

ZOFIA DZIERŻEWICZ<sup>1</sup>, RADOSŁAW BALWIERZ<sup>1</sup>, DOMINIK MARCINIAK<sup>2</sup>, BEATA SARECKA-HUJAR<sup>3</sup>, MARCIN DELIJEWSKI<sup>4</sup>, BARBARA DOLIŃSKA<sup>3</sup>

## Pleiotropowe działanie melatoniny

### Pleiotropic effect of melatonin

<sup>1</sup>Wydział Ochrony Zdrowia, Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### KEYWORDS

melatonin, circadian rhythm, melatonin use

#### SUMMARY

Melatonin is a hormone synthesized mainly by the pineal gland. Its precursor is the exogenous amino acid L-tryptophan. The basic function of this hormone is the regulation of circadian and seasonal rhythms. As an amphiphilic molecule, melatonin can easily cross biological barriers, which is why its effects can be exerted through a variety of mechanisms. Both in experimental and clinical studies, the cardioprotective effect of melatonin has been demonstrated. Melatonin also plays a role in the regulation of the immune response. In addition, it is particularly effective in inactivating hydroxyl radicals, including the most reactive oxygen radical. Melatonin can inhibit the division of tumor cells by affecting the release of other hormones and substances involved in the process of carcinogenesis. It also limits the process of nerve cell death and adverse changes in the nervous system associated with the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. Melatonin is on the list of OTC preparations (over the counter), medicines available at the pharmacy without a prescription. This paper presents the biosynthesis of melatonin and its metabolism and discusses its physiological and clinical significance in the human body.

#### WSTĘP

Melatoninę z szyszynki bydliwych wyizolował Aaron Lerner ponad 60 lat temu. Wówczas uważano, że jej zadaniem jest regulacja dobowego cyklu snu i czuwania oraz rytmu pór roku. Stwierdzono bowiem, że wysokie stężenia melatoniny utrzymują się przez dłuższy czas w okresie zimowym, a latem zdecydowanie krócej. U ludzi zegar biologiczny regulowany jest dostępem światła i zaczyna działać już około 20. tygodnia życia, ale z wiekiem jego funkcjonowanie ulega pogorszeniu. Przyczyną tego są zmiany w obrębie szyszynki, która z upływem czasu ulega kalcyfikacji i ma mniejszą zdolność syntezy tego hormonu. Badania nad funkcją melatoniny wykazały, że jej znaczenie dla organizmu nie ogranicza się wyłącznie

do roli zegara biologicznego, ale dotyczy również innych ważnych funkcji fizjologicznych, w tym hormonalnych.

Pod koniec ubiegłego stulecia po raz pierwszy zaproponowano korelację między niedostateczną syntezą melatoniny a wystąpieniem zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi. Obniżony poziom melatoniny może bowiem mieć związek z podwyższeniem poziomu estrogenów, co wpływa na procesy nowotworzenia w gruczole piersiowym (1). W badaniach na grupie kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą potwierdzono, że podwyższony poziom estrogenów obniża poziom melatoniny, nie wpływając jednak na rytm okołodobowy jej wydzielania (2). Dowiedziano także, że właściwości fizykochemiczne melatoniny sprawiają,

że może ona spełniać ochronną rolę wobec białek, lipidów oraz kwasów nukleinowych, będąc efektywnym donorem elektronów w procesie neutralizacji reaktywnych form tlenu i azotu (ang. *reactive oxygen species* – RFT, ang. *reactive nitrogen species* – RFA) (3, 4). Uważa się, że melatonina może hamować proces obumierania komórek nerwowych i spowalniać niektóre zmiany w układzie nerwowym związane z etiologią choroby Alzheimera. Ponadto, melatonina ogranicza proces nowotworzenia. Z jednej strony hamuje podziały komórek nowotworowych i wpływ na uwalnianie innych hormonów i substancji zaangażowanych w tym procesie, a z drugiej strony wywiera działanie pobudzające na układ odpornościowy. W badaniach eksperymentalnych wykazano korzystny wpływ melatoniny na przebieg procesów przeciwdziałających starzeniu się (5), co może przyczynić się do zapobiegania chorobom związanym z wiekiem lub do ich łagodnego przebiegu.

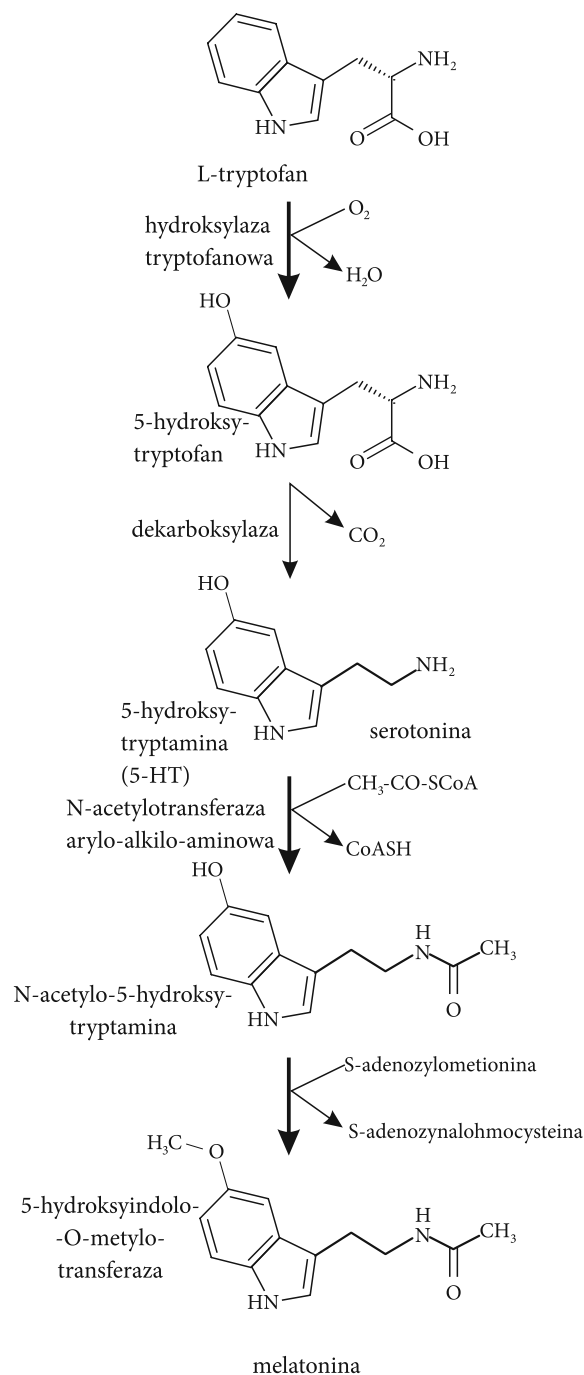
Z uwagi zatem na wszechstronne możliwe właściwości melatoniny celem pracy było omówienie jej biosyntezy, metabolizmu i roli w procesach fizjologicznych oraz przegląd i omówienie dostępnych danych literaturowych dotyczących znaczenia klinicznego tego hormonu w organizmie człowieka.

