

Rešerše melatoninu, jeho receptorů a léčiv

Mucahit Emet¹, Halil Ozcan², Lutfu Ozel³, Muhammed Yayla⁴, Zekai Halici⁴, Ahmet Hacimuftuoglu⁴

¹Department of Emergency Medicine, Department of Medical Pharmacology, Atatürk University School of Medicine, Erzurum, Turecko

²Department of Psychiatry, Department of Medical Pharmacology, Atatürk University School of Medicine, Erzurum, Turecko

³Department of Neurology, Atatürk University School of Medicine, Erzurum, Turecko

⁴Department of Medical Pharmacology, Atatürk University School of Medicine, Erzurum, Turecko

Abstrakt

Poté, kdy se turecký vědec stal nositelem Nobelovy ceny za svůj přínos k porozumění hodinovým genům, může začít zářit hvězda melatoninu, který se k těmto genům úzce vztahuje. Melatonin, hormon vylučovaný v noci šišinkou, hraje úlohu v regulaci cyklu spánku a bdění, pubertálního vývoje a sezónních adaptací. Melatonin vykazuje antinocicepční, antidepresivní, anxiolytické, antineofobní účinky, působí na regulaci lokomotorické činnosti, je neuroprotektivní, protizánětlivý, moduluje bolest, snižuje krevní tlak a vykazuje retinální, vaskulární, protinádorové a antioxidační účinky. Souvisí s pamětí, fyziologií ovarii a diferenciací osteoblastů. V této rešerši jsou shrnuty patologie související se zvýšením nebo snížením hladin melatoninu. Melatonin působí prostřednictvím čtyř mechanismů: 1) vazbou na receptory melatoninu v plazmatické membráně, 2) vazbou na nitrobuněčné proteiny, jako je kalmodulin, 3) vazbou na sirotčí receptory (orphan receptors) a 4) antioxidačním účinkem. Receptory související s melatoninem jsou následující: 1) receptor melatoninu typu 1a: MT1 (na buněčné membráně), 2) receptor melatoninu typu 1b: MT2 (na buněčné membráně), 3) receptor melatoninu typu 1c (nachází se u ryb, obojživelníků a ptáků), 4) enzym chinonreduktáza 2 (receptor MT3, detoxikační enzym), 5) RZR/ROR α : sirotčí nukleární hormonální receptor související s retinoidem (Retinoid-related Orphan nuclear hormone receptor) (s tímto receptorem se melatonin váže na faktory transkripce v jádru) a 6) GPR50: pohlavně vázaný (X-linked) sirotčí receptor související s melatoninem (který působí ve vazbě melatoninu k MT1). Zavádějí se agonisté melatoninu, jako je ramelteon, agomelatin, circadin, TIK-301 a tasimelteon a jejich vedlejší účinky budou předmětem diskuse. Lze dojít k závěru, že melatonin a související léčiva představují novou a slibnou éru medicíny. Receptory melatoninu a léčivé přípravky na bázi melatoninu si v budoucnosti dovedou pozornosti a stále vzrůstajícího zájmu.

Klíčová slova: melatonin, receptory, agonisté, šišinka

Přijato: 4. listopadu 2015 / **Akceptováno:** 22. dubna 2016

Korespondenci směrujte na: Mucahit Emet E-mail: mucahit_e@yahoo.com

©Copyright 2016 by the Atatürk University School of Medicine – k dispozici online na adrese
www.eurasianjmed.com DOI: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267



Melatonin a související patologie

Melatonin je hormon vylučovaný v noci šišinkou. Jeho vrcholové koncentrace ve tmě souvisejí s věkem, ale i s různými onemocněními (Obr. 1). Melatonin hraje roli v regulaci cyklu spánku a bdění, pubertálního vývoje a sezónní adaptace [1]. Melatonin souvisí s pamětí a byla prokázána i jeho souvislost s kontrolou polohy těla a rovnováhy [1]. Melatonin reguluje formování paměti, a to přímým vlivem na neurony hippocampu [2]. Melatonin vykazuje antinocicepční, antidepresivní, anxiolytické a antineofobní (strach z nových věcí) účinky a působí na regulaci lokomotorické aktivity [3]. Existují neuroprotektivní, protizánětlivé účinky, účinky na modulaci bolesti, snižování krevního tlaku, retinální, vaskulární a sezónní reprodukční účinky, účinky na fyziologii ovarii, účinky na diferenciaci osteoblastů, protinádorové a antioxidační účinky melatoninu

[2, 4].

