



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**MELATONINA Y LIGANDOS. LAS PLANTAS
MEDICINALES COMO FUENTE DE
MELATONINA.**

Autor: Almudena De La Torre Moreno

Tutor: Paulina Bermejo Benito

Convocatoria: Junio de 2016

1. RESUMEN

La melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, es una hormona que ha despertado gran interés por sus funciones antes insospechadas. El objetivo de este trabajo es profundizar en sus características moleculares, para comprender mejor sus efectos beneficiosos, y descubrir nuevas fuentes de obtención de melatonina.

La metodología empleada ha sido realizar una revisión bibliográfica de diferentes artículos publicados en bases de datos como Pubmed, ScienceDirect y Google books.

Se ha comprobado que la melatonina no sólo es capaz de regular los ritmos circadianos e inducir el sueño, sino que también tiene un importante papel como antioxidante, anticancerígeno y en el tratamiento de la obesidad y diabetes entre otros. Conforme envejecemos, los niveles endógenos de melatonina disminuyen. Esta es la razón por la que numerosos estudios buscan fuentes de obtención de melatonina.

Para incrementar los niveles endógenos, se han diseñado nuevos ligandos que se unan de manera más específica a los receptores de melatonina y potencien sus efectos. Pero no sólo el consumo de fármacos puede incrementar nuestros niveles endógenos. En 2004 se confirmó la existencia de esta hormona en todas las especies vegetales. En algunas de ellas sus niveles pueden llegar incluso a los $\mu\text{g}/\text{gr}$ de material analizado.

Muchas de estas especies vegetales se encuentran en la dieta y su consumo podría incrementarse. Algunos ejemplos son el tomate, las uvas, cerezas y nueces. Incluso plantas medicinales tan conocidas como son la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza uralensis*), la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y la matricaria (*Tanacetum parthenium*), contienen altos niveles de melatonina.

Por esta razón, el trabajo concluye en que es necesario investigar nuevas fuentes naturales de melatonina e incrementar sus niveles endógenos, debido a los múltiples efectos beneficiosos que puede producir esta hormona en nuestro organismo.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona secretada fundamentalmente por la glándula pineal y se encuentra tanto en vertebrados, como en invertebrados, plantas, bacterias y protozoos. Fue aislada e identificada en 1958 por el dermatólogo Aarón Lerner en

su intento por buscar un tratamiento efectivo contra el vitíligo¹. No obstante, lo único que descubrió fue su capacidad para aclarar la piel de las ranas, de ahí que su nombre se compone de “mela”, debido a su efecto blanqueante y “tonina” porque deriva de la serotonina.

En la década de los 70 comenzaron las primeras investigaciones de esta hormona por el Dr. Russel J.Reiter, quien comenzó a interesarse por la glándula pineal y en las hormonas secretadas por ella. Pero fue en la década de los 80 cuando se comenzaron a descubrir las diferentes funciones que la melatonina puede desarrollar en el cuerpo humano. Los principales hallazgos indicaron que actúa como “hormona maestra” estimulando a otras hormonas, induce el sueño, reduce la formación de coágulos, potencia la formación anticuerpos, facilita la absorción de vitaminas, minerales y nutrientes, regenera la actividad sexual y actúa directamente sobre las células como un poderoso antioxidante, protegiéndolas de los radicales libres¹.

Se puede decir que la melatonina pasó de ser una sustancia con “capacidad blanqueante” a ser uno de los temas centrales en numerosas investigaciones con más de 20.000 resultados en bases de datos como Pubmed, ScienceDirect, etc. Hasta el día de hoy se están descubriendo nuevos efectos potenciales de la melatonina, como su actuación frente a la obesidad, envejecimiento, cáncer, protector frente a la oxidación de corazón, riñón, hígado y cerebro, inmunomodulador y como preventivo frente a la apoptosis celular, entre muchas otras funciones.

La melatonina se sintetiza de acuerdo al ritmo circadiano, pero hay otros factores que influyen en su secreción como la edad, alimentación, ejercicio, etc.

Conforme vamos envejeciendo, los niveles de melatonina se van reduciendo en el organismo, y con ello, disminuye la capacidad de sincronizar el ritmo circadiano y los efectos beneficiosos de esta hormona. Posiblemente esta disminución en la producción de melatonina sea la responsable de la dificultad que los ancianos suelen experimentar para conciliar el sueño. Un estudio indicó que a los 55 años se tiene un 40% menos de melatonina que a los 35 años. Por este motivo, se han ido sintetizando nuevos fármacos cuyo principio activo es la melatonina para contrarrestar esta disminución.

En España el uso de estos medicamentos es exclusivamente para regular el proceso de sueño-vigilia en adultos. En otros países como EEUU la melatonina no se vende como fármaco sino como suplemento alimenticio, comercializándose sin restricción y empleándose para diversas finalidades aparte de los trastornos del sueño².

La melatonina exógena no se encuentra únicamente en fármacos sino que hay una gran variedad de alimentos que la contienen, tales como la uva, cereza, fresas, nueces, tomates, pimienta, arroz, naranjas, manzanas, col incluso pistachos³. También se ha identificado en plantas medicinales como la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza uralensis*), la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y matricaria (*Tanacetum parthenium*)⁴.

