

İntervertebral Disk Dejenerasyonunda Melatoninin Terapötik Potansiyeli

Therapeutic Potential of Melatonin in Intervertebral Disc Degeneration

Öz

Melatonin, birçok insan deneyinde hücre yaşlanma, oksidatif stres, inflamasyon ve hücre apoptozla mücadele etmek ve doku fonksiyonunu eski hâline getirmek için etkili bir şekilde araştırılmıştır. Ancak melatoninin intervertebral disk üzerindeki etkilerinin ne olduğuna ait belirsizlikler devam etmektedir. Bu çalışma; etkinliği ve güvenilirliği de dahil birçok bilim insanından olumlu raporlar bildirilen bu eski molekülün, intervertebral disk dejenerasyonu üzerine daha temel, henüz tanımlanmamış etkilerinin epifenomenleri üzerinde yoğunlaşılabilmesi amacı ile derlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Apoptoz, Enflamasyon, Hücre yaşlanma, Melatonin, Otofaji

ABSTRACT

Melatonin has been investigated effectively in many human trials to combat cell senescence, oxidative stress, inflammation, and cellular apoptosis and to restore tissue function. However, uncertainties remain regarding the effects of melatonin on the intervertebral disc. This study; its old molecule's, for which positive reports have been reported from many scientists, including its effectiveness and reliability, was compiled with the aim of focusing on the epiphenomena of its more fundamental, yet undefined actions on intervertebral disc degeneration.

Keywords: Apoptosis, Autophagy, Cellular senescence, Inflammation, Melatonin

GİRİŞ

N-asetil-5-metoksitriptamin (melatonin) beyindeki epifiz bezi tarafından doğal olarak üretilen bir hormondur (11). Uyku-uyanıklık döngüleri olarak adlandırılan sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Sıklıkla "uyku hormonu" olarak anılır. Melatonin seviyeleri genellikle akşamları yükselerek vücuda uyku zamanının geldiği sinyalini verir ve sabah azalarak uyanmaya yardımcı olur.

Melatoninin etkilerini gösterdiği mekanizmalar, beyindeki, özellikle de vücudun ana saati olan suprakiazmatik nükleustaki spesifik reseptörlerle etkileşimi içerir. Melatonin, melatonin reseptör (MT)'lerine, özellikle MT1 ve MT2'ye bağlanarak, uyku başlangıcını teşvik eden vücut sıcaklığının düşürülmesi ve uyanıklığın azaltılması da dahil olmak üzere uykuyla ilgili çeşitli fizyolojik süreçleri etkiler. Ek olarak melatoninin antioksidan özellikleri vardır ve kortizol gibi diğer hormonların düzenlenmesinde rol oynar (2).

Melatonin'in DNA onarım mekanizmalarını güçlendirdiği ve oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Bu, genomun bütünlüğünün korun-

masına ve yaşlanmayla ilişkili mutasyonların birikmesinin azaltılmasına yardımcı olabilir (19).

Sadece DNA onarımı ya da antioksidan özelliğinden dolayı değil aynı zamanda hücre yaşlanma ve oksidatif stresi etkilemedeki potansiyeli nedeni ile de melatonin yıllardır ilgi odağı hâline gelen bir farmakokimyasaldır. Serbest radikallerin hücrelere verdiği zarar ve yaşlanma sürecine katkılarını engellemedeki olumlu rolünün araştırıldığı çalışmalarda, vücuttaki zararlı serbest radikalleri nötralize etmeye yardımcı olduğu iddia edilmiştir (13). Apoptoz ve otofaji dahil olmak üzere çeşitli hücre yaşlanma süreçleri etkilediği iddia edilen melatoninin, bu süreçlerin uygun şekilde düzenlenmesi, hücre homeostazın sürdürülmesi ve erken yaşlanmanın önlenmesi gibi hücre yaşlanma süreçlerinin regülasyonunda da önemli roller üstlendiği bildirilmiştir (4).

Reiter ve ark.'ları araştırmalarında; normal hücre metabolizma sırasında ve çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak üretilen reaktif oksijen türlerini (ROS) ve reaktif nitrojen türlerini nötralize ederek doğrudan serbest radikal temizleyici olarak görev yaparak, serbest radikallerin üretimi ile vücudun bunları detoksifikasyon yeteneği arasında bir dengesizlik oldu-

ğunda ortaya çıkan ve hücre hasara yol açan oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olan melatoninden bir dekat önce bahsetmişlerdir (14).

Melatoninin, doğrudan antioksidan aktivitesine ek olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini de uyardığı vurgulanan bir araştırmada (7), bu enzimlerin, ROS'un detoksifikasyonunda ve hücre redoks dengesinin korunmasında önemli rol oynadığına değinilmiştir.

