

BARANOWSKA, Alicja, MATYKA, Kamila, MATYSZEWSKA, Aleksandra, SŁOWIACZEK, Anna, SUTKOWSKI, Jakub, WILCZEWSKA, Ewelina & WOJNAR, Marcin. Melatonin – the New Multipotential Drug of the Future? *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):330-338. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.040>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42578>
<https://zenodo.org/record/7699566>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 14.02.2023. Revised: 22.02.2023. Accepted: 01.03.2023. Published: 05.03.2023.

Melatonin – the New Multipotential Drug of the Future?

Baranowska Alicja, Matyka Kamila, Matuszewska Aleksandra, Słowiacek Anna, Sutkowski Jakub, Wilczewska Ewelina, Wojnar Marcin

A. Baranowska, Szpital Miejski w Siemianowicach Śląskich, alicja.baranowska.priv@gmail.com ORCID : 0000-0002-0558-4194

K. Matyka, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu, kamilamatyka@gmail.com, ORCID : 0000-0003-4650-3079,

A. Matyszewska, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu, aleksandramatyszewska@gmail.com, ORCID : 0000-0003-3608-5803,

A. Słowiacek, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu, slowiaczek.anna@gmail.com, ORCID : 0000-0002-8971-8646,

J. Sutkowski, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu, jsutkowski.sc@gmail.com, ORCID : 0000-0001-8970-1716,

E. Wilczewska, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, ewelina.wilcz@gmail.com, ORCID : 0000-0003-3861-1555,

M. Wojnar, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka – Centrum Medycyny Ratunkowej we Wrocławiu, w.marcin19@gmail.com ORCID : 0000-0002-4092-8335,

Abstrakt

Wprowadzenie: Melatonina jest powszechnie znanym lekiem i suplementem diety, który cieszy się na rynku farmaceutycznym stale rosnącą popularnością. Ta znana już od ponad 50 lat indoloamina wytwarzana jest przez szyszynkę zależnie od rytmu dobowego. Nazywana również “hormonem ciemności” i wydzielana głównie w godzinach nocnych, kojarzona jest przede wszystkim z leczeniem zaburzeń rytmu snu i czuwania czy zaburzeń związanych z nagłą zmianą strefy czasowej (ang. *jet lag*). Wiele badań naukowych wykazało jednak, że melatonina charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem. Jest używana zarówno jako chronobiotyk, czyli lek regulujący rytm dobowy, jak również posiada właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, reguluje funkcje mitochondriów, oraz wpływa na wiele układów i narządów utrzymując organizm w stanie homeostazy.

Cel pracy: Artykuł poglądowy ma na celu przybliżenie mechanizmu działania melatoniny, jej obecnych zastosowań w praktyce klinicznej oraz potencjalnych kierunków terapii z jej użyciem w przyszłości.

Materiał i metody: Podsumowanie doniesień dostępnych w publikacjach i badań naukowych zamieszczonych w bazach informacji medycznych Pubmed, CrossRef, Google Scholar oraz pozycjach książkowych.

Wyniki: Plejotropowe działanie melatoniny może zostać wykorzystane jako lek wspomagający w leczeniu zaburzeń snu, schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, układu pokarmowego, oraz wielu nowotworów.

Wnioski: Pomimo wielu istotnych doniesień na temat pozytywnego wpływu melatoniny w leczeniu schorzeń wielu dziedzin medycyny, konieczne jest pogłębienie badań z jej udziałem oraz powstania rekomendacji jej stosowania celem bezpiecznego wprowadzenia leku do powszechnej praktyki klinicznej.

Abstract

Introduction: Melatonin is a well-known drug and dietary supplement that is steadily growing in popularity on the pharmaceutical market. This indolamine, which has been known for more than 50 years, is produced by the

pineal gland depending on the circadian rhythm. Also referred to as the "darkness hormone" and secreted mainly during nighttime hours, it is primarily associated with the treatment of sleep-wake rhythm disorders or disorders associated with sudden shifting time zones (jet lag). However, many scientific studies have shown that melatonin has multidirectional effects. It is used both as a chronobiotic, i.e., a drug that regulates circadian rhythms, as well as having anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-carcinogenic properties, regulating mitochondrial function, and affecting many systems and organs, keeping the organism in a state of homeostasis.

Purpose: This review article aims to provide an overview of the mechanism of action of melatonin, its current indications in clinical practice, and potential future directions for therapy use.

