

Melatonina, la hormona de la noche

Raquel Argüelles y M^a Ángeles Bonmatí

Laboratorio de Cronobiología, Cronolab. Facultad de Biología, Universidad de Murcia; IMIB-Arrixaca, Murcia

raquel.arguelles@um.es, mbc11365@um.es

INTRODUCCIÓN.

Como hemos visto en el capítulo introductorio de este número, la melatonina es una de las principales vías de salida del reloj biológico. Se trata de una indolamina (figura 1) que, en mamíferos, es producida y liberada por la glándula pineal durante la noche (aunque otros tejidos y órganos también son capaces de producirla). Su secreción por parte de la glándula pineal le indica a nuestro organismo la llegada de la noche, y lo prepara para dormir. Pero además de esta función cronobiótica, la melatonina tiene gran variedad de funciones en el organismo.

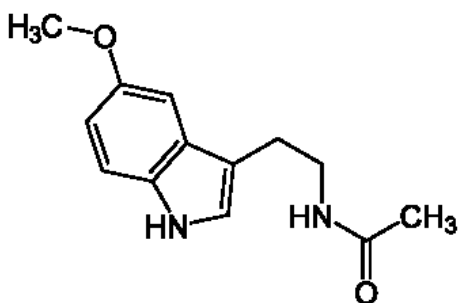


Figura 1. Estructura de la melatonina.

DESCUBRIMIENTO.

La melatonina fue aislada e identificada por primera vez en 1958 por Lerner y su equipo en el tejido de la glándula pineal bovina. La primera función que describieron fue la de aclarar la piel de los renacuajos (de ahí su nombre, "melatonina", ya que contraía los melanóforos de la piel de los anfibios). Sin embargo, pronto se observó que esta función no se producía en todos los vertebrados. A mediados de los años 60, Hoffman y Reiter observaron que las fluctuaciones en la capacidad reproductiva de los mamíferos en función de la estación del año podrían estar relacionadas con la duración de los niveles elevados de melatonina en sangre (noches más largas en invierno, mayor duración de altas concentraciones de melatonina; noches más cortas en verano, menor duración de elevadas concentraciones de

melatonina). Desde entonces se han ido describiendo otras funciones de esta molécula, como la sincronización circadiana, la regulación del ritmo sueño-vigilia, inmunomodulación, oncostasis, etc. Pero no fue hasta 1993 cuando se descubrió que la melatonina podía actuar como un potente agente antioxidante en un amplio rango de macromoléculas, células, tejidos, órganos y organismos. Ya en el siglo XXI, se describió la melatonina como agente antiinflamatorio debido a su capacidad para inhibir la expresión de varias enzimas proinflamatorias.

ORIGEN Y EVOLUCIÓN.

Aunque la primera vez que se describió fue en mamíferos, posteriormente se comprobó que un dinoflagelado también poseía la capacidad de sintetizar melatonina. Esto abrió un campo de investigación en búsqueda de la presencia de melatonina en otros taxones, y se descubrió que estaba presente en prácticamente la totalidad de ellos (bacterias, protozoos, plantas, hongos, y miembros de todos los grupos de invertebrados). Debido a que la melatonina reacciona con todas las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (NOS), se elaboró la hipótesis de que su función originaria fue proteger a los organismos del estrés oxidativo. Esta hipótesis se ha comprobado en diferentes especies y los resultados son consistentes con la misma. En la mayoría de los organismos, los niveles de melatonina también fluctúan a lo largo del día, siendo elevados durante la escotofase (fase oscura) y bajos durante la fotofase (fase de luz). Sin embargo, hay organismos como la bacteria *Escherichia coli* o la levadura *Saccharomyces cerevisiae* en los que la melatonina no sigue un ritmo circadiano. En estos casos podría tratarse únicamente de la pérdida de esta propiedad, ya que en estos organismos la variación circadiana no suponía una ventaja adaptativa.

Durante el día, los organismos unicelulares se encuentran sometidos a una alta tasa de radiación ultravioleta. Ésta produce la elevación en los niveles de ROS y NOS y, además, la fotólisis de la melatonina directamente. Por tanto, durante la fase luminosa, la melatonina estaría consumiéndose y

destruyéndose, apareciendo así un pico aparente durante la noche (Figura 2). No resulta raro, por tanto, que estos organismos adoptaran esta molécula como la señalizadora de la llegada de la noche.

