

Received: 01.02.2016

Accepted: 30.03.2016

Published: 30.06.2016

Maciej Brzęczek¹, Karina Słonka², Lidia Hyla-Klekot²

Melatonina – hormon o pleiotropowym działaniu

Melatonin – a pleiotropic hormone

¹ Oddział Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej, Zakład Opieki Zdrowotnej, Olesno, Polska

² Instytut Fizjoterapii, Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska, Opole, Polska

Adres do korespondencji: Maciej Brzęczek, Oddział Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej, Zakład Opieki Zdrowotnej, ul. Klonowa 1, 46-300 Olesno, e-mail: maciekbzeczek@o2.pl

¹ Unit of Trauma and Orthopaedics, Health Care Institution, Olesno, Poland

² Institute of Physiotherapy, Department of Physical Education and Physiotherapy, Opole University of Technology, Opole, Poland

Correspondence: Maciej Brzęczek, Unit of Trauma and Orthopaedics, Health Care Institution, Klonowa 1, 46-300 Olesno, e-mail: maciekbzeczek@o2.pl

Streszczenie

Melatonina, pochodna tryptofanu, syntetyzowana u ssaków głównie w szyszynce, koordynuje pracę zegara biologicznego, regulując rytmy dobowe. Jej wytwarzanie pozostaje pod wpływem światła, a stężenie zmienia się wraz z wiekiem. Dzięki specyficznej budowie chemicznej melatonina ma możliwość przekraczania wszystkich barier biologicznych w organizmie i oddziaływania na inne tkanki i komórki w sposób pośredni i bezpośredni. Mechanizm działania tego hormonu obejmuje wiązanie z receptorami błony komórkowej, receptorami jądrowymi i wewnątrzkomórkowymi białkami. Melatonina ma działanie antyoksydacyjne; zasadniczy jest również jej wpływ immunomodulacyjny i anty lipidowy, a także rola w wydzielaniu innych hormonów – prolaktyny, lutropiny, folitropiny, somatotropiny, tyreoliberyny, adrenokortykotropiny czy glikokortykosteroidów. W ostatnich latach badania naukowe skupiły się na potencjalnym wpływie melatoniny na etiologię i rozwój różnych jednostek chorobowych, takich jak: zaburzenia snu, choroby przewodu pokarmowego, choroby nowotworowe, psychiatryczne i neurologiczne, choroby układu sercowo-naczyniowego czy choroby przebiegające z zaburzeniami obrotu kostnego. Coraz szerzej opisywane są wskazania do zastosowania melatoniny w pediatrii. Obejmują one m.in. dyssomnie u dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi, takimi jak zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi, leczenie wspomagające w przypadku drgawek gorączkowych i padaczki, jak również potencjalne zastosowanie w anestezji dziecięcej. Molekularny mechanizm i szerokie spektrum działania melatoniny nie zostały jeszcze dokładnie zbadane, a jej znaczenie kliniczne jest często niedoceniane. Hormon ten stanowi obiecujące ogniwo w osiągnięciu alternatywnych rozwiązań terapeutycznych.

Słowa kluczowe: melatonina, rytm dobowy, zastosowanie melatoniny

Abstract

Melatonin, a tryptophan derivative, is synthesised in mammals mainly in the pineal gland. It coordinates the biological clock by regulating the circadian rhythm. Its production is dependent on light and its concentrations change with age. Thanks to its specific chemical structure, melatonin is capable of crossing all biological barriers in the organism and affecting other tissues and cells, both in indirect and direct ways. Its mechanism of action involves binding with membrane receptors, nuclear receptors and intracellular proteins. Melatonin shows antioxidant activity. Moreover, its immunomodulatory and antilipid effects as well as its role in secreting other hormones, such as prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, somatotropin, thyroliberin, adrenocorticotropin hormone or corticosteroids, are essential. In the recent years, research studies have been mainly focussed on the potential influence of melatonin on the aetiology and development of various disease entities, such as sleep disorders, gastrointestinal diseases, cancers, psychiatric and neurological conditions, cardiovascular diseases or conditions with bone turnover disorders. Indications for melatonin use in paediatrics are being discussed more and more frequently. Among others, authors debate on its use in dyssomnias in children with neurodevelopmental disorders, such as attention deficit hyperactivity disorder, supportive treatment in febrile seizures and epilepsy as well as potential use in paediatric anaesthesia. The molecular mechanism and broad-spectrum action of melatonin have not been sufficiently researched and its clinical relevance is often underestimated. This hormone is a promising link in achieving alternative therapeutic solutions.