Debido al gran interés que ha despertado esta hormona por sus efectos beneficiosos en el ser humano y su amplia comercialización en diversos países, es necesario profundizar en sus características moleculares. Esto permitiría realizar el diseño de nuevos ligandos que se unan de una manera más específica a los receptores de melatonina y potencien sus efectos.

También es interesante el descubrimiento de nuevas fuentes naturales de melatonina, entre ellas las plantas medicinales. Esto permitiría incrementar de forma natural los niveles endógenos de melatonina en nuestro organismo.

3. OBJETIVOS

- 1) Realizar una revisión bibliográfica de la melatonina, indicando sus características moleculares, su síntesis, metabolismo y regulación.
- 2) Describir sus efectos sobre el ritmo circadiano y su posible papel como antioxidante, anticancerígeno, para el tratamiento de la obesidad y del envejecimiento, entre otros.
- 3) Revisar ligandos que se unan de manera más selectiva a los receptores de melatonina.
- 4) Por último, descubrir nuevas fuentes naturales de melatonina, en especial de plantas medicinales.

4. METODOLOGÍA

Para hacer el trabajo se ha realizado una búsqueda de diferentes artículos publicados en bases de datos como Medline, Pubmed, ScienceDirect, etc., y libros a través de Google books.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Características moleculares

La melatonina es una hormona denominada científicamente como N-acetil-5-metoxitriptamina. Es una indolamina, es decir, un compuesto que tiene un grupo amino y que deriva del indol. Pertenece a la familia de los metoxiindoless, los cuales son sintetizados a partir del triptófano⁵.

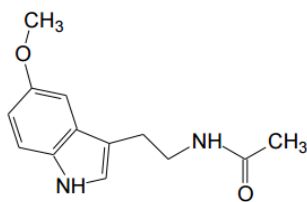


Figura 1: Estructura de la melatonina. Fuente: Melatonin: A Safe Nutraceutical and Clinical Agent A2 - Gupta, Ramesh C.

La melatonina presenta dos grupos funcionales, el grupo metoxi y el grupo alcoxi, que permiten la unión con sus receptores. Es una molécula anfipática, con una parte hidrofóbica y otra hidrofílica. Esta característica le permite atravesar con gran facilidad las membranas biológicas⁶.

Es secretada a la sangre por un mecanismo de difusión simple, penetrando en diversos compartimentos corporales como el líquido amniótico y líquido cefalorraquídeo. La síntesis se realiza en los pinealocitos, células de la glándula pineal que segregan melatonina, y, al ser altamente lipofílica, es liberada rápidamente hacia los capilares pineales, es decir, no se almacena en el interior de los pinealocitos.

Por esta razón, los niveles de melatonina circulante siguen un fuerte paralelismo con las cantidades producidas en la glándula pineal.

4.2. La glándula pineal

La melatonina es sintetizada y secretada fundamentalmente en la glándula pineal. Es un órgano neuroendocrino impar y esférico que se encuentra en el centro del cerebro⁷.

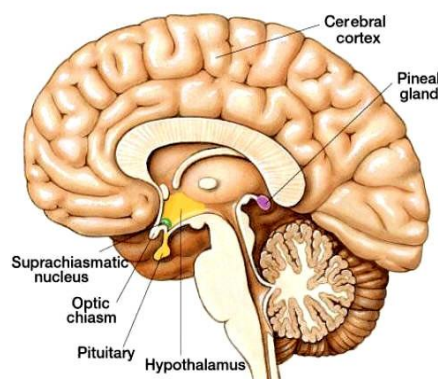


Ilustración 1: Localización de la glándula pineal en el cerebro. Fuente: Estudio de las relaciones metabólicas y funcionales entre serotonina y melatonina en la glándula pineal de mamíferos. Aplicación de técnicas de microdiálisis in vivo. Univ Santiago de Compostela.

Su propiedad más notable es la de transmitir al organismo la información sobre la duración relativa del día y la noche. Integra señales neurales procedentes de la retina. Estas señales son dependientes de la duración e intensidad de la iluminación ambiental y, en respuesta a ellas, sintetiza y libera al torrente circulatorio señales hormonales que proporcionan una información temporal básica para la sincronizar numerosos ritmos circadianos.

Además de la glándula pineal, la síntesis de melatonina se ha identificado en otras partes del cuerpo, como tracto gastrointestinal, retina, lentes, piel, testículos, linfocitos y células hematopoyéticas⁸. No obstante, la síntesis en estos es mínima ya que una pinealectomía reduce en más del 95% los valores de melatonina circulante.

Cabe destacar la importante cantidad de melatonina en el tracto gastrointestinal. Las funciones de esta hormona en el tracto es impedir la ulceración de esta mucosa, reducir la secreción del ácido clorhídrico, estimular el sistema inmunológico, aumentar la microcirculación y favorecer la regeneración epitelial entre otras acciones².

4.3. Síntesis y regulación

La síntesis de melatonina comienza con la captación de triptófano proveniente del torrente sanguíneo por los pinealocitos. Allí es transformado en 5- hidroxitriptófano (5-HTP) por la acción de la enzima mitocondrial L-triptófano hidroxilasa.

La posterior acción de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa (AA descarboxilasa) da lugar a la formación de serotonina (5-HT). La serotonina se almacena en el citoplasma del pinealocito y posiblemente en vesículas citoplasmáticas, siendo su concentración en la glándula pineal una de las más altas de todos los tejidos del organismo. Esta amina es el sustrato inicial de tres vías diferentes: la ortometilación, desaminación y N-acetilación.

