

Hábitos de sueño saludable, melatonina y cáncer de mama

Restful sleep, melatonin and breast cancer

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0714>

M. Santisteban

Sr. Editor:

En la actualidad es conocido que un estilo de vida saludable (actividad física aeróbica, dieta mediterránea, minimización de hábitos tóxicos y equilibrio emocional o una vida con un nivel de estrés aceptable) reduce el riesgo de padecer cáncer, pudiendo prevenir el cáncer en general y el de mama en particular. Un ritmo sueño-vigilia adecuado es imprescindible para conseguir un descanso reparador, y la falta de sueño asociada a una disrupción de biorritmos circadianos se ha relacionado con un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama (CM) en mujeres¹.

Los ritmos circadianos nos permiten sincronizar diariamente la actividad fisiológica y conductual de acuerdo al ciclo de luz-oscuridad; estos biorritmos se encargan de regular numerosas funciones corporales como el sueño, la tensión arterial, la temperatura corporal, la producción de hormonas y la función del sistema inmune de nuestro organismo². La incorporación del estilo de vida moderno con el trabajo a turnos, los cambios en los horarios de las comidas, la privación de sueño y el uso excesivo de luz artificial pueden alterar estos biorritmos, controlados por medio de la producción de melatonina y cuyo centro de regulación central está en el núcleo supraquiasmático².

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal durante la noche y, aunque hay una secreción basal mínima durante todo el día, el pico de producción de esta indolamina oscila entre la medianoche y las 4 am; la luz natural inhibe su síntesis². También se produce en órganos periféricos como la retina, la piel, los linfocitos, la médula ósea y el aparato digestivo³. Sus funciones fisiológicas en el ser humano incluyen la disminución del estrés oxidativo celular y de la inflamación, la estimulación de la inmunidad, la sincronización de los ritmos circadianos y del ciclo sueño-vigilia y la prevención del cáncer. Su actividad en el organismo se produce tanto al actuar sobre los receptores MT1 y MT2 como independientemente de receptor y mediada por su capacidad antioxidante y antiinflamatoria².

La supresión de la síntesis de melatonina debido al uso de luz artificial de noche puede ser una posible causa de hipertensión arterial, trastorno del sueño, enfermedad cardiovascular y algún tipo de cáncer, como el de mama. Para profundizar en este último aspecto, Salamanca-Fernández y col realizaron una revisión de 35 estudios epidemiológicos y analizaron la asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de padecer cáncer de mama y de próstata⁵. Aunque observaron esta asociación para el CM en más del 75% de los estudios epidemiológicos revisados, sus limitaciones metodológicas impidieron establecer una conclusión clara acerca de la asociación entre el trabajo a turnos y una mayor incidencia de cáncer. Por ello sugieren la realización de estudios con mayor control de la exposición a la luz artificial para poder establecer evidencias⁵, y se inclinan por la adhesión en estas trabajadoras al principio de precaución recomendado por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer.

Lo que sí parece evidente es la acción antitumoral de la melatonina: los trabajadores a turnos producen menos melatonina que los que tienen una jornada laboral diurna, y los tra-

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Correspondencia:

Marta Santisteban
Codirectora del Área de Cáncer de Mama
Oncología Médica
Clínica Universidad de Navarra
Avda. Pío XII 36
31008 Pamplona
E-mail: msantisteb@unav.es

Recepción: 03/07/2019
Aceptación definitiva: 15/07/2019

bajos por turnos se han relacionado con un peor descanso y un aumento de riesgo de desarrollar CM⁵. La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer definió en 2007 el trabajo a turnos asociado a una disrupción circadiana como un probable carcinógeno en humanos con un nivel de evidencia 2⁶. Esta asociación se ha confirmado en exposiciones de larga duración (al menos 20 años) a la luz nocturna. La explicación biológica entre el cambio de biorritmos circadianos y la mayor incidencia de CM puede ser múltiple. Es cierto que la incidencia de hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) es mayor en los trabajadores a turnos y que este hecho, en sí mismo, es un factor de confusión que aumenta la incidencia de cáncer, pero existen otros motivos por los que la aparición de cáncer en individuos con disrupción circadiana se ve aumentada: disfunciones metabólica y de proliferación celular (estimulando el gatillo de la carcinogénesis), presencia de poliformismos en genes responsables del ritmo circadiano que pueden modular el riesgo de CM⁷, menor expresión de los genes supresores de tumor PER1-3 en pacientes con CM (pueden favorecer la transición epitelio-mesénquima) y mayor presencia de polimorfismos en CLOCK, CRY1 y CRY2 (genes de control del reloj circadiano) en pacientes con CM en determinadas etnias⁸.

El mecanismo oncogénico que se produce ante niveles insuficientes de melatonina es multifactorial, destacando una mayor inestabilidad genómica y una falta de reparación de daño sobre el ADN, un aumento del estrés oxidativo celular basado en un aumento de la obtención de energía por el tumor mediante glicolisis aeróbica (efecto Warburg) y de un mayor consumo de ácido linoleico, una disminución de la apoptosis de estas células anómalas cancerosas, y una mayor proliferación tumoral⁴. En modelos *in vitro* y murinos se ha descrito la actividad citostática de la melatonina por el arresto de células tumorales en la fase G1 del ciclo, antimetastática y de estabilización genómica y supresión del metabolismo, de inmunovigilancia y con disminución de la actividad telomerasa, actuando a través de los receptores MT1 y MT2 en CM⁴. La expresión de MT1 en el subtipo de CM triple negativo se asocia con un menor tamaño y con estadios más bajos al diagnóstico⁸ y, tanto en ese tipo como en el luminal (que expresa receptores de estrógenos y/o progestágenos), es un factor pronóstico de mayor supervivencia^{4,9}. En el CM luminal, la melatonina bloquea la expresión del receptor de estrógenos así como su actividad transcripcional, inhibe la aromatasas y bloquea la síntesis gonadal de estrógenos, lo que potencia el efecto antitumoral de la hormonoterapia.

