

Folia Medica Lodziensia

tom 37 numer 1

2010

Melatonina

- wielokierunkowe aspekty działania

Pamięci

Prof. Michała Karaska

Spis treści

Od Redakcji/Editorial	1
<i>Marek Pawlikowski</i>	5
Profesor Michał Karasek (1937-2009) - życie i działalność naukowa	
<i>Andrzej Lewiński</i>	11
Profesor Michał Karasek – starszy kolega, współpracownik i przyjaciel, nauczyciel życiowej roztropności	
<i>Krystyna Skwarło-Sońta, Paweł Majewski</i>	15
Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania	
Melatonin, multifunctional signal molecule in mammals: origin, functions, mechanisms of action	
<i>Małgorzata Karbownik-Lewińska, Andrzej Lewiński</i>	57
Protective effects of melatonin against oxidative damage of macromolecules caused by selected potential carcinogens	
Ochronny wpływ melatoniny przed uszkodzeniem oksydacyjnym makrocząsteczek biologicznych wywołanym przez potencjalne czynniki nowotworowe	
<i>Ewa Sewerynek</i>	69
Wpływ melatoniny na czynność układu sercowo-naczyniowego	
Melatonin effects on the cardiovascular system	
<i>Maria Wiśniewska-Jarosińska, Jan Chojnacki</i>	89
Rola melatoniny w chorobach przewodu pokarmowego	
Role of melatonin in the gastrointestinal tract disease	
<i>Andrzej Lewiński, Małgorzata Karbownik-Lewińska</i>	111
Znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne melatoniny – obecny stan wiedzy	
Clinical significance and therapeutic application of melatonin – current state of art	
<i>Maria Maksymowicz, Włodzimierz T. Olszewski</i>	151
Przydatność mikroskopii elektronowej w diagnostyce gruczolaków przysadki	
Usefulness of electron microscopy methods in the diagnostics of pituitary adenomas	

Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania

Melatonin, multifunctional signal molecule in mammals:
origin, functions, mechanisms of action

KRYSTYNA SKWARŁO-SOŃTA, PAWEŁ MAJEWSKI

Zakład Fizjologii Zwierząt, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

Streszczenie: Szyszynka ssaków produkuje i wydziela do krwi melatoninę (MEL) w rytmie dobowym, którego cechą charakterystyczną jest wysoki poziom w nocy niski w dzień, a czas nocnej syntezy zależy od warunków świetlnych otoczenia. Dzięki temu MEL synchronizuje wiele procesów fizjologicznych przebiegających rytmicznie, a jako chemiczny sygnał ciemności przekazuje gatunkom o aktywności dziennej (w tym ludziom) informację o rozpoczęciu pory snu. Gatunki aktywne w nocy inaczej interpretują sygnał melatoninowy. Dla zwierząt rozmnażających się sezonowo informacja niesiona przez MEL stanowi sygnał do takiej synchronizacji funkcji rozrodczych z warunkami klimatycznymi, aby potomstwo mogło pojawić się w optymalnym momencie. Melatonina powstaje także pozaszyszynkowo, np. w układzie pokarmowym, gdzie pełni funkcje ochronne, związane z aktywnym zmiataniem wolnych rodników i właściwościami antyoksydacyjnymi. Jako cząsteczka amfifilowa może przekraczać bariery biologiczne, dlatego swoje efekty może wywierać za pośrednictwem wielu różnych mechanizmów takich jak: wiązanie z receptorami błonowymi i jądrowymi, białkami cytozolowymi, stabilizowanie błony mitochondrialnej. MEL wykazuje działanie immunomodulacyjne, zależne od wielu czynników, choć zasadniczo wydaje się być czynnikiem wspomagającym odporność, a aktywowane komórki odpornościowe także syntetyzują MEL działającą auto- i parakrynowo. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym pełni istotną rolę przeciwzapalną, z kolei toczący się proces zapalny moduluje aktywność biosyntetyczną szyszynki, dostosowując je do aktualnych warunków w organizmie.

Słowa kluczowe: szyszynka, melatonina, receptory, rytm dobowy, przekaźnictwo sygnału, immunomodulacja, zapalenie.

