

П.П. Сорочан
И.А. Громакова
Н.Э. Прохач

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕЛАТОНИН

Институт медицинской
радиологии им. С.П. Григорьева
АМН Украины, Харьков, Украина

Ключевые слова: мелатонин,
рак молочной железы,
ароматаза, клеточный цикл,
теломераза, инвазия.

Резюме. Рассматриваются экспериментальные данные относительно онкостатического действия мелатонина (М) в гормонозависимых опухолях молочной железы. Обсуждаются механизмы, обеспечивающие противоопухолевые эффекты М. Обосновывается целесообразность применения М в антиэстрогенной терапии при раке молочной железы.

В последнее время отмечается быстрое увеличение количества исследований онкостатического и антипролиферативного эффектов мелатонина (М) в отношении гормонозависимых новообразований, особенно опухолей молочной железы. Впервые причастность пинеальной железы к возникновению рака молочной железы (РМЖ) обоснована М. Cohen и соавторами в 1978 г. [1]. Авторы предположили, что снижение функциональной активности пинеальной железы, сопровождающееся уменьшением секреции М, может вызывать состояние относительной гиперэстрогенизации, приводящее к развитию опухолевого процесса в молочной железе. Через несколько лет L. Tamarkin и соавторы [2] установили, что у женщин с эстрогенрецептор-положительными (ЭР+) аденокарциномами определяют значительно более низкие концентрации М в плазме крови в ночное время по сравнению со здоровыми женщинами или с ЭР-негативными (ЭР-) карциномами. Аналогичные результаты получены С. Barch и соавторами [3, 4]. Этими же авторами показано, что размер первичной опухоли молочной железы коррелирует с падением уровня М в плазме крови и со снижением экскреции активного метаболита М — 6-сульфатоксимелатонина [3, 5]. В отдельном исследовании С. Barch и соавторы [6] выявили более высокие уровни М в утренних образцах сыворотки крови у больных РМЖ (стадии T1-3, N0-2, M0) по сравнению со здоровыми женщинами. Р. Lissoni и соавторы [7], проанализировав уровни сывороточного М в 8 ч утра у первичных пациенток с локализованными опухолями молочной железы, установили их обратную корреляцию со степенью пролиферации опухолевых клеток.

Доказательства взаимосвязи между функцией пинеальной железы и риском развития РМЖ приводятся также в многочисленных эпидемиологических исследованиях, показавших низкую частоту развития опухолей молочной железы у слепых женщин и наличие обратной связи между степенью снижения светоощущения и возникновением РМЖ [8, 9, 10]. Повышение риска развития РМЖ отмечают у посменно работающих женщин, стюардесс, операторов радио и телеграфа [11, 12, 13].

Исследования *in vivo*, выполненные с использованием модельных опухолей, позволили продемонстрировать противоопухолевые эффекты гормона пи-

неальной железы. Общим выводом, который можно сделать на основании исследований канцерогенеза у экспериментальных животных, является констатация, что стимуляция активности пинеальной железы, а также введение М снижают частоту возникновения и развития индуцированных химическими агентами (7,12-диметилбензантраценом или N-нитрозометилмочевинной) опухолей молочной железы, тогда как пинеалэктомия обычно стимулирует их рост [14, 15]. М также снижает частоту возникновения спонтанных опухолей молочной железы у трансгенных животных, экспрессирующих онкогены *c-neu*, *N-ras*, и у пород мышей с высоким спонтанным опухолеобразованием [16].

Выявленные как в клинике, так и в эксперименте доказательства противоопухолевого действия М, инициировали широкий спектр исследований, направленных на раскрытие механизмов данного эффекта. Особенно интенсивно изучается механизм реализации противоопухолевого действия гормона в последнее десятилетие. Цель обзора — анализ данных об антипролиферативных свойствах М и возможных путях их реализации.

Ми эстрогены. Первыми выявлены не прямые противоопухолевые эффекты М, обусловленные его влиянием на нейроэндокринную репродуктивную ось. Реализация этих эффектов приводит к снижению уровня таких гормонов как пролактин и эстрадиол, ответственных за нормальный и патологический рост секреторного эпителия молочной железы [17]. Кроме того, М способен непосредственно влиять на синтез стероидов в яичниках, что продемонстрировано *in vitro* на гранулезолютеальных клетках человека [18]. По мнению J.M. Soares и соавторов [19], эффекты М опосредуются его рецепторами МТ₁ и МТ₂, экспрессирующимися в антральных фолликулах и желтом теле.

