

Μελατονίνη Η ορμόνη του κωναρίου με τις πολλαπλές δράσεις

Λέξεις ευρετηρίου

Αναπαραγωγή
Ανοσιακό σύστημα
Βιολογικοί ρυθμοί
Καρκινογένεση
Μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι μια μεθοξυϊνδόλη, που παράγεται μέσα στα κύτταρα του κωναρίου, τα κωναριοκύτταρα. Το κωνάριο συμμετέχει σε πολλαπλές λειτουργίες του οργανισμού μέσω έκκρισης της ορμόνης μελατονίνης, που χαρακτηρίζεται από λειτουργική πλειοτροπία¹ και είναι ένα από τα όργανα που σχηματίζουν το λεγόμενο ψυχοενδοκρινικό δίκτυο. Η νευρώσή του προέρχεται από αυτόνομες μεταγαγγλιακές ίνες από τα ανώτερα αυχενικά γάγγλια, οι οποίες σχηματίζουν συνάψεις με τα κωναριοκύτταρα. Οι προσαγωγές ίνες προς τα ανώτερα αυχενικά γάγγλια προέρχονται από το σύστημα ιών της οπτικής οδού. Με τον τρόπο αυτόν, τα κύτταρα του κωναρίου δέχονται άμεση επίδραση των εναλλαγών φωτός-σκοτούς του περιβάλλοντος και έτσι το κωνάριο αποτελεί το δέκτη των εναλλαγών αυτών στο νευρικό σύστημα του ανθρώπου. Η μελατονίνη συντίθεται από την τρυπτοφάνη μέσα στα παρεγχυματικά κύτταρα του κωναρίου, τα κωναριοκύτταρα.² Η έκκριση της μελατονίνης αρχίζει όταν υπάρχει σκοτάδι και είναι μεγάλη κατά τη διάρκεια της νύκτας. Το αντίθετο συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο ρυθμός της είναι από τους πιο σταθερούς που υπάρχουν, εξακολουθεί δε να παραμένει και όταν λείπουν περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Η έκκριση της μελατονίνης είναι μικρή κατά τη γέννηση και αυξάνεται σημαντικά μέχρι την ηλικία των 3-5 ετών. Από την ηλικία των 6 ετών και μετά τα νυκτερινά επίπεδα της μελατονίνης ελαττώνονται βαθμιαία. Φαίνεται ότι η εμφάνιση της εφηβείας δεν είναι αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης της μελατονίνης. Τα επίπεδα της μελατονίνης που παρατηρούνται στην ενήλικη ζωή εμφανίζονται κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, διατηρούνται μέχρι την τέταρτη δεκαετία και κατόπιν σταδιακά ελατ-

τώνονται, μέχρις ότου, κατά το γήρας, παρατηρούνται πολύ χαμηλά επίπεδα της ορμόνης.

Υποδοχείς της μελατονίνης έχουν ανιχνευθεί στην επιφάνεια αλλά και στον πυρήνα των κυττάρων.^{3,4} Άλλες από τις δράσεις της μελατονίνης επάγονται μέσω του επιφανειακού και άλλες μέσω του πυρηνικού υποδοχέα.

Στον άνθρωπο, υποδοχείς έχουν ανιχνευθεί στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου και στην πρόσθια υπόφυση, ενώ η περιοχή pars tuberalis της υπόφυσης δεν φαίνεται να εμφανίζει υποδοχείς στους περισσότερους από τους λίγους ανθρώπους όπου μελετήθηκε.