Dopaminergní systém je důležitý pro chování a odměňování a také v případech látkové závislosti, např. na kokainu [3]. Melatonin inhibuje uvolňování dopaminu [3]. Zvýšení cAMP souvisejícího s receptorem melatoninu v mesolimbickém dopaminergním systému ukazuje, že účinek melatoninu může být přítomen v regulaci adiktivního chování [1]. Koriguje poruchy chování související se závislostí na dopaminu a zmírňuje nálezy u kokainové abstinence [3]. Dalšími účinky melatoninu jsou inhibice uvolňování dopaminu v hypotalamu a retině [1]. Anti-excitační účinky melatoninu jsou pravděpodobně druhotné vůči jeho antioxidačnímu působení [5]. Podává-li se ve farmakologických dávkách dětem, vede ke snížení závažnosti a frekvence epileptiformní aktivity [6]. Vykazuje účinek opačný než u glutamátu, což je excitační neurotransmitter, jedná se tedy o inhibitor [3].

Vysoká hladina melatoninu souvisí s poruchami menstruace v závislosti na lokomotorické aktivitě, s oligospermii a s opožděnou pubertou [7]. Melatonin reguluje sekreci gonadotropiny uvolňujícího hormonu (GnRH) z neuronů hypotalamu [8]. GnRH řídí tvorbu luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH). Melatonin stimuluje sekreci progesteronu z granulózniích buněk [8]. Melatonin také potlačuje expresi receptorů estrogeneru a aktivaci estrogeneru [9].

Neurologické poruchy, u nichž se uvádí zlepšení po podání melatoninu, jsou následující: Parkinsonismus [10], Alzheimerova choroba [11], otok mozku a traumatické poškození mozku [12], alkoholismus [13], deprese [14], cerebrální ischemie [15], hyperhomocysteinurie [16], gliom [17] a fenylyketonurie [18]. Alzheimerova choroba je progresivní neurodegenerativní porucha související s věkem a charakterizuje ji ztráta kognitivních funkcí, demence a ostatní neurobiologické nálezy [2, 19]. Ukázalo se, že melatonin zvyšuje antifibrinogenní účinky (inhibující amyloidózu) [20].

Poruchy, u nichž byla prokázána kolísavá tvorba endogenního melatoninu, jsou následující: poruchy spánku, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, deprese, rakovina prsu, rakovina prostaty, hepatom, melanom, městnavé srdeční selhání, srdeční syndrom X a sepse [1, 21]. Tvorba melatoninu se snižuje s věkem, různými zhoubnými novotvarami, Alzheimerovou chorobou, senilní demencí, kalcifikací šišinky [22], kardiovaskulárními poruchami a hamartomem hypotalamu nebo kraniofaryngiomem, které vedou k předčasné pubertě mladých [1, 23]. Dalšími poruchami, u nichž bylo prokázáno, že dochází ke snížení hladin melatoninu, jsou stress, bolest, endokrinní a metabolické poruchy, především DM 2. typu a akutní intermitentní porfyrie [24].

Intravenózní podávání melatoninu zvyšuje periferní krevní oběh [25]. Melatonin přímo vede k vasokonstrikci cerebrálních artérií [8]. Podáváním melatoninu ve dne se snižuje tělesná teplota, a to vlivem vasodilatace v distálních částech těla [1, 26, 27]. Účinky melatoninu na cévy zřejmě souvisejí s jeho noradrenergními efekty a/nebo s jeho vlivem na NO [21]. Vasodilatační vliv a efekt na snížení periferní resistance může souviset s potenciací NO, anti-noradrenergním mechanismem nebo s inhibicí uvolňování vasopresinu [21]. Aktivace receptorů MT1 vede k vasokonstrikci a aktivace receptorů MT2 vede k vasodilataci [1].

Mechanismus účinku melatoninu

Melatonin vykazuje své působení u savců čtyřmi způsoby:

1. Vazba na receptory melatoninu v plazmatické membráně
2. Vazba na nitrobuněčné proteiny, jako je kalmodulin
3. Vazba na sirotčí jaderné receptory

4. Antioxidační účinek [21] (Obr. 2)

Melatonin interaguje s nitrobuněčnými proteiny, jež se nazývají kalmodulin, kalretikulin a tubulin [1]. Kalmodulin je nitrobuněčný sekundární messenger. Melatonin přímo antagonizuje vazbu kalcia na kalmodulin [1, 21] (Obr. 2). S tím se může pojit antiproliferační účinek na rakovinu. Skupina RZR/ROR (Retinoid-related Orphan nuclear hormone receptor) odpovídá za imunomodulační působení melatoninu. Tímto mechanismem se v mononukleárních buňkách tvoří IL-2 a IL-6 [21] (Obr. 2).

Receptory melatoninu

Receptory melatoninu se v těle nacházejí na následujících místech: mozek, retina, kardiovaskulární systém, stěna srdeční komory, aorta, koronární a cerebrální artérie, játra a žlučník, duodenální enterocyty, tračník, cékum a appendix vermiformis, kůže, příušní žláza, exokrinní pankreas, ledvina, buňky imunitního systému, destičky, hnědé a bílé adipocyty, buňky epitelu prostaty a prsou, buňky vaječníků/granulózní buňky, myometrium, placenta a ledviny plodu [3, 24]. V gastrointestinální soustavě se receptory melatoninu nacházejí nejčastěji ve sliznici jejunu a tračníku [1].

