



Powiązania pomiędzy melatoniną a układem odpornościowym

Interrelationships between melatonin and the immune system

KRYSTYNA SKWARŁO-SOŃTA

Z Zakładu Fizjologii Zwierząt Kręgowych Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

STRESZCZENIE. *Cel:* przegląd aktualnej wiedzy o powiązaniach funkcjonalnych szyszynki z układem odpornościowym, ze zwróceniem uwagi na badania, dotyczące efektów immunomodulacyjnych melatoniny u ludzi. *Poglądy:* Szyszynka jest gruczołem neuroendokrynowym kręgowców, przetwarzającym informacje o warunkach świetlnych otoczenia na biochemiczny sygnał, zrozumiały dla wszystkich komórek organizmu. Sygnałem tym jest melatonina, wydzielana do krwi w rytmie dobowym o wysokich stężeniach w ciemności a niskich podczas dnia. Taki rytm dobowy melatoniny występuje u wszystkich zwierząt, bez względu na ich dobowy wzorzec aktywności ruchowej. Melatonina uczestniczy w regulacji większości procesów, przebiegających rytmicznie oraz podlegających zmianom sezonowym. Jest więc głównym synchronizatorem endogennego zegara a kontroluje takie procesy jak rozród zwierząt rozmnażających się sezonowo, ich procesy odpornościowe, temperaturę ciała oraz sen i czuwanie u ludzi i wiele innych. Będąc bardzo aktywnym zmiataczem wolnych rodników melatonina stanowi istotną ochronę organizmu przed stresem oksydacyjnym, działa też immunomodulacyjne. Funkcję tę może spełniać bezpośrednio, wpływając na komórki odpornościowe, posiadające receptory melatoniny a także za pośrednictwem innych hormonów, których poziom i rytm dobowy są modulowane przez melatoninę. Z kolei sygnały wysyłane przez pobudzony układ odpornościowy wpływają na funkcjonowanie szyszynki, zamykając w ten sposób pętlę regulacyjną, włączającą ten gruczoł do system utrzymującego homeostazę organizmu a złożonego z układów nerwowego, endokrynowego i odpornościowego.

SUMMARY. *Aim:* to summarize the present knowledge on functional connections between the pineal gland and immune system, with a special emphasis on the immunomodulatory effects of melatonin in humans. *Review:* The pineal gland is a vertebrate neuroendocrine organ, transforming external photic signals into a biochemical message, comprehensible to all the cells of the organism. The signal is melatonin, synthesized and released into the bloodstream in a rhythmical manner, with a low level during the day and an increase at night. The same circadian rhythm of melatonin exists in all animals, irrespective of their circadian locomotor activity pattern. Melatonin is involved in the regulation of a majority of processes subject to circadian and seasonal rhythms, including body temperature and sleep in humans, breeding of wild-living animals, seasonal changes in their immune system activity, etc. Being a potent free-radical scavenger, it actively protects organisms against oxidative stress. Melatonin acts also on immune cells – directly, via specific receptors, and indirectly, through modification of the level and circadian rhythms of several other hormones involved in immunomodulation. Activated immune cells, in turn, synthesize and release the soluble message molecules, cytokines, influencing the biosynthesis of melatonin. Therefore, the pineal gland and melatonin are involved in the regulatory circuit composed of the nervous, endocrine and immune systems, responsible for the maintenance of homeostasis within the vertebrate organism.

Słowa kluczowe: szyszynka / melatonina / odporność / immunomodulacja / rytm dobowy / wolne rodniki / homeostaza

Key words: pineal gland / melatonin / immunity / immunomodulation / circadian rhythm / free radicals / homeostasis

SZYSZYŃKA JAKO GRUCZOŁ NEUROENDOKRYNOWY

Zlokalizowana w szczytowej części głowy, szyszynka człowieka od zawsze przyciągała uwagę uczonych: filozofów, przyrodników, kapłanów... Od niepamiętnych też czasów przypisywano jej różne funkcje, prawie zawsze jednak były one związane z różnymi formami kontaktu człowieka (zwierząt) ze środowiskiem zewnętrznym, zwłaszcza, że jako „trzecie oko” lub „oko ciemieniowe” została opisana także u zwierząt, w tym u zmienno-ciepłnych płazów i gadów. Kartezjusz umieścił w niej siedlisko duszy, przedstawił także graficzny obraz drogi, jaką pokonuje światło, wędrując od oka do szyszynki. Wizja kartezjańska okazała się prorocza, bo dziś już nie mamy wątpliwości, że szyszynka, co prawda drogą odmienną od zaproponowanej przez genialnego filozofa, odbiera informacje o warunkach świetlnych, panujących w otaczającym nas świecie i przetwarza je na zrozumiałe dla wszystkich komórek sygnał chemiczny, zawarty w cząsteczkach jej głównego hormonu, melatoniny [1].

Szyszynkę ssaków budują dwa rodzaje komórek: właściwe pinealocyty o strukturze podobnej do komórek nerwowych oraz komórki glejowe, którymi są niedojrzałe astrocyty. Pinealocyty kręgowców zmienno-ciepłnych mają zdolność bezpośredniej fotorecepcji, której pozbawione są te komórki u ssaków [2], zaś u ptaków łączą wrażliwość na światło z funkcją endokrynową, zachowując jednocześnie cały szereg cech anatomiczno-funkcjonalnych, charakterystycznych tylko dla tej gromady kręgowców [3]. Zazwojowe adrenergiczne włókna współczulne obficie unerwiają pinealocyty ssaków, stanowiąc jedyną drogę, za pośrednictwem której dociera do szyszynki informacja świetlna, odebrana przez siatkówkę oka. Wydzielana na ich zakończeniach noradrenalina, wpływając na poziom cAMP w pinealocytach, reguluje tempo biosyntezy melatoniny u wszystkich gromad, mimo, iż mechanizm molekularny tej regulacji jest różny [4].