Результаты экспериментальных работ S. Cos и соавторов [17, 20] дали основания предположить, что М способен оказывать прямые антиэстрогенные эффекты. Авторы показали, что рост химически индуцированных ЭР+-опухолей у овариэктомированных крыс, получавших экзогенный 17-β-эстрадиол, значительно снижался при стимуляции функциональной активности пинеальной железы. Поскольку уровни сывороточного эстрадиола поддерживались экзогенным введением гормона, противоопухоле-

вые эффекты не могли быть объяснены снижением уровня циркулирующих эстрогенов и предполагали прямое действие М на опухолевые клетки.

Прямые эффекты М, связанные с его взаимодействием с эстрогензависимыми путями регуляции клеточных процессов, интенсивно исследуются *in vitro*, в основном на культуре опухолевых клеток молочной железы человека MCF-7. Эти клетки экспрессируют рецепторы к М, эстрогену и прогестерону, их рост зависит от эстрогена [17] и таким образом эти клетки — удобная модель для изучения молекулярных механизмов участия эстрогенов в патогенезе РМЖ. Установлено, что в синхронизированных клетках MCF-7 эстрогениндукцированная транскрипция и пролиферация ингибируются М [21]. Антипролиферативные эффекты М *in vitro* характеризуются некоторыми важными чертами: они реализуются при наличии сыворотки или эстрадиола; являются дозозависимыми и только концентрации М, близкие к 1 нМ (отмечаемые у большинства млекопитающих в ночное время), вызывают снижение клеточной пролиферации, тогда как над- и субфизиологические концентрации такого действия не оказывают; предшественники М, его метаболиты и другие метоксиндолы пинеальной железы не проявляют ингибиторных свойств; последние зависят от скорости клеточного роста — более высокая антипролиферативная активность отмечается при большей скорости клеточной пролиферации; пролиферация опухолевых клеток зависит от режима действия М. Для клеток MCF-7 самого высокого антипролиферативного эффекта гормона достигали при изменении его концентрации каждые 12 ч от 10 пМ до 1 нМ, то есть при воспроизведении суточных ритмов колебаний содержания М у млекопитающих [17, 22, 23].

Результаты исследования механизмов антиэстрогенного действия М в опухолевых клетках молочной железы свидетельствуют, что в реализацию антиэстрогенного эффекта гормона вовлечены рецепторы эстрогена α . Ингибирующий пролиферацию эффект М регистрировали в ЭР- α -позитивных (MCF-7), но не в ЭР- α -негативных (MDA-MB-231) линиях клеток РМЖ [24, 25]. Чувствительность клеток линии MCF-7 к ингибирующему эффекту М зависела от степени экспрессии рецепторов эстрогена α [24]. Установлено, что селективность действия М в отношении α -рецепторов эстрогена обусловлена его способностью связываться с кальмодулином и ингибировать его активность [26]. Рецепторы эстрогена α также непосредственно взаимодействуют с кальмодулином. М, действуя как антагонист кальмодулина, вызывает конформационные изменения комплекса ЭР- α -кальмодулин, что приводит к нарушению связывания гормон-рецептор-кальмодулинового комплекса с ДНК и препятствует ЭР- α -зависимой транскрипции. Так как уровни ЭР- β снижаются при прогрессировании опухолей молочной железы, М, действующий через ЭР- α -рецепторы, можно рассматривать в качестве важного терапевтического агента при лечении опухолей с высоким отноше-

ем ЭР- α /ЭР- β , которое выявляют в распространенных опухолях.

Предполагают, что связующим звеном мелатонинового и эстрогенового сигнальных путей, наряду с кальмодулином, является циклический АМФ (цАМФ). цАМФ и другие активаторы протеинкиназ стимулируют ЭР-опосредованную транскрипцию, возможно через механизм, включающий фосфорилирование рецепторов эстрогена и ассоциированных с ним факторов транскрипции. В клетках MCF-7 эстрогены активируют аденилатциклазу нетранскрипционным путем и значительно повышают концентрацию внутриклеточного цАМФ [27]. М, действуя через мембранные рецепторы, напротив, ингибирует аденилатциклазу и снижает уровень цАМФ [28]. Мембранные рецепторы М МТ₁ в клетках MCF-7 сопряжены с белком Gai2 (гуанин-связывающий белок), активация которого опосредует ингибирование аденилатциклазы. Т. Kiefer и соавторы показали, что экспрессия белка Gai2 в опухолевых клетках молочной железы имитирует действие М на ЭР- α -опосредованную транскрипционную активность [29], что подтверждает вовлечение внутриклеточного мессенджера в антиэстрогенный эффект М.

