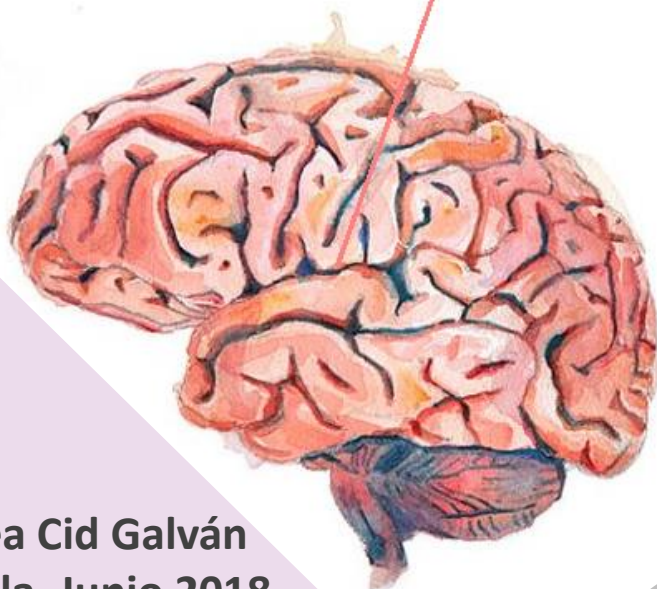
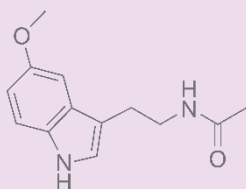


DIANAS TERAPÉUTICAS DE **MELATONINA:** PROPIEDADES Y BENEFICIOS



Nerea Cid Galván
Sevilla, Junio 2018





Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacología.

Grado en Farmacia

DIANAS TERAPÉUTICAS DE MELATONINA: PROPIEDADES Y BENEFICIOS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Presentado por Nerea Cid Galván

Trabajo de carácter bibliográfico, tutorizado por M^a Dolores Herrera González

Nerea Cid

Sevilla, Junio 2018

Resumen

La melatonina (N-Acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona indólica derivada del triptófano, cuya producción ocurre principalmente en la glándula pineal. Está implicada en una gran cantidad de procesos biológicos pero su función central es la regulación de los ciclos vigilia-sueño a través del ritmo circadiano, es decir, es nuestro reloj biológico. Tradicionalmente viene siendo comercializada para ser utilizada en el tratamiento del insomnio y diferentes trastornos del sueño. Actualmente, este pensamiento está prácticamente obsoleto en el mundo científico ya que se han descubierto numerosas propiedades de esta indolamina, como por ejemplo su gran capacidad para combatir el estrés oxidativo o para activar el sistema inmune, así como su carácter antiinflamatorio. El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es demostrar que existen numerosas investigaciones científicas que demuestran que la melatonina puede ser útil en el tratamiento de patologías diferentes a las relacionadas con los trastornos del sueño, como son diferentes tipos de cáncer (sola o en combinación con otros fármacos antineoplásicos) a través de mecanismos dependientes e independientes de los receptores melatoninérgicos; mediante la disminución de marcadores importantes en el Alzheimer, combatiendo el estrés oxidativo de diferentes neurotoxinas del Parkinson, en la epilepsia reduciendo las convulsiones, en la prevención y tratamiento del autismo e incluso en enfermedades dentales, ya que la melatonina presenta un papel protector en las mismas. Son muchos los estudios y las instituciones que han evaluado la eficacia y seguridad de esta indolamina. Los efectos adversos de la misma son escasos y en su caso, muy leves y los efectos tóxicos son nulos o no conocidos. De esta manera, se pretende dar a conocer al mundo los nuevos usos de la melatonina, hormona que ya no solo nos hará dormir, si no que nos ayudará a vivir más y mejor.

Palabras clave: melatonina, antioxidante, neuroprotección, trastornos del sueño, cáncer, enfermedades neurodegenerativas.

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN	5
1.1 Melatonina pineal	5
1.2 Melatonina extrapineal	8
1.3 Melatonina exógena	9
1.4 Metabolismo de la melatonina	10
1.5 Receptores de melatonina	11
2.-OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	12
3.-METODOLOGÍA	13
4.-NUEVOS USOS DE LA MELATONINA	14
4.1 Melatonina y cáncer.....	14
4.1.1 Melatonina y cáncer de mama.....	16
4.1.2 Melatonina y cáncer de ovario.....	18
4.1.3 Melatonina y cáncer de próstata.....	21
4.1.4 Melatonina y cáncer de páncreas.....	22
4.2 Melatonina e infancia.....	23
4.3 Melatonina y enfermedades neurodegenerativas.....	24
4.3.1 Melatonina y Alzheimer.....	24
4.3.2 Melatonina y Parkinson.....	25
4.3.3 Melatonina y autismo.....	26
4.3.4 Melatonina y epilepsia.....	28
4.4 Melatonina y reproducción.....	28
4.5 Melatonina y enfermedades dentales.....	29

4.6 Derivados de la Melatonina.....	30
5.-CONCLUSIÓN	31
6.-BIBLIOGRAFÍA	32

1.-INTRODUCCIÓN

La melatonina (MLT), N-Acetil-5-metoxitriptamina, es una hormona indólica derivada del triptófano sintetizada principalmente en la glándula pineal (epífnis), aunque también es secretada por otros órganos y tejidos como el tracto gastrointestinal, el ojo, la medula ósea o la piel, entre otros. (Cebrián y cols, 2014)

La epífnis es una glándula situada en el centro del cerebro, sobre el techo del tercer ventrículo cerebral. Hasta la primera mitad del siglo XX, la glándula pineal era considerada un apéndice epitalámico del cerebro de los vertebrados que contada con enigmáticas funciones. En 1958 el dermatólogo Aaron B Lerner identificó la MLT al extraer una sustancia de la glándula pineal bovina basándose en los estudios realizados por McCord y Allen en 1917. (Chowdhury y cols, 2008). En un primer momento, la MLT fue relacionada con el aclaramiento de la piel de las ranas, pero poco después se conoció su implicación en el ritmo circadiano. (Lobato Poncela, 2015).

Actualmente, son múltiples las funciones que se han asociado a la MLT. Recientemente, se ha visto que dichas funciones no solo son importantes en vertebrados, sino que esta hormona también posee importantes implicaciones en plantas. La MLT fue descubierta en plantas a finales del siglo XIX, pero no fue hasta 2009 cuando los estudios relacionados con la MLT vegetal empezaron a reunir mayor importancia. Aunque no se conoce con certeza, se cree que la MLT se produce principalmente en los cloroplastos de las plantas. Se ha demostrado que esta indolamina está implicada de manera importante en la regulación de la germinación, el crecimiento y la reproducción de las semillas entre otros procesos. Sin embargo, la principal función de esta molécula en el reino vegetal es la protección contra esteroides bióticos y abióticos. (Martínez y cols, 2018)

1.1 Melatonina pineal

La síntesis de MLT en la glándula pineal está controlada por el núcleo supraquiasmático, que está sincronizado con el ciclo luz/oscuridad a través del tracto retinohipotalámico. Durante la noche, el núcleo supraquiasmático envía señales neurales a través de una vía multisináptica simpática, la vía retino-hipotalámico-pineal. Esta vía consta de los núcleos paraventriculares hipotalámicos, las células intermediolaterales y el ganglio cervical superior, que se proyecta sobre la glándula pineal e induce en ella la liberación nocturna de noradrenalina. La unión de la noradrenalina a sus receptores específicos situados

en las membranas de los pinealocitos (las células de la glándula pineal que segregan la MLT) promueve la activación de la síntesis de MLT, la cual transcurre en cuatro reacciones tras las cuales mediante un gradiente de concentración alcanza los diferentes compartimentos del organismo. (TPH: triptófano hidroxilasa; AADD: descarboxilasa de aminoácidos aromáticos; AA-NAT: arilalquilamina N-acetiltransferasa; HIOMT: hidroxindol-O-metiltransferasa) (Figura 1)

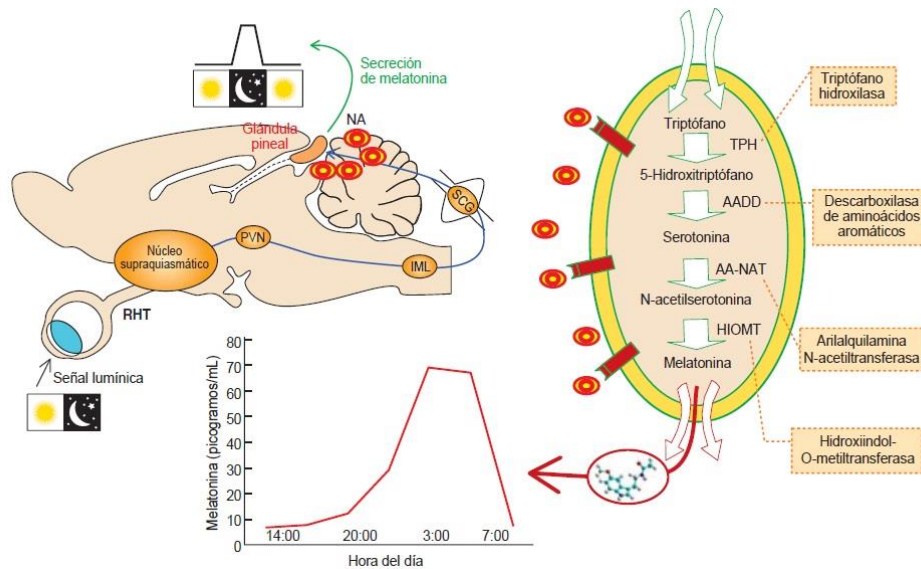


Figura 1. Actividad de la glándula pineal en función de la captación del estímulo lumínico por parte de la retina. (Guerrero y cols., 2007)

La MLT es comúnmente conocida como la hormona de la oscuridad, ya que su producción por la glándula pineal está controlada por el denominado “reloj biológico” del organismo, el cual es influenciado por el cambio entre la noche y el día. En el momento en el que la luz ambiental empieza a disminuir, la síntesis de MLT comienza a aumentar. Las estadísticas describen que alrededor de las 10 pm se crea un primer impulso de liberación de esta hormona (Saavedra y cols, 2013), alcanzando su pico máximo entre las 2:00 y las 4:00 de la madrugada. Es lo que se conoce como ritmo circadiano de la melatonina, el cual dura 24 horas.

