

# ملاتونین و اهمیت آن در پیشگیری و درمان سرطان پستان: (یک مرور هدفمند)

دکتر الهه نوشین فر<sup>۱\*</sup>، دکتر داوود بشاش<sup>۲</sup>، ناهید خداکرمی<sup>۳</sup>، گوهر محمدی<sup>۳</sup>، افسون تقوی<sup>۴</sup>، مینو شاهانی<sup>۵</sup>، لیلی حسینی<sup>۶</sup>، دکتر محمد اسماعیل اکبری<sup>۷</sup>

۱. استادیار گروه بیولوژی سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه خونشناسی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. کارشناس ارشد مامایی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. کارشناس ارشد میکروب شناسی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. کارشناس ارشد بیوفیزیک، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۶. کارشناس ارشد روانشناسی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۷. استاد گروه جراحی سرطان، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۷/۲۲

## خلاصه

**مقدمه:** سرطان پستان، یکی از مشکلات سلامت زنان است که باعث ایجاد آسیب های جدی جسمی، روانی و اقتصادی برای بیمار و خانواده وی می شود. داروهای مورد استفاده در درمان با مکانیزم های از رشد سرطان پستان ممانعت می کنند. پروتئین های متعددی از جمله ملاتونین، در اجرای این مکانیزم ها نقش دارند. به همین دلیل شناخت مکانیزم های اجرایی، ژن های مرتبط و آشنایی با تازه های ملاتونین و فواید آن در سرطان پستان، میتواند به طراحی روش های جدید و کارآمد مولکولی در کنترل و درمان سرطان پستان کمک کند. مطالعه حاضر با هدف مروری بر مکانیزم های شناخته شده توسط ملاتونین در درمان سرطان پستان تاکنون انجام شد.

**روش کار:** به منظور بازیابی مقالات مورد بررسی، جستجو از پایگاه های اطلاعاتی معتبر خارجی و داخلی صورت گرفت. برای تنظیم فرمول جستجو ابتدا کلید واژه های اصلی مشخص، سپس اصطلاحات معادل شناسایی و با استفاده از عملگرهای مناسب، فرمول مورد نظر تدوین شد. نتایج به دست آمده غربالگری و مقالات مورد نظر انتخاب شد. بر این اساس در نهایت ۵۵ مقاله در مورد بیولوژی مولکولی سرطان پستان و مکانیزم عمل ملاتونین، انتخاب و مرور بر اساس آن ها انجام شد.

**یافته ها:** دامنه عملکرد وسیع ملاتونین در سرطان پستان، شامل القاء آپوپتوز، مهار تلومراز، مهار فاکتورهای رشد اپیدرمی در سلول های سرطانی، مهار چرخه سلولی، تحریک سیستم ایمنی برای تخریب سلول های سرطانی، ترمیم DNA تخریب شده، تنظیم ریتم روزانه و فصلی و مهار آنژیوژنز می باشد. نقش ملاتونین به عنوان عامل انکوآستاتیک و انکوسیتوتوکسیک، منجر به باور کاربرد ملاتونین به عنوان یک عامل مکمل در درمان سرطان پستان می شود. **نتیجه گیری:** سلامت بودن ملاتونین همراه با سودمندی های آن، ملاتونین را به عنوان یک کاندید مناسب در بهبود روش های درمانی برای بیماران سرطان پستان معرفی می کند.

**کلمات کلیدی:** درمان های مولکولی، سرطان پستان، ملاتونین

\* نویسنده مسئول مکاتبات: الهه نوشین فر؛ مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۲۲۷۱۸۵۲۸ - ۲۱؛ پست الکترونیک: e\_nooshinfar@yahoo.com

## مقدمه

سرطان پستان، شایع ترین بدخیمی نئوپلاستیک زنان در دنیا است و به عنوان پنجمین دلیل مرگ ناشی از سرطان زنان در ایران، گزارش شده است (۱). سالانه بیش از ۸۵۰۰ مورد جدید از این بیماری در کشور تشخیص داده می شود که بقای عمر ۵ ساله بیماران حدود ۸۰-۶۰٪ گزارش شده است. اما سن بروز سرطان پستان در زنان ایران دست کم یک دهه کمتر از زنان کشورهای توسعه یافته است. میانگین سن تشخیص سرطان پستان در کشورهای غربی، ۵۶ سال و در ایران ۴۷ سال است (۲).

جراحی، روش مؤثر در کنترل سرطان پستان است و شیمی درمانی به عنوان درمان جانبی به کنترل بیماری کمک کرده و می تواند میزان بقا را بهبود بخشد. ولی شیمی درمانی نه تنها سلول های تومور را می کشد، بلکه به بافت های سالم نیز آسیب زده و باعث خطرات جدی می شود، لذا تأثیر برنامه ریزی بهینه تجویز دارو و کنترل آن در سرطان پستان می تواند بسیار با اهمیت باشد (۳).

جراحی حفظ پستان، درمان انتخابی برای مراحل I و II سرطان پستان در دنیا می باشد. در مطالعه اکبری و همکاران (۲۰۱۲) در ایران که بر روی بقاء ۵ و ۱۰ ساله در بیماران سرطان پستان ماستکتومی شده در مقایسه با جراحی حفظ پستان انجام شد، بقاء ۵ ساله بیماران با جراحی حفظ پستان ۸۱٪ کشورهای توسعه یافته بود، لذا به عنوان بهترین انتخاب در مدیریت بیماران سرطانی ایران در مراحل I و II و حتی III بیماری توصیه می شود (۴). در مطالعه اکبری و همکاران (۲۰۱۱) که به منظور شناسایی عوامل پیشگیری و پیش آگهی مربوط به عود و بقا در جراحی با حفظ پستان انجام شد، بقاء ۵ ساله بیماران ۸۸٪ و میزان عود بعد از جراحی ۹٪ بود (۵).

سوء تغذیه، کاهش وزن و مشکلات تغذیه ای در بیماران مبتلا به سرطان در ایران شایع است. بیش ترین میزان اختلال در سرطان های گوارش و کمترین آن در سرطان پستان نشان داده شده است. شناخت به موقع اختلالات تغذیه ای در روند درمان سودمند است

(۷). در مطالعه کوهورت گذشته نگر حقیقت و همکاران (۲۰۱۲) که شامل اطلاعات مربوط به ۶۱۵ بیمار سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز تحقیقات سرطان ایران در طی سال های ۱۳۶۴ تا ۱۳۷۴ بود، میزان مورتالیتی در سرطان پستان بعد از ۱۵ سال از زمان تشخیص، نزدیک به میزان مرگ و میر مورد انتظار در جمعیت معمول زنان بود و ارتقاء روش های تشخیص زودرس، موجب افزایش میزان بقاء شد (۸). سطح تحصیلات زنان و آگاهی از روش خودآزمایی پستان همانند روش های مرسوم کلینیکی در تشخیص اولیه سرطان پستان از عوامل مهم به شمار می آید (۹).