Materials and methods: A summary of reports available in publications and scientific studies posted in medical information databases: Pubmed, CrossRef, Google Scholar, and book positions.

Results: The pleiotropic effect of melatonin can be used as a supportive drug in the treatment of sleep disorders, disorders of the central nervous system, the cardiovascular system, the gastrointestinal system, and many oncological diseases.

Conclusions: Despite a number of important reports on the positive effects of melatonin in the treatment of disorders in many areas of medicine, it is necessary to deepen research with its participation and the emergence of recommendations for its use in order to safely introduce the drug into common clinical practice.

Keywords : melatonin; pineal gland; cancer; circadian rhythm; chronobiotic.

Wstęp

Melatonina (N-acetyl-5-metoksytryptamina) jest wszechobecnym w przyrodzie związkiem, znanym już od roku 1958 roku, kiedy to Lerner i wsp. wyizolowali ją z szyszynki wołowej jako "czynnik rozjaśniający melanocyty". [1] Ta wytwarzana w znamiennej większości w szyszynce indoloamina jest syntetyzowana również w wielu innych narządach i tkankach takich jak przewód pokarmowy, siatkówka, wątroba, nerki, szpik kostny, skóra, trombocyty, limfocyty czy tkanka tłuszczowa. [2] Jej synteza i sekrecja są silnie uzależnione od ilości światła docierającego do siatkówki oraz rytmu dobowego przy wzroście jej wydzielania w godzinach nocnych i sukcesywnym spadku w godzinach porannych. [3] Pomimo ogromnej roli melatoniny w regulacji rytmu snu-czuwania, wiele badań naukowych wskazuje na inne ważne funkcje, które pełni w organizmie nazywając ją „najbardziej wszechstronnym biologicznym sygnałem”, lub porównując ją do wyjątkowo wielozadaniowej witaminy D. [4, 18] Uczestniczy w regulacji wydzielania żołądkowo-jelitowego oraz trawienia, działa przeciwwzapalnie, antyoksydacyjnie, immunomodulacyjnie, przeciwnowotworowo i przeciwstarzeniowo. Dzięki plejotropowemu działaniu receptorów dla melatoniny zmiany jej wydzielania mogą brać udział w patofizjologii chorób przewodu pokarmowego, psychiatrycznych, sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych oraz schorzeń neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona. [2] W ostatnim czasie również podkreślane jest też jej znaczenie w neurologicznych chorobach będących obiektem zainteresowania pediatrów, takich jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), drgawki gorączkowe, epilepsja, czy zaburzenia snu u dzieci. [5]

Synteza

Szyszynka (łac. *corpus pineale*) jest gruczołem wydzielania wewnętrznego, który anatomicznie położony jest za komorą III. Zawiera on dwa typy komórek: przeważające ilością komórki śródmiaższowe - pinealocyty syntetyzujące indoloaminy (w tym w dużej przewadze melatoninę), peptydy oraz komórki neurogleju.

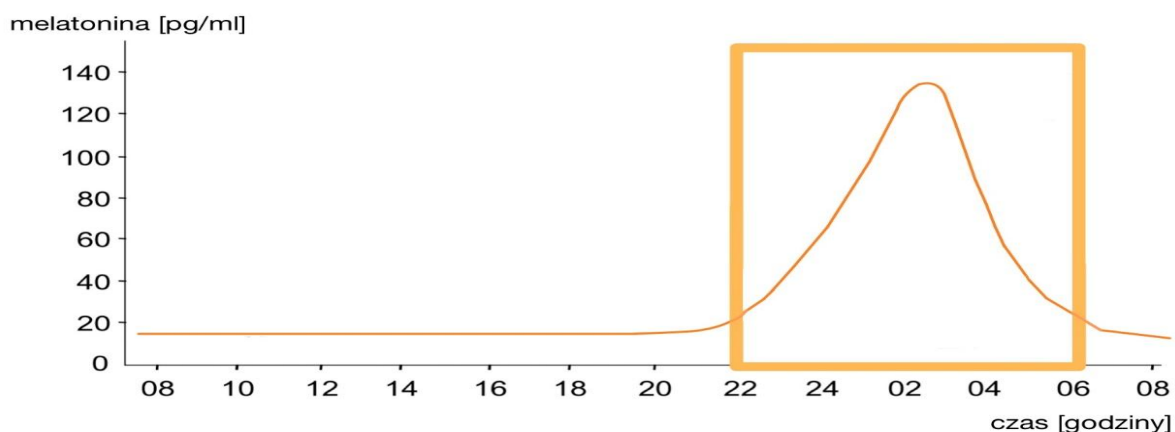
Melatonina jest syntetyzowana w pinealocytach oraz komórkach innych tkanek z L-tryptofanu, z którego w procesach hydroksylacji i dekarboksylacji powstaje serotonina. Serotonina podlega konwersji do N-acetyloserotoniny, a następnie do melatoniny (Ryc.1). Metabolizowana ona jest przez enzymy cytochromu P450 (takie jak CYP1A2) do 6-hydroksymelatoniny, w której to postaci może zostać wydalona z organizmu. To właśnie udział cytochromu P450 w jej metabolizmie sprawia, że może ona podlegać interakcjom z innymi lekami, w których szlaku metabolicznym bierze udział ten sam cytochrom. [6]