Las pacientes con CM en tratamientos oncológicos sistémicos activos y con niveles bajos de melatonina presentan más resistencia a las terapias convencionales como el tamoxifeno y la quimioterapia, debido a la activación genómica de las vías de señalización PI3K/AKT/mTOR, EGFR/HER2 y RAS/MAPK/ERK^{7,8}.

Los efectos antitumorales de la melatonina se conocen desde 1976, cuando Lapin y Ebels observaron que el crecimiento tumoral era suprimido por extractos de la glándula pineal en modelos murinos¹⁰. Esta inhibición tumoral es sinérgica con otros fármacos antitumorales (antiestrógenos o quimioterapia).

Parece que el CM más frecuentemente asociado a trastornos del ritmo circadiano es el subtipo triple negativo, que presenta más inmunogenicidad debido a una mayor carga mutacional y, por tanto, tiene una potencial mayor respuesta a los tratamientos de inmunoterapia, tan de moda actualmente. Estos tumores son más agresivos que el resto de los tumores de mama, y progresan habitualmente en los tres primeros años desde el diagnóstico a nivel visceral, con lo que las tasas de supervivencia global son más bajas que en los CM con otros subtipos¹¹. Este podría ser un grupo identificado de pacientes en el que podríamos plantear administrar melatonina.

Actualmente hay múltiples ensayos clínicos en los que se añade melatonina a la terapia sistémica convencional con intención de mejorar la respuesta a los tratamientos y la supervivencia de pacientes con CM¹². Teniendo en cuenta que es una medicación poco tóxica y muy asequible, se debería plantear introducirla más habitualmente en el escenario clínico.

En conclusión, la suplementación de melatonina en personas que trabajan por turnos puede mejorar el ritmo circadiano y la calidad del sueño y aportar efecto antioxidante, así como una modulación inmune, metabólica y genómica. Además debido a sus propiedades antitumorales y antiestrogénicas, parece que tiene un papel importante en la prevención de la carcinogénesis mamaria y de la progresión tumoral ya instaurada, así como en una mejor respuesta a tratamientos oncológicos sistémicos activos. Se necesitan ensayos clínicos para sostener el uso de este fármaco en la práctica clínica diaria en nuestras consultas de Oncología pero en casos concretos se puede valorar su empleo, dada su buena tolerancia, escasa toxicidad y accesibilidad, porque ¿a quién le amarga un dulce?

REFERENCIAS

1. HE C, ANAND ST, EBELL MH, VENA JE, ROBB SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88: 533-547. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0986-x>
2. BRAINARD GC, HANIFIN JP, GREESON JM, BYRNE B, GLICKMAN G, GERNER E et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001; 21: 6405-6412. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-16-06405.2001>
3. ACUÑA-CASTROVIEJO D, ESCAMES G, VENEGAS C, DÍAZ-CASADO ME, LIMA-CABELLO E, LÓPEZ LC et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 2997-3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
4. MENÉNDEZ-MENÉNDEZ J, MARTÍNEZ-CAMPA C. Melatonin: an anti-tumor agent in hormone-dependent cancers. *Int J Endocrinol* 2018. [tps://doi.org/10.1155/2018/3271948](https://doi.org/10.1155/2018/3271948)
5. SALAMANCA-FERNÁNDEZ E, RODRÍGUEZ-BARRANCO M, GUEVARA M, ARDANAZ E, OLRÍ DE LABRY LIMA A, SÁNCHEZ MJ. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. *An Sist Sanit Navar* 2018; 41: 211-226. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0307>
6. STRAIF K, BAAN R, GROSSE Y, SECRETAN B, EL GHISSASSI F, BOUVARD V, et al; WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1065-1066.
7. TRUONG T, LIQUET B, MENEGAUX F, PLANCOULAIN S, LAURENT-PUIG P, MULOT C et al. Breast cancer risk, night-work, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 629-638. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(07\)70099-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70099-2)
8. HILL SM, BELANCIO VP, DAUCHY RT, XIANG S, BRIMER S, MAO L et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 183-204. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0030>
9. JABLONSKA K, PULA B, ZEMLA A, OWCZAREK T, WOJNAR A, RYS J et al. Expression of melatonin receptor MT1 in cells of human invasive ductal breast carcinoma. *J Pineal Res* 2013; 54: 334-345. <https://doi.org/10.1111/jpi.12032>
10. LAPIN V, EBELS I. Effects of some low molecular weight sheep pineal fractions and melatonin on different tumors in rats and mice. *Oncology*. 1976; 33:110-113. <https://doi.org/10.1159/000225117>
11. DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD KI, HANNA WM, KAHN HK, SAWKA CA et al. Triple negative breast cancer: clinical features and pattern of recurrences. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-3045>
12. U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. Breast cancer and melatonin. www.clinicaltrials.gov