Key words: melatonin, circadian rhythm, melatonin use

FIZJOLOGICZNA ROLA MELATONINY

Od prawie 100 lat naukowcy próbują wyjaśnić rolę szyszynkowego hormonu o nazwie melatonina. Pierwsze doniesienia pojawiły się w roku 1917 za sprawą McCorda i Allena, którzy polewając skórę żab *Rana pipiens* ekstraktem z szyszynek wołowych, zaobserwowali zmianę jej koloru na jaśniejszy⁽¹⁾. Jednak przełomowym wydarzeniem w badaniach nad nową substancją było jej wyizolowanie i wstępne określenie budowy chemicznej przez Lerner'a i zespół dermatologów z Uniwersytetu Yale w roku 1958; wtedy też po raz pierwszy użyto określenia „melatonina”⁽²⁾. W kolejnych latach ukazało się szereg publikacji omawiających właściwości melatoniny oraz jej wpływ na inne komórki, tkanki i organy. Wraz z rozwojem biologii molekularnej wiedza na temat tego związku i jego wpływu na czynność organizmów żywych znacznie się poszerzyła. Dziś wiadomo, że hormon ten powszechnie występuje w przyrodzie, a u kręgowców jest syntetyzowany głównie w szyszynce. Wydzielanie melatoniny zależy od pory dnia i nocy oraz pory roku, co istotnie wpływa na funkcjonowanie tzw. zegara biologicznego, nadrzędnie kontrolowanego przez jądra nadkrzyżowaniowe podwzgórza⁽³⁾. Stężenie hormonu zmienia się wraz z wiekiem – niskie wartości występują po urodzeniu, szczytowe – w wieku 3–5 lat, względnie stabilne stężenie – do 35.–40. roku życia i stopniowo malejące – po 40. roku życia⁽⁴⁾. W cyklu dobowym stężenie melatoniny wzrasta w ciągu nocy, a utrzymuje się niskie w ciągu dnia, ponieważ światło działa hamująco na jej produkcję.

METABOLIZM I MECHANIZMY DZIAŁANIA MELATONINY

Melatonina jest indoleaminą, a jej synteza w szyszynce składa się z wielu etapów. Związek wyjściowy stanowi endogenny tryptofan, który po hydroksylacji i dekarboksylacji staje się serotoniną. Kolejne dwa etapy przebiegają z udziałem dwóch kluczowych dla całego procesu enzymów – pierwszy z nich to *N*-acetylotransferaza serotoninowa (*N*-acetyltransferase, NAT), a drugi to transferaza hydroksyindolo-*O*-metylowa (*hydroxyindole-O-methyltransferase*, HIOMT). W efekcie z serotoniny powstaje *N*-acetylo-5-metoksytryptamina, czyli melatonina⁽⁴⁾. Powstała melatonina uwalniana jest do krwi. Okres półtrwania krążącego we krwi hormonu wynosi 2–20 minut⁽⁵⁾. Przemiana melatoniny zachodzi w wątrobie z udziałem cytochromu P450, natomiast jej metabolity usuwane są przez nerki. Swoją specyfikę związek ten zawdzięcza budowie chemicznej – lipofilowej strukturze umożliwiającej przechodzenie przez wszystkie bariery biologiczne w organizmie – a także możliwości oddziaływania kilkoma szlakami biochemicznymi oraz pośredniemu i bezpośredniemu wpływowi na inne tkanki i komórki. Melatonina może wywierać działanie endo-, para- i autokrynn⁽⁶⁾. Generalnie przyjmuje się cztery drogi jej działania: poprzez wiązanie do receptorów błony komórkowej,

PHYSIOLOGICAL ROLE OF MELATONIN

Scientists have been trying to elucidate the role of a pineal hormone, called “melatonin,” for nearly 100 years. The first reports appeared in 1917 by McCord and Allen, who observed brightening of the pigmentation in frogs (*Rana pipiens*) as a result of applying extracts of bovine pineal gland to their skin⁽¹⁾. However, a major breakthrough in the research on the new substance was its isolation and initial chemical characterisation by Lerner and a group of dermatologists from Yale University in 1958; this was when the term “melatonin” was used for the first time⁽²⁾. Subsequent years brought a number of publications discussing the properties of melatonin and its influence on other cells, tissues and organs. The development of molecular biology has resulted in the broadening of knowledge about this relationship and its influence on the activity of living organisms. Today, it is known that this hormone is common in nature and, in vertebrates, it is synthesised mainly in the pineal gland. The secretion of melatonin depends on the time of the day and night as well as the season of the year. It has a considerable impact on the functioning of the so-called “biological clock,” which is involuntarily controlled by the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus⁽³⁾. The concentration of the hormone changes with age. After birth, its concentrations are low, they peak at the age of 3–5 years, remain relatively stable up to the age of approximately 35–40 and gradually decrease thereafter⁽⁴⁾. In the circadian cycle, the level of melatonin rises at nighttime and persists at a low level during daytime due to light which inhibits its production.