Existují tři různé membránové receptory a jeden nukleární receptor:

1. Receptor melatoninu typu 1a: Mel 1a, ML1a, ML1, MT1, MTNR1A

Ten je kódován lidským chromozomem #4 a tvoří jej 351 aminokyselin [4]. Receptor MT1 vykazuje inhibici adenylátcyklázy, a to prostřednictvím vazby na různé G proteiny [2]. Receptory MT1 se běžně nacházejí v lidské kůži [1]. V procesu stárnutí a při Alzheimerově chorobě se exprese receptoru MT1 v suprachiasmatickém jádře (SCN) a kortexu snižuje [1]. Receptory MT1 snižují míru výbojů neuronů v SCN a potlačují sekreci prolaktinu [8].

2. Receptor melatoninu typu 1b: Mel 1b, ML1b, MT2, MTNR1B

Ten je kódován lidským chromozomem #11 a tvoří jej 363 aminokyselin [4]. Receptor MT2 navozuje inhibici adenylátcyklázy, a to prostřednictvím vazby na různé G proteiny. Kromě toho inhibuje cyklus solubilní guanylylcyklázy [2]. Aktivací receptorů melatoninu dochází k inhibici adenylátcyklázy a snižuje se tvorba cyklického AMP (cAMP) [28, 29].

V kůži se receptory MT2 nacházejí v normálních a v maligních melanocytech a ekrinních potních žlázách [1]. Receptory MT2 v hippocampu potkanů inhibují funkce spojené s receptory GABA-A [8].

U Alzheimerovy choroby je exprese receptoru MT2 snižena. Receptory MT2 se účastní antidepresivní aktivity [24]. Receptory MT2 přispívají k patofyziologii a farmakologii spánkových poruch, úzkosti, deprese, Alzheimerovy choroby a bolesti [2]. Receptory MT2 se mohou stát novým cílem vývoje hypnotik [2]. Receptory MT2 odpovídají za anxiolytické působení melatoninu. Farmakologické studie odhalily, že receptory MT2 regulují spánek, především NREMS [2]. Ligandy receptorů MT2 mají silnější hypnotické vlastnosti oproti neselektivním ligandům MT1/ MT2 [2].

3. Mel1c, MTNR1C: nenachází se u lidí. Je přítomen u ryb, obojživelníků a ptáků [4]. U kuřat je rytmus receptoru MTNR1C opakem MT1 a MT2. Jeho koncentrace je nejvyšší ve dne a nejnižší v noci [4, 30].

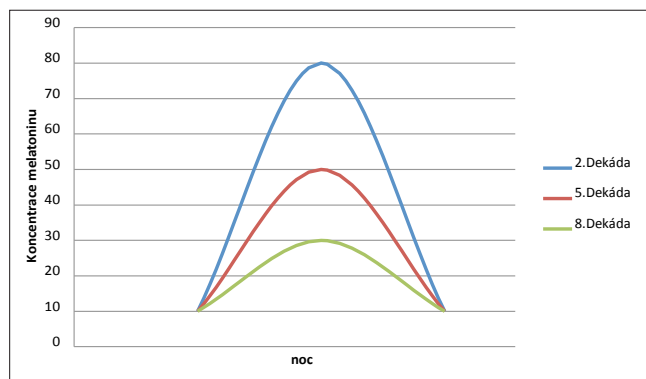
4. MT3, ML2= NQO2= enzym chinonreduktáza 2 = QR2. Tento enzym spadá do skupiny reduktáz, které se účastní prevence oxidačního stresu inhibicí reakcí elektronových přenosů u chinonů [1]. Tento enzym (nebo receptor MT3) se nachází v játrech, ledvinách, srdci, plicích, střevech, svalech a hnědé tukové tkáni. Jedná se o detoxifikační enzym [21]. Bylo doloženo, že se podílí na regulaci nitroočního tlaku [21].

5. RZR/RORα: sirotčí nukleární hormonální receptor související s retinoidem (Retinoid-related Orphan nuclear hormone receptor)