Данные анализа продуктов транскрипции, вовлеченных в митогенные эффекты эстрогенов в М-обработанных клетках линии MCF-7, поддерживают концепцию, согласно которой ростингибирующая активность М опосредуется эстрогензависимыми путями. Установлено [30], что М в физиологических концентрациях (1 нМ) снижает экспрессию мРНК таких ростстимулирующих факторов, как рецептор прогестерона и продукт проонкогена *c-fos*, в норме активируемых эстрогенами и, напротив, существенно стимулирует экспрессию антипролиферативного цитокина — трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Вместе с тем повышение экспрессии таких факторов как трансформирующий фактор роста α (TGF- α), белок проонкогена *c-myc* и pS2 (пресенилин), в норме индуцируемых эстрогенами, отмечается и при действии М, что предполагает, по-видимому, селективную природу антиэстрогенной активности М в отношении эстрогензависимых генов.

Еще одной составляющей антиэстрогенного действия М является регуляция локального биосинтеза эстрогена опухолевыми клетками [31]. М ингибирует тестостерониндуцированную пролиферацию, зависящую от локального, обеспечиваемого ароматазной активностью клеток, биосинтеза эстрогенов из тестостерона. Установлено, что М подавляет базальную, цАМФ и кортизолиндуцированную активность ароматазы, а также экспрессию мРНК данного фермента. Регулирующее влияние М, по крайней мере частично, может быть опосредовано мелатонининдуцированной модуляцией уровня цАМФ, поскольку ген *CYP 19*, кодирующий ароматазу, содержит цАМФ-чувствительные промоторы I.3 и II [16]. Ингибиторный эффект М в отношении ароматазы исследован также в экспериментах *in vivo* на овариэктомированных животных с химически индуцированными опухолями молочной железы. Овариэктомия обуславливает значитель-

ное уменьшение размера опухоли, тогда как введение тестостерона этим животным стимулировало их рост. Ростстимулирующий эффект тестостерона зависел от локальной продукции эстрогенов, поскольку сывороточные уровни эстрадиола у этих животных не изменяются. Эффект тестостерона подавлялся М, а также ингибитором ароматазы — аминоклутетимидом. Авторы показали снижение ароматазной активности в микросомальной фракции опухолей животных, получавших М. Выживаемость этих животных была сходной с отмеченной у овариэктомированных крыс и значительно превышала установленную для некастрированных животных [32].

Модулирующее влияние М на зависимый от эпидермального фактора роста путь активации клеточной пролиферации также имеет антиэстрогенную направленность. Подавление этого пути, согласно классическим работам D. Blask и соавторов [33, 34, 35], связано с вызванным М снижением поступления в опухоли линолевой кислоты, которая является энергетическим источником опухолевого роста, а также активирует клеточную пролиферацию. Данный эффект М впервые установлен на модели тканеизолированной гепатомы 7288СТТ, а затем изучен на тканеизолированной карциноме молочной железы и ксенотрансплантатах клеток РМЖ человека MCF-7 при перфузии опухолей М *in situ*. Поступившая в опухолевые клетки линолевая кислота под влиянием 15-липоксигеназы конвертирует в 13-гидроксидекадиеновую кислоту (13-HODE), которая в свою очередь вызывает активацию сигнальных белков, таких как киназы митогенактивируемых киназ (МАРКК) и митогенактивируемые киназы (МАРК). Активированные МАРК транслоцируются в ядро, где фосфорилируют и таким образом активируют факторы транскрипции. Установлено, что 13-HODE способна усиливать митогенные эффекты эпидермального фактора роста (EGF), стимулируя аутофосфорилирование рецептора EGF и его связывание с EGF. Связывание гормона с рецептором в свою очередь ведет к активации липоксигеназы и повышению продукции 13-HODE из линолевой кислоты [35].

Результаты изучения механизмов, вовлеченных в ингибирование М транспорта линолевой кислоты, показали, что эффект М реализуется через опосредованное мембранными рецепторами ингибирование образования внутриклеточного цАМФ. Подавление поглощения опухолью линолевой кислоты и образование 13-HODE блокируется антагонистом мембранных рецепторов М S 20928, активатором аденилатциклазы — форсколином и 8-Br- cAMP.