Rycina 1. Szlak biosyntezy i metabolizm melatoniny.

Regulacja wydzielania

Wydzielanie melatoniny jest zależne od ilości światła, które trafia na siatkówkę. Sygnał o warunkach oświetlenia z siatkówki trafia przez jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza i współczulny układ nerwowy do szyszynki, gdzie wydzielana z zakończeń nerwowych noradrenalina wiąże się z receptorami $\beta 1$. Aktywowana zostaje cyklaza adenylowa, doprowadzając tym do wzrostu cAMP i ekspresji cząsteczek mRNA kodujących enzymy uczestniczące w konwersji tryptofanu do melatoniny. [7] W związku z powyższym, mała ilość światła padającego na siatkówkę powoduje wzrost syntezy oraz wydzielania melatoniny, podczas gdy jego duża ilość powoduje jej inhibicję. Szczyt jej wydzielania przypada na godziny nocne, kiedy to syntetyzowane jest aż 80% melatoniny (Ryc.2). Aktywność N-acetylotransferazy, niezbędnej w procesie konwersji tryptofanu do melatoniny, zwiększa się do 30 do 70-krotnie w nocy w stosunku do poziomu za dnia. [9] Istnieje wiele badań naukowych odnoszących się do długości i jakości snu, a czasu ekspozycji na światło słoneczne. [6] W tym przeprowadzonym przez Pattyn i wsp. obserwowano 21 badaczy przebywających w rejonie Antarktyki, dokonując analizy składu śliny i regularnych zapisów polisomnograficznych w trakcie snu. Badania wykazały dużą fragmentację snu, zmniejszenie ilości snu wolnofalowego i wydłużenie fazy REM. Co więcej, w badanych próbkach śliny zawartość melatoniny była znacznie mniejsza niż u osób przebywających na innych szerokościach geograficznych. Zjawisko to nazwano „bezsennością polarną”. [8]



Rycina 2. Zmienność dobowa poziomu melatoniny w osoczu. Pole pomarańczowe odpowiada braku światła słonecznego. Szczyt wydzielania melatoniny następuje między 2:00 a 4:00. Modyfikacja własna [13,31].

Dodatkowo, jej poziom w ludzkim organizmie zmienia się wraz z wiekiem. Jej synteza w organizmie rozpoczyna się około 6-8. tygodnia życia, osiągając szczyt nocnego wydzielania między 4. a 7. rokiem życia i spadek po 40. roku życia, aby w wieku około 70. lat nocne wydzielanie było równe wydzielaniu w godzinach

dziennych. [13] Spadek ilości endogennej melatoniny jest również powodowany zmniejszeniem ilości wydzielanej norepinefryny, ilości cytoplazmatycznych przekaźników czy ekspresji genów dla enzymów ją syntetyzujących. [13]

Kliniczne zastosowanie melatoniny

Jak wspomniano powyżej, melatonina wywiera wpływ na wiele układów i narządów, a zaburzenia jej syntezy biorą istotny udział w patogenezie niektórych chorób. Poniżej wraz z podziałem na odpowiednie układy zostały przedstawione choroby, w których etiopatogenezie możliwy jest udział melatoniny. Rozwinięcie zagadnień następuje w dalszej części tekstu.

Układ	Choroba
Centralny układ nerwowy	Zaburzenia rytmu dobowego (jet lag, praca ze zmianami nocnymi) Zaburzenia snu Zaburzenia poznawcze Migreny i napięciowe bóle głowy Szumy uszne Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) Autyzm Jaskra
Układ trawienny	Refluks żołądkowo-przełykowy (GERD) Wrzody trawienne Zespół jelita drażliwego (IBS)
Układ sercowo-naczyniowy	Nadciśnienie tętnicze Zespół metaboliczny Miażdżycy uogólniona Choroba niedokrwienna serca
Układ rozrodczy	Stan przedrzucawkowy (preeklampsja) Obniżenie płodności Zespół policystycznych jajników (PCOS)
Układ immunologiczny	Stwardnienie rozsiane (SM) Choroba Hashimoto Choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Crohna) COVID-19 Choroby nowotworowe (w zależności od rodzaju nowotworu jako lek wspomagający leczenie)
Układ mięśniowo-szkieletowy	Osteopenia

Tabela 1. Podsumowanie schorzeń, w których przyjmowanie melatoniny okazało się korzystne. Modyfikacja własna. [18]

Schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Melatonina jest jednocześnie substancją hydrofilową jak i lipofilową, co powoduje, że z łatwością przenika ludzkie tkanki i przekracza barierę krew - mózg. Jest to szczególnie ważne, jeśli bierze się pod uwagę jej właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne. W jednym z badań wykazano, że może działać pomocniczo w usuwaniu drogą układu glimfatycznego z OUN szkodliwych resztek przemiany materii takich jak amyloid- β , leżący u podstawy patomechanizmu choroby Alzheimera. Melatonina hamuje prędkość postępowania zaburzeń poznawczych i poprawia jakość snu pacjentów. Lek ten wykazuje duży potencjał w prewencji i wspomaganiu leczenia tej choroby. [19] W chorobach degeneracyjnych uszkodzeniu ulegają również narażone na stres oksydacyjny mitochondria. W jednym z badań wykazano, że melatonina jako jedyny antyoksydant zapobiega uszkodzeniom błon mitochondrialnych, również przyczyniając się do spowolnienia postępu degeneracji OUN. [20] Kolejną chorobą neurodegeneracyjną, w której z powodzeniem można pomocniczo stosować lek, jest

choroba Parkinsona. Melatonina okazuje się być skuteczna w leczeniu zaburzeń fazy REM u tych pacjentów. [21]

W aspekcie zaburzeń snu i regulacji rytmu dobowego randomizowanych badań klinicznych nad działaniem melatoniny jest najwięcej i jednoznacznie udowadniają one skuteczność jej stosowania. Podawanie leku może z powodzeniem skrócić czas zasypiania czy zwiększyć jakość snu, w mniejszym stopniu wpływając na jego całkowitą długość. Dodatkowo, efektywnie zmniejsza objawy gwałtownej zmiany strefy czasowej u osób podróżujących (ang. *jet lag*), czy pracujących w „trybie zmianowym”. W badaniu przeprowadzonym przez Van Geijlswijka i wsp. wykazano, że doustne podanie 0,05 mg/kg melatoniny przed snem powoduje skrócenie okresu zasypiania o 35 minut u 6-12. letnich dzieci ze zdiagnozowaną chroniczną bezsennością. [10] W innym badaniu trwającym 4 tygodnie przeprowadzonym przez Dahlitz i wsp., podanie 5 mg melatoniny doustnie również powodowało szybsze zasypianie. [11] W badaniu Vollrath i wsp. zdecydowano o donosowym podaniu melatoniny w dawce 1,7 mg w celu indukcji snu w godzinach dziennych, co również udało się osiągnąć z zadowalającym skutkiem. [12]. Przyjmowanie melatoniny w zaburzeniach funkcjonowania rytmu dobowego i zaburzeniach snu zostały na tyle dobrze przebadane, że aktualnie klinicyści mogą posiłkować się wieloma rekomendacjami ekspertów podczas terapii takich pacjentów.

Migrena to choroba o bogatej etiologii. Może nawracać w przebiegu schorzeń OUN, zaburzeń mikrobioty jelitowej, chorób immunologicznych, czy patologii układu sercowo-naczyniowego. Melatonina może wpływać na zmniejszenie częstości występowania bóli głowy pośrednio przez działanie na mikrobiotę przewodu pokarmowego, zwiększenie higieny snu, czy przez swoje działanie neuroprotektoryjne. Jednym z przeprowadzonych nad leczeniem migreny badań było porównanie działania melatoniny i amitryptyliny przez Gonçaves i wsp. 3 mg melatoniny przyjmowane raz na dobę wykazały większą skuteczność przeciwbólową niż amitryptylina, dodatkowo cechując się większą tolerancją pacjentów na lek. [22] Tak samo zadowalające efekty uzyskano w przypadku napięciowych bóli głowy. Dodatkowo żaden z badanych pacjentów nie zgłosił wystąpienia objawów niepożądanych terapii. [23]

Pomimo bardzo złożonego podłoża chorób ze spektrum autyzmu oraz ADHD, w ich przebiegu występuje między innymi udowodniony niedobór melatoniny, który okazał się istotny w badaniach klinicznych. Przekłada się on przede wszystkim na zaburzenia snu i rytmu dobowego u nawet 70% pacjentów oraz na niekorzystny skład mikrobioty jelitowej. Terapia melatoniną może okazać się u tych pacjentów skuteczna. [16, 24]

Choroby przewodu pokarmowego

W przewodzie pokarmowym melatoninę wytwarzają komórki enterochromafinowe (EC) i dzieje się to niezależnie od ingerencji bodźców świetlnych. Według badań w ścianie jelita, a przede wszystkim w błonie śluzowej, znajduje się nawet 400 razy więcej melatoniny niż w szyszynce. [25] W przewodzie pokarmowym znajdują się receptory dla melatoniny, które odgrywają rolę w procesach zapalnych, dolegliwościach bólowych i motoryce jelit. Poprawiają również ich ukrwienie przez wpływ na naczyń krwionośne. Jest przydatnym lekiem stosowanych w zespole jelita wrażliwego, chorobach zapalnych jelit, raku jelita grubego czy wrzodach. W jednym z badań przeprowadzonym przez Thora i wsp. wykazano istotne zmniejszenie objawów zespołu jelita drażliwego takich jak ból brzucha, wzdęcia i problemy z wypróżnieniem po przyjmowaniu melatoniny. [26] W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Celinskiego i wsp. zwrócono uwagę na dobre efekty jej stosowania przy wrzodach żołądka i dwunastnicy. [27] W przypadku chorób zapalnych jelit, rola melatoniny nie jest jednoznaczna. Pacjenci leczeni z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego doświadczali w czasie przyjmowania leku w pierwszej kolejności gwałtownego zaostrzenia objawów, natomiast po ich ustąpieniu długotrwałej remisji choroby. Jedną z badanych osób jako skutek uboczny przyjmowania melatoniny z powodu nagłych zmian stref czasowych, zauważyła u siebie całkowitą remisję objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Z powodu braku jednoznacznych wyników badań, z pewnością należy poświęcić temu zagadnieniu więcej uwagi. [28,29] W badaniu przeprowadzonym przez Kanga, Hong i Lee udowodniono, że melatonina spowalnia też proces włóknienia wątroby dzięki pozytywnej regulacji procesu mitofagii oraz funkcji mitochondriów. [30]

Choroby układu sercowo-naczyniowego

W ostatnim czasie wiele badań opisało pozytywny wpływ melatoniny na układ sercowo-naczyniowy. Działa ona jako środek kardioprotekcyjny u pacjentów po zawałach serca, z nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem płucnym, zaawansowaną miażdżycą czy chorobami zastawek. Dzięki zdolnościom do zwalczania reaktywnych form tlenu (ROS) i azotu (RNS), oraz właściwościom antyoksydacyjnym, melatonina może zmniejszać rozległość martwicy kardiomiocytów oraz redukować ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca po epizodach

niedokrwienia. [14] Poza tym, spowalnia proces włóknienia mięśnia sercowego, jak również ma pozytywny wpływ na jego przebudowę, wpływając korzystnie na wydolność serca. [15, 16] U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których występują wysokie wartości ciśnienia tętniczego szczególnie w nocy, wykazano zmniejszenie syntezy melatoniny. U takich pacjentów jej suplementacja ma korzystny wpływ. Zmniejsza nocne wartości ciśnienia tętniczego, pozytywnie wpływa zarówno na skurczowe jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w ciągu dnia oraz zmniejsza agregację płytek krwi, działając przeciwzakrzepowo. [17]

Układ immunologiczny

Badania naukowe dowodzą, że melatonina posiada znaczący wpływ apoptotyczny, antyangiogeniczny, onkostatyczny i antyproliferacyjny na komórki nowotworowe różnego typu (Ryc. 2). Mnóstwo dostępnych w literaturze doniesień odnosi się do wszechstronnej roli melatoniny w zwalczaniu nowotworów w badaniach in vitro. Na chwilę obecną, procesy te nie są jednak dostatecznie dobrze przebadane, aby jednoznacznie móc określić w jaki sposób dany typ nowotworu zareaguje na podaż leku i nie istnieje jeden określony wzór postępowania stosowaniu melatoniny u pacjentów onkologicznych.



Rycina 3. Onkostatyczne działanie melatoniny. Modyfikacja własna. [37]

Zmiana poziomu melatoniny może mieć pewien wpływ na etiopatogenezę między innymi raka sutka. W dużym badaniu kliniczno-kontrolnym z udziałem 9347 kobiet wykazano pewną korelację narażenia na światło w godzinach nocnych, a występowaniem raka piersi. Na wydłużenie snu o każdą jedną godzinę, ryzyko wystąpienia raka piersi wzrosło o 6%. [33] Dowiedziono również związku między istnieniem zmienności genetycznej receptorów dla melatoniny MTRN1a oraz MTRN1b oraz jej aktywności modulującej receptory estrogenowe, a występowaniem raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym. [37] W badaniach dowiedziono również protekcyjnego działania melatoniny na raka prostaty. Wykazuje ona działanie antyproliferacyjne na komórki nowotworowe poprzez wpływ na receptory androgenowe. [34,35] Przez aktywację receptora MT1 ma działanie metastatyczne, antyangiogenne i antyproliferacyjne na komórki nowotworowe raka jajnika. Jej działanie również ma wpływ apoptotyczny na komórki glejaka czy raka jelita grubego. [36, 38, 39] Melatonina poprzez swoje antyangiogenne działanie indukuje apoptozę komórek nowotworowych w raku wątrobowokomórkowym (HCC) poprzez wpływ na VEGF, czyli czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego. [40]

Potencjał melatoniny w leczeniu wspomagającym nowotworów jest bardzo obiecujący. Konieczne są jednak dalsze badania w tym aspekcie, aby możliwe było uregulowanie jej roli w leczeniu onkologicznym lub w prewencji niektórych nowotworów.

Wybuch pandemii COVID-19 w 2020 roku stał się powodem szukania nowych rozwiązań w praktyce klinicznej i skutecznego leczenia antywirusowego. Dzięki cechom melatoniny przedstawionym we wcześniejszych częściach tekstu stała się ona idealnym obiektem badań. Wykazano, że zmniejsza ona uszkodzenia wywołane przez reaktywne formy tlenu, niweluje stan zapalny wywołany przez cytokiny oraz limfopenię, przez co jest dobrym wyborem dla pacjentów we wczesnych stadiach choroby. [41]

Układ mięśniowo-szkieletowy

Udowodniono, że zmniejszone nocne wydzielanie melatoniny dodatkowo koreluje z gęstością tkanki kostnej i ryzykiem złamań. Hormon ten nie tylko hamuje proces resorpcji kości, ale również bierze udział w odbudowywaniu tkanki. Powoduje wzrost wytwarzania między innymi osteokalcyny i osteoprotegeryny, wpływając równocześnie na szlak RANKL w efekcie hamując osteolizę. Melatonina byłaby w tym wypadku lekiem, który z powodzeniem można dołączyć do suplementacji witaminy D oraz wapnia. [32]

Podsumowanie

Przedstawione w artykule badania nad szerszym wykorzystaniem melatoniny w leczeniu pokazują ogromny potencjał tego leku w leczeniu chorób różnych dziedzin medycyny. Pomimo stale wzrastającego poziomu zainteresowania i wiedzy na temat działania melatoniny w organizmie człowieka i rosnącej liczby dużych badań skupiających się na jej roli w patofizjologii chorób, brakuje aktualnie konkretnych wytycznych środowisk naukowych mówiących o stosowaniu tego leku. Należy pamiętać, że pomimo tego, że leki działające agonistycznie na receptory dla melatoniny mają ogromny potencjał w leczeniu nie tylko zaburzeń snu, konieczne są badania chociażby odnoszące się do ich działań niepożądanych i ich długotrwałego stosowania oraz interakcji z innymi lekami. Ważne są również badania w kierunku melatoniny, a jej związku z chorobami nowotworowymi, który w dalszym ciągu nie może być uważany za klarowny. Nie podlega jednak wątpliwości, że przyjmowanie melatoniny w przypadku niektórych chorych może okazać się korzystne ze względu na jej niezwykle wszechstronne działanie na organizm.

