

Melatonins indvirkning på immunsystem og cancer

Anna Gry Vinther & Mogens Helweg Claësson

STATUSARTIKEL

Afdelingen for
International Sundhed,
Immunologi og
Mikrobiologi,
Det Sundheds-
videnskabelige Fakultet,
Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2015;177:V10140568

Antallet af nye kræfttilfælde i Danmark er stigende, og kræft er den førende dødsårsag i landet ifølge Palliativt Videncenter (www.pavi.dk). Samtidig er femårsoverlevelsen efter kemoterapi ved dissemineret sygdom stadig meget lav [1]. I den traditionelle kemoterapeutiske behandling er der en stor risiko for, at kroppens eget immunforsvar hæmmes, hvilket potentielt øger patienternes risiko for infektioner og mindsker deres chance for immunmediert tumor kontrol [2].

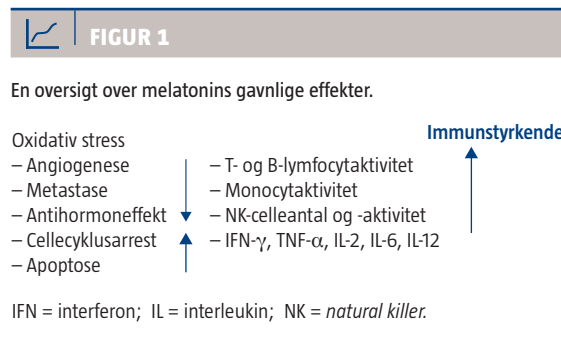
Cirkadiske rytmer reguleres af forskellige *clock*-gener med et centralt *clock* beliggende i nucleus suprachiasmaticus. Cirkadiske rytmer i immunsystemet sammenfalder med svingninger i immunsystemets aktivitet og har vist sig at fungere som vigtige regulatorer af specifikke immunfunktioner. Antallet af cirkulerende cellulære og humorale komponenter, som hæmopoietiske celler, hormoner og cytokiner svinger i løbet af et døgn og udviser cirkadiske rytmer. Hos mennesker forekommer der en natlig stigning i de cirkulerende hæmopoietiske stamceller, progenitorceller og modne leukocytter (undtagen CD8⁺-T-lymfocytter) [3]. I modsætning hertil stiger niveauet af kortisol, adrenalin, noradrenalin, tumornekrosefaktor (TNF)-alfa og interleukin (IL)-1-beta i begyndelsen af dagen [3]. Glukokortikoider har en antiinflammatorisk effekt på immunsystemet. Denne døgnvariation i melatonin- og kortisolniveau menes at styrke den cirkadiske rytme [3] og kan være medvirkende til skabe en balance i immunsystemet, så udviklingen af autoimmune sygdomme undgås. Forstyrrelser i de cirkadiske rytmer hos mennesker er blevet sammenholdt med en øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdomme og cancer [4].

I de seneste år har der været en stigende inte-

resse for melatonin, der har vist sig at udøve pleiotropiske funktioner som søvnregulerende, immunstimulerende, antioxiderende, tumorhæmmende og apoptosemedierende [5-8]. Kvinder, som pga. skifteholdsarbejde er eksponeret for lys om natten, har et supprimeret niveau af melatonin og samtidig en øget risiko for at få brystkræft [9].

Siden 1990'erne har der været udført studier med melatonin som adjuverende behandling ved kemoterapi af patienter med dissemineret cancer. En stor del af disse studier er randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT), og de er blevet sammenfattet i flere metaanalyser [10-12], hvor man entydigt har dokumenteret, at melatonin reducerede bivirkningerne fra kemoterapi og øgede patienternes gennemsnitlige overlevelsestid. Der er blevet observeret en forbedring af komplet og partiel tumorremission fra 16,5% til 32,6% i melatoningruppen. Etårsoverlevelsen steg signifikant fra 28,4% til 52,2% [10]. Disse virkninger kan skyldes, at melatonin stimulerer og beskytter patientens eget immunsystem, øger kemofølsomheden i cancerceller, nedsætter immuncellernes niveau af oxidativ stress [13] samt udøver en onkostatisk og antiproliferativ virkning [8]. En oversigt over melatonins gavnlige effekter er vist i **Figur 1**.