METABOLISM AND MECHANISMS OF MELATONIN ACTION

Melatonin is an indoleamine, and its synthesis in the pineal gland consists of multiple stages. The initial compound is an endogenous tryptophan which is converted to serotonin upon hydroxylation and decarboxylation. Two enzymes crucial in the whole process, i.e. serotonin *N*-acetyltransferase (NAT) and hydroxyindole-*O*-methyltransferase (HIOMT), take part in two subsequent stages. As a result, serotonin changes into *N*-acetyl-5-methoxytryptamine, i.e. melatonin⁽⁴⁾. It is released to bloodstream. The half-life of the circulating hormone is 2–20 minutes⁽⁵⁾. It is metabolised in the liver by cytochrome P450, and its metabolites are removed by the kidneys. This compound owes its specificity to its chemical structure, i.e. the lipophilic structure enabling it to cross all biological barriers in the organism, ability to act via several biochemical pathways as well as direct and indirect influence on other tissues and cells. Melatonin can exert endo-, para- and autocrine effects⁽⁶⁾. Overall, there are four ways of its action: by binding to membrane receptors, nuclear receptors, intracellular proteins and by its antioxidant action.

Currently, three types of membrane receptors for melatonin have been identified: MT1, MT2 and MT3. MT1 and MT2

wiązanie do receptorów jądrowych, wiązanie do wewnątrzkomórkowych białek oraz działanie antyoksydacyjne.

Aktualnie zidentyfikowane są trzy rodzaje receptorów błonowych dla melatoniny: MT1, MT2 oraz MT3. Receptory MT1 i MT2 należą do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkami G, tzw. GPCR (*G-protein-coupled receptors*). Trzeci rodzaj receptora – MT3 – należy do rodziny reduktaz chinonowych, nie został jednak zidentyfikowany u ssaków⁽⁶⁾. Obecność receptorów melatoninowych jest bardzo różnorodna – stwierdza się je w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), przewodzie pokarmowym, sercu, naczyniach tętniczych, wątrobie, nerkach, gruczole krokowym, macicy, skórze czy w narządzie wzroku⁽⁴⁾.

Po połączeniu z receptorami błonowymi melatonina może wpływać na szereg przekazników wtórnych, do których zalicza się m.in.: cykliczny adenozyνο-3',5'-monofosforan (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP), cykliczny guanozyνο-3',5'-monofosforan (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP), inozytolo-(1,4,5)-trifosforan (*inositol trisphosphate*, IP₃), 1,2-diacylglicerol (*diacylglycerol*, DAG), kwas arachidonowy czy wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia (Ca²⁺)⁽⁷⁾. Istotą szlaku sygnalizacyjnego melatoniny jest w tym przypadku obniżenie stężenia cAMP, którego następstwem są: zmiana aktywności kinazy białkowej A (*protein kinase A*, PKA), wzrost aktywności kinazy białkowej C (*protein kinase C*, PKC), regulacja aktywności MAPK (*mitogen-activated protein kinases*), czyli kinaz białek aktywowanych przez mitogeny, obniżenie poziomu cGMP oraz wpływ na kanały potasowe czy na stężenie Ca²⁺. Poza wymienionymi możliwościami oddziaływania melatoniny na komórkę przez receptory błonowe istnieje także droga przekazywania informacji poprzez pobudzenie aktywności fosfolipazy C (*phospholipase C*, PLC). Jest to związek, który odgrywa kluczową rolę w hydrolizie fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforanu (*phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate*, PIP₂) z wytworzeniem trifosfoinozytoli (IP₃) oraz diacyloglicerolu (DAG). IP₃ przechodzi do siateczki plazmatycznej, w której magazynowane są jony Ca²⁺, i po związaniu z receptorem powoduje uwolnienie wapnia do cytozolu⁽⁸⁾.

Melatonina działa na komórkę również poprzez receptory zlokalizowane w jądrze komórkowym należące do grupy sierocych receptorów jądrowych, tzw. ROR/RZR (*retinoid orphan receptors/retinoid Z receptors*), wśród których wyróżnia się trzy typy: ROR-α, ROR-β i ROR-γ. Lokalizacja poszczególnych typów jest różnorodna – ROR-α występują m.in. w OUN, brązowej tkance tłuszczowej, wątrobie, jądrach czy skórze, ROR-β głównie w OUN, a ROR-γ w mięśniach szkieletowych⁽⁹⁾. Receptorom grupy ROR/RZR przypisuje się rolę w rozwoju OUN, w regulacji rytmów dobowych, w różnicowaniu i proliferacji komórek oraz w oddziaływaniu na układ immunologiczny. Wpływają one na leukocyty poprzez hamowanie działania 5-lipooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za produkcję leukotrienów z kwasu arachidonowego, leżących u podstawy procesów zapalnych i alergicznych⁽¹⁰⁾.

belong to the superfamily of G-protein-coupled receptors (GPCRs). The third type, MT3, belongs to the family of quinone reductases and has not been identified in mammals⁽⁶⁾. The presence of melatonin receptors varies considerably. They can be found in the central nervous system (CNS), gastrointestinal tract, heart, arteries, liver, kidneys, prostate gland, uterus, skin and eyes⁽⁴⁾.

