

*Katarzyna Gustaw*

## **Melatonina, nietypowy antyoksydant. Rola w patofizjologii choroby Alzheimera. Propozycje terapii**

*Melatonin, atypical antioxidant – role in Alzheimer's disease  
– possible therapeutical use*

Poradnia „Alzheimerowska” Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie

### **Streszczenie**

Choroba Alzheimera jest chorobą o skomplikowanej etiologii. Wiele czynników w tym dieta, środowisko, jak również czynniki genetyczne ma znaczenie w etiopatogenezie choroby. Co więcej zaburzenia gospodarki neurohormonalnej mogą być istotne w chorobie Alzheimera. Dane literaturowe wykazują udział takiego układu neurohormonalnego jak układu melatoniny w patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych, w tym Alzheimera. Melatonina jest transportowana bezpośrednio do płynu mózgowo rdzeniowego i poprzez splot pajęczynówki do komór mózgu. Faktem jest zmniejszony poziom melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z chorobą Alzheimera.

Melatonina jest antyoksydantem o oryginalnym mechanizmie działania. Sugeruje się, że ubytek melatoniny może powodować zniszczenie mitochondriów przez endogenne wolne rodniki w pewnych, szczególnie ważnych dla pamięci i procesów poznawczych rejonach mózgowia. Ubytek melatoniny może wiązać się z ubytkiem protekcji antyoksydacyjnej w tych częściach mózgowia. Co więcej wykazano, że fakt obniżenia poziomu melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z czynnikami ryzyka związanego z polimorfizmem apolipoprotein. Ponadto dane literaturowe pozwalają na stwierdzenie, że suplementacja melatoniną może mieć znaczenie w leczeniu objawów zespołu otępiennego. Stąd melatonina może mieć znaczenie terapeutyczne w chorobie Alzheimera.

### **Summary**

Multiply aetiology has been proposed for Alzheimer's disease. Besides hereditary, contagious hereditary, dietary and environmental factors are proposed. Neurohormones seem to play an important role in Alzheimer's disease pathology. Moreover, deficiency of melatonin is postulated to be important for the development of Alzheimer's disease. Melatonin is carried to the ventricular system via chorioid plexus, some of neurohormone is secreted directly into the cerebro-spinal fluid. The neurohormone is a potent antioxidant of an original mode of action. In Alzheimer's disease, inadequate melatonin allows hydroxyl radicals damage mitochondria and initiate a cascade of oxygen radicals that causes the neuropathological changes in Alzheimer's disease. Thus melatonin pathway can have role in neurodegenerative changes in the brain. Besides melatonin can have a role in the treatment of Alzheimer's disease.

---

**Słowa kluczowe:** Choroba Alzheimera, melatonina, antyoksydanty

**Key words:** Alzheimer's disease, melatonin, antioxidants

---

## Melatonina i struktury mózgowia

Ponad dziesięć lat temu zwrócono uwagę na hipotetyczną rolę melatoniny w procesie fizjologicznego starzenia się. Równolegle pojawiają się doniesienia sugerujące rolę melatoniny, a dokładniej jej niedobór, w mechanizmie powstawania chorobowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym takich jak procesy neurodegeneracyjne z chorobą Alzheimera na czele (Lahir 1999, Reiter et al. 1996). W 1997 roku zwrócono uwagę na fakt patologicznie zmniejszonego poziomu melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z chorobą Alzheimera (Maurizi 1997). Zaproponowano, że ubytek melatoniny może powodować zniszczenie mitochondriów przez endogenne wolne rodniki w pewnych rejonach mózgowia (Lui et al. 1999). Częściowo melatonina jest transportowana bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego, a większość hormonu poprzez spłot pajęczynówki do komórek mózgu. W płynie mózgowo-rdzeniowym obydwu zbiorników poziom melatoniny jest stosunkowo wysoki. Zapewniony jest w ten sposób łatwy dostęp melatoniny do struktur około komorowych lub będących w bliskim związku anatomicznym lub/i funkcjonalnym z układem komorowym. Takie struktury to miejsce sinawe, jądra grzbietu (raphe), hipokamp czy kora węchowa. Oczywiście w pierwszej kolejności zostają zniszczone obszary najbardziej aktywne. Mogłoby to tłumaczyć fakt nie ogniskowego czy uogólnionego, ale sukcesywnego poziomowego zaniku poszczególnych struktur w chorobach neurodegeneracyjnych, a szczególnie w chorobie Alzheimera (Van Hoesen 1997).