Samtidig har melatonin en lav toksicitet, og der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger, selv ved doser på 20 mg/dag [10-12]. I postmarketingstudier af *prolonged-release*-melatonin har man rapporteret om, at de hyppigste bivirkninger under behandling var kvalme, svimmelhed, rastløshed og hovedpine, mens der ikke forekom bivirkninger efter behandlingsstop [14]. Bivirkningerne kan derudover, ifølge sundhed.dk, være døsighed, træthed, forvirring, hæmning af ægløsning, ændret søvnmønster og humørændringer.



MELATONIN OG IMMUNSYSTEMET

Melatonin udøver en generelt stimulerende effekt på både det innate og det adaptive immunsystem [6, 15, 16]. Dette er påvist i adskillige dyreforsøg [15]. F.eks. medfører pinealektomi således et fald i vægten af lymfeknuder, thymus og milt samt fører til et næsten totalt fravær af cirkulerende lymfocytter og en hæmning af kimcenteraktiviteten i miltens hvide pulpa. I lymfeknuderne blev der observeret tab af ger-

minalcentre i ydre cortex og en reduktion af lymfocyt-tallet i paracortex. Disse ændringer var reversible og forsvandt ved eksogen melatoninadministration [15].

Melatonin og innat immunitet

Man har i flere in vivo-studier [6] påvist melatonins indflydelse på immunsystemet under basale forhold og efter immunsuppression. Melatoninadministration i 7-14 dage stimulerer produktionen af *natural killer* (NK)-celler og monocytter i knoglemarven og milten hos mus og har en stimulerende virkning på hæmatopoiesen [6, 16]. Humane monocytter udtrykker melatoninreceptorer i både cellemembran og kerne [16]. I monocytter og makrofager stimulerer melatonin dannelse af inflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-6, IL-12, TNF-alfa, og fremmer *reactive oxygen species* (ROS)-produktion, hvilket øger cellernes fagocytiske potentiale, mens IL-10-niveauet falder [16, 17].

Melatonins effekt på NK-celler er vigtig, idet disse formodes at spille en vigtig rolle inden for *immune surveillance* rettet mod tidlig kræftudvikling [18] og virusinfektioner. Ud over en cancerdræbende effekt i sig selv producerer NK-celler interferon (IFN)-gamma, som blandt andet aktiverer makrofager og andre antigenpræsenterende celler til potentiel processing af tumorantigener til det adaptive immunsystem. Samtidig øger melatonin ekspresionen af *major histocompatibility complex*-klasse II-molekyler på antigenpræsenterende celler [16]. Kortvarig administration af melatonin øger NK-cellers IFN-gamma-sekretion, mens langvarig administration øger både NK-cellernes aktivitet og antallet af cirkulerende NK-celler [16].

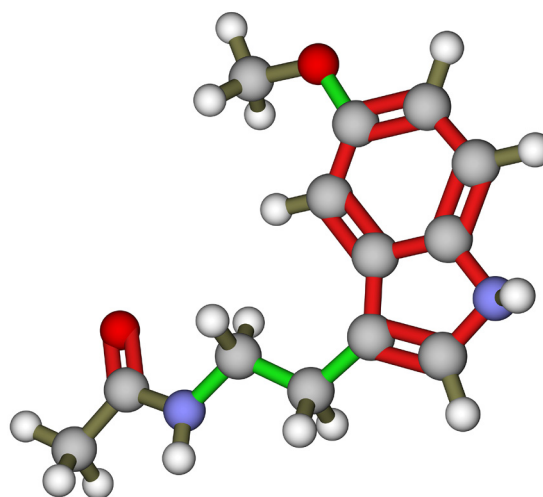
Melatonin og adaptiv immunitet

Melatonin stimulerer produktionen af thymusderiverede peptider som thymosin-alfa-1 og thymulin ved at øge ekspresionen af genet, der koder for prothymosin [19]. Dette er medvirkende til at forstærke T-cellemedieret immunitet og differentiering.

