

# MELATONINA: MODULADOR DE MORTE CELULAR

CECÍLIA DA SILVA FERREIRA<sup>1</sup>, CARLA CRISTINA MAGANHIN<sup>2\*</sup>, RICARDO DOS SANTOS SIMÕES<sup>3</sup>, MANOEL JOÃO BATISTA CASTELLO GIRÃO<sup>4</sup>, EDMUND CHADA BARACAT<sup>5</sup>, JOSÉ MARIA SOARES-JR<sup>6</sup>

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP

## RESUMO

A apoptose ou morte programada é um fenômeno biológico essencial para o desenvolvimento e manutenção de uma população celular. Neste processo, as células senescentes ou indesejáveis são eliminadas após ativação de um programa de morte celular, que envolve a participação de moléculas pró-apoptóticas (Fas, FasL, Bax, Caspases 2, 3, 6, 7, 8 e 9). A ativação destas moléculas provoca típicas alterações morfológicas como a retração celular, perda de aderência à matriz extracelular e às células vizinhas, condensação da cromatina, fragmentação do DNA e formação de corpos apoptóticos. Moléculas antiapoptóticas (Bcl2, FLIP) bloqueiam o surgimento e a evolução destas alterações celulares e evitam a morte celular. É o equilíbrio entre moléculas pró e antiapoptóticas que assegura a homeostase tecidual. O descontrole da apoptose pode contribuir para o aparecimento de diversas doenças neoplásicas, autoimunes e neurodegenerativas. Diversos agentes indutores e inibidores de apoptose são reconhecidos como armas potenciais no combate a doenças relacionadas a distúrbios de proliferação e morte celular, dentre eles, destacam-se os hormônios. A melatonina tem sido relatada com importante ação antiapoptótica em diversos tecidos, modulando a expressão de agentes, reduzindo a entrada de cálcio na célula, bem como atenuando a produção de espécies reativas de oxigênio e de proteínas pró-apoptóticas, tal como, diminuição da Bax. O conhecimento de novos agentes capazes de atuar nas vias da apoptose é de grande valia para o desenvolvimento de futuras terapias no tratamento de diversas doenças. Assim, o objetivo dessa revisão é elucidar os principais aspectos da morte celular pela apoptose e o papel da melatonina neste processo.

UNITERMOS: Melatonina. Glândula pineal. Apoptose. Caspases. Proteínas reguladoras de apoptose.

## \*Correspondência:

Av. do Cursino, 104  
apto. 82C  
São Paulo - SP  
CEP: 04132-000  
Tel: (11) 2639-2679  
kmasouza@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento biológico e a manutenção da população celular de um tecido são regulados por um processo de morte programada denominado apoptose, responsável pela eliminação de células senescentes ou indesejáveis. Este fenômeno foi primeiramente descrito por Kerr et al. (1972)<sup>1</sup>. Ele é essencial na proliferação e na diferenciação, bem como na sobrevivência de células em processos de organogênese, hematopoiese, reposição tecidual, atrofia de órgãos e metamorfose, resposta inflamatória e eliminação de células após dano por agentes genotóxicos<sup>2,3</sup>.

No processo de apoptose, as células são induzidas à morte pela ativação de um sistema de morte celular geneticamente e bioquimicamente regulado, envolvendo a participação de moléculas pró-apoptóticas (Fas, Fas-L, Bax, Caspases 2, 3, 6, 7, 8 e 9) capazes de provocar drásticas alterações morfológicas e funcionais.

Por outro lado, este processo pode ser inibido pela ativação de moléculas antiapoptóticas (Bcl-2, FLIP) que bloqueiam o surgimento e a evolução destas alterações celulares. Assim, a homeostase (equilíbrio estrutural e funcional essencial para sobrevivência de uma população celular) depende do balanço entre a ativação de moléculas pró e anti-apoptóticas<sup>4,5</sup>.

Quando desregulada, a apoptose pode contribuir para o aparecimento de várias doenças neoplásicas, autoimunes e neurodegenerativas<sup>2,5,6</sup>. Deste modo, os avanços no entendimento, controle e combate destas doenças devem-se, em grande parte, aos estudos de morte celular<sup>2,6</sup>.