Debido a la variación de la luz en las diferentes estaciones del año, también hemos desarrollado un ritmo anual. Durante el invierno, la MLT es producida y liberada en la sangre durante un período de tiempo más largo que en verano. (www.chronobiology.com)

Como ya hemos dicho, la MLT pineal sincroniza el sistema endocrino con el ciclo de luz/oscuridad del exterior y controla el ritmo vigilia-sueño. Desafortunadamente, por la noche, la luz artificial puede activar de forma continuada al núcleo supraquiasmático del cerebro, suprimiendo la producción natural de MLT y causando graves problemas de salud. Estudios previos han puesto en evidencia el papel que tiene la MLT en la regulación del ritmo circadiano, así como su conexión con el desarrollo de varios tipos de cánceres (mama, próstata, endometrio, ovario, cáncer colorrectal y de piel), enfermedades gastrointestinales y problemas digestivos, diabetes, obesidad, depresión, alteraciones del sueño, envejecimiento prematuro y deterioro cognitivo. (Posadzki y cols, 2018)

La producción de MLT en el organismo varía a lo largo de los años. A partir de los cuatro meses de vida, los niveles de MLT son lo suficientemente altos como para desarrollar de forma gradual un reloj biológico, alcanzándose el pico máximo en la producción de melatonina entre el primer y tercer año de vida. La concentración máxima es aproximadamente de 10 pg/ml en sangre y de 3pg/ml en saliva. (Chung y cols, 2017) Este nivel máximo se mantiene durante la pubertad, para luego decrecer hasta los niveles normales que se producen de esta hormona en un organismo adulto. En las personas de edad avanzada, la producción de melatonina en la noche comienza de manera más tardía, pero finaliza justamente en el amanecer. Así, la secreción de esta hormona en personas mayores tiene una duración más corta lo cual ocasiona un sueño de menor calidad y una interrupción importante del ciclo vigilia-sueño. (Figura 2)



Figura 2. Variación de los niveles de MLT producidos por el organismo a lo largo de los años.

1.2 Melatonina extrapineal

La función de la MLT extrapineal no tiene relación alguna con la de la MLT pineal. Mientras que la MLT está sometida a un ciclo circadiano, la extrapineal la produce cada órgano o tejido cuando lo necesita. Presenta acciones antiinflamatorias y antioxidantes, actuando como citoprotector para mantener la salud celular.

La MLT es un potente secuestrador de radicales libres, es incluso más potente que la vitamina E, la cual se toma de referencia en este ámbito. La MLT elimina directamente los radicales libres de oxígeno, sobre todo los radicales hidroxilos. Por lo tanto, la MLT muestra propiedades antioxidantes aumentando los niveles de varias enzimas antioxidantes, incluidas la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa. Por otro lado, la MLT inhibe la enzima pro-oxidativa óxido nítrico sintasa. (Claustrat y cols, 2005)

La MLT es una sustancia lipófila e hidrófila, lo cual le permite atravesar las diferentes membranas biológicas con facilidad. Se distribuye por los diferentes compartimentos intracelulares, sobre todo en la mitocondria y en el núcleo. La capacidad que tiene muchos órganos de producir MLT los hace independientes de los niveles sanguíneos de la misma.

Esta hormona tiene la capacidad de atravesar todas las membranas de la célula. Sin embargo, se han identificado al menos tres tipos de receptores membranales para este indol. En mamíferos se encuentran los ML1 (alta afinidad) y ML2 (baja afinidad). Ambos tipos de receptores están acoplados a proteínas G. Además, la MLT parece ser el ligando natural de los receptores nucleares huérfanos de la superfamilia RZR/ROR y a través de ellos, se sugiere que la MLT ejerce funciones inmunomoduladoras. (Reyes y cols, 2009)

La MLT también protege contra el daño oxidativo inducido por una gran variedad de agentes productores de radicales libres tales como el carcinógeno safrol, inductores de la reacción de Fenton, tetracloruro de carbono, radiaciones ionizantes y tóxicos ambientales como los herbicidas paraquat y rotenona. La MLT protege el DNA nuclear, los lípidos de membrana y las proteínas citosólicas del daño oxidativo, y aumenta la fluidez de membrana. (<http://www.iimel.es>)

Existen evidencias científicas sobre la importante influencia del estrés oxidativo en enfermedades cerebrales específicas, por lo que la capacidad antioxidante de la MLT evidencia su potencial papel protector en diversos modelos de enfermedades neurodegenerativas. También se han estudiado estos efectos en diversos modelos de envejecimiento, y el descenso de los niveles de MLT con la edad parece ser clave en el avance del envejecimiento.

1.3. Melatonina exógena

Además de ser sintetizada de forma natural por el organismo, la MLT puede ser ingerida de forma exógena a través de alimentos. Los alimentos que contienen una alta cantidad de triptófano pueden ayudar a aumentar los niveles de MLT. Los mayores niveles de triptófano se encuentran en la leche y productos lácteos, soja, mariscos, carnes, cacahuets y huevos. Comer hidratos de carbono junto con triptófano aumenta los efectos sobre la producción de melatonina. (www.hsnstore.com)

La vitamina B5 o ácido pantoténico, en forma de coenzima A, es esencial para la síntesis de melatonina. Algunas de las mejores fuentes alimenticias de vitamina B5 son las mismas que las del triptófano.

Además, la MLT puede ser administrada de manera exógena mediante suplementos orales como cápsulas, comprimidos o líquidos, o también mediante suplementos en forma de parches transdérmicos. Éstos pueden ser dispensados sin recetas (son de venta libre) en muchos países para el tratamiento del insomnio y la depresión. (Posadzki y cols, 2018)

Con frecuencia, la población asocia la palabra “natural” con el término “seguridad” y por lo tanto no suele atribuir ni reconocer la posible aparición de reacciones adversas a un producto de salud de origen natural. (Buscemi y cols, 2005). Los efectos secundarios, además de la somnolencia, son poco frecuentes con la MLT exógena, pero los síntomas depresivos, las cefaleas, la hipertensión y la hipotensión, y el malestar gastrointestinal se han asociado a la administración externa de este indol. Aunque no se han encontrado evidencias científicas, es muy importante tomar precauciones a la hora de aplicar un tratamiento de MLT en niños en crecimiento, a no ser que la relación riesgo/beneficio favorezca fuertemente al tratamiento. (Emens y Burgess, 2015)

Las principales contraindicaciones de la MLT exógena son las siguientes (Emens y Burgess, 2015):

- Historial de sedación excesiva tras la administración de melatonina, especialmente durante la conducción o manejo de equipos.
- Embarazo o lactancia o en mujeres que estén buscando quedarse embarazadas.
- Niños (excepto en aquellos que presenten un retraso significativo en el desarrollo neurológico o un trastorno por ciclo vigilia-sueño diferente a 24h)

- Tratamiento con warfarina.
- Epilepsia.

Existen estudios que analizan el efecto de la MLT sobre la tolerancia a la glucosa en humanos usando un Test de tolerancia oral a la glucosa después de una dosis terapéutica de MLT (5 mg). De ellos se concluye que la administración aguda de MLT en humanos afecta a la tolerancia a la glucosa tanto por la mañana como por la noche. A la hora de administrar MLT, es muy importante tener en cuenta la proximidad de la toma con el horario de comidas, especialmente en aquellas personas que tienen mayor riesgo de sufrir intolerancia a la glucosa. (Rubio y cols, 2014)

1.4 Metabolismo de la melatonina

La vida media de la MLT en la circulación es aproximadamente 10 minutos. (Vanecek, 1998) El hígado es el principal órgano encargado de metabolizar la MLT circulante. El primer paso de dicho metabolismo consiste en la hidroxilación de la posición C6 de la melatonina a través del citocromo P450. El metabolito resultante se conjuga con sulfato para ser excretado como 6-sulfatoximelatonina. (Talib, 2018)

La MLT puede ser metabolizada de forma no enzimática en todas las células, además de poder sufrir metabolismo extracelular gracias a los radicales libres y otras sustancias oxidantes. Al perder dos radicales hidroxilos, esta indolamina se convierte en ciclo-3-hidroximelatonina. También se ha podido detectar en el cerebro al N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) el cual se ha identificado como el metabolito central de la oxidación de la MLT en tejidos no hepáticos. En el proceso metabólico que convierte la MLT en AFMK, se pueden consumir hasta 4 radicales libres (*Figura 3*). La formación de AFMK a partir de MLT puede llevarse a cabo a través de diferentes vías con múltiples pasos, lo que lleva a la sugerencia de que esta molécula constituye el metabolito primario y primitivo de la MLT. (Srinivasan y cols, 2008)

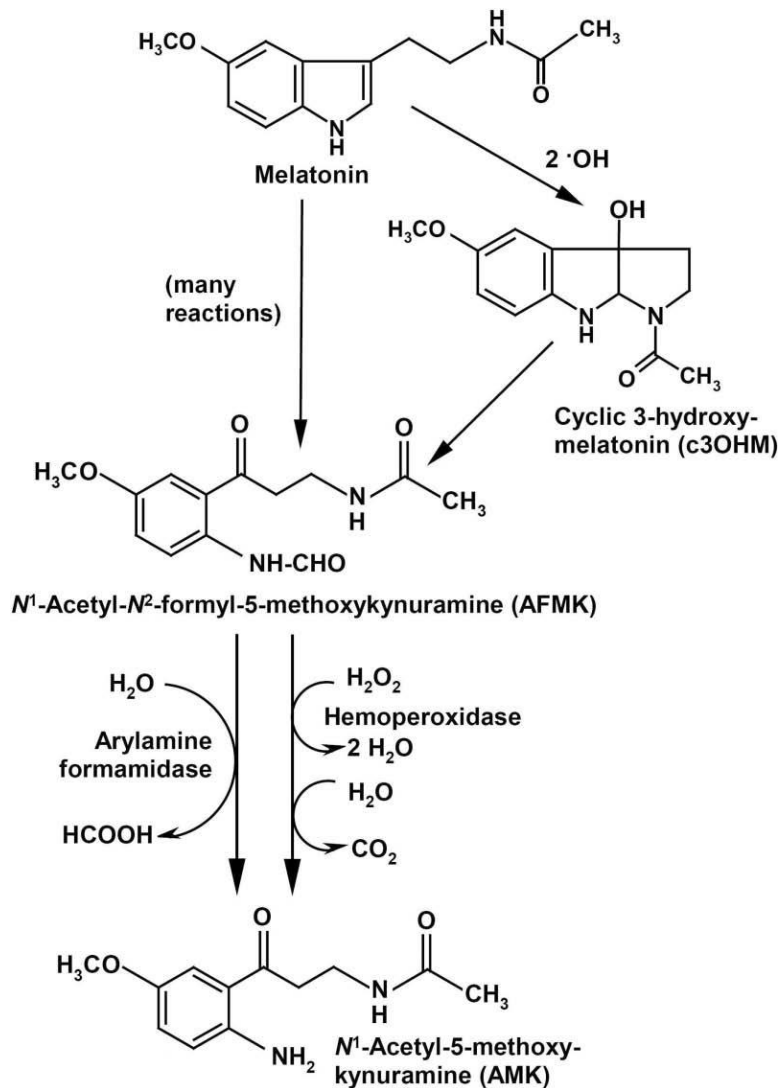


Figura 3. Metabolismo de la melatonina. (Srinivasan y cols, 2008)