Βιορρυθμοί και μελατονίνη

Η μελατονίνη συμμετέχει στην προσαρμογή των βιολογικών ρυθμών του οργανισμού στον κύκλο φωτός-σκοτούς του περιβάλλοντος.⁵ Φαίνεται ότι η μελατονίνη είναι ο διαμεσολαβητικός παράγοντας στην επίδραση του φωτός ως ρυθμιστή της κερκάδιας διακύμανσης της βασικής θερμοκρασίας του σώματος, καθώς στους άνδρες, αλλά και στις γυναίκες, η πώση της θερμοκρασίας του σώματος συμπίπτει με τα υψηλότερα επίπεδα της μελατονίνης, η οξεία έκθεση σε έντονο φως αναστέλλει την έκκριση της μελατονίνης και αυξάνει τη θερμοκρασία του σώματος⁶ και η αλλαγή αυτή της βασικής θερμοκρασίας αναστρέφεται με τη συνεχή έγχυση μελατονίνης στους άνδρες και με την από του στόματος χορήγηση στις γυναίκες. Η χορήγηση μελατονίνης απομακρύνει τα συμπτώματα του jet lag,² δηλαδή της διαταραχής του οργανισμού, που παρατηρείται κατά τα διηπειρωτικά ταξίδια. Φαίνεται ότι η μελατονίνη

I. Κώστογλου-Αθανασίου

Ενδοκρινολογικό Τμήμα,
ΠΓΑΝ Πειραιά Μεταξά

Melatonin. The pineal hormone
with multiple actions

Abstract at the end of the article

βοηθά στον επανασυγχρονισμό των κερκάρδιων ρυθμών στην τοπική ώρα. Η μελατονίνη μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία διαταραχών του ύπνου,⁷ ενώ η χορήγησή της σε τυφλούς, που είχαν διαταραγμένο ρυθμό έκκρισης της μελατονίνης, μεταβάλλει τον ενδογενή ρυθμό έκκρισης της ορμόνης.

Μελατονίνη και νευροενδοκρινική λειτουργία

Η μελατονίνη είναι τροποποιητικός παράγοντας της έκκρισης των ορμονών του προσθίου και του οπισθίου λοβού της υπόφυσης.⁸⁻¹⁰ Σε *in vitro* πειράματα στους επίμυς έχει δείχθει ότι η μελατονίνη ελαττώνει σημαντικά τη βασική έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και της ωκυτοκίνης, ενώ *in vivo* παρατηρήσεις συμφωνούν με τις προαναφερθείσες και δείχνουν επίσης ότι η μελατονίνη αναστέλλει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Σε *in vitro* πειράματα έχει δείχθει ότι ανάλογα της μελατονίνης, που συνδέονται με τους υποδοχείς της ορμόνης, αναστέλλουν την έκκριση των ορμονών του οπισθίου λοβού της υπόφυσης. Υπάρχουν ακόμη παρατηρήσεις που δείχνουν ότι μετά από επιφυσιοεκτομή ελαττώνεται η ενδοϋποφυσιακή ποσότητα των ορμονών του οπισθίου λοβού της υπόφυσης, κάτι που είναι συμβατό με αυξημένη έκκριση των ορμονών αυτών. Η εξωγενής χορήγηση μελατονίνης σε υγιείς άνδρες ελαττώνει τη νυκτερινή έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης, ελαττώνει την έκκριση της ωκυτοκίνης, αυξάνει την έκκριση της προλακτίνης και μετακινεί το χρόνο μέγιστης έκκρισης της κορτιζόλης.⁸ Φαίνεται ότι η μεταβολή του ρυθμού έκκρισης της μελατονίνης μπορεί να τροποποιεί την έκκριση των υποφυσιακών ορμονών στον άνθρωπο.^{8,9}

Μελατονίνη και αναπαραγωγική λειτουργία στον άνθρωπο

Σε ορισμένα ζώα, που χαρακτηρίζονται από εποχιακή αναπαραγωγή, η μελατονίνη φαίνεται ότι είναι ο κυριότερος παράγοντας που ρυθμίζει την εποχή της αναπαραγωγής. Έτσι, hamsters που εκτίθενται σε μικρής διάρκειας ημέρες παρουσιάζουν ατροφία των γεννητικών οργάνων. Έχει αποδειχθεί ότι αυτό οφείλεται στην αυξημένη έκκριση μελατονίνης, αφού δεν παρατηρείται σε επιφυσιοεκτομηθέντα ζώα και μπορεί να επαχθεί με τη χορήγηση μελατονίνης.