Bibliografia:

1. Isolation Of Melatonin, The Pineal Gland Factor That Lightens Melanocytes 1. Aaron B. Lerner, James D. Case, Yoshiyata Takahashi, Teh H. Lee, and Wataru Mori Journal of the American Chemical Society 1958 80 (10), 2587-2587DOI: 10.1021/ja01543a060.
2. Mahmood D. Pleiotropic Effects of Melatonin. Drug Res (Stuttg). 2019 Feb;69(2):65-74. doi: 10.1055/a-0656-6643. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30060265.
3. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 2021 Sep 30;13(10):3480. doi: 10.3390/nu13103480. PMID: 34684482; PMCID: PMC8538349.
4. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? FEBS J. 2006 Jul;273(13):2813-38. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x. PMID: 16817850.
5. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, Argentiero A, Mencaroni E. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. J Transl Med. 2019 Mar 12;17(1):77. doi: 10.1186/s12967-019-1835-1. PMID: 30871585; PMCID: PMC6419450.
6. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 2021 Sep 30;13(10):3480. doi: 10.3390/nu13103480. PMID: 34684482; PMCID: PMC8538349.
7. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. Neurochirurgie. 2015 Apr-Jun;61(2-3):77-84. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25908646.
8. Pattyn N, Mairesse O, Cortoos A, Marcoen N, Neyt X, Meeusen R. Sleep during an Antarctic summer expedition: new light on "polar insomnia". J Appl Physiol (1985). 2017 Apr 1;122(4):788-794. doi: 10.1152/jappphysiol.00606.2016. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28082331.
9. Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt SD. Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice. Springer. India. 2014.
10. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. Psychopharmacology (Berl). 2011 Jul;216(1):111-20. doi: 10.1007/s00213-011-2202-y. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21340475; PMCID: PMC3111733.

11. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*. 1991 May 11;337(8750):1121-4. doi: 10.1016/0140-6736(91)92787-3. PMID: 1674014.
12. Horne JA, Ostberg O. Individual differences in human circadian rhythms. *Biol Psychol*. 1977 Sep;5(3):179-90. doi: 10.1016/0301-0511(77)90001-1. PMID: 922076.
13. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Nov;57 Suppl 5:19-39. PMID: 17218758.
14. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol*. 2005 Apr 20;100(2):179-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.04.013. PMID: 15823623.
15. Hu W, Ma Z, Jiang S, Fan C, Deng C, Yan X, Di S, Lv J, Reiter RJ, Yang Y. Melatonin: the dawning of a treatment for fibrosis? *J Pineal Res*. 2016 Mar;60(2):121-31. doi: 10.1111/jpi.12302. Epub 2016 Jan 17. PMID: 26680689.
16. Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci*. 2014 Oct 8;15(10):17920-37. doi: 10.3390/ijms151017920. PMID: 25299692; PMCID: PMC4227197.
17. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, Akinseye OA, Kendzerska T, Buttoo K, Dhandapany PS, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Mar;22(2):122-132. doi: 10.1177/1074248416660622. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27450357.
18. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients*. 2022 Sep 22;14(19):3934. doi: 10.3390/nu14193934. PMID: 36235587; PMCID: PMC9571539.
19. Reiter RJ, Sharma R, Rosales-Corral S, de Mange J, Phillips WT, Tan DX, Bitar RD. Melatonin in ventricular and subarachnoid cerebrospinal fluid: Its function in the neural glymphatic network and biological significance for neurocognitive health. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 May 21;605:70-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.025. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35316766.
20. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:326320. doi: 10.4061/2011/326320. Epub 2011 May 4. PMID: 21629741; PMCID: PMC3100547.
21. Kunz D, Stotz S, Bes F. Treatment of isolated REM sleep behavior disorder using melatonin as a chronobiotic. *J Pineal Res*. 2021 Sep;71(2):e12759. doi: 10.1111/jpi.12759. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34309908.
22. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MF. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1127-32. doi: 10.1136/jnnp-2016-313458. Epub 2016 May 10. PMID: 27165014; PMCID: PMC5036209.
23. Danilov AB, Danilov AB, Kurushina OV, Shestel EA, Zhivolupov SA, Latysheva NV. Safety and Efficacy of Melatonin in Chronic Tension-Type Headache: A Post-Marketing Real-World Surveillance Program. *Pain Ther*. 2020 Dec;9(2):741-750. doi: 10.1007/s40122-020-00207-y. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067764; PMCID: PMC7648782.
24. Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, Campoy C, Muñoz-Hoyos A. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2021 Jan 16;13(1):249. doi: 10.3390/nu13010249. PMID: 33467150; PMCID: PMC7830868.
25. Chen CQ, Fichna J, Bashashati M, Li YY, Storr M. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 14;17(34):3888-98. doi: 10.3748/wjg.v17.i34.3888. PMID: 22025877; PMCID: PMC3198018.
26. Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, Zurowski D, Nowak L. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58 Suppl 6:97-103. PMID: 18212403.
27. Celinski K, Konturek PC, Konturek SJ, Slomka M, Cichoz-Lach H, Brzozowski T, Bielanski W. Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Physiol Pharmacol*. 2011 Oct;62(5):521-6. PMID: 22204799.
28. Mann S. Melatonin for ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol*. 2003 Jan;98(1):232-3. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07190.x. PMID: 12526981.
29. Maldonado MD, Calvo JR. Melatonin usage in ulcerative colitis: a case report. *J Pineal Res*. 2008 Oct;45(3):339-40. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00584.x. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18331546.
30. [Kang JW, Hong JM, Lee SM. Melatonin enhances mitophagy and mitochondrial biogenesis in rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J Pineal Res*. 2016 May;60(4):383-93. doi: 10.1111/jpi.12319. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26882442].

31. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougerou C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Apr;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115. PMID: 28503116; PMCID: PMC5405617.
32. Li T, Jiang S, Lu C, Yang W, Yang Z, Hu W, Xin Z, Yang Y. Melatonin: Another avenue for treating osteoporosis? *J Pineal Res*. 2019 Mar;66(2):e12548. doi: 10.1111/jpi.12548. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30597617.
33. McElroy JA, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM. Duration of sleep and breast cancer risk in a large population-based case-control study. *J Sleep Res*. 2006 Sep;15(3):241-9. doi: 10.1111/j.1365-2869.2006.00523.x. PMID: 16911025.
34. Shiu SY, Leung WY, Tam CW, Liu VW, Yao KM. Melatonin MT1 receptor-induced transcriptional up-regulation of p27(Kip1) in prostate cancer antiproliferation is mediated via inhibition of constitutively active nuclear factor kappa B (NF-κB): potential implications on prostate cancer chemoprevention and therapy. *J Pineal Res*. 2013 Jan;54(1):69-79. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01026.x. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22856547.
35. Shiu SY, Law IC, Lau KW, Tam PC, Yip AW, Ng WT. Melatonin slowed the early biochemical progression of hormone-refractory prostate cancer in a patient whose prostate tumor tissue expressed MT1 receptor subtype. *J Pineal Res*. 2003 Oct;35(3):177-82. doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.00074.x. PMID: 12932201.
36. Jablonska K, Pula B, Zemla A, Kobierzycki C, Kedzia W, Nowak-Markwitz E, Spaczynski M, Zabel M, Podhorska-Okolow M, Dziegiel P. Expression of the MT1 melatonin receptor in ovarian cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2014 Dec 12;15(12):23074-89. doi: 10.3390/ijms151223074. PMID: 25514412; PMCID: PMC4284755.
37. Cardinali D, Escames G, Acuna-Castroviejo D, Ortiz Garcia F, Fernandes-Gil B, Guerra-Librero Rite A, Garcia S, Shen Y-Q, Florido J (2016) Melatonin-induced oncostatis, mechanisms and clinical relevance. *J Integr. Oncol*. <http://doi.org/10.4172/2329-6771.S1-006>.
38. Zheng X, Pang B, Gu G, Gao T, Zhang R, Pang Q, Liu Q. Melatonin Inhibits Glioblastoma Stem-like cells through Suppression of EZH2-NOTCH1 Signaling Axis. *Int J Biol Sci*. 2017 Feb 6;13(2):245-253. doi: 10.7150/ijbs.16818. PMID: 28255276; PMCID: PMC5332878.
39. Wei JY, Li WM, Zhou LL, Lu QN, He W. Melatonin induces apoptosis of colorectal cancer cells through HDAC4 nuclear import mediated by CaMKII inactivation. *J Pineal Res*. 2015 May;58(4):429-38. doi: 10.1111/jpi.12226. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25752481.
40. Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, Jover R, García-Palomo A, Mauriz JL, González-Gallego J. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1α and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9;109(1):83-91. doi: 10.1038/bjc.2013.285. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23756865; PMCID: PMC3708553.
41. Cross KM, Landis DM, Sehgal L, Payne JD. Melatonin for the Early Treatment of COVID-19: A Narrative Review of Current Evidence and Possible Efficacy. *Endocr Pract*. 2021 Aug;27(8):850-855. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.001. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34119679; PMCID: PMC8190272.