1.5 Tipos de receptores de melatonina y sus funciones

Los efectos que posee la MLT están asociados directamente con su unión a una serie de receptores de membrana de alta afinidad. Dichos receptores se encuentran en diferentes zonas del organismo, como son por ejemplo el núcleo supraquiasmático, los vasos sanguíneos del corazón, los ovarios, el cerebelo, el músculo esquelético (Witt Enderby, 2003) y las células fotorreceptoras de la retina de varias especies, entre otras. En un primer lugar fueron descubiertos en el anfibio *Xenopus laevis* y se clasificaron como los subtipos Mel1a, Mel1b y Mel1c. (Wiechmann, 2017)

En la actualidad, se conocen tres receptores de MLT en mamíferos, homólogos a los receptores de MLT de especies no mamíferas: el subtipo de receptor Mel1a se designa como

MT1 y el subtipo Mel1b se designa como el receptor MT2 (ambos asociados a proteínas G). El homólogo del subtipo Mel1c en mamíferos puede ser GPR50, el cual no se une a la MLT. (Wiechmann, 2017)

Recientemente, se ha purificado una proteína con un perfil de unión similar al del receptor MT2, al que se le ha denominado MT3. Se ha demostrado que esta proteína comparte el 95% de homología con la quinona reductasa II humana, enzima involucrada en la desintoxicación. (Witt y cols, 2003)

2.-OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre los estudios existentes sobre la fisiología de la melatonina endógena (pineal y extrapineal) y exógena en todos sus apartados, comenzando por su síntesis. Además de estudiar las ventajas e inconvenientes que tiene su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades como el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas.

Profundizaremos en:

- Conocer aspectos fisiológicos de la melatonina como su síntesis, sus funciones biológicas, su distribución o su metabolismo. Para ello se recopilarán artículos relevantes y se aplicarán los conocimientos farmacológicos y bioquímicos adquiridos durante la carrera.
- Desarrollar los actuales avances en el uso de la melatonina en diferentes patologías:
 - Cáncer
 - Enfermedades neurodegenerativas
 - Enfermedades psicológicas
 - Enfermedades dentales
- Profundizar en las ventajas e inconvenientes de esta hormona en procesos fisiológicos como la edad o la reproducción.

3.-METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos y revisiones relacionados con el área de los ritmos circadianos, la melatonina y las aplicaciones innovadoras de la misma. Para ello, se ha hecho uso de bases de datos biomédicas y científicas como PubMed, Research Gate, Google Académico y la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla denominada Fama+.

Con la finalidad de obtener resultados concretos y exactos, en las bases de datos citadas se introdujeron palabras clave para realizar la búsqueda, tales como “melatonin”, “melatonin sleep”, “melatonin receptors” “melatonin aging” “melatonin and insomnia” “melatonin antioxidant” “melatonin cáncer” “cáncer” “melatonin neuroprotection” “Alzheimer” “autism” “melatonin and Parkinson” “melatonin and Alzheimer” y “Parkinson” entre otras. Además, para completar la búsqueda, se consultaron algunas referencias relacionadas de la bibliografía de los artículos y trabajos seleccionados.

Los criterios de inclusión utilizados en las diferentes bases de datos han sido los siguientes:

- Tener acceso gratuito al texto completo
- Lengua inglesa e hispana
- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Artículos científicos, artículos de revisión, ensayos clínicos y meta-análisis realizados en animales y humanos.

Tras aplicar todos estos parámetros, al introducir primariamente la palabra “melatonin” en PubMed, se obtuvieron 1943 artículos, de los cuales 935 han sido publicados en los últimos 4 años.

Por otro lado, se consultaron páginas web de interés farmacológico como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la correspondiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para ampliar la información básica y fisiológica de la melatonina se consultó la web oficial del Instituto Internacional de Melatonina, cuya sede se encuentra en Granada.

Algunos trabajos que sirvieron de guía y algunos artículos (principalmente los de lengua hispana) se encontraron al realizar una búsqueda inicial en Google, introduciendo

términos como “importancia del ciclo fisiológico de la melatonina”, “melatonina”, “cronobiología” e “historia de la melatonina”.

Los artículos seleccionados fueron numerados, clasificados por base de datos y finalidad, fueron leídos exhaustivamente y de ellos se aislaron los datos más importantes y relevantes para la realización de este trabajo.

4.-NUEVOS USOS DE LA MELATONINA

4.1 Melatonina y cáncer

En la actualidad existen diversas evidencias clínicas sobre la idea de que la MLT puede resultar útil en el tratamiento del cáncer. Los estudios observacionales han demostrado la relación existente entre la disminución de la secreción de MLT y el aumento del riesgo de cáncer en personas con alteraciones a largo plazo del ritmo circadiano. (Seely y cols, 2012)

Son varios los mecanismos que contribuyen a la actividad anticancerosa de la MLT. Entre ellos está la acción cooperativa de la MLT con el estrés del retículo endoplasmático (RE). Estudios previos han demostrado que el RE es responsable del plegamiento y el transporte de proteínas, de la síntesis de lípidos y del mantenimiento de la homeostasis del calcio en la célula. La combinación de este estrés con la MLT promueve la apoptosis de las células cancerosas e inhibe el estrés del RE para atenuar los efectos secundarios y la quimiorresistencia asociados a la quimioterapia. (Chovancova y cols, 2017)

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la MLT tiene importantes propiedades oncostáticas, las cuales están basadas en mecanismos dependientes e independientes del receptor. Los receptores de melatonina MT1 y MT2 están involucrados en la inhibición de la adenil-ciclasa y el AMP cíclico, lo que conlleva a una disminución de la absorción del ácido linoleico. Esto se considera como un mecanismo antiproliferativo de la MLT. Los mecanismos independientes del receptor, es decir, aquellos en los que la MLT ejerce su acción sin unirse a ninguno de sus receptores, están asociados con la actividad antioxidante, la regulación de la apoptosis, el metabolismo tumoral y la inmunidad al cáncer, la inhibición de la angiogénesis y la migración, y la prevención de la alteración circadiana. (Li y cols, 2017)

En el año 2000, Hanahan y Weinberg propusieron el concepto de “cáncer hallmark” o “Signos distintivos del cáncer” (Hanahan y Weinberg, 2000). Con este término pretendieron organizar las densas complejidades del cáncer en seis principales características (en adelante denominadas Hallmarks I): autosuficiencia frente a señales de crecimiento, insensibilidad frente a señales de anti-crecimiento, evasión de la apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida e invasión y metástasis del tejido. Una década más tarde, una actualización de la propuesta agregó dos nuevas características emergentes (denominadas en adelante Hallmarks II): la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la respuesta inmune, y dos características habilitantes: inestabilidad y mutación del genoma e inflamación que promueve los tumores. (Fouad y Aanei, 2017)

Estudios experimentales y clínicos han avalado la actividad anticancerosa de la MLT. Dicha actividad se puede lograr utilizando esta hormona como único agente terapéutico o en combinación con otras terapias. La participación de la MLT en la activación de varios mecanismos anticanceroso frente a los distintos Hallmarks hace que esta molécula sea un potente agente fisiológico contra el cáncer. (Talib, 2018)

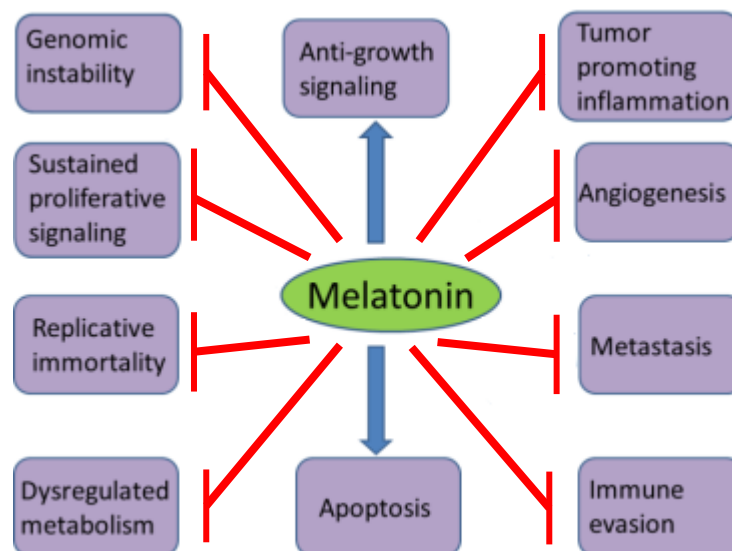



Figura 4. Efecto de la MLT en los diferentes Hallmarks del cáncer.  implica estimulación

y  implica inhibición. (Talib, 2018)

La marcada actividad antitumoral de la melatonina, incluso sin asociación con ningún otro medicamento, invita a investigar nuevas formas alternativas indoloras y no invasivas de administrar esta sustancia para mejorar la sostenibilidad de dicha terapia para tratamientos a

largo plazo. Uno de estos caminos consiste en el tratamiento criopass-laser, una tecnología de administración transdérmica no invasiva adecuada para el suministro local de fármacos en áreas específicas para evitar la distribución de los mismos a tejidos no diana y para evitar los efectos sistémicos no deseados. (Terraneo y cols, 2017)

4.1.1 Melatonina y cáncer de mama

El cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más común en todo el mundo y presenta una alta incidencia en numerosos países. Cada año aparecen 1.7 millones de nuevos casos de esta enfermedad y constituye el 25% de todo el cáncer del mundo. En varios países es la principal causa de muerte en mujeres. Uno de los factores de riesgo del cáncer de mama es la fertilidad a largo plazo que ocurre con una menstruación que se inicia en edades tempranas y una menopausia que no aparece hasta edades avanzadas. El uso de anticonceptivos y no tener hijos también se encuentran entre los factores de riesgo. La obesidad después de la menopausia, el uso de la terapia de reemplazo hormonal, la inactividad física y el consumo de alcohol también se han reportado como factores de riesgo. Por el contrario, tener hijos y amamantar puede ser uno de los factores preventivos para esta enfermedad. (Ghoncheh y cols, 2016)

La exposición de luz a lo largo de la noche puede tener efectos potencialmente cancerígenos, ya que la luz inhibe la síntesis de MLT en la glándula pineal, y por lo tanto las propiedades anticancerosas de la MLT se ven consecuentemente reducidas.

