

NUTRICIÓN Y CÁNCER: EMPLEO DE LA MELATONINA EN TERAPIA NUTRICIONAL ANTICANCERÍGENA

BREIXO VENTOSO GARCÍA



Ciencias y Letras

3ciencias



Licenciado en farmacia, especialidad sanidad ambiental.

Master superior en ingeniería medio ambiental, especialidad auditoría y consultoría medio ambiental.

Diplomado en salud pública.

Master en nutrición y salud.

Suficiencia investigadora realizada en la Universidad de Cardiff, Gales.

Especialista en nutrición y dietética.

Doctorando en nutrición y salud, especialidad nutrigenómica.

El autor:

Breixo Ventoso García

NUTRICIÓN Y CÁNCER:

EMPLEO DE LA MELATONINA EN TERAPIA NUTRICIONAL ANTICANCERÍGENA

BREIXO VENTOSO GARCÍA



Área de Innovación y Desarrollo, S.L.

Quedan todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, distribuida, comunicada públicamente o utilizada, total o parcialmente, sin previa autorización.

© del texto: **del autor**

© de explotación: **ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.**

Primera edición: **marzo 2017**

ISBN: **978-84-947194-1-7**

DOI: <http://dx.doi.org/10.17993/CyLI.2017.05>

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. FUENTES DE MELATONINA.....	9
2.1. Aspectos moleculares	9
2.2. Síntesis endógena de la melatonina	9
2.3. Los receptores de la melatonina	9
2.4. Efectos de la melatonina	10
2.5. Fuentes exógenas de melatonina:	13
3. ACCIÓN ANTITUMORAL DE LA MELATONINA	17
3.1. Mecanismos antitumorales de la melatonina.....	19
4. CONCLUSIONES	23
5. BIBLIOGRAFÍA.....	25

1. INTRODUCCIÓN

La melatonina es una hormona que es sintetizada y secretada por la glándula pineal, el estímulo sincronizador más importante en su síntesis y liberación son los ciclos luz-oscuridad, la participación de la melatonina en el ciclo circadiano lo hace a través de los receptores MT1, responsable de inducir el sueño, y el MT2 que es el que produce la sincronización del ritmo circadiano, los dos están presentes en el núcleo (1) supraquiasmático, (hipotálamo), la hipótesis anterior, y la retina.

Cuando se da una situación de oscuridad, en circunstancias normales, refiriéndonos a ellas como una situación fisiológicamente saludable exenta de patologías, actúa de estímulo causando la síntesis de melatonina y alcanza su pico de síntesis durante la mitad del periodo de sueño. Por ejemplo, una persona que se acuesta a las 11:00 pm y se levanta a las 8:00am sobre las 2 y las 4 de la madrugada.

A partir de este pico su síntesis va disminuyendo, esta producción endógena disminuye también con la edad, sobre todo a partir de los 50 años.

El efecto hipnótico de la melatonina cuando se administra de manera exógena se debe a varios mecanismos:

Por una parte, reduce la temperatura corporal, lo cual beneficia de manera natural la inducción al sueño, tiene capacidad para reducir los transmisores de tipo monoamina, normaliza el ritmo circadiano natural del sueño, y tiene efectos diversos sobre los receptores GABAA (sobre todo potenciando a nivel del núcleo supraquiasmático e inhibición en los hipotalámicos) (2).

2. FUENTES DE MELATONINA

2.1. ASPECTOS MOLECULARES

La melatonina es la N-acetil-5-metoxitriptamina, que se obtiene de la acetilación y una metilación posterior de la serotonina.

2.2. SÍNTESIS ENDÓGENA DE LA MELATONINA

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal que interviene en diferentes procesos fisiológicos.

Juega un papel importante en la regulación de procesos rítmicos y es un gran reductor de endógeno de radicales libres, de ahí se puede derivar su capacidad antitumoral (3), y también algunas enfermedades del sistema nervioso como el alzhéimer, y otras degenerativas en las que el estrés oxidativo juega un papel fundamental pueden reducirse con la aplicación de melatonina (de manera endógena).

Esta hormona está presente en numerosos organismos unicelulares hasta llegar a los mamíferos, la principal fuente de secreción es la glándula pineal aún cuando también se secreta en otros lugares como la retina, intestino, médula ósea y la glándula harderiana.

Su síntesis y liberación se produce con la oscuridad y se suprime con la luz. Esta hormona se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, que se convierte en serotonina, y esta en melatonina mediante la acción de las enzimas serotonina-acetil-transferasa y la hidroxindol-O-metiltransferasa.

La acción de la luz que regula su síntesis y secreción se hace mediante las vías retino-hipotalámicas al núcleo supra quiasmático y a la glándula pineal.

2.3. LOS RECEPTORES DE LA MELATONINA

La melatonina es capaz de atravesar las membranas celulares. Existen al menos tres receptores para la misma: en mamíferos identificamos los MT1 y MT2 (ML1B que se considera un receptor de alta afinidad), los dos están acoplados a proteínas G, la melatonina actúa de ligando natural de algunos receptores nucleares huérfanos de la familia RZR/ROR, y es a través de estos de los que se puede derivar el efecto inmunoregulador de la melatonina.

2.4. EFECTOS DE LA MELATONINA

Entre sus principales funciones está la de regular los ritmos biológicos (4), regulación neuroinmunológica (5), modulación del cito esqueleto, actividad oncostática y antioxidante, entre otras.

