

ملاتونین و بیماریهای عصبی

Melatonin and Neurodegenerative Diseases

Gelareh Vakilzadeh

گلاره وکیل زاده

School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

بخش علوم اعصاب دانشکده فناوری های نوین دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه ملاتونین هورمون مترشح از غده پینه آل مغز میانی و برخی بافت های محیطی است. فعالیت این هورمون از طریق اتصال به گیرنده های متصل به G- پروتئین و فعال کردن مسیر های سیگنالینگ داخل سلولی صورت می گیرد. ملاتونین دارای عملکرد های متنوعی است که از مهمترین آنها می توان به تنظیم ریتم شبانه روزی بدن و کنترل خواب اشاره کرد. همچنین این هورمون قادر است از طریق فعالیت های نظیر خاصیت ضد التهابی و آنتی آپتوتیک خود بر برخی بیماریهای عصبی نظیر آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون اثر حمایتی ایفا کند. **نتیجه گیری** مقاله حاضر به مرور مطالعات اخیر انجام شده در رابطه با اثرات ملاتونین بر روی بیماری های عصبی می پردازد.

اطلاعات مقاله

دریافت: ۱۰ اسفند ۱۳۹۱

پذیرش: ۲۵ فروردین ۱۳۹۲

کلید واژه:

ملاتونین، بیماری
پارکینسون، بیماری آلزایمر،
بیماری هانتینگتون،
بیماری های عصبی.

ABSTRACT

Article info:

Received: 28 Feb. 2013

Accepted: 14 Apr. 2013

Key words:

Melatonin,
Parkinson Disease,
Alzheimer Disease,
Huntington Disease,
Neurodegenerative
Diseases.

Introduction Melatonin is synthesized in the pineal gland as well as in several peripheral tissues. The melatonin signal is translated through activation of two G-protein coupled receptors, MT1 and MT2, and involves in several actions like regulation of circadian rhythms and sleep promotion. Melatonin is also suggested to play a role in treatment of different disorders especially neurological disorders like Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease through its anti-inflammatory and anti-apoptotic effects. **Conclusion** The aim of the present review is to discuss the effect of melatonin in the above mentioned neurological disorders.

* Corresponding Author:

Gelareh Vakilzadeh

E-mail: g_vakilzadeh@yahoo.com

• نویسنده مسئول:

گلاره وکیل زاده

آدرس الکترونیکی: g_vakilzadeh@yahoo.com

مقدمه

ملاتونین (5-methoxy-N-acetyltryptamine) هورمون مترشح غده پینه آل است و از نوروترانسمیتر سروتونین سنتز می شود (۱). در پستانداران عموماً ریتم ترشح ملاتونین توسط سلول های پیس میکر هسته سوپراکیاسماتیک (Supra Chiasmatic Nucleus; SCN) هیپوتالاموس و تحت تأثیر سیکل ۲۴ ساعته شبانه روزی (تاریکی / روشنی) تنظیم می شود (۱، ۲). ملاتونین توسط سایر بافت ها نیز به طور غیر اختصاصی ترشح می شود از جمله شبکه چشم می تواند ملاتونین را سنتز کرده و با توجه به برخورد نور با چشم تأثیر مهمی در ایجاد ریتم شبانه روزی داشته باشد (۲). علاوه بر آن سلول ها و ارگان هایی نظیر آستروسیت ها، سلول های گلیال، لنفوسیت ها، لوله گوارش، تخمدان، جفت و پوست قادر به تولید ملاتونین می باشند (۳).

پیشگیری و تنوع عملکرد ملاتونین را می توان به این دلیل دانست که گیرنده های ملاتونین در مناطق مختلفی از بدن قرار دارند. رسپتورهای ملاتونین در مغز را می توان در کورتکس پره فرونتال، مخچه، هیپوکمپ، هسته های قاعده ای، جسم سیاه، هسته آکومبنس، شبکه و همینطور در بخشهای مختلف هیپوتالاموس مشاهده کرد (۱). علاوه بر آن این گیرنده ها در بافت های محیطی نظیر لوله گوارش، بافت چربی، پانکراس، تخمدان، پوست، ریه، قلب، لنفوسیت ها قابل مشاهده هستند (۱، ۳).