Blask y cols (2005) demostró en un estudio con diferentes experimentos que el hepatoma 7288CTC de rata y los xenoinjertos SR+ y SR- de cáncer de mama humano MCF-7, que la absorción de ácido linoleico, la proliferación tumoral, los niveles de AMPc y la actividad de MEK/ERK (efectores posteriores de la vía MAPK) se reducen cuando éstos son perfundidos in situ con sangre nocturna fisiológicamente rica en MLT recogida de mujeres voluntarias premenopáusicas durante la noche. Sin embargo, la actividad de señalización del crecimiento tumoral suprimido estaba ausente en los tumores perfundidos con sangre deficiente en melatonina recogida de sujetos humanos durante el día o después de la exposición ocular a la luz blanca durante la noche.

Verkasalo y cols (2005) predijo que la duración del sueño podría estar inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de mama. Para ello, se realizó un estudio de cohortes prospectivo con mujeres finlandesas, en el que se evaluaron diferentes variables del sueño, la

duración del sueño y el riesgo de cáncer mediante cuestionarios autoadministrados en 1975 y en 1981. (Stevens y cols, 2009). En general, no hubo un cambio estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de mama en relación a la duración del sueño entre todas las mujeres que respondieron dicha pregunta en el cuestionario de 1975. Sin embargo, contrastando todos los análisis, el riesgo de sufrir cáncer era más bajo en aquellos sujetos con mayor duración del sueño. Cuando el análisis se restringió a aquellas mujeres que informaron la misma duración del sueño en 1975 y en 1981, observamos un riesgo significativamente menor en las mujeres que informaron una larga duración del sueño (9 horas/noche) en comparación con la duración promedio de 7 u 8 horas. No se observaron efectos estadísticamente significativos para la insuficiencia del sueño y la calidad del sueño.

Duración del sueño	Nº de mujeres (n=12.222)	Nº de cáncer de mama
<u>(Duración del sueño en 1975, seguimiento de 1976-1996, clasificación en 7 categorías.)</u>		
≤4h	44	1
5h	183	5
6h	954	17
7h	3473	68
8h (referencia)	5580	120
9h	1650	25
≥10h	338	6
<u>(Duración del sueño en 1975, seguimiento de 1976-1996, clasificación en 3 categorías.)</u>		
≤6h	1181	23
7-8h (referencia)	9053	188
≥9h	1988	31
<u>(Sujetos con la misma duración del sueño en 1975 y 1981, seguimiento de 1976-1996)</u>		
≤6h	476	14
7-8h (referencia)	6386	125
≥9h	534	7
*Ajustado por los efectos de la edad, la cigocidad, la clase social, el nº de niños, el uso de anticonceptivos orales, el IMC, el consumo de alcohol, el uso de tabaco y la actividad física.		

Tabla 1. Relación entre la duración del sueño y la aparición de cáncer de mama en un estudio de cohortes hecho en mujeres de Finlandia de 1976 a 1996. (Tabla adaptada del artículo de Versakalo y cols, 2005)

Las líneas celulares son elementos claves a la hora del diagnóstico molecular del cáncer. En cuanto al cáncer de mama, la línea celular más utilizada es la MCF-7, La cual fue establecida por el Dr. Soule y sus colegas de la “Michigan Cancer Fundation” en 1973, fundación de la cual deriva su nombre. Las células MCF-7 se aislaron del derrame pleural de 69 años de edad con enfermedad metastásica. (Comsa y cols, 2015)

In vitro, las concentraciones de melatonina (1 nM y 10 pM) correspondientes a los niveles fisiológicos presentes en sangre humana durante la noche ejercen un efecto antiproliferativo directo sobre las células MCF-7 sensibles a estrógenos, incluyendo disminuciones en el número de células, contenido de ADN e incorporación de timidina. Se conoce que el 17 β -estradiol estimula el potencial invasivo y metastásico de las células cancerosas, lo que aumenta la capacidad de las células MCF-7 tanto para formar tumores como para producir metástasis distantes en ratones atímicos. Debido a que la acción antitumoral de la melatonina se ejerce parcialmente por una interacción con el 17 β -estradiol, deducimos que la melatonina también podría regular el comportamiento metastásico de las células de cáncer de mama humano MCF-7. (Cos y cols, 1998)

4.1.2 Melatonina y cáncer de ovario

El cáncer de ovario es la neoplasia maligna ginecológica más letal. Se estima que hay más de 140000 muertes/año a nivel mundial. Los embarazos, el uso de anticonceptivos orales, la lactancia, la ligadura de trompas y la histerectomía son factores que disminuyen el riesgo a sufrir este tipo de carcinoma, y todo ellos están asociados a un número reducido de ovulaciones. El cáncer de ovario es recientemente clasificado en dos categorías: Tipo I, donde las lesiones precursoras en el ovario se han descrito claramente y Tipo II, donde tales lesiones no se han descrito claramente y los tumores pueden desarrollarse de nuevo a partir del epitelio tubárico y/o de la superficie ovárica. (Koshiyama y cols, 2014)

Recientemente se han realizado estudios sobre la acción antitumoral de la MLT en células madre de cáncer de ovario (CSCs). Para ello, Akbarzadeh y cols (2017) aisló dichas células madre de la línea celular SKOV3 e investigó el impacto de la MLT en el origen, la proliferación, la invasión y la migración de las mismas. En primer lugar, observó que tras la incubación de las células con MLT, la inhibición del crecimiento mostraba un patrón dependiente de dosis y tiempo, sin embargo, la MLT disminuyó la viabilidad de las CSCs tan solo en un 23%. Además se utilizaros diferentes marcadores para evaluar la acción de la MLT:

la proteína Ki67 como marcador de proliferación y SOX2 y Nanog como marcadores de origen. Los resultados evidenciaron que la MLT disminuye la expresión de estos tres marcadores, por lo que reduce la proliferación y los estados de origen de las CSCs. Por otra parte, se demostró que la MLT inhibe la proliferación y migración de las CSCs a través de la modulación del PI3k y MAPK tanto en formas dependientes como independientes del receptor.

Estudios genéticos e inmunohistoquímicos indican que el receptor MT1 se expresa comúnmente en el cuerpo humano, así como en muchos tipos de células tumorales, incluidas las células de cáncer de ovario (Jablonska y cols, 2014)

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo, numerosos estudios estudian el efecto coadyuvante de la MLT en la quimioterapia. Se ha evaluado el efecto de diferentes concentraciones de MLT en la proliferación de diferentes líneas celulares de cáncer de ovario (IOSE 364, SK-OV-3 y OVCAR-3), observándose una disminución de la supervivencia celular dependiente de la dosis de MLT. (Figura 5).

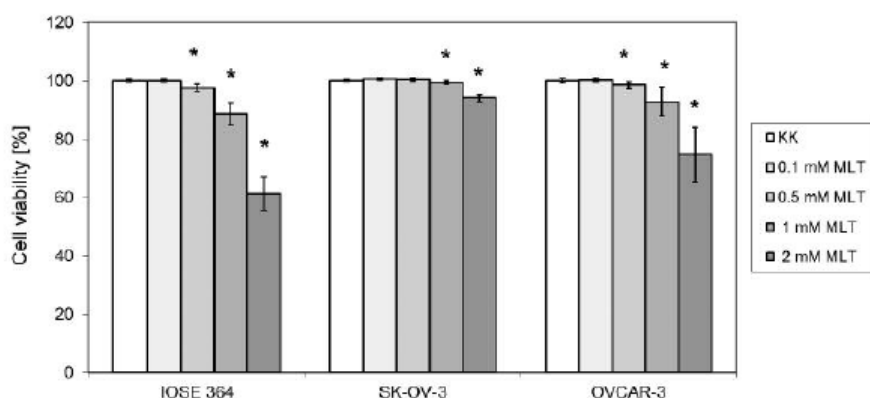


Figura 5. Efecto de MLT en IOSE 364, SK-OV-3 y OVCAR-3. (Zemla y cols, 2017)

Con el fin de investigar el efecto de la MLT en combinación con un agente quimioterápico (en este caso el cisplatino, CP) se analizaron las mismas líneas celulares tratadas con cuatro concentraciones diferentes de MLT y tres de CP. El experimento comparó la viabilidad de las células después de usar CP solo y después de la combinación de diferentes concentraciones de CP con MLT.

Para evaluar el tipo de interacciones que se producen entre MLT y CP en la reducción de la supervivencia de las células tratadas, se utilizó el coeficiente de interacción del fármaco

(CDI). Se observó un efecto sinérgico en la línea celular IOSE 364 (CDI = 0,84) y en la línea celular SK-OV-3 (CDI = 0,81) usando la combinación de la concentración más alta de MLT (2 mM) y CP (5 µg / ml), mientras que en la línea OVCAR-3 se observó un efecto sinérgico en las dos concentraciones más altas de MLT (1 mM y 2 mM) y CP a 2.5 µg/ml (CDI fue de 0.87 y 0.81, respectivamente). En todas las demás combinaciones de MLT y CP, el valor de CDI fue cercano a uno, lo que indica un efecto aditivo entre los compuestos probados. (Zemla y cols, 2014)

Karasek y cols realizó en el año 2000 un estudio comparativo sobre el ritmo circadiano de la MLT en pacientes con tumores malignos del tracto genital femenino, entre ellos, el cáncer de ovario invasivo y en pacientes libres de enfermedad neoplásica. Para llevarlo a cabo necesitó la participación de 46 mujeres, las cuales se dividieron en tres grupos: dos grupos controles y un grupo experimental. A todos ellos se les tomó sangre a diferentes horas del día y los niveles de MLT se midieron usando el kit RIA.

