

# Melatonina

## **Pomysł:**

Żyjemy na świecie, w którym dzień składa się z 24 godzin. Organizmy żywe (w tym ludzie) nauczyły się funkcjonować w tym cyklu dobowym, wytwarzając swoisty zegar biologiczny. Jednym z kluczowych związków powiązanych z tym zegarem jest melatonina. Substancja ta jest hormonem wytwarzanym przede wszystkim w strukturze o nazwie szyszynka, ale może być również produkowana w wielu innych częściach ciała. Jest pochodną innej ważnej substancji naszego organizmu: serotoniny. Produktem wyjściowym do syntezy obu związków jest tryptofan<sup>1,2</sup>.

Stężenie melatoniny zmniejsza się w ciągu dnia, a wzrasta w nocy. Głównym zadaniem tego związku jest koordynacja rytmów biologicznych takich jak rytm dobowy, czy cykl czuwania i snu. U zwierząt ma również wpływ na inne cykliczne zachowania, na przykład zmianę futra, przyjmowanie pokarmów, cykle reprodukcyjne. Dodatkowe badania nad melatoniną wykazały, że zachowuje się ona również jak zmiatacz wolnych rodników i moduluje aktywność układu immunologicznego<sup>1,3-6</sup>. Wyniki te zaintrygowały naukowców i dały nadzieję, że związek ten może wspomóc walkę z chorobami takimi jak SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica).

## **Mechanizm działania:**

Melatonina pomaga w eliminacji wolnych rodników i reaktywnych związków tlenu i azotu. Dodatkowo wspiera obronę przeciw stresowi oksydacyjnemu (powiązany z SLA proces zaburzenia równowagi pomiędzy produkcją i eliminacją reaktywnych związków utleniających) poprzez stymulację syntezy enzymów chroniących przez tym rodzajem uszkodzeń. Dotyczy to na przykład dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy i reduktazy glutationowej, oraz innych. Dowiedziono również o pozytywnym wpływie melatoniny na mitochondria poprzez ograniczenie produkcji wolnych rodników oraz wspomaganie produkcji ATP<sup>2,6-13</sup>.

Inne badania dowiodły, że melatonina przeciwdziała nadmiernej ekscytacji neuronów (za pośrednictwem systemu GABAergicznego)<sup>14-17</sup>. Ponadto ma zdolność do regulowania odpowiedzi układu immunologicznego, na przykład poprzez zatrzymywanie wytwarzania prozapalnych cytokin<sup>2,18,19</sup>.

Potencjalnie wszystkie te mechanizmy mogą korzystnie wpływać na choroby powiązane z układem nerwowym. Przeprowadzono już badania nad wpływem melatoniny na schorzenia takie jak choroba Parkinsona, Huntingtona i Alzheimerera, urazy mózgu, a także SLA<sup>2</sup>.

Przeprowadzono kilka prób na modelach zwierzęcych SLA. Część z nich dała pozytywne wyniki, skutkując opóźnieniem zarówno w pojawieniu się symptomów, jak i czasie śmierci zwierząt laboratoryjnych<sup>20,21</sup>. Należy jednak zwrócić uwagę, że inne badanie, na tym samym modelu badawczym, nie tylko nie potwierdziło, ale wręcz sugerowało pogorszenie stanu zwierząt. Autorzy badania wnioskowali, że efekt ten mógł wynikać ze zwiększonej ekspresji zmutowanego białka SOD1 (dysmutaza ponadtlenkowa 1 - mutacja w tym białku jest powiązana z SLA, często stosowana jako czynnik wywołujący chorobę w modelach zwierzęcych). Białko to stanowi jeden z elementów ochrony przeciw stresowi oksydacyjnemu, jednak jego mutacja jest powiązana z rodzinną formą choroby<sup>22</sup>.

## **Próby kliniczne:**

Do tej pory przeprowadzono jedynie dwie próby kliniczne z zastosowaniem melatoniny w SLA. Pierwsze z nich dotyczyło jedynie trzech pacjentów<sup>23</sup>. W drugim badaniu wzięło udział 31 pacjentów przyjmujących melatoninę doodbytniczo w dawce 300 mg/dobę (maksymalny czas obserwacji wynosił 2 lata) (Weishaupt et al., 2006). W obu przypadkach lek był dobrze tolerowany przez osoby go stosujące (Jacob et al., 2002; Weishaupt et al., 2006). Druga próba kliniczna ujawniła, że melatonina obniżyła marker (znacznik) stresu oksydacyjnego (podwyższony przed rozpoczęciem terapii) u pacjentów<sup>20</sup>.

Obecnie na rynku są dostępne preparaty zawierające melatoninę jedynie w niewielkich dawkach. Jest ona stosowana przede wszystkim w celu leczenia bezsenności<sup>24</sup>.

#### Bibliografia:

1. Nowak, J. Z. & Zawilska, J. B. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharm. World Sci.* **20**, 18–27 (1998).
2. Pandi-Perumal, S. R. *et al.* Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox. Res.* **23**, 267–300 (2013).
3. Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Álvarez-Sánchez, N., Rodríguez-Rodríguez, A. & Guerrero, J. M. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 8638–8683 (2013).
4. Pieri, C., Marra, M., Moroni, F., Recchioni, R. & Marcheselli, F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci.* **55**, PL271–276 (1994).
5. Pierrefiche, G. & Laborit, H. Oxygen free radicals, melatonin, and aging. *Exp. Gerontol.* **30**, 213–227 (1995).
6. Reiter, R. J. *et al.* A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J. Pineal Res.* **18**, 1–11 (1995).
7. León, J., Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., Tan, D.-X. & Reiter, R. J. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J. Pineal Res.* **38**, 1–9 (2005).
8. Pablos, M. I. *et al.* Time course of the melatonin-induced increase in glutathione peroxidase activity in chick tissues. *Biol. Signals* **4**, 325–330 (1995).
9. Poeggeler, B., Reiter, R. J., Tan, D. X., Chen, L. D. & Manchester, L. C. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J. Pineal Res.* **14**, 151–168 (1993).
10. Reiter, R. J., Manchester, L. C. & Tan, D.-X. Neurotoxins: Free Radical Mechanisms and Melatonin Protection. *Curr. Neuropharmacol.* **8**, 194–210 (2010).
11. Reiter, R. J., Paredes, S. D., Manchester, L. C. & Tan, D.-X. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **44**, 175–200 (2009).
12. Samantaray, S. *et al.* Therapeutic potential of melatonin in traumatic central nervous system injury. *J. Pineal Res.* **47**, 134–142 (2009).
13. Yerer, M. B. *et al.* Melatonin increases glutathione peroxidase activity and deformability of erythrocytes in septic rats. *J. Pineal Res.* **35**, 138–139 (2003).
14. Giusti, P. *et al.* Neuroprotection by melatonin from kainate-induced excitotoxicity in rats.

*FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **10**, 891–896 (1996).

15. Golombek, D. A., Pévet, P. & Cardinali, D. P. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **20**, 403–412 (1996).
16. Louzada, P. R. *et al.* Taurine prevents the neurotoxicity of beta-amyloid and glutamate receptor agonists: activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **18**, 511–518 (2004).
17. Manev, H., Uz, T., Kharlamov, A. & Joo, J. Y. Increased brain damage after stroke or excitotoxic seizures in melatonin-deficient rats. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **10**, 1546–1551 (1996).
18. Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Álvarez-Sánchez, N., Rodríguez-Rodríguez, A. & Guerrero, J. M. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 8638–8683 (2013).
19. Pei, Z. & Cheung, R. T. F. Pretreatment with melatonin exerts anti-inflammatory effects against ischemia/reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model. *J. Pineal Res.* **37**, 85–91 (2004).
20. Weishaupt, J. H. *et al.* Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J. Pineal Res.* **41**, 313–323 (2006).
21. Zhang, Y. *et al.* Melatonin inhibits the caspase-1/cytochrome c/caspase-3 cell death pathway, inhibits MT1 receptor loss and delays disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* **55**, 26–35 (2013).
22. Dardiotis, E. *et al.* Intraperitoneal melatonin is not neuroprotective in the G93ASOD1 transgenic mouse model of familial ALS and may exacerbate neurodegeneration. *Neurosci. Lett.* **548**, 170–175 (2013).
23. Jacob, S. *et al.* Melatonin as a candidate compound for neuroprotection in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): high tolerability of daily oral melatonin administration in ALS patients. *J. Pineal Res.* **33**, 186–187 (2002).
24. <http://ec.europa.eu/>