#### BIOSYNTETA I LOSY MELATONINY W USTROJU

Melatonina to hormon produkowany w ludzkim organizmie przez szyszynkę. W pinealocytach, głównych komórkach budujących gruczoł szyszynki, przebiega synteza tego hormonu. Melatonina nie jest w szyszynce magazynowana, lecz dyfunduje do naczyń włosowatych i płynu mózgowo-rdzeniowego, a stąd z krwią dociera na obwód, gdzie ma możliwość oddziaływania na różne tkanki i narządy. Stężenie melatoniny niezależnie od aktywności dobowej jest zawsze najwyższe w nocy, osiągając maksymalną wartość między godzinami 24.00 a 3.00 rano, po czym łagodnie spada, uzyskując przed świtem niskie wartości podobne do tych stwierdzanych w ciągu dnia. Zatem podstawowym regulatorem wydzielania melatoniny jest cykl światło-ciemność (6-11).

Melatonina po przedostaniu się do krwiobiegu, w związku z jej słabą rozpuszczalnością w wodzie, wiąże się głównie z albuminami, ale stwierdza się także jej kompleksy z kwaśną glikoproteiną osocza. Wysoka lipofilność melatoniny sprzyja jej transportowi przez różne struktury błoniaste, co w konsekwencji przejawia się jej zdolnością do wielokierunkowego działania (7, 10-12).

Substratem do biosyntezy melatoniny jest pochodzący z pokarmu aromatyczny aminokwas tryptofan, pobierany wbrew gradientowi stężeń z krwi przez pinealocyty i w dwóch kolejnych reakcjach (hydroksylacji i dekarboksylacji) zostaje przekształcony w serotoninę (5-hydroksytryptamina – 5-HT). Z serotoniny powstaje melatonina w wyniku kolejnego działania dwóch enzymów klasy transferaz: arylo-alkilo-amino-N-acetylotransferazy serotoninowej (AA-NAT) oraz transferazy hydroksyindolo-O-metylowej (HIOMT) (ryc. 1). Regulacja syntezy tego



Ryc. 1. Synteza melatoniny

hormonu jest złożonym mechanizmem, obejmującym aktywację transferazy AA-NAT przez fosforylację zależną od cAMP oraz jej stabilizację przez białko 14-3-3, które jest konserwatywną proteiną obecną w cytoplazmie neuronów i pełni rolę w transdukcji sygnału, kontroli cyklu komórkowego i apoptozie. Synteza melatoniny podlega także regulacji zwrotnej, która zachodzi pod wpływem zależnego od cAMP indukowanego wczesnego represora molekuly  $3',5'$ -cAMP oraz przez zależne od jonów wapnia

powstawanie antagonistycznego modulatora (6, 7). Sekwencja procesów przebiega następująco:

ciemność → ↑cAMP → ↑AA-NAT → ↑melatonina w szyszynce → ↑melatonina w krwi.

Wydzielona do krwi melatonina jest metabolizowana głównie w wątrobie i częściowo w nerkach. W pierwszej kolejności podlega reakcji I fazy w pozycji C6, gdzie zachodzi hydroksylacja przy udziale monoooksygenazy cytochromowej – P450 (Cyp-450). Następnie dochodzi do procesu sprzęgania (II faza metabolizmu) z udziałem endogennych związków: z aktywnym siarczanem (PAPS-adenozyno-3'-fosfo-5'-fosfosiarzan) i/lub kwasem glukuronowym. Ulega także demetylacji, przechodząc w jej prekursorową cząsteczkę N-acetyloserotoninę. Śladowe ilości melatoniny usuwane są z moczem w postaci niezmienionej. Istnieją doniesienia, że melatonina może być także nieenzymatycznie modyfikowana zarówno w komórkach, jak i pozakomórkowo przy udziale wolnych rodników i innych utleniaczy (13, 14).

Poza syntezą przebiegającą w pinealocytach melatonina powstaje także poza szyszynką. Synteza ta może mieć charakter konstytutywny lub indukowany i nie przyczynia się do kształtowania mierzonego w krwi rytmu dobowego. W układzie pokarmowym melatonina występuje w stosunkowo dużych ilościach, począwszy od żołądka do jelita grubego, gdzie wpływa na sterowanie ruchami jelit. Część hormonu ulega wchłonięciu ze światła jelit do krwiobiegu, co może tłumaczyć zjawisko senności po obfitym posiłku. Melatoninę wytwarza również siatkówka oka, komórki skóry, układu odpornościowego, w tym limfocyty, komórki tuczne czy płytki krwi (6, 8, 15-18).