Η σχέση της μελατονίνης με την αναπαραγωγική λειτουργία στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα μελατονίνης σε γυναίκες με ανωορρηξία, σε αθλήτριες με υποθαλαμική αμηνόρροια και σε άνδρες με υπογοναδισμό. Έχει ανακοινωθεί ότι η χορήγηση μεγάλης δόσης μελατονίνης σε γυναίκες

μπορεί να καταστείλει την ωορρηξία. Η μελατονίνη αυξάνει τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης και την απάντηση της θυλακιοτρόπου και της ωχρινοτρόπου ορμόνης στην GnRH μόνο κατά την ωοθυλακική φάση του κύκλου. Η νυκτερινή έκκριση της μελατονίνης είναι αυξημένη στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία.¹¹ Υποδοχείς των ορμονών του φύλου έχουν βρεθεί στο κωνάριο στον άνθρωπο, ενώ σε επίμυς παρατηρήθηκε ότι οι ορμόνες του φύλου μεταβάλλουν την έκκριση της μελατονίνης από το κωνάριο τροποποιώντας β-αδρενεργικούς μηχανισμούς.

Μελατονίνη και αντιοξειδωτική προστασία του οργανισμού

Η μελατονίνη είναι πολύ ισχυρός δέκτης των ελευθέρων ριζών και γενικός αντιοξειδωτικός παράγοντας.¹ Ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, η μελατονίνη δεσμεύει ισχυρά την πολύ δραστική και τοξική ρίζα του υδροξυλίου και τη ρίζα του υπεροξειδίου. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της μελατονίνης έχουν αποδειχθεί και σε ομογενοποιημένους ιστούς και σε ζωντανούς οργανισμούς. Η καταστροφή του DNA ανθρώπινων λεμφοκυττάρων, ως αποτέλεσμα έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία, που συντελεί στην απελευθέρωση ελευθέρων ριζών, ελαττώνεται πολύ εάν τα κύτταρα έχουν εκτεθεί σε μελατονίνη πριν από την έκθεσή τους στην ακτινοβολία. Οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες προστατεύονται από την καταστροφή τους από τις ελεύθερες ρίζες παρουσία της μελατονίνης. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης, που επάγεται *in vitro* ή *in vivo* με διάφορους τρόπους, που όλοι τους συμπεριλαμβάνουν τη δημιουργία ελευθέρων ριζών, ελαττώνεται δραστικά από την παρουσία μελατονίνης. Οι δράσεις αυτές της μελατονίνης είναι ενδοκυτταρικές. Άλλες είναι ανεξάρτητες από τη σύνδεση με τον υποδοχέα της μελατονίνης και άλλες επιτυγχάνονται μέσω σύνδεσης με πυρηνικούς υποδοχείς.

Μελατονίνη και ανοσιακό σύστημα

Στενή σύνδεση φαίνεται να υφίστανται μεταξύ του κωναρίου και του ανοσιακού συστήματος.¹² Τα αρνητικά αποτελέσματα του οξέος stress φαίνεται να αντισταθμίζονται από τη μελατονίνη. Η ορμόνη έχει ανοσοενισχυτική δράση. Υπάρχουν περιοχές δέσμησης της μελατονίνης στα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα στο μυελό των οστών. Ένα από τα κύρια όργανα-στόχους της αποτελεί ο θύμος, κύριο όργανο του ανοσιακού συστήματος. Τα ανοσοενισχυτικά αποτελέσματα της μελατονίνης διαμεσολαβούνται από την παραγωγή οπισοειδών πεπτιδίων, που παράγονται από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, από λεμφοκίνες και πιθανώς από υποφυσιακές