En la vía de N-acetilación, la serotonina, mediante una enzima serotonina-N- acetiltransferasa (SNAT), pasa a N-acetilserotonina (NAS). Este compuesto es a su vez metilado por otra enzima, la hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT). La función de este enzima es transferir el grupo metilo, donado por SNAT, a la posición 5-hidroxi de la N-acetilserotonina, dando como resultado la formación de melatonina⁷.

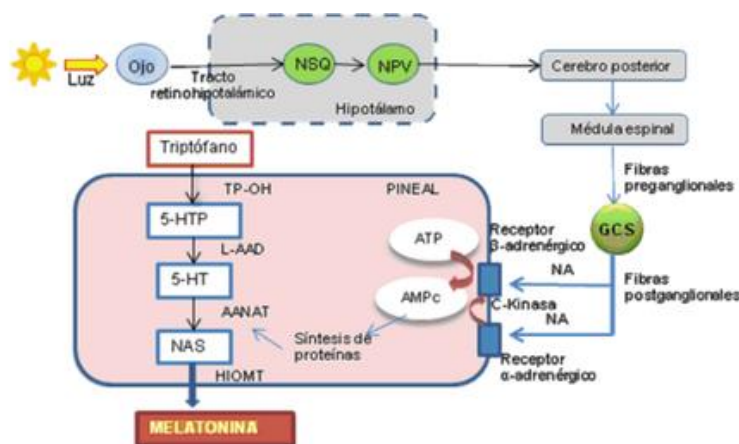


Figura 2: Principales mecanismos de control de la síntesis de melatonina por la luz. Fuente: Estudio de las relaciones metabólicas y funcionales entre serotonina y melatonina en la glándula pineal de mamíferos. Aplicación de técnicas de microdiálisis in vivo. Univ Santiago de Compostela.

La melatonina presenta un ritmo de producción proporcional al estímulo noradrenérgico nocturno, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos⁹.

La estimulación de los receptores β_1 adrenérgicos provoca un incremento en la actividad de la adenilato ciclasa (AC) y en los niveles de AMPc intracelular. Este segundo mensajero es esencial para la inducción nocturna de la actividad AANAT y el incremento de la síntesis de melatonina.

Diversos estudios realizados en roedores han observado que el fin de la secreción nocturna de melatonina se detiene antes del final de la noche. El descenso de producción de melatonina es debido al cese de la estimulación noradrenérgica circadiana. En esta inhibición presináptica participan varios neurotransmisores como el GABA, el NPY y la acetilcolina a través de receptores muscarínicos.

4.4. Metabolización

Una vez sintetizada la melatonina, es liberada al sistema vascular por difusión pasiva, alcanzando todos los tejidos en un intervalo de tiempo muy corto. La melatonina circula en plasma unida en un 80% a la albúmina y el resto en forma libre. Menos del 1% es excretada como forma libre a la orina. No se almacena.

Prácticamente la totalidad de la melatonina se degrada rápidamente, siendo el hígado el principal lugar de inactivación. Allí se hidroxila a 6-hidroximelatonina (compuesto carente de actividad biológica) y se excreta en forma de conjugados glucorónicos y sulfatados⁷.

Los metabolitos 6-sulfatoximelatonina (en orina) y 6-hidroxi melatonina (en sangre) son los que reflejan los niveles plasmáticos de melatonina. Los metabolitos conjugados se excretan tanto en orina como en heces.

4.5. Efectos fisiológicos de melatonina. Nuevos estudios.

En los mamíferos, la melatonina está implicada directa o indirectamente en numerosas funciones circadianas y estacionales, en la regulación de diferentes ejes hormonales, de la actividad nerviosa cerebral y del sistema inmunitario, entre otros.

Control de los ritmos circadianos y estacionales

En el NSQ es donde reside el reloj biológico principal. La existencia de receptores de melatonina en el NSQ indica que esta hormona modula los ritmos circadianos. La melatonina es capaz de provocar avances (administración al comienzo de la noche) y retardos (administración al final de la noche) en los ritmos circadianos de diversos procesos, tales como la actividad metabólica y la actividad locomotora.

En cuanto al control de los ritmos estacionales, la melatonina es una hormona esencial, especialmente en la reproducción.

Una administración crónica de melatonina produce regresión gonadal y reducción de niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora del folículo (FSH), testosterona y prolactina.

Se ha demostrado que una ablación de la glándula pineal adelanta la aparición de la pubertad, mientras que la hiperfunción de la glándula, inducida por la exposición a fotoperiodos cortos, retrasa el desarrollo puberal.

Regulación del sueño

Hay una conexión directa entre la glándula pineal y los ojos, de modo que la oscuridad es el motor para convertir serotonina en melatonina y liberarla a la corriente sanguínea.

La melatonina es la que da las órdenes para que se produzcan los cambios fisiológicos que nos preparan para el sueño y aumentan la somnolencia: se ralentizan los ritmos del corazón y de la digestión, la temperatura corporal desciende y la presión sanguínea disminuye.

La producción de melatonina alcanza su punto máximo a las dos de la mañana para luego descender de manera paulatina hasta finalizar con las primeras luces del día.

La melatonina es tanto inductor como productor del sueño. Es capaz de regular el sueño y revertir las alteraciones del ritmo sueño/vigilia. Reduce el inicio del sueño y mejora la calidad de este.