2014 yılında melatoninin, mitokondride birikerek, burada serbest radikalleri temizlediği ve oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna karşı koruma sağladığı raporlanmıştır. Bu yüzden mitokondriyal fonksiyonun korunması, hücre enerji üretimi ve genel hücre canlılığı için melatoninin kritik öneme sahiptir ibaresi vurgulanmaktadır (1).

Bu derlemede; geçmişten bu yana oksidatif stresle mücadele etmesini sağlayan çeşitli mekanizmaların vurgulanarak, oksidatif hasar, enflamasyon ve hücre yaşlanma ile ilişkili durumlar için umut verici bir terapötik ajan hâline geldiği bildirilen melatoninin, intervertebral disk (İVD) dejenerasyonu (İVDD) üzerine olumlu katkısı olup olmadığı sorusuna yanıt aranmıştır.

Melatonin ile İVDD arasındaki ilişkinin aktif bir araştırma alanı olduğundan ve melatoninin İVDD'ye karşı koruyucu etkileri olabileceğinden bahsedilmektedir.

2017 yılında Feng ve ark.'ları (6), melatoninin, İVD'nin yapısal bütünlüğünü ve hidrasyonunu korumak için gerekli olan kolajen ve proteoglikanlar gibi hücre dışı matriks (ECM) bileşenlerinin sentezini uyardığını raporlamışlardır. Geliştirilmiş ECM sentezinin ise İVDD'nin ilerlemesini önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabileceğinden bahsetmişlerdir (6). Melatonin, İVDD'nin patogenezinde rol oynayan pro-enflamatuvar sitokinlerin ve araçların üretimini inhibe ederek, anti-enflamatuvar özellikler sergilediğinden bahsettikleri çalışmalarında, melatoninin, İVD'deki enflamasyonu azaltarak, İVDD ile ilişkili sinyal yollarında dejeneratif süreçlerin hafifletilmesine yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (6).

Melatoninin, İVD hücrelerinde, hücre canlılığını artırdığı ve apoptozu inhibe ettiği gösterilmiş ve bu ajanın bir yandan hücrenin hayatta kalmasını destekleyerek diğer yandan aşırı hücre ölümünü önleyip, İVD'nin genel sağlığının ve fonksiyonunun korunmasına yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (8). İVDD patogenezinde oksidatif stresin kritik bir rol oynadığı ve melatoninin antioksidan özellikleri nedeni ile ROS'un nötralize edilmesine ve İVD hücrelerinin oksidatif hasardan korunmasına yardımcı olarak dejeneratif değişiklikleri hafiflettiği de bildirilmiştir (3).

İnterlökin (IL) 1 beta (1β), IL-6 ve tümör nekroz edici faktör alfa (TNF-α) gibi enflamatuvar ilişkili faktörlerin İVDD ile ilişkili olduğu yaygın olarak bildirilmektedir.

İnsan nükleus pulpozus hücrelerinin melatonin ile muamele edildiği ve melatoninin, kolajen tip II ve agrekan gen ifadelerinin seviyelerini artırmak ve matris metalloproteinaz-3 gen ifadesini azaltmak sureti ile IL-1β tarafından indüklenen ECM'nin yeniden yapılanmasını modüle edebileceğinden bahsedilmektedir (18). Buna ek olarak, sıçan kuyruğu delme modelinde intraperitoneal melatonin enjeksiyonunun İVDD'yi hafiflettiği bildirilmiştir. Melatoninin, enflamatuvar hücre ag-

regasyonunu ve IL-1β, IL-6, TNF-α gibi sitokinlerin gen ifadesini azalttığı da bildirilmiştir (18).

Bu verilerle, melatoninin, hasar sonrası İVD'nin restorasyon süreçlerine katkıda bulunabileceğini ve İVDD için potansiyel yeni bir tedavi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Demire bağlı lipid peroksidasyonunun aracılık ettiği yeni bir hücre ölümü türü olan ferroptozun, İVDD patogenezinde katkıda bulunabileceği ve melatoninin İVDD gelişimini önlemede terapötik potansiyel sergilediğinin bildirildiği bir araştırmada, ferroptozun down regülasyonunun İVDD'de melatoninin terapötik kapasitesine katkıda bulunup bulunmadığı test edilmiştir (5). IL-1β, siklooksijenaz-2 ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz ve MMP-13, ADAMTS4 ve ADAMTS5 gibi anahtar ECM katabolik moleküllerinin ekspresyonunun artmasının, kolajen tip II ve ACAN gibi majör matriks anabolik moleküllerinin ifadelerinin azalması ve ferroptozun artması nükleus pulpozus hücrelerinde, glutatyon peroksidaz ve SLC7A11 seviyelerini azalttığı, ancak ACSL4 ve LPCAT3 seviyelerini yükselttiği ifadesine rastlanmıştır (5). Melatonin, ferroptozda meydana gelen intraselüler aşırı demir yükünü hafiflettiği, nükleus pulpozus hücrelerini ferroptozu karşı koruduğu ve nükleus pulpozus hücrelerinde koruyucu etkilerinden dolayı İVDD'yi hafifleteceği vurgulanmıştır (5).