### Poziom melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym w chorobie Alzheimera

Poziom melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym komór bocznych jest 5–10-krotnie wyższy niż w surowicy. Uważa się, że układ naczyniowy spłotu naczyniówkowego komór bocznych dostarcza melatoninę do systemu komorowego. Bezpośrednio po syntezie melatonina przechodzi do naczyń krwionośnych szyszynki i do otaczającego ją płynu mózgowo-rdzeniowego. Melatonina łatwo przechodzi przez bariery biologiczne, toteż tkanka łączna torebki gruczołowej szyszynki nie hamuje procesu przechodzenia neurohormonu do płynu mózgowo-rdzeniowego. Melatonina pojawia się w surowicy, potem w płynie mózgowo-rdzeniowym, tłumaczy się to większym, szybszym przepływem krwi w porównaniu z płynem mózgowo-rdzeniowym (Maurizi 2000).

Jeżeli hipoteza, że niedobór melatoniny może być przyczyną choroby Alzheimera jest prawdziwa to powinien być notowany spadek poziomu melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Poziom melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym spada zarówno wraz z wiekiem, jak i w chorobie Alzheimera (Maurizi 1997). U pacjentów z chorobą Alzheimera obserwowano jednak poziomy pięciokrotnie niższe niż notowane w zgodnej wiekowo grupie kontrolnej (Lui et al. 1999). Tak duży ubytek melatoniny może wiązać się z niewydolnością mechanizmów ochronnych, czyli z ubytkiem protekcji antyoksydacyjnej szczególnie

struktur położonych przykomorowo. Struktury mózgowia takie jak miejsce sinawe, jądra szwu, hipokamp czy kora wężowa, czyli struktury w pierwszej kolejności ulegające neurodegeneracji, mają bliski kontakt z układem komorowych a przez to i z melatoniną (Maurizi 1997).

### **Białko APOE4 i układ melatoniny**

Dotychczas zidentyfikowano jeden pewny czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera. Jest nim obecność wariantu (allelu) genu kodującego apolipoproteinę E (allel określany w skrócie jako *APOE4*). Okazało się, że białko będące produktem genu *APOE* związane jest ze zmianami anatomicznymi w mózgach osób chorych. Oprócz wspomnianego allelu nr 4, występują allele *APOE2* i *APOE3*.

Istnieje szereg hipotez mówiących w jaki sposób białko *APOE4* uczestniczy w patogenezie AD. Być może zwiększa odkładanie się  $\beta$ -amyloidu w tkance mózgowej. Z kolei zaproponowano, że *APOE3* może spowalniać modyfikacje białka tau, uczestniczącego w tworzeniu patologicznych struktur neurofibrylarnych. Wiadomo, że posiadacz jednej kopii *APOE4* ma statystycznie nieco podwyższone ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera. Posiadacz dwu kopii – jeszcze większe. *POE2* obniża statystyczne prawdopodobieństwo zachorowania na AD. Nie jest to jednak zależność ani konieczna, ani wystarczająca do wystąpienia choroby.

Allel *APOE4* jest również czynnikiem ryzyka w postaci rodzinnej AD, modyfikując czas wystąpienia objawów. Najnowsze badania sugerują, że również w przypadku sporadycznej postaci AD genotyp *APOE* jest nie tyle czynnikiem ryzyka, co czynnikiem wpływającym na wiek pojawienia się objawów. Wg tej hipotezy obecność dwu alleli *APOE4* wiąże się z najwcześniejszym pojawieniem się objawów choroby. Obecność jednego allelu *APOE4* obniża wiek zachorowania w porównaniu z pacjentami o genotypie *APOE3/APOE3* (najczęstszym w populacji ogólnej).

Wykazano, że fakt obniżenia poziomu melatoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z czynnikami ryzyka związanego z polimorfizmem apolipoprotein. W grupie pacjentów z chorobą Alzheimera posiadających dwa allele *APOE4*, tym samym genetycznie narażonych na wystąpienie choroby, wykazano znacznie niższy poziom melatoniny niż u reszty chorych (Lui et al. 1999). Hipotetycznie narażenie genetyczne w zakresie apolipoprotein może realizować się klinicznie poprzez układ melatoniny.

### **Stres oksydacyjny i wolne rodniki**

Reaktywne formy tlenu są cząsteczkami funkcjonującymi na zasadzie wtórnych przekaźników komórkowych. Wiele czynników oddziałujących na komórkę przyczynia się do wzmożonego generowania reaktywnych form tlenu, których zmiany stężeń w komórce mają wpływ na ekspresję niektórych grup genów: genów

enzymów antyoksydacyjnych, białek ostrej fazy, cytokin i ich receptorów, czynników wzrostowych i genów białek adhezji komórkowej. Komórki poddawane stresowi oksydacyjnemu adaptują się do warunków stresowych poprzez syntezę specyficznych enzymów ochronnych. Do tych enzymów należą: dysmutazy ponadtlenkowe, katalazy, peroksydazy reduktaza glutationu, transferazy glutationowe oraz specyficzne glikozylazy, naprawiające uszkodzenia DNA (Marksbery 1997).

