

ПРОТИВОРАКОВЫЕ СВОЙСТВА МЕЛАТОНИНА

Бекеева Саулемай Айдаровна

канд. биол. наук, доц., Евразийский Национальный Университет им. Л.Н. Гумилева, Республика Казахстан, г. Астана

Жайсанбаева Балнур Армановна

магистрант биол. наук, Евразийский Национальный Университет им. Л.Н. Гумилева, Республика Казахстан, г. Астана

Anti-cancer properties of melatonin

Saulemai Bekееva

candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Eurasian National University after L.N. Gumilyov, Kazakhstan, Astana

Balnur Zhaisanbaeva

master of Biological Sciences, Eurasian National University after L.N. Gumilyov, Kazakhstan, Astana

Аннотация. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н,) представляет собой природный гормон, секретируемый шишковидной железой. Клинические данные свидетельствуют о том, что мелатонин играет важную роль в лечении рака, где мелатонин обладает множеством онкологических свойств в самых разных опухолях. В этом обзоре будут рассмотрены некоторые из многочисленных противораковых свойств мелатонина с особым упором на механизмы, противодействующие возникновению, росту и развитию опухолей. Недавние исследования относительно онкостатических эффектов мелатонина и механизмов действия, объясняющего его эффективность для регуляции опухоли, обобщены в этом обзоре, и будут представлены предложения относительно терапевтического использования мелатонина.

Abstract. Melatonin (*N-acetyl-5-methoxytryptamine*, MLT) is a naturally occurring hormone secreted by the pineal gland. Clinical evidence suggests that MLT may have a possible role in the treatment of cancer, where MLT presents many oncostatic properties in a wide variety of tumors, utilizing multiple and converging mechanisms. This review will address some of the multiple anticancer properties of melatonin, with a particular focus on the mechanisms counteracting tumor occurrence, growth, and development. Recent research into the oncostatic effects of melatonin and the mechanisms of action explaining its efficiency for tumor regulation are summarized in this review and suggestions for the therapeutic use of melatonin will be presented.

Ключевые слова: Мелатонин, анти-оксиданты, апоптоз, ангиогенез, усиление иммунной системы, лечение рака.

Keywords: Melatonin, antioxidants, apoptosis, angiogenesis, immune enhancement, cancer treatment.

Введение

Все виды рака составляют одну из основных причин смертности в мире, так в 2015 году 8,8 млн человек скончались от различных видов рака (ВОЗ).

Рак – это класс заболеваний, характеризующихся нерегулируемым клеточным ростом. Инициирование рака зависит от серии генетических мутаций, которые влияют на клеточное программирование. Научное сообщество разделяет идею, что рак на клеточном уровне является генетическим заболеванием, в то время как внешние и внутренние условия, которые могут повредить ДНК, могут также способствовать возникновению рака.

Разработка методов, направленных на профилактику и лечение для борьбы с раковыми заболеваниями, зависит от понимания раковых клеток и механизмов, с помощью которых они появляются. Национальный институт рака (NCI) дает следующий список методов для лечения онкологических заболеваний: химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, а также при тяжелых случаях применяются такие методы как трансплантация, таргетная терапия, лечение лазером и ингибирование ангиогенеза. Несмотря на стремительное развитие различных видов лечения онкологических заболеваний, вместе с этим увеличиваются различные виды побочных эффектов. Это может выражаться в ослаблении иммунной системы, ишемической болезни сердца, проблемах с зачатием, потере волосного покрова, тошноте, ректальном кровотечении, раздражении мочевого пузыря, хронических болях и анемии у людей, после и во время лечения. Несколькими научными группами было установлено, что гормон сна, мелатонин, в определенных дозах имеет потенциал замедления роста некоторых опухолей. Мелатонин – это гормон, который секретируется преимущественно шишковидной железой в ответ на темноту. Основной функцией мелатонина является регулирование циркадного ритма, но кроме этого известно, что этот гормон обладает антиоксидантными, антивозрастными и иммуномодулирующими свойствами. В 1970-ых годах группа ученых во главе с Claustrat [3] нашел возможную связь между ингибированием мелатонина и раком молочной железы. Дальнейшие научные исследования показали, что действительно, мелатонин влияет на поведение раковых клеток [16].

В этом обзоре будут обсуждены противораковые эффекты мелатонина и его механизмы действия. Прежде всего, мы сосредоточимся на взаимосвязях противоопухолевой терапии с антиоксидантными свойствами, активацией иммунной системы, воздействием на ангиогенез и эпигенетическими действиями. Во-вторых, будут предложены рекомендации и возможности использования мелатонина при лечении больных раком.

