

## Potentiel thérapeutique de la mélatonine dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse

### Therapeutic potential of melatonin in cancer treatment

C. Abrial \*, F. Kwiatkowski, R. Chevrier, F. Gachon, H. Curé, P. Chollet

*Bureau de recherche clinique, centre Jean-Perrin and Inserm UMR 484, 58, rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand cedex 1, France*

Reçu le 3 décembre 2004 ; accepté le 7 décembre 2004

Disponible sur internet le 20 janvier 2005

#### Résumé

La mélatonine est une petite molécule lipophile, sécrétée essentiellement dans la glande pinéale. La synthèse de cette hormone suit un rythme circadien avec un pic vers les 2–3 heures du matin. La mélatonine possède de nombreux récepteurs dans l'organisme ce qui lui confère des fonctions multiples telles que la resynchronisation des rythmes biologiques, l'induction du sommeil, la vasorégulation mais aussi l'immunomodulation. De nombreuses expériences réalisées dans ce domaine ont permis de découvrir différentes interactions entre la mélatonine et le système immunitaire, et surtout le lien qui existe entre la mélatonine et la lutte anticancéreuse de l'organisme *via* le système immunitaire. Des essais de phase II chez l'homme rapportent une diminution de la thrombocytopénie, une amélioration du taux de certaines cytokines et une augmentation de la réponse objective chez des patients atteints de cancer. Afin de confirmer et d'approfondir ces résultats, nous nous proposons de réaliser un essai de phase II randomisé mélatonine versus placebo chez des patientes atteintes de cancers du sein métastatiques après deux lignes de traitement.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Melatonin is a small lipophile molecule, essentially secreted by pineal gland. The synthesis of this hormone shows a circadian pattern with a peak around 2–3 hours am. Many melatonin receptors are found in the body, which explains its multiple functions as biological rhythms resynchronisation, sleep induction, vasoregulation and even immunomodulation. Many experiments realised in this field have permit to discover differents interactions between melatonin and the immune system, and especially the link which exists between melatonin and the fight against cancer *via* the immune system. Phase II studies reported a decrease of thrombocytopenia, an increase of some cytokins rate and an increase of objective responses in cancer patients. In order to confirm these results and to lead further research, we propose to realise a phase II randomised study melatonin versus placebo in metastatic breast cancer patients after two lines of treatment.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Cancer du sein métastatique ; Mélatonine ; Rythmes ; Système immunitaire

*Keywords*: Immune System; Melatonin; Metastatic breast cancer; Rhythms

#### 1. Présentation de la mélatonine

La mélatonine (*N*-acétyl-5-méthoxy-tryptamine) est une hormone sécrétée principalement par la glande pinéale ou épi-

physe (mais aussi par la rétine, l'intestin, les plaquettes et les cellules mononuclées). Elle a été isolée en 1958 par Lerner et ses collaborateurs. Sa synthèse est réalisée à partir du tryptophane capté par les cellules épiphysaires, puis converti en 5-hydroxytryptophane, décarboxylé en 5-hydroxytryptamine ou sérotonine, laquelle sera acétylée pour former la *N*-acétylsérotonine qui, après méthylation, donnera la méla-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [recherche.clinique@cjp.fr](mailto:recherche.clinique@cjp.fr) (C. Abrial).

tonine. Les deux enzymes clés de cette synthèse sont la *N*-acétyl-transférase (NAT) et la 5-hydroxy-indole-O-méthyltransférase (5-HIOMT). Ces deux activités enzymatiques (surtout celle de la NAT) sont élevées à l'obscurité. Ceci explique la très remarquable caractéristique de la mélatonine qui est son importante sécrétion nocturne avec un pic vers les 2–3 heures.

La lumière est un régulateur fondamental de la sécrétion de mélatonine. Cette régulation se fait via la voie suivante : rétine – noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus (horloge biologique) – noyaux dorsomédians et paraventriculaires de l'hypothalamus – noyaux intermédiolatéraux de la moelle épinière- ganglions cervicaux supérieurs – glande pinéale. De ce fait, la mélatonine est considérée comme un transducteur du signal lumineux donnant l'indication à l'organisme des jours courts et des jours longs. La sécrétion de mélatonine est donc à la fois un message circadien et saisonnier qui permet à l'organisme de s'adapter temporellement. Ce rythme de sécrétion représente donc un signal hormonal efférent de l'horloge dont l'un des rôles est d'imposer la rythmicité circadienne aux organes cibles de la mélatonine. Cette fonction est d'autant plus assurée que comme la mélatonine n'est pas stockée (la demi-vie de la mélatonine est de 40 minutes environ) [1], le taux en circulation dans le milieu intérieur correspond au taux sécrété. Elle est dégradée dans le foie au cours d'une 6-hydroxylation et il y a formation principalement de 6-hydroxymélatonine et de 6-sulfatoxymélatonine qui sont retrouvées dans les urines.

Le rythme circadien de la mélatonine est similaire chez l'homme et chez toutes les espèces expérimentales étudiées à ce jour (chez les rongeurs notamment), avec des taux nocturnes (30 à 200 pg/ml) de trois à dix fois plus importants que le jour. Le rythme circadien de sécrétion et de libération de la mélatonine dépendent d'un grand nombre de facteurs, comme les conditions de luminosité (la durée de sécrétion augmente en hiver), l'âge (le taux de mélatonine chute avec l'âge), la prise de médicaments tels que les benzodiazépines et les bêta-bloquants (inhibent la sécrétion de mélatonine en se fixant sur les récepteurs noradrénergiques). Il faut également citer l'influence du travail de nuit, du décalage horaire et de la dépression (diminution de la sécrétion de sérotonine et donc de mélatonine). Enfin, ce rythme peut être perturbé chez les personnes aveugles (noyau suprachiasmatique non synchronisé) et chez les patients atteints de cancers.

## 2. Localisation (récepteurs)

La mélatonine est une petite molécule lipophile. Elle agit sur les cellules soit par des récepteurs membranaires, soit par des récepteurs nucléaires. Chez l'homme, il existe trois types de récepteurs membranaires (mt1, MT2 et MT3) et deux types de récepteurs nucléaires (ROR et RZR). La diversité de la localisation de ces récepteurs donne une idée des nombreuses fonctions que peut exercer la mélatonine dans l'organisme. Les récepteurs mt1 sont localisés principalement dans

le NSC, la pars tuberalis de l'hypophyse, dans le cortex, l'hippocampe, dans les vaisseaux sanguins et dans certaines cellules immunitaires. Les récepteurs MT2 se retrouvent dans la rétine, dans le NSC, le système nerveux central et les cellules cancéreuses. Les récepteurs MT3 sont présents dans l'hippocampe, le cortex et l'hypothalamus. Enfin, les récepteurs nucléaires sont situés principalement dans la pars tuberalis de l'hypophyse et dans les cellules cancéreuses [2].

## 3. Différentes fonctions recensées, dont les effets chronothérapeutiques et l'innocuité (expérimentation chez l'animal et chez l'homme)

La plus forte concentration de récepteurs à la mélatonine se trouve dans la pars tuberalis de l'adénohypophyse. Cette localisation explique l'intervention de la mélatonine dans la reproduction. Elle freine la synthèse de LH qui, par rétrocontrôle, inactive la synthèse de la neurohormone hypothalamique GnRH. Cette dernière exerce à son tour un frein sur la fabrication des hormones sexuelles et donc sur l'activité sexuelle (ceci est démontré chez de nombreuses espèces dont l'activité sexuelle est saisonnière). De plus et toujours via la pars tuberalis, la mélatonine engendre la production de prolactine. Cette hormone permet le contrôle d'un très grand nombre de fonctions saisonnières dont la reproduction, le changement de couleur du pelage, la mue, la migration...

Des récepteurs à la mélatonine ont également été trouvés en grand nombre dans le NSC. Comme indiqué précédemment, le rythme de synthèse de la mélatonine dépend du NSC. Le fait que des récepteurs de la mélatonine aient été trouvés à ce niveau suggère que la mélatonine pourrait avoir un effet de rétrocontrôle sur l'horloge. Par cette voie, elle pourrait agir sur l'activité circadienne du NSC et donc sur l'organisation de nos fonctions circadiennes. C'est par ce biais là que la mélatonine permet la resynchronisation des rythmes dans certaines situations où des troubles des rythmes circadiens sont notés (personnes aveugles, travailleurs postés, *jet lag*...) [3].

La mélatonine joue également un rôle dans l'induction du sommeil, dans la vasorégulation, la croissance cellulaire et dans l'immunomodulation [4]. De nombreuses expériences ont été réalisées dans ce domaine et ont permis de découvrir différentes interactions entre la mélatonine et le système immunitaire. Celles-ci ont été mises en relation avec la lutte anticancéreuse de l'organisme, aussi bien chez les animaux que chez l'homme. Administrée en soirée ou la nuit, la mélatonine stimule la fonction immunitaire. Elle agit sur les lymphocytes T et les monocytes en augmentant notamment leur production d'IFN $\gamma$ , IL1, IL2 et IL6. L'IFN $\gamma$  active les macrophages et augmente la formation et l'activité des *natural killer* (NK). Les IL1, 2 et 6 participent à la prolifération et à la maturation des lymphocytes B et T. L'IL2 stimule les *natural killer* et l'IL6 stimule la formation des plaquettes. De plus, la mélatonine antagonise les effets immunosuppresseurs du cortisol et rend ainsi l'organisme capable de lutter contre les virus, les bactéries et même contre le cancer [5–9]. En se fixant sur

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9366908>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9366908>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)