W przypadku zaburzenia równowagi peroksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania, powstaje stan szoku tlenowego, zaś nadmiar reaktywnych form tlenu jest toksyczny. Toksyczność wolnych rodników tlenowych polega na ich reagowaniu z białkami, lipidami, węglowodanami i nukleotydami, co prowadzi do zaburzeń struktury i funkcji komórek.

Szczególnie podatne na utlenianie są wiązania nienasycone kwasów tłuszczowych. Proces inicjowany elektrofilowym atakiem wolnych rodników tlenowych lub alkilowych zmienia się w reakcję łańcuchową, prowadzącą do powstania wolnych rodników lipidowych i peroksy lipidowych. W wyniku peroksydacji lipidów dochodzi do zmiany długości łańcucha kwasów tłuszczowych lub zmiany jego struktury przez powstanie wyższych alkoholi. Wpływa to na płynność błon biologicznych oraz obniża hydrofobowość lipidowego wnętrza błon komórkowych i zmienia polaryzację błony, przez co zaburzeniu ulega przepuszczalność błon dla kationów wodoru i innych substancji polarnych. Peroksydacja lipidów prowadzi również do zahamowania aktywności enzymów błonowych i białek transportujących (kanału potasowego, pompy wapniowej) (Ehalt 1998, Halliwell 1989).

Reakcje aktywnych form tlenu z białkami polegają na utlenianiu białek i prowadzą do ich denaturacji. Szczególnie podatne na utlenianie są grupy sulfhydrylowe (tiolowe -SH) białek. Rodniki tlenowe reagują też z jonami metali w metaloproteinach. Uszkodzenia oksydacyjne prowadzą do utraty aktywności biologicznej białek, czyli zaburzają funkcję białek strukturalnych i enzymów.

Kwasy nukleinowe są cząsteczkami bardziej stabilnymi niż białka i lipidy, ich utlenianie powoduje jedynie reaktywny rodnik hydroksylowy i tlen singletowy. Reakcje rodnika hydroksylowego z kwasami nukleinowymi mogą prowadzić do uszkodzenia zasad nukleinowych, reszt cukrowych oraz do rozerwania wiązań fosfodiesterowych łączących nukleotydy. Trwałe zmiany w strukturze DNA są przyczyną mutacji i transformacji nowotworowych. Ponadto DNA uszkodzony przez rodniki tlenowe, jest bardziej immunogeny niż natywny DNA, co ma znaczenie w indukowaniu chorób z autoagresji, jak również chorób neurodegeneracyjnych w tym choroby Alzheimera (Blass et al. 1990).

Uszkodzenie cukrowców, czy reszt cukrowych glikolipidów i glikoprotein na powierzchni komórek może być przyczyną zmian ich antygenowości. Kwas hialuronowy poddany działaniu wolnych rodników, depolimeryzuje i traci swą lepłą strukturę.

Konsekwencją stresu oksydacyjnego jest obniżenie stosunku stężeń GSH/GSSG oraz całkowitego stężenia GSH w komórce, jak również obniżenie poziomu ATP, wynikające z wielu przyczyn: ze wzmożonego katabolizmu nukleotydów adeninowych, zahamowania glikolizy z powodu inaktywacji enzymów tego szlaku, z uszko-

dzenia mitochondriów przez reaktywne formy tlenu oraz ze zużycia ATP w aktywnym transporcie utlenionego glutationu poza komórkę i przez zależne od ATP-proteazy, trawiące oksydacyjnie uszkodzone białka (Smith et al. 2000).

Zmiany morfologiczne komórek wywołane działaniem wolnych rodników mogą być wczesne, tj. odwracalne oraz późne, czyli nieodwracalne. Zmiany odwracalne obejmują: niewielki obrzęk komórki, przerost błon siateczki śródplazmatycznej, lekkie obkurczenie mitochondriów, degradację polisomów i częściową agregację chromatyny wokół jąder (Alberts et al. 2000). Dalsze działanie czynników toksycznych prowadzi do zmian nieodwracalnych, jak: obkurczenie mitochondriów z uszkodzeniem grzebienia mitochondrialnego, rozpuszczenie błon organeli komórkowych, przerwanie błony plazmatycznej, upłynnienie jądra. Konsekwencją tych zmian jest śmierć komórki (Ehalt 1998).