Bunun dışında, sirkadiyen saatin, İVD dahil olmak üzere periferik dokularda homeostazın korunmasına katıldığı, anormal mekanik yüklenmenin, İVDD için bilinen bir risk faktörü olduğu bilgisine de literatürde rastlanmaktadır. Bu bulgular İVD homeostazisi için sirkadiyen saatin önemi altını çizmek ve İVDD için potansiyel olarak etkili bir tedavi stratejisi sunmaktadır.

Anormal mekanik yüklenmenin İVD sirkadiyen saatini zayıflatarak, İVDD'ye katkıda bulunabileceğinin varsayıldığı bir çalışmada, İVD'deki içsel sirkadiyen saatin, aşırı yüklenme nedeniyle azaldığı, çekirdek saat molekülü olan "temel sarmal-ilmek-sarmal ARNT benzeri protein 1" (BMAL1)'in sönümlenmiş ifadesinin geri kazanılması, kompresyona bağlı İVDD'ye karşı koruma sağlayabileceği raporlanmıştır (15). RhoA/ROCK sinyal yolağının melatonin tarafından inhibisyonu sayesinde, BMAL1 ekspresyonunda sıkıştırmanın neden olduğu azalmanın hafifletebileceğinin altı çizilmiştir (15).

İVD rejenerasyonu için melatonin yüklü polimer bazlı hidrojellerin tasarlandığı da dikkat çekmektedir ancak bu tür ilaç taşıma sistemlerinin mekanik performansları nispeten zayıf ve dolayısıyla İVD rejenerasyonunda uygulamaları sınırlıdır.

Wu ve ark.'ları bu mekanik performansı güçlendirmek için mezo-gözenekli biyoaktif cam/sodyum aljinate enjekte edilebilir hidrojeli tasarlamışlar ve melatonin ilavesi sonrasında bu tasarımı test etmişlerdir (16). Analizler sonrasında, mezogözenekli biyoaktif camların yalnızca hidrojelleri güçlendirmekle kalmadığı, aynı zamanda İVDD sırasında enflamasyonu baskılamak için, melatonin taşıyıcısı olarak da görev yapabileceğini bildirmişlerdir. Mel-MBG/SA adını verdikleri bu hidrojelin ayrıca IL-1β'nin indüklediği oksidatif stresi ve İVDD patolojisiyle ilişkili enflamasyonu hafifletmek için sürekli melatonin salımına sahip karışık bir sistem sağladığını vurgulamışlardır. Ayrıca, melatonin içeren bu ilaç dağıtım sisteminin, İVD rejenerasyonunu daha da teşvik etmesi beklenen sıçan kuyruğu modelindeki enflamasyonu etkili bir şekilde bastırabildiğini de göstermişlerdir (16).

Melatonin, melatonin membran reseptörleri (MTNR1A/B)MT-NR1B/Gai2/YAP sinyal yolağı aracılı insan nükleus pulposus hücrelerinde TNF- α kaynaklı metabolik bozukluğu tersine çevirerek, melatoninin, İVDD tedavisinde potansiyel bir terapötik ilaç olarak kullanılabilceğı yine öne sürülmüştür (12).

Dahası melatoninin, PI3K/Akt sinyal yolağını aktive ederek nükleus pulposus kaynaklı mezenkimal kök hücrelerde, oksidatif stresin neden olduğı hasarı hafifleterek, İVDD'ye karşı kullanılabilceğı bildirilmektedir (10).

Melatonin yüklü kendi kendini iyileştiren hidrojel tasarımının, mitokondriyal enerji metabolizması hedefleyerek annulus fibrosus rejenerasyonunu desteklediğı iddia edilmiştir (9). Melatoninin bu etkisini, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör sinyal yolağını aktive etmek sureti ile annulus fibrosus hücrelerinin mitokondriyal fonksiyonunu IL-1 β 'dan koruduğı raporlanmıştır (9).

İlginç bir şekilde literatürde, maternal olarak eksprese edilen uzun kodlamayan RNA, 3-micorRNA-15a-5p ekseninin, melatonin tarafından modüle edildiğı ve bunun nükleus pulposus hücre enflamasyonu ile apoptozunu önleyebileceğı konusuna da yer verilmiştir (17).

Sonuç olarak, melatoninin İVDD'ye karşı koruyucu etkiler gösterebileceğı, İVDD'yi durdurabileceğı veya rejenerasyona götürebileceğine dair potansiyel mekanizmalar hakkında bilgilere literatürde rastlanmıştır. Elde edilen verilerin her ne kadar kanıt düzeyi yüksek olmasa bile melatonin, İVDD'de terapötik potansiyeli olan bir ajandır çıkarımında bulunulabilir.

KAYNAKLAR

1. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ: Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 71:2997-3025, 2014
2. Aubin S, Kupers R, Ptito M, Jennum P: Melatonin and cortisol profiles in the absence of light perception. *Behav Brain Res* 317:515-521, 2017
3. Chen F, Jiang G, Liu H, Li Z, Pei Y, Wang H, Pan H, Cui H, Long J, Wang J, Zheng Z: Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop. *Bone Res* 8:10, 2020
4. Chen Z, Zhao C, Liu P, Huang H, Zhang S, Wang X: Anti-apoptosis and autophagy effects of melatonin protect rat chondrocytes against oxidative stress via regulation of AMPK/Foxo3 pathways. *Cartilage* 13:1041S-1053S, 2021
5. Dou X, Ma Y, Luo Q, Song C, Liu M, Liu X, Jia D, Li S, Liu X: Therapeutic potential of melatonin in the intervertebral disc degeneration through inhibiting the ferroptosis of nucleus pulpous cells. *J Cell Mol Med* 27:2340-2353, 2023
6. Feng C, Yang M, Lan M, Liu C, Zhang Y, Huang B, Liu H, Zhou Y: ROS: crucial intermediators in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2017:5601593, 2017
7. Galano A, Tan DX, Reiter RJ: Melatonin as a natural ally against oxidative stress: A physicochemical examination. *J Pineal Res* 51:1-16, 2011
8. He R, Cui M, Lin H, Zhao L, Wang J, Chen S, Shao Z: Melatonin resists oxidative stress-induced apoptosis in nucleus pulposus cells. *Life Sci* 199:122-130, 2018
9. Hu X, Tian X, Yang C, Ling F, Liu H, Zhu X, Pei M, Yang H, Liu T, Xu Y, He F: Melatonin-loaded self-healing hydrogel targets mitochondrial energy metabolism and promotes annulus fibrosus regeneration. *Mater Today Bio* 23:100811, 2023
10. Huang ZN, Wang ZY, Cheng XF, Huang ZZ, Han YL, Cui YZ, Liu B, Tian W: Melatonin alleviates oxidative stress-induced injury to nucleus pulposus-derived mesenchymal stem cells through activating PI3K/Akt pathway. *J Orthop Translat* 43: 66-84, 2023
11. Potes Y, Caballero B: Special issue on "pleiotropic benefits of melatonin: From basic mechanisms to disease". *Int J Mol Sci* 24:5223, 2023
12. Qiu X, Liang T, Wu Z, Zhu Y, Gao W, Gao B, Qiu J, Wang X, Chen T, Deng Z, Li P, Chen Y, Zhou H, Peng Y, Xu C, Su P, Liang A, Huang D: Melatonin reverses tumor necrosis factor-alpha-induced metabolic disturbance of human nucleus pulposus cells via MTNR1B/Gai2/YAP signaling. *Int J Biol Sci* 18: 2202-2219, 2022
13. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L: Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J Pineal Res* 61:253-278, 2016
14. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu XY: Melatonin and the circadian system: Contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril* 102:321-328, 2014
15. Wang D, Peng P, Dudek M, Hu X, Xu X, Shang Q, Wang D, Jia H, Wang H, Gao B, Zheng C, Mao J, Gao C, He X, Cheng P, Wang H, Zheng J, Hoyland JA, Meng QJ, Luo Z, Yang L: Restoring the dampened expression of the core clock molecule BMAL1 protects against compression-induced intervertebral disc degeneration. *Bone Res* 10:20, 2022
16. Wu R, Huang L, Xia Q, Liu Z, Huang Y, Jiang Y, Wang J, Ding H, Zhu C, Song Y, Liu L, Zhang L, Feng G: Injectable mesoporous bioactive glass/sodium alginate hydrogel loaded with melatonin for intervertebral disc regeneration. *Mater Today Bio* 22:100731, 2023
17. Zhang C, Qiu Y, Yuan F: The long non-coding RNA maternally expressed 3-micorRNA-15a-5p axis is modulated by melatonin and prevents nucleus pulposus cell inflammation and apoptosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 133: 603-619, 2023
18. Zhang Y, He F, Chen Z, Su Q, Yan M, Zhang Q, Tan J, Qian L, Han Y: Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation. *Aging (Albany NY)* 11:10499-10512, 2019
19. Zhao Q, Chen S, Wang G, Du Y, Zhang Z, Yu G, Ren C, Zhang Y, Du J: Exogenous melatonin enhances soybean (Glycine max (L.) Merr.) seedling tolerance to saline-alkali stress by regulating antioxidant response and DNA damage repair. *Physiol Plant* 174:e13731, 2022