Presenta una serie de ventajas respecto a los somníferos: no altera la estructura del sueño; el sueño inducido por ella es natural y no genera ningún tipo de fatiga ni tampoco pérdida de memoria. Otra de las ventajas es que el cuerpo reacciona ante ella exactamente igual los primeros días que tras varios años de uso, sin tener que aumentar la dosis.

Dos estudios abiertos en EEUU, uno con melatonina de liberación rápida y el otro de liberación controlada, demostraron la capacidad de la melatonina para reducir el uso de BZD en personas adultas.

Actividad antioxidante

La melatonina y sus catabolitos actúan como excelentes eliminadores de radicales libres. Presentan un potencial antioxidante mayor que otros, como ácido ascórbico, Trolox, tocoferoles y glutatión. Además actúa de manera sinérgica con antioxidantes clásicos.

Por estas propiedades, la melatonina interviene en diferentes funciones a nivel celular y subcelular: estabiliza las membranas biológicas, especialmente a nivel mitocondrial; protege al ADN de la oxidación y prevención de la apoptosis celular; disminuye enzimas oxidantes como NO sintasas y lipoxigenasas y regula enzimas antioxidantes como catalasas, peroxidasas y superóxido dismutasa¹⁰.

Estas propiedades antioxidantes podrían ser aplicables en situaciones de elevado daño celular relacionadas con el incremento en la formación de radicales libres, tal como ocurre en el envejecimiento.

Actividad antiancérigena

La melatonina actúa como agente antitumoral y anticancerígeno a través de la estimulación del sistema inmune e inhibición de los factores de crecimiento tumoral¹¹. También es capaz de inhibir la actividad de la telomerasa en las propias células.

Muchos cánceres se han asociado con bajos niveles de melatonina en sangre o han sido tratados con esta molécula indólica para detener o desacelerar el crecimiento de las células cancerosas.

Melatonina e inflamación

El factor de transcripción NF- κ B regula un gran número de genes implicados en la respuesta inmune y en la inflamación. Este factor promueve la síntesis de enzimas que generan prostaglandinas (COX) y especies reactivas de oxígeno (iNOS).

La melatonina al disminuir la activación del NF- κ B y su unión al ADN, reduce la producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas. Además, inhibe la expresión de las moléculas de adhesión de leucocitos que participan en la migración y suprime la síntesis de COX e iNOS en ratas^{12,13}.

Melatonina y obesidad

La melatonina actúa como un “reloj” biológico, contribuyendo al mantenimiento del patrón día-noche del metabolismo. Los animales sin glándula pineal tienen invertidos los patrones metabólicos, lo que conlleva a la obesidad.

Además de ser un sincronizador metabólico, la melatonina induce la transformación del tejido adiposo blanco a tejido adiposo marrón. Este tipo de grasa tiene un gran número de mitocondrias que expresan proteínas termogénicas (UCP1), las cuales dotan a este tejido de la capacidad de metabolizar ácidos grasos y glucosa para generar calor, lo que aumenta el gasto energético. Esto hace que el peso corporal y la ganancia de peso se reduzca¹⁴.

Melatonina y diabetes

La hiperglucemia aumenta la producción de radicales superóxido en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. Este aumento de radicales es el responsable de las complicaciones de la diabetes, como retinopatía, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, nefropatía y neuropatía.

La melatonina neutraliza la producción innecesaria de ROS, protege a las células beta de la oxidación y normaliza el estado redox de la célula¹⁵.

Un estudio de casos y controles comprobó que mutaciones en el receptor de melatonina se asocian con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Actualmente se están realizando investigaciones para evaluar si la secreción de melatonina es un factor de riesgo modificable para la diabetes en la población general¹⁶.

4.6. Ligandos y receptores. Nuevos estudios

El mensaje hormonal liberado por la glándula pineal es distribuido por la circulación sistémica y ejerce sus acciones celulares mediante dos mecanismos: actuando sobre

receptores específicos de membrana o mediante mecanismos intracelulares que implican receptores nucleares.

Para caracterizar los sitios de unión a nivel de la membrana celular se emplearon radioligandos y así localizar los posibles tejidos diana de esta hormona. El primer radioligando utilizado fue [3H] MLT, pero como presentaba una baja actividad específica, la mayoría de estudios se basaron en el radioligando [125I] MLT. Gracias a ello se clasificaron dos tipos principales de receptores: MT1 y MT2.

Los radioligandos y otras técnicas como la hibridación in situ, RT-PCR y la inmunohistoquímica, revelaron la presencia de receptores de melatonina en diversas zonas del organismo, tales como, cerebro, retina, riñón, útero, hígado, páncreas, pituitaria, tiroides y suprarrenal entre otros.

La mayoría de las áreas del cerebro se tiñeron positivamente con [125I] MLT para el receptor MT1. Entre las funciones que parece mediar este receptor destaca la modulación de los ritmos circadianos y estacionales, incluyendo la actividad reproductiva.

Parece ser que no se correlaciona la unión de [125I] MLT con la expresión del receptor MT2, por esta razón, se empleó el uso de su agonista parcial 4-P-PDOT, gracias al cual estos receptores se identificaron en endotelio y páncreas.