Антиоксидантные свойства

Рак – это пролиферативное заболевание, когда образуются многие опухоли после невозстановленного повреждения ядерной молекулы ДНК. Одной из основных причин повреждения молекулы ДНК является увеличение концентрации высокоактивных химических веществ, известных как свободные радикалы. Свободные радикалы естественным образом вырабатываются в организме вовремя митохондриальной электрон-транспортной цепи в стадии процесса клеточного дыхания и, как правило их концентрация регулируется. Чрезмерное количество свободных радикалов может направить внутриклеточный сигнал, связанный с онкогенезом[23]. Мутагенные свойства свободных радикалов обусловлены их потенциалом взаимодействия со всеми частями молекулы ДНК, окисляя как азотную основу, так и главную цепь дезоксирибозы.

В отличие от других антиоксидантов, мелатонин способен проникать во все морфофизиологические барьеры и достигать терапевтически релевантных уровней концентрации. Мелатонин связывается с клетками-мишенями через два типа рецепторов, связанных с мелатонином – MT1 и MT2.

Существует несколько антиоксидантных механизмов действия мелатонина: они включают в себя одноэлектронные передачи, прооксидантную и антиоксидантную ферментные регуляций и контроль метаболизма митохондрий [6; 10]. Мелатонин может напрямую и косвенно нейтрализовывать эффекты свободных радикалов и защищает ДНК от мутагенного окислительного повреждения, которые они наносят [1; 8].

Антиоксидантные механизмы мелатонина заключаются в связывании индольного кольца *ОН (гидроксил) со вторым углеродом индольного кольца. Для защиты генома от разрушающего действия •ОН, защитный лиганд антиоксиданта должен находиться на молекуле ДНК.

Механизм регуляции окислительного стресса мелатонином происходит через NF-κB путь. В отсутствии окислительного стресса NF-κB находится в ядре в форме связанной с ингибирующей субъединицей I-κB. В условиях увеличения количества активных форм кислорода, происходит фосфорилирование I-κB, что ведет к транслокации NF-κB в ядро и приводит к связыванию с соответствующими элементами ответа генов, кодирующих антиокислительные ферменты, увеличивая их уровни транскрипции [22]. Активность I-κB активируется активацией элементов ROR-ответа в промоторе I-κB из-за ядерной транскрипции RORα. Мелатонин снижает активность RORα через косвенную связь между рецептором MT1 и связанным с RAR орфанным рецептором-α (ROR) [22]. Транскрипционная активация RORα кальмодулин-зависимыми киназами (CaM) увеличивает транскрипцию I-κB. Таким образом, поскольку мелатонин непосредственно связывается с кальмодулином, он предотвращает активность CaM, позволяя мелатонину осуществлять свое воздействие на активность антиоксидантного фермента через рецепторно и нереперторно опосредованные пути NF-κB [22].

Антиокислительные свойства мелатонина имеют решающее значение для снижения окислительного стресса, который увеличивается с прогрессированием рака в результате лучевой терапии, использование мелатонина значительно повышает качество жизни больных раком и усиливает контроль над опухолями, позволяя использовать более высокую радиационную дозу с использованием мелатонина в терапии [14].

Активация иммунной системы

Механизмы, через которые мелатонин усиливает иммунную систему еще не изучены до конца, но несмотря на это имеется достаточно доказательств того, что иммунная система играет, по крайней мере три важные роли в профилактике опухолей: предотвращение образования вирус-индуцированных опухолей, устраняя вирусные инфекции; удаление патогенов, для предотвращения воспаления; и идентификация и разрушение опухолевых клеток, которые экспрессируют опухолеассоциированные антигены [8]. Существование специфических рецепторов мелатонина в лимфоидных клетках подтверждает этот эффект в регуляции и усилении реакции иммунной системы [4].

Наряду с шишковидной железой, мелатонин синтезируется в лимфоидных органах, таких как костный мозг, лимфоциты и тимус, которые участвуют в регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [21; 2]. Мелатонин влияет на иммунную систему через мелатониновые рецепторы, которые представлены мембранными и ядерными рецепторами в лейкоцитах. Мембранные и ядерные рецепторы позволяют мелатонину индуцировать продукцию цитокинов, модулировать лимфоциты, восстанавливать нарушенную активность Т-хелперных (Th) клеток в иммуносупрессивных клетках, стимулировать пролиферацию Т-лимфоцитов, ингибировать апоптоз предшественников В-клеток в костном мозге и защищать CD4+ Т-клетки от апоптоза. Кроме того, мелатонин предотвращает апоптоз предшественников Т-клеток в тимусе и воздействует на Т-клетки на протяжении всего их развития [20; 24; 17].