Obecność wolnych rodników w układach biologicznych oraz proces lawinowej peroksydacji lipidów odgrywa ważną rolę w etiopatogenezie wielu chorób (Curti et al. 1997).

Udokumentowany jest udział reaktywnych form tlenu w ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego i wielu innych chorobach. Odgrywają rolę w uszkodzeniu narządu wzroku: zaćmie, uszkodzeniu gałki ocznej u wcześniaków, popromiennej patologii soczewki oka, są również czynnikami aterosklerotycznymi (Karbownik et al. 2000).

Postuluje się udział reaktywnych form tlenu w funkcjonowaniu i stanach patologii układu nerwowego, tj. w parkinsonizmie i schizofrenii, w procesie starzenia się ustroju oraz w chorobach nowotworowych (Halliwell 1989, Markesbery 1997).

## **Mechanizmy chroniące ustrój przed toksycznością tlenu**

Ustrój dysponuje licznymi ochronnymi mechanizmami enzymatycznymi i nieenzymatycznymi, inaktywującymi działanie wolnych rodników tlenowych. Czołowymi są mechanizmy wewnętrzne, enzymatyczne. Większy wpływ kliniczny można uzyskać modyfikując w sposób farmakologiczny mechanizmy nieenzymatyczne, w tym układ melatoniny (Karbownik et al. 2000, Reiter et al. 1999).

## **Mechanizmy nieenzymatyczne**

Ze względu na sposób funkcjonowania mechanizmów nieenzymatycznych, można je podzielić na: antyutleniacze, zmiatacze wolnych rodników, kompleksy jonów metali grup przejściowych i wolne jony. W komórkach występują także związki organiczne, które wygaszają wzbudzone cząsteczki. Należą do nich karotenoidy. Witamina E, mimo iż jest efektywnym antyutleniaczem, również ma zdolność wygaszania wzbudzonych cząstek tlenu.

Antyutleniacze są to naturalne substancje redukujące rodniki nadtlenkowe do nadtlenu wodoru. Należą tu tokoferole, glutation i kwas askorbinowy.

Tokoferole występują głównie w hydrofobowych obszarach komórkowych, gdzie zabezpieczają lipidy błon komórkowych i organelli przed utlenieniem. Alfa-tokoferole reagują bezpośrednio z rodnikami: ponadtlenkowym, hydroksylovym i tlenem singletovym.

Kwas askorbinovy pełni dvojąką rolę. W niskich stężeniach działa jako peroksydant. Mieszanina kwasu askrobinowego z nadtlentkiem wodoru, w obecności soli żelaza, może inicjować peroksydację lipidów. W dużych stężeniach witamina C działa jako antyutleniacz. Przywraca zredukowaną formę  $\mu$ -tokoferolu rodnikom tokoferolovym wytworzonym w reakcjach antyutleniaczovych (Martin et al. 2000).

Glutation (GSH) zabezpiecza aktywne biologicznie białka, gdyż jego grupa sulfhydriłova (-SH) jest znacznie łatwiej dostępna dla tlenu niż grupy tiolove enzymów. Glutation reaktywuje również enzymy zinaktywowane przez utlenienie ich grup tiolovych. Największe ilości GSH gromadzone są w mitochondriach komórek zwierzęcych, co stanowić może zabezpieczenie przed wolnymi rodnikami generowanymi w tych organellach. Glutation jest poza tym donorem elektronów w reakcjach katalizovanych przez peroksydazę glutationu.

Do antyutleniaczy zalicza się również śluzv tchawiczo-oskrzelove i żołądkovo-jelitove, nazywane w literaturze anglosaskiej *sacrificial antioxidants*.

Zmiatacze wolnych rodników stanowią dużą grupę różnorodnych związków, reagujących bezpośrednio z wolnymi rodnikami. Efektem ich działania jest zahamowanie reakcji wolnorodnikovych na różnych poziomach. Zmiataczami wolnych rodników są: glukoza, allopurinol, bilirubina, mocznik i kwas moczovy.

Kwas moczovy, końcovy produkt przemian puryn endo- i egzogennych, reaguje z silnymi utleniaczami – rodnikiem hydroksylovymi i anionrodnikiem ponadtlenkovym oraz wiąże jony żelaza. Kwas moczovy występuje w wysokich stężeniach w tkankach ustroju narażonych szczególnie na działanie oksydantów, tj. w śluzówce jelit, w śródbłonku, w hepatocytach. W wyniku nieenzymatycznej reakcji anionu moczanowego z oksydantami powstaje mało reaktywny anionrodnik moczanovy, który może ulegać dalszemu utlenieniu do allantoiny, zaś allantoina – przemianom w kwas allantoinovy, a następnie kwas glioksalovy i mocznik.