- **1) Antioxidante:** debido a su naturaleza química puede acceder a cualquier célula o espacio celular y neutralizar a los metabolitos derivados del oxígeno. También es capaz de activar varias enzimas antioxidantes e inhibe las pro oxidantes, de esta manera el estrés oxidativo se ve disminuido. Los radicales libres que se generan en el organismo y producen envejecimiento acelerado celular se ven disminuidos derivados de esta capacidad neutralizadora, este daño celular causado por el envejecimiento celular se asocia a alteraciones neurodegenerativas presentes en enfermedades como Alzheimer y Parkinson. Su reducción en edades avanzadas puede catalizar la aparición de estrés oxidativo y envejecimiento prematuro así como deterioro neurocognitivo (6). Al ser capaz de ceder electrones fácilmente se convierte en un agente reductor, ya que depura el radical OH para generar el 3-OH melatonina cíclica que es eliminable por la orina pudiendo neutralizar a este tipo de radicales y permitiendo su eliminación. Tiene más poder antioxidante que otras moléculas como las vitaminas E y C, esto es debido a sus características fisicoquímicas, ya que se comporta como hidro y liposoluble pudiendo llegar a todos los compartimentos celulares. Es capaz de mantener el nivel de glutatión reducido, (GSH) pues participa en el funcionamiento de las enzimas GPx, GRd y SOD. La melatonina es capaz de eliminar también radicales reactivos derivados del nitrógeno, como el anión peroxinitrilo, los cuales tienen una toxicidad importante parecida a del radical OH. La melatonina supone una de las defensas más importantes frente este tipo de radicales al facilitar su neutralización y eliminación.
- **2) Efectos protectores:** hay estudios que avalan su poder antioxidante. Esta hormona puede ser uno de los mejores antioxidantes endógenos de nuestro organismo, ya que es capaz de disminuir los radicales libres que se forman durante el metabolismo celular pudiendo incluso actuar frenando el envejecimiento, y aumentar la vida celular. Es importante destacar que es la única capaz de proteger el ADN nuclear derivado de su capacidad para atravesar las membranas celulares (7), diferenciándose de otros antioxidantes por su capacidad de llegar a donde los otros no pueden.

- **3) Regulación del sueño:** el sueño y la vigilia se regulan mediante los ritmos biológicos en los que participa la melatonina. Hay alteraciones externas como puede ser el *jet lag* (cambio en los ritmos biológicos causado por el desajuste de horario), se ha demostrado que en pacientes que padecen este trastorno, el empleo de melatonina les permite adaptarse el sueño siguiendo una pauta de 5mg de melatonina a las 6 de la tarde antes de iniciar el viaje, y al acostarse, esto favorece la adaptación al sueño al inducirlo (8). En personas que tienen alterados sus ritmos de sueño por motivos laborales, como el trabajar de noche, los trastornos del sueño que desarrollan por este desajuste disminuyen con el empleo de melatonina. Durante la adolescencia puede aparecer retraso en el sueño aun siendo la duración del mismo correcto (le cuesta dormirse retrasando el sueño, le cuesta conciliar el sueño, mucho más tarde que el resto de los componentes familiares, pero una vez que se queda dormido es capaz de aguantar el ciclo de sueño durante 8 o 9 horas) en jóvenes que consumían una dosis de melatonina de 6mg este síndrome se reducía pudiendo conciliar el sueño antes (9).

En personas ancianas con presencia de insomnio el consumo de melatonina entre 30 y 120 minutos antes de acostarse hace disminuir el tiempo necesario para iniciar el sueño (4) y en personas deprimidas que no son capaces de dormir correctamente el consumo de melatonina es capaz de mejorar su conducta de sueño (10).

- **4) Antiinflamatorio:** para determinar su capacidad como antiinflamatorio se emplearon modelos experimentales adaptados a la sepsis y a la administración de lipopolisacáridos bacterianos. La sepsis supone un cuadro de inflamación generalizada, donde puede producirse daño mitocondrial y muerte celular, en esta situación se activan algunos factores de transcripción como el NF-KB, que actúa facilitando la activación de genes moduladores de la inflamación entre los que están los INOS, COX 2 y moléculas de adhesión. El aumento de INOS genera un aumento del óxido nítrico mitocondrial y un aumento del anión peroxinitrilo inhibiendo la cadena respiratoria la cual es responsable de la generación de ATP. La melatonina neutraliza estos procesos durante el shock séptico y es capaz de neutralizar la activación de INOS disminuyendo los valores de óxido nítrico.
- **5) Efectos a nivel mitocondrial:** la melatonina es capaz de desarrollar un efecto antioxidante en la mitocondria al entrar en el interior de la mitocondria. Tiene una alta capacidad de atravesar membranas debido a sus características químicas, y una vez que está en su interior disminuye el consumo de oxígeno regulando el control

respiratorio, los complejos respiratorios incrementan su actividad y el cociente ADP:O se ve regulado, el resultado de esto es un aumento en la producción de ATP. Es capaz de disminuir el potencial de membrana mitocondrial con lo que se disminuye la pérdida de electrones y por tanto, la producción de radicales del tipo O₂ (superóxido) y H₂O₂, esta acción permite a la melatonina participar y mejorar la homeostasis mitocondrial.