Los receptores MT1 y MT2 fueron clonados a mediados de la década de los 90. Pertenecen a la superfamilia de receptores con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G, en concreto pertenecen a la clase A. Los dominios transmembrana (TM) atraviesan la bicapa lipídica de la membrana y están conectados por tres bucles intracelulares (ICL) y tres extracelulares (ECL). Un puente disulfuro conecta dos cisteínas situadas en TM3 y en ECL2 que contribuyen a la estabilización de la porción extracelular del receptor. Parece ser que el aminoácido His195Ala está implicado en la unión del ligando y activación del receptor ya que su mutación produjo una reducción de 2 a 3 veces menor en la afinidad por la unión¹⁷.

Es probable que la alta afinidad de la melatonina a sus receptores sea principalmente por una serie de interacciones hidrofóbicas y débiles. Esta es una de las causas por las que hay dificultad de clonación de los receptores.

Por otra parte, la melatonina presenta un perfil farmacocinético desfavorable, debido a su elevado metabolismo de primer paso y su eliminación rápida (20-30 min). También su baja selectividad a los receptores disminuye su eficacia frente a posibles efectos de tratamiento. Como consecuencia de esto, se comenzó a desarrollar nuevos ligandos melatoninérgicos con

propiedades mejoradas. Los ligandos comercializados hasta ahora son: Ramelteon, Circadin, Agomelatina y Tasimelteon.

El primer agente melatonérgico que se introdujo en el mercado fue Ramelteon. Es un agonista no selectivo con alta afinidad por los receptores MT1/MT2. Presenta una vida media de 0.83-1.93h, siendo más larga que la de melatonina. Se introdujo en los EEUU en 2005. Está indicado como hipnótico oral para el tratamiento del insomnio con dificultad en la aparición de sueño. La dosis recomendada es de 8 mg tomada media hora antes de dormir.

Circadin, una formulación de liberación prolongada de melatonina, fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos en el 2007 para el tratamiento del insomnio en pacientes mayores de 55 años. La dosis recomendada es de 2mg una vez al día, una o dos horas antes de acostarse y después de ingerir algún alimento. El tratamiento debe mantenerse 13 semanas como máximo.

En mayo de 2009 fue aprobado en Europa la Agomelatina. Es un agonista no selectivo de MT1/MT2. Está indicado para el tratamiento de la depresión mayor en adultos. Su mecanismo de acción es aumentar la liberación de dopamina y noradrenalina sin influir en los niveles extracelulares de serotonina. También tiene efectos positivos sobre el cambio de fase; induce adelanto de la fase de sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina. Su posología es de 25 mg antes de acostarse.

Tasimelteon es el fármaco melatoninérgico más novedoso para el tratamiento de los trastornos del sueño. Es un agonista selectivo de MT1/MT2. Fue eficaz en la reducción de la latencia del sueño (en fase II y III de ensayos clínicos) y en restablecer el ritmo circadiano de melatonina (en ensayos de fase II). Lo que indica su potencial efecto en el tratamiento de jet lag, trabajo por turnos y los trastornos del sueño del ritmo circadiano. En julio de 2015 fue aprobado en Europa para el tratamiento del llamado “trastorno del ritmo sueño- vigilia no 24 horas” en adultos que sufren ceguera. También el Tasimelteon puede ser eficaz en el tratamiento de trastornos depresivos, al menos los que están relacionados con la disfunción cardíaca. El fármaco es bien tolerado y seguro en el tratamiento a corto plazo¹⁸.

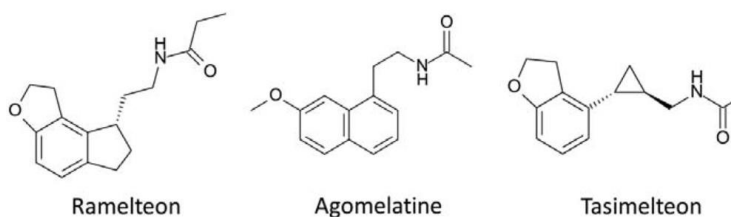


Figura 7: Estructuras de los fármacos melatoninérgicos comercializados y en estudios clínicos. Fuente:

MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential.

Además de las indicaciones típicas para las que se ha diseñado estos nuevos ligandos como el insomnio, trastornos del sueño circadiano y depresión, se están descubriendo nuevas aplicaciones terapéuticas potenciales, como la regulación cardiovascular, el control del apetito, e inhibición del crecimiento del tumor.

Se ha descubierto la presencia de los receptores MT1/MT2 en arterias y se ha visto que MT1 media la vasoconstricción y MT2 la vasodilatación. Por ello, un fármaco antagonista de MT1 y agonista de MT2 podría llegar a ser un antihipertensivo eficaz¹⁷.

También, se está buscando diseñar nuevos ligandos con doble acción. Por ejemplo eficaces para el tratamiento del trastorno del sueño y a la vez de la depresión. Es el caso de la Agomelatina, que es agonista de los receptores de melatonina y a su vez es antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2C}. Estos medicamentos bivalentes pueden mostrar una eficacia mejorada con un mejor pronóstico de la enfermedad.

En cuanto a la terapia del cáncer, los ligandos melatoninérgicos pueden ser usados para prevenir la internalización de los receptores. Esto evitaría la desensibilización de los receptores a la melatonina y así mantener la eficacia de la melatonina para mejorar los resultados terapéuticos afectados con cáncer. Estos ligandos también son útiles en personas que sufren trastornos del SNC que afectan al estado de ánimo, la cognición y la coordinación motora ya que se ha comprobado que una pérdida de receptores MT1 afecta a la depresión y una falta de MT2 al papel de la memoria.