Der er observeret en sammenhæng mellem IL-2-produktion og den nukleære *retinoid-related orphan* (ROR)-receptor-alfa, som bevirker regulering af celledifferentiering, immunitet, døgnrytmeaktivitet så vel som lipid-, steroid- og glukosemetabolisme [5, 7]. Administration af en melatoninantagonist førte til en stigning i cyklisk adenosinmonofosfat-koncentration, et fald i ROR-alfa-ekspresion og dermed en inhibering af IL-2-produktionen [17].

Melatonin beskytter mod apoptose i CD4+-T-lymfocytter [20] og monocytter [21]. Denne effekt lader til at skyldes en beskyttelse af mitokondrierne og aktivering af intracellulære signalveje [21].

Melatonins effekter på infektionssygdomme og



Melatonin, molekylær struktur.

autoimmune sygdomme er undersøgt i flere studier. Disse viser, at administration af melatonin har en gavnlig effekt på flere infektionssygdomme, da det forkorter sygdomsvarigheden og forbedrer det kliniske effektmål [6, 22]. I forhold til autoimmune sygdomme og melatoninadministrering er resultaterne få og meget modstridende [6, 22]. Her kræves der yderligere forskning, og det kan tænkes, at melatonins stimulerende effekt på immunsystemet ikke er gavnlig her.

MELATONIN OG CANCER

Regulatoriske T-celler (Tregs) har en hæmmende effekt på cancerimmuniteten og kan opreguleres og rekrutteres af visse tumorceller, således at immunsystemets antitumoreffekter blokeres [23]. I dyreforsøg førte melatoninmedieret nedregulering af Tregs og FOXP3-ekspresion i tumorvæv til tumorhæmning [24]. Der er ligeledes observeret en nedregulering af Tregs in vivo hos melatoninbehandlede patienter, der havde kræft og opnåede sygdomskontrol [25].

Der foreligger en lang række data fra in vitro-studier med murine og humane tumormodeller, som dokumenterer melatonins onkostatiske egenskaber i flere cancere, herunder mamma-, ovarie- og prostatacancer, hepatokarcinomer, melanomer og kolorektal cancer. Med få undtagelser er den generelle konklusion, at melatonin inhiberer celleproliferation og inducerer apoptose i de fleste tumorcellelinjer [26].

Mekanismerne bag disse antitumoregenskaber er udførligt beskrevet af *Mediavilla et al* [26]. Kort omtalt er følgende mekanismer virksomme.

Antioxidante effekter

Melatonin fungerer som en antioxidant og inducerer antioxidante enzymer, der reducerer ROS-medieret DNA-skade, hvilket har en potentiel antikarcinogen



FAKTABOKS

Melatonin regulerer døgnrytmen.

Melatonin er en potent antioxidant.

Melatonin er en endogen lipofil indolamin, som er derivet fra aminosyren tryptofan.

Melatonin produceres primært i corpus pineale, men ekstrapineal syntese er bl.a. set i immun-systemets celler, retina, huden, hjernen, mave-tarm-kanalen, ovarierne, testis og det indre øre.

Melatoninreceptorer består af både membranbundne og nukleære receptorer.

Binding til membranbundne receptorer medfører en sænkning i cyklisk adenosinmonofosfat.

Melatonin er givet til mennesker i doser på 1 g uden rapporterede bivirkninger.

effekt. Melatonins antioxidative egenskaber reducerer også de vævs- og celletoksiske bivirkninger fra kemoterapi, som skyldes en tilstand med et højt antal af frie radikaler [13].

Regulering af østrogenreceptorekspression og enzymer, som indgår i lokal østrogensyntese

Melatonin har en antiøstrogen virkning, nedsætter ekspressionen af østrogenreceptor-alfa og nedregulerer enzymer, som medvirker til dannelse og transformation af biologisk aktive østrogener [26].

