

Melatonina y cáncer de mama

Drs. Tania Romero Adrián*, Rafael Molina Vílchez**, Mary Key Rubio*

La melatonina –N-acetil-5-metoxitriptamina-, calificada como la “hormona de la oscuridad”, es un transductor bioquímico que se produce en varios tejidos, aunque fue conocida primariamente como una secreción de los pinealocitos (1-3) en respuesta a un estímulo nervioso que actúa sobre la retina, sus concentraciones sanguíneas se elevan durante la noche y es bastante suprimida por la exposición a la luz continua. El ciclo de luz y oscuridad influye sobre la actividad de la enzima aril-alquilamina-N-acetiltransferasa, la encargada de catalizar la transformación de la serotonina, derivada del triptofano, en N-acetilserotonina, el precursor inmediato de la melatonina. Cumple importantes funciones en la reproducción como un inhibidor de las gonadotropinas, explicándose las variaciones estacionales de los ciclos reproductivos de muchos animales a través de los cambios de luz y sombra que se suceden durante el año, coincidentes con los ritmos de secreción del producto pineal (4); y se ha postulado, aunque no es de total aceptación, que las modificaciones puberales se desencadenan tras ser liberado el sistema de la hormona liberadora de gonadotropinas, GnRH, y las gonadotropinas, del freno mantenido que había ejercido la melatonina durante la infancia (5).

Actúa a través de receptores celulares específicos, de los cuales se conocen dos tipos: uno de membrana, acoplado con la proteína de unión al GTP (6); y otro nuclear, miembro del grupo de los receptores huérfano-retinoides. Pero se describen otros

mecanismos de acción, no mediados por receptores, como la unión a la calmodulina citosólica, a través de la cual modula las señales de calcio y las proteínas de la estructura citoesquelética (7,8). Reconoce variados tejidos y órganos dianas, e influye en funciones como la inducción del sueño (9,10), las del sistema inmune (11,12) y los mecanismos de oxidación-reducción (13-15).

En 1977, Vera Lapin coordinó en Viena una reunión de trabajo sobre la acción de la pineal en el control neurohormonal del cáncer, cuyos resultados se publicaron en 1981 (16). En 1978, Cohen y col. (17) escribieron sobre el papel de la glándula en la etiología y el tratamiento del carcinoma de mama, sugiriendo que cierta disminución de su actividad contribuye a crear un medio de hiperestrogenismo relativo. Actualmente se cuenta con un apreciable cuerpo teórico de evidencia a favor de la intervención de esta indolamina contra los mecanismos de carcinogénesis, sobre todo de la glándula mamaria.

Experimentos con cultivos de células tumorales

La melatonina ejerce acciones antiproliferativas en diversos cultivos de líneas celulares derivadas de tumores como el carcinoma de ovario, de vejiga urinaria, los prolactinomas, hepatomas y neuroblastomas (2). Pero los trabajos más relevantes se han hecho con las células MCF-7, procedentes de cáncer mamario humano positivo a receptores estrogénicos (18). La melatonina inhibe el crecimiento de éstas (19), así como el de otras líneas también positivas para esos receptores, como la T47D y la ZR75-1, mientras que es inefectiva contra las negativas: BT20, MDA-MB-231 y Hs0587t (20). De manera que, la acción oncostática parece depender del efecto estrogénico mediado por receptores nucleares, a lo que tal vez pueda contribuir la semejanza de esta

*Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

**Hospital Manuel Noriega Trigo.

molécula con los derivados de fenilindoles, reconocidos antagonistas estrogénicos (21). La intervención antineoplásica de la melatonina se ejerce en diversas fases de la evolución tumoral: iniciación, promoción, progresión y metástasis. Además del estradiol, otros factores mitogénicos — prolactina y factor de crecimiento epidérmico— son contrarrestados “*in vitro*” por la hormona pineal (2). La melatonina bloquea los efectos estimulantes de la prolactina sobre el crecimiento de células mamarias cancerosas (22). El proceso de formación de tumores es influido por la disposición de algunas grasas; el ácido linoleico, una molécula esencial para el organismo humano, promueve el crecimiento tumoral, y la melatonina inhibe su captación y metabolismo por los tumores, lo que ha sido estudiado en células de hepatoma (23). La melatonina bloquea la transformación del linoleico en el ácido 13-hidroxi-9,11-octadecadienoico, una señal amplificadora para la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento epidérmico, lo que puede explicar parcialmente los cambios que induce en células de tumores mamarios (24).