## WPŁYW MELATONINY NA CZYNNOŚĆ UKŁADU NACZYNIOWO-SERCOWEGO

Jednym z elementów rytmów dobowych ludzkiego organizmu jest dobowy rytm ciśnienia tętniczego. Najniższe wartości ciśnienia odnotowywane są podczas snu, gdy stężenie melatoniny jest najwyższe. Oprócz fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego krwi dochodzi także do zwolnienia akcji serca, której towarzyszy wzrost jego pojemności minutowej i aktywności pompy wapniowej. W kilku prospektywnych badaniach obserwacyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe u osób, u których nie stwierdza się nocnego spadku ciśnienia w porównaniu z pacjentami z grupy charakteryzującej się spadkiem ciśnienia podczas snu (10, 19, 20). Zjawisko porannego wzrostu ciśnienia tętniczego wiąże się z prawidłowym dobowym profilem ciśnienia. Zwiększona częstość epizodów sercowo-naczyniowych, jak udary mózgowe czy zawały serca, ma miejsce właśnie we wczesnych godzinach porannych. Jednak uważa się, że ten poranny wzrost ciśnienia jako jednostkowy czynnik nie odpowiada za skutki kardiologiczne, lecz towarzyszą mu jeszcze dodatkowe zjawiska, np. skłonność do skurczu tętnic wieńcowych czy większa skłonność prozakrzepowa (20-23).

U niektórych pacjentów obserwuje się nie tylko brak fizjologicznego spadku ciśnienia, ale nawet jego nocny wzrost. Brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego zaobserwowano u istotnego odsetka chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze oraz u pacjentów z postaciami wtórnego nadciśnienia, z cukrzycą, obturacyjnym bezdechem, niewydolnością serca i po jego transplantacji. W tych przypadkach najczęściej również spada stężenie zarówno melatoniny, jak i wydalonego z moczem siarczanu 6-hydroksymelatoniny. Stąd też od kilkunastu lat rośnie zainteresowanie współistnieniem zaburzeń układu krążenia ze zmianą stężeń melatoniny. U pacjentów z objawami klinicznymi choroby niedokrwiennej serca o umiarkowanym nasileniu, a także podczas ostrego incydentu zawałowego wykazano spadek nocnego szczytu wydzielania melatoniny (19, 21). Z kolei u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną wydalanie metabolitu siarczanu 6-hydroksymelatoniny z moczem było mniejsze w porównaniu z ludźmi zdrowymi oraz pacjentami z ustabilizowaną dusznicą. Wykazano ponadto, iż poziom powyższego metabolitu jest odwrotnie proporcjonalny do wieku zdrowych ludzi (20-22).

U niektórych chorych z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zaburzenia fizjologicznego rytmu wydzielania melatoniny. Zakłócenie rytmu wytwarzania melatoniny może mieć charakter pierwotny lub wtórny wobec współistniejących u tych chorych zaburzeń hormonalnych. Obserwowany jest również hipotensyjny efekt egzogenego podawania melatoniny (19, 22-25).

Postulowanych jest kilka mechanizmów oddziaływania melatoniny na ciśnienie tętnicze: ośrodkowe zmniejszenie aktywności współczulnej przez wpływ na receptory melatoninowe obecne w jądrze nadskrzyżowaniowym, bezpośredni efekt naczyniorozszerzający (efekt receptorowy), poprawienie funkcji śródbłonna czy też działanie antyoksydacyjne hormonu. Zdania co do współzależności udziału melatoniny w aktywności układu adrenergicznego są podzielone. Trwa spór na temat roli melatoniny w aktywności układu współczulnego. Część badaczy uważa, że melatonina zmniejsza jego aktywność, natomiast inni są za wykluczeniem jej udziału w aktywności układu współczulnego. Należy wspomnieć, że niektóre leki hipotensyjne mogą zaburzyć dobowy profil wydzielania melatoniny lub też melatonina może zaburzać ich efekt działania. Znany jest efekt zahamowania wydzielania melatoniny podczas terapii β-adrenolitykami. Niskie nocne stężenie hormonu może być odpowiedzialne za zaburzenie snu, co sygnalizują pacjenci stosujący tę grupę leków (10, 23, 24).

## ROLA MELATONINY W UKŁADZIE IMMUNOLOGICZNYM

Wpływ melatoniny na czynność układu odpornościowego jest bezsporny, choć niejednoznaczny. W latach 80. ubiegłego wieku stwierdzono, że dobowe i sezonowe zmiany parametrów immunologicznych korelują z syntezą i sekrecją melatoniny. Uważa się, że melatonina pełni rolę „bufora

immunologicznego”, który pobudza procesy odpornościowe, zwłaszcza w stanach ich upośledzenia, np. w wyniku immunosupresji, stresu, zaawansowanego wieku, ale również je hamuje w przypadkach nadmiernej aktywacji układu odpornościowego. Melatonina prawdopodobnie zwiększa aktywność komórek NK (ang. *natural killer*) i fagocytów. Badania wykazały, że hormon ten powoduje zwiększenie syntezy interleukiny 2 (IL-2), interleukiny 6 (IL-6) oraz interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) przez komórki jednojądrzaste, a także zwiększenie wydzielania interleukiny 12 (IL-12) przez ludzkie monocyty. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym sugerują, że melatonina modeluje przebieg procesu zapalnego poprzez komórki układu odpornościowego. Dowiedziono również, że melatonina hamuje proces apoptozy komórek układu immunologicznego (6-8, 25-29).

W miarę doskonalenia technik biologii molekularnej receptory melatoniny zaczęto wykrywać w wielu obwodowych narządach, tkankach i komórkach, niekiedy pozornie całkiem odległych od narządów odbioru informacji ze środowiska, np. w przewodzie pokarmowym, szpiku kostnym czy komórkach układu odpornościowego. O bezpośrednim wpływie hormonu szyszynki na układ odpornościowy dowodzi obecność receptorów błonowych MT1 i MT2 w komórkach szpiku kostnego i komórkach układu immunologicznego: neutrofilach, monocytach, limfocytach T, komórkach NK. Istnieje jednak wciąż wiele niejasności zarówno w budowie, jak i funkcjonowaniu receptorów melatoninowych (7, 25-29).