En cuanto se obtuvieron los resultados, se observó que, en el caso concreto del cáncer de ovario invasivo no existían diferencias significativas en los perfiles circadianos de la MLT entre los tres grupos estudiados. Sin embargo, sí que se encontraron diferencias significativas en los niveles de MLT en el caso del cáncer de endometrio.

Sin embargo, en 2017 Zhao y cols volvió a realizar un estudio sobre los niveles circulantes de MLT en mujeres con cáncer de ovario, obteniendo resultados completamente diferentes. En este caso, participaron 96 mujeres enfermas y 40 mujeres sanas, y la sangre se analizó mediante un kit ELISA. Los datos obtenidos evidenciaron que los niveles de MLT en mujeres con cáncer de ovario son significativamente menores que en mujeres sanas (*Figura 9*), independientemente del tipo de cáncer de ovario.

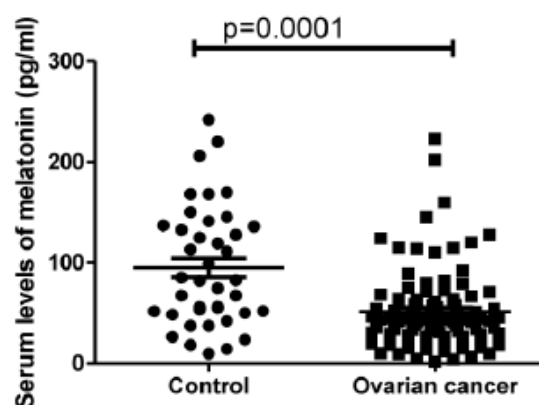


Figura 9. Niveles séricos de melatonina en mujeres con cáncer de ovario en el momento del diagnóstico en comparación con mujeres sanas.

Este estudio evidenció que los niveles de MLT se redujeron significativamente en aquellas mujeres con cáncer de ovario, lo que sugirió que la MLT es un modificador de la progresión del cáncer, en particular en aquellos relacionados con hormonas, incluido el cáncer de ovario.

4.1.3 Melatonina y cáncer de próstata

El adenocarcinoma de próstata es la forma más común de cáncer presente en los hombres. Uno de cada seis hombres, tienen alta probabilidad de ser diagnosticados de dicha neoplasia. Los andrógenos, juegan un papel muy importante en esta enfermedad, ya que el crecimiento y la supervivencia de las células de cáncer de próstata depende de la unión de los andrógenos a su receptor (AR) y la inducción por los mismos de la expresión de genes pro-cancerígenos. El metabolito activo de la testosterona, la dihidrotestosterona (DHT) constituye aproximadamente el 90% de estos andrógenos prostáticos. (Rahman y Chowdhury, 2016)

Los principales factores de riesgo son la edad (la edad media es de 72 años) y los antecedentes familiares. Si una persona tiene tres familiares cercanos que padecen cáncer de próstata, hay 10 veces más posibilidades de sufrir la enfermedad en comparación con una persona que no tiene antecedentes familiares. La dieta alta en grasas también aumenta las posibilidades de cáncer de próstata. Los pacientes pueden ser asintomáticos, pero la queja más común es la dificultad en la micción, el esfuerzo para comenzar, la frecuencia y la nicturia. Los síntomas de micción obstructiva suelen deberse a una hiperplasia prostática benigna que se produce en el mismo grupo de edad.

Se ha propuesto diversos mecanismos para explicar el efecto antitumoral de la MLT en el cáncer de próstata. Entre ellos se encuentran la estimulación de la apoptosis mediante la activación de la quinasa N-terminan JUN (JNK) y p-38, la inhibición del ciclo celular mediante la regulación negativa de la actividad transcripcional de los andrógenos que se unen a sus receptores afines, así como la señalización de la hipoxia y el factor-1a inducible por la hipoxia (HIF-1a). De hecho, se ha propuesto que la inhibición de HIF-1a mediada por melatonina suprime la angiogénesis tumoral, ya que HIF-1a (una especie de sensor que activa cientos de genes en respuesta a la hipoxia) es un núcleo central de adaptación celular para bajar los niveles de O₂, por lo que podría mediar respuestas celulares que permitan la supervivencia en microambientes pobres en O₂. De esta manera, cuando el grado de hipoxia se ve

incrementado, la tasa de xenoinjertos de LNCaP de próstata se ve casi duplicada, pero cuando se encuentran en presencia de MLT los niveles de HIF-1a se ven disminuidos teniendo así su efecto antitumoral. Esta característica, además del efecto antioxidante y de la modulación de varias proteínas en diversas vías celulares, puede dar como resultado la inhibición del tumor. (Paroni y cols, 2014)

La MLT reduce el crecimiento celular en el cáncer de próstata sensible e insensible a andrógenos, reduce la progresión tumoral por un mecanismo mediado por la proteína III del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP3) e influye en la absorción de glucosa por las células de cáncer de próstata.

Partiendo de estos datos, Hevia et realizó un estudio para comprobar si la MLT podría cambiar el metabolismo glucídico de las células de cáncer de próstata. Para llevar a cabo el experimento, utilizó una metodología basada en ^{13}C , para evaluar el enriquecimiento de metabolitos en este isótopo en células LNCaP sensibles a los andrógenos y células de cáncer de próstata PC-3 insensibles después de la incubación con melatonina. Con todo esto, se llegó a la conclusión de que la MLT reduce todas las vías principales del metabolismo de la glucosa de las células de dicha neoplasia, lo que implica una reducción general en la captación de glucosa por estas células. Esto explicaría el efecto antitumoral que presenta la MLT en las células de cáncer de próstata.

4.1.4 Melatonina y cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas es el décimo cáncer más diagnosticado y la cuarta causa de muerte en los EEUU. La tasa de supervivencia de esta enfermedad mortal no ha mejorado sustancialmente en casi los últimos 40 años, incluso con un tratamiento agresivo. Para todas las etapas combinadas, las tasas de supervivencia relativa a 1 y 5 años son 25% y 6%, respectivamente. Para los pacientes diagnosticados con enfermedad local, la supervivencia a 5 años es solo del 22%. (Wang y Kumar, 2011)

Li y cols (2016) realizaron un estudio sobre el efecto que presenta la MLT en la apoptosis de las células de cáncer pancreático. Para ello examinaron la función de la melatonina en la viabilidad y la apoptosis de la línea celular MIA PaCa-2 a través de las vías de señalización de MAPK e investigaron si la melatonina induce la apoptosis celular a través de una disminución de NF- κ B. Sus resultados concluyeron que la melatonina causó la apoptosis de células MIA PaCa-2 mediante la activación de JNK y ERK que promueven la sobreexpresión de

la caspasa-3 y la apoptosis celular inducida por dicha caspasa. Además dedujeron que la melatonina puede suprimir la fosforilación de NF- κ B p-65, proteína que se transloca al núcleo donde causa la expresión de una serie de genes que codifican diferentes proteínas que intervienen en la supresión de la apoptosis y la inflamación, invasión y proliferación celular. Todos estos resultados sugieren que la melatonina puede actuar como un potencial agente contra el cáncer de páncreas humano.

4.2 Melatonina e infancia.

Antes y después del nacimiento, los recién nacidos presentan una alta susceptibilidad a las especies de oxígeno, lo que hace necesaria una profilaxis con agentes antioxidantes como por ejemplo, la MLT. Debido a la gran capacidad que tiene esta indolamina para cruzar las barreras fisiológicas y a su perfil de eficacia y seguridad, varios estudios han demostrado su efectividad para contrarrestar el daño oxidativo en las “enfermedades radicales de oxígeno del recién nacido” como la hipoxia-isquemia perinatal (Alonso y cols, 2013), la enfermedad pulmonar crónica (EPC), la lesión cerebral perinatal, la enterocolitis necrosante (NEC) y la sepsis, dando resultados prometedores. La MLT se podría considerar una alternativa válida en la analgesia neonatal, pero para ello se requieren más estudios que confirmen los efectos beneficiosos de esta hormona en el periodo perinatal y neonatal. (Marseglia y cols, 2014)

Los trastornos del sueño son un problema común en la infancia. Los niños con deficiencias en el desarrollo neurológico, entre las que se encuentra el autismo, corren un mayor riesgo de sufrirlos. La MLT se ha administrado a niños con dicha deficiencia para corregir su patrón de sueño, el cual mejoro, además de reducir el estrés familiar. Además, esta indolamina también se administra en niños con Síndrome de Asperger, lo cual disminuye los tiempos de latencia y mejora los problemas de conducta asociados a estos niños. También se ha encontrado mejoría en los trastornos de sueño en niños con el síndrome de Martin Bell. (Chen y cols, 2012)

A principio del siglo XX, algunos estudios comenzaron a demostrar que la MLT puede ser efectiva para contrarrestar las convulsiones resistentes a los medicamentos antiepilépticos en los niños. Molina y cols (2017) estudió a una niña que a la edad de mes y medio había comenzó a sufrir convulsiones, siendo diagnosticada de epilepsia mioclónica severa. Tras ser tratada con diferentes anticonvulsionantes y tener mejoría, se le comenzó a administrar 50 mg de MLT cada noche junto a una terapia con fenobarbital. Al cabo de un año, las convulsiones

estaban bajo control. Con el tiempo se fue reduciendo la dosis de MLT administrada, lo que conllevó a una desestabilización de la paciente, la cual mejoró al restaurar la dosis de MLT.