Работы D. Blask и соавторов [35], выполненные *in vivo*, позволили связать циркадный характер регуляторных эффектов М с механизмом его действия через пути сигнальной трансдукции. При анализе циркадных изменений поглощения линолевой кислоты и ее конверсии в 13-HODE выявлена их обратная корреляция с циркадным ритмом М. Нивелирование этого ритма и снижение его уровня в условиях константного освещения приводило к росту ксенотрансплантатов

клеток MCF-7 и химически индуцированных опухолей молочной железы с параллельным увеличением поглощения опухолью линолевой кислоты и ростом продукции 13-HODE [33, 34]. Эти данные предполагают, что управление периферическим циркадным ритмом метаболизма жирных кислот осуществляется центральным эндогенным мелатониновым сигналом. Блокирование М, зависящего от EGF-сигнального пути, рассматривается [35] в качестве возможного механизма повышения эффективности радио- и химиотерапии. Химиотерапевтические агенты и ионизирующее излучение вызывают активацию МАРК-киназного пути, что уменьшает выраженность поражающего действия данных терапевтических мероприятий [36]. М, действуя как непрямой ингибитор МАРК, может способствовать повышению чувствительности опухолевых клеток к цитотоксическому действию химио- и радиотерапии.

Таким образом, М, помимо ингибирования синтеза эстрадиола, препятствует реализации митогенных эффектов эндогенных эстрогенов и подавляет активность ферментов, контролирующих конверсию андрогенных предшественников.

Рецепторы М и его противоопухолевые эффекты. Эффекты М в опухолевых клетках молочной железы опосредуются как мембранными (MT₁), так и ядерными рецепторами, принадлежащими к семейству RZR/ROR. Антипролиферативная активность М имитируется агонистами и блокируется антагонистами рецепторов М [37, 38].

Экспериментальные исследования убедительно доказали, что повышение экспрессии мембранных рецепторов М в ЭР⁺-опухолевых клетках молочной железы повышает его антипролиферативную активность. Так, трансфекция рецепторов М в клетки MCF-7 повышала ростингибирующую активность М [37], а его введение бестимусным мышам, которым имплантировали клетки MCF-7, обладающие повышенной экспрессией MT₁ рецепторов, обусловило 80% снижение частоты развития опухолей [39].

Как нормальные, так и опухолевые клетки молочной железы экспрессируют рецепторы MT₁. Результаты иммуногистохимического анализа распределения мембранных рецепторов М в клетках протоковой карциномы молочной железы человека и в неопухолевых эпителиальных клетках показали, что большинство опухолевых образцов (75%) проявляли умеренную или значительную иммунореактивность, тогда как 68% образцов неопухолевого эпителия оставались неокрашенными. В стромальных и в мезоэпителиальных клетках, а также в адипоцитах мембранные рецепторы М не выявлены [40].

Приводятся сведения о вовлечении ядерных рецепторов М в реализацию противоопухолевых эффектов гормона. По мнению R. Girget [41], рецепторы RZRα, выявленные в различных линиях клеток РМЖ человека, причастны к антипролиферативному действию. M. Dai и соавторы [38] показали, что клетки MCF-7 экспрессируют изоформы RORα1, RORα2, RORα3 ядерных рецепторов. Авторами установлено,

что в присутствии сыворотки М репрессирует транскрипцию и ДНК-связывающую активность ядерных рецепторов. Поскольку ROR α -опосредованная транскрипционная активность регулируется модуляторами Ca²⁺/кальмодулинового сигнального пути, к числу которых относится и М, предполагают, что последний может влиять на экспрессию ROR α -регулируемых генов через модуляцию этого сигнального пути. Предстоит выяснить, регуляция каких именно генных продуктов опосредуется взаимодействием М с ядерными рецепторами в клетках молочной железы.

М — регулятор клеточного цикла. В ряде работ показано, что противоопухолевые эффекты М частично реализуются через специфические механизмы регуляции продолжительности клеточного цикла [42, 43]. S. Cos и соавторы [43] установили, что 5-дневная инкубация клеток линии MCF-7 с М в дозе 10 нМ увеличивает фракцию клеток в фазе G₁ клеточного цикла, приводя в то же время к 50% снижению доли клеток в S-фазе. Авторы указывают на обратимость этого эффекта: добавление эстрадиола к клеткам, ранее инкубированным с М, нивелирует действие гормона. М также увеличивает продолжительность клеточного цикла с 20,36 до 23,48 ч в клетках MCF-7 [16].