Diversos agentes indutores e inibidores de apoptose são reconhecidos como armas potenciais no combate a doenças relacionadas a distúrbios de proliferação e morte celular, sendo que dentre eles salientamos os hormônios esteroides e não esteróides. Os hormônios esteroides podem apresentar tanto atividade pró-apoptótica<sup>7</sup> quanto antiapoptótica<sup>8</sup>.

1. Pós-graduanda de Mestrado - Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP
2. Mestre e Doutoranda - Departamento de Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP
3. Pós-graduando de Mestrado - Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP
4. Professor Titular - Departamento de Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP
5. Professor Titular da Disciplina de Ginecologia - Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP
6. Professor Adjunto Livre-Docente da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica - Departamento de Ginecologia do Departamento de Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP

A melatonina, hormônio não esteroide (indolamina) produzido na glândula pineal, influencia a regulação do sistema neuroendócrino, o controle do ritmo circadiano de diversos processos fisiológicos e, também, o sistema anti-apoptótico em diversos tecidos de vertebrados induzidos à morte celular<sup>9-12</sup>. Entretanto, o mecanismo pelo qual ela exerce este efeito inibitório na morte celular ainda permanece pouco esclarecido. Esta revisão sumariza inicialmente o processo e as vias apoptóticas e a atividade antiapoptótica da melatonina através da inibição das vias apoptóticas e a ativação das vias de sobrevivência.

### Apoptose

A manutenção da integridade e homeostase de organismos multicelulares requer a atuação perfeita de diversos mecanismos celulares e moleculares envolvidos, por exemplo, na morte celular programada. Neste processo, a população celular é rigorosamente controlada por fatores genéticos e bioquímicos, responsáveis pela ativação de moléculas pró-apoptóticas específicas<sup>13</sup>. A ativação destas moléculas sinalizadoras de morte celular provoca típicas alterações morfológicas e ultraestruturais do processo de apoptose: retração celular, perda de aderência à matriz extracelular e a células vizinhas, condensação da cromatina, fragmentação internucleossômica do DNA e formação de brotos citoplasmáticos denominados corpos apoptóticos<sup>3,14</sup>. Neste processo, a membrana plasmática celular permanece íntegra, mas sofre alterações estruturais, como a distribuição de fosfatidilserina na camada externa da membrana, que é um sinalizador para o reconhecimento pelos fagócitos<sup>15</sup>. Deste modo, a célula morta é rapidamente removida sem que haja extravasamento do conteúdo citoplasmático, evitando assim uma resposta inflamatória intensa<sup>6</sup>.

Em geral, a resposta inflamatória está presente na necrose, tipo de morte celular morfológica e bioquimicamente distinta da apoptose, em que a injúria à célula provoca aumento de volume, agregação de cromatina, desorganização do citoplasma e perda da integridade da membrana plasmática. Consequentemente ocorre extravasamento de conteúdo citoplasmático, causando danos às células vizinhas e reação inflamatória local<sup>3,6</sup>.

### Indutores e inibidores de apoptose

Diversos fatores são capazes de induzir o processo de apoptose através da ativação de moléculas pró-apoptóticas, dentre eles, lesão do DNA (causada por radiação ionizante ou por agentes quimioterápicos), privação de fatores de crescimento e nutrientes, choque térmico e acúmulo intracelular de reativos tóxicos de oxigênio<sup>16</sup>.

Os inibidores da apoptose atuam modulando a ativação de moléculas antiapoptóticas. Dentre eles destacam-se fatores de matriz extracelular, zinco, alguns aminoácidos e hormônios esteroides e não esteroides<sup>16</sup>.