هورمون درمانی و شیمی درمانی، از انواع راه های متداول در درمان سرطان پستان می باشد. سلول های سرطانی برای رشد خود، اغلب به عواملی که فاکتورهای رشد نامیده می شوند، وابسته هستند. متوقف کردن عوامل رشد، یکی از راه های اصلی درمان سرطان پستان است. هورمون استروژن مهم ترین محرک رشد سرطان پستان است. اثر تحریکی استروژن، نیازمند وجود گیرنده استروژن است. تأثیر هورمون بر گیرنده، باعث آزاد کردن مواد شیمیایی شده که تقسیم سلولی را تحریک می کند. وجود گیرنده استروژن در تومور پستان و وجود گروه دیگری از گیرنده های فاکتورهای رشد مانند HER2، به عنوان عوامل مطرح در هورمون درمانی و شیمی درمانی شناخته شده اند. میانگین سطح سرمی استروژن در بیماران مبتلا به سرطان پستان بیشتر از زنان سالم است (۱۰). برخی داروها از تولید استروژن در سلول های چربی بعد از یائسگی جلوگیری می کنند و برخی دیگر از ترشح هورمون های غده هیپوفیز که مسئول تحریک ترشح استروژن از تخمدان هستند، جلوگیری می کنند (۱۱).

علاوه بر هورمون درمانی، شیمی درمانی روش دیگری در درمان سرطان پستان است. شیمی درمانی از طریق ریشه کن کردن سلول های در حال رشد عمل می کند و با تأثیر عوامل مختلف فیزیکی، شیمیایی، روانی و همچنین روند پیری، باعث جهش و تخریب DNA می شود. لذا مراحل طبیعی زندگی یک سلول، دچار بی نظمی شده و از کنترل خارج می شود (۱۲). در هنگام

جهش، پروتوانکوژن به انکوژن تبدیل می شود و باعث تحریک روند تقسیم سلولی به صورت بی رویه خواهد شد و همچنین عملکرد مهار کننده های تومور متوقف شده، لذا تومور تولید می شود (۱۲، ۱۳). پروتوانکوژن Neu در اثر جهش، تبدیل به انکوژن HER2 می شود که یک گیرنده پروتئینی است و به عنوان بیومارکر در حدود ۲۰٪ از سلول های سرطان پستان مشاهده می شود. بیان زیاد HER2، نقش مهمی در پیشرفت نوع تهاجمی سرطان پستان دارد (۱۴). شایع ترین ژن های معیوب در زمینه سرطان پستان ژن های BRCA1 و BRCA2 می باشند. وجود یکی از ژن های ناسالم، احتمال وقوع سرطان پستان و سرطان های دیگر از جمله سرطان تخمدان را بیشتر می کند (۱۱).

تست ژنتیکی BRCA1 و BRCA2 در خانواده های مبتلا به سرطان پستان و تخمدان جهت کمک به شناسایی عوامل خطر ابتلاء به سرطان های مذکور می باشد که در ایران نیز اجرا و معرفی شده است (۱۵). از آنجایی که وجود جهش در ژن های BRCA1 و BRCA2 بر مدیریت بالینی افراد در معرض خطر تأثیر دارد، جهش های BRCA1 و BRCA2 هم اکنون در تعدادی از بیماران ایرانی با ظهور زود هنگام سرطان پستان و یا سابقه خانوادگی ابتلاء به بیماری، مورد بررسی قرار گرفته و تعیین شده است (۱۶).

Ki67، ژن دیگری در زمینه سرطان پستان است که پروتئینی با همین نام را بیان کرده و به عنوان بیومارکر و پارامتر تشخیصی دیگر در شناسایی سرطان پستان تلقی می شود (۱۷).

مهم ترین تفاوت بین سلول های تومورال و نرمال به توانایی تکثیر این سلول ها مربوط است؛ سلول های تومورال نامیرا بوده و به طور نامحدود تکثیر می کنند. مکانیسم مسئول برای نامیرایی سلول های تومورال مربوط به فعالیت آنزیمی تحت عنوان "تلومراز" می باشد (۱۲). در سلول سرطانی که آنزیم تلومراز فعال می شود، تقسیم سلولی ادامه یافته و سرطان تولید می شود (۱۲). با توجه به این موضوع که در اکثر سرطان ها از جمله سرطان پستان، مکانیسم مسئول برای تکثیر بیش از حد سلول ها، افزایش فعالیت تلومراز است، لذا

امروزه داروهایی که باعث کاهش فعالیت این آنزیم می شوند، در درمان سرطان ها مورد توجه است. تلومراز در بیش از ۹۰٪ سرطان های پستان افزایش می یابد، بنابراین به عنوان هدف مناسب تشخیص و درمان سرطان پستان به کار می رود (۱۸).

سه مسیر برای فعال شدن آپوپتوز در سلول طبیعی شناخته شده است: (۱) مسیر خارجی (با تحریک گیرنده های مرگ)، (۲) مسیر داخلی (با تغییر در نفوذپذیری غشاء میتوکندری) و (۳) مسیر گرانزیم B.

با فعال شدن مسیر خارجی و داخلی، روندهای مختلفی اتفاق افتاده و نهایتاً آنزیم کاسپاز ۳ فعال می شود و آپوپتوز شروع می شود (۱۹). برخی عوامل از جمله پروتئین های خانواده BCL<sub>2</sub> و BCL<sub>XL</sub> از شروع آپوپتوز ممانعت می کنند. با آغاز سرطان و شروع بی نظمی، این ممانعت دائمی می شود.

چندین فاکتور در آپوپتوز دخالت دارند ولی ۲ مورد از مهم ترین آن ها شامل آنزیم کاسپاز و ژن های خانواده BCL<sub>2</sub> می باشد. ۲ گروه اصلی از این خانواده، پروتئین های BCL<sub>2</sub> و Bax می باشند. BCL<sub>2</sub> باعث مهار آپوپتوز می شود، در حالی که Bax موجب القاء آن می شود (۲۰، ۲۱). مطالعات نشانگر آن است که افزایش بیان رسپتور HER2، آپوپتوز را مهار می کند. همچنین رونویسی ژن را افزایش داده و از طریق مسیرهای MAPK می تواند باعث فعال شدن میتوز شود (۱۴). کمبود یا نقص آپوپتوتیک، اتفاق معمول در سرطان زایی و دلیل مقاومت دارو است. لذا جالب است راه هایی جستجو شود که بتواند پروسه آپوپتوز را در شیمی درمانی تسهیل کند.

ملاتونین در بدن ساخته می شود و دامنه تأثیر وسیع داشته که مهم ترین آن ها شامل ویژگی انکوآستاتیک آن از طریق القاء آپوپتوز، مهار فاکتورهای رشد اپیدرمی در سلول های سرطانی، تحریک سیستم ایمنی برای تخریب سلول های سرطانی و مهار آنژیوژن است. همچنین خاصیت آنتی تلومرازی آن در رده سلولی سرطان سینه به صورت *in vivo* و *in vitro* گزارش شده است. سرطان پستان یکی از سرطان های ناشی از تأثیر هورمون استروژن است، ملاتونین دارای ویژگی

مختلف از جمله اصطلاح نامه پزشکی Mesh شناسایی و در نهایت با استفاده از عملگرهای مناسب، فرمول مورد نظر تدوین شد. به منظور بازیابی مقالات پژوهش، جستجوها به طور مداوم برای دستیابی به آخرین پژوهش های انجام شده تا مارچ ۲۰۱۴ صورت گرفت. نتایج به دست آمده از نظر میزان ربط و شاخص های کیفی نظیر تعداد نمونه، وجود گروه کنترل، طراحی مناسب تحقیق و غیره توسط تیمی متشکل از متخصصان مورد غربالگری قرار گرفت. بر این اساس، ۴۸۰ مقاله به دست آمد که مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت ۵۵ مقاله به عنوان مقالات حائز شرایط که دارای میزان ارتباط بالایی با موضوع مورد نظر بود، انتخاب و مرور بر اساس آن ها انجام شد.