- **6) Sistema inmunitario:** la melatonina es un importante antioxidante natural con propiedades antienvjecimiento, la inhibición de la melatonina produce una respuesta inmunitaria deficitaria y menos efectiva, la melatonina aumenta la secreción de células NK y monocitos (activa la inmunidad no específica), estas células NK desarrollan un papel importante en el avance del cáncer y metastasis.

Otras aplicaciones derivadas de sus efectos principales son por ejemplo el empleo de melatonina en:

- ❖ **Autismo:** los niños con autismo que presentan alteraciones en su sueño presentan también alteraciones en las concentraciones de melatonina (11). Hay estudios que proponen su uso en concentraciones de 1mg media hora antes del sueño con efectos beneficiosos sobre la inducción del sueño y en problemas conductuales.
- ❖ **Síndrome de Angelman:** es un trastorno genético acompañado de un retraso mental severo, con ataxia, ausencia de lenguaje, en los niños que padecen este síndrome se comprobó que existían niveles bajos de melatonina (12) y que al administrarle la misma en cantidades de 0.3mg mejoraba el sueño.
- ❖ **Alzheimer:** es la causa más común de demencia caracterizada por una pérdida continua de la capacidad cognitiva. Este trastorno está acompañado de una alteración seria del sueño, en estos pacientes se han detectado deficiencias en la secreción de melatonina. Algunos autores opinan que el daño que sufren las neuronas del núcleo supraquiasmático alteran los ritmos circadianos y con ellos, la secreción de melatonina (13). El empleo de melatonina disminuye la agitación y favorece el sueño en pacientes con este trastorno (14).
- ❖ **Enfermedad de parkinson:** es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida de dopamina, en esta patología el estrés oxidativo y los radicales libres que se producen durante el deterioro mitocondrial y de la dopamina son catalizadores para el avance la patología. Las neuronas de la sustancia negra se vuelven vulnerables

y esto se relaciona con el aumento de neuromelamina, ya que el aumento de hierro tisular puede estar relacionado con el daño de las neuronas dopaminérgicas, pues esta unión férrica a las melaninas aumentan los radicales libres y la muerte celular (15). En esta patología se observan anormalidades en el citoesqueleto afectando a la tubulina y otras proteínas relacionadas con los microtúbulos como las MAP1 y MAP2. El aporte de melatonina favorece el arreglo de este desajuste del citoesqueleto (16), también aumenta el sueño total y disminuye la actividad durante la noche administrando dosis ente los 5-50mg por día.

2.5. FUENTES EXÓGENAS DE MELATONINA

La melatonina se puede obtener de fuentes artificiales a través de medicamentos o suplementos alimentarios de manera artificial o de manera natural mediante algunos alimentos:

Fuentes naturales:

- Alimentos vegetales (17):

- Huang – gin (*Scutellaria baicalensis*) es una planta con una cantidad aproximada de 2 a 7 ng/g.
- St Johns wort (*Hypericum perforatum*) flor aporta entre 2,4 a 4,0 ng/g.
- Feverfew (*Tanacetum parthenium*) hojas frescas y también secas aporta entre 1,3 a 7 ng/g.
- Frutos secos: las nueces pueden aportar hasta 3,5 ng/g de nuez.
- Vegetales: tomates.
- Frutas: plátano y cerezas.
- Cereales: de manera general todos tienen un aporte ya que son fuentes naturales de serotonina pero el maiz la avena y el arroz son algunos de los alimentos con mayor aporte llegando a proporcionar entre 60 y 150 mcg por cada 100 gr de cereal.

- Fuentes animales:

- huevos.
- pescados.

Fuentes artificiales:

Suplementos alimentarios formados por melatonina.

Cualquier fuente animal o vegetal que nos proporcione triptófano será una buena fuente de melatonina, ya que la melatonina se forma a partir del triptófano por diferentes rutas metabólicas (18).

El triptófano por acción de la triptófano hidroxilasa se convierte en 5-hidroxitriptófano sobre el que actúa la descarboxilasa de L-aminoácido aromático y se obtiene la serotonina sobre la que mediante la Arilalquilamina-n-Acetiltransferasa da la N-acetilserotonina y mediante un proceso reversible regulado por el Citocromo p450 y la Hidroxindol-o-metiltransferasa se obtiene la melatonina. La activación de estas enzimas está regulada por diferentes factores como la luz, el sistema nervioso, la presencia de norepinefrina, la adenilciclasa y el AMP cíclico.

Los suplementos nos dan un aporte directo de melatonina, la mayor parte nos ofrecen una absorción sublingual por lo que pasa directamente al torrente sanguíneo, saltándose las rutas metabólicas convencionales y ofreciendo una biodisponibilidad más rápida.

Una vez la melatonina está liberada mediante reacciones de oxidación con diversos radicales libres da la N1-acetil-N2formil-5-metoxikinuramina (AFMK), a la cual se llega mediante reacciones de la serotonina con radicales del tipo 2-OH que da lugar a la 3-hidroxi-melatonina que reacciona con radicales del tipo $-2e + H_2O - 2H$.

Una vez está formado el metabolito AFMK mediante la Arilaminaformidasa da lugar al N-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK) (19).