Following its adhesion to membrane receptors, melatonin can affect a number of secondary messengers, including: cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP), inositol trisphosphate (IP₃), diacylglycerol (DAG), arachidonic acid or intracellular calcium ion concentration (Ca²⁺)⁽⁷⁾. The most important aspect of the melatonin signalling pathway is, in this case, a decline in cAMP levels, which results in: the alteration of protein kinase A (PKA) activity, increase in protein kinase C (PKC) activity, regulation of mitogen-activated protein kinases (MAPK), decline in cGMP levels and impact on potassium channels or Ca²⁺ ions. Apart from the aforementioned ability of melatonin to exert effects on cells via membrane receptors, another manner of signalling is via stimulation of phospholipase C (PLC). This compound plays a crucial role in phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) hydrolysis with the formation of inositol trisphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG). IP₃ crosses to the endoplasmic reticulum where Ca²⁺ ions are stored. After binding with the receptor, it causes a release of calcium to the cytosol⁽⁸⁾.

Furthermore, melatonin influences the cells by receptors located in the nucleus, so-called: retinoid orphan receptors/retinoid Z receptors (ROR/RZR). They are divided into three groups: ROR-α, ROR-β and ROR-γ. The location of the individual types varies. ROR-α can be found in the CNS, brown adipose tissue, liver, testicles or skin. ROR-β mainly occurs in the CNS and ROR-γ – in skeletal muscles⁽⁹⁾. It is believed that RORs/RZR play a role in the CNS development, regulation of the circadian rhythm, differentiation and proliferation of cells as well as in effects on the immune system. They also affect leucocytes by inhibiting 5-lipoxygenase, an enzyme responsible for the production of leukotrienes from arachidonic acid, which underlie inflammatory and allergic processes⁽¹⁰⁾.

Melatonin can affect cells also by its attachment to intracellular proteins, such as calmodulin. It is one of the most important calcium-binding proteins inside the endoplasmic reticulum. The reticulum, in turn, is the basic structure responsible for calcium balance in the organism. Calmodulin is a modulator protein which, after binding four calcium ions, conformational change and formation of an active complex, stimulates various enzymes, e.g. those responsible for protein phosphorylation, such as calcium/calmodulin dependent protein kinase II (CaM-PK). Moreover, it exerts effects on ion transporters located in plasma membranes, so-called calcium pumps (calcium adenosine triphosphatase, Ca²⁺ ATP-ase), thus being capable of indirectly affecting the entire cellular calcium and phosphate metabolism.

Melatonina wpływa na komórkę także poprzez łączenie się z wewnątrzkomórkowymi białkami, np. kalmoduliną. Kalmodulina jest jednym z najważniejszych białek wiążących wapń wewnątrz siateczki śródplazmatycznej, a siateczka śródplazmatyczna stanowi podstawową strukturę w utrzymywaniu równowagi wapniowej w organizmie. Kalmodulina to białko modulatorowe, które po przyłączeniu czterech jonów wapnia, zmianie konformacji i utworzeniu aktywnego kompleksu stymuluje działanie różnych enzymów, m.in. biorących udział w fosforylacji białek, takich jak np. kinaza typu II zależna od wapnia/kalmoduliny (*calcium/calmodulin dependent protein kinase*, CaM-PK). Ponadto oddziałuje na pompy jonowe zlokalizowane w błonach komórkowych – tzw. pompy wapniowe (Ca^{2+} ATP-aza – *calcium adenosine triphosphatase*, Ca^{2+} ATP-ase). Melatonina może więc w istotny sposób pośrednio wpływać na całą gospodarkę wapniowo-fosforanową komórki.

Kolejny mechanizm działania melatoniny ma związek z jej właściwościami antyoksydacyjnymi i zdolnością unieczynniania wolnych rodników. Może działać pośrednio poprzez aktywację dysmutazy nadtlenkowej, katalazy i peroksydazy glutationowej, jak również w sposób bezpośredni, dezaktywując reaktywne formy tlenu i azotu⁽¹¹⁾. Metabolity melatoniny mają podobne działanie – tworzą tzw. melatoninozależny system antyoksydacyjny. Ponadto melatonina stymuluje syntezę glutationu, który jest podstawowym antyoksydantem wewnątrzkomórkowym, a także wpływa na transport elektronów w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym⁽¹²⁾. Zdolności antyoksydacyjne melatoniny w badaniach *in vivo* są często stawiane na równi ze zdolnościami antyoksydacyjnymi witamin C i E lub nawet powyżej.