Biosynteza melatoniny, związku metoksy-indolowego, powstającego z tryptofanu, przebiega w kilku etapach, z których najważniejszym jest przeniesienie grupy acetylowej na serotoninę z udziałem N-acetylotransferazy serotoninowej (NAT), enzymu wykazującego rytm dobowy, o aktywności niskiej w dzień i wysokiej w ciemności [5]. W odróżnieniu od sposobu funkcjonowania innych gruczołów dokrewnych, główny hormon szyszynki, melatonina, nie jest w niej magazynowana, ale od razu uwalniana do bogatej sieci kapilar w obrębie gruczołu, a stamtąd do płynu mózgowo-rdzeniowego IV komory i krążenia obwodowego, w którym wykazuje rytm dobowy stężenia taki sam, jak rytm aktywności NAT w szyszynce. Melatoninę wykryto nie tylko u wszystkich kręgowców (szyszynka jest gruczołem występującym u większości z nich), ale także u bezkręgowców, w drobnoustrojach a nawet w roślinach. Co więcej, zawsze jej podwyższony poziom jest związany z fazą ciemności (nocy), bowiem światło hamuje syntezę melatoniny (nie wykluczone, że także aktywuje proteosomalną degradację NAT [6]. Oznacza to, że melatonina stanowi dla organizmów rodzaj „biochemicznego substratu (lub hormonu) ciemności”, bowiem taki sam rytm dobowy jej poziomu występuje u wszystkich organizmów, bez względu na ich doборы wzorzec aktywności lokomotorycznej (dzienny, nocny lub mieszany). Należy więc pamiętać, że wzrost poziomu melatoniny oznacza dla organizmu rozpoczęcie ciemności, a nie porę snu, który np. u gryzoni laboratoryjnych przypada właśnie w czasie dnia, a nie, jak u człowieka, w nocy [7].

Ponieważ czas trwania podwyższonego poziomu melatoniny w ciągu doby jest ściśle sprzężony z długością nocy (okresu ciemności), może służyć zwierzęciu zarówno jako „zegar” jak i „kalendarz” [8]. Tkanki zwierzęcia, kontaktując się z niskim lub wysokim poziomem melatoniny „odróżniają” dzień od nocy, zaś rozpoznanie kierunku zachodzących zmian (wydłużanie się lub skracanie okresu ciemności) jest cenną wskazówką o obecnej i nadchodzącej porze roku.

Szczególną cechą rytmicznej syntezy melatoniny są jej zmiany związane z wiekiem, co dobrze poznano u ludzi [9]. Rytm dobowy biosyntezy melatoniny u noworodka ludzkiego ustala się w ciągu początkowych kilku (3–5) miesięcy życia i najwyższe wartości osiąga w dzieciństwie. Okres dojrzewania płciowego wiąże się z pierwszym drastycznym spadkiem nocnego poziomu melatoniny a dalsze lata życia człowieka to postępujące obniżanie się tej wartości. Wśród przyczyn tego spadku wymienia się obniżenie liczby receptorów β -adrenergicznych w błonach pinealocytów, zmniejszenie wydajności aparatu biosyntetycznego szyszynki czy wreszcie osłabienie endogennego rytmu dobowego, generowanego w jądrach nadskrzyżowaniowych (SCN) [10]. Skutkiem tego jest zmniejszenie wyrazistości a niekiedy nawet zanik rytmu dobowego poziomu melatoniny w krwi, obserwowany u osób w zaawansowanym wieku. Ta cecha wykazuje z kolei wielkie zróżnicowanie osobnicze, bowiem ilość melatoniny powstającej w szyszynce jest u ludzi zdeterminowana genetycznie. U osób w tym samym wieku nocny wzrost poziomu hormonu w krwi może się różnić nawet kilkakrotnie, a dalszą tego konsekwencją jest fakt, że różne osoby na przestrzeni całego życia wytwarzają więcej lub mniej melatoniny, a jej rytm dobowy może zaniknąć w bardziej lub mniej zaawansowanym wieku [10].

POZASZYSZYNKOWE ŹRÓDŁA MELATONINY

Głównym miejscem biosyntezy melatoniny jest szyszynka, ale związek ten wykryto w wielu jeszcze miejscach organizmu. Należą do nich przede wszystkim siatkówka oka i leżący w oczodole gruczoł Hardera, a także, bardzo intensywnie badana zwłaszcza w ostatnich latach, śluzówka przewodu pokarmowego [11]. Podobnie dużo melatoniny i jej biosyntezę „na miejscu” wykazano w szpiku kostnym [12], a w przeliczeniu na ilość syntetyzującej ją tkanki zawartość

melatoniny w obu narządach jest nieporównywalnie większa niż w szyszynce. Melatonina – zarówno powstająca w przewodzie pokarmowym, jak i w szpiku kostnym – nie wykazuje rytmu dobowego i nie wydaje się związana zewnętrznymi warunkami oświetlenia, a poznanie jej roli biologicznej wymaga dalszych badań. Ponieważ wykazano stymulujący wpływ melatoniny na szpikowe makrofagi [13] oraz komórki NK i monocytu/makrofagi [14], są przypuszczenia, że wywiera ona tutaj lokalny efekt parakrynowy, mogący służyć np. regulacji hematopoezy, zwłaszcza u osobników z upośledzoną sprawnością układu odpornościowego.

Zastosowanie wysoce swoistych przeciwciał pozwoliło zlokalizować melatoninę w wielu, a praktycznie we wszystkich tkankach organizmu. Stanowią one tzw. rozproszony układ neuroendokrynowy, a występująca w nim melatonina działa auto- i parakrynowo, służąc jako sygnał lokalny, koordynujący kontakty międzykomórkowe, może także uczestniczyć w nadzorze onkologicznym i/lub pełnić rolę zmiataacza wolnych rodników, bowiem ta właściwość melatoniny (o której będzie mowa w dalszej części opracowania) ma, jak się wydaje, ogromne znaczenie fizjologiczne [10].