4.3 Melatonina y enfermedades neurodegenerativas

4.3.1 Melatonina y Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más común, representando al menos dos tercios de los casos de demencia en personas de 65 años o más. El Centro para el Control de la enfermedad ha estimado que el número de personas mayores de 65 años con esta enfermedad aumentará de 420 millones a al menos 1 billón de 2020 a 2030. (Robinson y cols, 2017). EA es una enfermedad neurodegenerativa que causa un deterioro progresivo e incapacitante de las funciones cognitivas, que incluyen la memoria, la comprensión, el lenguaje, la atención, el razonamiento y el juicio. Existe un rol genético identificado para la EA tanto temprana como tardía. Varios factores de riesgo se han asociado con esta enfermedad. El aumento de la edad es el factor de riesgo más importante, se sabe que la lesión traumática de la cabeza, la depresión, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, la edad parental más alta, el tabaquismo, los antecedentes familiares de demencia y la presencia del alelo APOE e4 aumentan el riesgo de la EA. Además, también se conoce que la educación superior, el uso de estrógenos por las mujeres, el uso de agentes antiinflamatorios y el ejercicio aeróbico regular disminuyen el riesgo sufrirla. (Kumar y Tsao, 2018)

Actualmente se conoce que en los sujetos con EA preclínico (pacientes que presentan las funciones cognitivas intactas pero que sufren los primeros signos de esta neuropatología), los niveles de MLT el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la glándula pineal en estado post-mortem están reducidos. Además encontramos lo que se conoce como la “rotura de etapas” en la que los niveles de la indolamina se van reduciendo según va progresando la enfermedad. (Lin y cols, 2013)

Un estudio realizado a ratos transgénicos con EA demostró que la administración de MLT está asociada con la reducción de varios marcadores importantes en esta enfermedad, incluidos los niveles $\alpha\beta$, la nitración de las proteínas y la supervivencia. (Matsubara y cols, 2003)

Sin embargo, los mecanismos por los que la MLT disminuye en esta enfermedad no están muy claros. En la EA, las neuronas del SNC se vuelven menos activas y las fibras noradrenérgicas pineales parecen mostrar cambios distróficos, lo cual puede indicar la posibilidad de una alteración de la regulación noradrenérgica pineal en esta demencia. Wu y cols (2003) realizaron un estudio en el que estudiaron dicha hipótesis, llegando a la conclusión de que la desregulación del ARNm del receptor pineal β 1-adrenérgico y la actividad aumentada de la MAOA durante la síntesis de la MLT son responsables de la desaparición del ritmo diurno de esta hormona y de la disminución de la síntesis nocturna de MLT en pacientes con EA. Además, la disminución de los niveles de ARNm de triptófano hidroxilado (TPH) contribuye aún más a este cambio.

Además del efecto antioxidante ya conocido de la MLT, también previene la formación del complejo proteico $\alpha\beta$, además de evitar su agregación y la formación de fibrillas amiloides. Además, la melatonina atenúa la hiperfosforilación de tau inducida por la activación de las proteínas quinasas o la inhibición de las proteínas fosfatasas. Además, la melatonina puede estar implicada en la regulación fisiológica de la fosforilación de tau. La aplicación temprana y a largo plazo de la melatonina puede al menos ralentizar el desarrollo de la EA. (Wang y Wang, 2006)

La suplementación con MLT ha demostrado mejorar el ritmo circadiano disminuyendo, por ejemplo, el comportamiento agitado, la confusión y el Síndrome del Ocaso, además de producir efectos beneficiosos sobre la memoria de pacientes con EA. Todo esto y su baja toxicidad la hacen convertirse en una de las posibles estrategias para el tratamiento sintomático de la EA. (Lin y cols, 2013)

4.3.2 Melatonina y Parkinson

El Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa crónica más común en todo el mundo. El curso de la enfermedad es muy variable, y aquellos pacientes a los que se les diagnostica de manera temprana tienen una esperanza de vida mucho mayor que aquellos en los que el diagnóstico se hace de forma más tardía. (Connolly y Lang 2014). A partir de una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, los síntomas motores abarcan principalmente bradicinesia, rigidez y temblor. Los síntomas no motores incluyen normalmente depresión, ansiedad, apatía, demencia, manía y psicosis entre otros. (Ehlen y cols, 2018)

Diferentes estudios han mostrado importantes cambios en la producción de MLT en pacientes con Parkinson, además de un cambio en la expresión de los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2 en el SNC (Adi y cols, 2010). El SNC es muy vulnerable al estrés oxidativo, algo que es muy importante en el Parkinson. Por ello y junto con el conocimiento de carácter antioxidante de la MLT, se cree que existe una relación entre los niveles bajos de esta hormona y la existencia de la enfermedad.

Para demostrar el efecto neuroprotector de la MLT, fue administrada en animales con Parkinson inducido por diferentes toxinas, entre las que se encontró la 6-hidroxdopamina (6-OHDA). Esta toxina ejerce su acción mediante dos mecanismos: la autooxidación y la inhibición de los complejos I y IV de la cadena transportadora de electrones mitocondrial, aumentando el estrés oxidativo. El efecto antiinflamatorio de la MLT se observa al inhibirse la actividad de la COX y verse reducidos los niveles de prostaglandina E2. El efecto antioxidante y neuroprotector de la MLT fue demostrado en grupos en grupos de investigación independientes, donde la indolamina protegió a las neuronas del SNC y a las proyecciones estriales contra la pérdida de tirosin-quinasa (TH) inducida por 6-OHDA, lo cual supuso una gran mejora en alteraciones motoras en roedores. (Mack y cols, 2016)

Paul y cols (2018) realizó una investigación sobre el efecto neuroprotector que presenta la MLT frente a los niveles de homocisteina (Hcy) en el Parkinson, llegando a la conclusión de que esta hormona previene la pérdida neuronal de dopamina y repone el nivel de dopamina estriar, además reduce el estrés oxidativo mejorando la actividad del complejo I mitocondrial. También se observó un aumento en la actividad de las enzimas y moléculas antioxidantes, lo que ayudó a eliminar el porcentaje de OH producido, además de unos niveles de Hcy menores en el plasma. Por lo tanto, el presente estudio sobre el efecto neuroprotector de la melatonina en el modelo de Hcy de Parkinson se atribuye, al menos en parte, a las propiedades antioxidantes y de eliminación de radicales libres de la melatonina.

4.3.3 Melatonina y autismo

El autismo es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a 1 de cada 68 personas. Estos pacientes presentan estilos sociales y comunicativos atípicos, así como comportamientos e intereses repetitivos. Algunos autores creen que estos síntomas son independientes el uno del otro, ya que los individuos con esta enfermedad muestran una alta variabilidad en su perfil sintomático (Atherton y Cross, 2018)

El Síndrome del cromosoma X frágil es (FXS) es la forma más común de autismo y está asociado a un gen específico. Normalmente, el gen produce una proteína necesaria para el desarrollo cerebral. Pero un defecto en este gen hace que una persona produzca poco o nada de dicha proteína. (Medline Plus) Además, la mutación de este gen interrumpe el patrón de sueño normal y el ritmo circadiano, lo que conlleva a una alteración en la síntesis de MLT y en las vías dependientes de la misma. Se sabe que la MLT atraviesa libremente la barrera placentaria. Incluso antes de la maduración de la glándula pineal, que es responsable de la secreción de esta indolamina, la MLT puede detectarse en el cerebro del feto. Ya que los niveles de esta hormona contribuyen al neurodesarrollo fetal, se cree que los niveles anómalos de MLT materna y placentaria están relacionados con el riesgo de sufrir alteraciones en este desarrollo fetal, además de causar un estrés oxidativo excesivo. El SN consume un alto nivel de energía, lo que le hace ser carente de antioxidantes endógenos y ser muy susceptible al estrés oxidativo. Por lo tanto, el papel antioxidante de la melatonina es vital para el neurodesarrollo normal en el feto. (Jin y cols, 2018)

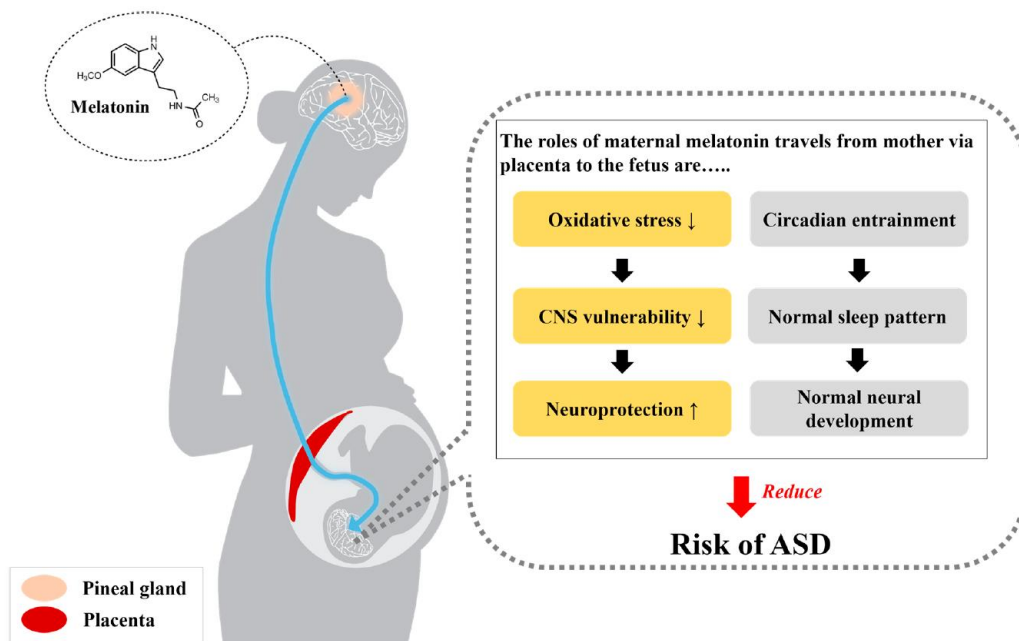


Figura 10. Funciones beneficiosas de la MLT que viaja desde la madre hasta el feto atravesando la placenta. (Jin y cols, 2018)

La MLT se ha usado para inducir el sueño y reducir la cantidad de problemas conductuales y emocionales en algunos pacientes con autismo y con otras alteraciones neurológicas. Algunos autores mencionan que para promover el sueño en niños con autismo,

es necesario administrar aproximadamente 1 miligramo de MLT una vez al día y media hora antes del momento habitual del sueño. (Reyes y cols, 2009)

4.3.4 Melatonina y epilepsia

La epilepsia es una de las afecciones neurológicas más comunes, con una incidencia de aproximadamente 50 casos nuevos por año por cada 100.000. Alrededor del 1% de la población la sufre, y aproximadamente un tercio de los pacientes padecen epilepsia refractaria (es decir, convulsiones no controladas por dos o más medicamentos antiepilépticos elegidos adecuadamente u otras terapias). Aproximadamente el 75% de la epilepsia comienza durante la infancia, lo que refleja la mayor susceptibilidad del cerebro al desarrollo de convulsiones. Las convulsiones se dividen en tres categorías: espasmos epilépticos generalizados, focales (antes llamados parciales) y epilépticos. (Stafstrom y Carmant, 2015)

Peled y cols (2001) realizó un estudio en seis niños con crisis epilépticas severas e intratables, a los que se les administró 3 mg de MLT en los 30 minutos antes de irse a dormir. Los padres de dichos niños, excepto los de uno de ellos, informaron de una mejoría clínica significativa en las convulsiones al tercer día de tratamiento. En tres de los niños, las crisis que se presentaban de 3 a 4 veces al día desaparecieron, y en los otros dos las crisis mejoraron en frecuencia y duración. Todos mejoraron su sueño, su conducta y su comunicación.