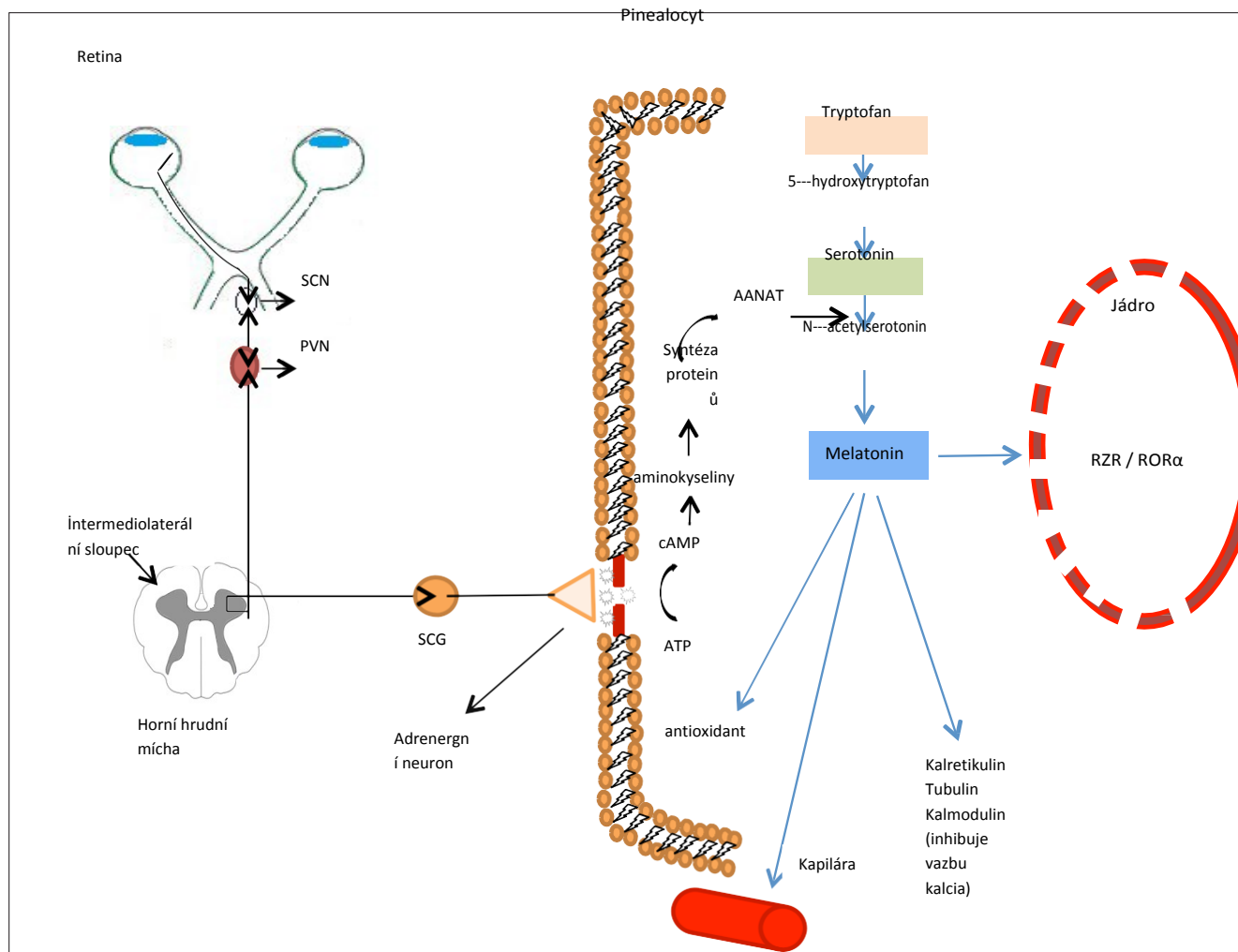
V případě tohoto receptoru se melatonin váže na faktory transkripce v jádru, které náležejí do super-skupiny receptorů kyseliny retinové. V super-skupině receptorů kyseliny retinové jsou popsány následující varianty RORα (sirotčí receptor-α související s receptorem kyseliny retinové (retinoic acid receptor-related Orphan receptor-α); označení lidského genu: 6095): RORα – izoforma a (jinak RORα1), RORα – izoforma b (jinak RORα2) a RORα – izoforma d (jinak též RZRα) a produkt dalšího genu RORβ (jinak RZRβ;

označení lidského genu: 6096) [1].

6. GPR50: H9, ML1X: sirotčí receptor související s melatoninem. 'pohlavně vázaný, sirotčí, spárovaný s proteinem G' (jedná se o pohlavně vázaný (X-linked) zděděný receptor vážící se na protein G. Je to ortolog MEL1c, který se vyskytuje u živých nesavčích bytostí [31]. Jeho gen se nachází na chromozomu X (Xq28) a tvoří jej 618 aminokyselin [4]. Vyskytuje se u všech savců, včetně lidí. Nenes charakteristiku vazby na melatonin [21]; je však efektivní ve vazbě melatoninu na MT1 [32]. GPR50 se nevyskytuje u ptáků a ryb [4, 33]. Nachází se v mozku a na periférii. Jeho přirozený ligand nebyl zatím definován. Uvádí se, že deletovaný mutant v GPR50 možná souvisí s bipolární poruchou a depresí [34]. GPR50 nevykazuje žádnou afinitu k melatoninu, nicméně, pokud se dimerizuje s MT1, inhibuje signál melatoninu [29, 35]. GPR50 má další funkce kromě melatoninu [4]. GPR50 interaguje [4] s inhibítozem NOGO-A (inhibitor růstu neuritů) [4, 36] a s TIP60 (koaktivátor signálu receptoru glukokortikoidů a histonacetyltransferáza) [4, 37].



