Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

EFEITO DA MELATONINA NA REDUÇÃO DO CRESCIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

MELATONIN EFFECT ON REDUCED BREAST CANCER GROWTH

Pedro Eduardo Ricciardi Cosac
Vitor Lopes Ferreira
Laura Ferreira De Rezende Franco
Ana Elisa Saragossa Zafalon

RESUMO - Introdução: A melatonina é um importante inibidor no crescimento de células tumorais que respondem a estimulação de hormônios, em especial prolactina e estrôgenio. A exposição do tecido mamário a elevados níveis estrogênicos pode estar relacionado a etiologia do câncer mamário devido a hipofunção pineal com consequente baixa na produção de melatonina e aumento dos níveis de estrogênios circulantes. **Objetivo:** Descrever as ações antineoplásicas da melatonina. **Métodos:** Revisão sistemática realizada com buscas em bases de dados do MEDLINE (PubMed e PMC), Europe PMC e Scielo. **Resultados:** Animais tratados com Melatonina apresentam uma sobrevida maior quando comparados aos não tratados. A Melatonina foi capaz de inibir a ação estimulatória da prolactina no crescimento celular tumoral. No entanto, concentrações mais elevadas (10^{-6}M) na presença de um promotor tumoral produz efeito inverso estimulando o crescimento de células tumorais. **Conclusão:** é provável que a melatonina atue reduzindo o crescimento tumoral e a evolução deste padrão de crescimento, além de elevar a sobrevida cumulativa.

Palavras-chave: Tumor de Ehrlich; Câncer de mama; Melatonina

SUMMARY - Introduction: Melatonin is an important inhibitor in the growth of tumor cells that respond to the stimulation of hormones, especially prolactin and estrogens. Exposure of breast tissue to high estrogen levels may be related to the etiology of breast cancer due to pineal hypofunction with consequent low melatonin production and increased levels of circulating estrogens. **Objective**: To describe the antineoplastic actions of melatonin. **Methods**: Systematic review using MEDLINE databases (PubMed and PMC), Europe PMC and Scielo. **Results**: Animals treated with Melatonin had a

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

longer survival when compared to those not treated. Melatonin was able to inhibit the prolactin stimulatory action on tumor cell growth. However, higher concentrations (10-6M) in the presence of a tumor promoter produces inverse effect by stimulating the growth of tumor cells. **Conclusion**: Melatonin is likely to work by reducing tumor growth and the evolution of this pattern of growth, in addition to increasing cumulative survival.

Keywords: Ehrlich's tumor; Breast cancer; Melatonin

INTRODUÇÃO

A primeira correlação entre melatonina e câncer de mama data de 1978, quando foi postulado a possível influência da glândula pineal, principal produtora deste neuro-hormônio, na etiologia deste tipo de câncer. Para explicar tal correlação, foi sugerido que um longo período de exposição do tecido mamário a elevados níveis estrogênicos, fator que tem como causa a redução da secreção de melatonina devido a hipofunção pineal, pode estar relacionado na etiologia do câncer mamário[1]. Portanto, devido a propriedades antineoplásicas apresentadas contra uma grande variedade de neoplasias *in vitro e in vivo* pela melatonina, caracterizou-se a glândula pineal como "glândula oncostática"[2].

Aparentemente, este hormônio bloqueia os efeitos estimulatórios da prolactina no crescimento em cultura de células humanas do câncer de mama e a sua capacidade oncostática pode estar ligada a um antagonismo da ação da prolactina. Por isso, a melatonina parece ser uma importante e potencial substância que pode bloquear o crescimento celular de uma célula tumoral em resposta hormonal, em especial a prolactina e em fatores de crescimento como estradiol[3].