Por tanto, la biosíntesis de la melatonina se hace a partir del triptófano, que mediante la enzima triptófano hidroxilasa se convierte en 5-hidroxitriptófano para ser descarboxilado y convertirse en melatonina.

La oscuridad es capaz de generar la norepinefrina con capacidad de unirse a los receptores β_1 presentes en los pinealocitos activándose la adenilciclasa, que hace aumentar el AMP cíclico y la síntesis de novo de la arilalquilamina N-acetiltransferasa, que es la enzima limitante de la síntesis de la serotonina (20).

El empleo de suplementos de melatonina busca actuar como agonistas de los receptores de la melatonina para potenciar sus efectos.

La absorción oral de la melatonina es completa en adultos y puede reducirse hasta un 50% en ancianos, la biodisponibilidad de esta, siendo la fuente suplementos artificiales, es del 15%

debido al efecto del primer paso. Sin embargo, el efecto se alcanza antes que el proporcionado por fuentes naturales (hasta 3 horas para la concentración máxima).

La capacidad de unirse a proteínas es del 60%, y se metaboliza principalmente en el hígado por las isoenzimas CYP1A1 y CYP1A. La eliminación se produce a las 12 horas de su ingesta teniendo una semivida plasmática de 3,5 a 4 horas, la excreción tiene lugar a nivel renal, el 89% en forma de metabolitos conjugados y glucurónicos de la 6-hidroximelatonina y el 2% en forma de melatonina (sin alterar).

Hay que tener en cuenta que se pueden dar situaciones especiales en cuanto a su metabolismo en determinadas situaciones. En acianos hay una menor tasa de metabolización al reducirse las funciones vitales y poder darse alguna situación de incapacidad renal o debilidad hepática, en insuficiencia renal y hepática ocurre lo mismo.

3. ACCIÓN ANTITUMORAL DE LA MELATONINA

La melatonina es capaz de desarrollar actividad antiproliferativa en el desarrollo de algunos tumores como el carcinoma de ovario, vejiga, prolactinomas, hematomas y neuroblastomas. (21).

Los trabajos más importantes se han desarrollado con células MCF-7 que son células procedentes del cáncer mamario positivo a receptores estrogénicos (22). Las MCF-7 son una línea celular del cáncer derivadas del adenocarcinoma mamaria, este nombre lo toma en referencia a la línea celular aislada a partir de una mujer de 69 años de raza blanca en honor a la Fundación del cáncer de Michigan 7. Éstas mantienen las características diferenciadoras del epitelio mamario incluso la capacidad de procesar el estradiol a través de receptores de estrógeno citoplasmático, que se emplean para detectar componentes de la fosforilación como MAK, PI3K, y ERK. Las células MCF-7 expresan altos niveles de p70S6K que pueden ser empleados como marcadores para las quinasas. Esta línea celular es importante, ya que antes de ellas las líneas empleadas para investigación no sobrevivían más de unos meses. Entre sus características están: la presencia de receptores de estrógenos, la respuesta proliferativa a los estrógenos, la presencia de receptores de progesterona, con suplementos de estrógenos aparece tumorigenicidad en ratones y presenta un fenotipo luminal epitelial, la melatonina es capaz de frenar el crecimiento de estas (23) así como otras líneas que interactúan con estos receptores como la T47D y la ZR75-1. No se encontró, sin embargo, un efecto real sobre las negativas no teniendo un efecto positivo sobre BT20, MDA-MB-231 y HS0587t (24).

Por lo que su capacidad oncostática puede derivar del efecto estrógeno que es mediado por receptores nucleares, con los que es posible que interactúe la melatonina por su semejanza con los derivados fenilindoles que son unos importantes antagonistas estrogénicos (25).

La intervención de la melatonina en el desarrollo del cáncer es a diferentes niveles de la progresión tumoral:

- 1) Iniciación
- 2) Promoción
- 3) Progresión
- 4) Metástasis

La melatonina puede bloquear los efectos de la prolactina que actúa como estimulante del crecimiento de células cancerosas mamarias (26).

En el desarrollo de tumores la disposición de algunas grasas puede afectar al proceso de formación y desarrollo, el ácido linoleico es capaz de promover el crecimiento de los estos

(27). La melatonina interfiere en la transformación del linoleico a ácido 13-hidroxi-9.11-octadienoico que actúa como una señal con capacidad amplificadora en la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento epidérmico, que puede ser un motivo de explicación de los cambios que se producen en las células de tumores mamarios (28).

La melatonina también interviene sobre el ciclo celular directamente, ya que la indolamina aumenta la duración del ciclo mediante el alargamiento de la fase G1 retrasando la entrada en la fase S, haciendo que la célula alcance un mayor grado de diferenciación (29) es capaz de disminuir la síntesis de ADN en células no quiescentes en fase S (30) y estimula las proteínas antitumorales p53 y p21WAF1 (31).

Un factor importante a tener en cuenta es la relación entre estrés oxidativo y liberación de radicales libres asociado a cualquier proceso canceroso. Este estrés oxidante puede predominar sobre las defensas naturales antioxidantes creando un desajuste que acelera el avance de las células cancerosas.