Obr. 1. Vrcholové noční koncentrace melatoninu mají tendenci snižovat se se vzrůstajícím věkem člověka.



Obr. 2. Neurologický cyklus z oka do šišinky.

Shrnutá je nitrobuňková syntéza melatoninu v pinealocytu po adrenergických podnětech a jeho účinky.

SCN: suprachiasmatické jádro; PVN: paraventriculární jádro hypothalamu; SCG: horní krční ganglion; RZR/RORα: sirotčí nukleární hormonální receptor související s retinoidem (Retinoid-related Orphan nuclear hormone receptor).

Poté, kdy receptory MT1 a MT2 přilnou k buněčnému povrchu, začnou vykazovat své vlastní působení prostřednictvím G proteinu. Aktivace receptoru MT1 vede k inhibici tvorby cAMP, kterou stimuloval forkolin, společně s inhibicí proteinkinázy A (PKA) [21]. Podobně aktivace receptoru MT2 vede k inhibici tvorby cAMP kterou stimuloval forkolin [21]. Kromě toho inhibuje i tvorbu cGMP [21]. Zatímco membránové receptory se v podstatě nacházejí v centrální nervové soustavě, RZR/RORα je přítomen jak na periférii, tak v mozku [9]. Membránové receptory a jejich specifické agonisté souvisejí s cirkadiálním rytmem, zatímco RZR/RORα zřejmě odpovídá za imunomodulaci na periférii, buněčný růst a diferenciaci kostí [9]. Aktivace proteinkinázy C-α představuje kritický krok v navození účinku melatoninu [1].

Vývoj léčiv, která působí na receptory MT, se může pojit s antihypertenzními, protirakovinnými nebo imunostimulačními účinky, nebo tato léčiva mohou usnadňovat usínání [21]. Kromě protizánětlivého účinku je imunostimulační působení nežádoucím stavem u autoimunitních poruch a u takovýchto pacientů mohou být melatonergní léčiva kontraindikována [24]. Melatonin například zesiluje příznaky revmatoidní artritidy tím, že stimuluje prozánětlivé cytokiny [38].

Léčiva na bázi agonistů melatoninu

U osob, které mají potíže s usínáním, postačují krátkodobě působící léky. Melatonin snižuje spánkovou latenci a pro tento účel postačují i malé dávky, jako je 0,1-0,3 mg/den [39]. Tento účinek mohou navodit všechna syntetická melatonergní léčiva.

- 1) Ramelteon (Rozerem©, Takeda, Japonsko; TAK-375): toto je neselektivní agonista receptorů melatoninu (MT1/MT2). V USA jej schválil FDA v r. 2005 k léčbě nespavosti u osob, které obtížně usínají [40]. Ramelteon se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, a to v 84% míře, a jeho poločas v krevním oběhu činí 1-2 hodiny [41]. Mezi léčiva na bázi agonistů melatoninu právě Ramelteon vykazuje relativně vyšší afinitu k oběma podtypům receptorů [24]. U starších osob s primární chronickou nespavostí bylo zjištěno, že účinek Ramelteonu na zachování spánku je vysoce proměnlivý [42]. Ramelteon metabolizují v zásadě CYP1A2, CYP2C9 a CYP3A4 [43].
- 2) Agomelatin (Valdoxan©, Servier, Francie; S20098): v listopadu 2008 přípravek v Evropě schválila EMA (Evropská léková agentura) k léčbě deprese u dospělých [2, 24, 44]. Tento přípravek je neselektivní agonista receptorů melatoninu (MT1/MT2) + serotonergní antagonist 5-HT_{2c}. Jedná se o první melatonergní přípravek, o němž se uvádí, že vykazuje anxiolytické a antidepresivní působení [1]. V případech deprese se používá v denní dávce 25 mg. U sezónní afektivní poruchy může účinkovat ve velmi nízkých dávkách (0,225-0,3 mg/den), a to bez dopadů na spánek [45]. Poločas agomelatinu činí 1-2 hodiny [24]. Má se za to, že právě inhibice 5HT_{2c} odpovídá za jeho přímý antidepresivní účinek [46]. Výhoda agomelatinu nespočívá v jeho lepším antidepresivním působení, nýbrž v jeho účinku na zlepšení spánku společně s antidepresivním působením. Pravdou je, že konvenční antidepresiva skutečně často spouštějí poruchy spánku [24]. Agomelatin metabolizují v zásadě CYP1A1, CYP1A2 a CYP2C9 [43].
- 3) Melatonin, tablety s řízeným uvolňováním (melatonin s prodlouženým uvolňováním) (Circadin©, Neurim, Izrael a UK): přípravek schválila EMA (Evropská léková agentura) k léčbě nespavosti u pacientů ve věku nad 55 let v Evropě [24]. Jeho dávka činí 2 mg/den. Ve studii, která zkoumala pacienty s amyotrofní laterální sklerózou, bylo zjištěno, že dokonce i dávky 300 mg/den po dobu až 2 let byly bezpečné [47]. Afinita přirozeného hormonu melatoninu je vyšší k receptoru MT1 než k MT2. Tento stav platí i u ramelteonu a agomelatinu [24]. Poločas melatoninu v oběhu je velmi krátký, v průměru představuje 20-30 minut, přičemž maximum je 45 minut [48]. Pro řešení tohoto problému byly vyvinuty tablety tohoto hormonu s řízeným uvolňováním nebo syntetické přípravky s delšími poločasy.
- 4) TIK-301: tento přípravek je melatonergní agonista a serotonergní antagonist. Oproti agomelatinu představuje silnějšího antagonistu serotonergních receptorů 5-HT_{2c} a 5-HT_{2b} [49]. Teoreticky má antidepresivní účinek. Jeho poločas představuje jednu hodinu [50]. Přípravek schválila FDA k léčbě poruch spánku u osob se zrakovým hendikepem [24].
- 5) Tasimelteon (Hetlioz, Vanda Pharmaceuticals, USA): FDA tento přípravek schválila v lednu 2014 k léčbě poruchy volně běžícího rytmu (non-24-hour sleep-wake disorder). Později, v červenci 2015, byl přípravek schválen v Evropě k léčbě poruchy volně běžícího rytmu u zcela nevidomých dospělých. Jeho poločas činí přibližně 2 hodiny. Jeho vliv na navození spánku a antidepresivní působení je předmětem zkoumání [24]. V zásadě jej metabolizují CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6 a CYP2C9 [43].