### Caspases: moléculas efetoras da morte celular

As alterações morfológicas observadas em células em apoptose são resultado final da ativação de enzimas específicas denominadas caspases. Estas enzimas modulam o processo apoptótico e servem como marcadores primários em ensaios de apoptose antes mesmo que os sinais morfológicos estejam evidentes. Essas enzimas são responsáveis pela clivagem de substratos que contenham resíduos de ácido aspártico, como a enzima poli-ADP-ribose-polimerase, proteínas reguladoras de ciclo celular, proteínas estruturais, como laminina e actina, dentre outras<sup>13,17</sup>. Em humanos são reconhecidos

mais de 14 tipos de caspases, mas parte delas tem propriedade pró-apoptótica<sup>13</sup>. Caspases-1, 4 e 5, por exemplo, são reconhecidas importantes no processo inflamatório, enquanto caspases-2, 3 e 10 são predominantemente (se não exclusivamente) envolvidas na apoptose<sup>13</sup>.

Dependendo do evento em que participam no processo de apoptose, as caspases podem ser denominadas iniciadoras (caspases 8 e 10) ou executoras (caspases 3 e 7). Estudos genéticos mostram que a apoptose como qualquer outro processo metabólico pode ser interrompida por mutação<sup>2</sup>. Em camundongos, por exemplo, a deleção ou mutação do gene que codifica a proteína Mrad1, que tem papel fundamental no reparo do DNA e controle do ciclo celular, resulta na abolição do processo de morte celular programada, com o aparecimento de tumores de pele<sup>18</sup>.

### Vias de ativação da apoptose

A apoptose pode ser deflagrada por estímulos externos por meio da ativação de receptores específicos presentes na superfície celular (*via extrínseca* ou via de receptor de morte celular), chamados de receptores de morte, ou pelo estresse intracelular (*via intrínseca* ou mitocondrial). Ambas as vias culminam com a ativação de caspases que levam à morte celular<sup>19,20</sup>.

A via extrínseca é responsável pela eliminação de células indesejadas durante o desenvolvimento, maturação do sistema imune e remoção de tumores mediada por imunidade (imunovigilância)<sup>17</sup>. Esta via é desencadeada pela interação de ligantes específicos a grupo de receptores cognatos pertencentes à família do fator de necrose tumoral (TNF), capazes de provocar a ativação caspase-3 e, consequentemente morte celular<sup>3,17</sup>.

O receptor Fas (CD95/APO-1), molécula de superfície celular de 45 kDa pertencente à família do TNF, tem-se tornado paradigma para estudos da via extrínseca da apoptose. Seu ligante (Fas-L/ CD178) é uma proteína de 37 kDa pertencente à superfamília dos TNFs<sup>20-23</sup>. O Fas e Fas-L estão envolvidos no processo de morte celular, após a interação do Fas-L na superfície da célula, com o receptor Fas, há formação de agregados na forma de trímeros, que se ligam à proteína adaptadora FADD (*Fas associated death domain*) presente no citoplasma. Este complexo molecular se liga à pró-caspase-8, resultando na formação do complexo DISC (*Death Inducing Signalling Complex*), onde ocorre a ativação (dimerização/clivagem) da pró-caspase-8, resultando na ativação da caspase-3 efetora, o que culmina na morte celular<sup>17</sup>.

A via intrínseca é ativada por estresse intracelular ou extracelular, como privação de fatores de crescimento, danos no DNA, hipóxia, dentre outros. Em resposta a estes fatores, a mitocôndria sofre modificações de potencial de membrana interna, de permeabilidade de membrana e aumento de densidade de matriz. Além disso, alguns autores relatam que estas organelas assumem distribuição perinuclear durante este processo<sup>24</sup>. Estas alterações mitocondriais podem ser cruciais para o disparo da morte, podendo facilitar a translocação de proteínas mitocondriais, bloqueio na síntese de ATP e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, que leva à oxidação de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, além de contribuir para a ativação de caspases-9 e 3. O desarranjo mitocondrial também pode facilitar a liberação de citocromo C para o citoplasma, onde o mesmo forma complexo com o fator de ativação associado à apoptose-1 (APAF-1) e caspase-9, o chamado apoptossomo, que promove a clivagem da pró-caspase-9, liberando a caspase-9 ativa, que é capaz de ativar a caspase-3 e provocar a apoptose<sup>3,16,17</sup>.

Deve-se mencionar que em ambas as vias, a ativação da caspase-3 é o ponto crucial e irreversível do fenômeno de morte celular, ou seja, neste estágio não há mecanismos que possam reverter a apoptose<sup>16</sup>.