Por último, las últimas investigaciones apuntan al desarrollo de nuevos fármacos bivalentes para el tratamiento de la obesidad, diabetes y caquexia, debido al papel que juegan los receptores de melatonina en el gasto de energía, apetito y sueño.

4.7. Plantas medicinales como fuente de melatonina

La melatonina fue detectada en un gran número de especies vegetales. Fundamentalmente pertenecientes a las familias de las Rosaceae, Vitaceae, Poaceae, Apiaceae, y Brassicaceae. Más tarde se identificó en diversas especies, y en la actualidad se ha confirmado su existencia en todas las especies vegetales.

Se identificó en diversas partes de la planta, hojas, raíces, semillas, bulbos y flores. En plantas superiores los niveles varían de unos picogramos hasta microgramos por gramo de

material analizado. Esto llevó a sugerir en 2004 un nuevo término para esta hormona, “fitomelatonina”, para diferenciarla de la de origen animal.

El método habitual de extracción emplea etanol frío y para identificarla se utilizan actualmente varias técnicas. Las más habituales son: la cromatografía líquida acoplada a diferentes detectores, la cromatografía de gases/ espectrometría de masas, inmunoprecipitación y ELISA².

La fitomelatonina, al igual que la melatonina, se absorbe en el tracto gastrointestinal y es fácilmente incorporada al torrente circulatorio.

Estas ventajas, nos permiten plantear cuestiones acerca del papel que podría ejercer la melatonina en la salud al consumir especies vegetales con altos niveles en esta hormona.

Otro planteamiento sería si la melatonina ejerce las mismas funciones tanto en plantas como en animales. De ser así, los efectos beneficiosos podrían ser aplicables en diversos ámbitos como en la agricultura, para la aclimatación de plantas en ambientes hostiles e incluso aumentar su producción. Varios estudios han intentado aclarar estas cuestiones.

Lo primero que se demostró es que las plantas tenían mayores concentraciones de melatonina que en animales. Las plantas, al sufrir mayor estrés oxidativo y estar expuestas a mayores factores bióticos y abióticos, necesitan una mayor proporción de melatonina, que es un potente antioxidante.

Uno de los objetivos es diseñar plantas transgénicas que produzcan mayores niveles de melatonina en comparación con las silvestres y con ello potenciar la resistencia contra estreses bióticos y abióticos y así aumentar el rendimiento de los cultivos.

El problema planteado acerca de las plantas transgénicas es que la biosíntesis es complicada y hay información muy limitada. Actualmente el arroz transgénico es uno de los pocos alimentos que contiene todos los genes implicados en la biosíntesis de esta hormona¹⁹.

A su vez, teniendo en cuenta su capacidad antioxidante, la melatonina puede jugar un papel importante en la ampliación de la vida útil de frutas y verduras, pudiendo disminuir las pérdidas poscosecha de productos hortícolas frescos.

La concentración de melatonina se ve influenciada por diversos factores, como el genotipo, factores ambientales (fotoperiodo, temperatura), etapa de desarrollo, etc.

Diversos estudios han profundizado en estos factores con el objetivo de incrementar los niveles de melatonina en plantas.

En el caso del regaliz, *Glycyrrhiza uralensis*, la concentración de melatonina se incrementó de manera proporcional a la intensidad de la exposición de la luz UV. Siendo más alta en plantas tratadas con luz roja, seguida de luz azul y por último de luz blanca (patrón). La exposición a la luz logró incrementar los niveles hasta $34\mu\text{g/g}^{20}$.

En los granos de arroz, *Oryza sativa*, los niveles de melatonina se incrementaron de 2,95 a 4,9 ng/g cuando se expusieron a la oscuridad a 55°C . El incremento de los niveles por situaciones de estrés también se demostró en el tomate y en la cereza dulce pudiendo incrementarse la concentración hasta 135%.

Según la etapa de desarrollo en las plantas, los niveles endógenos de melatonina varían. En la mayoría de las frutas coinciden los picos de melatonina con la etapa de desarrollo, elongación y expansión celular, etapa en la que hay un mayor estrés. En las cerezas dulces los niveles de melatonina en la primera etapa de desarrollo son 15ng/g incrementándose en la segunda etapa hasta 124ng/g^{19} .

En las semillas es donde se ha confirmado una mayor cantidad de melatonina ($66,6\text{ ng/g}$ de peso fresco), pudiendo incrementarse los niveles hasta 2-3 veces más que la concentración habitual de la planta. Probablemente esto tenga la finalidad de proteger a los tejidos germinales del estrés oxidativo. Un estudio lo confirmaba en el pistacho. Los mayores niveles de melatonina recogidos en plantas hasta la fecha ($227\text{-}233\ \mu\text{g/g}$) se encontraron en cuatro variedades diferentes de *Pistacia vera* L. También estos altos niveles pueden ser debidos a que el pistacho es una planta del desierto y necesita altas concentraciones de melatonina para sobrevivir durante largos periodos sin agua.