Abstract: Methoxyindole hormone - melatonin (MEL) is produced and released by the mammalian pineal gland in a circadian rhythm exhibiting a low level during the day and an elevation at night, strictly dependent on the environmental lighting conditions. The main MEL function is, therefore, to synchronize diurnal rhythms of several physiological processes and for the diurnally active species (including humans) it gives information on the beginning of sleepiness. For the nocturnal species, however, elevated MEL level serves as a signal to start locomotor and feeding activity. In seasonal breeders the pineal gland function synchronizes the time of gonadal development and sexual activity with the external conditions in a way that progeny appears in the optimal climatic moment. MEL is produced also extrapineally, e.g. in the gastro-intestinal tract and bone marrow, where it exerts a protective effect due to its activity as an antioxidant and a potent free radical scavenger. Being both lipid and water soluble, MEL is able to cross biological barriers and, therefore, it uses several cellular mechanisms to exert its physiological activity, including membrane and nuclear receptors, proteins of the cytoskeleton, mitochondrial membrane stabilization. MEL is also involved in immunomodulation, the effects are different and dependent on numerous factors, nevertheless, its immuno-stimulatory activity is generally well accepted. Additionally, activated immune cells are able to produce MEL acting in an auto- and paracrine way. As an efficient antioxidant MEL exerts the anti-inflammatory effect, which, reciprocally, modulates the pineal gland biosynthetic activity adapting it to temporary endogenous conditions.

Key words: pineal gland, melatonin, receptors, circadian rhythm, signal transduction, immunomodulation, inflammation.

Protective effects of melatonin against oxidative damage of macromolecules caused by selected potential carcinogens

Ochronny wpływ melatoniny przed uszkodzeniem oksydacyjnym makrocząsteczek biologicznych wywołanym przez potencjalne czynniki kancerogenne

MAŁGORZATA KARBOWNIK-LEWIŃSKA^{1,3},
ANDRZEJ LEWIŃSKI^{2,3}

¹Department of Oncological Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland

²Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Poland

³Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Lodz, Poland

Abstract: Reactive oxygen species (ROS) and free radicals are essential for physiological processes in living organisms. However, an overproduction of ROS and free radicals results in enhanced oxidative stress and can lead to several diseases, cancer included. Certain carcinogens may produce ROS, which directly damage macromolecules, leading to cancer initiation. It is expected that melatonin, as a well documented antioxidant, may protect macromolecules against oxidative damage caused by certain carcinogens possessing prooxidative properties. Experimental evidence for the subject in question has been discussed in the survey.

Key words: melatonin, protective, oxidative damage, macromolecules, carcinogen.

Streszczenie: Reaktywne formy tlenu (ROS) i wolne rodniki odgrywają istotną rolę w przebiegu procesów fizjologicznych w organizmach żywych. Nadmierne wytwarzanie ROS i wolnych rodników może jednakże prowadzić do nasilenia stresu oksydacyjnego i – w efekcie – do wyindukowania wielu chorób, w tym nowotworów złośliwych. Niektóre kancerogeny mogą indukować wytwarzanie ROS, które – następnie – uszkodzają makrocząsteczki w sposób bezpośredni, wiodąc do inicjacji nowotworzenia. Uważa się, że melatonina, jako dobrze udokumentowana substancja antyoksydacyjna, może zapobiegać uszkodzeniom oksydacyjnym makrocząsteczek wywołanym przez niektóre kancerogeny posiadające właściwości prooksydacyjne; w pracy przedstawiono dowody doświadczalne dotyczące powyższych efektów melatoniny.

Słowa kluczowe: melatonina, ochronny, uszkodzenia oksydacyjne, makromolekuły, kancerogen.