### یافته ها

نتایج مرور مقالات مرتبط با ملاتونین و عملکرد آن در سرطان پستان در حوزه های مختلف در جدول ۱ ارائه شده است.

مسدود کردن تأثیر استروژن در سلول های سرطانی است و به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل کرده و التهاب را کاهش می دهد (التهاب، خود موجب بقاء سلول های سرطانی است)، ملاتونین همچنین رادیکال های آزاد را از میان برده، لذا تخریب سلول های نرمال و موتاسیون های ژنی بعدی به واسطه آن محافظت می شود (۲۲). مطالعه حاضر با هدف شناسایی عملکرد مولکولی ضد سرطانی ملاتونین برای کاربرد بیشتر آن انجام شد.

### روش کار

به منظور بازیابی مقالات مورد بررسی، جستجو در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus و پایگاه های معتبر داخلی نظیر نمایه نامه استنادی جهان اسلام، ایران مدکس، پایگاه اطلاعات علمی و غیره صورت گرفت. به منظور تنظیم فرمول جستجو با در نظر گرفتن حداکثر جامعیت، در گام اول کلید واژه های اصلی شامل ملاتونین، سرطان پستان، اپوپتوز، تکثیر سلولی، تلومراز، ریتم شبانه روزی مشخص شد، سپس اصطلاحات معادل به کمک منابع

جدول ۱- وضعیت تعداد مقالات مطالعه شده ملاتونین از نظر موضوعی

موضوع	اپیدمیولوژی و کنترل سرطان پستان	بیولوژی ملکولی سرطان پستان (مکانیزم اثر)	ملاتونین و سیرکادین و ژن های مطرح	ملاتونین و بیومارکرها	ملاتونین و انژیوژنز	ملاتونین و اپوپتوز	ملاتونین و تلومراز
تعداد	۱۰	۱۵	۷	۶	۲	۲	۲
موضوع	نقش آنتی اکسیدانی ملاتونین	مهار رادیکال آزاد توسط ملاتونین	توقف چرخه سلولی توسط ملاتونین	تحریک سیستم ایمنی توسط ملاتونین	ملاتونین و رده های سلولی سرطان پستان	ملاتونین و کاهش خطر مرگ و افزایش بقا	ملاتونین و امواج الکترومغناطیس
تعداد	۳	۳	۴	۳	۲	۳	۲

مطالعات در مورد ملاتونین نشان می دهد که ملاتونین (N-acetyl-5-methoxy triptamine) به عنوان یک هورمون طبیعی در بدن، از غدد پینه آل (اپی فیز) ترشح می شود. ملاتونین در پلاسما به پروتئین هایی مانند آلبومین و آلفا اسیدگلیکوپروتئین متصل شده و وارد تمام سلول ها در بافت ها می شود. برخی فعالیت ها در بدن بطور ریتمیک اجرا میشود مثل خواب و بیداری ملاتونین در تنظیم ریتم روزانه و فصلی بدن دخالت دارد. گزارش شده است که ملاتونین در غلظت

جمع بندی مقالات از نظر نوع مقاله مورد مطالعه به شرح زیر می باشد:  
 ۲ مقاله متاآنالیز، ۲ مقاله مروری، ۱۰ مقاله مورد شاهدهی، ۴ مقاله گذشته نگر و ۱ مقاله کلینیکال ترایال و سایر مقالات از نوع تجربی آزمایشگاهی بود. در این مطالعه مروری، تعداد مقالات استفاده شده از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ درباره ملاتونین و سرطان پستان، جمعاً ۵۵ مقاله بود.

فیزیولوژیک بر روی گیرنده استروژن رده های سلولی سرطانی تأثیر داشته، در حالی که بر روی گیرنده های استروژن رده سلول های غیر سرطانی بی تأثیر است (۲۳).

در سال ۲۰۰۵ محققین با بررسی متآنالیز بر روی ۱۰ مورد کلینیکال تریال تصادفی در مورد نقش ملاتونین در درمان تومورهای جامد که شامل ۶۴۳ بیمار با سرطان های مختلف ریه، مغز، پوست، کلیه و پستان بودند به این نتیجه رسیدند که ملاتونین، خطر مرگ را در سال اول تا ۳۴٪ کاهش داده است (۲۴).

از طرفی ملاتونین سیستم ایمنی را تحریک کرده و محصولات اینترلوکین را افزایش می دهد که این محصولات در تنظیم پاسخ های ایمنی دخالت می کند (۲۲). فعالیت ملاتونین به عنوان یک تومور مارکر مطرح است، لذا هدفی برای شیمی درمانی در سرطان می باشد (۲۲). ملاتونین باعث کاهش تقسیم سلولی در رده های سلولی مختلف می شود. توقف چرخه سلولی و آپوپتوز و مسیرهای پیام رسانی MAPK (پروتئین کیناز فعال کننده میتوز) را تحت تأثیر قرار می دهد. ملاتونین در غلظت های ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ میکرومول، باعث کاهش وابسته به دوز و زمان در سلول های سرطانی می شود. به علاوه ملاتونین با افزایش کاسپاز ۳، باعث القاء آپوپتوز می شود و تأثیرات پیش آپوپتوزی ملاتونین مربوط به آزاد شدن سیتوکروم C سیتوپلاسمی و افزایش فعالیت کاسپاز ۹ و افزایش عملکرد در Bax می باشد. مهار رشد توسط ملاتونین، درصد سلول ها را در فازهای G<sub>0</sub>، G<sub>1</sub>، G<sub>2</sub> و M کاهش می دهد که نشانگر توقف چرخه سلولی در فاز G<sub>2</sub>/M است. تقسیم سلولی کاهش یافته و کاهش چرخه سلولی با افزایش معنی دار در بیان پروتئین های P53 و P21 همراه می شود (۲۵). مشخص شده است که ملاتونین به تنهایی موجب مهار تقسیم در سلول های رده MCF7 که دارای گیرنده های استروژن می باشند (+ER) می شود. تحقیقات نشان داده است که ملاتونین و اسیدرتینوئیک الترانس، نه فقط باعث مهار تقسیم سلولی شده؛ بلکه موجب القاء آپوپتوز در رده MCF7 می شود. گزارشات نشان داده اند که درمان سلول های MCF7 با ملاتونین، موجب کاهش سطوح