Описаны молекулярные механизмы, участвующие в регуляции М продолжительности клеточного цикла. Полагают [44], что в основе действия гормона лежит повышенная экспрессия белков p53 и p21^{WAF1}. При этом снижение пролиферации опухолевых клеток вследствие увеличения продолжительности клеточного цикла посредством p53—p21 пути не сопровождается индукцией апоптоза. В пользу этого свидетельствуют данные об отсутствии значимых изменений уровней мРНК проапоптотических белков семейства Bcl-2 при повышении экспрессии белков p53 и p21^{WAF1}. Отсутствие проапоптотического эффекта М в отношении этой же клеточной линии показано также E. Czezugala-Semeniuk и соавторами [45].

Участие p21^{WAF1} в регуляции клеточного цикла определяется его ингибирующей активностью в отношении циклинзависимых киназ. Ингибирование p21^{WAF1} циклинзависимых киназ 2 и 4 ведет к блокированию перехода из G₁ в S-фазу клеточного цикла. Вместе с тем показан селективный контроль белком эстрогенопосредованной транскрипционной активности. Согласно данным A. Fritah и соавторов [46] p21^{WAF1} снижает эстрогениндуцированную экспрессию мРНК циклина D1 в клетках MCF-7. Установлено также, что мелатонин способен взаимодействовать с промоторным участком гена циклина D1 и ингибировать его экспрессию. В экспериментах *in vivo* G. Cini и соавторы [47] показали, что М подавляет эстрогенстимулированную экспрессию циклина D1 в клетках MCF-7. Промотор гена циклина D1 содержит не классический эстрогензависимый элемент, а имеет эстрогенчувствительный участок, содержащий цАМФ-чувствительный элемент. Активация эстрадиолом эстрогенчувствительного участка блокируется М, ингибиторный эффект которого зависит от цАМФ-чувствительного элемента. Предполага-

ют, что в синхронизированных клетках MCF-7 ингибирование экспрессии циклина D1 опосредуется влиянием М на связывание транскрипционных факторов ATF-2 и c-JUN с цАМФ-чувствительным элементом. Таким образом, аналогично действию других антиэстрогенов мелатонининдуцированное блокирование клеточного цикла является результатом изменения баланса активаторов (циклин D1) и ингибиторов (p21) циклинзависимых киназ фазы G1 клеточного цикла.

Модуляция М клеточного цикла тесно связана с его действием на активность теломеразы, фермента, ответственного за элонгацию теломеров линейных хромосом эукариот и поддержание целостности и стабильности хромосомной структуры. Повышение активности теломеразы приводит к иммортализации клеток, тогда как снижение активности фермента способствует гибели опухолевых клеток. J. Lebeau и соавторами [48] установлено, что клетки, находящиеся в G₀/G₁-фазе клеточного цикла характеризуются более низкой теломеразной активностью по сравнению с активностью фермента клеток в S или G₂/M-фазах. Таким образом, накопление клеток в G₀/G₁-фазе клеточного цикла под влиянием М косвенно должно повлечь за собой снижение теломеразной активности.

M.M. Leon-Blanco и соавторами [49, 50] полученные экспериментальные доказательства снижения теломеразной активности в клетках РМЖ под влиянием М. В экспериментах *in vivo* показано, что снижение роста MCF-7 ксенотрансплантатов у мышей, а также уменьшение метастазирования опухоли под влиянием М сопровождается значительным ингибированием теломеразной активности. Эксперименты *in vitro*, выполненные на клетках линии MCF-7 [50], показали дозозависимое снижение экспрессии мРНК каталитической субъединицы теломеразы, TERT, а также снижение экспрессии мРНК TR субъединицы теломеразы при действии физиологической дозы М. Эти авторы приводят данные об участии ядерных и мембранных рецепторов М в регуляции теломеразной активности. Показано, что агонисты как ядерных, так и мембранных рецепторов не влияют на уровень мРНК TR субъединицы теломеразы, тогда как величина экспрессии мРНК каталитической субъединицы TERT фермента уменьшается при действии агониста ядерных рецепторов CGP 52608 и увеличивается под влиянием агониста мембранных рецепторов M S 20098. Поскольку экспрессия мРНК каталитической субъединицы теломеразы, как установлено K. Kirkpatrick и соавторами [51], коррелирует с теломеразной активностью в опухолевых клетках молочной железы, полученные экспериментальные данные позволяют заключить, что ингибирующий эффект М в отношении теломеразы опосредуется взаимодействием гормона с ядерными рецепторами М.