Uno de los mecanismos de la acción de la melatonina se ejerce directamente sobre el ciclo celular. La indolamina incrementa la duración de éste por alargamiento de la fase G1 y retarda la entrada en fase S, permitiendo a la célula llegar a un mayor grado de diferenciación (25); disminuye la síntesis de ADN en las células no quiescentes que están en fase S (26); y estimula la expresión de las proteínas antitumorales p53 y p21WAF1 (27).

Las acciones sobre cultivos celulares, como por ejemplo la modulación del ARN mensajero del receptor de estrógenos, están limitadas por su dependencia de una estrecha ventana de efectividad de las concentraciones fisiológicas (28), no presentándose a concentraciones farmacológicas o subfisiológicas; y son máximas cuando se producen en el medio variaciones secuenciales de la concentración que imitan los ritmos de secreción normales (24,29).

Una molécula depuradora de radicales libres

El proceso de carcinogénesis está frecuentemente vinculado al estrés oxidativo: el predominio de los fenómenos oxidativos sobre las defensas antioxidantes fisiológicas. Intervenir contra el estrés oxidativo parece ser una de las vías por las cuales puede explicarse la capacidad antitumoral del

producto pineal. La melatonina es una de las moléculas conocidas con una mayor capacidad depuradora o “*scavenger*” de radicales (30); un antioxidante carente de efectos prooxidantes (14,30,31). Se le asigna el doble de la potencia de la vitamina E para eliminar los radicales peroxilos (32) y cinco veces la del glutatión frente a los hidroxilos (33). El anión peroxinitrito, producto sumamente dañino del acoplamiento del anión superóxido con el óxido nítrico, es eliminado por la melatonina (34), que neutraliza directamente al vasodilatador fisiológico endotelial (35) y detoxifica el peróxido de hidrógeno (36).

También actúa sobre algunos procesos enzimáticos vinculados a los mecanismos celulares de óxido-reducción. Aumenta los niveles tisulares del mRNA de las superóxido-dismutasas (37), una familia de enzimas cuya actividad se reduce al haber crecimientos malignos (A la isoforma de superóxido-dismutasa que contiene magnesio, se le ha considerado un supresor de tumores) (38). Incrementa asimismo la producción y regeneración del glutatión, antioxidante intracelular, mediante estimulación de la gamma-glutamylcisteína-sintetasa y promoción de otras enzimas, como glutatión-peroxidasa, glutatión-reductasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (15,39), y actúa sobre catalasas y sobre sintetisas del óxido nítrico.

Como resultante, la melatonina ejerce efectos protectores en las macromoléculas contra la mutilación oxidativa que provocan los carcinógenos. Por otro lado, hay reportes que le asignan la capacidad de incrementar la eficacia y reducir la toxicidad de la quimioterapia, como se ha demostrado con el estrés oxidativo de ratas tratadas con adriamicina (40-42).

Estudios en animales

Es curioso que las primeras investigaciones sobre melatonina y tumores mamarios en animales, sugirieron un efecto procarcinogénico, con aumento de los adenocarcinomas (43). Pero los estudios posteriores afirman lo contrario, como puede deducirse de la revisión de Cos y col. (44). Antes de ser aislada la melatonina, ya se pensaba que los extractos de la pineal tenían capacidad oncostática. La administración posmeridiana de la indolamina desde el primer día de la exposición a dimetilbenzoantraceno, DMBA, a ratas, ha tenido como resultado una reducción muy significativa de la frecuencia de tumores de las mamas (45). Los

efectos de la hormona exógena dependen de la presencia o no de la glándula pineal: mayor disminución del número de tumores cuando existe la glándula; y del mantenimiento de un ritmo de secreción endógeno diario, unido a un ritmo de exposición a luz y sombra, no obteniéndose el efecto protector en el animal sometido a iluminación constante (47). Los múltiples estudios animales muestran diferencias, que dependen forzosamente de factores como: modelo animal, dosis, vía y esquema horario de la administración de la melatonina, simultaneidad o diferencias en la administración de la hormona y el agente carcinogénico experimental, fotoperíodos en el bioterio y condición de la pineal (44). El estado actual de conocimiento puede resumirse diciendo que las investigaciones con animales demuestran disminución de la incidencia, tamaño y latencia tumoral de los adenocarcinomas mamarios.