پروتئین مهار کننده مرگ سلولی (BCI2) می شود و سپس پروموتورهای مرگ Bax و Bak افزایش می یابد. در عین حال تغییری در ژن مهار کننده تومور P53 مشاهده نشده است. درمان با ملاتونین و رتینوئیک اسید، باعث القاء آپوپتوز با تغییر در پروتئین های خانواده BCI2 می شود (۲۶). مطالعات آزمایشگاهی سرطان پستان بر روی رده های مختلف BT-20، SK-BR-3، MDA-MB-231، MCF7 صورت می گیرد که از تومورهای سرطان پستان منشأ می گیرند (۲۷). رده سلولی MDA-MB-231 سرطان پستان که از نظر گیرنده استروژن منفی هستند، به ملاتونین و تأثیر مهاری آن بر رشد سلول ها مقاوم بوده و پاسخ نداده است. در سال ۲۰۱۳ تأثیر ملاتونین در تکثیر رده سلول های ER منفی شامل MDA-MB-231 و SK-BR-3 مجدداً بررسی و مشخص شد که ملاتونین به طور معنی داری باعث مهار تکثیر سلول های SK-BR-3 شده، در حالی که بر روی سلول های MDA-MB-231 و BT-20 تأثیر معنی داری نداشته است. گیرنده ملاتونین، یک پروتئین متصل به G protein است که به ملاتونین متصل می شود، سه نوع مختلف از این گیرنده شناخته شده است: MT1، MT2 و MT3. دو نوع اول در انسان و سومی در پرندگان و دوزیستان مشاهده شده است. گیرنده مشترک MT1 و G protein در هر سه رده سلولی بیان می شود، بنابراین با توجه به وجود این گیرنده و بیان آن در سلول های رده MDA-MB-231، احتمال دارد نتایج مطالعات آینده نشان دهند که مقاوم بودن سلول های رده MDA-MB-231 به ملاتونین نابجا باشد (۲۷).

در مطالعه لئوناردی و همکاران (۲۰۱۲) ارتباط بین خطر ابتلاء به سرطان پستان و قطع ریتم سیرکادین بررسی شد. قرار گرفتن در معرض کار شیفت شبانه به عنوان یکی از عوامل خطر معنادار در ایجاد سرطان پستان در کشورهای صنعتی شناخته شد که طی ۱۵ سال اخیر توسط محققین به اثبات رسیده است. ۸ مورد مطالعه موردی شاهدهی و ۴ مورد مطالعه گذشته نگر اپیدمیولوژی در مورد سرطان پستان اخیراً صورت گرفته است که در ۸ مورد از ۱۲ مطالعه، ارتباط معنی

عنوان از بین برنده رادیکال های آزاد و ضد تکثیر میتوزی و همچنین عامل آپوپتوز بود. در این مطالعه، بیان رسپتور MT2 ملاتونین در نمونه سلول های سرطانی آدنوکارسینومای معده ۳۰ بیمار تعیین و با افراد نرمال مقایسه شد که نشان دهنده افزایش معنی دار بیان ژن MT2 در سرطان و بافت های اطراف تومور در مقایسه با نرمال بود (۳۳). در مطالعه مورد شاهی ۲۰۱۴ وانگ بین سال های ۲۰۰۹-۱۹۷۷، به بررسی وجود ارتباط بین ملاتونین و سرطان پستان پرداخته شد. بدین منظور سطح غلظت ملاتونین در ۲۵۱ بیمار سرطان پستان با ۷۲۷ مورد کنترل مقایسه شد و ارتباط معنی داری بین سطح ملاتونین در اولین ادرار صبحگاهی با سرطان پستان مشاهده نشد (رفرنس ۳۴). در عین حال در یک مطالعه متآنالیز با داده های منتشر شده از ۵ مطالعه آینده نگر شامل ۱۱۱۳ نمونه، سطح بالای ملاتونین با خطر پایین سرطان پستان همراه بود. به طور کلی مجموع داده های پیشنهاد شده در متآنالیز، یک ارتباط معکوس نسبتاً کم بین سطح ملاتونین و سرطان پستان پیشنهاد می کند (۳۴). مهار رگ زایی، یک عامل مهم در جلوگیری از پیشرفت سرطان است. برای بررسی نقش ملاتونین در مهار رگ زایی، مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ بر روی موش های سوری انجام شد. سلول های رده MDA-MB-231 که triple negative (فاقد گیرنده های ER، PR، Her2) هستند به موش پیوند زده شد و تومور پستان تولید شد و در موش هایی که با ملاتونین به مدت ۲۱ روز درمان شده بودند، اندازه تومور کوچک و رگ زایی کاهش یافت. همچنین بقاء سلول ها کم شد و بیان رسپتورهای فاکتور رشد اندوتلیال رگی نیز کاهش یافت (۳۵). در مطالعه براسی و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی پرستاران شب کار و روز کار به منظور مقایسه بیان ژن های مطرح در سیر کادین انجام شد، بیان ژن های PER1، NPAS2، CLOCK، BMAL1 و PER2 در پرستاران روزکار به طور معنی داری افزایش داشت و بیان کمتر در ژن های CRY2، CRY1 و PER3 مشاهده شد (۳۶). روندهای فیزیولوژیکی مانند سیکل خواب و بیداری، متابولیسم و ترشح هورمون توسط ریتم سیرکادین در

داری بین خطر ابتلاء به سرطان پستان و قطع ریتم سیرکادین نشان داده شد. بر اساس مطالعات آژانس بین المللی تحقیقات سرطان<sup>۱</sup> (IARC) مشخص شد که تغییر در سیستم سیرکادین و کاهش تولید ملاتونین در طی کار شبانه، فرضیه دلیل ارتباط بین شیفت کار و سرطان پستان می باشد (۲۸). کارگران شب کار، قطع سیکل خواب و بیداری را تجربه می کنند و نور در شب نیز احتمالاً خطر ابتلاء به سرطان پستان را افزایش می دهد که از طریق مهار ترشح ملاتونین شبانه می باشد که منجر به سطوح بالای سیرکولاسیون استروژن می شود. کار شبانه همچنین باعث بی نظمی در ژن های ساعت می شود که در سرطان پستان تغییر می کند (۲۹).

ملاتونین بر استرس اکسیداتیو ناشی از تابش های الکترومغناطیس و مسیرهای مولکولی پیام رسانی کلسیم در سرطان پستان مؤثر است. در معرض قرار گرفتن با امواج الکترومغناطیس ممکن است خطر ابتلاء به سرطان پستان را افزایش دهد و این موضوع توسط استرس اکسیداتیو و مهار تولید ملاتونین در بدن ایجاد می شود (۳۰). ملاتونین ممکن است از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو بالا و جریان ورودی کلسیم در رده های سلولی سرطانی، باعث تعدیل سرطان پستان شود (۳۰). مطالعه کوهورت موردی شاهی لی و همکاران (۲۰۱۳) در چین طی پیگیری ۱۰ ساله که بر روی زنان کارگر شاغل در یک نساجی صورت گرفت، نشان داد که در معرض قرار گرفتن با میدان های مغناطیس به دلیل شرایط شغلی، خطر ابتلاء به سرطان پستان را افزایش نمی دهد (۳۱).