En plantas medicinales de uso común se encontraron concentraciones elevadas de melatonina pudiendo llegar a los 3.771ng/g . Muchas de estas plantas son de origen oriental. Un estudio determinó la concentración de melatonina en plantas tailandesas utilizadas tradicionalmente para inducir el sueño²¹. De las 7 plantas, 6 demostraron alto contenido en melatonina.

| Especie | Concentración de melatonina (ng/g peso seco) |
|-----------------------------|---|
| <i>Senna tora</i> | 8,7 |
| <i>Sesbania sesban</i> | 10,5 |
| <i>Momordica charantia</i> | 21,4 |
| <i>Sesbania grandiflora</i> | 26,3 |
| <i>Baccaurea ramiflora</i> | 43,2 |
| <i>Piper nigrum</i> | 1092,7 |

El alto contenido de melatonina en *P.nigrum* confirma su eficacia en la medicina tradicional, especialmente cuando se utiliza en combinación con otras hierbas con propiedades sedantes.

El alto contenido de melatonina en las hojas de *P. nigrum* es un resultado prometedor para su posterior uso en la extracción de melatonina a partir de esta parte de la planta.

El alto contenido encontrado en plantas medicinales, hace que no sólo estas sean utilizadas únicamente para el tratamiento del insomnio a corto plazo, sino que también puedan ser utilizadas para otros trastornos del sistema nervioso. Algunos ejemplos son la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), las hojas de Huang-qin (*Scutellaria baicalensis*) y la matricaria (*Tanacetum parthenium*). Esta última presenta niveles de melatonina que varían entre 1-57 µg/g de la hoja en función del método de preparación. Se caracteriza por prevenir los ataques de migraña²².

Se ha descubierto niveles considerables de melatonina y serotonina en las flores y frutos en desarrollo de *Datura metel*. Esta planta medicinal es utilizada en diversas culturas por sus propiedades. En la medicina tradicional china se usa para la inflamación de la piel y psoriasis. En la medicina ayurvédica, las semillas, se utilizan para tratar erupciones de la piel, úlceras, bronquitis, ictericia y diabetes. Y en Brasil, las semillas, se utilizan como un sedante y las flores se secan y se fuman²³.

No sólo las plantas medicinales pueden ser beneficiosas. Recientemente, se ha sugerido que la melatonina presente en las plantas comestibles puede mejorar la salud humana, en virtud de sus actividades biológicas y su buena biodisponibilidad.

Entre los alimentos vegetales donde la melatonina ha sido identificada, hay importantes productos mediterráneos, tales como la cereza, uva, vino, aceite de oliva, tomate y cerveza.

Un estudio piloto demostró que la administración de jugo de cereza (1,07- 19,59 ng/g) aumenta los niveles de melatonina urinaria y ofrece una mejor calidad y tiempo de sueño en adultos sanos. También son útiles en situaciones de inflamación y estrés oxidativo²⁴.

En cuanto a las uvas, el contenido de melatonina en la piel varía desde 0,05-0,96 ng/g. Curiosamente los vinos tintos presentaron mayor contenido en melatonina que los vinos blancos o bebidas destiladas como el whisky, ginebra, vodka...

También se identificó en la verdolaga (ingrediente de ensaladas en la región mediterránea) y en el aceite de oliva. En particular, el contenido de melatonina en aceite de oliva virgen extra

fue casi el doble que los niveles medidos en los otros aceites refinados analizados que van de 0,071 hasta 0,119 ng/ ml.

El tomate (*Solanum lycopersicum*) fue una de las primeras plantas comestibles donde se identificó a la melatonina. En el tomate, al igual que en otros frutos, la melatonina varía según la etapa de desarrollo. La melatonina se detectó en todos los órganos de tomate en diferentes etapas de desarrollo. En tejidos de las hojas jóvenes, la melatonina alcanzó un máximo de 6 ng/g de peso fresco, mientras que, en bayas, su contenido se incrementó gradualmente desde la madurez, fase verde, con un contenido de 2,8ng/g hasta 3,4 ng/g de peso fresco en la etapa de rojo maduro²⁵.

Después del vino, la bebida alcohólica que contiene mayor melatonina es la cerveza. En todas las cervezas analizadas la melatonina presentaba una concentración que iba desde 0,0518-0,17ng/ml. Se vio que la concentración de melatonina se incrementaba cuanto mayor grado alcohólico presentase la cerveza. Probablemente esto puede ser debido a la solubilidad de la melatonina en alcohol. También podría ser debido a la cebada, por su contenido en melatonina, o bien por *S. cerevisiae*, por su capacidad de producir melatonina en presencia de triptófano.

Un estudio en humanos en relación con bebidas alcohólicas, demostró el aumento de la concentración de melatonina en suero 1 hora después de la administración de vino tinto (0,010-0,012ng /ml). Con respecto a la cerveza, los niveles de melatonina y su efecto antioxidante aumentaron 45 min después de la administración de esta bebida en voluntarios sanos²⁵.

La alimentación de ratas a base de nueces (*Juglans regia*), confirmó la capacidad de este alimento en incrementar los niveles séricos del indol de 0,012 a 0,038 ng/ ml en estos animales, así como su capacidad antioxidante²⁶.

Todos estos datos sugieren que la melatonina presente en plantas medicinales y en alimentos pueden promover la salud y contrarrestar enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos y el envejecimiento.

En la actualidad, uno de los objetivos es aumentar los niveles de fitomelatonina en estos alimentos, para así promover de forma natural la producción de melatonina en nuestro organismo. Algunas propuestas para aumentar estos niveles son: la modificación de las enzimas biosintéticas de la fitomelatonina, la sobreexpresión de genes en plantas transgénicas y la actuación a través de las condiciones de cultivo.