### Inibidores da ativação de caspases na apoptose

O recrutamento e ativação da pró-caspase-8 são regulados por moléculas como o

FLIP (*FLICE-like inhibitory protein*), homólogo da caspase-8 com diferenças importantes, como a falta de um resíduo catalítico, que o torna incapaz de exercer atividade proteolítica.

Há desacordo na literatura quanto à propriedade pró ou antiapoptótica de FLIP. Estudos mostram que quando presente em baixos níveis (em células normais), FLIP aumenta a ativação de caspase-8, porém quando super expresso (níveis elevados da proteína) em células tumorais compete com caspase-8 pelo sítio de ligação do complexo Fas-FADD e inibem a apoptose<sup>17,19</sup>.

Deve-se mencionar que algumas proteínas da família Bcl-2 também modulam a ativação de caspases, sejam inibindo a ativação destas proteases, como Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w, sejam promovendo apoptose, como Bax, Bcl-2, Bid, Bak e Bcl-xs<sup>5,24-27</sup>.

A proteína Bcl-2, por exemplo, inibe a liberação de citocromo C pelas mitocôndrias e assim, evita a morte da célula<sup>11,12,25</sup>. Entretanto, ainda que esteja bem documentado o papel antiapoptótico destas proteínas, pouco se sabe acerca do mecanismo exato pelo qual Bcl-2 e os outros membros desta família podem atuar neste processo<sup>4</sup>.

### Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) já é usada na prática clínica há muitos anos, sendo segura e bem tolerada mesmo em doses elevadas atravessando facilmente a barreira hemato-encefálica<sup>27</sup>. Além de ser usada para aumentar a eficiência do sono<sup>28</sup>, tratar o *jet lag*, melhorar o sistema cardiovascular<sup>29</sup>, como droga antienvhecimento<sup>28</sup>, suplemento dietético ou ainda como proteção ao aparecimento de tumores<sup>30</sup> existem evidências de que pode exercer atividade controladora do processo de morte celular atuando na apoptose<sup>11,12,31,32</sup>.

### Ação da melatonina na apoptose

Diversos estudos mostram que a melatonina apresenta ação tanto na via extrínseca, ao modular a expressão dos receptores de morte, quanto na via intrínseca ao eliminar radicais oxidantes do citoplasma que podem ser gerados pela mitocôndria.

Alguns autores de estudos mostram ação antiapoptótica da melatonina em diferentes órgãos, como timo, rim, cérebro e fígado e, atribuem isso principalmente a suas propriedades antioxidantes<sup>7-12,33,34</sup> ao eliminar radicais hidroxila (OH<sup>•</sup>), peróxila (ROO<sup>•</sup>)<sup>26</sup>, superóxidos<sup>4</sup> e a oxidação da cardiolipina nas mitocôndrias<sup>35</sup>. Na glândula lacrimal de hamsters, este hormônio previne o dano celular causado por acúmulo de porfirinas, por sua capacidade de diminuir a síntese de RNAm de aminolevulinato sintetase, enzima envolvida na produção de porfirinas, bem como por aumentar os níveis de RNAm de enzimas antioxidantes como manganês superóxido-dismutase (Mn-SOD) e cobre-zinco superóxido-dismutase (Cu-Zn-SOD)<sup>36</sup>. A glutatona peroxidase, outra enzima de grande importância para a eliminação de radicais livres do organismo, também sofre aumento em sua síntese em cérebro de ratos tratados com melatonina<sup>27</sup>, comprovando que este hormônio também exerce ação sobre outras enzimas protetoras contra reativos tóxicos. A melatonina ainda é capaz de exercer atividade antioxidante

ao regular negativamente os níveis de óxido nítrico sintetase, envolvida na síntese de óxido nítrico, como observado em ratos submetidos à injúria isquêmica cerebral e tratados com este hormônio<sup>33</sup>.

Alguns autores referem que com a diminuição dos níveis de melatonina com a idade, haveria inibição do gene *SIRT1* que regula o ritmo circadiano, levando à desregulação deste, com inibição da apoptose, e aumento na susceptibilidade a tumores<sup>37</sup>.