Um estudo realizado no Arizona, em 1988, por HILL e BLASK, demonstrou que em níveis fisiológicos a melatonina inibe a proliferação celular em quase 75%, conforme um contador de células sanguíneas, e também altera componentes celulares de células não expostas a este neuro-hormônio. Estes resultados suportam a hipótese de que a melatonina, em concentrações fisiológicas, exerce uma ação direta antiproliferativa, mas reversível, sobre o crescimento de células MCF-7 em cultura. Este efeito inibidor da proliferação está associado a mudanças marcantes nas características ultra-estruturais destes, sugestivas de uma lesão celular subletal, mas reversível[4].

A evidência de que a melatonina atua sobre o câncer de mama baseia-se na ação desta sobre hormônios pituitários e gonadais que controlam o desenvolvimento da glândula mamária e o crescimento tumoral. Estudos anteriores relacionam a concentração

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

plasmática baixa de melatonina em mulheres com câncer de mama receptor de estrógeno positivo (ER) e outros referem alta incidência desta neoplasia em mulheres com comprometimento visual. Esta relação está diretamente vinculada ao ciclo circadiano, em que a percepção pessoal do ciclo dia-noite é responsável por alterar as concentrações de melatonina[1].

Embora muitos fatores tenham sido sugeridos como causas de câncer de mama, o aumento da incidência desta doença em trabalhadoras de turnos noturnos confirma a hipótese de que a supressão da melatonina pela luz ou a sua deficiência desempenha um papel importante no desenvolvimento do câncer. A ação anti-carcinogênica das células MCF-7 foram demonstradas em concentrações fisiológicas de melatonina atingidas à noite, sugerindo que este hormônio atue como um antiestrogênico endógeno, além de diminuir a formação de estradiol a partir de andrógenos via inibição da aromatase[2].

Um grande estudo realizado no Egito e no Líbano, publicado no International Journal of Cancer Research, por ABDELMEGUID em 2008, demonstra, em seus experimentos in vitro realizados com células humanas de câncer de mama ER positivas, que a concentração fisiológica de melatonina e a presença de estradiol inibe reversivelmente a proliferação celular, aumenta a expressão de p53 e modula o comprimento do ciclo celular, além de reduzir a capacidade metastática destas células e neutralizar o efeito estimulador do estradiol na invasividade celular. Este efeito é mediado, pelo menos em parte, por um aumento induzido pela melatonina na expressão de proteínas de adesão E-caderina e β1-integrina na superfície celular. Os efeitos oncostáticos diretos da melatonina dependem da sua interação com as células tumorais estrógeno sensível. Neste sentido, tem sido demonstrado que a melatonina regula para baixo a expressão de receptores de estrógeno e inibe a ligação do complexo estradiol-receptores à resposta estrogênica do elemento (ERE) no DNA[5].

A partir de estudos em modelos animais induzidos quimicamente a possuir tumores mamários, conclui-se que as manipulações experimentais que ativam a glândula pineal ou administram melatonina prolongam a latência, reduzem a incidência e a taxa de crescimento dos tumores mamários, enquanto a pinealectomia geralmente tem os efeitos opostos. A melatonina também reduz a incidência de tumores mamários espontâneos em diferentes tipos de ratos transgênicos (c-neu e N-ras) e camundongos de linhagens com alta incidência tumoral[1].

Portanto, o objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão sistemática da literatura sobre as ações oncostáticas da melatonina, bem como as concentrações em que este hormônio possui tais efeitos, no sentido de encorajar estudos clínicos mais atualizados nesta área, uma vez que este hormônio tem potencial para ser de grande valia

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

no tratamento do câncer de mama e, com isso, proporcionar melhores resultados sem intervir negativamente na qualidade de vida das pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Essa revisão sistemática da literatura foi realizada por meio de buscas em bases de dados do MEDLINE (PubMed e PMC), Europe PMC e Scielo, utilizando a combinação aleatória dos seguintes descritores : tumor de ehrlich, câncer de mama e melatonina. Foram pesquisados artigos em inglês e português sem limite de tempo. Com relação à amostra, foram incluídos apenas artigos originais e de revisão que mais se relacionavam com a linha de pesquisa, totalizando cinco publicações. Foram incluídas pesquisas ainda não publicadas sobre o assunto, com o objetivo de ampliar as buscas.