Sekwestr metali jest to zjawisko polegające na przechowywaniu w formie niedostępnej dla reakcji Haber-Weissa, niewykorzystanych przez organizm jonów metali. Do sekwestru metali należą białka osocza: albumina, transferyna, haptoglobina i ceruloplazmina. Jony żelaza wiązane są przez transferynę – białko transportujące oraz ferrytynę, białko magazynujące. Laktoferyna, białko podobne do transferyny, występuje w wielu płynach organicznych i w mleku, jest także wytwarzane przez fagocyty. Około 95% jonów miedzi występujących w osoczu, zgromadzone jest w ceruloplazminie, reszta tworzy kompleksy z albuminą i aminokwasami osocza. Ceruloplazmina bierze także udział w utlenianiu jonów żelazavych do żelazovych. Haptoglobina ma powinowactwo do hemoglobiny i silnie ją wiąże (Smith et al. 1997).

Jony metali grup przejściovych wchodzą w skład centrów aktywnych dysmutaz ponadtlenkovych, zaś łącząc się w kompleksy ze związkami niskocząsteczkovymi lub w stanie wolnym, mogą wykazywać analogiczną aktywność do SOD.

Metalotioneiny są niskocząsteczkowymi białkami, biorącymi udział w wewnątrzkomórkowym metabolizmie jonów metali. Z powodu swych grup sulfhydrylowych mają aktywność antyutleniaczą są także zmiataczami rodnika hydroksylowego.

Głównymi antyoksydantami kształtującymi całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza są zatem: kwas moczowy, grupy tiolowe białek, witaminy C i E, oraz sekwestr metali i w niewielkim stopniu pozakomórkowe formy enzymów. Niemniej ważny jest udział oryginalnych form przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu, które to zostały uruchomione w organizmie człowieka (Martin et al. 2000a, Martin et al. 2000b). Mechanizm działania układu melatoniny jest jednym z takich czynników (Pappola et al. 2000).

### **Melatonina – nietypowy antyoksydant**

Melatonina bierze udział w mechanizmie antyoksydacji szczególnie przez supresję systemu enzymatycznego generującego wolne rodniki, jak i przez redukcję stresu oksydacyjnego. Najważniejszym mechanizmem działania antyoksydacyjnego melatoniny jest bezpośrednie wymiatanie wolnych rodników, szczególnie  $\text{OH}^*$ . Neurohormon (melatonina) jest cząsteczką aktywną, niosącą ze sobą ładunek elektryczny i jako donor elektronów dezaktywuje pozbawione elektronu wolne rodniki tlenowe. Po oddaniu elektronu cząsteczka melatoniny staje się indolowym, naładowanym dodatnio rodnikiem potencjalnie zdolnym do wymywania kolejnych przeciwnie naładowanych wolnych rodników. W tym mechanizmie, który można nazwać mechanizmem nie-enzymatycznej transformacji cząsteczka melatoniny wiąże dwie cząsteczki będące wolnymi rodnikami (Sainz et al. 1995). Stąd melatoninę można uznać za wyjątkowo wydajny czynnik antyoksydacyjny (Tan et al. 2000). Melatonina jest nie tylko wydajnym antyoksydantem, ale dodatkowym plusem jest fakt, że nie podlega reakcji redox (Martin et al. 2000).

Jest ostatnim substratem reakcji antyoksydacyjnych. W przebiegu neutralizacji wolnych rodników opisaną powyżej strukturą cząsteczki melatoniny ulega wprawdzie destrukcji, ale nie podlega reakcji redukcji. Klasyczne antyoksydanty w procesie reakcji oksydacji i redukcji są zależnie od fazy reakcji. W tym mechanizmie mogą być antyoksydantami, ale mogą być także prooksydantami.

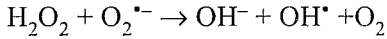
Dodatkową przewagą melatoniny jako antyoksydanta jest wyjątkowa rozpuszczalność, co pozwala jej przechodzić dość swobodnie przez biologiczne bariery. Dlatego melatonina jako wydajny, pozbawiony właściwości prooksydacyjnych i łatwo docierający do większości tkanek antyoksydant jest unikalnym związkiem. Układ melatoniny jest też swoistym powiązaniem mechanizmów przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu i regulacji neurohormonalnej w organizmie ludzkim (Maurizi 1990).

### **Choroba Alzheimerera, mitochondria i wolne rodniki**

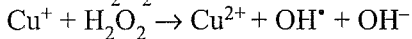
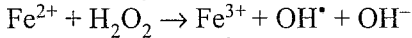
Okolo 90 procent tlenu utylizują w komórce mitochondria. Błona wewnętrzna mitochondriów jest miejscem utylizacji tlenu w systemie kaskadowego transportu

elektronu. Odbywa się to poprzez co najmniej pięć kompleksów enzymatycznych. Kompleks czwarty zawiera oksydazę cytochromu C. Obniżony poziom tego enzymu stwierdzono w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera (Maurer i wsp. 2000, Verwer et al. 2000).