4.4 Melatonina y reproducción

Varios estudios han demostrado que la MLR presenta un efecto beneficioso directo sobre los espermatozoides. Se ha encontrado una mejora en la calidad del esperma relacionada con los altos niveles de MLT en humanos. El tratamiento in vitro de espermatozoides con MLT puede mejorar la motilidad de los mismos en humanos y varios parámetros de calidad en carneros y porcinos. Además la MLT se ha utilizado como aditivo extensor para la refrigeración y criopreservación de espermatozoides. Esta acción directa de la melatonina en el espermatozoide se ha relacionado con las propiedades de eliminación de radicales libres de esta molécula y su capacidad de atravesar la membrana plasmática, reduciendo así los niveles de estrés oxidativo tanto en el medio extracelular como en el intracelular. Además se ha demostrado que todos estos efectos que presenta la MLT sobre estas células reproductivas están mediados por los receptores MT1 y MT2 que han sido encontrados en su membrana. (Cebrián y cols, 2014)

Actualmente se conoce que el estrés oxidativo es uno de los principales problemas a la hora de tratar la infertilidad. Estudios intervencionistas han estudiado recientemente la administración oral de suplementos de MLT durante la fase de estimulación ovárica en la fertilización in vitro y sus efectos en la calidad de los gametos y embriones. (Fernando y Rombauts, 2014)

Lord y cols (2013) realizó una investigación sobre la prevención del estrés oxidativo en los ovocitos mediante la administración de MLT, llegando a la conclusión que tras esta suplementación el proceso de envejecimiento que presentan los ovocitos de ratón en el periodo de postovulación puede retrasarse. Los ovocitos envejecidos en presencia de MLT experimentan un retraso en el inicio de la apoptosis, lo que favorece la fertilización y proporciona una mejor calidad del embrión en comparación con los procedentes de ovocitos envejecidos no tratados. Además demostró que la MLT es una molécula mucho más segura y efectiva que la cafeína para inhibir el proceso de envejecimiento de ovocitos en el entorno clínico.

4.5 Melatonina y enfermedades dentales

El uso de MLT para promover la regeneración ósea durante la colocación de implantes dentales ha sido evaluada en varios estudios basados en diferentes modelos animales. En ellos, los autores emplearon MLT sola o en combinación con otras sustancias, como por ejemplo la hormona del crecimiento o hueso porcino.

La mayoría de los estudios informan que en un periodo corto después de la colocación del implante (entre dos y ocho semanas) la MLT aumentó significativamente diferentes parámetros como la superficie de contacto del implante con el hueso, la densidad del hueso y la cantidad de hueso nuevo entre otros, lo que condujo a un aumento en la proliferación de osteoblastos en la zona periimplantaria. La melatonina parece tener un efecto positivo en la oseointegración de los implantes dentales durante las primeras etapas de la cicatrización y podría usarse como un agente biomimético durante la cirugía de implante [2,86], haciendo que el proceso de curación sea más efectivo, mejorando las condiciones iniciales del tratamiento, reduciendo el tiempo de oseointegración y mejorando la calidad de vida del paciente.

Además se han detectado niveles bajos de MLT en la salida de pacientes con enfermedades periodontales, lo que indica que la indolamina podría jugar un papel protector

contra esta enfermedad. Este efecto protector podría explicarse en cierta medida por la acción antimicrobiana de la MLT, así como por su capacidad para activar el sistema inmune y su carácter antiinflamatorio y antioxidante. Además, la melatonina puede modular la destrucción periodontal al inhibir la síntesis de prostaglandina E2 y, por lo tanto, inhibir la diferenciación de osteoclastos, neutralizar especies reactivas de oxígeno, inhibir la resorción ósea y estimular la diferenciación de osteoblastos. (Permury y cols, 2017)

4.6 Derivados de la melatonina

Los nuevos análogos de la MLT se diseñaron a partir de ligandos del receptor de MLT indólico, reemplazando el grupo 5-metoxi por un resto que induzca cierta selectividad por el receptor MT1, como por ejemplo el fenilbutoxi. (Gatti y cols, 2017)

Recientemente, varios derivados de MLT han sido desarrollados y evaluados por su papel en la prevención y en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, ya sea solos o en combinación con otros medicamentos. En particular, el derivado de la MLT UCM 1037 (Figura 11) demostró poseer un efecto antiproliferativo significativo en las líneas celulares DX3, WM-115, MCF-7 y MDA-MB231 de melanoma. Se han realizado estudios sobre como actúa este derivado de la MLT frente a diferentes líneas celulares de cáncer de próstata sensibles e insensibles a andrógenos, llegando a la conclusión de que este análogo inhibe el crecimiento del cáncer de próstata sensible a andrógenos y que esta actividad posiblemente sea independiente del receptor (Calastretti y cols, 2018)

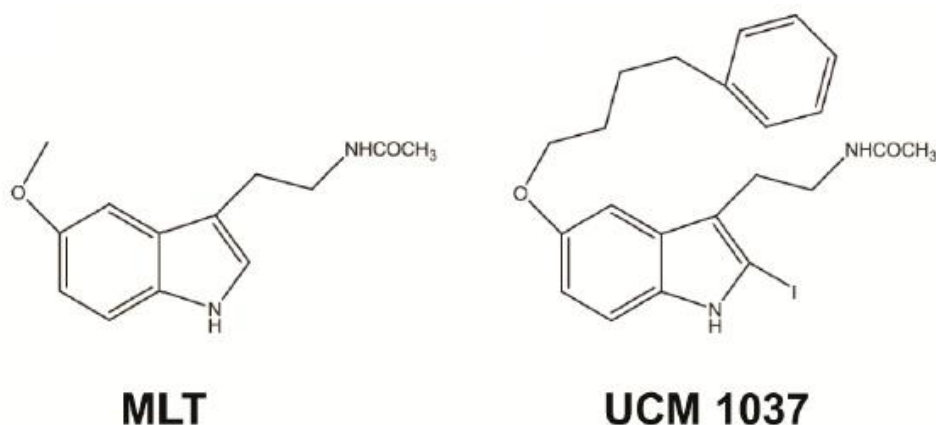


Figura 11. Estructura química de la MLT y su derivado sintético UCM 1037. (Tomada de Calastretti y cols, 2018)

Otros derivados de la MLT han sido introducidos recientemente en el mercado. Todos ellos son agonistas de los receptores MT1 y MT2. Estos incluyen Ramelteon, para el tratamiento del insomnio; Agomelatine, que también es un antagonista de serotonina 5-HT_{2c}, aprobado en Europa y Australia para el tratamiento de la depresión, Tasimelteon, que fue aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento del trastorno por ciclo vigilia-sueño diferente a 24 horas (no 24) y Circadin, una formulación de liberación prolongada de 2,0 mg de melatonina aprobada en Europa y Australia para el tratamiento del insomnio primario. De estos cuatro medicamentos, solo Tasimelteon se desarrolló teniendo en cuenta la reactivación circadiana y debe tenerse en cuenta que es el primer y único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de un trastorno del sueño del ritmo circadiano. (Emens y cols, 2015)

5.-CONCLUSIÓN

Tras la lectura de diferentes artículos, investigaciones científicas y ensayos clínicos, podemos llegar a la conclusión de que la secreción de melatonina, puede variar por distintos motivos, por ejemplo, a medida que una persona aumenta en edad, los niveles de melatonina sintetizados son menores, aunque sin duda el motivo más conocido es que su pico de síntesis más alto se da por la noche, en la oscuridad, informándonos de la hora y del momento de ir a dormir. Pero no toda la melatonina que está presente en nuestro organismo procede de nosotros, sino que también podemos tomarla en alimentos o mediante suplementos que podemos encontrar en la farmacia.

Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que los niveles de esta hormona pueden disminuir por importantes motivos como son el cáncer, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson e incluso en niños con autismo. Además, estos niveles bajos de melatonina han podido utilizarse como marcadores para detectar todas estas enfermedades.

La melatonina posee numerosos efectos beneficiosos para nuestro organismo tanto en estado fisiológico como en presencia de patologías. Entre estas propiedades se encuentra su gran capacidad para eliminar radicales libres y activar el sistema inmune, así como su acción antiinflamatoria y su poder de regular el ritmo-vigilia sueño.

Todo esto, ha llevado a pensar que el tratamiento con melatonina puede suponer un avance para la terapéutica de estas patologías, ya que numerosos estudios evidencian una mejora en personas enfermas tras la administración de melatonina o de algún fármaco derivado de la misma.