RESULTADOS

Tabela 1. Artigos escolhidos para análise

AUTOR (ANO)	DESENHO DE ESTDO	TAMANHO DA AMOSTRA	RESULTADOS ENCONTRADOS
ALBUQUERQUE et. al. (2013)	Estudo Longitudinal Prospectivo Caso Controle	56 camundongos fêmeas Swiss (60 dias de idade)	Animais pinealectomizados e sham-pinealectomizados tratados com estrógeno e melatonina : crescimento do tumor em 34,67% e massa tumoral inferior às do grupo controle, respectivamente. Animais pinealectomizados e sham pinealectomizados tratados com estrógeno: crescimento do tumor em 65,22% e ausência de inibição ou crescimento tumoral, respectivamente. Animais pinealectomizados e sham-pinealectomizados tratados com veículo de melatonina: ausência de inibição ou crescimento tumoral nos animais pinealectomizados.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

SILVA et. al. (2013)	Estudo Longitudinal Prospectivo Caso Controle	56 camundongos fêmeas Swiss (60 dias de idade)	Animais pinealectomizados e sham-pinealectomizados tratados com melatonina : sobrevida cumulativa semelhante ao grupo controle. Animais pinealectomizados e sham-pinealectomizados sem tratamento : sobrevida cumulativa de 71% e 67% respectivamente. Animais pinealectomizados e sham-pinealectomizados tratados com veículo e melatonina: sobrevida cumulativa de 67% e 86% ao final do experimento, respectivamente.
SILVA et. al. (2013)	Estudo Longitudinal Prospectivo Caso Controle	56 camundongos fêmeas Swiss (60 dias de idade)	Animais pinealectomizados sem tratamento e pinealectomizados tratados com veículo da melatonina tiveram as maiores evoluções do crescimento tumoral. Animais pinealectomizados tratados com melatonina, animais sham-pinealectomizados tratados com veículo da melatonina e animais sham-pinealectomizados sem tratamento tiveram evolução do crescimento tumoral inferior ao grupo controle. Animais sham-pinealectomizados tratados com melatonina apresentaram a menor evolução do crescimento tumoral em relação ao grupo controle e os demais grupos.
ABDELMEGUID, N.E. et. al. (2008)	Estudo Longitudinal Prospectivo Caso Controle	40 ratazanas Sprague-Dawley (23 dias de idade)	Animais tratados unicamente com melatonina ou unicamente com tamoxifeno: aumento dos níveis de proteína p53 insignificante em relação ao grupo controle. Animais tratados com melatonina e tamoxifeno: diminuição insignificante dos níveis de proteína p53 em relação aos animais tratados unicamente com ambos os compostos.
HILL, Steven M. and BLASK, David E. (1988)	Estudo Longitudinal Prospectivo Caso Controle	Linhagem de células MCF-7 (câncer de mama)	Inibição do crescimento celular ao se administrar concentrações fisiológicas de melatonina (10^{-9} M) observadas em humanos no período noturno.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

WILSON et. al. (1995)	Estudo Longitudinal Prospectivo Caso Controle	Linhagem de células MCF-7 e ZR-71-1 (câncer de mama)	Concentrações de melatonina de 10^{-9}M reduziram ,consideravelmente, o crescimento de ambas linhagens na presença de níveis crescentes de Prolactina (promotor tumoral). Melatonina foi capaz de inibir a ação estimulatória da prolactina no crescimento celular tumoral. Na ausência de promotor tumoral a melatonina não apresentou efeito no crescimento celular. Na presença de promotor tumoral, a melatonina em concentrações elevadas (10^{-6}M) aumentou em aproximadamente 50% o crescimento celular tumoral. O crescimento celular tumoral é significantemente menor quando se administra hormônio GH humano (25-100 ng ml^{-1}) juntamente com melatonina em comparação às células que receberam apenas GH.

DISCUSSÃO

As principais evidências provenientes de experimentos *in vivo* com modelos animais acerca da influência que o aumento da função pineal tem sobre os efeitos de um carcinógeno quando comparados a animais com hipofunção desta glândula foram: redução significativa da incidência de tumores, redução do número e do tamanho de tumores, maior frequência da incidência de regressão tumoral espontânea e menor taxa de crescimento tumoral[1]. Corroborando com essas evidências, experimentos realizados em roedores cujas glândulas pineais foram previamente removidas tiveram maior incidência de cânceres experimentais, bem como aumento da velocidade de desenvolvimento neoplásico. No entanto, grande variedade de cânceres, transplantados ou induzidos, tiveram seu crescimento e evolução inibidos com a administração exógena de melatonina[6].

Dentre as diversas ações da melatonina, aquela que possui efeitos antioxidantes é benéfica não somente por impedir o crescimento neoplásico, mas também por interromper o desenvolvimento de doenças degenerativas induzidas pelo envelhecimento, tais como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer[2]. Além de provocar um atraso entre as fases G_0/G_1 do ciclo celular, permitindo que a célula fique mais tempo em repouso[1,3], a melatonina ainda é capaz de diminuir a ocorrência de metástase[6].

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Este neuro-hormônio ainda pode ser responsável por um papel imunomodulatório de grande importância para doenças neoplásicas em estágio inicial: a capacidade de impulsionar a diferenciação e atividade das células de defesa NK, expressando uma função oncostática para uma diversidade de células tumorais. Além disso, a possível função anti-angiogênica da melatonina também é fundamental na contenção da expansão tumoral e, consequentemente, na disseminação[2].

No que diz respeito a produção deste hormônio, sabe-se que ele é sintetizado no período noturno, necessitando da ausência de luz para tal processo. Além disso, caso haja exposição à luz durante a noite, mesmo que por pouco período de tempo e/ou baixa intensidade luminosa, ocorre um declínio na síntese de melatonina, podendo chegar até a interrupção da produção[1]. Isso explica a associação que muitos estudos fizeram entre o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres que trabalham em períodos noturnos, ou seja, mulheres que foram expostas cronicamente à luz durante o período noturno e apresentaram reduzidas taxas secretórias de melatonina[2].

Em um estudo realizado com mulheres no período pré-menopáusico que trabalhavam em turnos rotativos no período noturno, foi evidenciado uma redução de 56% do principal metabólito da melatonina excretado na urina (6-sulfatoximelatonina), além de elevados níveis de estradiol. Ademais, em um estudo de caso controle, foi evidenciado que as chances de uma mulher com cegueira bilateral desenvolver câncer de mama é quase a metade das chances apresentadas pelo grupo controle, demonstrando a influência que a energia luminosa tem sobre o desenvolvimento do câncer mamário. Vale ressaltar, também, que a supressão de melatonina não é dependente de luminosidade intensa e constante, visto que a baixa intensidade luminosa é igualmente efetiva[2].

Outra classe de hormônios que interfere no crescimento do tumor são os estrógenos, sendo capazes de induzir mitoses em células geneticamente modificadas e intervir no processo de apoptose celular, que é controlada pelo gene bcl-2. Ademais, a função vascular também é de responsabilidade desta classe de hormônios, segundo estudos, atuando não somente no desenvolvimento carcinogênico, mas também em inúmeros outros processos patológicos[8]. Sabe-se, além disso, que a ação oncostática da melatonina em experimentos *in vivo* é sobre o eixo reprodutivo neuroendócrino, reduzindo os hormônios prolactina e, em grande parte, o estradiol: hormônios responsáveis pelo crescimento do epitélio mamário, seja ele normal ou patológico[1].

Com relação às células humanas de câncer mamário, os tipos principais são divididos em receptor estrógeno (RE)-α positivo e RE-α negativo, o que irá caracterizar a responsividade ou não à hormônios respectivamente. Além disso, é importante ressaltar que as ações anticarcinogênicas da melatonina são mais eficientes em células RE-α

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

positivas. Por meio da linhagem de células humanas MCF-7, foi demonstrado que este neuro-hormônio, em concentrações fisiológicas obtidas à noite, é capaz de afetar a capacidade metastática dessas células, além de modular inúmeras proteínas reguladoras dependentes de estrogênio, bem como pró-oncogenes e impedir a proliferação celular via receptores de melatonina MT_1[2].

No entanto, diferentemente de algumas drogas antiestrogênicas cujo principal efeito é a ligação ao receptor estrogênico (RE), tais como o tamoxifeno, evidências sugerem que a melatonina possua um mecanismo de ação alternativo, nem mesmo influenciando a ligação do estradiol a esse receptor. Estudos posteriores mostraram que as células RE-α são capazes de se ligar e interagir com uma proteína chamada calmodulina. Dessa forma, a possível ação da melatonina seria interagir com a via de sinalização Cálcio/Calmodulina, inativando esta proteína e neutralizando a ação estrogênica.

CONCLUSÃO

Através da revisão da literatura, sugere-se que a melatonina atue reduzindo o crescimento tumoral, bem como a evolução deste padrão de crescimento, além de elevar a sobrevida cumulativa. Além disso, a concentração em que este hormônio é capaz de manifestar suas ações oncostáticas é 10^{-9}M, mesma concentração obtida em humanos durante à noite. Vale ressaltar, no entanto, que concentrações mais elevadas (10^{-6}M), na presença de um promotor tumoral, são capazes de produzir o efeito inverso, ou seja, estimular o crescimento celular de cancerosas. Por fim, a administração conjunta de melatonina e hormônio GH mostrou-se muito eficaz em reduzir o crescimento celular tumoral.

REFERÊNCIAS

Cos S, Fernández R, Mediavilla MD, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin and mammary cancer: a short review. 2003; 10(2): 153-9.

V Srinivasan et al. **Melatonin, Environmental Light, and Breast Cancer.** 2007; 108 (3): 339-50.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 4
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Blask DE, Lemus-Wilson A, Kelly PA. Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. 1995; 72: 1435-40.

Blask DE, Hill SM. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. 1988; 48(21): 6121-6.

Abdelmeguid NE, Abdel-Moneim AM, Abou Zeinab NS, Badawi AF , Mostafa MH. **Tamoxifen and Melatonin Differentially Influence Apoptosis of Normal Mammary Gland Cells: Ultrastructural Evidence and p53 Expression.** International Journal of Cancer Research 2008; 4: 81-91. Doi:10.3923/ijcr.2008.81.91.

Jimenez GC, Lima da Silva CJF, Neto JE, Oliveira PMS, Oliveira WNK, Pereira DD. Avaliação do crescimento do tumor de erlich em camundongos swiss tratados com melatonina. XIII JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – JEPEX 2013 – UFRPE: Recife, 09 a 13 de dezembro.

Jimenez GC, Lima da Silva CJF, Neto JE, Oliveira PMS, Oliveira WNK, Pereira DD. Análise da sobrevida de camundongos swiss implantados com tumor de erlich e tratados com melatonina. XIII JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – JEPEX 2013 – UFRPE: Recife, 09 a 13 de dezembro.

Albuquerque YML, Jimenez GC, Lima da Silva CJF, Neto JE, Oliveira PMS, Oliveira WNK, Pereira DD. Percentual de inibição do tumor de ehrlich em camundongos swiss tratados com estrógeno e melatonina. XIII JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO – JEPEX 2013 – UFRPE: Recife, 09 a 13 de dezembro.