Melatonina: origen

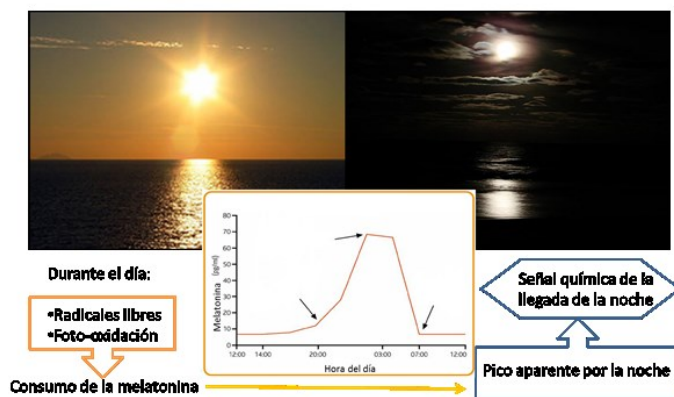


Figura 2. La melatonina se encuentra presente en todos los Reinos biológicos, incluso en organismos unicelulares. En origen, la melatonina se considera una molécula antioxidante. Un hecho curioso es que su máximo nivel se produce en la fase oscura, sea cual sea el periodo de actividad del organismo. Originariamente, durante el día, la melatonina se consumía en la neutralización de los ROS generados por la radiación UV sobre las células; así como por fotooxidación directa de la molécula por parte de la luz. Así, apareció un pico aparente durante la noche. Los seres multicelulares habríamos adoptado este pico como señal química que informa a nuestro cuerpo de la llegada de la noche.

En los organismos multicelulares, en los que sus células internas, al no estar en la superficie, no recibían información directa del ciclo luz-oscuridad, se hizo aún más necesaria la existencia de una señal química de la llegada de la noche. Así, estos organismos multicelulares adoptaron el ritmo circadiano de melatonina, ya existente en sus ancestros unicelulares, como dicha señal (aunque si esta “herencia” se produjo de manera directa o no, es una cuestión abierta al debate). Esto explicaría por qué todas las especies, sin importar si son diurnas o nocturnas, presentan el pico de melatonina en la fase nocturna.

En los organismos superiores, la melatonina la produce la glándula pineal (o tejidos similares), formada por células diferenciadas a partir de neuronas, que son capaces de generar una señal rítmica. La melatonina, en la glándula pineal, se produce de acuerdo con un ritmo circadiano, con máximos de secreción durante la fase nocturna. Sin embargo, esta melatonina es sólo una porción de la melatonina total producida en el organismo por otros tejidos (por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, retina, linfocitos...). En mamíferos, la melatonina extrapineal, sin embargo, no se segrega a la sangre, ni se produce de manera circadiana. Parece ser, así, que esta melatonina la utilizan los tejidos a nivel local como

antioxidante o factor tisular con otras funciones. De este modo, en mamíferos, la única melatonina que se utiliza para señalar el ciclo de luz-oscuridad es la que proviene de la glándula pineal.

MELATONINA EN PLANTAS.

Fue en 1995 cuando, inesperadamente, dos investigadores encontraron melatonina en plantas. Desde entonces, se ha identificado en cientos de especies, incluyendo frutas, verduras y hierbas. Parece ser, además, que los niveles de melatonina en plantas son mucho mayores que las concentraciones encontradas en vertebrados. Esto puede deberse a que las plantas, a diferencia de los animales, no pueden evitar activamente los ambientes hostiles (frío o calor extremos, inundaciones, radiación UV, o componentes tóxicos del suelo). Así, los altos niveles de melatonina en plantas actuarían como antioxidante, lo que sería necesario para permitirles lidiar con situaciones ambientales desfavorables. A pesar de que la bibliografía aún es escasa, también podría intervenir en la floración, la fotoperiodicidad y como reguladora del crecimiento, pero son necesarios más estudios para confirmar las posibles funciones fisiológicas en las plantas.

SÍNTESIS DE MELATONINA.

La ruta biosintética de la melatonina comienza con la captación del aminoácido triptófano (Trp) procedente del torrente circulatorio (figura 3). El Trp es hidroxilado en la mitocondria por la Trp-hidroxilasa. La mayor parte del 5-hidroxitriptófano resultante se convierte en serotonina en el citosol, mediante la intervención de una enzima descarboxilasa. Una vez liberada por la neurona, la noradrenalina se une a receptores específicos (concretamente receptores adrenérgicos de tipo β) en la membrana del pinealocito. Cuando la noradrenalina se une a estos receptores, se desencadena una cascada intracelular que produce, en última instancia, un aumento de la actividad de la enzima serotonina N-acetil-transferasa (NAT), que N-acetila la serotonina a N-acetilserotonina, el precursor inmediato de la melatonina. La N-acetilserotonina sufre una rápida O-metilación gracias a la enzima hidroxindol-O-metil transferasa, con lo que se genera la N-acetil-5-metoxitriptamina, más conocida como melatonina.

Una vez sintetizada, se libera al sistema vascular, siendo capaz de atravesar membranas y barreras, como la hematoencefálica, alcanzando el interior de los orgánulos celulares (mitocondria, núcleo...). La melatonina se metaboliza muy rápidamente, fundamentalmente en el hígado, eliminándose por la orina. Su metabolito más

importante en humanos es la 6-sulfatoximelatonina, siendo un buen indicador de los niveles de melatonina plasmáticos.

melatonina es aquella con un alto contenido en luz azul (460-480 nm).