Способность мелатонина стимулировать иммунную систему связана с ее способностью увеличивать продукцию цитокинов вместе с антиоксидантными и антиапоптозными эффектами. Например, когда культивируют мононуклеарные клетки периферической крови, введение мелатонина увеличивает продукцию IL-2, IL-6 и интерферонов [5]. Кроме того, мелатонин может усиливать иммунный ответ за счет увеличения фагоцитоза и представления антигена. Так, после введения мелатонина, антигенное представление селезеночных

макрофагов в Т-клетках усиливается и сопровождается увеличением экспрессии молекулы МНС класса II и продукции IL-1 и TNF [13]. Считается, что мелатонин регулирует иммунную функцию, воздействуя на иммуноопиоидную сеть, воздействуя на сигнальный путь G-белка cAMP и регулируя уровни внутриклеточного глутатиона [19].

Мелатонин стимулирует продукцию NK-клеток, моноцитов и лейкоцитов, а также увеличивает продукцию IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 и IFN- γ мононуклеарными клетками, способствуя ответу лимфоцитов Th-1 [4]. Поскольку MLT связывается с мембранными и ядерными рецепторами в Th клетках, а также стимулирует моноциты, приводящие к продуцированию вышеупомянутых цитокинов, иммунный ответ активируется [13]. Следовательно, мелатонин рассматривается как агент, усиливающий иммунитет.

Анти-ангиогенез

Ангиогенез – это процесс формирования новых кровеносных сосудов, и он имеет решающее значение для таких процессов, как эмбриональное развитие, заживление ран и канцерогенез. В отсутствие сосудистой поддержки опухоли становятся некротическими или даже апоптозными [15]. Быстрорастущие раковые клетки требуют обширной сети кровеносных сосудов для обеспечения постоянной подачи кислорода и питательных веществ. По мере увеличения массы опухоли раковых клеток лишаются кислорода, тем самым вызывая реакции гипоксии [15]. Такие реакции включают каскады, активируемые факторами роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактором 1, полученным из стромальных клеток, что приводит к стимуляции роста и миграции эндотелиальных клеток, а также к набору специфических проангиогенных клеток из костного мозга [7]. Мелатонин содержит антиангиогенные свойства в различных клеточных линиях рака, например MDA-MB231 и PANC-1, в этих клеточных линиях может быть достигнуто эндогенное подавление VEGF и эффективно поддерживаться [7]. Обе клеточные линии дали положительные результаты, указывающие на эффективность применения мелатонина как антиангиогенного лечения как *in vitro*, так и *in vivo*. Аналогичным образом, голым мышам Nude привили чужеродные клеточные линии MDA-MB231 и результат показал снижение роста опухоли со сниженной плотностью микрокапилляров в массе опухоли после ежедневного введения мелатонина в брюшную полость [7]. Исследования человека по антиангиогенным свойствам мелатонина показали положительные результаты как прогрессивно-продвинутого, так и стабильно-продвинутого рака, при этом у пациентов с устойчиво-метастатическим раком, демонстрирующих устойчивый ответ, коррелировало со снижением циркулирующего в сыворотке VEGF [11]. Тем не менее, мелатонин имеет противоположный эффект промотирования ангиогенеза из-за увеличения скорости пролиферации моноцитов, цитокинов и фибробластов в заживляющих тканях, что наблюдается у крыс Wistar-albino [18]. Это антагонистическое свойство мелатонина в здоровых клетках делает его использование в терапии рака особенно привлекательным, так как только опухолевые клетки являются мишенью антиангиогенной активности.

Заключение

Имеются данные, свидетельствующие о том, что мелатонин модулирует активность эстрогена и андрогена, нейтрализует свободные радикалы, ингибирует рост и пролиферацию раковых клеток, действует как иммуномодулятор и ингибирует ангиогенез, защищая от предшественников гемопоэза. Кроме того, было доказано, что мелатонин обладает радиозащитным эффектом и очищает свободные радикалы отчасти благодаря стимуляции продукции глутатиона.

