLT sulle cellule del carcinoma epatico ascite di Ehrlich (EAC), notando che non solo ne riduceva vitalità e volume, aumentando la sopravvivenza degli animali da esperimento, ma che induceva apoptosi nelle cellule tumorali EAC [43].

Un dato clinico significativo emerge da uno studio su 250 ammalati di varie forme neoplastiche metastatizzate, avanzate, in cui il tasso di sopravvivenza a 1 anno e il tasso di oggettiva regressione del tumore erano molto più alti nei pazienti trattati anche con MLT, rispetto a quelli che avevano ricevuto solo chemioterapia. Inoltre, la somministrazione di MLT riduceva in maniera significativa trombocitopenia, neurotossicità, cardiotoxicità, stomatiti e astenia [44].

Mediavilla, Sancez-Barcelo et al. hanno osservato un'interessante modalità d'azione oncostatica della MLT, attraverso l'attivazione e l'incremento dei geni soppressori p21/WAF1 e p53 che agiscono arrestando il ciclo riproduttivo cellulare tumorale [45]. Sono state studiate, in vitro, le cellule dell'adenocarcinoma mammario umano (MCF-7) e accertato che, a concentrazioni fisiologiche, dopo 48 ore, la MLT riduce il numero e la vitalità delle cellule neoplastiche. L'anno precedente fu pubblicato uno studio sull'effetto della MLT, insieme alla Somatostatina, sul cancro murino del colon (Colon-38), evidenziando, oltre l'effetto antiproliferativo, un'evidente azione proapoptotica [46].

2.3. Differenziante: al 7° Eur. Pin. Soc. Colloquium a Sitges nel 1966, furono presentate diverse relazioni sull'effetto oncostatico della MLT e sulla sua proprietà di inibire la diffusione metastatica delle cellule tumorali. Fu dimostrato che alcuni geni oncogeni, tra cui Rat sarcoma (RAS; Hras, Kras, NRas) sono significativamente inibiti dalla MLT [47]. Meccanismi biochimici e molecolari dell'azione oncostatica della MLT comprendono anche l'architettura del citoscheletro e la funzione intracellulare di ossidoriduzione (Redox). Un meccanismo importante di mediazione della melatonina, sull'azione inibitoria della crescita circadiano-dipendente del tumore, è la soppressione del recettore del fattore di crescita epidermico (Epidermal growth factor receptor, EGFR) e dell'attività della protein-chinasi mitogeno-attivata (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) [9,48,49]. Questo avverrebbe attraverso l'ossidazione dell'acido linoleico e la sua conversione in acido 13-idrossioctadecadienoico (13-Hode) in grado di attivare sia EGFR che MAPK [50-51].

2.4. Anti-Angiogenetica: altri potenziali meccanismi riguardano la capacità della melatonina di ridurre l'angiogenesi tumorale, inibendo l'espressione della proteina HIF-1alpha, inducendo ipossia nelle cellule cancerose ed agendo sul Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). [52-57].

3. Principali meccanismi antitumorali indiretti della melatonina.

3.1. Azione Free Radical Scavenger: contrasta la carcinogenesi mediante effetti antiossidanti ed anti-radicali liberi [58-61]. Limita la tossicità dei chemioterapici, potenziandone contemporaneamente la risposta clinica [62-62]. La chemioterapia causa un'evidente diminuzione dei livelli sierici di melatonina [64].

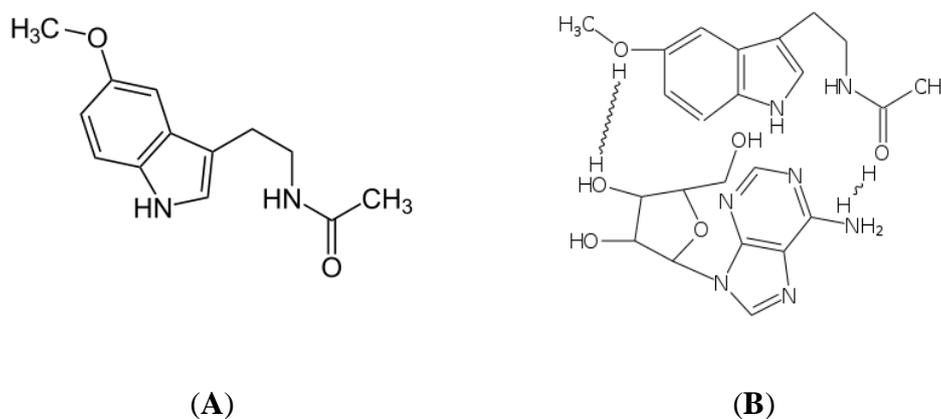
3.2. Azione Mieloprotettiva/Mielostimolante: la mielosoppressione rappresenta un grave danno dei protocolli chemioterapici. La MLT protegge il midollo osseo e i relativi tessuti linfoidei dagli effetti tossici chemioterapici, esercita una mieloprotezione, con riflessi determinanti sulla crasi ematica, la dinamica midollare, la eritro-leuco-trombocitopoiesi [62-63].

Un dato essenziale scoperto circa 30 anni fa da Di Bella è la stretta interazione funzionale tra MLT e piastrina. Quest'associazione è indispensabile, per comprendere una quantità di fenomeni essenziali non solo per la fisiologia del sangue, ma di tutti i tessuti, in particolare del sistema nervoso sia

centrale sia periferico. Il supporto funzionale della MLT è la piastrina che la veicola in strutture del suo citoplasma, i “corpi densi”, dove con meccanismo omeostatico viene mobilizzata in base alla concentrazione plasmatica [65-69].

La coniugazione con l'Adenosina, mediante il legame d'idrogeno, secondo la formulazione di Luigi Di Bella (Figura 1), rende la MLT perfettamente idro-solubile ed assimilabile dalle membrane cellulari. Le piastrine aderiscono alla parete del Megacariocita, possono liberare la Melatonina già legata alla Adenosina. La Melatonina si può legare a ATP, ADP, AMP, acidi polinucleici e ribonucleici ed è a questo livello che esplica la sua azione antiblastica [70-72].

Figura 1. La MLT insolubile in acqua (A), si scioglie in alcol etilico. Essendo l'assorbimento e la bio-disponibilità legati alla solubilità, nella formulazione di Luigi Di Bella è unita con un legame di idrogeno all'Adenosina (B), divenendo così perfettamente solubile, assimilabile e potenziata nelle sue attività biologico-funzionali. (Copyright Di Bella Foundation).



3.3. Azione della melatonina nella regolazione del sistema immunitario: la MLT è coinvolta nella regolazione cellulare e umorale dell'organismo, agendo come molecola endocrina, autocrina e/o paracrina [73]. Questa attività viene sostenuta dalla sua espressione recettoriale sia nucleare che di membrana, con una caratteristica intrinseca delle popolazioni linfocitarie umane. L'esistenza di specifici recettori per la MLT in cellule linfoidi attesta questo effetto indiretto nella regolazione e potenziamento della risposta immunitaria [74-76]. Questi siti di legame proteici sono stati descritti oltre che nei linfociti umani anche nei granulociti e nei serbatoi biologici linfoidi (Timo, Milza, Borsa di Fabrizio, etc). E' documentato pertanto il fondamentale ruolo fisiologico della MLT nel sistema immunitario umano. La regolazione umorale si esplica attraverso la produzione di citochine nelle cellule immunocompetenti. La MLT non solo stimolerebbe la produzione delle cellule natural killer, monociti e leucociti, ma aumenterebbe la produzione di Interleukina 2-6-10-12 (IL-2-6-10-12) e Interferone-gamma (IFN- γ) da parte delle cellule mononucleate, promuovendo una risposta linfocitaria T helper 1 (Th-1) [25,77-80].