NAJCZĘSTSZE STANY CHOROBY Z UDOKUMENTOWANYM ZABURZENIEM FUNKCJI BIOLOGICZNEJ MELATONINY

Wpływ melatoniny na organizm ludzki jest niezwykle szeroki, a potencjalne możliwości zastosowania tego hormonu w farmakoterapii obiecujące. Od lat znana jest funkcja pronasenna melatoniny, aktualnie bada się natomiast jej potencjalne zastosowanie w leczeniu niektórych zaburzeń snu, np. u osób pracujących zmianowo w godzinach nocnych, w przypadku zjawiska jet lag, zespołu przyspieszonej lub opóźnionej fazy snu, u pacjentów geriatrycznych z zaburzeniami rytmiki okołodobowej czy u osób niewidomych⁽¹³⁾. Być może w przyszłości będzie stosowana również w bezsenności⁽¹⁴⁾. Melatonina może opóźniać proces starzenia⁽¹⁵⁾, brać udział w odczuwaniu bólu⁽¹⁶⁾, bezpośrednio i pośrednio wpływać na czynność gonad u ludzi⁽¹⁷⁾, odgrywa też rolę w niektórych schorzeniach przewodu pokarmowego, takich jak choroba wrzodowa, choroba refluksowa czy zespół jelita nadwrażliwego⁽¹⁸⁾, wpływając na czynność motoryczną i wydzielniczą układu trawiennego⁽¹⁹⁾. Uczestniczy w regulacji wydzielania innych hormonów, m.in. prolaktyny, lutropiny, folitropiny⁽²⁰⁾, somatotropiny, tyreoliberyny, adrenokortykotropiny czy pośrednio glikokortykosteroidów⁽⁴⁾.

Another mechanism of melatonin action is associated with its antioxidant properties and ability to deactivate free radicals. It can act indirectly by activation of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase as well as directly by deactivation of reactive oxygen and nitrogen species⁽¹¹⁾. Melatonin metabolites are characterised by a similar action. They form a so-called melatonin-dependent antioxidant system. Moreover, melatonin promotes the synthesis of glutathione, which is the major intracellular antioxidant, and has an impact on electron transport in the mitochondrial respiratory chain complex⁽¹²⁾. The *in vivo* antioxidant properties of melatonin are frequently considered equivalent or even superior to antioxidant effects of vitamin C and E.

THE MOST COMMON DISEASE ENTITIES WITH DOCUMENTED MELATONIN BIOLOGICAL FUNCTION DISORDERS

The influence of melatonin on the human organism is broad, and its potential application in pharmacotherapy is promising. The soporific function of melatonin has been known for years. Currently, this hormone is researched in terms of its potential application in the treatment of certain sleep disorders, e.g. in individuals who work night shifts, in the jet lag phenomenon, delayed or advanced sleep-phase disorder, in geriatric patients with circadian rhythm dysfunction or in the blind⁽¹³⁾. Perhaps, in the future, it will be used in insomnia⁽¹⁴⁾. Melatonin can delay the ageing process⁽¹⁵⁾, participate in pain sensation⁽¹⁶⁾, directly and indirectly affect the function of human gonads⁽¹⁷⁾ and play a role in certain gastrointestinal disorders, such as stomach ulcers, gastroesophageal reflux disease or irritable bowel syndrome⁽¹⁸⁾ by affecting bowel motility and excretory function of the digestive system⁽¹⁹⁾. It also regulates the secretion of other hormones, such as prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone⁽²⁰⁾, somatotropin, thyroliberin, adrenocorticotropin hormone or, indirectly, corticosteroids⁽⁴⁾. Moreover, it affects insulin-dependent glucose metabolism⁽²¹⁾ and can play a certain role in the aetiology of diabetes. The antioxidant and antilipid properties of this hormone are responsible for its role in arterial hypertension and cardiovascular protection during ischaemia⁽²²⁾. Perhaps, it could be used in the future for atherosclerosis treatment⁽²³⁾. Furthermore, it has been proven to have onco-static and anticancer properties in various types of proliferative processes⁽²⁴⁾. This is due to inhibition of neoplastic cell activation and proliferation⁽²⁵⁾. This can occur in glioma⁽²⁶⁾, melanoma⁽²⁷⁾, breast cancer⁽²⁸⁾ and other oestrogen-dependent tumours as well as in other cancers affecting the lungs, liver, kidneys, ovary and urinary bladder, and in erythroid leukaemia, neuroblastoma or brain metastases⁽⁴⁾. Melatonin exerts significant immunomodulatory effects by inhibiting interleukin synthesis in lymphocytes and monocytes⁽²⁹⁾ and altering secretion of thymosin, thymulin and tumour necrosis factor α ⁽⁴⁾. It takes part in both cell-mediated and