PRZEKAŹNICTWO SYGNAŁU MELATONINOWEGO

W początkowym okresie badań nad melatoniną, które z rosnącą intensywnością trwała od niespełna 50 lat, tj. od momentu wykrycia i zidentyfikowania jej natury chemicznej przez Arona Lernerera [15], receptorów melatoniny poszukiwano wyłącznie w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) [16]. Uważano bowiem, że przeniesiona przez nią informacja środowiskowa zostaje odebrana przez receptory melatoniny zlokalizowane w SCN, strukturach związanych z zegarem biologicznym i tą drogą podporządkowane jej, rytmicznie przebiegające procesy fizjologiczne zostają „dopasowane” do warunków

otoczenia. Jednakże bardziej precyzyjne metody analityczne, wsparte technikami biologii molekularnej [17], pozwoliły na lokalizację receptorów melatoniny w wielu narządach i tkankach obwodowych [18] oraz wykrycie dwóch kategorii tych receptorów. Są to:

- związane z białkami G receptory błonowe [19], sklonowane i scharakteryzowane farmakologicznie w komórkach wielu gromad kręgowców, a także
- receptory jądrowe ROR/RZR, należące do rodziny receptorów sierocych [20].

Niezależnie od wiązania z receptorami błonowymi i postreceptorowej transdukcji sygnału, angażującej cały szereg kolejnych, wewnątrzkomórkowych przekaźników informacji [21], melatonina może pełnić funkcję w komórkach, wykorzystując swój wysoce lipofilowy charakter. Dzięki tej właściwości melatonina może z łatwością pokonywać błony białkowo-lipidowe i docierać do wnętrza komórek i wszystkich ich przedziałów [22]. W cytoplazmie chętnie wiąże się z kalmoduliną [23] pełniącą poniekąd rolę wewnątrzkomórkowego receptora melatoniny, pośredniczącego w jej wpływie na rearanżację cytoszkieletu i gospodarkę wapniową komórki. Zaś po związaniu z receptorami jądrowymi melatonina wykazuje aktywność czynnika transkrypcyjnego, wpływając w ten sposób na regulację wielu funkcji komórki [24].

Procesy wewnątrzkomórkowe są przez melatoninę modyfikowane w jeszcze inny sposób, wynikający z kolei z jej bardzo silnie wyrażonych właściwości antyoksydacyjnych [25]. Wykazuje je nie tylko sama melatonina, ale także produkty jej przekształceń (cykliczna 3-hydroksymelatonina oraz dwie pochodne kynuraminowe), powstające podczas neutralizowania wolnych rodników [26], co sprawia, że jedna cząsteczka melatoniny może inaktywować do sześciu wolnych rodników, we wszystkich przedziałach komórki. Dzięki temu melatonina funkcjonuje jako bardzo aktywny i wszechobecny zmiatacz wolnych rodników, przed którymi chroni ważne makrocząsteczki, obecne we wszystkich organelach komórkowych (kwasy nukleinowe,

lipidy błonowe, białka cytozolu i błon komórkowych). Istnieją poglądy, których głównym propagatorem jest profesor Russel Reiter, że to właśnie aktywność antyoksydacyjna melatoniny sprawia, że jest ona zaangażowana w wiele dobroczynnych działań w organizmie a jej roli nie sposób przecenić [10].

FIZJOLOGICZNE FUNKCJE MELATONINY

Ponieważ melatonina jest nośnikiem informacji o warunkach świetlnych otoczenia, nie jest zaskoczeniem, że jej główna funkcja fizjologiczna polega na synchronizowaniu endogennych rytmów okołodobowych (np. temperatury ciała, wydalania elektrolitów, poziomu wielu hormonów) z warunkami otoczenia. W przypadku człowieka jest to także wyznaczanie pory snu, choć melatonina nie jest bezpośrednim środkiem nasennym – raczej wpływając na mechanizm zegara biologicznego i lekko obniżając temperaturę ciała powoduje „otwarcie bram snu” [27], zaś u zwierząt wiodących nocny tryb życia jest to właśnie informacja o konieczności podjęcia aktywności ruchowej. Wszelkie okoliczności, zaburzające rytm biosyntezy melatoniny sprawiają, że wiele procesów przybiera postać rytmów „wolnobiegnących” [28]. Okolicznościami takimi są np. loty międzykontynentalne, praca zmianowa, pobyt na stacjach polarnych czy łodziach podwodnych a także ociemniałość. Brak wyraźnego rytmu dobowego poziomu melatoniny, nawet w obecności innych, np. socjalnych, czynników synchronizujących, powoduje różnego rodzaju zaburzenia procesów fizjologicznych, z utrudnionym zasypianiem włącznie [29].

Najwcześniej rozpoznaną funkcją, spełnianą przez melatoninę w organizmach kręgowców jest udział w regulacji rozrodu, zwłaszcza u zwierząt dziko żyjących [30]. Istnieje wiele danych eksperymentalnych wskazujących na hamowanie przez melatoninę osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej na każdym jej poziomie [31, 32].

Ta funkcja biologiczna melatoniny pozostaje w bardzo ścisłym związku z już przedstawioną jej najważniejszą rolą, czyli synchronizacją aktywności endogenego zegara biologicznego z zewnętrznymi warunkami świetlnymi. Za taką rolę melatoniny przemawia także fakt występowania jej najwyższych stężeń u młodych ludzi do okresu dojrzewania płciowego, co można interpretować jako hamowanie podjęcia funkcji gonad przez wysoką aktywność biosyntetyczną szyzyny. Dopiero naturalnie następujący spadek stężenia melatoniny pozwala na pełne ujawnienie się aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej i dojrzewanie płciowe [33].