Данные свидетельствуют о том, что мелатонин может оказывать прямое апоптотическое действие, блокируя прогрессию клеточного цикла от G-фазы к S-фазе и увеличивая экспрессию гена в p53 и p21. Что касается иммунной системы, мелатонин усиливает иммунную систему посредством стимуляции активности лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и естественных киллеров. Было также показано, что лимфоидные клетки синтезируют мелатонин, который регулирует иммунную систему и увеличивает производство ряда цитокинов.

Было доказано, что мелатонин является эффективной нетоксичной молекулой в

исследованиях на животных и человеке. Универсальность мелатонина как онкостатического агента является результатом его участия, по крайней мере, в 6 различных механизмах на клеточном и организменном уровнях. Использование этих свойств мелатонина в дальнейших клинических испытаниях на пациентах с раком молочной железы в Казахстане внесло бы вклад в укрепление потребности использования мелатонина в противораковой терапии. Предложенное исследование будет включать контролируемое врачом лечение мелатонином (перорально) в установленных дозах пациентам на всех стадиях рака в дополнение к комбинации других противораковых терапий (химиотерапия, лучевая терапия).

Список литературы:

1. Assayed M, Abd El-Aty A. Protection of rat chromosomes by melatonin against gamma radiation-induced damage. *Mutat Res.* 2009. 677(1-2): 14-20.
2. Carrillo-Vico A, Calvo J, Abreu P, Lardone P, García-Mauriño S, Reiter R, Guerrero J. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.* 2004. 18(3): 537-539.
3. Clausturat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews* 2005. 9(1): 11-24.
4. Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L. Melatonin anticancer effects: review. *Int J Mol Sci.* 2013. 14(2): 2410-2430.
5. Garcia-Mauriño S, Gonzalez-Haba M, Calvo J, Rafii-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, Guerrero J. 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(2): 564-581.
6. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine.* 2005. 27(2): 119-130.
7. Jardim-Perassi B, Arbab A, Ferreira L, Borin T, Varma N, Iskander A, Shankar A, Ali M, de Campos Zuccari D. Effect of melatonin on tumor growth and angiogenesis in xenograft model of breast cancer. *PLoS One.* 2014. 9(1): e85311.
8. Karbownik M, Reiter R. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000. 225(1): 9-22.
9. Lakshmi Narendra B, Eshvendar Reddy K, Shantikumar S, Ramakrishna S. Immune system: a double-edged sword in cancer. *Inflamm. Res.* 2013. 62(9): 823-834.
10. León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan D, Reiter R. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J Pineal Res.* 2005. 38(1): 1-9.
11. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni G. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001. 22(1): 45-47.
12. Lv D, Cui P, Yao S, Xu Y, Yang Z. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells. *Chin J Cancer Res.* 2012. 24(4): 310-316.
13. Maestroni G. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs* 2001. 10(3): 467-476.
14. Mihandoost E, Shirazi A, Mahdavi S, Aliasgharzadeh A. Can melatonin help us in radiation oncology treatments?. *Biomed Res Int.* 2014. 2014: 578137.
15. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk*

Manag. 2006. 2(3): 213-219.

16. Nogueira L, Sampson J, Chu L, Yu K, Andriole G, Church T, Stanczyk F, Koshiol J, Hsing A. Individual variations in serum melatonin levels through time: implications for epidemiologic studies. PLoS One. 2013. 8(12): e83208.

17. Pedrosa A, Weinlich R, Mognol G, Robbs B, Viola J, Campa A, Amarante-Mendes G. Melatonin protects CD4+ T cells from activation-induced cell death by blocking NFAT-mediated CD95 ligand upregulation. J Immunol. 2010. 184(7):3487-3494.

18. Soybir G, Topuzlu C, Odabaş O, Dolay K, Billir A, Koksoy F. The effects of melatonin on angiogenesis and wound healing. Surg Today. 2003. 33(12): 896-901.

19. Srinivasan V, Maestroni G, Cardinali D, Esquifino A, Perumal S, Miller S. Melatonin, immune function and aging. Immune Ageing 2005. 2: 17.

20. Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. J Physiol Pharmacol. 2007. 6: 115-124.

21. Tan D, Manchester L, Reiter R, Qi W, Zhang M, Weintraub S, Cabrera J, Sainz R, Mayo J. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. Biochim Biophys Acta. 1999. 1472(1-2): 206-214.

22. Tomás-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. J Pineal Res. 2005. 39(2): 99-104.

23. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Inter. 2006. 160(1): 1-40.

24. Yu Q, Miller S, Osmond D. Melatonin inhibits apoptosis during early B-cell development in mouse bone marrow. J Pineal Res. 2000. 29(2): 86-93.