Kontraindikacemi agonistů melatoninu je selhání jater, selhání ledvin, závislost na alkoholu a vysoké hladiny lipidů [51].

Nežádoucí účinky agonistů melatoninu jsou následující: nevolnost, bolesti hlavy a zvýšení některých jaterních parametrů, obnovená nespavost, abstinenční příznaky, pokud se užívá po dobu 6 až 12 měsíců, nebo závislost [24]. Existuje riziko hepatotoxicity [52]. V experimentálních studiích se zviřaty je karcinogenní ve velmi vysokých dávkách [52].

V nedávné systematické rešerši se uvádějí následující nejčastější nežádoucí účinky související s agonisty melatoninu: bolesti hlavy, somnolence, palpitace a bolesti břicha [53]. Vzácně hlášené nežádoucí účinky jsou nasofaryngitida, artralgie, tachykardie, závratě, nevolnosti, zvracení, noční děsy, potíže s polykáním a dýcháním, hypnotická aktivita, pocity těžkosti v hlavě, pálení žáhy, říhání, otoky horních a dolních končetin, pocení, návaly horkosti, exantém, spánkové potíže, deprese a náměšičnost [53]. Stručný souhrn pozměněného metabolismu melatoninu v různých systémech a patologiích je uveden v Tabulce č. 1.

Významná léčiva na bázi antagonistů melatoninu

1. Luzindol: kompetitivní antagonist receptorů melatoninu MT2
2. P-PDOT: selektivní ligand receptoru melatoninu MT2 [8]
3. S29434: nejsilnější inhibitor QR2 a zároveň nejsilnější ligand na MT3 [54].

Závěrem

Melatonin a související léčiva představují novou a slibnou éru lékařství. Melatonin úzce souvisí s cirkadiánním rytmem a cirkadiánními hodinovými geny. První turecký vědec, biochemik Aziz Sançar, byl vyznamenán Nobelovou cenou za svůj příspěvek k porozumění mechanismu na tomto poli. Suprachiasmatické jádro hypotalamu exprimuje různé hodinové geny, a to rytmickým způsobem. Například exprese v diurnálních variacích v *per1*, hodinovém genu, závisí na šišince a na sekreci melatoninu [55]. Receptory melatoninu a léčivé přípravky na bázi melatoninu si v budoucnosti dovedou pozornosti a stále vzrůstajícího zájmu.

Tabulka č. 1. Změněný metabolismus melatoninu v různých systémech a patologiích

Systém nebo mechanismus	Účinek
Modulátor spánku	Léčba pásmové nemoci, léčba posunu fází
Psychiatrický	Antidepresivum, anxiolytikum, antineofobní působení, léčba látkových závislostí
Centrální nervová soustava	Neuroprotektivní, protizánětlivý, modulující bolest, regulující utváření paměti, léčba mozkových otoků, antiepileptikum u dětí
Endokrinní systém	Sezónní reprodukční, fyziologie ovaríí, regulace uvolňování reprodukčního hormonu, diferenciacie osteoblastů DM 2. typu
Autoimunitní nemoci	Roztroušená skleróza, DM 1. typu, zánětlivé onemocnění střev, SLE u žen, revmatoidní artritida, autoimunitní hepatitida
Kardiovaskulární systém	Antihypertenzní, srdeční syndrom X
Lokomotorický systém	Antinocicepční, reguluje lokomotorickou aktivitu
Onkologie	Protinádorový
Ostatní	Antioxidant, retinový, hepatom, pineální kalcifikace, sepse

Oponentní řízení: podrobena externímu oponentnímu řízení.

Příspěvky autorů: Koncept - M.E.; Design - M.E., H.A.; Supervize - M.E., Z.H., A.H.; Zdroje - L.O., M.H.; Materiály - L.O., M.H.; Shromažďování a/nebo zpracování dat - M.E., Z.H.; Analýza a/nebo interpretace - M.E., Z.H., A.H.; Hledání v literatuře - H.O., L.O., M.Y.; Psaní rukopisu - M.E., H.O., L.O., M.Y.; Kritická recenze - M.E., Z.H., A.H.

Poděkování: Chtěli bychom poděkovat Dr. Sibel Guclu za její příspěvek k malování obrázků.

Střet zájmů: Autoři neuvádějí žádný střet zájmů.

Finanční prohlášení: Autoři prohlašují, že na tuto studii nebyla uvolněna žádná finanční podpora.

Reference

- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 335-53. [\[CrossRef\]](#)
- Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci* 2014; 39: 6-21. [\[CrossRef\]](#)
- Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, et al. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136: 45-53. [\[CrossRef\]](#)
- Li DY, Smith DG, Hardeland R, et al. Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 11208-23. [\[CrossRef\]](#)
- Bondy SC, Sharman EH. Melatonin and the aging brain. *Neurochem Int* 2007; 50: 571-80. [\[CrossRef\]](#)
- Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, et al. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept* 1999; 8: 105-10. [\[CrossRef\]](#)
- Genell H. Melatonin and the pineal gland. *Journal of Neuroscience Nursing* 2002; 34: 74-8. [\[CrossRef\]](#)
- Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI: Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci* 2003; 8: d1093-1108. [\[CrossRef\]](#)
- Carlberg C. Gene regulation by melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 387-96. [\[CrossRef\]](#)
- Thomas B, Mohanakumar KP. Melatonin protects against oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the mouse nigrostriatum. *J Pineal Res* 2004; 36: 25-32. [\[CrossRef\]](#)
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct* 2006; 2: 15. [\[CrossRef\]](#)
- Dehghan F, Khaksari Hadad M, Asadikram G, Najafipour H, Shahrokhi N. Effect of melatonin on intracranial pressure and brain edema following traumatic brain injury: role of oxidative stresses. *Arch Med Res* 2013; 44: 251-8. [\[CrossRef\]](#)
- Baydas G, Yasar A, Tuzcu M. Comparison of the impact of melatonin on chronic ethanol-induced learning and memory impairment between young and aged rats. *J Pineal Res* 2005; 39: 346-52. [\[CrossRef\]](#)
- Weil ZM, Hotchkiss AK, Gatién ML, Pieké-Dahl S, Nelson RJ. Melatonin receptor (MT1) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating. *Brain Res Bull* 2006; 68: 425-9. [\[CrossRef\]](#)
- Lee EJ, Lee MY, Chen HY, et al. Melatonin attenuates gray and white matter damage in a mouse model of transient focal cerebral ischemia. *J Pineal Res* 2005; 38: 42-52. [\[CrossRef\]](#)
- Baydas G, Ozer M, Yasar A, Tuzcu M, Koz ST. Melatonin improves learning and memory performances impaired by hyperhomocysteinemia in rats. *Brain Res* 2005; 1046(1-2): 187-94. [\[CrossRef\]](#)
- Martin V, Herrera F, Carrera-Gonzalez P, et al. Intracellular signaling pathways involved in the cell growth inhibition of glioma cells by melatonin. *Cancer Res* 2006; 66: 1081-8. [\[CrossRef\]](#)
- Martinez-Cruz F, Osuna C, Guerrero JM. Mitochondrial damage induced by fetal hyperphenylalaninemia in the rat brain and liver: its prevention by melatonin, Vitamin E, and Vitamin C. *Neurosci Lett* 2006; 392: 1-4. [\[CrossRef\]](#)