Obok wymienionych funkcji, a także niezależnie od działania w roli zmiatacza wolnych rodników [25], melatonina uczestniczy również, jak się wydaje, w regulacji krążenia [34], funkcjonowania przewodu pokarmowego [11], termoregulacji, ma także udział w modulowaniu procesów obronnych organizmu, włączając w to działanie onkostatyczne [35]. Badania nad rolą melatoniny w kontroli rozwoju nowotworów nie dostarczają wyników jednoznacznych, efekty zależą bowiem od bardzo wielu czynników, zwłaszcza od rodzaju nowotworu [36], dawki i sposobu stosowania melatoniny [37], a największą skuteczność antynowotworową melatoniny wykazano w stosunku do zależnego od hormonów raka sutka [38]. Największy europejski entuzjasta stosowania melatoniny w klinice, prof. Paolo Lissoni, stwierdzał u pacjentów w stanach terminalnych pozytywne skutki jej skojarzenia z radio-, chemio- lub immunoterapią [39, 40]. W tym przypadku, dobroczynny efekt melatoniny można wiązać zarówno z bezpośrednim działaniem onkostatycznym, jak i z jej aktywnością antywołnorodnikową, której zawdzięczamy zmniejszanie toksyczności standardowych leków, stosowanych w onkoterapii [10]. Generalnie, są zwolennicy koncepcji, że melatonina może zarówno chronić przed inicjacją nowotworów (głównie dzięki właściwości zmiatania wolnych rodników), spowalniać

progresję (działanie pro-apoptotyczne i antyproliferacyjne), jak i przerzuty przynajmniej niektórych typów raka. W porównaniu z bardzo licznymi badaniami eksperymentalnymi, liczba prób klinicznych podejmowanych w tym zakresie jest zaskakująco niewielka [10, 38, 39].

Przedstawieniu dowodów na powiązanie melatoniny z funkcjonowaniem układu odpornościowego poświęcona będzie dalsza część tego artykułu. Zainteresowanych czytelników możemy także odesłać do kilku prac przeglądowych, które na ten temat ukazały się w ostatnich latach [22, 41, 42, 43, 44], każda z nich bowiem eksponuje inne aspekty tego zagadnienia.

RECEPTORY MELATONINY I TRANSDUKCJA SYGNAŁU W UKŁADZIE ODPORNOŚCIOWYM

Kiedy zaczęto poszukiwać miejsc wiążących melatoninę w tkankach obwodowych, śledziona gryzoni laboratoryjnych i ptaków była jednym z pierwszych narządów, w których je znaleziono [45, 46]. Błonowe miejsca wiążące melatoninę spełniały wszystkie kryteria receptorów o dużym powinowactwie, a więc takich, które ulegają wysyceniu przy fizjologicznych stężeniach hormonu. Później znaleziono je także w pierwotnych narządach limfoidalnych (grasica oraz występująca jedynie u ptaków bursa Fabrycjusza) [47, 48], w szpiku kostnym a także w komórkach krwi obwodowej człowieka [49, 50] i wielu kręgowców. Ostatnie lata przyniosły także informacje o obecności receptorów jądrowych melatoniny w komórkach odpornościowych [20] i różnych liniach, wyprowadzonych z komórek limfoidalnych [35]. W hodowlach *in vitro* melatonina przeważnie hamuje proliferację komórek stymulowanych mitogenem (zazwyczaj są badane limfocyty T lub linie komórkowe) [51, 52], choć w komórkach niestymulowanych melatonina pobudza proliferację lub nie wywiera wpływu [53, 54, 55].

Transdukcja sygnału melatoninowego w komórkach odpornościowych jest również przedmiotem licznych badań. Podobnie jak w wielu innych układach *in vitro*, najczęściej obserwowanym efektem wewnątrzkomórkowym, wywoływanym po związaniu melatoniny z receptorem błonowym jest obniżanie poziomu cyklicznego adenylo-3',5'-cAMP, uprzednio podwyższonego za pomocą takich aktywatorów cyklazy adenylationowej, jak forskolina, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) czy mitogen (np. fitohemaglutynina, PHA) [55, 56, 57]. Różnorodność obserwowanych efektów oznacza, że zarówno klasy występujących tu receptorów melatoniny [19, 44] jak i uruchamiane pod jej wpływem ścieżki wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału [21, 58] są wielorakie i zależą od całego szeregu dodatkowych czynników.

ROZWÓJ UKŁADU ODPORNOSCIOWEGO ZALEŻY OD OBECNOŚCI SZYSZYNKI

Pierwszą wskazówką, świadczącą o tym, że melatonina może modulować funkcje obronne było wykazanie, że pinealektomia gryzoni laboratoryjnych (chirurgiczna, farmakologiczna przy użyciu blokerów β -adrenergicznych lub funkcjonalna, polegająca na hodowaniu zwierząt przez kilka pokoleń w warunkach ciągłego światła) powoduje atrofię grasicy, upośledzenie odporności i inne symptomy choroby wyniszczeniowej, które można było cofnąć wieczornymi zastrzykami melatoniny [59, 60].

Podobnych wskazówek dostarczyły późniejsze doświadczenia, przeprowadzone na embriionach kurzych [61], których pinealektomia chirurgiczna, wykonana w bardzo wczesnych etapach rozwoju powodowała znaczne upośledzenie funkcjonowania bursy Fabrycjusza (odpowiedzialnej za dojrzewanie limfocytów B) i śledziony. Defektowi temu towarzyszyły zaburzenia w poziomie amin biogennych w o.u.n., sugerujące, iż pinealektomia może wywierać wpływ na roz-

wój układu odpornościowego bezpośrednio, ale także (lub) za pośrednictwem zmian, wywołanych w o.u.n. Neonatalna pinealektomia kurcząt zaburza rytm dobowy niektórych wskaźników odpornościowych, pozostając bez wpływu na ich poziom [62, 63]. Kilka lat później wykazano, że embrionalna burspektomia kurcząt nie tylko upośledza odporność wyklutych piskląt, ale także prowadzi do zmniejszenia u nich wyrazistości rytmu dobowego poziomu melatoniny, co można zlikwidować zastrzykiem niewielkich dawek bursyny, tripeptydowego hormonu, syntetyzowanego w bursie Fabrycjusza [64]. Przedstawione dane eksperymentalne bardzo wyraźnie wykazują występowanie, przynajmniej u ptaków, dwukierunkowych powiązań funkcjonalnych pomiędzy szyszynką i układem odpornościowym, od których zależy prawidłowy rozwój obydwu składowych systemu, utrzymującego homeostazę organizmu. Przy obecnych możliwościach technicznych wykonanie podobnych doświadczeń na embriionach ssaków jest bardzo trudne, jeśli nie wręcz niemożliwe.

