

Uyku, melatonin ve kanser ilişkisi

Relationship of sleep, melatonin, and cancer

Ali imen¹, Yasemin Akbař¹, Oytun Erbař²

¹*İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye*

²*Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye*

ÖZ

Pineal bezinden salgılanan melatoninin sentezi primer olarak karanlığa bağlıdır. Uyku sırasında yapay ışığa maruz kalmak, pineal fonksiyonları akut olarak baskıladığından melatoninin salgılanmasını bozar. Bu bozukluk birçok patolojik duruma ek olarak hormon bağımlı kanserlerden olan meme ve prostat kanseri riskini de artırabilir. Melatonin, antioksidan ve hücre siklusunu yavaşlatıcı özellikleri sayesinde kemoterapi ajanının etkinliğini artırır. Bu nedenle melatonin, hem tek başına hem de diğer tedavilerle birlikte meme ve prostat kanseri için güvenli ve etkili bir tedavi olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Kanser, sirkadiyen ritim, melatonin, pineal bez, uykusuzluk.

ABSTRACT

The synthesis of melatonin secreted from the pineal gland is primarily due to darkness. Exposure to artificial light during sleep disrupts the secretion of melatonin as it suppresses the pineal functions acutely. In addition to many pathological conditions, this disorder may increase the risk of breast and prostate cancer from hormone-dependent cancers. Thanks to its antioxidant and cell cycle slowing properties, melatonin increases the efficiency of the chemotherapy drug. Therefore, melatonin can be used both alone and in combination with other treatments as a safe and effective treatment for breast and prostate cancer.

Keywords: Cancer, circadian rhythm, melatonin, pineal gland, sleeplessness.

UYKU

Sağlıklı bir yaşam için vücudumuzun endojen savunma mekanizmalarını destekleyici bir yaşam şekli sürdürmemiz gerekmektedir. Bunun için akşamları çok geç olmadan yatmak ve tam karanlıkta uyumak oldukça önemlidir. Fizyolojik olarak uyku, vücudumuzun yenilenmesini sağlayan kompleks bir süreçtir. Uykunun, deneyimlerin ve anıların işleme konulması gibi birçok fizyolojik süreçte önemli bir basamak olduğu bilinmektedir. Çoğu araştırmacı ve klinisyen ‘iyi bir gece uykusu’nun sağlığın korunması ve tıbbi ya da psikiyatrik hastalıklardan kurtulmak için gerekli olduğunu düşünmektedir. Yeterli uyku; dikkati, uyanıklığı ve iyi olma hissini destekleyebilir.

Tersine uyku yoksunluğu ise bilişsel performans, uyanıklık, moral ve olumlu düşünme düzeylerini azaltabilir. Her ne kadar uyku çeşitli şekillerde sağlığa kavuşmak için önemli olsa da ülkemizde birçok hasta için uyku süresi oldukça düşüktür. Yetersiz ve düzensiz uykunun insülin direnci, miyokard enfarktüsü, enfeksiyon pnömoni ve kanser ile olan ilişkisi kanıtlanmıştır.^[1,2]

Son 150 yılda lamba ve televizyon gibi yapay ışık kaynaklarının hayatımıza girmesi uyku alışkanlıklarımızda önemli değişikliklere yol açmıştır. Bunlara ve diğer birçok nedene bağlı olarak uyku bozuklukları birçok kişinin muzdarip olduğu bir durumdur. Uyku bozukluklarını anlama ve tedavi etme çabaları, uykunun en

İletişim adresi: Ali imen. İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, 34295 Sefaköy, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye.

e-posta: alicimen031@icloud.com

Atrf:

imen A, Akbaş Y, Erbaş O. Uyku, melatonin ve kanser ilişkisi. FNG & Demiroğlu Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2018;3(1-2):38-41.