Антиинвазивные свойства М. М не только снижает пролиферацию клеток MCF-7, но также уменьшает их способность к метастазированию. Установлено его влияние на метастатические свойства клеток линии MCF-7 [35, 52, 53]. Предварительная обработка

клеток MCF-7 M в дозе 1 нМ уменьшала вращение клеток MCF-7 в ламинированную мембрану на 74%. Воздействие M (1 нМ) на культуру клеток MCF-7 в течение 5 дней оказывало также выраженный хемостатический эффект, отсутствующий в культуре клеток, не подвергавшейся действию гормона [52].

Инвазивный рост опухоли обусловлен подвижностью опухолевых клеток. Инвазия и подвижность — два взаимосвязанных процесса, зависящих от уровня экспрессии особых молекул — интегринов (мембранных пептидов), осуществляющих взаимодействие клеток между собой и прилегающей тканью. Снижение или полное отсутствие экспрессии этих молекул на мембране клеток коррелирует с увеличением инвазивных свойств клеток опухоли, их слабой дифференцировкой, и, следовательно, с неблагоприятным прогнозом заболевания [54, 55, 56]. В клетках MCF-7 M усиливает экспрессию кадгерина E — кальцийзависимого мембранного белка, ответственного за адгезивные межклеточные контакты. Кроме того, M повышает экспрессию интегрин β_1 — рецепторного белка, регулирующего взаимодействие между клетками и экстраклеточным матриксом [53].

Мелатонининдуцированное ингибирование синтеза лизосомальных ферментов — катепсинов, также может способствовать снижению инвазивности опухолевых клеток, поскольку эти протеолитические ферменты вовлечены во все этапы опухолевого роста — инвазию, метастазирование, ангиогенез [56].

Результаты экспериментальных работ показывают, что противоопухолевое действие M в отношении гормонозависимых опухолей в значительной степени обусловлено его антиэстрогенными эффектами: снижением продукции эстрадиола половыми железами; ингибированием ферментов, контролирующих синтез эстрогенов из андрогенных предшественников; снижением цитопротиперативного действия эстрогенов. M-эстрогеновые связи задействованы фактически во все онкостатические механизмы действия M, что делает его предпочтительнее в качестве средства предотвращения и лечения гормонзависимых опухолей. Следует отметить также, что M по совокупности влияний на разные звенья сигнальных путей передачи митогенного стимула, на регуляцию клеточного цикла, а также на экспрессию антионкогенов, генов интегринов и катепсинов может быть охарактеризован как перспективный агент для комплексного воздействия на инвазивность, метастатическую активность опухолевых клеток. Можно ожидать, что результаты экспериментальных работ последних лет послужат основанием для разработки подходов к клиническому использованию M при антиэстрогенной терапии больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978; 2 (8094): 814–6.

2. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, *et al.* Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science* 1982; 216 (4549): 1003–5.

3. Bartsch C, Bartsch H. Significance of melatonin in malignant diseases. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 722–9.

4. Bartsch C, Bartsch H, Karasek M. Melatonin in clinical oncology *Neuroendocrinol. Lett* 2002; 23 (Suppl 1): 30–8.

5. Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U, *et al.* Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone, and steroid receptors. *Cancer* 1989; 64 (2): 426–33.

6. Bartsch C, Bartsch H. Melatonin secretion in oncological patients: current results and methodological considerations In: *Advances in pineal research*. 1994: 283–301.

7. Lissoni P, Giani L, Zerbini S, *et al.* Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms. *Nat Immun* 1998; 16: 27–33.

8. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 1998; 9 (5): 490–4.

9. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, *et al.* Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cancer* 1999; 80 (9): 1459–60.

10. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. *Br J Cancer*. 2001; 84 (3): 397–9.

11. Schernhammer E, Schulmeister K. Light at night and cancer risk. *Photochem Photobiol* 2004; 79 (4): 316–8.

12. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, *et al.* Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41 (13): 2023–32.

13. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prevention* 2003; 12 (4): 301–7.