Wpływ melatoniny na czynność układu sercowo-naczyniowego

Melatonin effects on the cardiovascular system

EWA SEWERYNEK

Zakład Zaburzeń Endokrynych i Metabolizmu Kostnego,
I Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie: Proces starzenia wiąże się ze wzrostem liczby incydentów naczyniowo-sercowych zarówno ostrych, jak i przewlekłych. Z wiekiem ulegają obniżeniu stężenia niektórych hormonów, w tym: estrogenów, androgenów, dehydroepiandrosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu czy melatoniny. Związek melatoniny z układem krążenia był przedmiotem zainteresowania w ciągu ostatnich kilku lat. Wykazano, iż od aktywacji odpowiednich receptorów przez melatoninę zależy jej efekt naczynioskurczowy lub naczyniorozkurczowy. Zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych wykazano kardioprotekcyjny efekt melatoniny. W modelach niedokrwienia-reperfuzji serca czy w trakcie indukcji procesów oksydacyjnych po podaniu leków o działaniu kardiotoxycznym wykazano ochronny wpływ melatoniny. U pacjentów z chorobą niedokrwieną serca stwierdzono niższe nocne stężenia melatoniny w porównaniu z grupą osób zdrowych; im cięższa była choroba serca i większe prawdopodobieństwo nagłej śmierci sercowej tym stężenie melatoniny było niższe. Także u pacjentów z hipercholesterolemią i podwyższonymi wartościami frakcji LDL-cholesterolu oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano niższe stężenia melatoniny. Podanie melatoniny normalizowało ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Prezentowana praca ma na celu podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat udziału melatoniny w czynności układu krążenia.

Słowa kluczowe: melatonina, układ krążenia, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, niedokrwienie-reperfuzja.

Abstract: The ageing process is associated with an increasing number of cardiovascular incidents, both acute and chronic. Also the concentrations of certain hormones undergo a gradual decrease with age, including: oestrogens, androgens, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate or melatonin. The association between melatonin and circulation has been the subject of interest for the last few years. It has also been demonstrated that the vasospastic or vasodilative effects of melatonin depend on the activation of certain receptors by the hormone.

Cardioprotective effects of melatonin have been demonstrated in both experimental and clinical studies. In cardiac ischemia-reperfusion models or in the course of oxidative process induction, following the administration of medical agents with cardiotoxic effects, protective effects of melatonin have been demonstrated. In patients with ischaemic heart disease, lower nocturnal melatonin concentrations were found vs. those in a group of healthy persons; the more severe cardiac disease and the higher risk for sudden cardiac death, the lower melatonin concentrations are observed. Lower melatonin concentrations have also been confirmed in patients with hypercholesteronaemia and increased LDL-cholesterol fraction levels, as well as in patients with arterial hypertension. Melatonin administration normalised blood pressure in patients with arterial hypertension.

The presented paper aims at summarising the up-to-date knowledge of the role of melatonin in circulation control.

Key words: melatonin, cardiovascular system, hypertension, hypercholesterolemia, ischemia-reperfusion.

Rola melatoniny w chorobach przewodu pokarmowego

The role of melatonin in the gastrointestinal diseases

MARIA WIŚNIEWSKA-JAROSIŃSKA, JAN CHOJNACKI

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra Medycyny Wewnętrznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Weteranów im. WAM

Streszczenie: Melatonina (MEL) pełni rolę bardzo ważnego enterohormonu w przewodzie pokarmowym. Pomimo, że od momentu jej wyizolowania z szyszynki przez Aarona Lerner'a w 1958 roku minęło ponad 50 lat wciąż poznajemy nowe aspekty jej działania. Wielu badaczy potwierdziło wysokie stężenia MEL w tkankach przewodu pokarmowego, wielokrotnie przewyższające wartości stężeń we krwi obwodowej. W szeregu schorzeń układu trawiennego opisano zmiany sekrecji i metabolizmu MEL. Są one często następstwem tych chorób, ale z drugiej strony w istotny sposób mogą także wpływać na ich obraz kliniczny. W miarę poznawania funkcji fizjologicznych MEL oraz roli zaburzeń jej homeostazy w patogenezie wielu schorzeń poszerzamy również możliwości jej terapeutycznego wykorzystania w leczeniu wspomagającym wielu chorób czynnościowych i organicznych przewodu pokarmowego. W pracy przedstawiono zbiorczo informacje dotyczące roli MEL w wybranych chorobach przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: melatonina, komórki enterochromafinowe, receptory melatoninowe, przewód pokarmowy.

Abstract: Melatonin (MEL) plays a role of an important enterehormone in the gastrointestinal tract. Although more than fifty years have already passed since the moment of its isolation from the pineal gland by Aaron Lerner in 1958, we still reveal new aspects of its action. A number of researchers confirmed the high MEL concentration in the gut tissues, several times surpassing its concentration in peripheral blood. The changes of MEL secretion and metabolism have been described in many gastrointestinal disorders. They can be the consequence of the diseases, but they also do not remain without an effect on the clinical picture of these disorders. With increasing knowledge about physiological function of melatonin and the role of its disturbed homeostasis in the pathogenesis of many gastrointestinal diseases, the indications for its therapeutic use in the supportive treatment of many functional and organic gastrointestinal diseases are being widened. In this paper the authors present a comprehensive review on the role of MEL in the selected diseases of the gut.