در سال ۲۰۱۳ تأثیر ملاتونین بر روی شکست رشته DNA بررسی و مشخص شد که ملاتونین باعث افزایش ظرفیت ترمیم DNA از طریق تأثیر بر ژن های کلیدی مطرح در مسیرهای مسئول تخریب DNA می شود (۳۲). ملاتونین و نقش انکوآستاتیک آن در بدخیمی ها از جمله سرطان پستان و کولون اثبات شده است. مطالعه نصرآبادی و همکاران (۲۰۱۳) نشان دهنده نقش حفاظتی ملاتونین در لوله گوارش به

<sup>1</sup> International Agency for Research on Cancer

۲۴ ساعت به طور دوره ای تنظیم می شود. این همزمانی سیرکادین با پرتو نور به نوعی کنترل شده و باعث کاهش ترشح ملاتونین می شود. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۳ نشان داده شد که ساعت سیرکادین با هسته سوپراکایاسماتیک کنترل می شود، تنظیم کننده اصلی در درون همه سلول های بدن وجود دارد و حداقل با ۱۲ ژن شناخته می شود که شامل فاکتورهای رونویسی Clock, BMal1 و Npas2 می باشد که فعالیت رونویسی ژن های Per1 و Per2 و همچنین ژن های کریپتوکروم مانند cry1 و cry2 را فعال می کند. ژن های مطرح در سیکل سلولی شامل Weel, C-Myc, Cyclin D و p21 تحت تأثیر ساعت مولکولی سیرکادین می باشند، لذا ریتم ساعت سیرکادین و سرطان از نظر مولکولی بهم پیوسته هستند، به عنوان مثال غیر فعال شدن Per2 منجر به بیان زیاد C-Myc و افزایش بروز تومور می شود. موش هایی که به دنبال موتاسیون ریتم سیرکادین ندارند، رشد سریع تر در تومورها را نشان می دهند (۳۷). در مطالعه ای که اخیراً به منظور بررسی تأثیرات عوامل ضد سرطان بیولوژیک مانند ملاتونین، سوماتوستاتین، رتینوئید، ویتامین D3 و مهار کننده های پرولاکتین بر روی زنان مبتلا به سرطان پستان به طور جداگانه انجام شد، نشانگر این بود که استفاده از این عوامل در ۷۵٪ بیماران سودمندی کلینیکی داشت و میزان بقاء ۲ ساله در بیماران متاستاتیک ۷۱٪ گزارش شد (۳۸). در مطالعه مورد شاهدهی قادری و همکاران (۲۰۱۴) وجود رابطه بین سطح ملاتونین ادرار و سرطان پوست در ۷۰ بیمار سرطان پوست (۵۵ بیمار بازال کارسینوما و ۱۵ بیمار اسکواموسل کارسینوما) و ۷۰ فرد سالم بررسی شد و نتایج نشان داد که میانگین سطح ملاتونین ادرار در گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر از گروه بیمار بود و به نظر می رسد سطح کم ملاتونین در ادرار، باعث تمایل به طرف سرطان پوست می شود (۳۹). در سال ۲۰۱۲ به مرور سیستماتیک تأثیرات ملاتونین در ارتباط با شیمی درمانی، رادیوتراپی، مراقبت های حمایتی و تسکینی، یک سال بقاء بیماران و سمیت ناشی از شیمی درمانی پرداخته شد. جستجو در ۷ پایگاه اطلاعاتی نشان داد که

ملاتونین همراه با شیمی درمانی توانست با فاصله اطمینان ۹۵٪، مرگ و میر یک ساله را کاهش دهد. ملاتونین همچنین به طور معنی داری باعث کاهش سستی، لکوپنی، تهوع، افت فشار خون و ترومبوسایتوپنی شد، لذا به عنوان داروی کمکی در درمان سرطان پیشنهاد می شود (۴۰). ملاتونین اعمال چندگانه وابسته به گیرنده و مستقل از گیرنده دارد. برای ملاتونین سدی شبیه به سد خونی مغزی وجود ندارد، ملاتونین علاوه بر اپی فیز، در بافت های مختلف دیگر نیز ساخته می شود، قابلیت آن در خنثی کردن رادیکال های آزاد باعث کاهش کاتاراکت می شود، کاهش استرس های اکسیداتیو، بهبود پرکاری تیروئید و کاهش سمیت شوک سپتیک قابل ذکرند (۴۱). گزارشات نشان داده اند که ویژگی آنتی اکسیدانی قوی ملاتونین بیشتر از ویتامین E می باشد، همچنین ملاتونین دارای پتانسیل افزایش توانمندی و کاهش اثرات مضر ناشی از شیمی درمانی می باشد؛ به طوری که به عنوان داروی کمکی می تواند کاربرد داشته باشد (۴۲). سطح ملاتونین پلازما در افراد جوان ۵۴ تا ۷۵ پیکوگرم در میلی لیتر است در حالی که در افراد مسن بین ۱۸ تا ۴۰ پیکوگرم در میلی لیتر ترشح می شود (۴۲). نیمه عمر ملاتونین درون زاد در سرم ۳۰ تا ۶۰ دقیقه و ملاتونین برون زاد نیمه عمر کمتر از ۱۲ تا ۴۸ دقیقه دارد (۴۳).

خاصیت مهاری ملاتونین بر تکثیر سلولی توسط مکانیزم های ذکر شده اتفاق می افتد: ملاتونین قابلیت تغییر کلسیم و کالمودولین را دارد که در فازهای S و M چرخه سلولی و بیان ژن مرتبط با چرخه سلولی وارد می شوند و همچنین در ورود مجدد سلول های خاموش از فاز صفر به چرخه سلولی نقش دارند. ملاتونین با کاهش کالمودولین منجر به مهار تکثیر می شود (۴۴). ویژگی آنتی اکسیدانی ملاتونین با جمع کردن گونه های فعال اکسیژن (ROS<sup>۱</sup>) عملی می شود. ملاتونین محرک آنزیم های آنتی اکسیدان مانند گلوکاتیون است که تخریب DNA را کاهش می دهد (۴۴). مطالعات ملاتونین در رده های سلولی، مدل های