Melatonina wpływa na metabolizm glukozy, zależny od wydzielania insuliny⁽²¹⁾, może więc mieć udział w etiologii cukrzycy. Właściwości antyoksydacyjne i antylipidowe tego hormonu odpowiadają za rolę w nadciśnieniu tętniczym i ochronę układu sercowo-naczyniowego podczas niedokrwienia⁽²²⁾. W przyszłości być może melatonina będzie stosowana w leczeniu miażdżycy⁽²³⁾. Dowiedzono także jej działania onkostatycznego i przeciwnowotworowego w różnych typach procesów rozrostowych⁽²⁴⁾, w wyniku hamowania aktywacji i proliferacji komórek nowotworowych⁽²⁵⁾. Przykładami mogą być glejak⁽²⁶⁾, czerniak⁽²⁷⁾, rak sutka⁽²⁸⁾ czy inne guzy zależne od estrogenów, ale również rak płuc, wątroby, nerki, jajnika, pęcherza moczowego, erytroleukemia, nerwiak płodowy czy przerzuty nowotworowe do mózgu⁽⁴⁾. Melatonina wywiera znamienny wpływ immunomodulacyjny poprzez hamowanie syntezy interleukin w limfocytach i monocytach⁽²⁹⁾ oraz zmiany wydzielania tymozyny, tymuliny czy czynnika martwicy nowotworów α ⁽⁴⁾. Bierze udział zarówno w odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej⁽³⁰⁾, a jej rola w rozwoju i funkcjonowaniu układu chłonnego jest nadal w trakcie badań. Ponadto melatonina wykazuje działanie neuroprotektoryjne⁽³¹⁾. Istnieją też doniesienia o potencjalnym wpływie melatoniny na rozwój niektórych chorób psychicznych⁽³²⁾ i neurologicznych, takich jak migrena czy bóle kłasterowe głowy⁽³³⁾.

ZNACZENIE MELATONINY W METABOLIZMIE TKANKI KOSTNEJ

Niedoceniany wydaje się wieloraki sposób oddziaływania melatoniny na tkankę kostną. Hormon ten może wpływać pośrednio na obrót kostny poprzez zmiany stężeń różnych substancji, które biorą udział w osteogenezie czy osteolizie, takich jak kalcytonina, estrogeny, parathormon czy witamina D₃, a w sposób bezpośredni jest zdolny do przyspieszania różnicowania i zwiększania aktywności osteoblastów oraz zmniejszania różnicowania osteoklastów⁽³⁴⁾. Wykazano, że spadek stężenia melatoniny we krwi z wiekiem skutkuje kumulacją wolnych kwasów tłuszczowych i zahamowaniem różnicowania komórek szpiku w osteoblasty na koszt adipocytów, co w konsekwencji prowadzi do osteoporozy⁽³⁵⁾. Nadal brakuje jednak danych, które dokumentowałyby jednoznacznie rolę melatoniny w innych jednostkach chorobowych przebiegających z defektem rozwoju układu kostnego, np. w młodzieńczej skoliozie idiopatycznej.

STANY CHOROBY W PEDIATRII A METABOLIZM MELATONINY

Zastosowanie melatoniny w pediatrii jest różnokierunkowe. Jej zdolność regulująca rytm snu i czuwania wykorzystuje się w leczeniu dyssomnii. Dyssomnia to nieprawidłowości w ilości, jakości oraz czasie trwania snu. Jedną z częściej opisywanych u dzieci jest zespół opóźnionej fazy snu. Badania wykazują, że stosowanie melatoniny zarówno u dzieci, jak i u dorosłych z tym zaburzeniem przyspiesza

humoral immunity⁽³⁰⁾, and its role in the development and functioning of the lymphatic system is still being investigated. Melatonin also has neuroprotective effects⁽³¹⁾. Moreover, there are reports about its potential influence on the development of various psychiatric⁽³²⁾ and neurological conditions, such as migraine or cluster headaches⁽³³⁾.