Ostatnie lata przyniosły informacje o równoległym przebiegu rytmu dobowego melatoniny i dwóch głównych hormonów grasicy: tymuliny i tymozyny $\alpha 1$, zarówno u ludzi jak i u szczurów [65]. Pinealektomia szczurów powoduje spadek zawartości obu hormonów w grasicy i we krwi, a podawanie melatoniny zwiększa te wskaźniki i stymuluje ekspresję genu protymozyny α . Co więcej, melatonina zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* zapobiega zmianom apoptotycznym, zachodzącym w grasicy wraz z wiekiem lub pod wpływem podawania glukokortykoidów (model reakcji stresowej [66]). Podobne efekty melatoniny, przeciwdziałające wpływowi ostrego stresu lub podawania kortykosteronu na grasicę były już wcześniej opisywane [67], ale nie badano ich na poziomie komórkowym i molekularnym. Ponadto, skoro rytm dobowy melatoniny wraz z wiekiem traci swoją wyrazistość, można go uznać za jeden z powodów atrofi grasicy, należącej do symptomów starzenia się układu odpornościowego [68].

DWUKIERUNKOWE ODDZIAŁYWANIA MIĘDZY MELATONINĄ A POBUDZONYM UKŁADEM ODPORNOŚCIOWYM

Jednym z pierwszych dowodów na to, że melatonina moduluje rozwijającą się reakcję odpornościową było wykazanie, że podawanie jej myszom immunizowanym niepatogennym antygenem grasiczo-zależnym podwyższa liczbę śledzionowych komórek produkujących przeciwciała, a efekt ten można cofnąć przez podanie zwierzętom naltreksonu, antagona receptorów opioidowych [60, 67, 69]. Te wyniki, a także obserwacje, że podawanie myszom melatoniny znosi immunosupresyjne skutki stresu, doprowadziły najpierw grupę Maestroniego a potem i innych badaczy do wniosku, że melatonina wywiera swoje działanie immunostymulujące i przeciwstresowe za pośrednictwem endogennych opioidów, które pod jej wpływem powstają w aktywowanych komórkach odpornościowych. Późniejsze doniesienia, także i te, które powstały przy użyciu metod biologii molekularnej [70, 71] potwierdziły zarówno ekspresję genów, kodujących endogenne opioidy (β -endorfinę, enkefalinę), jak i powstawanie immunoreaktywnych produktów ich ekspresji w tych komórkach pod wpływem melatoniny.

Analizując oddziaływania między melatoniną a układem odpornościowym na gruncie bardziej ogólnych relacji neuro-endokryno-immunologicznych, można uznać, że powstające pod jej wpływem w komórkach odpornościowych endogenne opioidy (tzw. MIO, czyli *melatonin-induced immuno opioids*) [72] należą do kategorii cytokin, czyli nośników informacji powstających i przekazywanych w obrębie i pomiędzy tymi układami [73]. Są liczne doniesienia wskazujące, że melatonina moduluje czynność układu odpornościowego, wpływając także na syntezę i wydzielanie wielu klasycznych cytokin, takich jak czynnik martwicy guza (TNF α), interferon (IFN γ), interleukiny (IL)-1, IL-2, IL-12 [24, 42, 74, 75, 76, 77, 78].

Aktywacja układu odpornościowego nie pozostaje niezauważona przez szyszynkę, co znajduje wyraz w zmianie dobowego profilu syntezy melatoniny. Oddziaływania bezpośrednie cytokin na szyszynkę są możliwe dlatego, że mimo iż jest ona częścią mózgu, należy do tzw. narządów okołokomorowych, w których nie funkcjonuje bariera krew-mózg [79]. Co prawda dotychczas nie wykazano ekspresji receptorów cytokin na pinealocytach, ale można spodziewać się ich obecności na podstawie wyników badań *in vivo*, w których wykorzystywano ligandy tych receptorów (IFN γ – [80], IL-1 – [81]), a obserwowano wpływ na syntezę melatoniny. Wykazano także konstytutywną ekspresję IL-1 β w szyszynce szczura, skorelowaną negatywnie z rytmem dobowym poziomu melatoniny [82, 83]. Obwodowa reakcja zapalna stymuluje ekspresję tej cytokiny, hamując jednocześnie inne, które działają przeciwstawnie (agon receptora IL-1, IL-10, IL-13), co sugeruje bezpośrednie oddziaływania z pinealocytami [84]. Nie można jednak wykluczyć, że zakres powiązań regulacyjnych jest jeszcze bardziej skomplikowany, wykazano bowiem, iż niektóre z cytokin wywierają swój wpływ za pośrednictwem komórek glejowych, obecnych w szyszynce [85].

Różnorodność efektów, wywoływanych przez melatoninę w układzie odpornościowym ssaków (człowieka) skłoniła Lissoniego [42] do ich analizy w kontekście wpływu na sieć cytokinową, towarzyszącą pobudzeniu układu odpornościowego. Ponieważ działanie cytokin w układzie neuroendokrynowym, łącznie z o.u.n. również nie budzi już wątpliwości [73], trudno jest wyodrębnić skutki działania samej melatoniny. Badania, prowadzone z użyciem komórek i narządów, pochodzących od gryzoni laboratoryjnych, a także na liniach komórkowych, dostarczają wyników znacznie bardziej jednoznacznych, niż takie same eksperymenty, przeniesione na komórki krwi obwodowej człowieka. Najwyraźniej pełnią tu rolę także i inne czynniki, dotychczas słabo poznane. Lissoni podejmuje jednak pewne uogólnienia, zgodnie

z którymi efektem działania melatoniny w układzie odpornościowym człowieka jest stymulacja funkcji limfocytów Th-1, a więc odporności komórkowej, łącznie z odpornością przeciwnowotworową [42]. Z drugiej strony – bezpośrednio powiązanie regulacyjne między melatoniną a $TNF\alpha$, polegające na stymulującym wpływie TNF na uwalnianie melatoniny, która z kolei hamuje wydzielanie tej cytokiny może być odpowiedzialne za antykachektyczne efekty melatoniny, obserwowane u pacjentów w końcowym stadium choroby nowotworowej [39, 40].