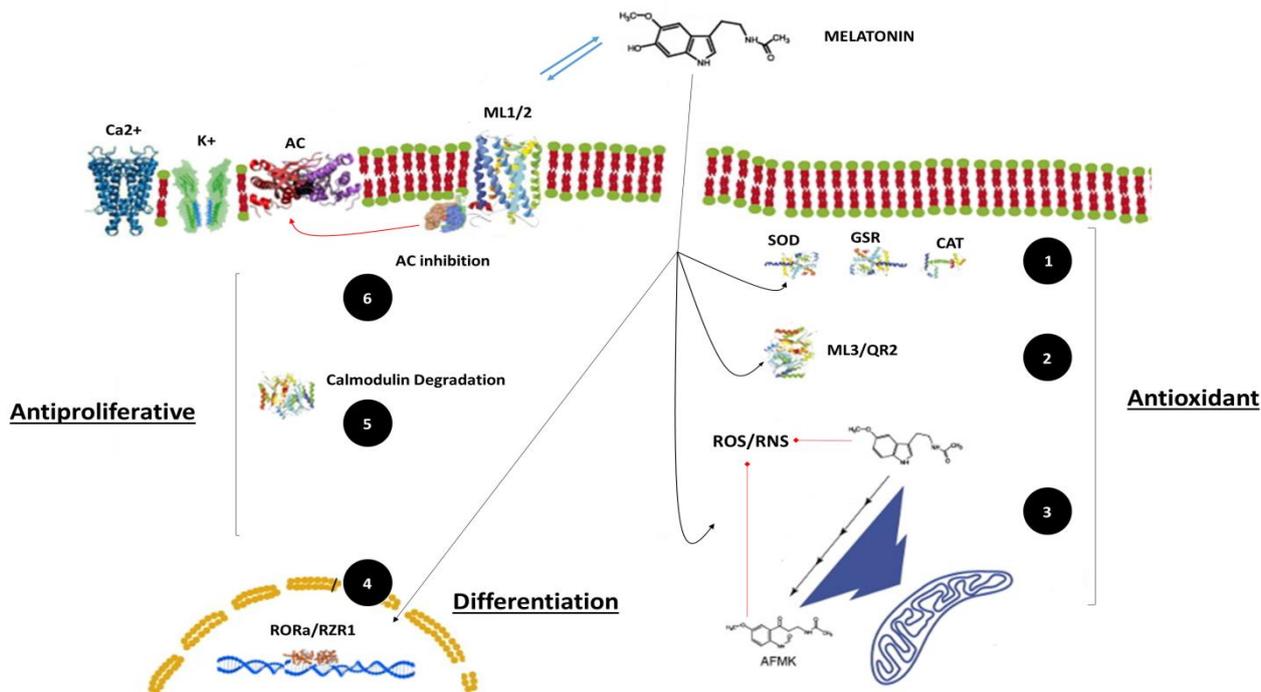
4. Meccanismi d'azione e fisiologia della melatonina nei tumori.

4.1. Il sistema recettoriale: sebbene la molecola sia altamente diffusibile ed eserciti effetti sistemici mediante almeno due processi intracellulari quali la modulazione delle funzioni mitotiche e citoscheletriche attraverso il legame con la calmodulina [81-82] e il free radical scavenger [83], sono stati identificati due recettori specifici, MT1 e MT2 [84,85]. Inizialmente caratterizzati al

livello del sistema nervoso centrale, i recettori per la MLT sono stati localizzati in tutti i distretti e tipi cellulari, tra cui cellule del sistema emopoietico come i linfociti, megacariociti, piastrine, cellule intestinali, prostatiche, tubulari renali, miociti cardiaci [86-88]. Per le caratteristiche chimiche e il basso peso molecolare (232,278 kDa), la MLT diffonde facilmente sia nei liquidi extracellulari che dentro le cellule stesse, in cui sono stati individuati recettori nucleari della classe dei recettori nucleari orfani di ligandi [89]. Da punto di vista chimico alcuni di questi recettori nucleari MLT presentano delle similitudini strutturali con i recettori dei retinoidi (recettori ROR e RZR) [90,91] e della vitamina D (Vitamin D Receptor, VDR) [92,93].

Questi recettori nucleari melatoninici sono particolarmente diffusi nel sistema nervoso centrale, con primaria concentrazione nell'Epifisi, Talamo, Ipotalamo, Nucleo soprachiasmatico, Corteccia cerebrale, Collicolo superiore della Lamina quadrigemina, Abenule, Pars tuberalis, Adenoipofisi e Cervelletto [94-98]; è ipotizzabile una presenza pressoché ubiquitaria dei recettori melatoninici a ulteriore conferma del ruolo primario della MLT nelle funzioni vitali. Le proprietà chimico-metaboliche legate a questi recettori possono aiutare a comprendere alcuni meccanismi d'azione antitumorale della MLT. Di Bella, anticipando anche in questo recenti acquisizioni, afferma che l'effetto principale antitumorale della MLT consiste nel disporre ubiquitariamente gli esteri fosforici di AMP, ADP, ATP [70,99,100]. E' ormai accettato che la MLT influenzi l'attività cellulare agendo principalmente sugli esteri fosforici dell'Adenosina e su altri sistemi di traduzione di segnale quali: l'inibizione della adenilatociclastasi mediata dalle proteine C; l'inibizione della mobilizzazione di Ca²⁺; l'inibizione del rilascio di Ac. Arachidonico; l'azione sulla Proteina-Chinasi C; l'apertura dei canali di potassio [101-107] (Figura 2).

Figura 2. Azione anticancro della melatonina: principali meccanismi molecolari. (1) attivazione diretta su enzimi anti-ossidanti, (2) legame con il recettore ML3, (3) attività antiossidante diretta (scavenger), (4) regolazione dell'espressione genica (differenziazione), (5) degradazione della calmodulina (antiproliferativo), (6) inibizione AC (antiproliferativo). ML1/2: recettori della melatonina di tipo 1-2; SOD: super-ossidodismutasi; GRS: glutazione reduttasi; CAT: catalasi; ML3/QR3: recettore della melatonina di tipo 3, recettore quinone reduttasi 2; AC: adenilato ciclastasi; ROS: specie reattive dell'ossigeno; RNS: specie reattive del sodio; AFMK: N(1)-acetil-N(2)-formil-5-methoxykynuramine. (Copyright Di Bella Foundation).



4.2. Altri Meccanismi: La melatonina può anche esercitare a livelli fisiologici diversi le sue proprietà antitumorali attraverso una serie di complessi meccanismi d'azione, non necessariamente implicanti la via del recettore. Queste azioni consistono nell'attivazione dell'apoptosi, nell'inibizione della proliferazione e differenziazione cellulare (Figura 2). Infatti, lo stato redox intracellulare è fortemente correlato alle azioni antiproliferative e citotossiche della MLT nelle cellule tumorali. Pertanto, il destino della cellula tumorale dipende dalla capacità di questa indolamina di indurre sia un ambiente antiossidante correlato all'effetto antiproliferativo o pro-ossidante legato all'effetto citotossico (apoptosi). Primo, l'inibizione della proliferazione è correlata con una diminuzione delle specie reattive intracellulari dell'ossigeno (ROS) e con un aumento degli enzimi sub-cellulari antiossidanti (CAT, SOD e livelli GRS); secondo, l'induzione della morte cellulare programmata è il risultato dello squilibrio tra la produzione di ROS (aumentata) e le difese antiossidanti (inibite) [108]. L'attivazione degli enzimi è un punto cruciale per la differenziazione delle cellule in diverse linee cellulari tumorali [35,109]. Inoltre, gli stessi meccanismi possono essere riprodotti da altre note molecole antiossidanti (retinoidi, alfa-tocoferolo acetato, e acido ascorbico) [60].

4.3. Il sistema Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD): Kvetnoi et al. [110] hanno confermato il ruolo attivo della MLT e delle molecole di derivazione Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD), sia sull'eziopatogenesi e proliferazione tumorale, che nella terapia antitumorale. L'analisi delle caratteristiche fisiologiche di molte sostanze biologicamente attive, prodotte dal Diffuse Neuro-Endocrine System (DNES) [111] quali melatonina, serotonina, gastrina, insulina, glucagone, somatostatina, ecc conferma un importante ruolo degli increti di queste cellule negli stadi di insorgenza e proliferazione neoplastica; mentre è significativa una diminuzione del numero di queste cellule negli stadi tumorali terminali [112].

La secrezione ormonale nelle neoplasie non endocrine, ha un grande significato teorico e pratico, confermato da molti AA, come Maluf, Koerner e Bonkhoff [113,114].

La presenza di cellule endocrine nelle metastasi dei carcinomi studiati, conferma la natura maligna di queste cellule. Gli AA hanno anche documentato una significativa correlazione tra il tipo istologico di tumore, e le proprietà biologiche delle molecole da esso prodotte, cioè MLT, serotonina, somatostatina, dotate di attività antiproliferativa [115]. Queste sostanze erano più frequenti nei tumori maggiormente differenziati come adenocarcinomi e carcinomi delle cellule squamose con cheratinizzazione, mentre catecolamina, istamina, insulina e gastrina, TSH, sostanze inducenti l'attività proliferativa, erano solitamente frequenti nei tumori a più alto indice proliferativo, più aggressivi, meno differenziati come carcinomi solidi, carcinomi a cellule squamose senza cheratinizzazione. Questi dati orientano a ritenere che la produzione di MLT, e dei relativi peptidi APUD, in situ, nei carcinomi non endocrini, svolga un ruolo determinante nei meccanismi autocrini di omeostasi tumorale, promuovendo, rallentando, inibendo o prevenendo la progressione e la metastatizzazione.