önemli düzenleyicilerinden biri olan melatonin hormonunu karşımıza çıkarmaktadır. Uyku ile ilgili birçok rahatsızlıkta melatonin seviyelerinin normalden az olduğu tespit edilmiştir.^[2]

MELATONİN

Melatoninin pineal bezden ilk olarak keşfi Lerner ve ark.^[3] tarafından 1958'de gerçekleşmiştir. Melatonin, başlıca memelilerin beyinde serebral yarıküreler arasındaki pineal bezden ve ayrıca over, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve gastrointestinal sistemden sentezlenip salgılanan bir hormondur.^[4] Retinada sentezlenen melatonin retinal pigment epitel fonksiyonunun ve fotoreseptörlerdeki gece-gündüz varyasyonuna karşı retinanın vereceği yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Deride; pigment granüllerinin değişiminden ve derin dokuların güneşin zararlı radyasyonuna karşı korunmasından sorumlu olan melatonin, gastrointestinal kanalda enterokromofin hücrelerde sentezlenmekte ve postprandial olarak dolaşıma salınmaktadır. Nitekim melatoninin postprandial plazma düzeyindeki artışlar öğün sonrası hipnotik etkisiyle ilişkisini doğrulamaktadır. Yani bir başka deyişle yemek yedikten sonraki uyku ve uyuşukluk hali plazma melatonin seviyeleriyle ilişkilidir.^[5]

Kimyasal formülü N-asetil 5-metoksitriptamin olan melatonin sentezinde triptofanın pinealosit

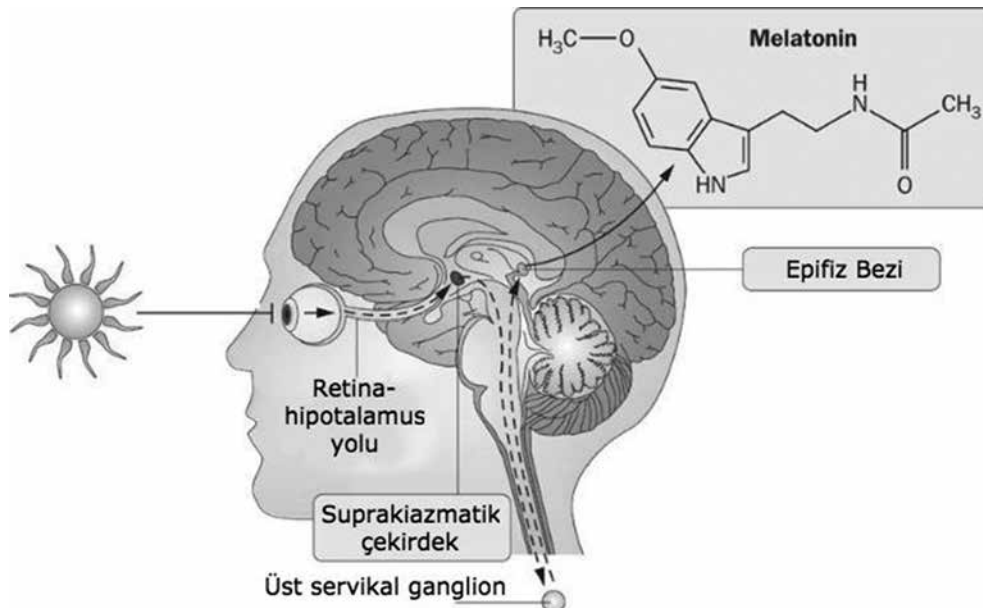
içine alınması ilk basamaktır. İçeri alınan triptofan pineal enzimler tarafından önce N-asetil serotonine ve en son melatonine dönüştürülür. Sentezin düzenlenmesi primer olarak geceye daha doğrusu karanlığa bağlıdır.^[6]

Melatonin, fotoperiyod ile ilgili bilgiyi vücudun fizyolojisine aktararak günlük yani sirkadiyen ritmin ve organizmanın fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. Melatonin sekresyonunun aydınlık/karanlık siklusu ile ilişkisi bu hormonu endojen bir senkronizör olarak düşündürmektedir (Şekil 1).^[7,8]

İnsanda pek çok biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal değişkenlerde olduğu gibi plazmadaki melatonin düzeyleri de 24 saatlik periyod içinde düzenli iniş çıkışlar gösterir. Bu sirkadiyen ritim hipotalamusta suprakiazmatik nükleustaki santral pacemakerlar tarafından kontrol edilir. Gece ışığa maruz kalındığında pineal fonksiyonlar akut olarak baskılanır.^[9]

MELATONİN VE KANSER

Son dönem araştırmaları birçok vücut hücresinde reseptörü bulunan melatoninin çok yönlü özelliklerinden hangilerinin kanser ile ilişkilendirilebileceği üzerinedir. Anti-kanser etkisinin yanında kronobiyojik düzenleyici, antioksidan ve immün destekleyici özellikleri de kanser süreciyle ilişkilidir.^[10,11]