6. CONCLUSIÓN

- La melatonina presenta una gran variedad de funciones entre las cuales destaca su papel regulador en los ritmos circadianos y su acción antioxidante.
- Importancia de la sustitución de BZD por agonistas de melatonina debido a los efectos perjudiciales de los somníferos.
- La presencia de fitomelatonina en todas las especies de plantas en especial de las medicinales ha abierto la puerta de su uso como compuesto nutracéutico natural.
- Las especies vegetales, incluidas las medicinales, presentan un mayor contenido de melatonina en semillas y frutos carnosos.
- La principal limitación de la fitomelatonina frente a los fármacos, es su baja concentración (pg a g por g o ml).
- Es importante la búsqueda y el estudio de nuevas especies y variedades de plantas ricas en fitomelatonina debido a sus múltiples efectos en el ser humano.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens N. El Milagroso Poder de la Melatonina. Editorial Sirio, S.A.; 1996. 164 p.
2. Cerezo AB, Leal Á, Álvarez-Fernández MA, Hornedo-Ortega R, Troncoso AM, García-Parrilla MC. Quality control and determination of melatonin in food supplements. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2016 Feb;45:80–6.
3. Arnao MB, Hernández-Ruiz J. Chapter 11 - Phytomelatonin: Searching for Plants with High Levels for Use as a Natural Nutraceutical. In: Atta-ur-Rahman, editor. *Studies in Natural Products Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2016 May 27]. p. 519–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444634627000117>
4. Reiter RJ, Tan D-X, Zhou Z, Cruz MHC, Fuentes-Broto L, Galano A. Phytomelatonin: assisting plants to survive and thrive. *Molecules*. 2015;20(4):7396–437.
5. Sharman EH, Bondy SC. Chapter 36 - Melatonin: A Safe Nutraceutical and Clinical Agent A2 - Gupta, Ramesh C. In: *Nutraceuticals* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cited 2016 May 27]. p. 501–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012802147700036X>

6. Garcia-Moreno H, Calvo JR, Maldonado MD. High levels of melatonin generated during the brewing process. *J Pineal Res.* 2013 Aug;55(1):26–30.
7. Valiñas LP. Estudio de las relaciones metabólicas y funcionales entre serotonina y melatonina en la glándula pineal de mamíferos. Aplicación de técnicas de microdiálisis in vivo. Univ Santiago de Compostela; 253 p.
8. Erdemli HK, Akyol S, Armutcu F, Gulec MA, Canbal M, Akyol O. Melatonin and caffeic acid phenethyl ester in the regulation of mitochondrial function and apoptosis: The basis for future medical approaches. *Life Sci.* 2016 Mar 1;148:305–12.
9. Golombek DA, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Cardinali DP. Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *Eur J Pharmacol.* 2015 Sep 5;762:42–8.
10. Zhang H-M, Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* 2014 Sep;57(2):131–46.
11. Lissoni P, Barni S, Crispino S, Tancini G, Frascini F. Endocrine and immune effects of melatonin therapy in metastatic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989 May;25(5):789–95.
12. Christiano EV. Efecto antiinflamatorio de la melatonina en el músculo cardiaco de ratas sometidas a ejercicio físico agudo [Internet]. Universidad de León; 2010 [cited 2016 May 27]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=25850>
13. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res.* 2013 Jan;54(1):1–14.
14. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014 May;56(4):371–81.
15. Zephy D, Ahmad J. Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress. *Diabetes Metab Syndr.* 2015 Jun;9(2):127–31.
16. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013 Apr 3;309(13):1388–96.

17. Zlotos DP, Jockers R, Cecon E, Rivara S, Witt-Enderby PA. MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *J Med Chem*. 2014 Apr 24;57(8):3161–85.
18. Hardeland R. Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 Jul;10(7):691–701.
19. Nawaz MA, Huang Y, Bie Z, Ahmed W, Reiter RJ, Niu M, et al. Melatonin: Current Status and Future Perspectives in Plant Science. *Front Plant Sci*. 2015;6:1230.
20. Afreen F, Zobayed SMA, Kozai T. Melatonin in *Glycyrrhiza uralensis*: response of plant roots to spectral quality of light and UV-B radiation. *J Pineal Res*. 2006 Sep;41(2):108–15.
21. Padumanonda T, Johns J, Sangkasat A, Tiyaworanant S. Determination of melatonin content in traditional Thai herbal remedies used as sleeping aids. *Daru*. 2014;22(1):6.
22. Murch SJ, Simmons CB, Saxena PK. Melatonin in feverfew and other medicinal plants. *Lancet*. 1997 Nov 29;350(9091):1598–9.
23. Murch SJ, Alan AR, Cao J, Saxena PK. Melatonin and serotonin in flowers and fruits of *Datura metel* L. *J Pineal Res*. 2009 Oct;47(3):277–83.
24. Delgado J, Terrón MP, Garrido M, Pariente JA, Barriga C, Rodríguez AB, et al. A cherry nutraceutical modulates melatonin, serotonin, corticosterone, and total antioxidant capacity levels: effect on ageing and chronotype. *Journal of Applied Biomedicine*. 2012;10(2):109–17.
25. Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets. *J Pineal Res*. 2010 Sep;49(2):101–5.
26. Reiter RJ, Manchester LC, Tan D. Melatonin in walnuts: influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition*. 2005 Sep;21(9):920–4.