Un'ulteriore conferma viene da studi, relativi al significativo incremento delle cellule immunopositive per la MLT, nell'adenocarcinoma umano del seno non metastatico [116]. Altra conferma proviene dalle pubblicazioni che hanno studiato l'effetto oncostatico della MLT, sulla ghiandola mammaria in topi transgenici con N-ras proto-oncogene, e hanno dimostrato che la MLT riduce l'incidenza di noduli alveolari iperplastici, e la presenza della proteina N-ras, nelle lesioni iperplastiche focali [47].

Maestroni e Conti hanno rilevato concentrazioni di MLT triple nelle cellule neoplastiche della mammella rispetto al tasso serico di persone sane [117].

Le cellule epiteliali e quelle APUD originano dalle comuni cellule staminali, e la presenza di cellule APUD nei tumori non endocrini dipende dal livello di trasformazione maligna. La secrezione ormonale nei tumori originati da aggregati cellulari non endocrini, non è un segno autonomo, ma piuttosto un elemento geneticamente indotto, determinato dalla genesi e dalla differenziazione delle

cellule. Questo processo è associato direttamente al potenziale di crescita, divisione e differenziazione delle cellule, pertanto non va sottovalutato l'aspetto prognostico derivante dall'individuazione della composizione chimica e attività biologica ormonale prodotta da queste cellule tumorali.

4.4. Le piastrine ed il sistema Apud: le piastrine possono essere considerate elementi onnipresenti, multifattoriali e itineranti di un sistema APUD plastico e ubiquitario, con il suo contenuto di serotonina (5-TH) e norepinefrina, acetilcolina ed epinefrina, di MLT, NAT e HIOMT, di deposito e derivati metabolici dell'adenosina (AMP, ADP, ATP). Le piastrine talvolta si comportano come un neurone melatonergico e dopaminergico, serotonergico e adrenergico, secondo le diverse condizioni locali e la natura ergica dei nuclei. Le piastrine possono assorbire e immagazzinare 5-TH; possono anche sintetizzare la MLT poiché anch'esse sono fornite di 5-TH-decarbossilasi [118,119].

Esiste una gran quantità di dati farmacologici che indicano un'ampia affinità funzionale e complementarietà di azione tra le piastrine e i neuroni del sistema serotonergico. Questa funzione delle piastrine, che rilasciano i loro depositi di 5-HT ed espellono materiale dai loro granuli quando vengono attivate da stimoli adeguati è stata considerata molto simile al rilascio di neurotrasmettitori da parte dei neuroni centrali. La reazione di rilascio delle piastrine e il comportamento di secrezione insieme servono come modello per il rilascio dei neuroni centrali serotonergici e adrenergici [120-122].

4.5. L'azione della melatonina sui microtubuli: la MLT esercita la sua funzione antitumorale anche sugli spazi di giunzione (gap junctions) intercellulare che mediano la comunicazione tra cellule adiacenti e sono strettamente collegati ai meccanismi che condizionano la crescita cellulare. Uno studio di Kojma et al. sugli epatociti di ratto ha dimostrato l'induzione da parte della MLT della proteina del gap junction CX32 [123-125].

Anche il processo di polimerizzazione della tubulina può essere uno degli obiettivi intercellulari dell'azione della MLT sulle cellule tumorali. Meléndez et al. hanno dimostrato che concentrazioni fisiologiche di MLT inducono un aumento di microtubuli nelle cellule di neuroblastoma NIE-115, e che questo effetto è dovuto ad un aumento dello stato di polimerizzazione della tubulina [81,126,127].

5. Melatonina e trattamento dei tumori.

5.1. Importanza clinica e applicazioni terapeutiche: numerosi studi clinici hanno esaminato l'utilità terapeutica della melatonina in diversi tipi di cancro. La conclusione è che l'uso di melatonina come terapia adiuvante sembra essere molto utile sia per i primi stadi che per tumori avanzati e metastatici [127-130]. E' un aiuto fortemente utile negli effetti collaterali causati dalla somministrazione di chemioterapia e radioterapia [62,131-133]. Inoltre, tutte le indagini menzionate documentano la bassissima tossicità della melatonina in un ampio intervallo di dosi. Sulla base di questi studi preliminari, sembra che la somministrazione di melatonina può essere utile per i pazienti oncologici [134-137].

5.2. Prospettive future dopo trenta anni di ricerche: la priorità assoluta dell'impiego antitumorale della MLT spetta a Luigi Di Bella che ha ritenuto che l'attività antiblastica della MLT non si limitasse ai suddetti meccanismi d'azione, né alla biochimica di formazione della MLT o degli altri metossindoli della pineale [138,139]; ugualmente è stato messo in evidenza che la MLT può raggiungere il nucleo del megacariocita ed esercitarvi una azione simile a quella della Citocalasina B, sia nell'inibire il processo di endoduplicazione sia nell'aumentare la poliploidia nucleare [140,141].

Di Bella ha individuato per la prima volta il ruolo fondamentale, primario della MLT, nel disporre

ubiquitariamente gli esteri fosforici dell'AMP, ADP, ATP [69].

Questo concetto è fondamentale per il rapporto e lo stretto nesso con la scuola di pensiero che fa capo a Goldberger, Epstein ed Anfinsen, che ammette anche la possibilità dell'auto-assemblaggio, come la proteina possa riprendere spontaneamente la sua struttura tridimensionale con piena attività biologica (folding proteico) [142].

Potrebbe essere la stessa o un'altra proteina a influenzare le reazioni intermolecolari. Alcune proteine agiscono da chaperons molecolari e idrolizzando l'ATP attivano quel ripiegamento di strutture proteiche altrimenti inerti [143,144]. Il meccanismo d'azione è stato spiegato da Ellis, che ha inquadrato le chaperonine come agenti sequestranti contenenti ripiegate nella Gabbia di Anfinsen le singole strutture proteiche [145,146].

Secondo Luigi Di Bella nella biologia neoplastica l'azione delle chaperonine dovrebbe prevalentemente realizzarsi attraverso l'idrolisi di ATP, ADP, AMP in legame con l'adenosina o con la MLT [69,98,99] (Figura 1).

5.3. Indicazioni riguardanti il dosaggio della Melatonina proposto nella prevenzione: il dosaggio della MLT nella prevenzione può variare a seconda dell'età, sesso, familiarità, malattie presenti e/o precedenti, tipo di attività svolta con esposizione a molecole cancerogene e/o intensità di campi magnetici, e durata dell'esposizione. Il dosaggio considera anche l'esposizione durante il lavoro notturno alla luce artificiale con relativa inibizione della secrezione pineale della MLT [120,147,148]. Rafforzando il sistema immunitario attraverso l'aumento di interleuchina 2, la MLT insieme con i retinoidi, vitamina E, vitamina C, vitamina D3 migliora le risposte immunitarie anti-infettive e antiblastiche, il dosaggio nella prevenzione deve essere di conseguenza aumentato nei soggetti immunodepressi [79].

Nei bambini, il dosaggio inizia con la somministrazione serale di 2 mg, aumentando a poco a poco dopo l'adolescenza. Nei maschi adulti di età e peso medio, 4-5 mg può essere somministrate la sera, meno nelle donne di età fertile, 2-3 mg. Dopo l'età di 50 anni, soprattutto nelle donne a causa della capacità della MLT di inibire molecole potenzialmente cancerogene, la dose può essere aumentata gradualmente fino a 10 mg, oltre al GH, la prolattina, estrogeni e androgeni [64,149-151].

In presenza di seni fibrocistici, cisti ovariche, fibromi, miomi uterini, od ispessimento endometriale, 15-20 mg possono essere somministrate a seconda dell'intensità della malattia.

Dosi simili possono essere somministrate anche in caso di ipertrofia prostatica. In queste situazioni spesso precancerose sia maschili che femminili, il sinergismo con gli inibitori della prolattina e i retinoidi solubilizzati in vitamine E e D3 si è rivelato particolarmente utile per l'alta espressione recettoriale documentata nella prostata, nei microfibrioni uterini e mammari, oltre ai recettori della MLT e D2, VDR e RXR. Le stesse dosi e sinergia si applicano ai noduli della tiroide (normali o iperfunzionanti) che hanno anche una simile espressione recettoriale. Nella tiroide, la diminuzione del volume dei noduli viene accelerata mediante l'uso di somatostatina e di octreotide anche a dosi basse (0,1-0,2 mg).

5.4. Indicazioni riguardanti il dosaggio della Melatonina proposto nel trattamento dei Tumori:

anche se la dose ideale di melatonina non è ancora stata standardizzata, alcuni studi clinici, oltre ai nostri risultati, hanno dimostrato che dosi giornaliere orali di 20-40 mg (distribuito in modo uniforme per tutto il giorno con maggiori concentrazioni di sera) [149 - 151], fino a un massimo di 1000 mg di melatonina somministrata per via endovenosa e lentamente durante il giorno, sono perfettamente ben tollerate, con effetti utili e benefici per i pazienti [152,153]. In oltre 42 anni di esperienza clinica nell'uso di MLT di Luigi Di Bella, Giuseppe Di Bella e gli altri, la dose è stata aumentata gradualmente, senza tossicità o effetti collaterali significativi, ad eccezione di sonnolenza temporanea riportata da alcuni pazienti, in genere all'inizio del trattamento, rendendo molto raramente necessario ridurre la dose. Ai pazienti con diagnosi in una fase iniziale/precoce della malattia possono essere dati 30 mg di melatonina per via orale, questa è anche la dose massima

consigliata per i pazienti con disturbi del sonno. Dal momento che numerosi studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con una fase avanzata/terminale della malattia o che non rispondono più ai trattamenti tradizionali possono beneficiare della somministrazione di alte dosi di MLT, a questi pazienti sarebbe utile somministrare un supplemento di MLT di 100 mg.

Il legame idrogeno con adenosina (Figura 1) migliora la biodisponibilità, rende idrosolubile e forma la molecola di base per la sintesi e la diffusione di esteri fosforici di AMP, ADP e ATP, che hanno un ruolo significativo nella biologia fisiologica e neoplastica, come precedentemente descritto .

6. Conclusioni.

Nel profondo decadimento culturale odierno, ovattato dalla cultura spicciola dei fatti quotidiani, non sempre il razionale snellimento tecnologico riesce a compensare il carico della progressiva ignoranza. In campo sanitario si può spendere di più perché si eccede in analisi serieriate e costose, quando non dannose; perché si inondano i pazienti di farmaci tecnicamente ed esteticamente perfetti ma inutili, quando non tossici; perché si prolungano degenze costose e oziose.

L'ignoranza della malattia reale e dei rimedi adeguati per curarla è la causa prima dell'errata assistenza, del malessere del paziente, dell'inadeguatezza dei bilanci.

Il problema cancro potrà essere soddisfacentemente risolto in massima parte solo ottimizzando tutto, eliminando coraggiosamente le irrazionalità del passato, rivolgendosi ad un futuro in cui l'aspetto cancro per i mezzi trovati e correntemente applicati, diverrà una normale evenienza della futura esistenza umana.

Se il medico ricordasse il fondamentale detto "Primum non nocere" rivolto all'ammalato, ma anche e soprattutto al collega, l'arte sanitaria migliorerebbe indubbiamente. Nessuna professione è forse tanto fondata sulla morale, quanto la professione medica. I detti celebri che la raccomandano sono innumerevoli, quanto a volte evasivi ed ingannevoli, basterebbe amare il prossimo, tendere a mutare l'espressione di dolore in lenta immagine di accettabile prognosi, per raggiungere lo scopo. Non è esagerato attendersi il più alto livello morale generale proprio dal medico.

Il desiderio di tramandare, almeno in parte, il pensiero di Luigi Di Bella ha spinto gli AA a pubblicare questa Review. Nella speranza che un giorno il suo sogno diventi realtà. La premessa della sua concezione è considerare il cancro come forma di vita, una vita da lui definita "potente, prepotente, parassitaria, anarchica". E' necessario coniugare un complesso di sostanze che possano agire in modo centripeto sulla cellula neoplastica e che possano incidere, di volta in volta, contemporaneamente ovvero successivamente, sulla miriade di reazioni biologiche che sono responsabili della loro vita. Da qui è venuta non una sostanza, ma un metodo [42,153].

Considerando che: (a) il trattamento di tumori solidi si basa essenzialmente sulla chirurgia, (b) non esistono statistiche di letteratura circa tumori solidi curati in modo stabile dalla sola chemioterapia e che se un tumore supera i limiti chirurgici, chemioterapia e/o anticorpi monoclonali non sono in grado di curarlo, (c) i risultati dei trattamenti medici correnti per il cancro sono ancora molto limitati e sono spesso temporanei [154,155], (d) i trattamenti di chemioterapia sono penalizzati da tossicità, a volte fatale [156,157], (e) per il suo effetto mutageno, la chemioterapia è in grado di selezionare ceppi di cellule tumorali sempre più resistenti e aggressivi [158], (f) l'aumento di resistenza e aggressività delle cellule tumorali può anche essere indotta da radioterapia [159]; abbiamo voluto richiamare l'attenzione sull'uso della MLT in oncologia, nella convinzione che, combinando le proprietà antitumorali documentate con un effetto antitossico, trofico, immunostimolante, differenziante, radioprotettivo e radiosensibilizzante, le possibilità onco-terapeutiche di questo indolo pineale sono ancora fortemente sottovalutate [160 -166].

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia.

1. Macchi, M.M.; Bruce, J.N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front. Neuroendocrinol.* **2004**, *25*, 177–195.
2. Skwarlo-Sonta, K. Melatonin in immunity: Comparative aspects. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2002**, *2*, 61–66.
3. Reiter, R.J.; Korkmaz, A. Clinical aspects of melatonin. *Saudi Med. J.* **2008**, *29*, 1537–1547.
4. Suwanjang, W.; Phansuwan-Pujito, P.; Govitrapong, P.; Chetsawang, B. The protective effect of melatonin on methamphetamine-induced calpain-dependent death pathway in human neuroblastoma SH-SY5Y cultured cells. *J. Pineal Res.* **2010**, *48*, 94–101.
5. Proietti, S.; Cucina, A.; Reiter, R.J.; Bizzarri, M. Molecular mechanisms of melatonin's inhibitory actions on breast cancers. *Cell. Mol. Life Sci.* **2012**, doi:10.1007/s00018-012-1161-8.
6. Rodriguez-Garcia, A.; Mayo, J.C.; Hevia, D.; Quiros-Gonzalez, I.; Navarro, M.; Sainz, R.M. Phenotypic changes caused by melatonin increased sensitivity of prostate cancer cells to cytokine-induced apoptosis. *J. Pineal Res.* **2012**, doi:10.1111/j.1600-079X.2012.01017.x.
7. Zhang, S.; Zuo, L.; Gui, S.; Zhou, Q.; Wei, W.; Wang, Y. Induction of cell differentiation and promotion of endocan gene expression in stomach cancer by melatonin. *Mol. Biol. Rep.* **2012**, *39*, 2843–2849.
8. Gamaleï, I.A.; Kirpichnikova, K.M.; Filatova, N.A. Effect of melatonin on the functional properties of transformed cells. *Vopr. Onkol.* **2011**, *57*, 481–485.
9. Blask, D.E.; Sauer, L.A.; Dauchy, R.T. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: Cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr. Top Med Chem.* **2002**, *2*, 113–132.
10. Sánchez-Barceló, E.J.; Cos, S.; Mediavilla, D.; Martínez-Campa, C.; González, A.; Alonso-González, C. Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J. Pineal Res.* **2005**, *38*, 217–222.
11. Bartsch, H.; Buchberger, A.; Franz, H.; Bartsch, C.; Maidonis, I.; Mecke, D.; Bayer, E. Effect of melatonin and pineal extracts on human ovarian and mammary tumor cells in a chemosensitivity assay. *Life Sci.* **2000**, *67*, 2953–2960.
12. Watanabe, M.; Kobayashi, Y.; Takahashi, N.; Kiguchi, K.; Ishizuka, B. Expression of melatonin receptor (MT1) and interaction between melatonin and estrogen in endometrial cancer cell line. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2008**, *34*, 567–573.
13. Heldin, C.H.; Westermark, B. Platelet-derived growth factor and autocrine mechanisms of oncogenic processes. *Crit. Rev. Oncog.* **1991**, *2*, 109–124.
14. Lüscher, T.F.; Boulanger, C.M.; Dohi, Y.; Yang, Z.H. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* **1992**, *19*, 117–130
15. Comoglio, P.M. Structure, biosynthesis and biochemical properties of the HGF receptor in normal and malignant cells. *EXS* **1993**, *65*, 131–165

16. Cos, S.; Blask, D.E. Melatonin modulates growth factor activity in MCF-7 human breast cancer cells. *J. Pineal Res.* **1994**, *17*, 25–32
17. Boonstra, J.; Rijken, P.; Humbel, B.; Cremers, F.; Verkleij, A.; van Bergen en Henegouwen, P. The epidermal growth factor. *Cell Biol. Int.* **1995**, *19*, 413–430.
18. Ornitz, D.M.; Itoh, N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* **2001**, *2*, 1–12.
19. Ferrara, N.; Gerber, H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol.* **2002**, *106*, 148–156.
20. Trejo, J.L.; Carro, E.; Garcia-Galloway, E.; Torres-Aleman, I. Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases. *J. Mol. Med.* **2004**, *82*, 156–162.
21. Matt, P.; Schoenhoff, F.; Habashi, J.; Holm, T.; Van Erp, C.; Loch, D.; Carlson, O.D.; Griswold, B.F.; Fu, Q.; De Backer, J.; *et al.* Circulating transforming growth factor- β in Marfan syndrome. *Circulation* **2009**, *120*, 526–532.
22. Fischer, T.W.; Zmijewski, M.A.; Wortsman, J.; Slominski, A. Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and attenuates activation of initiator (casp-9) and effector caspases (casp-3/casp-7) and PARP in UVR-exposed HaCaT keratinocytes. *J. Pineal Res.* **2008**, *44*, 397–407.
23. Ferreira Cda, S.; Maganhin, C.C.; Simões Rdos, S.; Girão, M.J.; Baracat, E.C.; Soares-Jr, J.M. Melatonin: cell death modulator. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2010**, *56*, 715–718.
24. Sánchez-Hidalgo, M.; Guerrero, J.M.; Villegas, I.; Packham, G.; de la Lastra, C.A. Melatonin, a natural programmed cell death inducer in cancer. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 3805–3821.
25. Lissoni, P.; Bolis, S.; Brivio, F.; Fumagalli, L. A phase II study of neuroimmunotherapy with subcutaneous low-dose IL-2 plus the pineal hormone melatonin in untreatable advanced hematologic malignancies. *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 2103–2105.
26. Trubiani, O.; Recchioni, R.; Moroni, F.; Pizzicannella, J.; Caputi, S.; Di Primio, R. Melatonin provokes cell death in human B-lymphoma cells by mitochondrial-dependent apoptotic pathway activation. *J. Pineal Res.* **2005**, *39*, 425–431.
27. Bejarano, I.; Redondo, P.C.; Espino, J.; Rosado, J.A.; Paredes, S.D.; Barriga, C.; Reiter, R.J.; Pariente, J.A.; Rodríguez, A.B. Melatonin induces mitochondrial-mediated apoptosis in human myeloid HL-60 cells. *J. Pineal Res.* **2009**, *46*, 392–400.
28. Sánchez-Hidalgo, M.; Lee, M.; de la Lastra, C.A.; Guerrero, J.M.; Packham, G. Melatonin inhibits cell proliferation and induces caspase activation and apoptosis in human malignant lymphoid cell lines. *J. Pineal Res.* **2012**, *53*, 366–373.
29. Eck-Enriquez, K.; Kiefer, T.L.; Spriggs, L.L.; Hill, S.M. Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* **2000**, *61*, 229–239.
30. Czczuga-Semeniuk, E.; Wołczyński, S.; Anchim, T.; Dziecioł, J.; Dabrowska, M.; Pietruczuk, M. Effect of melatonin and all-trans retinoic acid on the proliferation and induction of the apoptotic pathway in the culture of human breast cancer cell line MCF-7. *Pol. J. Pathol.* **2002**, *53*, 59–65.

31. Dong, C.; Yuan, L.; Dai, J.; Lai, L.; Mao, L.; Xiang, S.; Rowan, B.; Hill, S.M. Melatonin inhibits mitogenic cross-talk between retinoic acid-related orphan receptor alpha (RORalpha) and ERalpha in MCF-7 human breast cancer cells. *Steroids* **2010**, *75*, 944–951.
32. Margheri, M.; Pacini, N.; Tani, A.; Nosi, D.; Squecco, R.; Dama, A.; Masala, E.; Francini, F.; Zecchi-Orlandini, S.; Formigli, L. Combined effects of melatonin and all-trans retinoic acid and somatostatin on breast cancer cell proliferation and death: molecular basis for the anticancer effect of these molecules. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *681*, 34–43.
33. Lissoni, P.; Rovelli, F.; Frassinetti, A.; Fumagalli, L.; Malysheva, O.; Conti, A.; Maestroni, G. Oncostatic activity of pineal neuroendocrine treatment with the pineal indoles melatonin and 5-methoxytryptamine in untreatable metastatic cancer patients progressing on melatonin alone. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2000**, *21*, 319–323
34. Tam, C.W.; Chan, K.W.; Liu, V.W.; Pang, B.; Yao, K.M.; Shiu, S.Y. Melatonin as a negative mitogenic hormonal regulator of human prostate epithelial cell growth: Potential mechanisms and clinical significance. *J. Pineal Res.* **2008**, *45*, 403–412.
35. Sánchez-Sánchez, A.M.; Martín, V.; García-Santos, G.; Rodríguez-Blanco, J.; Casado-Zapico, S.; Suarez-Garnacho, S.; Antolín, I.; Rodriguez, C. Intracellular redox state as determinant for melatonin antiproliferative vs. cytotoxic effects in cancer cells. *Free Radic. Res.* **2011**, *45*, 1333–1341.
36. Cabrera, J.; Negrín, G.; Estévez, F.; Loro, J.; Reiter, R.J.; Quintana, J. Melatonin decreases cell proliferation and induces melanogenesis in human melanoma SK-MEL-1 cells. *J. Pineal Res.* **2010**, *49*, 45–54.
37. Pizarro, J.G.; Yeste-Velasco, M.; Esparza, J.L.; Verdaguer, E.; Pallàs, M.; Camins, A.; Folch, J. The antiproliferative activity of melatonin in B65 rat dopaminergic neuroblastoma cells is related to the downregulation of cell cycle-related genes. *J. Pineal Res.* **2008**, *45*, 8–16.
38. Martín, V.; Herrera, F.; Carrera-Gonzalez, P.; García-Santos, G.; Antolín, I.; Rodríguez-Blanco, J.; Rodriguez, C. Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 1081–1088.
39. Di Bella, L. Melatonin: An Essential Factor for the Treatment and Recovery from Leukemia and Cancer. In *Proceedings of International Symposium on Melatonin*, Bremen, Germany, September 1980; pp. 161–162.
40. Lissoni, P.; Barni, S.; Cattaneo, G.; Tancini, G.; Esposti, G.; Esposti, D.; Frascini, F. Clinical result with the pineal hormone melatonin in advanced cancer resistant to standard antitumor therapies. *Oncology* **1991**, *48*, 48–50.
41. Bubenik, G.A.; Blask, D.E.; Brown, G.M.; Maestroni, G.J.; Pang, S.F.; Reiter, R.J.; Viswanathan, M.; Zisapel, N. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol. Signals Recept.* **1998**, *7*, 195–219
42. Di Bella, G. The Di Bella Method (DBM). *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2010**, *31*, 1–42.
43. El-Missiry, M.A.; Abd El-Aziz, A.F. Influence of melatonin on proliferation and antioxidant system in Ehrlich ascites carcinoma cells. *Cancer Lett.* **2000**, *151*, 119–125.
44. Lissoni, P.; Barni, S.; Mandala, M.; Ardizzoia, A.; Paolorossi, F.; Vaghi, M.; Longarini, R.; Malugani, F.; Tancini, G. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy

- using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status. *Eur. J. Cancer* **1999**, *35*, 1688–1692.
45. Mediavilla, M.D.; Cos, S.; Sanchez-Barcelo, E.J. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells *in vitro*. *Life Sci.* **1999**, *65*, 415–420.
 46. Melen-Mucha, G.; Winczyk, K.; Pawlikowski, M. Somatostatin analogue octreotide and melatonin inhibit bromodeoxyuridine incorporation into cell nuclei and enhance apoptosis in the transplantable murine colon 38 cancer. *Anticancer Res.* **1998**, *18*, 3615–3619.
 47. Mediavilla, M.D.; Güezmez, A.; Ramos, S.; Kothari, L.; Garijo, F.; Sánchez Barceló, E.J. Effects of melatonin on mammary gland lesions in transgenic mice overexpressing N-ras proto-oncogene. *J. Pineal Res.* **1997**, *22*, 86–94.
 48. Haus, E.; Dumitriu, L.; Nicolau, G.Y.; Bologa, S.; Sackett-Lundeen, L. Circadian rhythms of basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), cortisol, and melatonin in women with breast cancer. *Chronobiol. Int.* **2001**, *18*, 709–727.
 49. Luchetti, F.; Betti, M.; Canonico, B.; Arcangeletti, M.; Ferri, P.; Galli, F.; Papa, S. ERK MAPK activation mediates the antiapoptotic signaling of melatonin in UVB-stressed U937 cells. *Free Radic Biol. Med.* **2009**, *46*, 339–351.
 50. Silverman, A.L.; Bronstein, J.C.; Krymgold, S.; Kahlon, D.; Bull, A.W. Decreased levels of 13-hydroxyoctadecadienoic acid (13-HODE) dehydrogenase in neoplastic tissue of human colon biopsies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **1996**, *5*, 53–56.
 51. Hill, S.M.; Blask, D.E.; Xiang, S.; Yuan, L.; Mao, L.; Dauchy, R.T.; Dauchy, E.M.; Frasch, T.; Duplessis, T. Melatonin and associated signaling pathways that control normal breast epithelium and breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **2011**, *16*, 235–245.
 52. Lissoni, P.; Rovelli, F.; Malugani, F.; Bucovec, R.; Conti, A.; Maestroni, G.J. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2001**, *22*, 45–47.
 53. Soybir, G.; Topuzlu, C.; Odabaş, O.; Dolay, K.; Bilişir, A.; Köksoy, F. The effects of melatonin on angiogenesis and wound healing. *Surg. Today* **2003**, *33*, 896–901.
 54. Alvarez-García, V.; González, A.; Alonso-González, C.; Martínez-Campa, C.; Cos, S. Regulation of vascular endothelial growth factor by melatonin in human breast cancer cells. *J. Pineal Res.* **2012**, doi: 10.1111/jpi.12007.
 55. Park, S.Y.; Jang, W.J.; Yi, E.Y.; Jang, J.Y.; Jung, Y.; Jeong, J.W.; Kim, Y.J. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1 α stabilization under hypoxia. *J. Pineal Res.* **2010**, *48*, 178–184.
 56. Kim, K.J.; Choi, J.S.; Kang, I.; Kim, K.W.; Jeong, C.H.; Jeong, J.W. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. *J. Pineal Res.* **2012**, doi:10.1111/j.1600-079X.2012.01030.x.
 57. Karbownik, M. Potential anticarcinogenic action of melatonin and other antioxidants mediated by antioxidative mechanisms. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2002**, *23*, 39–44.
 58. Vijayalaxmi; Reiter, R.J.; Tan, D.X.; Herman, T.S.; Thomas, C.R., Jr. Melatonin as a radioprotective agent: A review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2004**, *59*, 639–653.

59. Kadoma, Y.; Fujisawa, S. Radical-scavenging activity of melatonin, either alone or in combination with vitamin E, ascorbate or 2-mercaptoethanol as co-antioxidants, using the induction period method. *In Vivo* **2011**, *25*, 49–53.
60. Galano, A. On the direct scavenging activity of melatonin towards hydroxyl and a series of peroxy radicals. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 7178–7188.
61. Anwar, M.M.; Mahfouz, H.A.; Sayed, A.S. Potential protective effects of melatonin on bone marrow of rats exposed to cytotoxic drugs. *Comp. Biochem. Physiol. A* **1998**, *119*, 493–501.
62. Rapozzi, V.; Zorzet, S.; Comelli, M.; Mavelli, I.; Perissin, L.; Giraldi, T. Melatonin decreases bone marrow and lymphatic toxicity of adriamycin in mice bearing TLX5 lymphoma. *Life Sci.* **1998**, *63*, 1701–1713.
63. Lissoni, P.; Bastone, A.; Sala, R.; Mauri, R.; Rovelli, F.; Viviani, S.; Bajetta, E.; Esposti, D.; Esposti, G.; Di Bella, L.; *et al.* The clinical significance of melatonin serum determination in oncological patients and its correlations with GH and PRL blood levels. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1987**, *23*, 949–957.
64. Di Bella, L.; Rossi, M.T.; Pellegrino, N.; Grimaldi, A.; Santoro, V. Ruolo dei sistema abenulo-epifisario nella regolazione del tasso-piastrinematico. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* **1969**, *45*, 171.
65. Rossi, M.T.; Scalera, G.; Di Bella, L. Azione mielotropica della melatonina (MLT). *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* **1976**, *52*, 26.
66. Rossi, M.T.; Di Bella, L. Melatonin in Thrombocytogenesis. In *The Pineal Gland and Cancer. Brain Research Promotion*; Gupta, D., Attanasio, A., Reiter, R.J., Eds.; Brain Research Promootion: Tubingen, Germany, 1988; pp. 183–194.
67. Gualano, L.; Di Bella, L.; Rossi, M.T.; Scalera, G. Effetti della melatonina sui megacariociti viventi di midollo di ratto. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* **1977**, *53*, 44.
68. Cardinali, D.P.; Del Zar, M.M.; Vacas, M.I. The effects of melatonin in human platelets. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.* **1993**, *43*, 1–13.
69. Di Bella, L.; Bucciarelli, M.; Pagnoni, U.M.; Scalera, G.; Rossi, M.T. Formazione di complessi tra melatonina (mlt) e basi puriniche e pirimidiniche. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* **1976**, *52*, 157.
70. Rossi, M.T.; Di Bella, L.; Scalera, G.; Gualano, L. Platelet Turnover as Influenced by Melatonin. Presented at International Symposium on Melatonin, Bremen, Germany, September 28–30, 1980.
71. Jeffrey, G.A.; Saenger, W. Hydrogen Bonding in Biological Structures. *Springer-Verlag (Eds.)*, Berlin, Germany, **1991**, p. 569.
72. Carrillo-Vico, A.; Calvo, J.R.; Abreu, P.; Lardone, P.J.; García-Mauriño, S.; Reiter, R.J.; Guerrero, J.M. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: Possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.* **2004**, *18*, 537–539.
73. Hill, S.M.; Spriggs, L.L.; Simon, M.A.; Muraoka, H.; Blask, D.E. The growth inhibitory action of melatonin on human breast cancer cells is linked to the estrogen response system. *Cancer Lett.* **1992**, *64*, 249–256.

74. Gonzalez-Haba, M.G.; Garcia-Mauriño, S.; Calvo, J.R.; Goberna, R.; Guerrero, J.M. High-affinity binding of melatonin by human circulating T lymphocytes (CD4+). *FASEB J.* **1995**, *9*, 1331–1335.
75. García-Pergañeda, A.; Pozo, D.; Guerrero, J.M.; Calvo, J.R. Signal transduction for melatonin in human lymphocytes: Involvement of a pertussis toxin-sensitive G protein. *J. Immunol.* **1997**, *159*, 3774–3781.
76. Konakchieva, R.; Kyurkchiev, S.; Kehayov, I.; Taushanova, P.; Kanchev, L. Selective effect of methoxyindoles on the lymphocyte proliferation and melatonin binding to activated human lymphoid cells. *J. Neuroimmunol.* **1995**, *63*, 125–132.
77. Garcia-Mauriño, S.; Gonzalez-Haba, M.G.; Calvo, J.R.; Rafii-El-Idrissi, M.; Sanchez-Margalet, V.; Goberna, R.; Guerrero, J.M. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: A possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J. Immunol.* **1997**, *159*, 574–581.
78. Lissoni, P.; Rovelli, F.; Brivio, F.; Brivio, O.; Fumagalli, L. Circadian secretions of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans. *Nat. Immun.* **1998**, *16*, 1–5.
79. García-Mauriño, S.; Pozo, D.; Carrillo-Vico, A.; Calvo, J.R.; Guerrero, J.M. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production. *Life Sci.* **1999**, *65*, 2143–2150.
80. Benítez-King, G.; Antón-Tay, F. Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia* **1993**, *49*, 635–641.
81. Soto-Vega, E.; Meza, I.; Ramírez-Rodríguez, G.; Benitez-King, G. Melatonin stimulates calmodulin phosphorylation by protein kinase C. *J. Pineal Res.* **2004**, *37*, 98–106.
82. Tan, D.X.; Reiter, R.J.; Manchester, L.C.; Yan, M.T.; El-Sawi, M.; Sainz, R.M.; Mayo, J.C.; Kohen, R.; Allegra, M.; Hardeland, R. Chemical and physical properties and potential mechanisms: Melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 181–197.
83. Naji, L.; Carrillo-Vico, A.; Guerrero, J.M.; Calvo, J.R. Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs. *Life Sci.* **2004**, *74*, 2227–2236.
84. Girgert, R.; Hanf, V.; Emons, G.; Gründker, C. Membrane-bound melatonin receptor MT1 down-regulates estrogen responsive genes in breast cancer cells. *J. Pineal Res.* **2009**, *47*, 23–31.
85. Lopez-Gonzalez, M.A.; Calvo, J.R.; Osuna, C.; Rubio, A.; Guerrero, J.M. Synergistic action of melatonin and vasoactive intestinal peptide in stimulating cyclic AMP production in human lymphocytes. *J. Pineal Res.* **1992**, *12*, 174–180.
86. Vacas, M.I.; Del Zar, M.M.; Martinuzzo, M.; Cardinali, D.P. Binding sites for [3H]-melatonin in human platelets. *J. Pineal Res.* **1992**, *13*, 60–65.
87. Calvo, J.R.; Rafii-el-Idrissi, M.; Pozo, D.; Guerrero, J.M. Immunomodulatory role of melatonin: Specific binding sites in human and rodent lymphoid cells. *J. Pineal Res.* **1995**, *18*, 119–126.
88. Mangelsdorf, D.J.; Evans, R.M. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* **1995**, *83*, 841–850.

89. Wiesenberg, I.; Missbach, M.; Kahlen, J.P.; Schröder, M.; Carlberg, C. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 327–233.
90. Renaud, J.P.; Rochel, N.; Ruff, M.; Vivat, V.; Chambon, P.; Gronemeyer, H.; Moras, D. Crystal structure of the RAR-gamma ligand-binding domain bound to all-trans retinoic acid. *Nature* **1995**, *378*, 681–689.
91. Yu, X.P.; Mocharla, H.; Hustmyer, F.G.; Manolagas, S.C. Vitamin D receptor expression in human lymphocytes. Signal requirements and characterization by western blots and DNA sequencing. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 7588–7595.
92. Adorini, L.; Daniel, K.C.; Penna, G. Vitamin D receptor agonists, cancer and the immune system: An intricate relationship. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1297–1301.
93. Morgan, P.J.; Barrett, P.; Howell, H.E.; Helliwell, R. Melatonin receptors: Localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem. Int.* **1994**, *24*, 101–146.
94. Mazzucchelli, C.; Pannacci, M.; Nonno, R.; Lucini, V.; Fraschini, F.; Stankov, B.M. The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **1996**, *39*, 117–126.
95. Weaver, D.R.; Reppert, S.M. The Mella melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nuclei. *Neuroreport* **1996**, *8*, 109–112.
96. Al-Ghoul, W.M.; Herman, M.D.; Dubocovich, M.L. Melatonin receptor subtype expression in human cerebellum. *Neuroreport* **1998**, *9*, 4063–4068.
97. Dubocovich, M.L.; Markowska, M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* **2005**, *27*, 101–110.
98. Di Bella, L. Orientamenti fisiologici nella terapia delle emopatie. *Bull. Sc. Med.* **1974**, *145*, 1–3.
99. Di Bella, L.; Rossi, M.T.; Scalera, G. Perspectives in pineal function. *Prog. Brain Res.* **1979**, *52*, 475–478
100. Kornblihtt, L.I.; Finocchiaro, L.; Molinas, F.C. Inhibitory effect of melatonin on platelet activation induced by collagen and arachidonic acid. *J. Pineal Res.* **1993**, *14*, 184–191.
101. Garcia-Perganeda, A.; Guerriero, J.M.; Rafii-El-Idrissi, M.; Paz Romero, M.; Pozo, D.; Calvo, J.R. Characterization of membrane melatonin receptor in mouse peritoneal macrophages: Inhibition of adenylyl cyclase by a pertussis toxin-sensitive G protein. *J. Neuroimmunol.* **1999**, *95*, 85–94.
102. Di Bella, L.; Bruschi, C.; Gualano, L. Melatonin effects on megakaryocyte membrane patch-clamp outward K⁺ current. *Med. Sci. Monit.* **2002**, *8*, BR527–BR531.
103. Steffens, F.; Zhou, X.B.; Sausbier, U.; Sailer, C.; Motejlek, K.; Ruth, P.; Olcese, J.; Korth, M.; Wieland, T. Melatonin receptor signaling in pregnant and nonpregnant rat uterine myocytes as probed by large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel activity. *Mol. Endocrinol.* **2003**, *17*, 2103–2115.
104. Hou, S.W.; Zheng, P.; Sun, F.Y. Melatonin inhibits outward delayed rectifier potassium currents in hippocampal CA1 pyramidal neuron via intracellular indole-related domains. *J. Pineal Res.* **2004**, *36*, 242–249.

- 105.Sampson, S.R.; Lupowitz, Z.; Braiman, L.; Zisapel, N. Role of protein kinase C-alpha in melatonin signal transduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2006**, *252*, 82–87.
- 106.Martín, V.; Herrera, F.; García-Santos, G.; Antolín, I.; Rodríguez-Blanco, J.; Medina, M.; Rodríguez, C. Involvement of protein kinase C in melatonin's oncostatic effect in C6 glioma cells. *J. Pineal Res.* **2007**, *43*, 239–244.
- 107.Quiros, I.; Mayo, J.C.; Garcia-Suarez, O.; Hevia, D.; Martin, V.; Rodríguez, C.; Sainz, R.M. Melatonin prevents glucocorticoid inhibition of cell proliferation and toxicity in hippocampal cells by reducing glucocorticoid receptor nuclear translocation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2008**, *110*, 116–124.
- 108.Sainz, R.M.; Mayo, J.C.; Tan, D.X.; León, J.; Manchester, L.; Reiter, R.J. Melatonin reduces prostate cancer cell growth leading to neuroendocrine differentiation via a receptor and PKA independent mechanism. *Prostate* **2005**, *63*, 29–43
- 109.Kvetnoi, I.M.; Raikhlín, N.T. Clinical pathology of the APUD system (apudopathy). *Klin. Med (Mosk).* **1978**, *56*, 15–22.
- 110.Polak, J.M.; Bloom, S.R. The diffuse neuroendocrine system. Studies of this newly discovered controlling system in health. *J. Histochem. Cytochem.* **1979**, *27*, 1398–1400.
- 111.Raikhlín, N.T.; Kvetnoi, I.M. APUD system and neuroendocrine tumors (“apudomas”). *Arkh. Patol.* **1997**, *39*, 74–80.
- 112.Maluf, H.M.; Koerner, F.C. Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: A review. *Virchows Arch.* **1994**, *425*, 449–457.
- 113.Bonkhoff, H.; Stein, U.; Remberger, K. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum. Pathol.* **1995**, *26*, 167–170.
- 114.Raikhlín, N.T.; Kvetnoi, I.M. The APUD system (diffuse endocrine system) in normal and pathological states. *Physiol. Gen. Biol. Rev.* **1994**, *8*, 1–44.
- 115.Sanchez-Barcelo, E.J.; Mediavilla, M.D.; Tucker, H.A. Influence of melatonin on mammary gland growth: *in vivo* and *in vitro* studies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1990**, *194*, 103–107.
- 116.Maestroni, G.J.; Conti, A. Melatonin in human breast cancer tissue: Association with nuclear grade and estrogen receptor status. *Lab. Invest.* **1996**, *75*, 557–561.
- 117.Del Zar, M.M.; Martinuzzo, M.; Cardinali, D.P.; Carreras, L.O.; Vacas, M.I. Diurnal variation in melatonin effect on adenosine triphosphate and serotonin release by human platelets. *Acta Endocrinol. (Copenh)* **1990**, *123*, 453–458.
- 118.Champier, J.; Claustrat, B.; Besançon, R.; Eymin, C.; Killer, C.; Jouvet, A.; Chamba, G.; Fèvre-Montange, M. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxy-indol-*O*-methyltransferase mRNAs in human blood platelets. *Life Sci.* **1997**, *60*, 2191–2197.
- 119.Zucker, M.B.; Borrelli, J. Quantity, assay and release of serotonin in human platelets. *J. Appl. Physiol.* **1955**, *7*, 425–431.
- 120.Marmaras, V.J.; Mimikos, N. Enzymic formation of serotonin in mammalian blood platelets and red cells. *Experientia* **1971**, *27*, 196–197.
- 121.Martín, F.J.; Atienza, G.; Aldegunde, M.; Míguez, J.M. Melatonin effect on serotonin uptake and release in rat platelets: Diurnal variation in responsiveness. *Life Sci.* **1993**, *53*, 1079–1087.