14. Saez MC, Barriga C, Garcia JJ, *et al.* Effect of the preventive-therapeutic administration of melatonin on mammary tumour-bearing animals. *Mol Cell Biochem* 2005; 268 (1–2): 25–31.

15. Lenoir V, De Jonage-Canonico MBY, Perrin M-H, *et al.* Preventive and curative effect of melatonin on mammary carcinogenesis induced by dimethylbenz[a]anthracene in the female Sprague-Dawley rat. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (4): R470–6.

16. Sanches-Barselo EJ, Cos S, Fernandes R, *et al.* Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10: 153–9.

17. Cos S, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin and Mammary Pathological Growth. *Frontiers in Neuroendocr* 2000; 21 (2): 133–70.

18. Woo MM, Tai Ch-J, Kang SK, *et al.* Direct Action of Melatonin in Human Granulosa-Cells. *J Clin Endocrin Metabolism* 2001; 86 (10): 4789–97.

19. Soares JM, Masana MI, Ersahin C, *et al.* Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306 (2): 694–702.

20. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin, experimental basis for a possible application in breast cancer prevention and treatment. *Histol Histopathol* 2000; 15 (2): 637–47.

21. Rato AG, Pedrero JG, Martinez MA, *et al.* Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding. *FASEB J* 1999; 13 (8): 857–68.

22. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin inhibition of MCF-7 human breast- cancer cells growth: influence of cell proliferation rate. *Cancer Lett* 1995; 93 (2): 207–12.

23. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Differences between pulsatile or continuous exposure to melatonin on MCF-7 human breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 1994; 85 (1): 105–9.

24. Sanches-Barselo EJ, Cos S, Mediavilla D, *et al.* Melatonin-estrogen interaction in breast cancer. *J Pineal Res* 2005; 38 (4): 217–22.

