

MELATONINA – DE LA MOLECULĂ, LA CLINICĂ

Ioana Cristina Amihăesei¹, Elena Cojocaru¹, O.C. Mungiu²

¹ Conf. univ. dr. Disciplina Histologie, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

¹ Asist. univ. drd. Disciplina Histologie, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

² Prof. univ. dr. șeful disciplinei de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Cuvinte cheie

melatonină, sindrom jet-lag (de avion)

Scăderea secreției de melatonină la nivel epifizar, este atât de evidentă, odată cu înaintarea în vârstă, încât nivelul plasmatic al melatoninei, reprezintă unul din criteriile folosite pentru stabilirea vârstei biologice. Secreția maximă de melatonină la nivel epifizar are loc la ora 2 a.m., la adulții tineri, sănătoși și la aproximativ 3 a.m., la subiecții în vârstă. Așa-numitul sindrom jet-lag (de avion) apare din cauza traversării prea rapide, în călătoria cu avionul, a prea multe meridiane, fiind mai intens atunci când zborul are loc pe direcția est-vest. Se caracterizează prin dereglarea ciclurilor somn-veghe, oboseală accentuată, insomnie, iritabilitate și scăderea imunității. În afară de tratamentul sindromului jet-lag, melatonina este utilizată mai ales pentru îmbunătățirea calității somnului și în tratarea tulburărilor de somn ale persoanelor vârstnice. Modificarea câmpurilor electromagnetice, așa cum se întâmplă în preajma liniilor de înaltă tensiune, ca și transmisiile ELF (extremely low frequency fields – frecvențe extrem de joase) afectează secreția de melatonină și ritmurile circadiene. Încă se studiază beneficiul pe care îl poate aduce melatonina în tratamentul tumorilor maligne. Secreția de melatonină este afectată atât de stresul acut, cât și de cel cronic. Doza de melatonină, ca și timing-ul administrării ei sunt strict individuale; neadaptarea orei de administrare poate declanșa un sindrom jet-lag sever.

Melatonin – from molecule to clinic

Keywords

melatonin, jet -lag syndrome

The drop of the melatonin secretion is so obvious with aging, that the plasma level of melatonin is one of the criteria used to establish the biological age of the individual. The maximum secretion of melatonin from the pineal gland, takes place at 2 a.m. in healthy young adults and at approximately 3 a.m. in old subjects. The jet -lag syndrome is caused by too rapid crossing of numerous meridians, by plane, especially when the flight is on the direction east-west. It is characterized by disturbances of the wake-sleep cycles, with intense fatigue, insomnia, irritability and decrease of the immunity. Besides the treatment of the jet-lag, melatonin is used for the improvement of the sleep condition and for the treatment of sleep disturbances of the old individuals. Altered electromagnetic fields, such as high voltage lines and ELF transmission (extremely low frequency fields) are also affecting melatonin secretion and circadian rhythms. The benefits of melatonin in the treatment of malignant tumors is still studied. The melatonin secretion is altered during acute and also chronic stress. The dose is strictly individual, as well as the timing, for the administration of melatonin, otherwise a severe jet-lag syndrome may develop.

I. Melatonina – date generale; efecte asupra ceasului biologic, procesului de îmbătrânire

Secreția epifizară este recunoscută ca element cheie în menținerea echilibrului endocrin, a unei imunități eficiente și a ritmului circadian. Administrarea de melatonină a fost luată în calcul în sindromul “jet-lag” (de avion); în tratamentul depresiei sezoniere, a altor depresii și în tratamentul cancerului.