Rodnik OH jest czynnikiem cytotoksycznym powstającym pod wpływem promieniowania jonizującego. Powstaje z anionów ponadtlenkowych w reakcji Haber-Weissa:



lub w reakcji Fentona, w obecności kationów  $\text{Fe}^{2+}$  lub  $\text{Cu}^+$  (2, 29, 36, 87):



W warunkach fizjologicznych żelazo i miedź występujące w organizmie prawie wyłącznie związane są z białkami magazynującymi i transportującymi (transferyna, ferrytyna i ceruloplazmina), co uniemożliwia ich dostęp do reakcji Fentona. Katalizowane przez hemoglobinę wytwarzanie  $\text{OH}^{\cdot}$  jest hamowane przez haptoglobinę – białko osocza krwi o wysokim powinowactwie do hemoglobiny i silnie ją wiążące.

Rodniki hydroksylowe nie penetrują komórek, czyli *in vivo* reagują z cząstkami z ich najbliższego sąsiedztwa. To głównie rodniki hydroksylowe są odpowiedzialne za toksyczne działania rodników tlenowych (Smith et al. 1997).

Melatonina w warunkach fizjologicznych jest wymiataczem szczególnie rodnika  $\text{OH}^{\cdot}$ . Melatonina obecna jest w mitochondriach w stężeniach około stukrotnie wyższych niż stężenia notowane w surowicy. Ubytek melatoniny a tym samym zmniejszenie jej stężenia w mitochondriach powoduje większe zniszczenia wywoływane przez stres oksydacyjny. Nie wiadomo jaki czynnik powoduje ubytek stężenia melatoniny. Mogą tu odgrywać rolę czynniki genetyczne, wiek, dieta itp. (Zhang et al. 1990).

## Demencja w przebiegu pellagry

W medycynie obserwuje się współwystępowanie niedoboru melatoniny i zespołu otępiennego nie tylko w przypadku choroby Alzheimera, ale także w przypadku schorzenia obserwowanego głównie przez dermatologów – pelagry. Pellagrę opisał po raz pierwszy w 1735 r. Gaspar Casal lekarz Filipa V króla Hiszpani. Dopiero w latach dwudziestych XX wieku odkryto przyczynę choroby. Okazała się, że pellagra jest chorobą niedoborową. Zauważono bowiem korelację między występowaniem pellagry a dietą. Choroba występowała w populacji wiejskiej. Głównie chorowały dzieci i młodzież, których dieta bazowała na kukurydzy, a tym samym była uboga w tryptofan. Dzieci miały przewlekły niedobór tryptofanu, prekursora niacyny. Pelagra znaczą „ostra skóra”. Klasyczna pelagra objawia się przede wszystkim triadą: demencja, biegunka i zapalenie skóry (dermatitis). Obserwuje się niejednokrotnie nerwowość zaburzenia zachowania, depresję niekiedy nawet może ona przybierać obraz psychozy. Objawy choroby są spowo-



dowane niedoborem niacyny, a niedobór tej wynika z niedoboru tryptofanu. Objawy skórne są najostrzejsze w okresie wiosenno-letnim. Oczywiście jest fakt zaostrzania się objawów skórnych szczególnie obręcz Casalsa, czyli pierścień zniszczonej wokół szyi skóry. Ten objaw tłumaczy się faktem, że skóra pacjentów z pellagrą jest szczególnie narażona na wpływ promieniowania UV. Brak tryptofanu daje także niedobór melatoniny, czyli brak protekcji skóry na promieniowanie UV (Fischer et al. 1999).

Wykazano zależność między poziomem tryptofanu w diecie poziomem melatoniny i objawem Casalsa. Co więcej bogata w tryptofan dieta zarówno daje normalizację poziomu melatoniny, ale i odwraca inne obserwowane w pelagrze objawy, w tym demencję. W pelagrze, podobnie jak w chorobie Alzheimera, występuje zespół otępienny. Dla choroby Alzheimera nie są jednak charakterystyczne zmiany powodowane przez ekspozycję na słońce. Być może ekspozycja pacjentów z chorobą Alzheimera na światło UV nie jest zbyt duża, są to ludzie raczej nie ekspozowani na intensywne nasłonecznienie. Innym wytłumaczeniem tej różnicy jest fakt, że w pelagrze pacjent wykazuje niedobór wszystkich substancji biochemicznie wywodzących się z tryptofanu, nie tylko melatoniny. I tak w pelagrze obserwuje się niedobór niacyny, serotoniny i melatoniny, a współwystępowanie tych niedoborów może być warunkiem koniecznym do wystąpienia zmian skórnych charakterystycznych dla pelagry (Ehalt 1998).