122. Ubeda, A.; Trillo, M.A.; House, D.E.; Blackman, C.F. A 50 Hz magnetic field blocks melatonin-induced enhancement of junctional transfer in normal C3H/10T1/2 cells. *Carcinogenesis* **1995**, *16*, 2945–2949.
123. Kojima, T.; Mochizuki, C.; Mitaka, T.; Mochizuki, Y. Effects of melatonin on proliferation, oxidative stress and Cx32 gap junction protein expression in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Cell Struct. Funct.* **1997**, *22*, 347–356.
124. Cos, S.; Fernandez, R. Melatonin effects on intercellular junctional communication in MCF-7 human breast cancer cells. *J. Pineal Res* **2000**, *29*, 166–171.
125. Meléndez, J.; Maldonado, V.; Ortega, A. Effect of melatonin on beta-tubulin and MAP2 expression in N1E-115 cells. *Neurochem. Res.* **1996**, *21*, 653–658.
126. Benitez-King, G.; Túnez, I.; Bellon, A.; Ortíz, G.G.; Antón-Tay, F. Melatonin prevents cytoskeletal alterations and oxidative stress induced by okadaic acid in N1E-115 cells. *Exp. Neurol.* **2003**, *182*, 151–159.
127. Mills, E.; Wu, P.; Seely, D.; Guyatt, G. Melatonin in the treatment of cancer: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J. Pineal Res.* **2005**, *39*, 360–366.
128. Lissoni, P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathol. Biol. (Paris)*. **2007**, *55*, 201–204.
129. Sánchez-Barceló, E.J.; Mediavilla, M.D.; Tan, D.X.; Reiter, R.J. Clinical uses of melatonin: Evaluation of human trials. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2070–2095.
130. Seely, D.; Wu, P.; Fritz, H.; Kennedy, D.A.; Tsui, T.; Seely, A.J.; Mills, E. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr. Cancer Ther.* **2012**, *11*, 293–303.
131. Wang, Y.M.; Jin, B.Z.; Ai, F.; Duan, C.H.; Lu, Y.Z.; Dong, T.F.; Fu, Q.L. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2012**, *69*, 1213–1220.
132. Lissoni, P.; Fumagalli, L.; Paolorossi, F.; Rovelli, F.; Roselli, M.G.; Maestroni, G.J. Anticancer neuroimmunomodulation by pineal hormones other than melatonin: Preliminary phase II study of the pineal indole 5-methoxytryptophol in association with low-dose IL-2 and melatonin. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **1997**, *11*, 119–122
133. Vijayalaxmi, T.C.R., Jr.; Reiter, R.J.; Herman, T.S. Melatonin: From basic research to cancer treatment clinics. *J. Clin. Oncol.* **2002**, *20*, 2575–2601.
134. Bartsch, C.; Bartsch, H.; Karasek, M. Melatonin in clinical oncology. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2002**, *23*, 30–38.
135. Jung, B.; Ahmad, N. Melatonin in cancer management: Progress and promise. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 9789–9793.
136. Grant, S.G.; Melan, M.A.; Latimer, J.J.; Witt-Enderby, P.A. Melatonin and breast cancer: Cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. *Expert Rev. Mol. Med.* **2009**, *11*, e5.

137. Schernhammer, E.S.; Giobbie-Hurder, A.; Gantman, K.; Savoie, J.; Scheib, R.; Parker, L.M.; Chen, W.Y. A randomized controlled trial of oral melatonin supplementation and breast cancer biomarkers. *Cancer Causes Control*. **2012**, *23*, 609–616.
138. Di Bella, L. Physiological basis for a rational therapy of bone marrow diseases. *Presented at XVIth Intern. Congr. of Hematology*, Kyoto, Japan, **1976**, Sept 5-11.
139. Mediavilla, M.D.; Sanchez-Barcelo, E.J.; Tan, D.X.; Manchester, L.; Reiter, R.J. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 4462–4481.
140. Di Bella, L.; Gualano, L.; Bruschi, C.; Minuscoli, S.; Tarozzi, G. Cytochalasin B influence on megakaryocyte patch-clamp. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1999**, *460*, 373–376.
141. Lee, Y.J.; Tsai, C.H.; Hwang, J.J.; Sheu, T.; Keng, P.C. Involvement of a p53-independent and post-transcriptional up-regulation for p21WAF/CIP1 following destabilization of the actin cytoskeleton. *Int. J. Oncol.* **2009**, *34*, 581–589.
142. Goldberger, R.F.; Epstein, C.J.; Anfinsen, C.B. Purification and properties of a microsomal enzyme system catalyzing the reactivation of reduced ribonuclease and lysozyme. *J. Biol. Chem.* **1964**, *239*, 1406–1410.
143. Anfinsen, C.B.; Redfield, R.R. Protein structure in relation to function and biosynthesis. *Adv. Protein Chem.* **1956**, *11*, 1–100.
144. Anfinsen, C.B. The tertiary structure of ribonuclease. *Brookhaven Symp. Biol.* **1962**, *15*, 184–198.
145. Ellis, R.J. Chaperonins. *Curr. Biol.* **1999**, *9*, R352.
146. Ellis, R.J. Protein folding: importance of the Anfinsen cage. *Curr. Biol.* **2003**, *13*, R881–R883.
147. Davis, S.; Mirick, D.K. Residential magnetic fields, medication use, and the risk of breast cancer. *Epidemiology* **2007**, *18*, 266–269.
148. Davis, S.; Mirick, D.K.; Chen, C.; Stanczyk, F.Z. Night shift work and hormone levels in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2012**, *21*, 609–618.
149. Di Bella, G. Complete objective response to biological therapy of plurifocal breast carcinoma. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2008**, *29*, 857–866.
150. Di Bella, G. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2011**, *32*, 751–762.
151. Di Bella, G.; Biagio, C. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 23 tumors of the head and neck. *Neuro Endocrinol Lett.* **2012**, *33*, 249–256.
152. Di Bella, L. Presented at First National Conference on Melatonin: From Research to Action. Reggio Calabria, Italy, January 25, 1997.
153. Di Bella, L. *Cancro: Siamo Sulla Strada Giusta?* Travel Factory: Roma, Italy, 1997.
154. Richards, M.A.; Stockton, D.; Babb, P.; Coleman, M.P. How many deaths have been avoided through improvements in cancer survival? *BMJ* **2000**, *320*, 895–898.
155. Morgan, G.; Ward, R.; Barton, M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clin. Oncol.* **2004**, *16*, 549–560.

156. Atra, A.; Gerrard, M.; Hobson, R.; Imeson, J.D.; Ashley, S.; Pinkerton, C.R. Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL)—Results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br. J. Cancer*. **1998**, *77*, 2281–2285.
157. Ghesquières, H.; Ferlay, C.; Sebban, C.; Perol, D.; Bosly, A.; Casasnovas, O.; Reman, O.; Coiffier, B.; Tilly, H.; Morel, P.; *et al.* Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: A prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann. Oncol.* **2010**, *21*, 842–850.
158. Sun, Y.; Campisi, J.; Higano, C.; Beer, T.M.; Porter, P.; Coleman, I.; True, L.; Nelson, P.S. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nat. Med.* **2012**, *18*, 1359–1368.
159. Lagadec, C.; Vlashi, E.; Della Donna, L.; Dekmezian, C.; Pajonk, F. Radiation-induced reprogramming of breast cancer cells. *Stem Cells* **2012**, *30*, 833
160. Norsa, A.; Martino, V. Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in chemotherapy-pretreated patients with advanced lung adenocarcinoma and low performance status. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2007**, *22*, 50–55
161. Norsa, A.; Martino, V. Somatostatin, retinoids, melatonin, vitamin D, bromocriptine, and cyclophosphamide in advanced non-small-cell lung cancer patients with low performance status. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2006**, *21*, 68–73.
162. Todisco, M. Chronic lymphocytic leukemia: Long-lasting remission with combination of cyclophosphamide, somatostatin, bromocriptine, retinoids, melatonin, and ACTH. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2009**, *24*, 353–355
163. Todisco, M. Low-grade non-Hodgkin lymphoma at advanced stage: a case successfully treated with cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptine, retinoids, and melatonin. *Am. J. Ther.* **2007**, *14*, 113–115.
164. Todisco, M. Relapse of high-grade non-Hodgkin's lymphoma after autologous stem cell transplantation: A case successfully treated with cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptine, melatonin, retinoids, and ACTH. *Am. J. Ther.* **2006**, *13*, 556–557.
165. Todisco, M.; Casaccia, P.; Rossi, N. Cyclophosphamide plus somatostatin, bromocriptin, retinoids, melatonin and ACTH in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas at advanced stage: Results of a phase II trial. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2001**, *16*, 171–177.
166. Di Bella G. *Il Metodo Di Bella*; Mattioli: Parma, Italy, 2005.