<sup>1</sup> Reactive oxygen species

زنان، سطح ملاتونین ادرار و خطر سرطان پستان بعد از یائسگی بررسی شد، بدین منظور سطح ملاتونین ادرار صبحگاهی در ۲۵۸ زن یائسه مبتلا و ۵۱۵ مورد کنترل مقایسه و برای محاسبه و تخمین نسبت شانس (OR)، از رگرسیون لوجستیک استفاده شد. مدارکی دال بر اینکه سطح بالای ملاتونین با خطر ابتلاء به سرطان پستان بعد از یائسگی، به طور معکوس همراه شده باشد، مشاهده نشد (۵۴). در بررسی اپیدمیولوژیکی که در سال ۲۰۱۳ در آمریکا در مورد کار شبانه و خطر ابتلاء به سرطان انجام شد، مشخص شد اختلال در ریتم سیرکادین انسان، نشانگر خطر ابتلاء به سرطان به خصوص سرطان پستان در زنان می باشد. تکرار تخریب سیستم سیرکادین به دلیل وجود نور در شب، باعث مهار ترشح هورمون ملاتونین می شود و اختلال در خواب شبانه، موجب تخریب سیستم ایمنی و تولید گونه های اکسیژن فعال پیش التهابی خواهد شد (۵۵). ملاتونین موجب مهار روند متاستاز در سلول های سرطان پستان از طریق مسیره های MAPK می شود. پروتئین کیناز فعال کننده میتوزن یکی از مسیره های پیام رسانی مورد استفاده رسپتور HER2 می باشد. افزایش بیان HER2 با فعال کردن مسیره MAPK منجر به متاستاز سلول سرطانی می شود. در سال ۲۰۱۰ تحقیقات نشان داد که رده سلولی Mcf7/HER2 که به عنوان مدل تهاجمی سرطان پستان در موش ایجاد شده است، تحت تأثیر ملاتونین به طور معنی داری باعث مهار قابلیت تهاجم در رده سلول های Mcf7/HER2 شد. عمل ضد تهاجمی ملاتونین بر متاستاز سرطان پستان از طریق کاهش عملکرد سیگنالینگ P83 صورت می گیرد که توسط مسیره MAPK p38 واسطه گری می شود (۱۴).

### بحث

در این مرور هدفمند دامنه عملکرد وسیع ملاتونین در سرطان پستان با استفاده از مقالات منتشر شده طی دو دهه اخیر از نظر موضوعی و در ارتباط با مکانیزم های مختلف مطرح در سرطان پستان، جمع بندی شد. اگرچه تأثیر ملاتونین در زمینه ایجاد تغییرات سلولی از سال های دور مطرح بوده است، ولی وجود شیب تند در

حیوانی در سرطان های پستان، پروستات، ملانوما، ریه، کولون، گلابوما و تومورهای مغز انجام شده است. تفاوت در نتایج به دلیل تفاوت در شرایط اجرا مانند دوز دارو، زمان تأثیر، طول درمان بوده و درمان با ملاتونین عوارض جانبی نشان نداده است (۴۵)، مکانیزم های پیشنهادی در تأثیر ملاتونین در سرطان پستان شامل: ۱- احتمال کاهش تنظیم هورمون های مطرح در محور تولید مثل، ۲- عملکرد آن به عنوان آنتی استروژن و ۳- کاهش گیرنده های استروژن می باشد (۴۶). در مطالعه لیسونی و همکاران (۱۹۹۵)، به ۱۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک که به تاموکسیفن به تنهایی پاسخ نمی دادند، روزانه ۲۰ میلی گرم ملاتونین همراه با تاموکسیفن داده شد و پاسخ بیماران در ۲۸٪ موارد مثبت بود (۴۷). ملاتونین باعث افزایش حساسیت ضد استروژنی تاموکسیفن با مکانیزم ناشناخته می شود (۴۸). عوامل شیمی درمانی باعث القاء تخریب DNA می شود و ملاتونین مسیره های ویژه، به طور مثال فعالیت میتوزن را مهار می سازد (۴۴). درمان با ملاتونین در بیماران با سرطان پیشرفته و شرایط ضعیف بالینی، باعث افزایش توانایی شیمی درمانی و کاهش سمیت آن می شود (۴۹). در یک مطالعه کلینیکال تراپال که بر روی ۳۵ بیمار انجام شد، پیک غلظت ملاتونین در سرم بیماران سرطانی در مقایسه با گروه کنترل مشابه سنی آن ها ۴۸٪ کمتر بود. با افزایش اندازه تومور در مراحل ۱ و ۲ و ۳، کاهش پیک ملاتونین به ترتیب ۲۷٪، ۵۳٪ و ۷۳٪ تعیین شد (۵۰). ملاتونین باعث افزایش سلول های کشنده طبیعی مربوط به سیستم ایمنی، لنفوسیت های T و B، گرانولوسیت ها و مونوسیت ها در مغز استخوان می شود (۵۱). ملاتونین عملکرد اندوکراین، اتوکراین و پاراکراین داشته که اغلب وابسته به رسپتور است (۵۲). درمان با ملاتونین به تنهایی و یا در ترکیب با اینترلوکین ۲ در کنار درمان های کیمورادیوتراپی یا مراقبت های تسکینی در بیماران سرطانی با تومورهای پیشرفته مؤثر بوده است (۵۳).

نتایج برگرفته از بیشتر مطالعات آینده نگر، نشانگر ارتباط بین سطح ملاتونین ادرار و سرطان پستان بعد از یائسگی می باشد. اما در یک مطالعه کوهورت بر روی



روند انتشارات مرتبط با ملاتونین و سرطان پستان در سال های اخیر حاکی از اهمیت آن در کنترل و درمان سرطان پستان می باشد. به خصوص روشن شدن مکانیزم های مطرح در تأثیر ملاتونین و شناسایی سودمندی و سلامت آن، ضرورت کاربرد آن را در کلینیک پر رنگ تر می سازد. امروزه درمان های مولکولی مطرح در سرطان پستان عمدتاً بر اساس مهار تلومراز و القاء آپوپتوز و همچنین مهار چرخه سلولی می باشند. از عوامل مؤثر در این زمینه، ملاتونین می باشد که دامنه عملکرد وسیع شامل القاء آپوپتوز، مهار فاکتورهای رشد اپیدرمی در سلول های سرطانی، تحریک سیستم ایمنی برای تخریب سلول های سرطانی ترمیم DNA تخریب شده، تنظیم ریتم روزانه و فصلی و مهار آنژیوژنز را دارا می باشد (۲۲، ۲۵، ۲۶، ۳۲، ۳۳، ۳۵). همچنین خاصیت آنتی تلومرازی آن در سرطان پستان به صورت آزمایشگاهی بر روی رده های سلول های سرطانی و حیوانات گزارش شده است (۲۲). مطالعات نشان داده اند که افزایش بیان در شاخص های تکثیر مانند Ki67 و آنتی ژن هسته ای تکثیر سلول، افزایش بیان گیرنده ER و PR، افزایش زیاد در بیان HER2، Cmyc تجمع پروتئین هسته ای P53، ظهور Bcl2 و تغییر در پروتئین های آنژیوژنز مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، می توانند در تصمیم گیری های درمانی مؤثر باشند. بیومارکرهایی مانند گیرنده های استروئیدی، P53 و HER2 نقش کلیدی در ارزیابی سیر بالینی، پیش آگهی و تعیین نوع درمان سرطان پستان دارند (۱۴، ۲۳، ۲۷). تأثیر ملاتونین بر رده های سلولی مختلف سرطان پستان که دارای انواع گیرنده های ER+ و HER2+ و همچنین نوع تریپل نکاتیو هستند، نشانگر اهمیت و مفید بودن آن در درمان سرطان پستان می باشد (۳۵). بیماران با سرطان پستان، کاهش سطح ملاتونین در خون را نشان می دهند. کاهش ملاتونین باعث افزایش سطح استروژن می شود و افزایش در سلول های بنیادی اپی تلیال پستان، متعاقباً باعث افزایش خطر برای تغییرات بدخیمی می شود (۴۶). اگرچه در تعداد محدودی از مقالات، وجود ارتباط بین سطح ملاتونین و خطر افزایش سرطان پستان مشاهده نشد، در عین حال در