Em outro estudo envolvendo o sistema nervoso central (SNC), Lima et al.<sup>38</sup> observaram que administração de melatonina a ratos pinealectomizados induzidos à epilepsia com pilocarpina, provocou redução do número de células TUNEL-positivas em várias áreas límbicas do SNC. Este fato indica efeito neuro-protetor deste hormônio durante o estado epilético, podendo ser utilizado como adjuvante na terapia anticonvulsivante. Wang<sup>39</sup> refere que a ação à melatonina atuaria na prevenção de doenças neurodegenerativas pela inibição da via intrínseca da apoptose e da ativação de vias de sobrevivência.

A modulação de elementos imunológicos também é um mecanismo pelo qual a melatonina pode inibir a apoptose, induzindo a liberação de citocinas como a interleucina (IL)-4. Alguns autores mostraram que a melatonina é capaz de evitar a morte celular de progenitores hematopoiéticos após tratamento quimioterápico tanto *in vivo* quanto *in vitro* e, este efeito é mediado por células T tipo *Th2*, que são estimuladas por este hormônio a liberar IL-4, que induz a ativação de células estromais<sup>40</sup>. Estas, por sua vez, passam a liberar fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF), aumentando assim o número de unidades formadoras de colônia de granulócito-macrófago (GM-CFU). No entanto, é importante observar que este efeito só ocorre com precursores da linhagem GM-CFU. Outros estudos evidenciaram que a melatonina não é capaz de influenciar no crescimento de tumores e no surgimento de metástases<sup>41</sup>, porém, quando usada como adjuvante no tratamento de câncer tem bons resultados no controle da doença<sup>42</sup>.

A melatonina pode ainda interagir com receptores nucleares e exercer ação genômica direta, alterando a expressão de genes de apoptose, e assim inibir a morte celular.

Em cultura, a melatonina inibe a proliferação de células de câncer de mama humanas (MCF-7), induzindo uma parada no ciclo celular dependente de um aumento da expressão da p21WAF1 proteína, que é mediado pela via p53, desequilibrando o processo entre mitose e apoptose<sup>43</sup>. Já em timócitos tratados com dexametasona, foi observado que a administração de melatonina foi capaz de reverter o processo apoptótico provocado pelo glicocorticoide, reduzindo a fragmentação de DNA e os níveis de Bax (proteína pró-apoptótica e do RNAm do Bax)<sup>10</sup>. Nesse sentido trabalhos mostram que a melatonina tem a capacidade de reduzir a atividade das caspases-9 e 3 induzidas pelo aumento da concentração de cálcio citoplasmático em leucócitos humanos, devido à ativação da Bax com liberação do citocromo C, levando à redução da atividade apoptótica<sup>44</sup>.

Conforme já mencionado, a ação antiapoptótica da melatonina também tem sido relatada nos tecidos nervoso e renal<sup>7</sup>, neste caso, o tratamento com o hormônio provoca queda nos níveis expressão das proteínas Fas, Fas-L e p-53 acompanhada de aumento na expressão de Bcl-2<sup>11</sup>. Todavia, os mecanismos envolvidos no controle da expressividade destes genes bem como o final da cascata de apoptose (caspase-3-clivada) precisam ser mais investigados.

Considerando a importância do fenômeno de apoptose em diversas afecções proliferativas, como a neoplasia, e outras evidências da ação da melatonina no processo apoptótico, estas informações são importantes para formulação de futuras terapias para a prática clínica.

**Suporte Financeiro:** FAPESP

**Conflito de interesse:** não há

## SUMMARY

### MELATONIN: CELL DEATH MODULATOR

*Apoptosis or programmed death is a biological phenomenon, which is essential for the development and maintenance of a cell population. In this process, senescent or damaged cells are eliminated after activation of a cell death program involving participation of pro-apoptotic molecules (Fas, Fas-L, Bax, caspases 2, 3, 6, 7, 8 and 9). Molecule activation causes typical morphological changes, such as cell shrinkage, loss of adhesion to the extracellular matrix and neighboring cells, chromatin condensation, DNA fragmentation and formation of apoptotic bodies. Anti-apoptotic molecules (Bcl-2, FLIP) block the emergence and evolution of these cell changes and prevent cell death. The balance between molecules pro and anti-apoptotic ensures tissue homeostasis. When apoptosis is out of control, it contributes to the emergence of several neoplastic, autoimmune and neurodegenerative diseases. Several inducing and inhibitors of apoptosis agents are recognized as potential weapons in the fight against diseases related to proliferation and cell death disorders among which stand out hormones. Melatonin has been reported as important anti-apoptotic agent in various tissues by reducing cell calcium uptake, modulating expression of anti-oxidants and decreasing pro-apoptotic protein, such as Bax. The knowledge of new agents capable to act on the course of apoptosis is important and of great value for developing further therapies against many diseases. Thus, the objective of this review was to elucidate the main aspects of cell death by apoptosis and the role of melatonin in this process.* [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(6): 715-8]

**KEY WORDS:** Melatonin. Pineal gland. Apoptosis. Apoptosis regulatory proteins. Caspases.

## REFERÊNCIAS

- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;6:239-57.
- Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21:485-95.
- Grivicich I, Regner A, Rocha, AB. Morte celular por apoptose. *Rev Bras Cancerol*. 2007;53:335-43.
- Choi BM, Pae HO, Jang SI, Kim YM, Chung HT. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *J Biochem Mol Biol*. 2002;35:116-26.
- Kim HA, Blanco FJ. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. *Curr Drug Targets*. 2007;8:333-45.
- Zivny J, Klener P Jr, Pytlík R, Andera L. The role of apoptosis in cancer development and treatment: focusing on the development and treatment of hematologic malignancies. *Curr Pharm Des*. 2010;16:11-33.
- Joubert A, Marais S, Maritz C. Influence of 2-methoxyestradiol on MCF-7 cells: an improved differential interference contrasting technique and Bcl-2 and Bax protein expression levels. *Biocell*. 2009;33:67-70.
- Gatson JW, Maass DL, Simpkins JW, Idris AH, Minei JP, Wigginton JG. Estrogen treatment following severe burn injury reduces brain inflammation and apoptotic signaling. *J Neuroinflammation*. 2009;6:30.
- Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25:177-95.
- Hojiman E, Rocha Viegas L, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE, Pecci A. Involvement of Bax protein in the prevention of glucocorticoid-induced thymocytes apoptosis by melatonin. *Endocrinology*. 2004;145:418-25.
- Pedrañez A, Rincón J, Romero M, Viera N, Mosquera J. Melatonin decreases apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins in acute puromycin aminonucleoside nephrosis. *Nephrol Dial Transpl*. 2004;19:1098-105.
- Molpeceres V, Mauriz JL, Mediavilla MG, González P, Barrio JP, Gallego JG. Melatonin is able to reduce the apoptotic liver changes induced by aging via inhibition of the intrinsic pathway of apoptosis. *J Gerontol Bio Sci*. 2007;62:687-95.
- Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci*. 1997;22:299-306.
- Segreto HRC, Waitzberg AFL, Oshima CTF, Franco M, Egami MI, Silva MRR, et al. Apoptose: aspectos atuais e relevância para a radioterapia. *Folha Med*. 2002;121:149-55.
- Ziegler U, Groscurth P. Morphological features of cell death. *News Physiol Sci*. 2004;19:124-8.
- Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407:770-6.
- Boatright KM, Salvesen GS. Mechanisms of caspase activation. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:725-31.
- Han L, Hu Z, Liu Y, Wang X, Hopkins KM, Lieberman HB, et al. Mouse Rad1 deletion enhances susceptibility for skin tumor development. *Mol Cancer*. 2010;9:67-9.
- Bergantini AP, Castro FA, Souza AM, Conte ACF. Leucemia mielóide crônica e o sistema Fas-FasL. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005;27:120-5.
- Berkkanoglu M, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Selam BF, Arici A. Regulation of Fas ligand expression by vascular endothelial growth factor in endometrial stromal cells *in vitro*. *Mol. Human Reprod*. 2004;10:393-8.
- Zhou JH, Chen HZ, Ye F, Lu WG, Xie X. Fas-mediated pathways and apoptosis in normal cervix, cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cancer. *Oncol Reports*. 2006;16:307-11.
- Selam B, Kayisli UA, Mulyim N, Arici A. Regulation of Fas ligand expression by estradiol and progesterone in human endometrium. *Biol Reprod*. 2001;65:979-85.
- Otsuki Y. Apoptosis in human endometrium: apoptotic detection methods and signaling. *Med Electron Microsc*. 2001;34:166-73.
- De Vos K, Goossens V, Boone E, Vercaemmen D, Vancompernelle K, Vandenamee P, et al. The 55-kDa tumor necrosis factor receptor induces clustering of mitochondria through its membrane-proximal region. *J Biol Chem*. 1998;273:9673-80.
- Hsu YT, Wolter KG, Youle RJ. Cytosol-to-membrane redistribution of Bax and Bcl-2 during apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:3668-72.
- Desagher S, Martinou JC. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Cell Biol*. 2000;10:369-77.
- Weishaupt JH, Bartels C, Polking E, Dietrich J, Rohde G, Poeggeler B, et al. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2006;41:313-23.
- Caballero B, Vega-Naredo I, Sierra V, Huidobro-Fernandez C, Soria-Valles C, De Gonzalo-Calvo D, et al. Melatonin alters cell death processes in response to age-related oxidative stress in the brain of senescence-accelerated mice. *J Pineal Res*. 2009;46:106-14.
- Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002; 23:79-83.
- Ravindra T, Lakshmi NK, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian J Med Sci*. 2006;60:523-35.
- Maganhin CC, Carbonel AA, Hatty JH, Fuchs LF, Oliveira-Júnior IS, Simões Mde J, et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54:267-71.
- Radogna F, Paternoster L, Albertini MC, Accorsi A, Cerella C, DAlessio M, et al. Melatonin as an apoptosis antagonist. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1090:226-33.
- Koh PO. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury. *J Rev Med Sci*. 2008;70:747-50.
- Nava M, Romero F, Quiroz Y, Parra G, Bonet L, Rodríguez-Ilturbe B. Melatonin attenuates acute renal failure and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Am J Physiol*. 2000;279:910-18.
- Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Reiter RJ, Ruggiero FM. Melatonin, cardiolipin and mitochondrial bioenergetics in health and disease. *J Pineal Res*. 2010; 48:297-310.
- Antolin I, Rodríguez C, Sainz RM, Mayo JC, Uría H, Kotler ML, et al. Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes. *FASEB J*. 1996;10:882-90.
- Jung-Hynes B, Reiter RJ, Ahmad N. Sirtuins, melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer. *J Pineal Res*. 2010;48:9-19.
- Lima E, Soares JM Jr, del Carmen SGG, Gomes VS, Priel MR, Baracat EC, et al. Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. *Brain Res*. 2005;1043:24-31.
- Wang X. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2009; 15:345-57.
- Maestroni GJM, Conti A, Lissoni P. Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4. *Cancer Res*. 1994;54:4740-3.
- Maestroni GJM, Covacci V, Conti A. Hematopoietic rescue via t-Cell-dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor-bearing mice. *Cancer Res*. 1994; 54:2429-32.
- Lissoni P, Barni S, Tancini G, Arizzoia A, Ricci G, Aldeghi R, et al. A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *Br J Cancer*. 1994; 69:196-9.
- Barlow-Walden LR, Reiter RJ, Abe M, Pablos M, Menendez-Pelaez A, Chen LD, et al. Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int*. 1995; 26(5):497-502.
- Espino J, Bejarano I, Redondo PC, Rosado JA, Barriga C, Reiter RJ, et al. Melatonin reduces apoptosis induced by calcium signaling in human leukocytes: Evidence for the involvement of mitochondria and Bax activation. *J Membr Biol*. 2010; 233:105-18.

Artigo recebido: 01/02/10  
Aceito para publicação: 14/08/10