Epifiza, sau glanda pineală este formată în cea mai mare parte din pinealocite, dispuse sub formă de cordoane sau foliculi. Ultrastructural, pinealocitele prezintă procese citoplasmice care se termină în proximitatea capilarelor; în preajma proceselor pinealocitare apar terminații nervoase, fără a se stabili legături sinaptice propriu-zise. Pinealocitele preiau din sânge triptofan, pe care îl metabolizează mai întâi în serotonină (5-hidroxitriptamină) care este apoi acetilată în N-acetil serotonină, mai ales în cursul nopții, activitatea N-acetil transferazei fiind crescută de câteva ori, în timpul perioadei de întuneric. Din N-acetil serotonină, sub acțiunea hidroxi-indol-orto-metiltransferazei se formează melatonină, care este rapid secretată în vasele de sânge, cu creșterea nivelurilor plasmatiche de melatonină, în cursul nopții. Hidroxi-indol-orto-metiltransferaza acționează și direct asupra serotoninei, cu formare de 5-medroxitriptamină, care poate fi secretată de către epifiză. Din metabolizarea serotoninei de către monoaminoxidază, rezultă 5-medroxi-triptofolul, secretat ca atare, și acidul 5-medroxi-indolaceatic.

Extractul polipeptidic epifizar (care conține și alți hormoni polipeptidici, în afară de melatonină) a prezentat efecte inhibitorii asupra procesului de ateroscleroză (Tasca și colab., 1974), efect de scădere a nivelurilor sanguine a trigliceridelor (Ostroumova și Vasiljeve, 1976), de îmbunătățire a imunității celulare (Belokrylov – 1976, Dilman – 1977) și de creștere a duratei de viață la animale (Dilman și colab. – 1979).

Epifiza funcționează ca un ceas biologic, secretă melatonină în timpul nopții, alături de alte neuropeptide; secreția maximă de melatonină are loc la ora 2 a.m. (la adulții tineri sănătoși) și la ora 3 a.m., la vârstnici. La persoanele vârstnice, cantitatea maximă de melatonină eliberată în circulație este numai jumătate din cantitatea eliberată la adulții tineri. Nivelele de melatonină sunt scăzute în timpul zilei, cresc odată cu apusul soarelui, când scăderea

fluxului luminos care acționează asupra glandei, prin fibre chiasmatiche, va stimula epifiza, care va începe să secrete melatonină. Cantitatea de secreție va continua să crească până la un maximum, în jurul orei 2 a.m. (3 a.m. la vârstnici) după care se observă o scădere relativ bruscă, până la nivele minime, dimineața.

Întârzierea și scăderea în intensitate a secreției pulsatile a melatoninei este considerată o manifestare a procesului de îmbătrânire.

II. Melatonina – implicații clinice asupra vârstei biologice, imunității, performanțelor individuale; dereglarea pulsațiilor melatoninice; doze și timing în administrare

Pulsațiile melatoninice reglează numeroase sisteme neuroendocrine. Când periodicitatea sau intensitatea secreției pulsatile de melatonină este afectată – ca în procesul de îmbătrânire, sindromul de avion (jet-lag) sau sindroame de acest tip induse artificial – funcțiile cognitive sunt afectate. Capacitatea de a gândi clar, de a-și aminti factorii cheie și de a lua decizii importante pot fi grav afectate de această dereglare a ceasului biologic.

În așa-numitul jet-lag (sindromul de avion) are loc desincronizarea ceasului biologic. Sindromul este cauzat de o schimbare drastică a ciclurilor somn-veghe, ca atunci când se traversează multe meridiane în cursul unei călătorii cu avionul, pe direcția est-vest; sindromul apare și la cei care muncesc în ture. Jet-lag se caracterizează prin oboseală accentuată, trezire devreme sau insomnie, gândire confuză, iritabilitate, constipație și scăderea imunității.

Simptomele sunt de regulă mai grave când se zboară în direcția est și poate dura aproximativ o zi, pentru fiecare meridian-timp traversat, pentru recuperare ad integrum. La persoanele vârstnice, efectele sunt mai severe.