Experiencia humana

Los primeros informes en cuanto a tratamiento de tumores malignos en humanos fueron los de Starr, en 1969, quien afirmó que las infusiones continuas de melatonina en pacientes con sarcoma eran seguidas de regresión tumoral (47). Los trabajos no tuvieron continuidad, a lo que contribuyó la muerte del investigador el próximo año. Burns, en 1973, hizo la primera comunicación sobre acción de la melatonina en cáncer mamario (48). DiBella y col., en 1979, se refirieron a resultados exitosos en pacientes con linfoma, leucemia, cáncer de mama, estómago y pulmón, y osteosarcoma (49).

Lissoni y col. son los que han trabajado más en ensayos clínicos, dando melatonina a una variedad de tumores malignos, entre los cuales, un pequeño número era de la mama (51). De allí que, relativamente poco quede como conclusión definitiva (44). Sin embargo, el reporte preliminar de una investigación fase II hecha por el mencionado grupo, asevera que la adición de melatonina, administrada a la dosis de 20 mg/día, a pacientes con carcinoma metastásico de mama que no respondían adecuadamente al tamoxifeno solo, modifica la respuesta terapéutica, con objetiva regresión, sin depender esto (en aparente contradicción con lo antes expuesto) de la expresión de receptores estrogénicos (51).

Se ha tratado de indagar en la relación de la melatonina con la génesis del tumor de mama. Los primeros reportes de concentraciones sanguíneas y

urinarias de melatonina en mujeres con malignidad primaria de la mama son de disminución de la amplitud del pico nocturno y de la cantidad total en orina de 24 horas, y amplia variabilidad en los patrones circadianos de las pacientes (52). Está descrita una menor amplitud del pico en mujeres con tumores primarios, sin variaciones respecto a controles en aquéllas con crecimientos secundarios, y una relación entre el ritmo diurno de la pineal y la dependencia hormonal del cáncer: las mujeres con tumores positivos a receptores de estrógenos o progesterona han mostrado picos nocturnos de concentración de melatonina más bajos que los de las que tienen tumores negativos para los receptores (53).

Hay estudios sobre el posible valor pronóstico de los niveles de la indolamina. Algunos creen haber demostrado una asociación inversa con la supervivencia; otros con los índices de proliferación de las neoplasias. El incremento de los niveles sería un signo de buen pronóstico. Sin embargo, no hay uniformidad en lo que ha sucedido después de cirugía. La remoción de la neoplasia se ha visto seguida de concentraciones iguales a las anteriores, elevadas o disminuidas.

Una revisión de los ensayos clínicos sobre melatonina en distintos cánceres, mamarios incluidos, ha sido presentada por Panzer y Viljoen (54). En general, los datos acumulados sugieren que el tratamiento puede aumentar la supervivencia en casos metastásicos, enlentecer la progresión de la lesión, mejorar la calidad de vida, decrecer la frecuencia y severidad de episodios de hipotensión observados como efecto colateral de la interleucina-2 cuando se hace terapia combinada con ésta, oponerse a la trombocitopenia consecutiva a la acción de los quimioterapéuticos, atenuar la severidad de los síndromes mielodisplásicos inducidos por quimioterapia y de la linfocitopenia inducida por cirugía, mejorar la inmunosupresión de otras sustancias citotóxicas y disminuir la ansiedad (44).

Casi todas las drogas empleadas en el tratamiento médico del cáncer actúan a través de uno de los siguientes mecanismos: a. citotóxico o citostático directo; b. diferenciación celular; 3. inhibición de factores de crecimiento tumoral o angiogénicos; y d. estímulo de la inmunidad anticancerosa. Para Lissoni, la melatonina tal vez sea el único agente biológico conocido capaz de actuar por todos ellos (55). Desde luego, es razonable compartir la idea de que sería un gran error, con el estado actual del

conocimiento sobre el tema, usar la melatonina como monoterapia, renunciando a los recursos anti-tumorales de la rutina oncológica ya establecida. Se ensaya la melatonina junto con las citocinas antitumorales (la interleucina-2, por ejemplo) en la llamada neuroinmunoterapia, en combinación con terapia endocrina (análogos de GnRH y tamoxifeno), con quimio y radioterapia (55), en espera de una mayor y más documentada información clínica.

REFERENCIAS

1. Axelrod J. The pineal gland: A neurochemical transducer. *Science* 1974;184:1341-1348.
2. Blask DE. Melatonin in Oncology. En: Yu HS, Reiter RJ, editores. *Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications*. Boca Ratón: CRC Press; 1993.p.447-475.
3. Reiter RJ. *Melatonin*. Nueva York: Bantam Books; 1995.
4. Reiter RJ. The pineal gland and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1980;1:109-131.
5. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6ª edición. Baltimore-Filadelfia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999.
6. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev* 1998;78:687-721.
7. Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, Andre E, Missbach M, Saurat JH, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem* 1994;269:28531-28534.
8. Benítez-King G, Anton TF. Calmodulin mediates melatonin-cytoskeletal effects. *Experientia* 1993;49:635-641.
9. Cramer H, Rudolph J, Kendel K. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974;11:187-191.
10. Dollins AB, Wurtman RJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Nat Acad Sci* 1994;91:1824-1828.
11. Caroleo MC, Frasca D, Doria G. Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice. *Immunopharmacol* 1992;23:81-89.
12. Maestroni GJ. T-Helper-2 lymphocytes as peripheral target of melatonin signalling. *J Pineal Res* 1995;18:84-89.
13. Hardeland T, Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neurosci Biobehav Res* 1993;17:347-357.
14. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000;7:444-458.
15. Karbownik M, Lewinsjy A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: Comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:735-753.
16. Lapin V, Ebels I. The role of the pineal gland in neuroendocrine control mechanisms of neoplastic growth. *J Neural Transm* 1981;50:275-282.
17. Cohen M, Lippman M, Chapner B. Role of the pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978;2:814-816.
18. Blask DE, Hill SM. Effects of melatonin on cancer: Studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Neural Transm* 1986;Supl 21:433-449.
19. Danforth DN, Tamarkin L, Lippman ME. Melatonin increases oestrogen receptor binding activity of human breast cancer cells. *Nature* 1983;305:323-325.
20. Hill SM, Blask DE. The growth inhibitory action of melatonin on human breast cancer cells is linked to the estrogen response system. *Cancer Lett* 1992;64:249-256.
21. Von Angerer E, Knebel N, Kager M, Ganns B. 1-(aminoalkyl)-2-phenylindoles as novel pure estrogen antagonists. *J Med Chem* 1990;33:2635-2640.
22. Lemus-Wilson A, Kelly PA, Blask DE. Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Br J Cancer* 1995;72:1435-1440.
23. Blask DE. New insights into melatonin regulation on cancer growth. En: Olcese J, editor. *Melatonin after four decades. An assessment of its potential*. Nueva York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers. 2000.p.337-343.
24. Cos S, Blask DE. Melatonin modulates growth factor activity in MCF-7 in human breast cancer cells. *J Pineal Res* 1994;17:25-32.
25. Cos S, Recio J, Sánchez Barceló EJ. Modulation of the length of the cell cycle time of MCF-7 human breast cancer cells by melatonin. *Life Sci* 1996;58:811-816.
26. Cos S, Fernández F, Sánchez Barceló EJ. Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1996;58:2447-2453.
27. Mediavilla MD, Cos S, Sánchez Barceló EJ. Melatonin

- increases p53 and p21waf1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1999;65:415-420.
28. Molis TM, Spriggs LL, Hill SM. Modulation of estrogen receptor mRNA expression by melatonin in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1994;8:1681-1690.
 29. Viljoen PA, Viljoen M. The validity of melatonin as an oncogenic agent. *J Pineal Res* 1997;22:184-202.
 30. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: A brief review. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1141-1155.
 31. Chang T, Tang P. Characterization of the antioxidant effect of melatonin and related indolamines in vitro. *J Pineal Res* 1996;20:187-191.
 32. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: A peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci* 1994;55:271-276.
 33. Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J* 1993;1:57-60.
 34. Blanchard B, Pompon D, Ducrocq C. Nitrosation of melatonin by nitric oxide and peroxy nitrite. *J Pineal Res* 2000;29:184-192.
 35. Turjanski AG, Leonik F, Estrin DA, Rosenstein RE, Doctorovich F. Scavenging of NO by melatonin. *J Am Chem Soc* 2000;122:10468-10469.
 36. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer BF, Limson J, Weintraub ST, et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: A new metabolic pathway. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1177-1185.
 37. Sewerynek E, Reiter RJ, Melchiorri D, Ortiz GG, Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: Protection by melatonin. *Hepatology* 1996;43:898-903.
 38. Safford SE, Oberley TD, Urano M, St Clair DK. Suppression of fibrosarcoma metastasis by elevated expression of manganese superoxide-dismutase. *Cancer Res* 1994;54:4261-4265.
 39. Pierrefiche G, Laborit H. Oxygen radicals, melatonin and aging. *Exp Gerontol* 1995;30:213-227.
 40. Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizoaia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumours patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999;35:1688-1692.
 41. Rapozzi V, Zorzet S, Comelli M, Mavelli L, Perissin T, Giraldi T. Melatonin decreases bone marrow and lymphatic toxicity of doxorubicin in mice bearing TLX5 lymphoma. *Life Sci* 1998;63:1701-1703.
 42. Montilla PL, Tunez LF, Muñoz MC, Gascon FL, Soria JVL. Protective role of melatonin and retinol palmitate in oxidative stress and hyperlipidemia induced by adriamycin in rats. *J Pineal Res* 1998;25:86-93.
 43. Hamilton T. Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction. *Br J Surg* 1969;56:764-766.
 44. Cos S, Sánchez Barceló EJ. Melatonin and mammary pathological growth. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:133-170.
 45. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, Reichert C, Lippman M, Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethyl-benz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res* 1981;41:4432-4436.
 46. Aubert C, Janiaud P, Lecalvez J. Effect of pinealectomy and melatonin on mammary tumor growth in Sprague-Dawley rats under different conditions of lighting. *J Neural Transm* 1980;47:121-130.
 47. Starr KW. Hormonal imbalance and the sarcomata. *Aust N Z J Surg* 1969;39:142-150.
 48. Burns JK. Administration of melatonin to non-human primates and to women with breast carcinoma. *J Physiol* 1973;229:38-39.
 49. DiBella L, Rossi MT, Scalera G. Perspectives in pineal functions. *Prog Brain Res* 1979;52:475-478.
 50. Lissoni P, Barni S, Brivio F, Rossini F, Fumagalli L, Tancini G. Treatment of cancer-related thrombocytopenia by low-dose subcutaneous interleukin-2 plus the pineal hormone melatonin: A biological phase II study. *J Biol Regul Homeost Agents* 1995;9:52-54.
 51. Lissoni P, Barni S, Meregalli S, Fossati V, Cazzaniga M, Esposti D, et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin. A phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *Br J Cancer* 1995;71:854-856.
 52. Bartsch C, Bartsch H, Jain AK, Laumas KR, Wetterberg L. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm* 1981;52:281-294.
 53. Danforth DN, Tamarkin L, Mulvihill JJ, Bagley CS, Lippman ME. Plasma melatonin and the hormone-dependency of human breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;3:941-948.
 54. Panzer A, Viljoen M. The validity of melatonin as an oncogenic agent. *J Pineal Res* 1997;22:184-202.
 55. Lissoni P. Melatonin and cancer treatment. En: Watson RR, editor. *Melatonin in the promotion of health*. Boca Raton: CRC Press; 1999.p.165-189.