Una vía de acción importante en la terapia anticancerosa puede ser intervenir contra el estrés oxidativo en el que la melatonina es una de las moléculas con mayor capacidad protectora conocida y depuradora o “scavenger” de radicales libres (32). La melatonina es capaz de eliminar el acoplamiento de los aniones superóxido y óxido nítrico (33) y es capaz de frenar al vasodilatador fisiológico endotelial y elimina el peróxido de hidrógeno (34, 35). Además, es capaz de interferir en determinados procesos enzimáticos relacionados con los procesos celulares de óxido-reducción, a la vez aumenta los niveles tisulares de mRNA, de las superóxido-dismutasas, que tienen la capacidad de reducir el crecimiento de tumores malignos, ya que a la isoforma de superóxido-dismutasa que contiene magnesio se le atribuye la capacidad de suprimir tumores o detener su avance (37).

Puede aumentar la producción de glutatión antioxidante intracelular mediante la gamma-glutamylcisteína-sintetasa y otras enzimas que también estimula como la glutatión-peroxidasa, glutatión reductasa....

El resultado de todas estas acciones deriva a que la melatonina tenga una capacidad protectora frente a las macromoléculas y la mutación oxidativa que producen carcinógenos, a la vez existen estudios que demuestran su capacidad para disminuir la toxicidad de la quimioterapia y favorecer su efecto (38).

En animales, la administración de indolamina tras la exposición a dimetil-benzoantraceno, DMBA mostró una disminución importante en la frecuencia de tumores mamarios (39). A la vez, se observó que en animales a los que se les normalizaban los ritmos biológicos con

alternancia de luz y oscuridad y una correcta secreción endógena de la hormona acompañada de un funcionamiento correcto de la glándula pineal disminuyó la incidencia de tumores con respecto a cuando la glándula o la síntesis de melatonina es defectuosa o la exposición a luz es irregular no alternando se la oscuridad necesaria para secreción de melatonina (40).

Las investigaciones actuales demuestran una disminución de la incidencia, tamaño y latencia tumoral con la melatonina.

Los primeros estudios en humanos, ya en 1969, afirmaban que las infusiones continuas de melatonina en pacientes con sarcoma causaban una regresión tumoral (40), en 1979 otros estudios desvelaron resultados favorables de su uso en linfomas, leucemia, cáncer de mama, estomago, pulmón y osteosarcoma (41).

Los primeros resultados de análisis de melatonina en orina en mujeres con cáncer de mama primario presentaban una disminución del pico nocturno y de la cantidad total en orina de 24 horas, y modificaciones importantes en cuanto a sus ritmos circadianos (42). Las mujeres que tienen tumores positivos a receptores de estrógenos o progesterona tienen picos nocturnos de melatonina más bajos que los que son negativos para estos receptores (43). Existe algún estudio que emplea dichos niveles como valor pronóstico del cáncer, si aumentan los niveles de melatonina sería un buen pronóstico y si disminuyen malo.

3.1. MECANISMOS ANTITUMORALES DE LA MELATONINA

La aromatasa es una enzima que interviene en los procesos de conversión de andrógenos débiles, como es la DHEA (dihidroepiandrosterona) en estrógenos. La melatonina es capaz de interferir en esta ruta, ya que actúa sobre la p450 aromatasa, y otras como la estrógeno sulfatasa, inhibiendo su expresión y actividad, intervienen en la síntesis y transformación de estrógenos a partir de andrógenos en células de cáncer de mama MCF-7. Estos efectos son regulados mediante el receptor MT1 (44,45).

Modulación del ciclo celular: la melatonina interviene en ciclo celular alargando la fase G1 lo que hace disminuir la proliferación celular disminuyendo la síntesis de ADN (46,47).

- Inhibe la proliferación celular: en estudios in Vitro, la melatonina es capaz de detener la proliferación de las líneas celulares estrógeno positivo dependientes (48,49) como cánceres de mama, próstata, ovario, endometrio, hígado,...
- Inducción de la apoptosis: la melatonina es capaz de activar la apoptosis de células dañadas y proteger a los que no lo están (50).

- Inhibición de la telomerasa: las telomerasas están activas en la mayor parte de cánceres. Estas enzimas sintetizan los extremos de los telómeros que a medida que las células envejecen se van acortando haciendo más fácil que el material genético tenga más posibilidades de sufrir daños.
- En ratones con células MCF-7 la actividad de la telomerasa disminuyó al suministrarle melatonina durante 5 semanas (51).
- Inhibición de la angiogénesis: los tumores dependen de la angiogénesis para poder avanzar y crecer, sin embargo estos vasos formados durante el crecimiento tumoral están muy desorganizados pudiendo causar más hipoxia que acaba activando más factores de transcripción asociados como HIF-1 α y HIF-1 β . El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) induce a la angiogénesis, los tumores que presentan altos niveles de VEGF son más agresivos y con más capacidad de metástasis. La melatonina es capaz de inhibir este factor y el de transcripción HIF-1 α interfiriendo en el desarrollo tumoral (52).
- Interferencia con el receptor de estrógenos: la melatonina es capaz de bloquear el receptor de estrógenos, lo que puede dificultar el desarrollo de las células de cáncer de mama (53) esta acción la hace a través de su receptor ML1.
- Inhibición de la metástasis: esta capacidad de la melatonina se deriva de su sobreexpresión con el receptor MT1, ya que para que los tumores avancen necesitan que se secreten enzimas proteolíticas (metaloproteinasas). La melatonina es capaz de modular estas enzimas (54), además, la melatonina actúa sobre el fenotipo de los microfilamentos celulares del cáncer de mama, ya que regula los microfilamentos del esqueleto celular ya bien sean células sanas o cancerosas, estos filamentos son fundamentales en la capacidad de migración de las células cancerosas.

En el estudio de Panzer y Viljoen (55), se evidenció que el tratamiento con melatonina puede aumentar la esperanza de vida en situaciones de metástasis, ya que son capaces de endentecer la progresión del avance del cáncer, también observaron una disminución de los episodios de hipotensión, derivado del empleo de quimioterapia.

Los efectos mieloplásicos producidos por quimioterapia también se observaron con menor frecuencia, y la linfocitopenia que se produce con la cirugía y la presencia de citotóxicos disminuía al igual que un factor fundamental en el abordaje de esta patología la ansiedad (56).

La mayor parte de los medicamentos empleados en cáncer actúan como citotóxicos o citostáticos, interfiriendo en la diferenciación celular o inhibiendo los factores de crecimiento

tumoral, y en el estímulo de inmunidad anticancerosa, la melatonina puede ser la única sustancia natural capaz de intervenir en todas estas acciones anticancerosas (57).

4. CONCLUSIONES

La melatonina ante los estudios expuestos tiene efectos beneficiosos sobre la salud, pero no existen suficientes datos o información acerca de su empleo como parte de la terapia anti cancerígena o como paliativo.

Sería un error con los datos que tenemos usar la melatonina como monoterapia, sustituyendo los planes farmacológicos actuales. Haciendo revisiones de ensayos clínicos *unblinded*, en uno en el que participaron 643 pacientes con cáncer, se detectó una reducción de la mortandad (58). Aún así, el Instituto Nacional del Cáncer considera que los estudios son insuficientes para demostrar un efecto directo (59).

En la conferencia sobre “Avances en Investigación de Cáncer de Prostata” de la Fundación del Cáncer de Próstata defendieron el empleo de melatonina, ya que la pérdida de sueño y alteraciones en el ritmo circadiano suponen un riesgo añadido para padecer algún tipo de cáncer. Según esta premisa, la Doctora Sarah C. Markt anunció que en pacientes con niveles altos de melatonina se detectaba un riesgo mucho menor de desarrollar cáncer de próstata con respecto a los que tenían un nivel mas bajo (hasta un 75 %)(60).

La OMS explica que los cambios y alteraciones del ritmo circadiano suponen un debilitamiento en el sistema inmune, lo que hace que sea más vulnerable al ataque de células cancerosas.

Ante todo esto, es posible que sea temprano para considerar la melatonina como un fármaco que detenga por si solo la enfermedad o como agente modificador, lo que sí es cierto es que los diversos estudios aportan información acerca de los pacientes que la emplean o que poseen unos niveles elevados de la misma.

Los estudios en humanos son costosos y cuando se emplea un nuevo fármaco debe autorizarse, debiendo superar una normativa muy exigente en cuanto a su uso, sin embargo, la melatonina exógena, ya bien sea como suplemento en forma de comprimido o a través de sus fuentes naturales, está autorizada y su consumo es seguro.

Por lo tanto, ante la información de los diferentes estudios que avalan sus efectos positivos se considera que su empleo no pasa por ser un sustituto sino un complemento, un refuerzo a la terapia química, o radiológica que se le administra al paciente, y teniendo en cuentas sus propiedades para atravesar membranas, así como su capacidad para proteger el ADN nuclear de radicales libres, ¿por qué no introducirlo como parte del tratamiento?

Evidentemente, harían falta estudios prospectivos que concretasen pautas y duración, pero el hecho ya simple de que un paciente normalice su sueño, tiene un efecto positivo sobre su sistema inmune al igual que sobre la capacidad de regeneración celular.

Hay que tener en cuenta que los agentes quimioterápicos muchas veces son fuertes oxidantes, que en algunas situaciones pueden acelerar el desarrollo de tumores secundarios que al final pueden malignizarse. Algunos oncólogos desaconsejan el empleo de antioxidantes, ya que consideran que pueden mermar los efectos de los quimioterápicos y radio fármacos, pero ¿y si los mejora? Si el paciente es capaz de mantener más resistente su sistema inmune y su capacidad de regeneración celular, hecho al que me refiero antes al reforzar la capacidad de protección de la melatonina del ADN nuclear, ¿por qué no introducirla? Un estudio sobre los efectos de mejoría sobre el estado general de los pacientes con cánceres en diferentes estados podría ser suficiente para recomendar su empleo de manera común.

Los estudios demuestran unos efectos positivos de su empleo, tanto en diferentes situaciones patológicas (alzheimer, parkinson, insomnio...) como en cáncer, lo mismo que sus altas capacidades como antioxidante y su capacidad para neutralizar diferentes grupos de radicales libres. Ante esto, consideró que la melatonina mediante un refuerzo en la dieta o a través de comprimidos debe de incorporarse al tratamiento general de estas patologías, ya que una vez probada su seguridad en su consumo no hay ningún factor que desaconseje su empleo, solo esperar o un efecto neutro o uno positivo. Ante la situación que nos podemos encontrar en un paciente con cáncer siempre es positivo darle opciones de supervivencia y si estas opciones están reforzadas con datos reales y que de manera real va a permitirle estabilizar los ritmos circadianos y la sensación de que es algo endógeno y natural, lo que está generando en él mismo es una situación de bienestar natural.

Por lo tanto, debe recomendarse el empleo de melatonina mediante una fuente exógena para tratar las diferentes patologías en las que se ha demostrado un efecto positivo derivado de su uso. Una importante reflexión acerca de ello es que el 60-70% de los agentes quimioterapéuticos son productos naturales o derivados de ellos, ¿por qué la melatonina no puede serlo? Son necesarios más estudios prospectivos que avalen su empleo a la vez de abrir nuevas líneas terapéuticas derivadas de sus efectos.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Bourin, M. y Prica, C. (2009). Melatonin receptor agomelatine: a new drug for treating unipolar depression. *Curr Pharm Des*, 15(14):1675-82.
2. Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., et al. (2005). The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 20(12):1151-8.
3. Reiter RJ., Pablos MI., Agapito TT., et al. (1996). Melatonin in the context of the free radicals theory of aging. *Ann N Y Acad Sci*, 786: 362-378.
4. Zhdanova IV., Wurtman RJ., Regan MM. et al. (2001). Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86: 4727-4730.
5. Dalton EJ., Rotondi D., Levitan RD. et al. (2000). Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci.*, 25: 48-55.
6. Cardinali DP., Brusco LI., Liberzuck C et al. (2002). The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.*, 23: 20-23.
7. Reiter RJ., Pablos MI., Agapito TT. et al. (1996). Melatonin in the context of the free radicals theory of aging. *Ann N Y Acad Sci.*, 786: 362-378.
8. Arendt J., Aldhous M., Marks V. (1986). Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J.*, 292: 1170.
9. Yang CM., Spielman AJ., D'Ambrosio P. et al. (2001). A single dose of melatonin prevents the phase delay associated with a delayed weekend sleep pattern. *Sleep*, 24: 272-281.
10. Dalton EJ., Rotondi D., Levitan RD. et al. (2001). Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci*, 25: 48-55.
11. Panksepp J., Tatonin ML. The Sleep Master. An emerging role for this over-the-counter supplement in the treatment of autism. Recuperado de: <http://www.autism.org/MLTatonin.html> [14.11.2007].
12. Zhdanova IV., Wurtman RJ., y Wagstaff J. (1999). Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 12: 57-67.

13. Stopa EG., Volicer L., Kuo-Leblanc V. et al. (1999). Pathologic evaluation of the supraquiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58: 29-39.
14. Maurizi CP. (1997). Loss of intraventricular fluid melatonin can explain the neuropathology of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*, 492: 153-158.
15. Dexter DT., Carter CJ., Wells FR. et al. (1989). Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 52: 381-389.
16. Benitez-King G., Ramirez-Rodriguez G., Ortiz L. et al. (2004). The neuronal cytoskeleton as a potential therapeutic target in neurodegenerative diseases and schizophrenia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 3: 515-533.
17. Reiter RJ., y Tan DX. (2002). Melatonin: an antioxidant in edible plants. *Ann NY Acad Sci.*, 957:341-4.
18. Axelrod J. y Weissbach H. (1960). Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science.*, 131:1312-3.
19. Hardeland R., y Pandey-Perumal SR. (2005). Melatonin, a potent agent in antioxidative defence: actions as a natural food constituent, gastrointestinal factors, drugs and prodrugs. *Nutrition & metabolism*, 2(22) 1 -15.
20. Axelrod J. y Weissbach H. (1960). Enzymatic O-methylation of N-acetylserotonin to melatonin. *Science*, 131:1312-3.
21. Blask DE. (1993). Melatonin in Oncology. En: Yu HS, Reiter RJ, editores. Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications. Boca Ratón: CRC Press;447-475.
22. Blask DE. y Hill SM. (1986). Effects of melatonin on cancer: Studies on MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J Neural Transm*, Supl 21:433-449.
23. Danforth DN., Tamarkin L. y Lippman ME. (1983). Melatonin increases oestrogen receptor binding activity of human breast cancer cells. *Nature*, 305:323-325.

24. Hill SM. y Blask DE. (1992). The growth inhibitory action of melatonin on human breast cancer cells is linked to the estrogen response system. *Cancer Lett*, 64:249-256.
25. Von Angerer E., Knebel N., Kager M. y Ganns B. (1990). 1-(aminoalkyl)-2-phenylindoles as novel pure estrogen antagonists. *J Med Chem.*, 33:2635-2640.
26. Lemus-Wilson A., Kelly PA. y Blask DE. (1995). Melatonin blocks the stimulatory effects of prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Br J Cancer*, 72:1435-1440.
27. Blask DE. (2000). New insights into melatonin regulation on cancer growth. En: Olcese J, (ed.) Melatonin after four decades. An assessment of its potential. Nueva York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 337-343.
28. Cos S. y Blask DE. (1994). Melatonin modulates growth factor activity in MCF-7 in human breast cancer cells. *J Pineal Res.*, 17:25-32.
29. Cos S., Recio J., y Sánchez Barceló EJ. (1996). Modulation of the length of the cell cycle time of MCF-7 human breast cancer cells by melatonin. *Life Sci*, 58:811-816.
30. Cos S., Fernández F., y Sánchez Barceló EJ. (1996). Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci*, 58:2447-2453.
31. Mediavilla MD., Cos S., y Sánchez Barceló, EJ. (1999). Melatonin increases p53 and p21waf1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci.*, 65:415-420.
32. Reiter RJ. (1993). Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: A brief review. *Braz J Med Biol Res*, 26:1141-1155.
33. Tan DX., Chen LD., Poeggeler B., Manchester LC., Reiter RJ. (1993). Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.*, 1:57-60.
34. Turjanski AG., Leonik F., Estrin DA., Rosenstein RE. y Doctorovich F. (2000). Scavenging of NO by melatonin. *J Am Chem Soc.*, 122:10468-10469.
35. Tan DX., Manchester LC., Reiter RJ., Plummer BF., Limson J., Weintraub ST., et al. (2000). Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: A new metabolic pathway. *Free Radic Biol Med.*, 29:1177-1185.

36. Sewerynek E., Reiter RJ., Melchiorri D., Ortiz GG. y Lewinski A. (1996). Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: Protection by melatonin. *Hepatogastroenterology*, 43:898-903.
37. Safford SE., Oberley TD., Urano M., St Clair DK. (1994). Suppression of fibrosarcoma metastasis by elevated expression of manganese superoxide-dismutase. *Cancer Res.*, 54:4261-4265.
38. Montilla PL., Tunez LF., Muñoz MC., Gascon FL. y Soria JVL. (1998). Protective role of melatonin and retinol palmitate in oxidative stress and hyperlipidemia induced by adriamycin in rats. *J Pineal Res.*, 25:86-93.
39. Tamarkin L., Cohen M., Roselle D., Reichert C., Lippman M., Chabner B. (1981). Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethyl-benz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res.*, 41:4432-4436.
40. Starr KW. (1969). Hormonal imbalance and the sarcomata. *Aust N Z J Surg.*, 39:142-150.
41. DiBella L., Rossi MT., Scalera G. (1979). Perspectives in pineal functions. *Prog Brain Res.*, 52:475-478.
42. Bartsch C., Bartsch H., Jain AK., Laumas KR., Wetterberg L. (1981). Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm.*, 52:281-294.
43. Danforth DN., Tamarkin L., Mulvihill JJ., Bagley CS. y Lippman ME. (1995). Plasma melatonin and the hormone-dependency of human breast cancer. *J Clin Oncol.*, 3:941-948.
44. Cos S., Martínez Campa C., Madiavilla MD., et al. (2005). Melatonin modulates aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells. *J Pineal Res.*, 38: 136-42.
45. González A., Martínez Campa C., Madiavilla MD., et al. (2007). Effects of MT1 melatonin receptor overexpression on the aromatase-suppressive effects of melatonin in MCF-7 human breast cancer cells. *Oncol Rep.*, 17: 947-53.
46. Hill SM., Frasc T., Xiang S., et al. Molecular mechanisms of melatonin anticancer effects. *Integr Cancer Ther.*, 8: 337-46.

47. Bartsch C., Bartsch H. y Karasek M. (2002). Melatonin in clinical oncology. *Neuro Endocrinol let.*, 1: 30-8.
48. Dziegiel P., Podhorska-Okolow M., Zabel M. (2008). Melatonin: adjuvant therapy of malignant tumors. *Med Sci Monit.*, 14: RA64-70.
49. Sanchez-Barceló EJ., Cos S., Fernandez R. y Mediavilla MD. (2003). Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocr Relat Cancer*, 10: 153-9.
50. Sainz RM., Mayo JC., Rodriguez C., et al. (2003). Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *Cell Mol Life Sci.*, 60: 1407-26.
51. León-Blanco MM., Guerrero JM., Reiter RJ., et al. (2003). Melatonin inhibits telomerase activity in the MCF-7 tumor cell line both in vivo and in vitro. *J Pineal Res.*, 35: 204-11.
52. Dai M., Cui P., Yu M., et al. (2008). Melatonin modulates the expression of VEGF and HIF-1 alpha induced by CoC12 in cultured cancer cells. *J Pineal Res.*, 44: 121-26.
- 53- Sánchez-Barceló EJ., Cos S., Mediavilla D. et al. (2005). Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res.*, 38: 217-22.
54. Swaemakar S., Paul S., Singh LP., Reiter RJ. (2011). Matrix metalloproteinases in health and disease: regulation by melatonin. *J Pineal Res.*, 50: 8-20.
55. Panzer A. y Viljoen M. (1997). The validity of melatonin as an oncostatic agent. *J Pineal Res.*, 22:184-202.
56. Cos S., y Sánchez Barceló EJ. (2000). Melatonin and mammary pathological growth. *Front Neuroendocrinol.*, 21:133-170.
57. Lissoni P. (1999). Melatonin and cancer treatment. En: Watson RR, editor. Melatonin in the promotion of health. *Boca Ratón: CRC Press*, 165-189.
58. Mills E., Wu P., Seely D. y Guyatt G. (2005). Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J. Pineal Res*, 39(4): 360-6.

59. National Cancer Institute. (2013). Topics in complementary and alternative therapies (PDQ). National Cancer Institute, National Institutes of Health [05.06.201].
60. Infosalus.com (2014). La melatonina puede reducir el cancer de próstata. Recuperado de: <http://www.infosalus.com/salud-bienestar/noticia-melatonina-puede-reducir-riesgo-cancer-prostata-20140120091726.html>/. Consultado el 25 de enero de 2014.