مطالعات متآنالیز به وجود ارتباط معکوس بین سطح ملاتونین و سرطان پستان اشاره شده است (۳۴). به نظر می رسد اختلافات مشاهده شده در برخی نتایج و شواهد ناسازگار، به دلیل تأثیر عوامل جمعیتی و یا تفاوت در انجام مطالعات باشد (۴۵). بر اساس اکثر مطالعات، نقش ملاتونین به عنوان یک عامل انکواستاتیک و انکوسیتوتوکسیک به خوبی شناخته شده است (۳۳). مطالعات آینده نگر که به ارزیابی شیوع خطر سرطان پستان می پردازد، نقش کمبود ملاتونین را به عنوان یک عامل خطر از طریق اندازه گیری سطح ملاتونین ادرار نشان داده اند، اگرچه برخی مطالعات، نشان دهنده این ارتباط نمی باشد (۵۴). روشن نیست کمبود سطح ملاتونین ادرار در بیماران مبتلا به سرطان پستان به دلیل تولید کم هورمون و یا استفاده بیشتر از هورمون می باشد (۵۰). ولی به نظر می رسد وجود این ارتباط از نیاز به استفاده از ملاتونین خوراکی در بیماران حمایت می کند. ویژگی آنتی اکسیدانی ملاتونین با جمع کردن گونه های فعال اکسیژن (ROS) عملی می شود. همچنین ملاتونین، محرک آنزیم های آنتی اکسیدان مانند گلوکاتیون می باشد که تخریب DNA را کاهش می دهد (۴۴). عملکرد ملاتونین به عنوان آنتی اکسیدان، آنتی استروژنیک، ضد التهاب، تغییر دهنده سیستم ایمنی و مهار کننده تکثیر سلولی، منجر به باور کاربرد ملاتونین به عنوان یک عامل مکمل در درمان سرطان پستان تلقی می شود (۴۰، ۴۲، ۵۳، ۵۴). این موضوع همراه با سایر سودمندی ها در بیماران سرطانی از جمله سرطان پستان، آن را به عنوان یک کاندید مناسب برای بیماران سرطان پستان به خصوص در مراحل پیشرفته معرفی می کند. از طرفی ملاتونین سیستم ایمنی را تحریک می کند و محصولات اینترلوکین را افزایش می دهد که در تنظیم پاسخ های ایمنی دخالت می کند (۴۰، ۴۱، ۴۴، ۵۱، ۵۳، ۵۵). کاهش تولید ملاتونین در پیری (۴۲)، موجب توقف سیستم ایمنی شده که بیماری های نئوپلازی را توسعه می دهد. درمان با ملاتونین به تنهایی و یا در ترکیب با اینترلوکین ۲ در کنار درمان های کیمورادیوتراپی یا مراقبت های

ملاتونین در کلینیک بتواند بیشتر و بهتر روشنگر این راه باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل مرور هدفمند مطالعات انجام شده مرتبط با پایان نامه PhD مصوب مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد که با حمایت مالی مرکز انجام شد. بدین وسیله از همکاری و مساعدت مرکز تحقیقات سرطان در انجام این مطالعه و همچنین از همکاری صمیمانه سرکار خانم اعظم شاهدهاگی در بازبایی مقالات تشکر و قدردانی می شود.

تسکینی در بیماران سرطانی با تومورهای پیشرفته می تواند مؤثر و جبران کننده باشد (۵۳). ویژگی آنتی اکسیدانی قوی ملاتونین بیشتر از ویتامین E می باشد، همچنین ملاتونین دارای پتانسیل افزایش توانمندی و کاهش اثرات مضر ناشی از شیمی درمانی می باشد؛ به طوری که به عنوان داروی کمکی کاربرد دارد (۴۲).

### نتیجه گیری

ویژگی های مفید ذکر شده و سلامت بودن ملاتونین در درمان سرطان و نیاز به بهبود روش های درمانی، انگیزه بررسی بیشتر به کارگیری آن را به خصوص به صورت مکمل در درمان سرطان پستان ایجاد می کند و امیدوار است تحقیقات کاربردی آینده در مورد استفاده

### منابع

- Movahedi M, Haghghat S, Khayamzadeh M, Moradi A, Ghanbari-Motlagh A, Mirzaei H, et al. Survival rate of breast cancer based on geographical variation in Iran, a national study. *Iran Red Crescent Med J* 2012 Dec;14(12):798-804.
- Available at: [www.pezeshk.us/?p=23319](http://www.pezeshk.us/?p=23319).
- Ramezani HR, Setayeshi S, Akbari ME. A novel scheme for optimal control of a nonlinear delay differential equations model to determine effective and optimal administrating chemotherapy agents in breast cancer. *Iran J Cancer Preven* 2012;4(4):154-62.
- Akbari ME, Khayamzadeh M, Khoshnevis S, Nafisi N, Akbari A. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. *Iran J Cancer Preven* 2008 Apr;1(2):53-6.
- Akbari ME, Mozaffar M, Heidari A, Zirakzadeh H, Akbari A, Akbari M, et al. Recurrence and survival effect in breast conserving surgery: what are the predictive and/or prognostic factors? *Iran J Cancer Preven* 2011;4(2):49-54.
- Safaei A, Rezaei-Tavirani M, Sobhi S, Akbari ME. Breast cancer biomarker discovery: proteomics and genomics approaches. *Iran J Cancer Preven* 2013 Winter;6(Suppl):45-53.
- Khoshnevis N, Shahid Sales S, Alizadeh M, Mirsadraei M, Akbari ME. [Nutritional assessment of cancer patients by PG-SGA questionnaire in Cancer Research Center (CRC) of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, 2010] [Article in Persian]. 2012;36(3):132-8.
- Haghghat S, Akbari ME, Ghaffari S, Yavari P. Standardized breast cancer mortality rate compared to the general female population of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(11):5525-8.
- Nafissi N, Saghafinia M, Motamedi MH, Akbari ME. A survey of breast cancer knowledge and attitude in Iranian women. *J Cancer Res Ther* 2012 Jan-Mar;8(1):46-9.
- Mohammadzade J, Amirassouli H, Akbari ME, Javanmard B, Kazerouni F, Namaki S, et al. Comparative study of serum levels of Granzyme H & Estrogen in patients suffering from breast cancer. *J Paramed Sci* 2013 Winter;4(Sppl):26-8.
- Safaei Keshtgar MR, Stin R. Breast cancer. *Tehran: Vajeh No*;2010.
- Noori-Dalooi MR, Shahriar Hesami S. [Telomerase and it's inhibition in cancer: a review article] [Article in Persian]. *Tehran Univ Med J* 2009 Dec;67(9):599-607.
- Weinberg RA. *The biology of cancer*. New York:Garland Science;2007.
- Mao L, Yuan L, Slakey LM, Jones FE, Burow ME, Hill SM. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R107.
- Keshavarzi F, Javadi GR, Nafissi N, Akbari ME, Yassaee VR, Sharafi Farzad M, et al. [BRCA1 and BRCA2 genetic testing in breast and/or ovarian cancer families in Iran] [Article in Persian]. *Cell J (Yakhteh)* 2010;12(3):329-40.
- Keshavarzi F, Javadi GR, Nafissi N, Majidzadeh K, Yassaee VR, Bagherian H, et al. [Identification in BRCA1 and BRCA2 mutation in a number of Iranian patients with early onset breast cancer or family history of breast cancer risk] [Article in Persian]. *Iran J Breast Dis* 2009;2(2):14-26.

17. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer* 2011;11(1):486.
18. Mittal A, Pate MS, Wylie RC, Tollefsbol TO, Katiyar SK. EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells, leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis. *Int J Oncol* 2004 Mar;24(3):703-10.
19. Reed JC. Apoptosis-based therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2002 Feb;1(2):111-21.
20. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nat Med* 1997 Jun;3(6):614-20.
21. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998 Aug 28;281(5381):1305-8.
22. Leon-Blanco MM, Guerrero JM, Reiter RJ, Calvo JR, Pozo D. Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro. *J Pineal Res* 2003 Oct;35(3):204-11.
23. Hill SM, Spriggs LL, Simon MA, Muraoka H, Blask DE. The growth inhibitory action of melatonin on human breast cancer cells is linked to the estrogen response system. *Cancer Lett* 1992 Jul 10;64(3):249-56.
24. Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res* 2005 Nov;39(4):360-6.
25. Martín-Renedo J, Mauriz JL, Jorquera F, Ruiz-Andrés O, González P, González-Gallego J. Melatonin induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocarcinoma HepG2 cell line. *J Pineal Res* 2008 Nov;45(4):532-40.
26. Eck-Enriquez K, Kiefer TL, Spriggs LL, Hill SM. Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Jun;61(3):229-39.
27. Mao L, Yuan L, Xiang S, Zeringue SB, Dauchy RT, Blask DE, et al. Molecular deficiency (ies) in MT1 melatonin signaling pathway underlies the melatonin-unresponsive phenotype in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *J Pineal Res* 2014 Apr;56(3):246-53.
28. Leonardi GC, Rapisarda V, Marconi A, Scalisi A, Catalano F, Proietti L, et al. Correlation of the risk of breast cancer and disruption of the circadian rhythm (Review). *Oncol Rep* 2012 Aug;28(2):418-28.
29. Bracci M, Copertaro A, Manzella N, Staffolani S, Strafella E, Nocchi L, et al. Influence of night-shift and napping at work on urinary melatonin, 17- $\beta$ -estradiol and clock gene expression in premenopausal nurses. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012 Jan-Mar;27(1):267-74.
30. Naziroglu M, Tokat S, Demirci S. Role of melatonin on electromagnetic radiation-induced oxidative stress and Ca<sup>2+</sup> signaling molecular pathways in breast cancer. *J Recept Signal Transduct Res* 2012 Dec;32(6):290-7.
31. Li W, Ray RM, Thomas DB, Yost M, Davis S, Breslow N, et al. Occupational exposure to magnetic fields and breast cancer among women textile workers in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 2013 Oct 1;178(7):1038-45.
32. Liu R, Fu A, Hoffman AE, Zheng T, Zhu Y. Melatonin enhances DNA repair capacity possibly by affecting genes involved in DNA damage responsive pathways. *BMC Cell Biol* 2013 Jan 7;14:1. doi: 10.1186/1471-2121-14-1.
33. Nasrabadi NN, Ataee R, Abediankenari S, Shokrzadeh M, Najafi M, Hoseini SV, et al. Expression of MT2 receptor in patients with gastric adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological features. *J Gastrointest Cancer* 2014 Mar;45(1):54-60.
34. Wang XS, Tipper S, Appleby PN, Allen NE, Key TJ, Travis RC. First-morning urinary melatonin and breast cancer risk in the Guernsey Study. *Am J Epidemiol* 2014 Mar 1;179(5):584-93.
35. Jardim-Perassi BV, Arbab AS, Ferreira LC, Borin TF, Varma NR, Iskander A, et al. Effect of Melatonin on Tumor Growth and Angiogenesis in Xenograft Model of Breast Cancer. *PLoS One* 2014 Jan 9;9(1):e85311.
36. Bracci M, Manzella N, Copertaro A, Staffolani S, Strafella E, Barbaresi M, et al. Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17- $\beta$ -estradiol levels. *Scand J Work Environ Health* 2014 May 1;40(3):295-304.
37. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett* 2014 Jan 1;342(1):9-18.
38. Di Bella G, Mascia F, Ricchi A, Colori B. Evaluation of the safety and efficacy of the first-line treatment with somatostatin combined with melatonin, retinoids, vitamin D3, and low doses of cyclophosphamide in 20 cases of breast cancer: a preliminary report. *Neuro Endocrinol Lett* 2013 Dec 27;34(7):660-8.
39. Ghaderi R, Sehatbakhsh S, Bakhshae M, Sharifzadeh GR. Urinary melatonin levels and skin malignancy. *Iran J Med Sci* 2014 Jan;39(1):64-7.
40. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2012 Dec;11(4):293-303.
41. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Terron M, Flores LJ, Koppisevi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci* 2007;52:11-28.
42. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res* 2006 Oct 15;66(20):9789-93.
43. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005 Feb;9(1):11-24.
44. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular,

- biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002 Feb;2(2):113-32.
45. Martín V, Herrera F, Carrera-Gonzalez P, García-Santos G, Antolín I, Rodríguez-Blanco J, et al. Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin. *Cancer Res* 2006 Jan 15;66(2):1081-8.
  46. Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Fernandez R, Mediavilla MD. Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocr Relat Cancer* 2003 Jun;10(2):153-9.
  47. 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 Apr;71(4):854-6.
  48. Jordan VC, MURPHY CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. *Endocr Rev* 1990 Nov;11(4):578-610.
  49. Lissoni P, Barni S, Mandala 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 Nov;35(12):1688-92.
  50. Kaczor T. An overview of melatonin and breast cancer: exploring melatonin's has unique effects on breast cancer cells. *Nat Med J* 2010;2(2). Available at:  
<http://naturalmedicinejournal.com/journal/2010-02/overview-melatonin-and-breast-cancer>.
  51. Miller SC, Pandi-Perumal SR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJ. The role of melatonin in immuno- enhancement: potential application in cancer. *Int J Exp Pathol* 2006 Apr;87(2):81-7.
  52. Omar SH, Saba N. Melatonin, receptors, mechanism, and uses. *Syst Rev Pharmacy* 2010;1(2):158.
  53. Cutando A, Lopez-Valverde A, Arias-Santiago S, DE Vicente J, DE Diego RG. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res* 2012 Jul;32(7):2747-53.
  54. Sturgeon SR, Doherty A, Reeves KW, Bigelow C, Stanczyk FZ, Ockene JK, et al. Urinary levels of melatonin and risk of postmenopausal breast cancer: women's health initiative observational cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014 Apr;23(4):629-37.
  55. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2013 Aug;17(4):273-84.