Tulburări ale ritmului circadian pot ușor apărea din alte cauze decât călătoria cu avionul, cum sunt: lucrul în ture de noapte, serviciile de gardă – la medici, soldații în condiții de alertă sau în timpul luptelor sau la persoanele care obișnuiesc să nu doarmă noaptea. Indiferent de cauză, atât sindromul jet-lag, cât și sindroamele de același tip, au efecte de afectare gravă a funcțiilor cognitive.

Melatonina luată seara, în noua “zonă de timp”, va resincroniza ceasul biologic, determinând atenuarea sau dispariția totală a simptomelor. Studiile care au

utilizat melatonină și placebo au demonstrat aceasta (Arendt și colab., 1986).

Melatonina poate fi administrată și pentru îmbunătățirea ritmurilor circadiene. Persoanele care au utilizat-o au raportat că adorm mai repede, dorm mai bine, sunt mai eficiente a doua zi, prezintă un grad mai scăzut de oboseală după-amiaza și o nevoie mai mică de somn în cursul după-amiezii. În orice caz, melatonina trebuie administrată seara înainte de culcare, înainte de miezul nopții.

Administrarea de melatonină în timpul zilei a avut efecte negative asupra performanțelor mentale (înaintea unor teste), în timp ce administrarea ei fiziologică, seara, a avut efecte benefice.

Administrarea de melatonină la șobolani, în cursul nopții, a dus la îmbunătățirea capacității de învățare a acestora, a doua zi (Ovanesov, 1990). Se crede că melatonina luată înainte de culcare va îmbunătăți performanțele mentale de a doua zi, prin capacitatea sa de a scădea în intensitate orice fel de tulburare a somnului, la respectivii subiecți.

Melatonina are efecte de îmbunătățire a imunității și de creștere a duratei de viață la rozătoare (Regelson & Pierpaoli, 1987; Pierpaoli și colab., 1990). Administrarea de melatonină în cursul serii, la șoarecii de vârstă medie, a dus la o mai bună stare de sănătate (mai bună postură, activitate mai intensă, blană mai sănătoasă) și la o creștere a duratei de viață în medie cu 20 % față de lotul de control (Maestroni, 1988).

Secreția de melatonină scade în mod natural odată cu înaintarea în vârstă atât de evident, încât nivelele plasmatiche de melatonină sunt un criteriu de determinare a vârstei biologice (Wair și colab., 1986). Această scădere a secreției de melatonină poate fi incriminată în dificultățile de somn ale persoanelor vârstnice, ca și în starea de oboseală

de peste zi; aceste simptome pot beneficia într-o anumită măsură, de administrarea de melatonină.

Administrarea de melatonină la șoareci, în cursul nopții, poate contrabalansa efectele de imunosupresie ale stresului acut (anxietate acută). În măsurarea acestui efect au fost utilizate – greutatea timusului, producția de anticorpi, capacitatea de a elimina o infecție virală letală (Pierpaoli și Maestroni, 1987).

Există dovezi care atestă implicarea în ritmurile circadiene, la om, a câmpului magnetic terestru, deci implicit în secreția de melatonină (în afară de cunoscutul rol jucat de lumina solară). Ecranarea câmpului magnetic terestru uzual duce la distrugerea ritmurilor circadiene fiziologice (Tohgi, 1992). Expunerea la câmpuri electromagnetice generate de diferite dispozitive și de liniile de înaltă tensiune, duce la perturbarea ritmului circadian.

Au fost raportate cazuri de alterare a funcțiilor neuronale prin expunere la ELF (“extremely low frequency fields” – câmpuri cu frecvențe extrem de joase), așa cum se întâlnește în vecinătatea liniilor de înaltă tensiune (înalt voltaj); în aceste cazuri s-a remarcat și supresia secreției de melatonină (Lovely, 1988).