Şekil 1. Melatoninin sirkadiyen ritme etkisi^[1]

Hücrel işlevlerin kontrolünün temelinde genlerin kontrolü yatar. Kansere özel olarak ise protoonkogenler ve tümör supressor genler arasındaki dengenin kontrolü hayati önem taşır. Bu dengenin devamlılığı açısından melatoninin, hücrelerdeki saat genlerini (clock genes) epigenetik olarak kontrol eden bir üst denetleyici görevi üstlendiği düşünülebilir. Bu düşünceye göre melatoninin salgı döngüsünü bozabilecek etmenler kansere eğilimi artırabilir.^[12]

Melatonin, androjenlerin sentezinde rol oynayan enzimleri ve ayrıca androjen reseptör aktivitesini düzenler. Bu nedenle gece ışığa maruz kalmak melatoninin noktürnal zirvesini ortadan kaldırır ve meme ve prostat kanseri riskindeki artışla da ilişkilidir.^[13]

Bazı epidemiyolojik çalışmalar gece çalışan meslek gruplarında; hemşirelerde, pilot ve kabin görevlisi üyeleri arasındaki kadın uçuş görevlilerinde meme kanseri gelişme riskinin arttığını göstermiştir.^[14] Farelerde yapılan deneysel jetlag sonucu sirkadiyen ritim bozukluklarının tümör büyümesi üzerinde uyarıcı etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur.^[15]

1960-1970'li yıllarda yapılan deneysel kanser modellerinde cerrahi olarak pinealektominin (pineal bezin çıkartılması), kanser büyümesini artırdığı gösterilmiştir. Diğer deneysel kanser çalışmalarının yanında insan kanseri hücre kültürlerinde de melatonin, kanser hücrelerini baskılayıcı etkinlik göstermiştir.^[16]

Günümüzde ise melatonin ve kanser çalışmalarının büyük çoğunluğu meme kanseri modelleri üzerinde yapılmaktadır. Mevcut çalışmalar melatoninin gece uygulamalarının kanserde daha başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Kanser gelişiminde melatoninin gece salgısının bozulmasının önemli olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir. Özellikle gece ışık altında çalışan kadınlarda kanser insidansının arttığı ortaya konmuştur. Hatta ışık yoğunluğunun derecesiyle tümör büyüme hızı arasında doğru orantının varlığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir.^[17,18]

BİR ANTİKANSEROJEN OLARAK MELATONİN

Deoksiribonükleik asit (DNA) dizisinde kodlanmayan, nesilden nesile aktarılabilen ve gen ekspresyonunu doğrudan etkileyen epigenetik mekanizmaların, kanser oluşum sürecinde tümör

supressor gen (TSG) suskunlaşmasına neden olduğu ve hücrelerdeki protoonkogen/TSG dengesini bozduğu açıkça gösterilmiştir.^[19] Son yıllarda artan çalışmalar melatoninin önemli bir epigenetik düzenleyici olduğunu ortaya koymuştur.^[20,21]

İnsanlarda, endojen melatoninin gece serum konsantrasyonu, meme, prostat, akciğer ve rahim ağzı kanseri riski ile ters orantılıdır.^[22] Melatonin tedavisi, akciğer, meme, prostat, gastrointestinal sistem, kafa ve boyun kanserli hastalarda kemoterapinin etkinliğini artırır.^[23] Onkostatik etkisine ek olarak melatonin, kemoterapi ile ilişkili kaygı, depresyon ve toksisiteyi azaltır.^[23,24] Melatonin, hem tek başına hem de diğer tedavilerle birlikte meme ve prostat kanseri için güvenli ve etkili bir tedavi olarak ortaya çıkmaktadır.

Meme kanserinde, melatonin hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak onkostatik etki gösterir. Melatonin ve tamoksifenin birlikte uygulanması lezyon hasarı boyutunu azaltır ve sadece tamoksifen tedavisine dirençli meme kanseri hastalarında sağkalım oranlarını artırır.^[24,25] Geceleri ışığa maruz kalmak suretiyle endojen melatonin seviyelerinde azalma (vardiya çalışanlarının maruz kaldığı gibi) meme kanseri riskini önemli ölçüde artırır.^[26] Sürekli ışığa veya pinealektomiye maruz bırakılarak endojen melatonin seviyelerinin azaltılmasının, kemirgenlerde meme tümörü oluşum insidansını önemli ölçüde artırdığı ve ekzojen melatonin takviyesinin bu süreci tersine çevirdiği saptanmıştır.^[27]

Melatoninin kanser oluşumunu engelleyebilecek ve kanser oluşuktan sonraki süreçte tabloyu hafifletebilecek bir başka özelliği ise kuvvetli antioksidan olmasıdır.^[28] Bunun yanı sıra büyüme faktörlerinden olan linoleik asitin kanser hücrelerine girişini sağlayan reseptörleri bloke ettiği ortaya konmuştur.^[29]

Bununla beraber, melatoninin sitoplazma reseptörü olan Ca-kalmodulin kompleksi üzerinden de etki gösterebildiği bilinmektedir. Ca-kalmodulin aktivasyonu hücre siklusunda G0 fazından bölünme aşamasına geçişte ve S ve M fazlarının başlamasında önemli görevler üstlenmektedir. Melatonin ise kalmodulini kalsiyumdan uzaklaştırarak hücre siklusunu yavaşlatır. Bu etkisini kanser hücreleri üzerinde de göstererek tümörün büyümesini yavaşlatıp (antimitojenik) adeta kanser hücrelerini uyutur.^[11]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılar Dergisi* 2010;14:112-20.
- Owens RL, Gold KA, Gozal D, Peppard PE, Jun JC, Dannenberg AJ, et al. Sleep and Breathing ... and Cancer? *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9:821-7.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Amer Chem Soc* 1958;80:2587.
- Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 1995;18:1-11.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski Z, Czesnikiewicz-Guzik M, et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol* 2007;58:381-405.
- Reiter RJ, Carneiro RC, Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res* 1997;29:363-72.
- Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005;9:25-39.
- Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs* 2009;23:3-13.
- Liebmann PM, Wölfler A, Felsner P, Hofer D, Schauenstein K. Melatonin and the immune system. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:203-11.
- Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:273-85.
- Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res* 2006;66:9789-93.
- Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H, et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog* 2007;13:303-28.
- Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C. Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers. *Int J Endocrinol* 2018;2018:3271948.
- Sigurdson AJ, Ron E. Cosmic radiation exposure and cancer risk among flight crew. *Cancer Invest* 2004;22:743-61.
- Filipski E, Delanay F, King VM, Wu MW, Claustat B, Gréchez-Cassiau A, et al. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res* 2004;64:7879-85.
- Bartsch C, Bartsch H. The anti-tumor activity of pineal melatonin and cancer enhancing life styles in industrialized societies. *Cancer Causes Control* 2006;17:559-71.
- Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 2006;17:531-7.
- Figueiro MG, Rea MS, Bullough JD. Does architectural lighting contribute to breast cancer? *J Carcinog* 2006;5:20.
- Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8:286-98.
- Irmak MK, Topal T, Oter S. Melatonin seems to be a mediator that transfers the environmental stimuli to oocytes for inheritance of adaptive changes through epigenetic inheritance system. *Med Hypotheses* 2005;64:1138-43.
- Sharma R, Ottenhof T, Rzeczowska PA, Niles LP. Epigenetic targets for melatonin: induction of histone H3 hyperacetylation and gene expression in C17.2 neural stem cells. *J Pineal Res* 2008;45:277-84.
- Witt-Enderby PA, Radio NM, Doctor JS, Davis VL. Therapeutic treatments potentially mediated by melatonin receptors: potential clinical uses in the prevention of osteoporosis, cancer and as an adjuvant therapy. *J Pineal Res* 2006;41:297-305.
- Lissoni P, Barni S, Mandalà M, Ardizzoia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999;35:1688-92.
- 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;71:854-6.
- Lissoni P, Ardizzoia A, Barni S, Paolorossi F, Tancini G, Meregalli S, et al. A randomized study of tamoxifen alone versus tamoxifen plus melatonin in estrogen receptor-negative heavily pretreated metastatic breast cancer patients. *Oncol Rep* 1995;2:871-3.
- Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1557-62.
- Shah PN, Mhatre MC, Kothari LS. Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods. *Cancer Res* 1984;44:3403-7.
- Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004;37:213-4.
- Reiter RJ, Gultekin F, Flores LJ, Terron MP, Tan DX. Melatonin: Toplum sağlığını geliştirmek için potansiyel kullanımı. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2006;5:131-58.