گیرنده های ملاتونین به دو دسته کلی تقسیم می شوند که شامل دسته ابر خانواده رسپتورهای متصل به G- پروتئین (MT2، MT1) و خانواده آنزیم کوئینون رداکتاز (MT3) می باشد (۴). از دسته خانواده متصل به G- پروتئینها هر یک از گیرنده های MT2 و MT1 می توانند پس از متصل شدن با لیگاند خود مسیرهای سیگنالینگ سلول را راه اندازی کرده که هر یک منجر به بروز یک پاسخ خاص شوند (۲، ۴).

MT1 علاوه بر هسته SCN هیپوتالاموس، در عروق قلبی و سایر بافتهای محیطی و همینطور بخشهای مختلف مغز وجود داشته و در تنظیم ریتم شبانه روزی انقباض عروق دخالت دارد (۲، ۴). همچنین این گیرنده پس از اتصال به لیگاند اثر مهاری بر روی cAMP داشته و باعث کاهش فعالیت پروتئین کیناز A (PKA) و کاهش فسفوریلاسیون Cyclic AMP Response Element Binding Protein (CREB) می شود (۲). MT2 در مخچه، هسته SCN، شبکه، کلیه، تخمدان و عروق نیز وجود دارد و علاوه بر مهار تشکیل cAMP باعث کاهش cGMP نیز می شود (۲). MT3 پروتئینی است که در ابتدا از کلیه همستر جداسازی شد و دارای جایگاه اتصالی مشابه MT2 بود. این پروتئین از لحاظ ساختمانی با آنزیم کوئینون رداکتاز 2 (QR2) در انسان (آنزیم دخیل در

سمیت زدایی) ۹۵٪ مشابهت دارد (۴) و معمولاً در برخی پاسخ های التهابی شرکت می کند (۴). اما لازم به ذکر است با وجود لیگاند های مختلف برای QR2 و اثرات مختلف آنها، جایگاه اتصال QR2 دیگر به عنوان رسپتور اختصاصی برای ملاتونین مطرح نمی شود (۱).

ملاتونین در بدن هم به صورت آزاد و هم باند شده با پروتئین های پلاسما بخصوص آلبومین یافت می شود (۲، ۱). این هورمون می تواند به راحتی از سد خونی مغزی عبور کرده و همینطور از طریق شبکه کروئید حذف شود (۱). نیمه عمر آن حدود ۳۰ دقیقه بوده (۲) و در گردش خون انسان در گذر اول از کبد به ۶- هیدروکسی ملاتونین تبدیل می شود (۹۷-۹۲٪) که پس از کنژوگه شدن از طریق ادرار دفع می شود (۲).

متابولیسم ملاتونین در مغز شامل جدا شدن حلقه اکسیداتیو پیرول می باشد. اولین محصول حاصل از این تغییر N1-Acetyl-N2-Formyl-5-Methoxy kynuramine (AFMK) بوده که خود می تواند به N-Acetyl-5-methoxy kynuramine (AMK) تبدیل شود (۲). متابولیت های تولید شده ملاتونین در مغز و کبد می توانند باعث تنظیم بسیاری از پاسخ ها از طریق فعال کردن گیرنده های متصل به G- پروتئین ملاتونین شوند (۲، ۵).

ملاتونین دارای عملکردهای زیادی در بدن است که از مهمترین آن می توان به تنظیم ریتم شبانه روزی بدن (۷، ۶، ۳-۱) بهبود کیفیت خواب، تقویت سیستم قلب و عروق (۶) خاصیت تنظیم و کنترل سیستم ایمنی، جلوگیری از روند پیری، کنترل انرژی و متابولیسم بدن تنظیم برخی از ترشحات لوله گوارش مثل آمیلاز غده پاروتید و بی کربنات از سلول های اپیتلیال روده و همینطور تنظیم ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس پانکراس (۱) و کورتیزول از غده آدرنال (۸) اشاره کرد. علاوه بر آن می توان به عملکردهایی نظیر افزایش تأثیر مهاری GABA در سیستم عصبی مرکزی، تنظیم گیرنده های سروتونینی و افزایش تأثیر ضد دردهای اپیوئیدی نیز اشاره کرد (۹). از دیگر خواصی که ملاتونین را به عنوان یک عامل محافظت کننده در مقابل بسیاری از بیماریها مثل سرطان و یا بیماری های عصبی نورودژنراتیو مطرح می کند، خاصیت ضد آپتوز آن است (۱۰، ۶، ۵). با اینکه هنوز مسیرهای سیگنالینگ ضد آپتوز ملاتونین کاملاً شناسایی نشده اند ولی مشخص شده که ملاتونین می تواند با راه اندازی برخی مسیرهای محافظتی نظیر افزایش Bcl2، BclxL، سوپراکسیداز دسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز (۹) و یا جلوگیری از تشکیل رادیکال های آزاد، کاهش پراکسیداسیون چربی ها و یا مهار برخی عوامل دخیل در بروز آپتوز نظیر Caspase 3، کاهش فعالیت P38 MAPK و ERK1/2 (۶) و جلوگیری از افزایش روند Rip2 در سلولها (۶) به حفاظت آنها در مقابل آپتوز کمک کند. بسیاری از مطالعات به تأثیر ملاتونین بر روی بیماریهایی نظیر آلزایمر، بیماری های عروقی مغز، Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)،