6.-BIBLIOGRAFIA

- Adi N, Mash DC, Ali Y, Singer C, Shehadeh L and Papapetropoulos S. Melatonin MT1 and MT2 receptor expression in Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2010; 16(2): BR61-7
- Akbarzadeh M, Mossaghpour AA, Ghanbari H, Kheirandish M, Maroufi NF, Rahbarghazi R, Nouri M, et al. The potential therapeutic effect of melatonin on human ovarian cancer by inhibition of invasion and migration of cancer stem cells. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 17062
- Alonso D, Alvarez A, Arteaga O, Martínez A and Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(5): 9379-9395
- Atherton G and Cross L. Seeing More Than Human: Autism and Anthropomorphic Theory of Mind. *Front Psychol.* 2018; 9: 1-18
- Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA, et al. Melatonin-Depleted Blood from Premenopausal Women Exposed to Light at Night Stimulates Growth of Human Breast Cancer Xenografts in Nude Rats. *Cancer Res.* 2005; 65(23): 11174-11184
- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Primary Sleep Disorders. A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2005; 20(12): 1151-8
- Calastretti A, Gatti G, Lucini V, Dugnani S, Canti G, Scaglione F and Bevilacqua A. Melatonin Analogue Antiproliferative and Cytotoxic Effects on Human Prostate Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1-15

- Cebrián JA, Casao A, González M, dos Santos TR, Pérez R and Muiño T. Melatonin in Sperm Biology: Breaking Paradigms. *Reprod Domest Anim.* 2014; 49(4): 11-21
- Chen YC, Tain YL, Sheen JM and Huang LT. Melatonin utility in neonates and children. *J Formos Med Assoc.* 2012; 111(2): 57-66
- Chovancova B, Hudecova S, Lencesova L, Babula P, Rezuchova I, Penesova A, et al. Melatonin-Induced Changes in Cytosolic Calcium Might be Responsible for Apoptosis Induction in Tumour Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 44(2): 763-777
- Chowdhury I, Sengupta A and Maitra K. Melatonin: Fifty Years of Scientific Journey from the Discovery in Bovine Pineal Gland to Delineation of Functions in Human. *Indian J Biochem Biophys.* 2008; 45(5): 289-304
- Chung L, Shyh L, Jung C and Yi C. Effects of Melatonin on Glucose Homeostasis, Antioxidant Ability, and Adipokine Secretion in ICR Mice with NA/STZ-Induced Hyperglycemia. *Nutrients.* 2017(11): 1187
- Claustrat B, Brun, J and Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews.* 2005; 9(11): 11-24
- Comsa S, Cîmpean AM and Raica M. The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3147-3154
- Connolly BS and Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease A Review. *JAMA.* 2014; 311(16): 1670-83
- Cos S, Fernández R, Güézmés A and Sánchez EJ. Influence of Melatonin on Invasive and Metastatic Properties of MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 1998; 58(19): 4383-4390
- Cronobiología (on line) (Consultado en Febrero de 2018) Disponible en: www.chronobiology.com
- Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S and Khan A. Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(22): 9575-8.
- Ehlen F, Schindlbeck K, Nobis L, Maier A and Klostermann F. Relationships between activity and well-being in people with parkinson's disease. *Brain Behav.* 2018; 8(5): 1-8.

- Emens JS and Burgess HJ. Effect of Light and Melatonin and other Melatonin Receptor Agonists on Human Circadian Physiology. *Sleep Med Clin.* 2015; 10(4): 435-453
- Fernando S and Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? - a review of the recent literature. *J Ovarian Res.* 2014; 7: 1-14
- Fouad YA and Aanei C. Revisiting the Hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 2017; 7(5): 1016-1036
- Gatti G, Lucini V, Dugnani S, Calastretti A, Spadoni G, Bedini A, et al. Antiproliferative and pro-apoptotic activity of melatonin analogues on melanoma and breast cancer cells. *Oncotarget.* 2017; 8(40): 68338-68535
- Ghoncheh M, Pournamdar Z and Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(53): 43-46
- Guerrero JM, Carrillo A, Lardone PJ. La melatonina. *Investigación y ciencia.* 2007: 31-38
- Hanahan D and Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70
- Hevia D, Gonzalez P, Fernandez M, Cueto S, Rodriguez P, Garcia JI, et al. Melatonin Decreases Glucose Metabolism in Prostate Cancer Cells: A ¹³C Stable Isotope-Resolved Metabolomic Study. *International Int J Mol Sci.* 2017; 18(8): 1620-1639
- HSN Blog. Nutrición, salud y deporte. (on line) (Consultado en Febrero de 2018) Disponible en: www.hsnstore.com
- Instituto Internacional de la Melatonina (on line) (Consultado en Febrero de 2018) Disponible en :www.iimel.es
- Jablonska K, Pula B, Zemla A, Kobierzycki C, Kedzia W, Nowak E, et al. Expression of the MT1 Melatonin Receptor in Ovarian Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(12): 23074-23089
- Jin Y, Choi J, Won J and Hong Y. The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development. *Molecules.* 2018; 23(1): 1-9
- Karasek M, Kowalski AJ and Zylinska K. Serum melatonin circadian profile in women suffering from the genital tract cancers. *Neuro Endocrinol Lett.* 2000; 21(2): 109-113.

- Koshiyama M, Matsumura N and Konishi I. Recent Concepts of Ovarian Carcinogenesis: Type I and Type II. *BioMed Research International*. 2014; 2014: 1-11
- Kumar A and Tsao JW. *Alzheimer Disease*. 2018
- Li W, Wu J, Li Z, Zhou Z, Zheng C, Lin L, et al. Melatonin induces cell apoptosis in Mia PaCa-2 cells via the suppression of nuclear factor- κ B and activation of ERK and JNK: A novel therapeutic implication for pancreatic cancer. *Oncol Rep*. 2016; 36(5): 2861-2867
- Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP and Li B. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(24): 39896-39921
- Lin L, Huang SS, Chu J, Wang JZ and Tian Q. Melatonin in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(7): 14575-14593
- Lobato A. Trabajo fin de grado. La melatonina más allá del ritmo circadiano. Universidad de Valladolid. 2015
- Lord T, Nixon B, Jones KT and Aitken RJ. Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilization in vitro. *Biol Reprod*. 2013; 88(3): 1-9
- Mack JM, Schamne MG, Sampaio TB, Pértile RA, Fernandes PA, Markus RP and Prediger RD. Melatonergic System in Parkinson's Disease: From Neuroprotection to the Management of Motor and Nonmotor Symptoms. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 1-31
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Gitto E and Barberi I. Melatonin for the newborn. *JPNIM*. 2014; 3(2): 1-7
- Martínez V, Nieves M, López M, Rodenas R, Mestre TC, García Sánchez F, et al. Tolerance to Stress Combination in Tomato Plants: New Insights in the Protective Role of Melatonin. *Molecules*. 2018; 23(3): 1-20
- Matsubara E, Bryant T, Pacheco J, Henry TL, Poeggeler B, Herbert D, et al. Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2003; 85(5): 1101-8

- Medline Plus. Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano. (on line) (Consultado en Mayo de 2018). Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/fragilexsyndrome.html>
- Molina A, Muñoz A, Reiter RJ, Sánchez M, Moreno F, Rufo M, et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: Two years' experience. *J Pineal Res.* 1997; 23(2): 97-105
- Paroni R, Terraneo L, Bonomini F, Finati E, Virgili E, et al. Antitumour activity of melatonin in a mouse model of human prostate cancer: relationship with hypoxia signalling. *J Pineal Res.* 2014; 57(1): 43-52
- Paul R, Phukan BC, Justin A, Manivasagam T, Bhattacharya P and Borah A. Melatonin protects against behavioral deficits, dopamine loss and oxidative stress in homocysteine model of Parkinson's disease. *Life Sci.* 2018; 192: 238-245
- Peled N, Shorer Z, Peled E and Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia.* 2001; 42(9): 1208-10.
- Permuy M, López M, González A and Muñoz F. Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Dental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(4): 865.
- Posadzki PP, Bajpai R, Myint B, Roberts NJ, Brzezimski A, Christopoulos GI, et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med.* 2018; 16(1): 1-18
- Rahman MT and Chowdhury ATMM. Prostate Cancer. *AKMMC.* 2016; 7(2): 39-44
- Reyes BM, Velázquez M and Prieto B. Melatonina y neuropatologías. *Rev Fac Med UNAM.* 2009; 52(3): 105-109
- Robinson M, Lee BY and Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(2): 317-330
- Rubio P, Scheer FAJL, Gómez P, Madrid JA, Garaulet M. Acute Melatonin Administration in Humans Impairs Glucose Tolerance in Both the Morning and Evening. *Sleep.* 2014; 37(10): 1715-9

- Saavedra JS, Zúñiga LF, Navia AN and Vásquez A. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*. 2013; 5(3): 16-35
- Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJE and Mills E. Melatonin as Adjuvant Cancer Care With and Without Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Integr Cancer Ther*. 2012; 11(4): 293-303
- Srinivasan V, Spence DW, Pandi SR, Trakht I, Cardinali DP. Therapeutic Actions of Melatonin in Cancer: Possible Mechanisms. *Integr Cancer Ther*. 2008; 7(3): 189-203
- Stafstrom CE and Carmant L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(6): 1-18
- Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol*. 2009; 38(4): 963–970
- Talib WH. Melatonin and Cancer Hallmarks. *Molecules*. 2018; 23(3): 518-534
- Terraneo L, Bianciardi P, Virgili E, Finati E, Samaja M, Paroni R. Transdermal administration of melatonin coupled to cryopass laser treatment as noninvasive therapy for prostate cancer. *Drug Deliv*. 2017; 24(1): 979-985
- Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol*. 1998; 78(3): 687-721
- Verkasalo PK, Lillberg K, Stevens RG, Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M and Kaprio J. Sleep Duration and Breast Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer Res*. 2005; 65(20): 9595-9600
- Wang F and Kumar P. The role of radiotherapy in management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2(3): 157-167
- Wang JZ and Wang ZF. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin*. 2006; 27(1): 41-49
- Wiechmann AF and Sherry DM. Neurotransmitters and Receptors: Melatonin Receptors. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. 2017; 1-7

- Witt PA, Bennett J, Jarzynka MJ, Firestone SM, Melan MA. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sci.* 2003; 72(20): 2183-2198
- Wu YH, Feenstra MGP, Zhou JN, Liu YR, Torano JS, Van Kan HJM, et al. Molecular Changes Underlying Reduced Pineal Melatonin Levels in Alzheimer Disease: Alterations in Preclinical and Clinical Stages. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5898-5906
- Zemla A, Grzegorek I, Dziegiel P and Jablonska K. Melatonin Synergizes the Chemotherapeutic Effect of Cisplatin in Ovarian Cancer Cells Independently of MT1 Melatonin Receptors. *In vivo.* 2017; 31(5): 801-809
- Zhao M, Wan J, Zeng K, Tong M, Lee AC, Ding J and Chen Q. The Reduction in Circulating Melatonin Level May Contribute to the Pathogenesis of Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *J Cancer.* 2016; 7(7): 831