Modulering af celleyklus

Melatonin øger varigheden af celleyklus i flere typer af cancerceller ved at forlænge G1-fasen og forsinke indgang til S-fasen eller fastholde cellen i G2/M-fasen. Derved reduceres celleproliferationen, og differentieringen øges. Dette menes at skyldes en opregulering af tumorsuppressorgenet *p53* og den cyklinafhængige kinaseinhibitor *p21* [26].

Inhibering af telomeraseaktivitet og metastasering

Melatonin nedsætter telomeraseaktiviteten og udviser en antimetastatisk effekt, som kan skyldes en opregulering af mikrofilamenter og adhæsionsplaques, hvilket hæmmer cellernes metastasering [27].

Antiangiogenese

Melatonin udviser direkte antiangiogene effekter ved at inhibere vækstfaktorer, der er af betydning for tumørvækst [24].

Aktivering af immunsystemet

Som tidligere nævnt stimulerer melatonin produktionen af NK-celler, monocytter og leukocytter samt hæmmer udviklingen af Tregs. Th1-celler kan inducere apoptose gennem flere mekanismer, f.eks. via Fas/Fas-ligand-interaktion ved at opregulere Fas-ekspressionen på tumorcellens overflade [28].

Antiproliferativ og proapoptotisk effekt

Melatonin inhiberer celleproliferation og inducerer, i modsætning til i normale celler, apoptose i cancer-celler inklusive en apoptoseresistent hepatocellulær karcinomcellelinje [29].

Synergi med kemoterapi

Melatonin øger følsomheden for kemoterapeutika i cancerceller [13] og udøver en synergistisk antitumoreffekt med forskellige kemoterapeutiske stoffer ved at fremme de apoptotiske *pathways* [30].

KONKLUSION OG PERSPEKTIVERING

Melatonins bivirkningsfrie og gavnlige virkninger i cancerbehandlingen er bekræftet i adskillige studier. Både som adjuvant ved kemoterapi og som supplement til palliativ behandling. Melatonin ser ud til at kunne forebygge cancer samt forlænge og forbedre den resterende levetid hos patienter, der har dissemineret sygdom og er i kemoterapi.

En stor del af de kliniske forsøg er blevet udført med patienter med avanceret terminal cancer, som ikke responderede optimalt på konventionel behandling. Disse studier viser, at melatoninbehandling signifikant øgede etårsoverlevelsen for en række forskellige cancer typer, øgede antallet af patienter med partiel og komplet remission samt reducerede de toksiske bivirkninger fra kemoterapien ved at beskytte mod knoglemarvssuppression herunder lymfocytopeni, trombocytopeni og anæmi. Samtidig er der påvist en beskyttende effekt mod neurotoksicitet, kardiotoxicitet, træthed og neoplastisk kakeksi [10-13, 22, 30].

Størstedelen af de kliniske forsøg er udført af *Lissoni et al.* Resultaterne herfra understøttes af et stort antal in vitro-forsøg og dyrestudier. Selvom patientmaterialet i de rapporterede RCT'er er på over 700 [10-12], er der stærkt brug for andre uafhængige og velkontrolleret kliniske forsøg med et større antal patienter og en længere opfølgingsperiode for yderligere at dokumentere melatonins effekter som adjuvant til cancerbehandling.

Ofte gives der prednisolon sammen med kemoterapi for at dæmpe bivirkningerne med den uheldige følgevirkning, at immunsystemet hæmmes yderligere. I fremtidens RCT kunne man i den eksperimentelle arm erstatte prednisolon med melatonin. Ud over primære mål som overlevelsestid samt partiel og komplet remission burde sekundære mål inkludere vurderinger af bivirkninger samt hæmopoietiske og immunologiske forhold. Da forsøgene med melatonin hovedsageligt er udført med patienter med dissemineret sygdom, burde man også fremover interessere sig for melatonin som adjuverende behandling af cancer i tidligere stadier.