Dozarea cantității de melatonină care se recomandă este greu de făcut; doza variază enorm de la o persoană la alta. Dr. Pierpaoli (unul din primii cercetători în domeniu) a utilizat cu succes doze de la 0,1 mg la 200 mg. Unii utilizatori au început cu 3 mg la 11 p.m.; dacă au dormit bine dar au fost somnolenți dimineața, au redus doza la jumătate. Dacă dimpotrivă, nu au observat nici un efect sau au observat un efect inconsistent asupra calității și duratei somnului, au crescut progresiv doza până la efectul dorit. Au fost raportate efecte la doze foarte mici (un individ, la mai puțin de 1 mg)

1917	McCord și Allen au demonstrat că o substanță secretată de glanda epifiză are efecte de depigmentare a pielii la amfibieni
1954	Kitay și Altschule au demonstrat că glanda epifiză influențează funcția de reproducere
1958	Lerner și colaboratorii descoperă N-acetil-5- medroxitriptamina, pe care o denumesc melatonină, prin analogie cu efectul de depigmentare al pielii la amfibieni; sunt identificate diferitele enzime care intervin în etapele de sinteză ale melatoninei
deceniile '70-'80	Experimente care utilizează melatonina, pe animale de laborator și teste clinice
deceniul '90	Introducerea pe scară largă a melatoninei

Tabel I Melatonina - repere cronologice

și mai multe cazuri în care necesarul se situează în jurul a 20 mg. De obicei, se obțin efecte bune cu doze între 3 și 10 mg. Este de notat că timing-ul în ce privește ora exactă de administrare a melatoninei este foarte important și strict individual.

Axa hipotalamus-epifiză (responsabilă de producția de melatonină) poate fi afectată de stresul cronic (obiectivat mai ales ca tulburări ale somnului și comportamente generate de adicție) – aceleași efecte apar și la vârste înaintate.

Efectele negative asupra imunității cresc riscul de cancer (lucrătorii în schimburi de noapte, piloții). În aceste cazuri imunoterapia nu a dat rezultate; posibile avantaje ar aduce psihoterapia și hipnoterapia.

Răspunsul imun afectat în lupusul murin se reflectă în scăderea secreției de glucocorticoizi, via hipotalamus- hipofiză- suprarenală la IL-1 și prin perturbarea ritmurilor circadiene (urmare a afectării corticosteronului și melatoninei).

Bibliografie

- 1. Carneiro RCG, Toffoleto O, Cipolla-Neto J, Markus RP** - Modulation of sympathetic neurotransmission by melatonin. *Eur J Pharmacol* 1994; 257: 73-77
- 2. Chenelli RM, Willie JT, Sinton CM, Equist Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki JK, Scammele T, Lee C, Y** - Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-451
- 3. Dean Ward, Morgenthaler J, Fowkes SW** - Melatonin (chapter) – *Smart Drugs II*, 1993, 2000
- 4. Ishida N, Kaneko M, Allada R** - Biological clocks. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8819-8820
- 5. Kwiatowski F, Abrial C, Gachon F, Chevrier R, Cure H, Chollet P** - Stress, cancer and circadian rhythm of melatonin – *Pathol Biol (Paris)* 2005 Jun; 53 (5): 269-72
- 6. Lechner O, Dietrich H, Oliveira dos Santos A, Wieggers GJ, Schwarz S, Harbutz M, Herold M, Wick G** - Altered circadian rhythms of the stress hormone and melatonin response in lupus-prone MRL/MP – fas (l p r) mice. *J. Autoimmun*, 2000 Jun; 14 (4): 325-33
- 7. Maestroni CJ** - The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 467-476
- 8. Nelson RJ, Drazen DL** - Melatonin mediates seasonal changes in immune function. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 404-415
- 9. Pevet P, Bothorel B, Slotten H, Saboureau M** - The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 183-191
- 10. Reiter RJ** - Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151-153
- 11. Takahashi T, Sasaki M, Itoh H, Ozone M, Yamadera W, Hayshida K, Ushijima S, Matsunaga M, Obuchi K, Sano H** - Effect of 3 mg melatonin on jet lag syndrome in an 8-h eastward flight. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 377-378