MEANING OF MELATONIN IN BONE TISSUE METABOLISM

The diversified impact of melatonin on bone tissue seems underestimated. This hormone can indirectly affect bone turnover by changing concentrations of various substances that take part in osteogenesis or osteolysis, such as calcitonin, oestrogens, parathyroid hormone or vitamin D₃, and directly by accelerating differentiation and increasing activity of osteoblasts as well as decreasing the differentiation of osteoclasts⁽³⁴⁾. It has been demonstrated that the age-related decline in melatonin blood levels results in accumulation of free fatty acids and inhibition of osteoblastic differentiation of bone marrow cells to the benefit of adipocytes, consequently leading to osteoporosis⁽³⁵⁾. Nevertheless, there is still too little data that could unequivocally document the role of melatonin in other disease entities with skeletal system development disorders, e.g. in adolescent idiopathic scoliosis.

PAEDIATRIC DISEASES AND METABOLISM OF MELATONIN

The application of melatonin in paediatrics varies. Its ability to regulate the sleep and wake cycle is used to treat dyssomnias. Dyssomnias are disorders in the quantity, quality and duration of sleep. One of the most common dyssomnia in children is delayed sleep-phase syndrome. Research indicates that the use of melatonin advances sleep onset and increases total sleep duration in both children and adults with no adverse effects of the therapy⁽³⁶⁾. Dyssomnias are much more common in children with neurodevelopmental disorders, e.g. autism or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), than in their healthy peers. Up to 50% of children with ADHD have sleep disorders⁽³⁶⁾. Randomised, placebo-controlled clinical trials confirm good tolerance, safety and therapeutic benefits of treating sleep disorders with melatonin in children with ADHD⁽³⁷⁾.

Apart from the soporific properties, the CNS neuroprotective action of melatonin in children with febrile seizures or seizure attacks during epilepsy seems promising. These groups of patients have been shown to have lower levels of melatonin compared with controls⁽³⁸⁾. Moreover, the inclusion of melatonin to conventional antiepileptic therapy enables better control over the frequency and intensity of seizures in children with a drug-resistant disease⁽³⁹⁾. Sedative and soporific properties of melatonin can be of use in paediatric anaesthesiology⁽³⁵⁾. Its anti-inflammatory and antioxidant effects, in turn, can prove useful

zasypianie i wydłuża całkowity czas trwania snu przy braku efektów ubocznych terapii⁽³⁶⁾. Dysomnia znacznie częściej dotyczy dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi niż ich zdrowych rówieśników. Przykładem może być autyzm lub zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD). U dzieci z rozpoznanym ADHD problemy ze snem dotyczą do 50% pacjentów⁽³⁶⁾. Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone z udziałem grupy kontrolnej, której podawano placebo, potwierdzają dobrą tolerancję, bezpieczeństwo stosowania oraz korzyści terapeutyczne leczenia zaburzeń snu u dzieci chorujących na ADHD z użyciem melatoniny⁽³⁷⁾.

Poza pronasennym obiecujący wydaje się neuroprotektoryny wpływ melatoniny na OUN u dzieci, u których występują drgawki gorączkowe lub napady drgawkowe w przebiegu padaczki. U pacjentów tych udowodniono obniżony poziom melatoniny w porównaniu z grupą kontrolną⁽³⁸⁾. Co więcej, dołączenie melatoniny do klasycznej terapii przeciwdrgawkowej pozwala na osiągnięcie korzystniejszej kontroli częstotliwości i nasilenia drgawek u dzieci w przebiegu padaczki lekoopornej⁽³⁹⁾. Właściwości sedatywne i pronasenne melatoniny mogą znaleźć zastosowanie w anestezji dziecięcej⁽³⁵⁾, a jej działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne – w leczeniu chorób przebiegających z zaburzeniami oddychania, niedotlenieniem organizmu czy sepsą, szczególnie u dzieci urodzonych przed terminem porodu⁽⁴⁰⁾.

Podsumowując – rola melatoniny w funkcjonowaniu organizmów żywych jest znacząca, jednak wciąż nie do końca wyjaśniona. Aktualnie sprzedawana bez recepty jako lek, melatonina znajduje zastosowanie w określonych zaburzeniach snu, ale w przyszłości wskazania do stosowania tego hormonu będą przypuszczalnie znacznie szersze.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- McCord CP, Allen FP: Evidence associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool* 1917; 23: 207–224.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y: Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960; 235: 1992–1997.
- Zawilska JB, Nowak JZ: Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 2: 127–136.
- Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK: Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys* 2008; 45: 289–304.
- Benarroch EE: Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology* 2008; 71: 594–598.
- Luchetti F, Canonico B, Betti M *et al.*: Melatonin signaling and cell protection function. *FASEB J* 2010; 24: 3603–3624.
- Vanecek J: Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev* 1998; 78: 687–711.

in treating diseases manifested by respiratory disorders, hypoxia or sepsis, particularly in pre-term children⁽⁴⁰⁾.