### POTENCJAŁ ANTYOKSYDACYJNY MELATONINY

Toksyczność RFT i RFA oraz cząsteczek zawierających co najmniej jeden niesparowany elektron na orbitalu walencyjnym jest spowodowana ich zdolnością wchodzenia w reakcje z błonami komórkowymi oraz składnikami wewnątrzkomórkowymi. Problem stresu oksydacyjnego wywołanego przewagą potencjału oksydacyjnego nad statusem antyoksydacyjnym był i jest tematem wielu badań zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych. Badania te udokumentowały udział wolnych rodników oraz procesu lawinowej peroksydacji lipidów w zjawisku starzenia się ustroju w etiopatogenezie niektórych chorób, w tym układu nerwowego (np. w parkinsonizmie i schizofrenii), sercowo-naczyniowego oraz w chorobach nowotworowych. Melatoninę zalicza się do ważnych endogennych antyoksydantów, który nie tylko neutralizuje RFT, RFA, ale także reguluje aktywność wielu enzymów odpowiedzialnych za ich eliminowanie. Hormon ten dezaktywuje tlen singletowy ( $^1\text{O}_2$ ), nadtlenek wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), rodnik hydroksylowy ( $\cdot\text{OH}$ ), tlenek azotu  $\text{NO}\cdot$ , jon peroksynitrowy ( $-\text{ONOO}\cdot$ ) oraz kwas peroksynitrowy ( $\text{ONOOH}$ ). Z wymienionych RFT i RFA najbardziej reaktywnym tworem chemicznym w układach żywych jest rodnik hydroksylowy. Cząstka ta ma krótki okres półtrwania ( $10^{-9}$  s), powoduje jednak znaczące nieodwracalne uszkodzenia sąsiadujących z nim molekuł. Okazało się, że melatonina jest bardziej efektywnym wymiataczem RFT niż glutation, ponieważ jedna jej cząsteczka usuwa dwa rodniki hydroksylowe (14, 15, 17). Rycina 2 obrazuje proces eliminacji nadtlenu wodoru

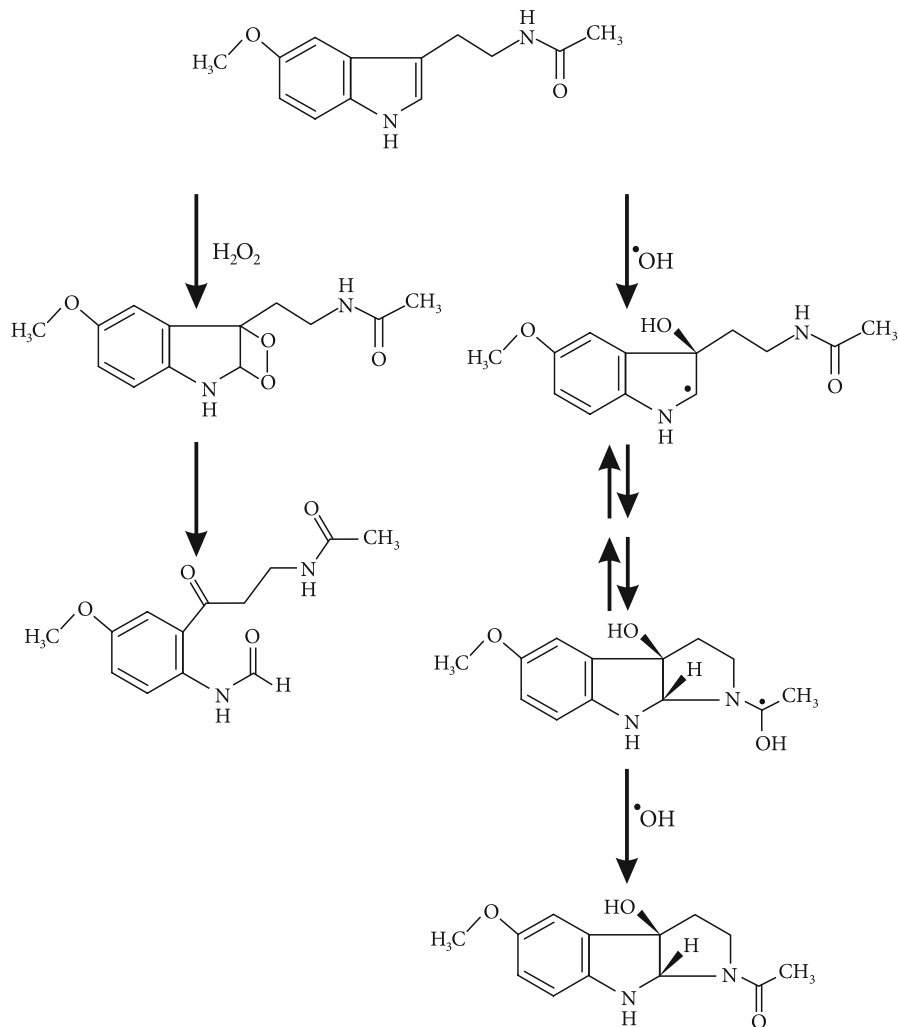
i rodnika hydroksylowego przez melatoninę. Melatonina jest nie tylko wydajnym antyoksydantem, ulega wprawdzie destrukcji, ale nie podlega reakcji redukcji. Wiadomym jest, że niektóre antyoksydanty w pewnych warunkach mogą być także prooksydantami, np. witamina C (30). Porównując potencjał antyoksydacyjny melatoniny w stosunku do innych endogennych antyoksydantów, jest ona uważana za wydajniejszy antyoksydant „zmiatacz” wolnych rodników niż glutation, witaminy E i C (14, 31).