25. Yuan L, Collins AR, Dai J, *et al.* MT1 melatonin receptor overexpression enhances the growth suppressive effect of melatonin in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002; **192** (1–2): 147–56
26. del Rio B, Pedrero GJM, Martinez-Campa C, *et al.* Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor alpha via calmodulin. *J Biol Chem* 2004; **279** (37): 38294–302.
27. Zivadinovic D, Gametchu B, Watson CS. Membrane estrogen receptor-alpha levels in MCF-7 breast cancer cells predict cAMP and proliferation responses. *Breast Cancer Res* 2005; **7** (1): R101–12.
28. Kiefer T, Ram PT, Yuan L, *et al.* Melatonin inhibits estrogen receptor transactivation and cAMP levels in breast cancer cells. *Breast Cancer Res and Treat* 2002; **71** (1): 37–45.
29. Kiefer TL, Lai L, Yuan L, *et al.* Differential regulation of estrogen receptor alpha, glucocorticoid receptor and retinoic acid receptor alpha transcriptional activity by melatonin is mediated via different G proteins. *J Pineal Res* 2005; **38** (4): 231–9.
30. Molis TM, Spriggs LL, Jupiter Y, *et al.* Melatonin modulation of estrogen-regulated proteins, growth factors, and proto-oncogenes in human breast cancer. *J Pineal Res* 1995; **18** (2): 93–103.
31. Cos S, Martinez-Campa C, Mediavilla MD, *et al.* Melatonin modulates aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res* 2005; **38** (2): 136–42.
32. Cos S, Gonzalez A, Guezmes A, *et al.* Melatonin inhibits the growth of DMBA-induced mammary tumors by decreasing the local biosynthesis of estrogens through the modulation of aromatase activity. *Int J Cancer* 2005; **118** (2): 274–8.
33. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, *et al.* Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. *Neuroendocrinol Lett* 2002; **23** (Suppl 2): 52–6.
34. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, *et al.* Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression. *Breast Cancer Res Treat* 2003; **79** (3): 313–20.
35. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002; **2**: 113–32.
36. Ethier SP, Lawrence TS. Epidermal growth factor receptor signaling and response of cancer cells to ionizing radiation. *J Nat Cancer Inst* 2001; **93** (12): 890–1.
37. Ram PT, Dai J, Yuan L, *et al.* Involvement of the mt1 melatonin receptor in human breast cancer. *Cancer Lett* 2002; **179** (2): 141–50.
38. Dai J, Ram PT, Yuan L, *et al.* Transcriptional repression of ROR activity in human breast cancer cells by melatonin. *Mol Cell Endocrinol* 2001; **176** (1–2): 111–20
39. Collins A, Yuan L, Kiefer TL, *et al.* Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice. *Cancer Lett* 2003; **189** (1): 49–57
40. Dillon DC, Easley SE, Asch BB, *et al.* Differential expression of high-affinity melatonin receptors (MT1) in normal and malignant human breast tissue. *Am J Clin Pathol* 2002; **118** (3): 451–8.
41. Girgert R, Bartsch C, Hill SM, *et al.* Tracking the elusive antiestrogenic effect of melatonin: a new methodological approach. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; **24** (6): 440–4.
42. Cos S, Blask DE, Lemus-Wilson A, *et al.* Effects of melatonin on the cell cycle kinetics and «estrogen-rescue» of MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Pineal Res* 1991; **10** (1): 36–42.
43. Cos S, Recio J, Sanchez-Barcelo EJ. Modulation of the length of the cell cycle time of MCF-7 human breast cancer cells by melatonin. *Life Sci* 1996; **58** (9): 811–6.
44. Mediavilla MD, Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1999; **65** (4): 415–20.
45. Czeczuga-Semeniuk E, Wolczynski S, Anchim T, *et al.* 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** (2): 59–65.
46. Fritah A, Saucier C, Mester J, *et al.* p21^{WAF1/CIP1} selectively controls the transcriptional activity of estrogen receptor alpha. *Mol Cell Biol* 2005; **25** (6): 2419–30.
47. Cini G, Neri B, Pacini A, *et al.* Antiproliferative activity of melatonin by transcriptional inhibition of cyclin D1 expression: a molecular basis for melatonin-induced oncostatic effects. *J Pineal Res* 2005; **39** (1): 1–9.
48. Lebeau J, Fouchet P, Ory K, *et al.* Down-regulation of telomerase activity after progesterone treatment of human breast cancer cells: essential role of the cell cycle status. *Anticancer Res* 2002; **22** (4): 2161–6.
49. Leon-Blanco MM, Guerrero JM, Reiter RJ, *et al.* Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro. *J Pineal Res* 2003; **35** (3): 204–11.
50. Leon-Blanco MM, Guerrero JM, Reiter RJ, *et al.* RNA expression of human telomerase subunits TR and TERT is differentially affected by melatonin receptor agonists in the MCF-7 tumor cell line. *Cancer Lett* 2004; **216** (1): 73–80.
51. Kirkpatrick KL, Clark G, Ghilchick M, *et al.* hTERT mRNA expression correlates with telomerase activity in human breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; **29** (4): 321–6.
52. Cos S, Fernandez R, Guezmes A, *et al.* Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1998; **58** (19): 4383–90.
53. Cos S, Fernandez R. Melatonin effects on intercellular junctional communication in MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res* 2000; **29** (3): 166–71.
54. Knudsen KA, Wheelock MJ. Cadherins and the mammary gland. *J Cell Biochem* 2005; **95** (3): 488–96.
55. Rakha EA, Rehim AED, Pinder SE, *et al.* E-cadherin expression in invasive non-lobular carcinoma of the breast and its prognostic significance. *Histopathology* 2005; **46** (6): 685–93.
56. Berry MG, Goode AW, Puddefoot JR, *et al.* Integrin beta1-mediated invasion of human breast cancer cells: an ex vivo assay for invasiveness. *Breast Cancer* 2003; **10** (3): 214–9.
57. Koblinski JE, Ahram M, Sloane BF. Unraveling the role of proteases in cancer. *Clin Chem Acta* 2000; **291**: 113–35.

BREAST CANCER AND MELATONIN

P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, N.E. Prohach

Summary. *Experimental findings supporting an oncostatic role of melatonin in hormone-dependent mammary tumors are reviewed. The mechanisms of melatonin anti-tumor effect are discussed, including interaction with the tumor cell estrogen-dependent pathways, cell cycle length regulation, telomerase activity inhibition, modulation of fatty acid transport, and metabolism and anti-invasive characteristics of the hormone. Melatonin application is shown to be well-grounded in anti-estrogen therapy of breast cancer.*

Key Words: melatonin, breast cancer, melatonin receptors, aromatase, cell cycle, telomerase, invasion.

Адрес для переписки:

Громакова И.А.
61024, Харьков, ул. Пушкинская, 82
Институт медицинской радиологии
им. С.П. Григорьева АМН Украины