در مورد اثر ملاتونین بر بیماری آلزایمر مطالعات نسبتاً بیشتری صورت گرفته است. Wang در مطالعه ای نشان داد که در محیط *in vivo* ملاتونین باعث پیشرفت حافظه در موش های مدل آلزایمر و در *in vitro* باعث کاهش آپتوزیس ناشی از بتا آمیلوئید می شود (۶). در مطالعه دیگری نیز که توسط Dan-Ling Wang و همکارانش صورت گرفته ملاتونین توانسته است در محیط *in vitro* از طریق مهار cAMP، کاهش فعالیت PKA و کاهش فسفوریلاسیون CREB از هایپر فسفوریلاسیون پروتئین Tau جلوگیری کند (۱۲).

از قابلیت های دیگر ملاتونین خاصیت ضد التهابی آن است که منجر به کاهش بیان فاکتورها و سایتوکائین های پیش التهابی نظیر IL6، IL8 و TNF α می گردد (۱۰). همچنین ملاتونین باعث کاهش NO (فاکتور مهم دخیل در التهاب) می شود (۱۰). علاوه بر آن طبق گزارش Silva و همکارانش در سال ۲۰۰۵ میزان متابولیت AFMK که قابلیت هایی مشابه ملاتونین را دارد در CSF بیماران مبتلا به مننژیت بیشتر از افراد طبیعی بوده است (۱۳). همچنین Gilad و همکارانش طی مطالعه ای نشان دادند که ملاتونین باعث جلوگیری از فعال شدن آنزیم های التهابی COX2 و iNOS در گلیوما بدون تأثیر بر COX1 می شود (۱۴) در نتیجه با عدم تأثیر بر COX1 ملاتونین دارای همان تأثیر داروهای NSAID بدون اثرات جانبی آنها خواهد بود. به علاوه ملاتونین باعث کاهش نسبت تولید نیتريت به نیترات توسط کاهش iNOS در γ LPS/IFN مهار فعالیت NFkB می شود (۱۴).

ملاتونین می تواند بر روی آسیب های CNS ناشی از ضربه نیز نقش حمایتی ایفا کند. به گزارش Fujimoto و همکارانش در مدل مزمن Spinal Cord Injury (SCI) ملاتونین با مهار پراکسیداسیون چربی که توسط نوتروفیل ها ایجاد می شود باعث کاهش میزان آسیب های ثانویه و بهبود سریع تر می شود (۱۵).

اثرات ملاتونین بر روی برخی هورمون ها نیز حائز اهمیت است. یکی از هورمون هایی که می تواند تحت تأثیر ملاتونین قرار بگیرد کورتیزول است. کورتیزول هورمون اصلی دخیل در هنگام استرس بوده که توسط غده فوق کلیوی ترشح می شود. مطالعه George Anderson و همکارانش در مورد اثرات ملاتونین بر روی عوارض جانبی ناشی از تجویز کورتیزول به مادران حامله با ریسک زایمان زودرس نشان داد که ملاتونین باعث مهار انتقال هسته ای رسپتورهای کورتیزول توسط افزایش میزان BAG-1 می شود که در نتیجه می تواند از عوارض ناشی از استرس کورتیکواستروئیدها به خصوص در مغز جلوگیری کند (۸). آنها همچنین پیشنهاد کردند که در بیماری هایی نظیر MS و اسکیزوفرنی که با استرس ارتباط مستقیم دارند تجویز ملاتونین می تواند به تضعیف عوارض ناخواسته کورتیکواستروئیدها (کورتیزول) بیانجامد (۸).

پارکینسون و هانتینگتون (۹، ۶، ۳-۱) پرداخته و مشخص کرده اند که بروز این بیماری ها معمولاً با کاهش میزان ملاتونین و یا گیرنده های آن در بدن همراه بوده است (۴، ۲، ۱).