ορμόνες. Λεμφοκίνες, όπως η ιντερφερόνη-γ και η ιντερλευκίνη-2, καθώς και άλλες θυμικές ορμόνες, τροποποιούν τη σύνθεση της μελατονίνης στο κωνάριο.¹² Η ενεργοποίηση με μελατονίνη της περιοχής δέσμευσής της στα T-λεμφοκύτταρα είχε ως αποτέλεσμα παραγωγή ιντερλευκίνης-4, που με τη σειρά της έδρασε στο μυελό των οστών και συνέβαλε στην έκκριση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων.¹³ Το φαινόμενο αυτό συνέβαλε στη διάσωση της αιμοποιητικής λειτουργίας σε ποντικούς που είχαν υποστεί αντικαρκινική χημειοθεραπεία, χωρίς να παρεμβαίνει στη θεραπευτική δράση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Έχει πρόσφατα ανακοινωθεί ότι πιθανόν το κωνάριο να παράγει το σήμα για την έναρξη της αιμοποιητικής λειτουργίας. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν για την ύπαρξη ενός πιθανού άξονα μελατονίνης-ανοσιακού συστήματος. Η ικανότητα της μελατονίνης να διασώζει την αιμοποιητική λειτουργία από την τοξική δράση των αντικαρκινικών θεραπευτικών παραγόντων προβάλλει ως ένα σημαντικό πιθανό πεδίο χρήσης της στην κλινική πράξη.

Μελατονίνη και καρκίνος

Σειρά *in vitro* και *in vivo* μελετών υποδεικνύουν ότι η μελατονίνη έχει ογκοστατική δράση και μπορεί να συμμετέχει στην αντικαρκινική προστασία του οργανισμού. Σε καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων *in vitro* βρέθηκε ότι η μελατονίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων αυτών.¹⁴ Φαίνεται ακόμη ότι η μελατονίνη *in vivo* μπορεί να αναστέλλει την καρκινογένεση. Η μελατονίνη έχει χορηγηθεί παράλληλα με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση μορφών μεταστατικού καρκίνου.¹⁵ Έχει αναφερθεί ότι η μελατονίνη, όταν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την ιντερλευκίνη-2 στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου, συμβάλλει στην πρόληψη της εμφάνισης θρομβοπενίας, που είναι μια συχνή αιματολογική επιπλοκή της θεραπείας με ιντερλευκίνη-2. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιντερλευκίνης-2 και μελατονίνης σε ασθενείς με καρκίνο του γαστρεντερικού

συστήματος πριν από τη χειρουργική επέμβαση βρέθηκε ότι συντελεί στην πρόληψη της μετεγχειρητικής λεμφοπενίας. Από μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο συμπαγούς τύπου φάνηκε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μελατονίνης με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) τροποποιεί την τοξικότητα του παράγοντα αυτού, αυξάνοντας τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και ελαττώνοντας την κακουχία και την υπόταση που παρατηρούνται μετά τη χορήγησή του.

Συμπέρασμα

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη με μικρό μοριακό βάρος, που εκκρίνεται στη συστηματική κυκλοφορία από το κωνάριο. Η μελατονίνη, μια μεθοξυϊνδόλη, έχει πολλαπλές δράσεις, πολλές από τις οποίες μόνο πρόσφατα άρχισαν να γίνονται αντιληπτές. Η ορμόνη συμμετέχει στην προσαρμογή του οργανισμού και των βιολογικών του λειτουργιών στον κύκλο φωτός-σκότους του περιβάλλοντος. Φαίνεται ότι συμμετέχει στη ρύθμιση της νευροενδοκρινικής λειτουργίας, καθώς και στη ρύθμιση της αναπαραγωγής στα ζώα και στον άνθρωπο. Η ορμόνη μελατονίνη φαίνεται ότι είναι ένας γενικός αντιοξειδωτικός παράγοντας, που έχει δράση σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Συμμετέχει στη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος και εμφανίζει ανοσοενισχυτική δράση. Από ερευνητικά *in vitro* και *in vivo* δεδομένα προκύπτει ότι η μελατονίνη είναι ένας φυσικός ογκοστατικός παράγοντας και συμβάλλει στην προστασία του οργανισμού από την καρκινογένεση. Η ορμόνη μπορεί να βρει γρήγορα το ρόλο της στη θεραπευτική, καθώς χρησιμοποιείται για την πρόληψη της διαταραχής του οργανισμού που παρατηρείται μετά από υπερατλαντικές πτήσεις και στη θεραπεία διαταραχών του ύπνου, μπορεί δε να χρησιμοποιηθεί για την προστασία του οργανισμού από το πρόωρο γήρας, που φαίνεται να σχετίζεται με την οξειδωτική δράση των ελευθέρων ριζών, καθώς και στη θεραπευτική του καρκίνου μαζί με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες.