WPLYW MELATONINY NA INNE HORMONY POŚREDNIO MODYFIKUJE CZYNNOŚĆ UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

W odróżnieniu od innych gruczołów dokrewnych, czynność szyszynki, a zwłaszcza biosynteza melatoniny, nie są w istotny sposób modyfikowane przez hormony innych gruczołów dokrewnych lub komórek. Natomiast melatonina, jako główne ogniwo synchronizujące pracę endogenego zegara biologicznego ma znaczne możliwości wpływania na poziom i rytm dobowy wielu hormonów, które z kolei mają swoje receptory w układzie odpornościowym.

Jedną z najwcześniejszych poznanych osi regulacyjnych, pozostających w ścisłym związku z czynnością szyszynki jest oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowa [31, 32]. Wiadomo, że melatonina powoduje obniżenie poziomu estrogenów, wpływając jednocześnie stymulująco na progesteron. Obydwa te hormony, podobnie zresztą jak i androgeny, nie pozostają bez związku z aktywnością układu odpornościowego, który ma zdecydowanie niższą sprawność u samców niż u samic [86].

Jednym z ważniejszych narządów docelowych dla melatoniny jest część guzowata przysadki, a w związku z tym – synteza i wydzielanie prolaktyny pozostaje w ścisłym związku z funkcją szyszynki [87, 88]. Z kolei prolaktyna, wraz z hormonem wzrostu należy

do ważniejszych składowych osi regulacyjnych, łączących układ odpornościowy z nerwowym i hormonalnym [89]. Jeśli do tego dołączyć powszechnie uznawane antytarczycowe działanie melatoniny [90], jej właściwości przeciwstresowe [67] i wpływ na produkcję endogennych opioidów [72] – pojawi się kolejny aspekt pleiotropowych możliwości regulacyjnych tej wszędobylskiej cząsteczki. Większość z wymienionych przykładowo hormonalnych osi regulacyjnych ma swoje receptory w układzie odpornościowym, wiele z nich powstaje w aktywowanych jego komórkach w toku toczącej się reakcji odpornościowej [91, 92]. Wszystko to sprawia, że zarówno bezpośrednie oddziaływania melatoniny z układem odpornościowym, jak i praktycznie nieograniczone powiązania z całym układem neuro-endokrynowym [93] na długo jeszcze pozostaną w sferze zainteresowań badaczy, którzy będą odkrywać nowe aspekty tej fascynującej historii.

PIŚMIENNICTWO

1. Karasek M. Szyszynka i melatonina. Warszawa–Łódź: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1997.
2. Collin JP, Voisin P, Falcon J, Faure JP, Brisson P, Defaye JR. Pineal transducers in the course of evolution: Molecular organization, rhythmic metabolic activity and role. *Arch Histol Cytol* 1989; 52 (supl): 441–9.
3. Cassone WM, Natesan AK. Time and time again: the phylogeny of melatonin as a transducer of biological time. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 489–97.
4. Zatz M, Mullen DA, Moskal JR. Photoendocrine transduction in cultured chick pineal cells: effects of light, dark, and potassium on the melatonin rhythm. *Brain Res* 1988; 438: 199–215.
5. Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974; 184: 1341–8.
6. Gastel JA, Roseboom OH, Rinaldi PA, Weller JL, Klein DC. Melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. *Science* 1998; 279: 1358–60.
7. Reiter RJ. The pineal gland and its indole products: basic aspects and clinical applications. W:

- Cohen MP, Foley PP, red. The brain as an endocrine organ. Vienna: Springer; 1989: 96–149.
8. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654–64.
 9. Karasek M, Reiter RJ. Melatonin and aging. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 14–6.
 10. Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 273–85.
 11. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: a Cinderella story of melatonin research. W: Haldar C, Singaravel M, Maitra SK, red. *Treatise on Pineal Gland and Melatonin*. Enfield (NH) USA, Plymouth UK: Science Publishers Inc; 2002: 145–56.
 12. Conti A, Conconi S, Hertens S, Skwarło-Sońta K, Markowska M, Maestroni GJM. Evidence for melatonin synthesis in mice and human bone marrow. *J Pineal Res* 2000; 28: 193–202.
 13. Maestroni GJM, Zammaretti F, Pedrinis E. Hematopoietic effect of melatonin: involvement of type 1 κ -opioid receptor on bone marrow macrophages and interleukin-1. *J Pineal Res* 1999; 27: 145–53.
 14. Currier NL, Sun LZY, Miller SC. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cell mediating non-specific immunity. *J Neuroimmunol* 2000; 104: 101–8.
 15. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal gland. *J Biol Chem* 1960; 235: 1992–7.
 16. Stankov B, Reiter R. Minireview. Melatonin receptors: current status, facts, and hypotheses. *Life Sci* 1990; 46: 971–82.
 17. Kokkola T, Laitinen JT. Melatonin receptor genes. *Ann Med* 1998; 30: 88–94.
 18. Dubocovich ML. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 50–6.
 19. Dubocovich ML, Masana MI, Benloucif S. Molecular pharmacology and melatonin receptor subtypes. *Adv Exp Med Biol* 1999; 460: 181–90.
 20. Raffi-El-Idrissi M, Calvo JR, Harmouch A, Garcia-Maurino A, Guerrero JM. Specific binding melatonin by purified cell nuclei from spleen and thymus of the rat. *J Neuroimmunol* 1998; 86: 190–7.
 21. Vanecek J. Cellular mechanism of melatonin action. *Physiol Rev* 1998; 78: 687–721.
 22. Reiter RJ, Calvo RJ, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 376–86.
 23. Benitez-King G, Anton-Tay F. Role of melatonin in cytoskeletal remodeling is mediated by calmodulin and protein kinase C. W: Reiter RJ, Pang SF, Tang PL, red. *Melatonin: a universal photoperiodic signal with diverse action*. Karger: Basel; 1996: 154–9.
 24. Gracia-Maurino S, Pozo D, Calvo JR, Guerrero JM. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J Pineal Res* 2000; 29: 120–37.
 25. Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 3–8.
 26. Hardeland R, Poeggeler B. Chemistry and biology of melatonin oxidation. W: Haldar C, Singaravel M, Maitra SK, red. *Treatise on Pineal Gland and Melatonin*. Enfield (NH) USA, Plymouth, UK: Science Publishers Inc; 2002: 407–22.
 27. Kennaway DJ, Wright H. Melatonin and circadian rhythms. *Curr Topics Med Chem* 2002; 2: 199–209.
 28. Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk SP, Furio AM. Melatonin in sleep disorders and jet-lag. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 9–13.
 29. Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockely SW, Deacon S. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work and blindness. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 604–17.
 30. Goldman BD, Darrow JM. The pineal gland and mammalian photoperiodism. *Progr Neuroendocrinol* 1983; 37: 386–96.
 31. Pitorsky B, Kirsch K, Vivien-Roels B, Georg-Bentz I, Canguilhem B, Pevet P. The photoperiodic response in Syrian hamsters depends upon melatonin-driven circadian rhythm of sensitivity to melatonin. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 889–95.
 32. Misztal T, Romanowicz K, Barcikowski B. Effect of melatonin on daily LH secretion in intact and ovariectomized ewes during the breeding season. *Animal Reprod Sci* 2002; 69: 187–98.
 33. Karasek M. Melatonin in humans: Where we are 40 years after its discovery. *Neuroendocrinol Lett* 1999; 20: 179–88.
 34. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 79–83.

35. Pawlikowski M, Winczyk K, Karasek M. Oncostatic action of melatonin: fact and question marks. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 24–9.
36. Bartsch C, Bartsch H, Karsek M. Melatonin in clinical oncology. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 30–8.
37. Anisimov VN, Alimova IN, Baturin DA, Popovich IG, Zabezhinski MA, Rosenfeld SV, Manton KG, Semenchenko AV, Yashin AI. Dose-dependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice. *Exp Gerontol* 2003; 38: 449–61.
38. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin and mammary pathological growth. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 133–70.
39. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Cancer Care* 2002; 10: 110–6.
40. Lissoni P, Barni S, Crispino S, Tancini G, Frascini F. Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 789–95.
41. Maestroni GJM. The photoperiodic transducer melatonin and the immune-hematopoietic system. *J Photochem Photobiol* 1998; 43: 186–92.
42. Lissoni P. The pineal gland as a central regulator of cytokine network. *Neuroendocrinol Lett* 1999; 20: 343–9.
43. Skwarło-Soñta K. Melatonin in immunity: comparative aspects. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 61–6.
44. Skwarło-Soñta K, Majewski P, Markowska M, Oblap R, Olszańska B. Bidirectional communication between the pineal gland and the immune system. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 342–9.
45. Niels LP. High-affinity binding sites for melatonin in hamster spleen. *Med Sci Res* 1989; 17: 179–80.
46. Yu ZH, Yuan H, Lu Y, Pang SF. [¹²⁵I]Iodomelatonin binding sites in spleen of birds and mammals. *Neurosci Lett* 1991; 125: 175–8.
47. Liu ZM, Pang SF. [¹²⁵I]-Labeled iodomelatonin binding sites in the duck bursa of Fabricius: Binding characteristics and diurnal variation. *Neurosci Lett* 1992; 146: 163–6.
48. Lopez-Gonzalez MA, Martin-Cacao A, Calvo JR, Reiter RJ, Osuna C, Guerrero JM. Specific binding of 2-[¹²⁵I]melatonin by partially purified membranes of rat thymus. *J Neuroimmunol* 1993; 45: 121–6.
49. Guerrero JM, Calvo JR, Osuna C, Lopez-Gonzalez MA. Binding of melatonin by lymphoid cells in humans and rodents. *Adv Pineal Res* 1994; 7: 109–17.
50. Barjavel MJ, Mamdouh Z, Raghbate N, Bakouche O. Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J Immunol* 1998; 160: 1191–7.
51. Jones MP, Melan MA, Witt-Enderby PA. Melatonin decreases cell proliferation and transformation in a melatonin receptor-dependent manner. *Cancer Lett* 2000; 151: 133–6.
52. Markowska M, Waloch M, Skwarło-Soñta K. Melatonin inhibits PHA-stimulated chicken lymphocyte proliferation in vitro. *J Pineal Res* 2001; 30: 220–6.
53. Drazen DL, Bilu D, Bilbo SD, Nelson RJ. Melatonin enhancement of splenocyte proliferation is attenuated by luzindole, a melatonin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1476–82.
54. Kuhlwein E, Irwin M. Melatonin modulation of lymphocyte proliferation and Th1/Th2 cytokine expression. *J Neuroimmunol* 2001; 117: 51–7.
55. Markowska M, Mrozkowiak A, Skwarło-Soñta K. Influence of melatonin on chicken lymphocytes in vitro: involvement of membrane receptors. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 67–72.
56. Lopez-Gonzalez MA, Calvo JR, Osuna C, Guerrero JM. Interaction of melatonin with human lymphocytes: evidence for binding sites coupled to potentiation of cyclic AMP stimulated by vasoactive intestinal peptide and activation of cyclic GMP. *J Pineal Res* 1992; 12: 97–104.
57. Shiu SY, Li L, Xu JN, Pang CS, Wong JT, Pang SF. Melatonin-induced inhibition of proliferation and G1/S cell cycle transition delay of human choriocarcinoma JAr cells: possible involvement of MT2 (MEL1B) receptor. *J Pineal Res* 1999; 27: 183–92.
58. Barrett P, Morris M, Choi WS, Ross A, Morgan RJ. Melatonin receptors and signal transduction mechanisms. *Biol Signals Recept* 1999; 8: 6–14.
59. Maestroni GJM, Pierpaoli W. Pharmacologic control of the hormonally mediated immune response. W: Ader R, red. *Psychoneuroimmunology*. NY: Academic Press; 1981: 405–25.
60. Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the

- antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone. *J Neuroimmunol* 1986; 13: 19–30.
61. Janković BD, Knezević Z, Koji L, Nikoli V. Pineal gland and immune system. Immune function in the chick embryo pinealectomized AT 86 hours of incubation. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 719: 398–409.
 62. Rosołowska-Huszcz D, Thaela MJ, Jagura M, Stępień D, Skwarło-Sońta K. Pineal influence on the diurnal rhythm nonspecific immunity indices in chickens. *J Pineal Res* 1991; 10: 190–5.
 63. Skwarło-Sońta K, Thaela MJ, Midura M, Lech B, Głuchowska B, Drela N, Kozłowska E, Kowalczyk R. Exogenous melatonin modifies the circadian rhythm but does not increase the level of some immune parameters in the chicken. *J Pineal Res* 1992; 12: 27–34.
 64. Yubicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bayle JD, Bastide M. A role for bursa fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. *J Pineal Res* 1996; 21: 35–43.
 65. Molinero F, Soutto M, Benot S, Hmadcha A, Guerrero JM. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin $\alpha 1$ and thymulin concentrations: observations in rats and humans. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 180–8.
 66. Sainz RM, Mayo JC, 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; 19: 178–88.
 67. Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. III: Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiate mechanism. *Immunology* 1988; 63: 465–9.
 68. Skwarło-Sońta K, Karasek M. Układ odpornościowy, starzenie się a melatonina. *Aktualności Neurologiczne* 2003; 3: 215–20.
 69. Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. II: Melatonin enhances the antibody response via an opiate mechanism. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 384–91.
 70. Wajs E, Gupta D. Pineal gland participates in the regulation of POMC gene expression in the immune system of the rat. *Neuroendocrinol Lett* 1995; 17: 63–70.
 71. Dziwiński T, Dudziak M, Skwarło-Sońta K. Effect of melatonin on endogenous opioid gene expression in chicken immune system. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6: 450.
 72. Maestroni GJM, Conti A, Covacci V. Melatonin-induced immuno-opioids: fundamentals and clinical perspectives. *Adv Pineal Res* 1994; 7: 73–81.
 73. Besedovsky H, del Rey A. Immune-neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64–102.
 74. Del Gobbo V, Libri V, Villani N, Calio R, Nistico G. Pinealectomy inhibits interleukin-2 production and natural killer activity in mice. *Int J Immunopharmacol* 1989; 11: 567–73.
 75. Colombo LL, Chen GJ, Lopez MC, Watson RR. Melatonin induced increase in gamma-interferon production by murine splenocytes. *Immunol Lett* 1992; 33: 123–6.
 76. Di Stefano A, Paulesu L. Inhibitory effect of melatonin production on IFN gamma and TNF alfa in peripheral blood mononuclear cells of some blood donors. *J Pineal Res* 1994; 17: 164–9.
 77. Muscetola M, Tanganelli C, Grasso G. Melatonin modulation of interferon production by human peripheral blood mononuclear cells. *Adv Pineal Res* 1994; 7: 269–82.
 78. Liu F, Ng TB, Fung MC. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. *J Neural Trans* 2001; 108: 397–405.
 79. Licino J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest* 1997; 100: 2941–7.
 80. Withyachumnarnkul B, Reiter R, Lerchl A, Nonaka KD, Stokkan KA. Evidence that interferon γ alters pineal metabolism both indirectly via sympathetic nerves and directly on the pinealocytes. *Int J Biochem* 1991; 23: 1397–401.
 81. Mucha S, Żylińska K, Żerek-Mełeń G, Świętosławski J, Stępień H. Effect of interleukin-1 on in vivo melatonin secretion by the pineal gland in rats. *Adv Pineal Res* 1994; 7: 177–81.
 82. Tsai SY, McNulty JA. Microglia in the pineal gland of the neonatal rat: characterization and effects on pinealocyte neurite length and serotonin content. *Glia* 1997; 20: 243–53.
 83. Tsai SY, McNulty JA. Interleukin-1 β expression in the pineal gland of the rats. *J Pineal Res* 1999; 27: 42–48.
 84. Wong ML, Bongiorno PB, Rettori V, McCann SM, Licino J. Interleukin [IL] 1 β , IL-1 receptor

- agonist, IL-10, and IL-13 gene expression in the central nervous system and anterior pituitary during systemic inflammation: pathophysiological implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 227–32.
85. Tsai SY, O'Brien TE, McNulty JA. Microglia play a role in mediating the effects of cytokines on the structure and function of the rat pineal gland. *Cell Tissue Res* 2001; 303: 431–3.
86. Schuur AHWM, Verheul HAM. Effect of gender and sex steroids on the immune response. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 157–72.
87. Morgan PJ. The pars tuberalis: the missing link in the photoperiodic regulation of prolactin secretion? *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 287–95.
88. Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, Helliwell R. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 1994; 24: 101–46.
89. Berczi I. The role of the growth hormone and lactogenic hormone family in immune function. *Neuroimmunomodulation* 1994; 1: 201–16.
90. Lewiński A, Karbownik M. Melatonin and the thyroid gland. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (supl 1): 73–8.
91. Fabris N. Neuroendocrine regulation of immunity. *Adv Pineal Res* 1994; 7: 41–56.
92. Berczi I. Neuroimmune biology – an introduction. W: Berczi I, Górczynski RM, red. *Neuro-immune Biology*. Vol. 1. Amsterdam, Londyn, NY, Oxford, Paris, Shannon, Tokio; Elsevier; 2001: 3–45.
93. Skwarło-Sońta K. Powiązania funkcjonalne między układem odpornościowym a nerwowym i hormonalnym. W: Sotowska-Brochocka J, red. *Fizjologia zwierząt. Zagadnienia wybrane*. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego; 2001: 167–90.

*Adres: Prof. Krystyna Skwarło-Sońta, Zakład Fizjologii Zwierząt Kregowych
Wydziału Biologii Uniwersytetu Warszawskiego,
ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, e-mail: kss@biol.uw.edu.pl*