از دیگر عملکردهای مهم ملاتونین می توان به خاصیت ضد التهابی آن اشاره کرد (۹، ۱۰). ملاتونین می تواند بر روی عوامل التهابی زیادی نظیر NO و NOS اثر گذاشته و باعث عدم تولید NO و یا کاهش فعالیت آن شود (۱). همچنین این هورمون می تواند در تنظیم تولید سایتوکائین های نظیر IL6، IL8، TNF α و سایر پارامترهای التهابی مؤثر باشد (۹).

تنظیم عملکرد Matrix metalloproteinases (MMPs) که در آسیب مغز و نخاع در پاتوژنز ثانویه توسط تخریب سد خونی مغزی و توسعه التهاب دخیل هستند، نیز از خواص دیگر ملاتونین بوده که باعث کاهش فعالیت MMPs و به دنبال آن سرکوب تولید برخی عوامل التهابی نظیر TNF α می شود (۹).

تحقیقات منتشر شده در سالهای اخیر بر روی ملاتونین آن را به عنوان یک مکمل درمانی در بسیاری از بیماری های نورودژنراتیو مطرح کرده است. همانطور که در قبل هم ذکر شد ملاتونین دارای قابلیت هایی بوده که خود می تواند موجب کند شدن سیر پیشرفت برخی بیماری ها شود. در سال ۲۰۰۹ در مطالعه ای Xin Wang به بررسی خاصیت آنتی آپتوتیک ملاتونین بر روی بیماری های نورودژنراتیو پرداخت (۶). او گزارش داد که ملاتونین قادر است در بیماری هایی نظیر کره هانتینگتون که در آن استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل خطرزا مطرح است با کاهش پراکسیداسیون چربی های حاوی کوئینولینیک اسید باعث کاهش علائم هانتینگتون شود. علاوه بر آن در محیط *in vitro* ملاتونین به مقابله با مسیرهای آپتوز میتوکندری از طریق مهار رهائش smac و فعالیت caspase 9 می پردازد. این قابلیت در مورد سایر بیماری های نورودژنراتیو نظیر ALS، پارکینسون، سکته مغزی و آلزایمر نیز مطرح شده است که در آنها ملاتونین توانسته است به صورت *in vitro* و *in vivo* هم در مهار مسیرهای آپتوز وابسته به میتوکندری و هم در فعال سازی مسیرهای بقای سلولی مداخله کند (۶).

Borah و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که در مدل حیوانی پارکینسون پس از دریافت L-DOPA و افزایش میزان دوپامین، تولید ۶-هیدروکسی دوپامین نیز افزایش می یابد که خود یکی از عوامل مهم دخیل در نوروتوکسیسیته مغز است (۱۱) و تجویز ملاتونین پس از L-DOPA باعث کاهش تولید ۶-هیدروکسی دوپامین و در نتیجه کاهش از دست رفتن سلولهای عصبی می شود و این مطالعه به همراه سایر مطالعات دیگر، ملاتونین را به عنوان یک مکمل درمانی در بیماری پارکینسون مطرح می کند (۱۱). بدین ترتیب می توان نتیجه گرفت که کاهش ترشح ملاتونین با پیشرفت بیماری های دژنراتیو مرتبط است (۶).

منابع

1. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol.* 2011; 93(3): 350-84.
2. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacol Rev.* 2010; 62: 343-80.
3. Tan DX, Manchester LC, Sanchez-Barcelo E, Mediavilla MD, Reiter RJ. Significance of High Levels of Endogenous Melatonin in Mammalian Cerebrospinal Fluid and in the Central Nervous System. *Curr Neuropharmacol.* 2010; 8(3): 162-7.
4. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, Firestone S, Melan MA. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sci.* 2003; 72(20): 2183-98.
5. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochim Pol.* 2003; 50(4): 1129-46.
6. Wang X. The anti-apoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15(4): 345-57.
7. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv. Rev.* 2010; 62: 904-17.
8. Anderson G. Prenatal Corticosteroids: Preterm Outcomes, Stress Schizophrenia, Multiple Sclerosis and the Developmental Role of Melatonin and Vitamin D3. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010; 23: 317-20.
9. Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory Activity of Melatonin in Central Nervous System. *Curr Neuropharmacol.* 2010; 8: 228-42.
10. Reiter R, Manchester L, Tan D. Neurotoxins: Free Radical Mechanisms and Melatonin Protection. *Curr Neuropharmacol.* 2010; 8: 194-210.
11. Borah A, Mohanakumar K. Melatonin inhibits 6-hydroxydopamine production in the brain to protect against experimental parkinsonism in rodents. *J Pineal Res.* 2009; 47: 293-300.
12. Wang D, Ling Z, Cao F, Zhu LQ, Wang JZ. Melatonin attenuates isoproterenol-induced protein kinaseA over-activation and tau hyperphosphorylation in rat brain. *J Pineal Res.* 2004; 37: 11-16.
13. Silva S, Ximenes V, Livramento J, Catalani L, Campa A. High concentrations of the melatonin metabolite, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxy kynuramine, in cerebrospinal fluid of patients with meningitis: a possible immunomodulatory mechanism. *J Pineal Res.* 2005; 39: 302-6.