### ANTYNOWOTWOROWE WŁAŚCIWOŚCI MELATONINY

W roku 2007 IARC (International Agency for Research on Cancer) zakwalifikowała „zaburzenia rytmów okołodobowych i pracę zmianową” jako potencjalny czynnik kancerogeny (32). Przeprowadzono wiele badań wykazujących zależność między pracą w trybie zmianowym kobiet a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów, które potwierdziły tzw. hipotezę melatoninową opublikowaną po raz pierwszy już w 1987 roku (33, 34). Antyproliferacyjne działanie melatoniny za pośrednictwem receptorów MT1 potwierdzone zostało z wykorzystaniem hodowli komórkowych raka sutka MCF7, raka okrężnicy HT-29, ludzkich komórek czerniaka M-6, komórek neuroblastomy SK-N-MC, komórek chromochłonnych guza nadnerczy PC12 czy też komórek raka prostaty LNCaP. Zaburzenia wydzielania tego hormonu mają także wpływ na rozwój raka jajnika i raka endometrium (7, 9, 32-37).

Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w modelach zwierzęcych wykazano, że melatonina może hamować wzrost niektórych ludzkich komórek nowotworowych, m.in. przez następujące mechanizmy: aktywność przeciwutleniającą, stymulację apoptozy, regulację metabolizmu guza, a także hamowanie angiogenezy (38, 39).

Szczególnie zainteresowanie budzi hamujący wpływ melatoniny na rozwój hormonozależnego raka piersi. Interakcja melatoniny z estrogenami wydaje się być podstawą właściwości hamujących rozwój nowotworów hormonozależnych. Oddziaływanie melatoniny z estrogenami jest wielokierunkowe, może wpływać na regulację zarówno hormonów odpowiedzialnych za poziom krążących estrogenów, jak i ścieżek sygnałowych estrogenów, a także obniżyć lokalną syntezę estrogenów w komórkach guza (37). Badania immunohistochemiczne Dillon i wsp. udowodniły dodatnią korelację między ekspresją receptora MT1 a stopniem złośliwości raka piersi (40). Niestety wciąż nie istnieje jednomyślność co do głównej przyczyny tego nowotworu. Wiele czynników może wpływać na jego powstanie, w tym: aktywność fizyczna, spożywanie alkoholu czy czynniki związane z rozrodnością – karmienie piersią (34). Sprawdzone także, czy warunki oświetlenia mające kluczowe znaczenie w sekrecji melatoniny mogą wpływać na rozwój nowotworów indukowanych kancerogenem. Zwierzętom laboratoryjnym podawano melatoninę przed podaniem lub po podaniu kancerogenu, którym był 7,12-dimetylobenzantracen, lub



Ryc. 2. Eliminacja nadtlenu wodoru i rodnika hydroksylowego przez melatoninę

podawano tylko sam kancerogen. Wykazano, że w grupie zwierząt, którym aplikowano melatoninę przed zastosowaniem lub po zastosowaniu tego kancerogenu, następowało znaczne zmniejszenie częstości powstawania nowotworów. Zaobserwowano także mniejszą liczbę osobników z nowotworami w porównaniu z grupą zwierząt, którym podawano tylko sam kancerogen (41). Przyjęto, iż melatonina *in vivo* redukuje częstotliwość występowania oraz aktywność wzrostu guza, a także hamuje proliferację i inwazyjność komórek nowotworowych (37).

Badania wskazują, że melatonina może działać synergistycznie w stosunku do kurkuminy, wzmacniając jej działanie przeciwnowotworowe przez hamowanie szlaku przekazywania sygnału IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B/COX-2 (42). Autorzy zaobserwowali, że jednoczesne leczenie kurkumina i melatoniną indukuje apoptozę komórek nowotworowych raka pęcherza moczowego przez zwiększenie uwalniania cytochromu c z mitochondrialnej przestrzeni międzybłonowej do cytozolu. W badaniach na trzech liniach komórkowych: IOSE 364, SK-OV-3 i OVCAR-3 zademonstrowano, że melatonina wykazuje

działanie synergistyczne również w połączeniu z cisplatyną. Efekt ten wydaje się być jednak niezależny od receptorów MT1, bowiem dodanie inhibitora receptorów MT1 – luzindolu – nie wpływało na działanie kombinacji melatoniny-cisplatyny (43). W badaniach Pariente i wsp. (44) na ludzkich komórkach HT-29 gruczolaka jelita grubego wykazano, że 1 mM roztwór melatoniny znacząco zwiększa działanie cytotoksyczne fluorouracylu (5-FU), a także powoduje wzrost populacji komórek apoptotycznych w porównaniu z leczeniem samym 5-FU.

Uważa się, że antyproliferacyjne działanie melatoniny polega na jej wiązaniu z kalmoduliną, białkiem wiążącym jony wapnia. Ten proces zakłóca aktywację szlaków zależnych od jonów wapnia oraz jego dystrybucję w komórce, co skutkuje zaburzeniem w przebiegu cyklu komórkowego. Przypuszcza się, że mechanizm ten może wyjaśnić antyproliferacyjny wpływ melatoniny na dzielące się komórki, w tym komórki nowotworowe (7, 32, 45).

Melatonina może być również stosowana jako potencjalny środek ograniczający rozwój bolesnej neuropatii



wynikającej z chemioterapii. Zbadano potencjał melatoniny, silnego przeciwutleniacza, który preferencyjnie działa w obrębie mitochondriów, w celu zmniejszenia uszkodzenia mitochondriów i bólu neuropatycznego wynikającego ze stosowania paklitakselu. W szczurzym modelu, bolesną neuropatię obwodową wywołaną paklitaksem leczono melatoniną doustną (5/10/50 mg/kg), podawaną w dawce dobowej i wykazano jej ochronny i zależny od dawki wpływ (46). Nadwrażliwość zarówno u samców, jak i samic badanych szczurów zmniejszała się odpowiednio o 50 i 41%. Autorzy wykazali także addycyjny efekt, kiedy melatonina podawana była razem z duloksetyną.

## MELATONINA W CHOROBACH NEURODEGENERACYJNYCH

Niedobór melatoniny obserwowany był z pewnymi zespołami otępienia. Obniżone poziomy melatoniny stwierdzono w depresji u dorosłych, u dzieci z diagnozowaną pelagrą (14, 47, 48) w schizofrenii, u alkoholików (49), u cierpiących na chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer disease* – AD), a także u osób w stanach przedklinicznych wymienionych schorzeń, kiedy nie ma jeszcze widocznych objawów neurodegeneracyjnych (9, 48, 50, 51). Obserwowane są również znamienne różnice w poziomach melatoniny między pacjentami z minimalnym upośledzeniem funkcji poznawczych a pacjentami AD (52). Badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych choroby Alzheimera dostarczyły wielu cennych informacji dotyczących patogenezy tej choroby oraz występujących w niej zaburzeń behawioralnych, poznawczych, a także zmian anatomicznych i histopatologicznych mózgu. Uważa się, że najpełniejszy obraz patologii występujący w AD oraz interakcji między nimi prezentuje model 3xTg-AD, który zawiera mutacje genu *APP* (Swedish), preseniliny 1 M146V oraz białka tau P301L. Tkanka mózgowa w zależności od zastosowanej mutacji charakteryzuje się zmianami histopatologicznymi, takimi jak: obecność płytek amyloidowych, złogi białka tau oraz dystroficzne neuryty, glejoza, atrofia hipokampa czy akumulacja amyloidu w naczyniach. Zaburzenia poznawcze i zachowania zwierząt ujawniające się w testach behawioralnych dotyczą przede wszystkim pamięci roboczej i referencyjnej, alternacji oraz lęku. Jednak mimo wprowadzania do genomu zwierząt wielu modyfikacji, nie udało się badaczom stworzyć modelu zwierzęcego charakteryzującego się wszystkimi zmianami patologicznymi, jakie występują w chorobie Alzheimera. Mimo to uzyskane wyniki badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wskazują na ważną rolę zwierząt transgenicznych w badaniach zarówno nad neuropatologią AD, jak i w testowaniu nowych terapii, np. immunoterapii. Mimo istnienia licznych mysich modeli choroby Alzheimera, praca nad wpływem melatoniny została poświęcona modelom (3xTg-AD) zawierającym mutację w genach *APP*, *MAPT* oraz w genie kodującym presenilinę, a także ich zastosowaniu w badaniach behawioralnych (53).

W badaniach na myszach zaobserwowano, że w hipokampie istnieją różnice w ekspresji 46 białek pomiędzy myszami typu dzikiego a wybranymi modelami mysimi choroby Alzheimera – myszami 3xTg-AD nieleczonymi melatoniną. Z kolei między myszami 3xTg-AD leczonymi i nieleczonymi zaobserwowano różnice w ekspresji 21 białek. Autorzy wykazali, że ekspresja białek, które mogą mieć związek z lękiem i depresją (odpowiednio S-transferaza glutationu P1 oraz kompleksyny-1) jest modulowana przez leczenie melatoniną, co może sugerować jej wykorzystanie w celu poprawy zachowań neuropsychiatrycznych w AD (54).

Zespół Wade i wsp. (55) analizował, czy uzupełnienie niedoborów melatoniny w postaci leku o przedłużonym uwalnianiu (Circadin) poprawi stan pacjentów z AD. Po półrocznym badaniu klinicznym wykazano, że pacjenci otrzymujący standardową kurację inhibitorami acetylocholinozyny bez memantyny lub równolegle z memantyną i otrzymujący placebo (grupa kontrolna) mieli gorsze wyniki testów poznawczych oraz testów umiejętności życia codziennego, a także charakteryzowali się gorszą jakością snu niż grupa badana otrzymująca zamiast placebo melatoninę o przedłużonym uwalnianiu (1 tab. 2 mg dziennie na 2 godz. przed snem). Znaczna różnica między tymi dwoma grupami pacjentów wskazuje na pozytywny wpływ melatoniny na przywrócenie rytmu dobowego i być może na negatywny wpływ zaburzeń tego rytmu w procesie występowania ubytków poznawczych (55).

Metaanaliza obejmująca 462 pacjentów z AD wykazała, że chorzy leczeni melatoniną wykazywali przedłużony całkowity czas snu w nocy. Melatonina nie poprawiała jednak zdolności poznawczych ocenianych w badaniu MMSE (krótka skala oceny stanu psychicznego) ani w skali oceny stopnia otępienia (ang. *Alzheimer's Disease Assessment Cognitive Subscale*) (56).

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA MELATONINY

Obecnie, istnieje kilka wskazań do stosowania terapeutycznego melatoniny u ludzi. Zalicza się do nich: zaburzenia snu, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, regulację rytmu sen-czuwanie u osób niewidomych oraz u osób wykonujących pracę zmianową, niwelowanie zaburzeń wynikających z szybkiej zmiany stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych (zespół nagłej zmiany strefy czasowej, tzw. jet-lag), niektóre choroby psychiczne, w szczególności depresje (14, 28).

Dawka stosowanej melatoniny oraz długość kuracji powinny być zawsze dobierane indywidualnie i zależeć od przyczyny jej stosowania. Przeciętnie dawki wahają się od 1 do 5 mg. Występują obecnie silne tendencje do weryfikacji roli melatoniny w jednostkach chorobowych, w których jej działania naukowo do końca nie wyjaśniono. Tym niemniej, autorzy donoszą zazwyczaj o pozytywnych wynikach terapii melatoniną, opierając tłumaczenie pozytywnego działania tego hormonu głównie na teorii wolnorodnikowej i udziale melatoniny w reakcjach oksydoredukcyjnych.

Melatonina nie powinna być stosowana w okresie ciąży, karmienia i u zdrowych dzieci w każdym wieku z powodu niepełnych badań na temat bezpieczeństwa stosowania. W oparciu o przesłanki teoretyczne zaleca się ostrożność w stosowaniu melatoniny u osób z chorobami autoimmunologicznymi i alergicznymi. Trwają badania nad przyjmowaniem melatoniny w leczeniu nowotworów, choroby Alzheimerera, Parkinsona czy cukrzycy (32, 51, 52).

Atutami stosowania melatoniny w terapii są: jej łatwa dostępność, niski koszt leczenia oraz nieznaczne działania niepożądane (rzadko występują bóle głowy, senność, uczucie dezorientacji, obniżenie temperatury ciała). Dotychczas nie stwierdzono także interakcji z innymi lekami. Zachęcające wydają się dotychczas przeprowadzone badania dotyczące zastosowania melatoniny w leczeniu skojarzonym jako środka wspomagającego i protekcyjnego w chemio- i radioterapii (32). Dostępne w aptekach preparaty melatoniny to:

Circadin, który zawiera melatoninę w dawce 2 mg (w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, naśladującym fizjologiczny profil jej wydzielania), oraz Melatonina w dawkach 1, 3 lub 5 mg oraz liczne suplementy diety zawierające w swoim składzie domieszki melatoniny w dawce 1 mg.

## PODSUMOWANIE

Melatonina wywiera regulacyjny wpływ na liczne procesy fizjologiczne. Wśród nich wymienia się oddziaływanie na układ sercowo-naczyniowy (w tym na ciśnienie tętnicze), immunologiczny, nerwowy czy na przewód pokarmowy. Ponadto, wpływa na stan równowagi oksydacyjno-redukcyjnej jako „zmiatacz” wolnych rodników oraz odgrywa rolę w modulowaniu przebiegu procesu zapalnego. Jednak dalsze badania prowadzone na poziomie komórkowym wydają się niezbędne dla pełnego zrozumienia roli, jaką melatonina pełni w organizmie człowieka.

## KONFLIKT INTERESÓW

### CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Radosław Balwierz  
Wydział Ochrony Zdrowia  
Śląska Wyższa Szkoła Medyczna  
w Katowicach  
ul. Mickiewicza 29, 40-085 Katowice  
tel.: +48 500-584-146  
radoslaw.balwierz@gmail.com

## PIŚMIENNICTWO

- Cohen M, Lippman M, Chabner B: Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978; 2(8094): 814-816.
- Kos-Kudła B, Ostrowska Z, Marek B et al.: Circadian rhythm of melatonin in postmenopausal asthmatic women with hormone replacement therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23(3): 243-248.
- Bandyopadhyay D, Biswas K, Bandyopadhyay U et al.: Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical. *J Pineal Res* 2000; 29(3): 143-151.
- Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX et al.: Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14(4): 151-168.
- Tajes M, Gutierrez-Cuesta J, Ortuño-Sahagun D et al.: Anti-aging properties of melatonin in an *in vitro* murine senescence model: involvement of the sirtuin 1 pathway. *J Pineal Res* 2009; 47(3): 228-237.
- Skwarło-Sońta K, Majewski P: Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsce biosyntezy, funkcje, mechanizm działania. *Folia Medica Lodziensia* 2010; 37(1): 15-55.
- Danielczyk K, Dziegiel P: Receptory melaninowe MT1 oraz ich rola w onkostatycznym działaniu melatoniny. *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63: 425-434.
- Mańka S, Majewska E: Immunoregulacyjne działanie melatoniny. Mechanizm działania i wpływ na komórki procesu zapalnego. *Postepy Hig Med Dosw* 2016; 70: 1059-1067.
- Bukowska A: Rola melatoniny w procesach antynowotworowych – potencjalne mechanizmy. *Medycyna Pracy* 2011; 62(4): 425-434.
- Kazimierczak A, Lewandowski J, Łapiński M: Czy melatonina bierze udział w regulacji dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi. *Arterial Hypertension* 2006; 10(1): 69-77.
- Nowak JZ, Zawilska JB: Melatonina i jej rola w funkcji systemu okołodobowego. *Postepy Hig Med Dosw* 1999; 53: 445-471.
- van Marke de Lumen K, Kędziora-Kornatowska K, Czuczejko J et al.: Wpływ melatoniny na wybrane parametry stresu oksydacyjnego u osób w podeszłym wieku z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (badania wstępne). *Gastroenterol Pol* 2005; 13(3): 206-210.
- Juszczak M, Michalska M: Rola szyszynki oraz melatoniny w regulacji syntezy i wydzielania wybranych hormonów części gruczołowej przysadki. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60: 653-659.
- Gustaw K: Melatonina, nietypowy antyoksydant. Rola w patologii choroby Alzheimerera. *Propozycja terapii. Farmakoter Psychiatry Neurol* 2003; 4: 59-69.
- Popławski PT, Derlacz RA: Jak działa melatonina? *Postępy Biochemii* 2003; 49(1): 9-17.

16. Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC et al.: Przewód pokarmowy i melatonina: hamowanie zjawisk patofizjologicznych. *Geront Pol* 2010; 17(3): 213-218.
17. Iżykowska I, Piotrowska A, Podhorska-Okołów M et al.: Ochronna rola melatoniny podczas działania promieniowania UV. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 23-27.
18. Słominski A, Fischer TW, Zmijewski MA et al.: On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine* 2005; 27: 137-148.
19. Kazimierczak A, Lewandowski J, Artyszuk Ł et al.: Wpływ melatoniny na profil dobowy ciśnienia u chorych z brakiem nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertension* 2014; 18(3): 134-142.
20. Sewerynek E: Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23: 79-83.
21. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N et al.: Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Pressure* 2003; 12: 19-24.
22. Dominquez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia MJ et al.: Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J Pineal Res* 2002; 33: 248-252.
23. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA: Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as prediction of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645-653.
24. Sewerynek E: Wpływ melatoniny na czynność układu sercowo-naczyniowego. *Folia Medica Lodziensia* 2010; 37(1): 69-87.
25. Stoschitzky KL, Sakotnik A, Lercher P et al.: Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 111-115.
26. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ: A review of the multiple action of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005; 27: 189-200.
27. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alnarez-Sanchez N et al.: Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8638-8683.
28. Karasek M: Znaczenie kliniczne melatoniny. *Post Nauk Med* 2007; 10(1): 395-398.
29. Guerrero JM, Reiter RJ: Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002(2): 167-179.
30. Reiter RJ: Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 273-285.
31. Sroka Z, Gamian A, Cisowski W: Niskocząsteczkowe związki przeciwutleniające pochodzenia naturalnego. *Postepy Hig Med Dosw* 2005; 59: 34-41.
32. Grabińska K, Wróbel M, Mykała-Cieśla J, Wichary H: Przegląd doniesień na temat wpływu melatoniny na patogenezę i terapię raka piersi. *Ann Acad Med Siles* 2010; 64(3-4): 58-69.
33. Stevens RG: Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987; 125(4): 556-561.
34. Stevens RG: Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol* 2009; 37(4): 963-970.
35. Stryjewski PJ, Domal-Kwiatkowska D, Mazur U, Nowalny-Kozielska E: Wpływ pracy nocnej i zmianowej na zdrowie pracowników. *Prz Lek* 2016; 73(7): 513-515.
36. Bilski B, Perz S, Perz K: Czy melatonina może być skuteczna w profilaktyce i leczeniu zaburzeń związanych z pracą zmianową i nocną? *Med Pr* 2005; 56(3): 257-261.
37. Jabłońska K, Zemła A, Dziągł P: Rola melatoniny w nowotworach gruczołu piersiowego, jajnika oraz endometrium. *Post Biol Komórki* 2011; 38(1): 177-194.
38. Li Y, Li S, Zhou Y et al.: Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget* 2017; 8(24): 39896-39921.
39. Nooshinfar E, Safaroghli-Azar A, Bashash D, Akbari ME: Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 24(1): 42-51.
40. Dillon DC, Easley SE, Asch BB et al.: Differential expression of High-affinity melatonin receptor MT1 in normal and malignant human breast tissue. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(3): 451-458.
41. Lenoir V, de Jonage-Canonica MB, Perrin MH et al.: Preventive and curative effect of melatonin on mammary carcinogenesis induced by dimethylbenz(a)anthracene in the female Sprague-Dawley rat. *Breast Cancer Res* 2005; 7(4): R470-R4763.
42. Shrestha S, Zhu J, Wang Q et al.: Melatonin potentiates the antitumor effect of curcumin by inhibiting IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B/COX-2 signaling pathway. *Int J Oncol* 2017. DOI: 10.3892/ijo.2017.4097.
43. Zemła A, Grzegorek I, Dziągł P, Jabłońska K: Melatonin Synergizes the Chemotherapeutic Effect of Cisplatin in Ovarian Cancer Cells Independently of MT1 Melatonin Receptors. *In Vivo* 2017; 31(5): 801-809.



44. Pariente R, Bejarano I, Rodríguez AB et al.: Melatonin increases the effect of 5-fluorouracil-based chemotherapy in human colorectal adenocarcinoma cells *in vitro*. *Mol Cell Biochem* 2017. DOI: 10.1007/s11010-017-3154-2.
45. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT: Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implication for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 113-132.
46. Galley HF, McCormick B, Wilson KL et al.: Melatonin limits paclitaxel-induced mitochondrial dysfunction *in vitro* and protects against paclitaxel-induced neuropathic pain in the rat. *J Pineal Res* 2017. DOI: 10.1111/jpi.12444.
47. Karasek M: Melatonin in human physiology and pathology. [In:] Columbus F (ed.): *Frontiers in chronobiology*. Nova Science, New York 2006: 1-43.
48. Wetterberg L: Melatonin and clinical application. *Reprod Nutr Develop* 1999; 39: 367-382.
49. Swanson GR, Gorenz A, Shaikh M et al.: Decreased melatonin secretion is associated with increased intestinal permeability and marker of endotoxemia in alcoholics. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308(12): G1004-G1011.
50. Reiter RJ, Cabrera J, Sainz RM et al.: Melatonin as pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism. *Ann NY Acad Sci* 1999; 890: 471-485.
51. Gustaw K: Melatonina, nietypowy antyoksydant. Rola w patologii choroby Alzheimer. Propozycja terapii. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2003; 4: 59-69.
52. Sirin FB, Kumbul Doğuç D, Vural H et al.: Plasma 8-isoPGF<sub>2</sub>α and serum melatonin levels in patients with minimal cognitive impairment and Alzheimer disease. *Turk J Med Sci* 2015; 45(5): 1073-1077.
53. Więdłocha M, Stańczykiewicz B, Jakubik M, Rymaszewska J: Wybrane mysie modele oparte na mutacji genów APP, MAPT oraz presenilin wykorzystywane w badaniach nad patogenezą choroby Alzheimer. *Postepy Hig Med Dosw* 2012; 66: 415-430.
54. Nie L, Wei G, Peng S et al.: Melatonin ameliorates anxiety and depression-like behaviors and modulates proteomic changes in triple transgenic mice of Alzheimer's disease. *Biofactors* 2017; 43(4): 593-611.
55. Wade AG, Farmer M, Harari G et al.: Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 947-961.
56. Wang YY, Zheng W, Ng CH et al.: Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32(1): 50-57.

nadesłano: 25.01.2018

zaakceptowano do druku: 15.02.2018