To sum up, the role of melatonin in the functioning of living organisms is significant, yet still not fully explained. Melatonin, which is currently sold as an over-the-counter product, is useful in given sleep disorders. In the future, however, this hormone will probably be used for a number of other indications.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

- Szumilo M, Rahden-Staron I: Fosfolipaza C zależna od fosfadyloinozytolu w komórkach ssaków – budowa, właściwości i funkcja. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008; 62: 47–54.
- Smirnov AN: Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry (Mosc)* 2001; 66: 19–26.
- Steinhilber D, Brungs M, Werz O *et al.*: The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 7037–7040.
- Piechota A, Gorąca A: Porównanie zdolności antyoksydacyjnych kwasu alfa-liponowego, melatoniny, witaminy C i troloksu oraz ich wpływu na stopień uszkodzeń DNA i wytwarzanie wolnych rodników. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 27: 19–21.
- Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC *et al.*: Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochim Pol* 2003; 50: 1129–1146.
- Zawilska JB: Melatonina – hormon o działaniu pronasennym. *Bromat Chem Toksykol* 2008; 41: 224–228.
- Turek FW, Gillette MU: Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 2004; 5: 523–532.
- Karasek M: Does melatonin play a role in aging processes? *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 105–113.
- Ambriz-Tututi M, Rocha-González HI, Cruz SL *et al.*: Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci* 2009; 84: 489–498.
- Boczek-Leszczak E, Juszcak M: Wpływ melatoniny na czynność gonad u człowieka. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 23: 128–130.
- Jaworek J: Melatonina – hormon dotąd niewykorzystany. *Gastroenterol Pol* 2010; 17: 220–226.
- Harasiuk A, Klupińska G, Walecka-Kapica E *et al.*: Wydzielanie serotoniny i melatoniny u osób z dyspepsią czynnościową. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 336–340.
- Juszcak M, Michalska M: Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie prolaktyny, hormonu luteinizującego (LH) i folikulo-tropowego (FSH). *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2006; 60: 431–438.
- Espino J, Pariente JA, Rodríguez AB: Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. *World J Diabetes* 2011; 2: 82–91.
- Paulis L, Šimko F: Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007; 56: 671–684.
- Broncel M, Koziróg-Kołacińska M, Chojnowska-Jezińska J: Melatonina w leczeniu miażdżycy. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 23: 124–127.
- Jung B, Ahmad N: Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res* 2006; 66: 9789–9793.
- Martínez-Campa C, Alonso-González C, Mediavilla MD *et al.*: Melatonin inhibits both ERα activation and breast cancer cell proliferation induced by a metalloestrogen, cadmium. *J Pineal Res* 2006; 40: 291–296.

26. Martín V, Herrera F, Carrera-Gonzalez P *et al.*: Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin. *Cancer Res* 2006; 66: 1081–1088.
27. Danielczyk K, Dziągł P: Receptory melatoninowe MT1 oraz ich rola w onkostatycznym działaniu melatoniny. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2009; 63: 425–434.
28. Cos S, González A, Martínez-Campa C *et al.*: Estrogen-signaling pathway: A link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 118–128.
29. Guerrero JM, Pozo D, García-Mauriño S *et al.*: Nuclear receptors are involved in the enhanced IL-6 production by melatonin in U937 cells. *Biol Signals Recept* 2000; 9: 197–202.
30. Carrillo-Vico A, García-Pergañeda A, Naji L *et al.*: Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 2272–2278.
31. Kong PJ, Byun JS, Lim SY *et al.*: Melatonin induces Akt phosphorylation through melatonin receptor- and PI3K-dependent pathways in primary astrocytes. *Korean J Physiol Pharmacol* 2008; 12: 37–41.
32. Maldonado MD, Pérez-San-Gregorio MA, Reiter RJ: The role of melatonin in the immuno-neuro-psychology of mental disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2009; 4: 61–69.
33. Peres MF, Masruha MR, Zukerman E *et al.*: Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 367–375.
34. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX *et al.*: Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *J Osteoporos* 2010; 2010: 830231.
35. Sanchez-Hidalgo M, Lu Z, Tan DX *et al.*: Melatonin inhibits fatty acid-induced triglyceride accumulation in ROS17/2.8 cells: implications for osteoblast differentiation and osteoporosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R2208–R2215.
36. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ: Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 892624.
37. Bendz LM, Scates AC: Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 185–191.
38. Guo JF, Yao BZ: [Serum melatonin levels in children with epilepsy or febrile seizures]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009; 11: 288–290.
39. Peled N, Shorer Z, Peled E *et al.*: Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001; 42: 1208–1210.
40. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P *et al.*: Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009; 46: 128–139.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna” („Paediatrics and Family Medicine”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Droga mailową: redakcja@pimr.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Pediatria i Medycyna Rodzinna” (“Paediatrics and Family Medicine”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powińska 34/44 Account number: 42 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be sent via e-mail at: redakcja@pimr.pl.