ABSTRACT

Melatonin. The pineal hormone with multiple actions

I. KOSTOGLOU-ATHANASSIOU

Department of Endocrinology, "Metaxa" Hospital, Pireaus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(5):524-527

Melatonin is a hormone of low molecular weight which is secreted into the systemic circulation by the pineal gland. Melatonin, which is a methoxyindole, has multiple functions, some of which are only recently becoming understood. It is involved in the adaptation of the organism to the light-dark environmental cycle and in the regulation of biological rhythms and of neuroendocrine function. It has been shown to modulate anterior and posterior pituitary hormone secretion and is involved in the regulation of reproduction in ani-

mals and humans. Melatonin is a general antioxidant which acts on all cells of the organism by neutralizing free radicals. Melatonin is involved in the regulation of the immune system where it has been shown to counteract the negative effects of acute stress and to have an immunoenhancing action. Research data from a series of *in vitro* and *in vivo* studies show that melatonin is an oncostatic agent and may be involved in the protection of the organism from carcinogenesis. A therapeutic role may quickly be developed for melatonin as it is already used for the prevention and treatment of jet lag and as therapy for sleep disorders. It may also be used in the prevention of premature ageing and in the treatment of cancer along with other therapeutic agents.

Key words: Biological rhythms, Carcinogenesis, Immune system, Melatonin, Reproduction

Βιβλιογραφία

- REITER RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1995, 16:383-415
- ARENDRT J. Melatonin (review). *Clin Endocrinol* 1988, 29:205-229
- BECKER-ANDRE M, WIESENBERG I, SCHAEAREN-WIEMERS N, ANDRE E, MISSBACH M, SAURAT JH ET AL. Pineal hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem* 1994, 269:28531-28534
- DUBOCOVICH ML. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* 1995, 16:50-56
- ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Ι. Βιορυθμοί και μελατονίνη. *Ιατρική* 1995, 67:579-584
- CAGNACCI A, SOLDANI R, YEN SSC. The effect of light on core body temperature is mediated by melatonin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76:1036-1038
- DAHLITZ M, ALVAREZ B, VIGNAU J, ENGLISH J, ARENDRT J, PARKES JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991, 337:1121-1124
- KOSTOGLOU-ATHANASSIOU I, TREACHER DF, WHEELER MJ, FORSLING ML. Melatonin administration and pituitary hormone secretion. *Clin Endocrinol* 1998, 48:31-37
- KOSTOGLOU-ATHANASSIOU I, TREACHER DF, WHEELER MJ, FORSLING ML. Bright light exposure and pituitary hormone secretion. *Clin Endocrinol* 1998, 48:73-79
- KOSTOGLOU-ATHANASSIOU I, FORSLING ML. The effect of 5-hydroxytryptamine and pineal metabolites on neurohypophysial hormone secretion. *Brain Res Bull* 1998, 46:417-422
- KOSTOGLOU-ATHANASSIOU I, ATHANASSIOU P, TREACHER DF, WHEELER MJ, FORSLING ML. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998, 49:209-216
- MAESTRONI GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *J Pineal Res* 1993, 14:1-10
- MAESTRONI GJ, 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, 54:4740-4743
- COS S, SANCHEZ-BARCELO EJ. Melatonin inhibition of MCF-7 human breast-cancer cell growth: influence on cell proliferation rate. *Cancer Letters* 1995, 93:207-212
- LISSONI P, BARNI S, MEREGALLI S, FOSSATI V, CAZZANIGA M, ESPOSTI D ET AL. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *Br J Cancer* 1995, 71:854-856

Corresponding author:

I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece