



## Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



### Artigo de revisão

## Ação da melatonina no tecido cartilaginoso

Priscila Rodrigues Armijo<sup>a</sup>, Rejane Daniele Reginato<sup>b</sup>, Carla Cristina Maganhin<sup>a</sup>,  
Luiz Fernando Portugal Fuchs<sup>c</sup>, Ricardo Santos Simões<sup>c</sup>, Edmund Chada Baracat<sup>c</sup>  
e José Maria Soares Júnior<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ginecologia, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Morfologia, UNIFESP/EPM, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

#### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 10 de abril de 2013

Aceito em 29 de abril de 2013

On-line em 21 de julho de 2013

Palavras-chave:

Melatonina

Glândula pineal

Cartilagem

Estresse oxidativo

Osteoartrite

#### R E S U M O

Os autores fazem uma revisão que mostra a ação da melatonina sobre o tecido cartilaginoso. Referem sua estrutura química, seu local de síntese, seus receptores e sua ação. Relatam que os níveis baixos da melatonina na menopausa poderiam ser um importante fator no desenvolvimento e na manutenção da osteoporose, visto que em ratas a sua reposição leva a um aumento da densidade mineral óssea e da espessura da cartilagem articular. Sugerem uma possível ação benéfica da melatonina na proteção das lesões da cartilagem articular, o que poderia estar relacionado ao bloqueio do estresse oxidativo, uma vez que produtos desse estresse, com resíduos de tirosina, são observados no tecido cartilaginoso com doenças de degradação articular. Sugerem que a melatonina aumenta a síntese de matriz cartilaginosa. Esses fatos indicam que a melatonina pode ser benéfica para o tecido cartilaginoso, uma vez que há uma redução da secreção do hormônio da melatonina, com o avançar da idade, o qual está relacionado ao aumento da incidência de osteoartrite.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

#### The role of melatonin on cartilaginous tissue

#### A B S T R A C T

The authors write a review showing the action of melatonin on the cartilaginous tissue and relate its chemical structure, site of synthesis, and receptors. They report that low levels of melatonin in menopause may be an important factor in the pathogenesis of osteoporosis, since its replacement in rats leads to an increase in bone mineral density and the thickness of articular cartilage. It is also suggested a possible beneficial effect of melatonin in the prevention of articular cartilage lesions, which could be related to the blockade of oxidative stress, since products of this stress, in addition to tyrosine residues, are observed in the cartilage tissue degradation in joint diseases. Furthermore, it is related that melatonin

Keywords:

Melatonin

Pineal gland

Cartilage

Oxidative stress

Osteoarthritis

\* Autor para correspondência.

E-mail: [jsoares415@hotmail.com](mailto:jsoares415@hotmail.com) (J.M. Soares Júnior).

enhances cartilage matrix synthesis. These facts indicate that melatonin may be beneficial to the integrity of cartilaginous tissue, since there is a reduced secretion of melatonin with advancing age, which is related to increased incidence of osteoarthritis.

© 2013 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

## Introdução

A secreção de melatonina, principal hormônio secretado pela glândula pineal, desempenha papel fundamental no controle do ritmo circadiano,<sup>1</sup> na função reprodutiva,<sup>2</sup> na temperatura corporal,<sup>3</sup> na atividade sexual,<sup>4</sup> na imunomodulação<sup>5,6</sup> e no envelhecimento.<sup>7</sup> Algumas dessas ações estão diretamente relacionadas com o início e a manutenção do sono.<sup>1</sup> Além dessas funções já bem estabelecidas, alguns autores têm relacionado a melatonina a propriedades antioxidantes, ao crescimento fisiológico e ao processo inflamatório, assim como à maturação e remodelação dos tecidos de sustentação, uma vez que há um aumento da expressão nos níveis de mRNA de vários genes expressos nos osteoblastos, que incluem a fosfatase alcalina, a osteopontina e a osteocalcina.<sup>8,9</sup>

Outro dado importante é que a menopausa está associada a uma redução substancial na secreção da melatonina<sup>10</sup> e essa queda deve influenciar o metabolismo esquelético e levar à progressão da osteoporose e da lesão articular. Dessa forma, pode-se deduzir que os níveis plasmáticos de melatonina poderiam ser um fator importante no desenvolvimento, na manutenção e no estabelecimento de doenças osteoarticulares. Em consonância com esse pensamento, tem sido demonstrado que tratamentos com melatonina levam a um aumento da densidade mineral óssea em ratas ovariectomizadas.<sup>11</sup> Desse modo, a presente revisão tem por objetivo avaliar a ação da melatonina sobre o sistema esquelético, em especial do tecido cartilaginoso, pois o seu uso na pós-menopausa poderia prevenir lesões osteoarticulares, assim como auxiliar no processo de consolidação e remodelação de fraturas.

## Histórico da melatonina

A melatonina foi descoberta, em 1958, pelo grupo de Aaron Lerner, na glândula pineal e posteriormente foi detectada também na retina (camada nuclear externa) e no apêndice vermiforme humano.<sup>12,13</sup> Posteriormente sua presença foi confirmada pela imuno-histoquímica em todos os segmentos do trato gastrointestinal (TGI), pâncreas e sistema hepatobiliar.<sup>14</sup> Deve ainda ser lembrado que a produção rítmica desse hormônio ocorre apenas na retina e na pineal.<sup>15</sup> No intestino, a melatonina é produzida nas células enteroendócrinas da mucosa do trato gastrintestinal.<sup>16</sup> As concentrações de melatonina no TGI são 10-100× maiores do que no plasma e a quantidade total de melatonina no TGI é em torno de 400× maior do que a quantidade de melatonina na pineal. A composição da melatonina intestinal é semelhante à presente na pineal e sua ação depende do órgão e da localização onde se encontra.<sup>17</sup>

## Estrutura da melatonina e dos receptores

A melatonina é derivada do aminoácido triptofano. Sua síntese decorre da transformação do triptofano em serotonina, por intermédio da hidroxilação, pela enzima triptofano hidroxilase (TH), e da descarboxilação, pela 5-hidroxitriptofano descarboxilase (SHTDP). Em seguida, a serotonina é convertida em N-acetil-serotonina, pela N-acetiltransferase (NAT), a qual cataliza a transferência do grupo acetil para a serotonina a partir do acetil-CoA. A serotonina é convertida em melatonina pela enzima hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT). O fator limitante na pineal é a enzima TH. A enzima HIOMT é o fator limitante na produção de melatonina.<sup>15,18</sup>

A retina é estimulada pelos raios luminosos que apresentam comprimento de onda de 400-700 nm, de tal modo que, ao estimular os cones e bastonetes, desencadeiam estímulos nervosos que são enviados para o córtex visual e, através de uma rota alternativa, passam pelos núcleos supraquiasmáticos e pela região hipotalâmica. Desse modo dá-se a regulação da hipófise e da pineal com relação aos neuro-hormônios, que estão relacionados ao ciclo claro-escuro. As concentrações de cortisol, serotonina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico e dopamina aumentam com a exposição à luz, enquanto que os níveis de norepinefrina, acetilcolina e melatonina decrescem. O pico da melatonina é aproximadamente às 3 h.<sup>19</sup>

A atividade da pineal diminui com a idade, por causa do aumento da densidade e da porcentagem de calcificação da glândula, o que sugere que uma série de eventos biológicos ligados ao envelhecimento pode estar relacionada com a diminuição da produção da melatonina.<sup>20,21</sup>

## Receptores de melatonina

Nos mamíferos, os principais receptores da melatonina, MT1 e MT2, são membros da subfamília de receptores acoplados à proteína G (GPCR) e estão presentes nos diversos órgãos do corpo. Esses dois receptores foram definidos como originais, com base na sua estrutura molecular e localização cromossômica (MT1 no 4q35.1 e MT2 no 11q21-22).<sup>13,22,23</sup> Apresentam uma pequena sequência homóloga a outros receptores conhecidos e são caracterizados pela sua alta afinidade com a melatonina, além de estar acoplados negativamente à adenilato-ciclase.<sup>13,15,18</sup> Tanto o MT1 quanto o MT2 têm uma estrutura cujo radical consiste de proteínas transmembranosas helicoidais que ultrapassam a membrana celular sete vezes, cujo radical amino está presente no lado extracelular e o carboxil no lado intracelular. Os receptores MT1 e MT2 codificam proteínas de 350 e 362 aminoácidos, respectivamente.<sup>23</sup>

O subtipo MT1 é encontrado na retina, nos rins, no cérebro e especialmente no sistema nervoso central (SNC), local

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3969903>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3969903>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)