SUMMARY

Anna Gry Vinther & Mogens Helweg Clæsson:

The influence of melatonin on the immune system and cancer
Ugeskr Læger 2015;177:V10140568

Melatonin has been shown to play a fundamental part in neuroimmunomodulation. Besides regulating the circadian rhythm it works as a natural antioxidant with immune stimulatory and anti-cancer properties. Melatonin is a regulator of haemopoiesis and modifies various cells and cytokines of the immune system. Also, melatonin elicits oncostatic properties in a variety of different tumour cell lines. A number of studies have documented that when given in combination with chemotherapy to patients with disseminated disease, melatonin increases the overall one-year survival and reduces toxic side effects.

KORRESPONDANCE: Mogens Helweg Clæsson, PanumInstitutet, Blegdamsvej 3, 2200 København N. E-mail: clæsson@sund.ku.dk

ANTAGET: 6. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. maj 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clin Oncol* 2004;16:549-60.
- Lehrnbecher T, Koehl U, Wittekindt B et al. Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2008;9:269-78.
- Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2013;13:190-8.
- Hansen J, Lassen CF. Skifteholdsarbejde og risiko for kræft og hjerte-kar-sygdom. *Ugeskr Læger* 2014;176:V07130477.
- Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 2010;181:127-51.
- Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N et al. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013;14:8638-83.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008;85:335-53.
- Bizzarri M, Proietti S, Cucina A et al. Molecular mechanisms of the pro-apoptotic actions of melatonin in cancer: a review. *Expert Opin Ther Targets* 2013;17:1483-96.
- Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res* 2005;65:11174-84.
- Wang YM, Jin BZ, Ai F et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1213-20.
- Seely D, Wu P, Fritz H et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2012;11:293-303.
- Mills E, Wu P, Seely D et al. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res* 2005;39:360-6.
- Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM et al. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:1299-321.
- Hajak G, Lemme K, Zisapel N. Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin. *Int Clin Psychopharma* 2015;30:36-42.
- Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005;27:189-200.
- Calvo JR, Gonzalez-Yanes C, Maldonado MD. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J Pineal Res* 2013;55:103-20.
- Lardone PJ, Carrillo-Vico A, Molinero P et al. A novel interplay between membrane and nuclear melatonin receptors in human lymphocytes: significance in IL-2 production. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:516-25.
- Koebel CM, Vermi W, Swann JB et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007;450:903-7.
- Molinero P, Soutto M, Benot S et al. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin alpha1 and thymulin concentrations: observations in rats and humans. *J Neuroimmunol* 2000;103:180-8.
- Pedrosa AM, Weinlich R, Mognol GP et al. Melatonin protects CD4+ T cells from activation-induced cell death by blocking NFAT-mediated CD95 ligand upregulation. *J Immunol* 2010;184:3487-94.
- Luchetti F, Canonico B, Curci R et al. Melatonin prevents apoptosis induced by UV-B treatment in U937 cell line. *J Pineal Res* 2006;40:158-67.
- Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Tan DX et al. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem* 2010;17:2070-95.
- Knutson KL, Disis ML, Salazar LG. CD4 regulatory T cells in human cancer pathogenesis. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56:271-85.
- Liu H, Xu L, Wei JE et al. Role of CD4+ CD25+ regulatory T cells in melatonin-mediated inhibition of murine gastric cancer cell growth in vivo and in vitro. *Anat Rec* 2011;294:781-8.
- Vigore L, Messina G, Brivio F et al. Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin. *In Vivo* 2010;24:787-9.
- Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX et al. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem* 2010;17:4462-81.
- Benitez-King G, Soto-Vega E, Ramirez-Rodriguez G. Melatonin modulates microfilament phenotypes in epithelial cells: implications for adhesion and inhibition of cancer cell migration. *Histol Histopathol* 2009;24:789-99.
- Knutson KL, Disis ML. Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:721-8.
- Fan L, Sun G, Ma T et al. Melatonin overcomes apoptosis resistance in human hepatocellular carcinoma by targeting surviving and XIAP. *J Pineal Res* 2013;55:174-83.
- Casado-Zapico S, Rodriguez-Blanco J, Garcia-Santos G et al. Synergistic antitumor effect of melatonin with several chemotherapeutic drugs on human Ewing sarcoma cancer cells: potentiation of the extrinsic apoptotic pathway. *J Pineal Res* 2010;48:72-80.