Key words: melatonin, enterochromaffin cells, melatonergic receptors, gastrointestinal tract.

Znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne melatoniny – obecny stan wiedzy

Clinical significance and therapeutic application of melatonin
– current state of art

ANDRZEJ LEWIŃSKI^{1,3},
MAŁGORZATA KARBOWNIK-LEWIŃSKA^{2,3}

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,
Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych,
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Streszczenie: Melatonina jest czymś więcej niż jedynie hormonem i wiele jej działań wykracza poza ramy przydane hormonom, np. udział w szeregu reakcji oksydo-redukcyjnych w charakterze potencjalnego zmiataacza wolnych rodników. W chwili obecnej istnieje kilka wskazań do stosowania terapeutycznego melatoniny u ludzi. Są to: 1) zaburzenia snu, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, 2) regulacja rytmu sen-czuwanie u osób niewidomych oraz u osób wykonujących pracę zmianową, 3) niwelowanie zaburzeń wynikających z szybkiej zmiany stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych (*jet-lag*), 4) niektóre choroby psychiczne, w szczególności depresje. Dawka stosowanej melatoniny oraz długość kuracji powinny być zawsze dobierane indywidualnie i zależeć od przyczyny jej stosowania. Przeciętne dawki stosowane w terapii wahają się od 1 do 5 mg. Występują obecnie silne tendencje, ażeby melatoninę stosować w bardzo wielu chorobach i stanach klinicznych, w których działania melatoniny naukowo do końca nie wyjaśniono. Tym niemniej, autorzy donoszą zazwyczaj o pozytywnych wynikach terapii melatoniną, opierając tłumaczenie pozytywnego działania tego leku głównie na teorii wolnorodnikowej i udziale melatoniny w reakcjach oksydoredukcyjnych. Nie powinno się stosować melatoniny w okresie ciąży i karmienia i u zdrowych dzieci w każdym wieku z powodu niepełnych badań na temat bezpieczeństwa stosowania. W oparciu o przesłanki teoretyczne zaleca się ostrożność w stosowaniu melatoniny u osób z chorobami autoimmunologicznymi i alergicznymi.

Słowa kluczowe: melatonina, receptory melatoninowe, agoniści melatoniny, wolne rodniki, proces starzenia, zaburzenia snu, *jet-lag*, choroby psychiczne, nowotwory.

Abstract: Melatonin is something more than merely a hormone and many of its actions exceed the frames, normally assigned to hormones, including, for example, involvement in numerous oxidoreductive reactions and the function of a potential scavenger of “free radicals”. At present, there are several approved indications for melatonin use in the therapy in humans: 1) sleep disorders, especially in advanced age, 2) regulation of sleep-wake circadian rhythms in the blind persons, and in case of shift-work disorders, 3) alleviation of *jet-lag*, 4) certain psychiatric diseases, in particular depressions. Dose of melatonin and duration of treatment should always be selected individually, and should depend on the cause of administration. The average therapeutic doses vary from 1 to 5 mg. There are also more and more frequent data on other therapeutic possibilities of this hormone. Strong trends are now observed toward melatonin recommendation in many diseases and clinical conditions, where, however, the mode and character of melatonin action are still far from the level of thorough understanding. Nevertheless, the authors usually report positive outcomes of melatonin administration, explaining the mechanism of observations mainly on the basis of the free-radical theory and on the participation of melatonin in oxidoreductive reactions. Melatonin should not be used by pregnant and lactating women, by healthy children of all ages, and by persons suffering from immune-system neoplasms. Melatonin should be used with caution by people with autoimmune and allergic diseases.

Key words: melatonin, melatonin receptors, melatonin agonists, free radicals, aging, sleep disorders, jet-lag, psychiatric diseases, neoplasms.