19. Di Carlo M, Giacomazza D, San Biagio PL: Alzheimer's disease: biological aspects, therapeutic perspectives and diagnostic tools. *J Phys Condens Matter* 2012; 24: 244102. [\[CrossRef\]](#)
20. Poeggeler B, Miravalle L, Zagorski MG, et al. Melatonin reverses the profibrillogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid Abeta peptide. *Biochemistry* 2001; 40: 14995-5001. [\[CrossRef\]](#)
21. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 97-108. [\[CrossRef\]](#)
22. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, et al. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 765-72. [\[CrossRef\]](#)
23. Lipton J, Megerian JT, Kothare SV, et al. Melatonin deficiency and disrupted circadian rhythms in pediatric survivors of cranio-pharyngioma. *Neurology* 2009; 73: 323-5. [\[CrossRef\]](#)
24. Hardeland R. Melatonin in aging and disease -multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis* 2012; 3: 194-225.
25. van der Helm-van Mil AH, van Someren EJ, van den Boom R, et al. No influence of melatonin on cerebral blood flow in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5989-94. [\[CrossRef\]](#)
26. Krauchi K, Cajochen C, Wirz-Justice A. A relationship between heat loss and sleepiness: effects of postural change and melatonin administration. *J Appl Physiol* (1985) 1997; 83: 134-9.
27. van den Heuvel CJ, Kennaway DJ, Dawson D. Thermoregulatory and soporific effects of very low dose melatonin injection. *Am J Physiol* 1999; 276: E249-54.
28. Chaste P, Clement N, Botros HG, et al. Genetic variations of the melatonin pathway in patients with attention-deficit and hyperactivity disorders. *J Pineal Res* 2011; 51: 394-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Levoe A, Dam J, Ayoub MA, et al. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. *EMBO J* 2006; 25: 3012-23. [\[CrossRef\]](#)
30. Rada JA, Wiechmann AF. Melatonin receptors in chick ocular tissues: implications for a role of melatonin in ocular growth regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 25-33. [\[CrossRef\]](#)
31. Dufourny L, Levasseur A, Migaud M, et al. GPR50 is the mammalian ortholog of Mel1c: evidence of rapid evolution in mammals. *BMC Evol Biol* 2008; 8: 105. [\[CrossRef\]](#)
32. Hirsch-Rodriguez E, Imbesi M, Manev R, Uz T, Manev H. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypotheses* 2007; 69: 120-4. [\[CrossRef\]](#)
33. Gubitza AK, Reppert SM. Assignment of the melatonin-related receptor to human chromosome X (GPR50) and mouse chromosome X (Gpr50). *Genomics* 1999; 55: 248-51. [\[CrossRef\]](#)
34. Thomson PA, Wray NR, Thomson AM, et al. Sex-specific association between bipolar affective disorder in women and GPR50, an X-linked orphan G protein-coupled receptor. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 470-8. [\[CrossRef\]](#)
35. Chaste P, Clement N, Mercati O, et al. Identification of pathway-biased and deleterious melatonin receptor mutants in autism spectrum disorders and in the general population. *PLoS One* 2010; 5: e11495. [\[CrossRef\]](#)
36. Grunewald E, Kinnell HL, Porteous DJ, Thomson PA. GPR50 interacts with neuronal NOGO-A and affects neurite outgrowth. *Mol Cell Neurosci* 2009; 42: 363-71. [\[CrossRef\]](#)
37. Li J, Hand LE, Meng QJ, Loudon AS, Bechtold DA. GPR50 interacts with TIP60 to modulate glucocorticoid receptor signalling. *PLoS One* 2011; 6: e23725. [\[CrossRef\]](#)

- rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 517-26. **[CrossRef]**
39. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Drug Insight: the use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia-focus on ramelteon. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 221-8. **[CrossRef]**
40. McGechan A, Wellington K. Ramelteon. *CNS Drugs* 2005; 19: 1057-1065; discussion 1066-1057.
41. Karim A, Tolbert D, Cao C. Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 140-8. **[CrossRef]**
42. Pandi-Perumal SR, Spence DW, Verster JC, et al. Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications. *J Cent Nerv Syst Dis* 2011; 3: 51-65.
43. Hardeland R. New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 341-54. **[CrossRef]**
44. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nature reviews Drug discovery* 2010; 9: 628-42. **[CrossRef]**
45. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7414-9. **[CrossRef]**
46. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954-64. **[CrossRef]**
47. Weishaupt JH, Bartels C, Polking E, et al. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res* 2006; 41: 313-23. **[CrossRef]**
48. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24. **[CrossRef]**
49. Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? *Eur J Neurosci* 2009; 29: 1795-809. **[CrossRef]**
50. Mulchahey JJ, Goldwater DR, Zemlan FP. A single blind, placebo controlled, across groups dose escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the melatonin analog beta-methyl-6-chloromelatonin. *Life Sci* 2004; 75: 1843-56. **[CrossRef]**
51. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, Trakht I, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung* 2008; 58: 1-10.
52. Agomelatine: new drug. Adverse effects and no proven efficacy. *Prescrire Int* 2009; 18: 241-45.
53. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutrition journal* 2014; 13: 106. **[CrossRef]**
54. Ferry G, Hecht S, Berger S, et al. Old and new inhibitors of quinone reductase 2. *Chem Biol Interact* 2010; 186: 103-9. **[CrossRef]**
55. Manev H, Uz T. Clock genes: influencing and being influenced by psychoactive drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: p.