### **Choroba Alzheimera i melatonina**

Wykazano wyraźny niedobór melatoniny u pacjentów z chorobą Alzheimera (Reiter et al. 1999). Prawdopodobna wydaje się być hipoteza, że wyrównanie poziomu melatoniny u tych chorych może korzystnie modyfikować przebieg choroby (Chan et al. 1999).

Początkowe wyniki i próby terapii farmakologicznej w postaci podawania melatoniny były obiecujące. Dziesięciu pacjentom diagnozowanym jako łagodne zaburzenia poznawcze podawano melatoninę w dawce 6 mg przed snem. W przypadku pacjentów z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych obserwowano (Jean-Louis et al. 1998) poprawę w zakresie pamięci i nastroju. Obserwowano także poprawę w zakresie jakości snu u tych pacjentów. Brusco i wsp. (1998) opisali przypadek dwóch pacjentów, bliźniąt monozygotycznych z chorobą Alzheimera. Ocenie poddano wpływ melatoniny na dynamikę deterioracji funkcji poznawczych i zaburzeń zachowania. Na początku badania oceniono poziom ubytku funkcji poznawczych w badaniu neuropsychologicznym i w ocenie badań neuroobrazujących. Nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami. Jeden z pacjentów otrzymywał melatoninę w dawce 6 mg raz dziennie wieczorem. Po trzech latach obydwie osoby poddano ocenie badaniem lekarskim i neuropsychologicznym. Stwierdzono istotne różnice między bliźniętami. Pacjent, który nie przyjmował melatoniny wykazywał istotnie głębsze zaburzenia funkcji poznawczych, szczególnie pamięci i mowy, w porównaniu z drugim z bliźniąt przyjmujących

melatoninę. Co więcej pacjent, któremu nie podawano melatoniny wykazywał także zaburzenia zachowania i zaburzenia snu (Brusco i wsp. 1998).

Ten sam zespół badaczy (Brusco i wsp. 1998a) ocenił grupę 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, którym podawano melatoninę w dawce 9 mg dziennie przez okres do trzydziestu pięciu miesięcy. W porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotne zahamowanie deterioracji funkcji poznawczych w badaniu neuropsychologicznym. Co więcej wykazano istotną poprawę snu w grupie leczonej.

W innym badaniu wykazano redukcję w grupie pacjentów z zespołem otępienym, którym podawano melatoninę sundowningu w czasie spoczynku (Cohen-Mansfeld et al. 2000).

Dawki melatoniny stosowane w powyższych doświadczeniach są bezpieczne, nie obserwowano bowiem efektów niepożądanych. Pojawiają się jednak sygnały o reakcjach maniakałnych po podaniu melatoniny (Maurizi 2000).

Powyższe dane pozwalają na stwierdzenie, że suplementacja melatoniną może mieć znaczenie w leczeniu pewnych objawów demencji.

## Piśmiennictwo

1. Alberts D.S., Beal M.F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and neurodegenerative disease. *J. Neurol. Transm. Suppl* 2000, 59, 133–154.
2. Blass J.P., Baker A.C., Ko L., Black R.S. Induction of Alzheimer antigens by an uncoupler of oxidative phosphorylation. *Arch. Neurol.* 1990, 47, 864–869.
3. Brusco L.I., Marques M., Cardinali D.P. Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinology Lett.*, 1998, 19, 111–115.
4. Brusco L.I., Marquez M., Cardinali D.P. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin. *Case Report. J. Pineal. Res.* 1998, 25(4), 260–263.
5. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 71 (suppl), 621–629.
6. Chyan Y.J., Poeggeler B., Omar R.A., Chain D.G., Frangione B., Ghiso J., Pappolla M.A. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid. *J. Biol. Chem.* 1999, 274(31).
7. Cohen-Mansfield J., Garfingel D., Lipson S. Melatonin for treatment of sundowning in elderly persons with dementia – a preliminary study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2000, 31, 65–76.
8. Curti D., Rognoni F., Gasparini L. Oxidative metabolism in cultured fibroblasts derived for sporadic Alzheimer's disease (AD) patients. *Neurosci. Lett.* 1997, 236, 13–16.
9. Ehalt D.H. Radical ideas. *Science* 1998, 279, 1002–1003.
10. Fischer T., Bangha E., Elsner P., Kistler G.S. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin. Influence of the application time point. *Biol. Signals Recept.* 1999, 8, 31–35.
11. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. *Acta Neurol. Scand.* 1989, 126, 23–33.
12. Jean-Louis G., von Gizyuch H., Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *J. Pineal. Res.* 1998, 25, 260–263.
13. Karbownik M., Reiter R. Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000, 225, 9–22.
14. Lahiri D.K. Melatonin affects the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in different cell types. *J. Pineal. Res.* 1999, 26(3), 137.