Przydatność mikroskopii elektronowej w diagnostyce gruczolaków przysadki

Usefulness of electron microscopy methods
in the diagnostics of pituitary adenomas

MARIA MAKSYMOWICZ, WŁODZIMIERZ T. OLSZEWSKI

Zakład Patologii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Streszczenie: Gruczolaki przysadki są najczęstszymi nowotworami występującymi w okolicy siodła tureckiego. Klinicznie są one klasyfikowane głównie na podstawie rozmiarów, cech radiologicznych i czynności hormonalnej. Pacjenci prezentują objawy akromegalii, hiperprolaktynemii, choroby Cushinga, zespołu Nelsona, hipertyreozy lub objawy guzów klinicznie niemych. Brak w tych guzach korelacji między obrazem klinicznym i patomorfologicznym, co ogranicza znaczenie rutynowej diagnostyki histologicznej. W aktualnej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (2004) „złoty standard diagnostyczny” stanowi immunohistochemia. Jednakże profile immunohistochemiczne mogą się pokrywać, zaś cechy ultrastrukturalne tych guzów mogą stanowić podstawę prawidłowego rozpoznania. Metody mikroskopowo-elektronowe umożliwiają rozpoznanie większości rzadkich podtypów gruczolaków o swoistej biologii i inwazyjności, agresywnym potencjale wzrostowym oraz skłonności do nawrotów.

Materiał własny obejmuje 2010 nieselekcjonowanych przypadków guzów przysadki i okolicy siodła tureckiego leczonych chirurgicznie w latach 1998-2010, wśród których rozpoznano 1783 gruczolaki. Ocena ultrastrukturalna była przydatna w: gruczolakach wydzielających GH – skąpoziarniste vs. bogato-ziarniste, dwu-hormonalnych gruczolakach wydzielających GH i PRL, gruczolakach klinicznie nieczynnych hormonalnie, ale immunododatnich (niemych), klinicznie nieczynnych – onkocytarne vs. nieonkocytarne; rzadkich gruczolakach wielohormonalnych – monomorficzne vs. mieszane. Metoda immuno-mikroskopowo-elektronowa była przydatna w dwu-hormonalnych gruczolakach wydzielających GH i PRL.

Wnioski: Obecnie brak ogólnie akceptowanych metod oceny przewidywania inwazyjności lub agresywności, ale rozpoznanie niektórych podtypów gruczolaków metodą mikroskopii elektronowej dostarcza podstawowych informacji umożliwiających ich sklasyfikowanie i prawidłowe postępowanie pooperacyjne. Nasze własne obserwacje oraz dane z piśmiennictwa potwierdzają przydatność metod ultrastrukturalnych w diagnostycznej i prognostycznej ocenie tych guzów.

Słowa kluczowe: przysadka, gruczolaki, ultrastruktura, immunohistochemia, metody diagnostyczne.

Abstract: Pituitary adenomas represent the most common neoplasms of sella turcica. They are clinically differentiated mainly on the basis of their size, radiological features and hormonal secretion. The patients present symptoms of acromegaly, hyperprolactinemia, Cushing's disease, Nelson syndrome, TSH hypersecretion or clinically nonfunctioning adenomas. The lack of clinicopathological correlations in these tumors limit the importance of routine histological diagnosis. In the current WHO (2004) classification of pituitary adenomas immuno-histochemical evaluation is the "gold diagnostic standard". However, immunohistochemical profiles may overlap, but ultrastructural features of these tumors are essential to reach a correct diagnosis. EM methods are capable of providing specific diagnosis in the majority of the rare adenoma subtypes with specific biological behavior, invasiveness, aggressive growth potential and recurrences.

Our material consists of 2010 consecutive cases of surgically resected pituitary and sellar region tumors diagnosed in our department. Among them 1783 cases of pituitary adenomas were diagnosed. Ultrastructural evaluation was useful in: GH secreting adenomas - sparsely vs. densely granulated; bi-hormonal GH and PRL secreting adenomas; clinically nonfunctioning immunopositive (silent) adenomas; clinically nonfunctioning adenomas - nononcocytic vs. oncocytic; unusual plurihormonal adenomas - monomorphous vs. mixed cell. Immuno-electron microscopy was valuable in bi-hormonal adenomas: GH and PRL immunopositive.

Conclusions: Currently, there are no accepted means of predicting adenoma's invasiveness and long-term aggressiveness, but morphologic separation of some subtypes of pituitary adenomas by EM provided useful knowledge for classification and management. Our own data confirmed the usefulness of ultrastructural methods in diagnostic and prognostic evaluation of pituitary adenomas.

Key words: pituitary, adenomas, ultrastructure, immunohistochemistry, diagnostic methods.