از دیگر اثرات درمانی ملاتونین می توان به اثرات ضد اضطرابی آن اشاره کرد (۱۶) Farhanah Yousaf و همکارانش گزارش دادند که ملاتونین در مقایسه با میدازولام دارای اثرات مشابه ضد اضطرابی بوده ولی عوارض جانبی و اختلالات روانی- حرکتی کمتری به جا می گذارد. از طرف دیگر میدازولام دارای اثرات خواب آوری، اختلالات هوشیاری و فراموشی بیشتری نسبت به ملاتونین است. همچنین مشخص کرده اند که درجه اضطراب پس از پیش درمانی با ملاتونین در بیماران تحت عمل جراحی به میزان ۳۳٪ (در مقابل ۲۱٪ گروه کنترل) کاهش یافت (۱۶). اثرات ضد دردی ملاتونین نیز هنوز نیازمند تحقیقات بیشتری می باشد ولی در مطالعه Caumo و همکارانش گزارش داده شد که در بیمارانی که تحت عمل جراحی هیستریکتومی قرار گرفته بودند گروه دریافت کننده ملاتونین، که هم یک شب قبل و هم ۹۰-۳۰ دقیقه قبل از جراحی ملاتونین دریافت کردند، دارای درجه درد کمتری بودند که نشان دهنده خاصیت ضد دردی ملاتونین در جایگزینی با اپیوئیدها بوده است (۱۷).

یکی دیگر از کاربردهای ملاتونین استفاده در درمان افسردگی است. به گزارش Christian de Bodinat، Agomelatine، یک آگونیست ملاتونریک و آنتا گونیست 5-HT_{2c} است در بهبود افسردگی مازور نقش بسزایی داشته است. افسردگی مازور معمولاً با تغییرات ریتم شبانه روزی در خواب، خلق و خو، ترشح کورتیزول و سایر هورمون ها همراه بوده و از طرف دیگر این تغییرات متناوب نتیجه ترشح غیر عادی ملاتونین از غده پینه آل می باشد. در درمان افسردگی، Agomelatine به رسپتورهای ملاتونین متصل شده و باعث کاهش تشکیل cAMP به صورت وابسته به دوز و مهار پاسخ نورو ن های هسته ای SCN هیپوتالاموس می شود (۱۸). با توجه به اینکه گزارشات دیگری نیز حاکی از آنند که در افسردگی میزان تولید ملاتونین کاهش می یابد (۱۸)، در نتیجه استفاده از این هورمون و یا مشتقات آن می تواند در پیشرفت بهبودی بیماران افسرده مفید واقع شود.

نتیجه گیری

در نهایت نتایج مطالعات انجام شده در مورد ملاتونین و خواص آن، حاکی از آنند که این هورمون علاوه بر تاثیر بر روی اختلالاتی نظیر درد، اضطراب و افسردگی می تواند از طریق اثرات متعدد خود، بخصوص خاصیت ضد آپتوز و ضد التهاب، به عنوان مکمل درمانی در کند کردن روند بیماریهای عصبی نورودژنراتیو موثر واقع شود که البته بسیاری از آنها نیازمند بررسی و تحقیقات بیشتر می باشند.

14. Gilad E, Wong H, Zingarelli B, Virág L, O'Connor M, Salzman A, et al. Melatonin inhibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NF-kB activation. *FASEB J*. 1998; 12: 685-93.
15. Fujimoto T, Nakamura T, Ikeda T, Takagi K. Potent protective effects of melatonin on experimental spinal cord injury. *Spine*. 2000 ; 25: 769-75.
16. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and Safety of Melatonin as an Anxiolytic and Analgesic in the Perioperative Period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010; 113: 968-76.
17. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo M. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on post-operative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain*. 2009; 10: 100-8.
18. Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9: 628- 42.