15. Lui R., Zhou J., Van Heerikhuizen J., Hofman M.A., Swab D.F. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to age. Alzheimer's disease and apolipoprotein E- $\epsilon$ 4/4. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 323–327.
16. Markesbery W. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 23, 134–147.
17. Martin M., Macias M., Escames G., Leon J., Acuna-Castroviejo D. Melatonin but not vitamins C and E maintains glutathione homeostasis in t-butyl hydroperoxide induced mitochondrial oxidative stress. *FASEB J.* 2000a, 14, 1677–1679.
18. Martin M., Macias M., Escames G. Melatonin-induced increased activity of the respiratory chain complexes I and IV can prevent mitochondrial damage induced by ruthenium red in vivo. *J. Pineal.* 2000b, 28, 242–248.
19. Maurer I., Zierz S., Moller H.J. A selective defect of cytochrome C oxidase is present in brain of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol. Aging* 2000, 21, 455–462.
20. Maurizi C.P. A cycle of cerebrospinal fluid: supporting evidence and theoretical considerations. *Med. Hypotheses* 2000, 54, 417–422.
21. Maurizi C.P. The therapeutic potential for tryptophan and melatonin: possible roles in depression, sleep, Alzheimer's disease and abnormal aging. *Med. Hypotheses* 1990, 31(3), 233–42.
22. Maurizi C.P. Loss of intraventricular fluid melatonin can explain the neuropathology of Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses* 1997, 49, 153–158.
23. Maurizi C.P. A preliminary understanding of mania: Roles for melatonin, vasotocin and rapid-eye-movement sleep. *Med. Hypotheses* 2000, 54, 26–29.
24. Pappolla M.A., Chyan Y.J., Poeggeler B., Frangione B., Wilson G., Ghiso J., Reiter R.J. An assessment of the antioxidant and the antiamyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm.* 2000, 107(2), 203–31.
25. Reiter R.J., Barlow-Walden L., Poeggeler B., Heiden S.M., Clayton R.J. Twenty-four hour urinary excretion of 6-hydroxymelatonin sulfate in Down syndrome subjects. *J. Pineal. Res.* 1996, 20(1), 45–50.
26. Reiter R.J., Cabrera J., Sainz R.M., Mayo J.C., Manchester L.C., Tan D.X. Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism. *J. Pineal. Res.* 1999, 27(4), 226–9.
27. Sainz R.M., Mayo J.C., Uria H., Kotler M., Antolin I., Rodriguez C., Menendez-Pelaez A.: The pineal neurohormone melatonin prevents in vivo and in vitro apoptosis in thymocytes. *J. Pineal. Res.* 1995, Nov, 19(4), 178–88.
28. Sartori S., Poirrier R.: Seasonal affective syndrome and phototherapy theoretical concepts and clinical applications *Encephale* 1996, Jan-Feb, 22(1), 7–16.
29. Skinner D.C., Malpoux B. High melatonin concentrations in the third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein bloodrecirculating through the chorioid plexus. *Endocrinology* 1999, 140, 4399–4405.
30. Smith M.A., Harris P.L.R., Sayre L.M., Perry G. Iron accumulation in Alzheimer's disease is a source of redoxgenerated free radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 9866–9868.
31. Smith M.A., Rottkamp C.A., Nunomura A., Raina A.K., Perry G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000, 1502, 139–144.
32. Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J., Qi W.B., Karbownik M., Calvo M. Significance of melatonin in antioxidative defence system: Reactions and products. *Biol. Signal. Recept.* 2000, 9, 137–159.
33. Van Hoesen G.W. Ventromedial temporal lobe anatomy with comments on Alzheimer's disease and temporal injury. *J. Neuropsychiatry Clin. Neuroci.* 1997, 9, 331–341.
34. Verwer R.W., Jansen K.A., Sluiter A.A., Pool C.W., Kamphorst W., Swaab D.F. Decreased hippocampal metabolic activity in Alzheimer patients is not reflected in the immunoreactivity of cytochrome oxidase subunits. *Exp. Neurol.* 2000, 163, 440–451.
35. Zhang Y., Marcillat O., Giulivi C., Ernster L., Davies K.J.A. The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. *J. Biol. Chem.* 1990, 263, 16330–16336.