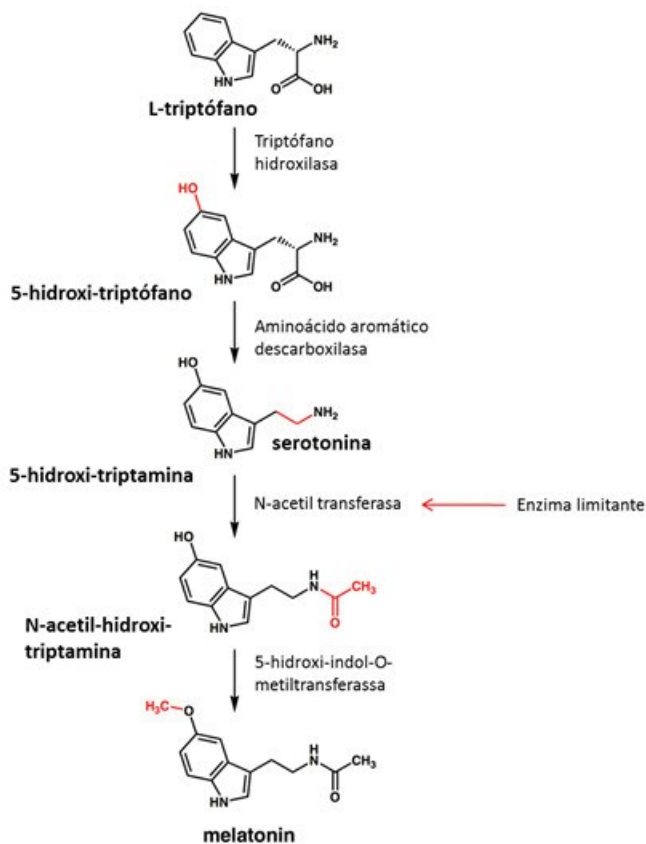


Figura 3. La ruta biosintética de la melatonina.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE MELATONINA.

La síntesis de esta hormona en la glándula pineal está controlada por el marcapasos circadiano central, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), cuya actividad está encarrilada al ciclo luz-oscuridad a través del tracto retinohipotalámico y de las células ganglionares provistas del pigmento melanopsina. Durante la noche el NSQ, a través de una vía multisináptica simpática que hace relevo en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en el ganglio cervical superior, libera noradrenalina y permite que se active la síntesis de melatonina.

Así, la secreción de melatonina sigue un ritmo circadiano, presentando un pico por la noche. Sin embargo, la presencia de luz nocturna disminuirá notablemente la secreción de la misma por parte de la glándula pineal. Además, como se explica en el capítulo dedicado a la iluminación, la luz que más afecta a la secreción de

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA MELATONINA.

Los mecanismos de acción de la melatonina son muy diversos, aunque fundamentalmente se pueden resumir en cuatro tipos:

1. La melatonina puede unirse a receptores de la membrana plasmática, los receptores MT1 y MT2. El receptor MT1 está presente en prácticamente todos los tejidos del organismo, mientras que MT2 está más restringido. Son receptores acoplados a proteína G en la membrana.
2. Por su carácter lipofílico puede entrar fácilmente en la célula, llegando hasta el núcleo, habiéndose descrito receptores nucleares para la melatonina del tipo RZR/ROR.
3. Puede unirse a receptores y proteínas citosólicas como calmodulina, PKC y MT3 (quinona reductasa 2)
4. Finalmente, la melatonina tiene la capacidad de atrapar o neutralizar radicales hidroxilos.

En cuanto a las señales de transducción, la melatonina, en general, induce las siguientes vías de señalización al interactuar con los diferentes receptores (Figura 4):

- MT1. Inhibición de la actividad adenilato ciclasa (reducción de la formación de AMPc, de la activación de la proteína quinasa A y de la fosforilación del factor de transcripción CREB) y activación de la fosfolipasa C.
- MT2. Producción de fosfoinosítidos, inhibición de adenilato ciclasa, e inhibición de la vía de la guanilato ciclasa.
- MT3, o quinona reductasa 2. Ésta participa en el efecto protector frente al estrés oxidativo de la melatonina, previniendo las reacciones de transferencia de electrones de las quinonas.

La implicación de estos receptores de melatonina en su efecto sobre la proliferación tumoral está ampliamente documentada. Concretamente, en melanoma, diversos estudios demuestran la participación de los receptores MT1 y MT2 en el efecto antiproliferativo de la melatonina sobre cultivos de estas células tumorales.

En general, los receptores MT1 explican en mayor medida los cambios de fase, mientras que los MT2, que tienen una distribución más restringida, se han relacionado

con la modulación de la amplitud de los ritmos circadianos y en la regulación de respuestas inflamatorias y de la microcirculación. En cuanto a los receptores MT3 o quinona reductasa 2, participan en procesos de detoxificación y se expresa en hígado, riñón, corazón, músculo esquelético, pulmón, intestino, bazo y SNC, y se ha verificado su participación en la regulación de procesos inflamatorios y de la presión intraocular.

EFFECTOS Y FUNCIONES.

La melatonina tiene una serie de efectos en el organismo que podemos dividir en dos grandes bloques: cronobióticos y no cronobióticos.

EFFECTOS CRONOBÍOTICOS.

La melatonina tiene una función cronobiótica claramente definida. Como ya se ha explicado anteriormente, la melatonina se libera siguiendo un marcado ritmo circadiano, cuyo pico máximo se produce en la fase oscura del día. El ascenso nocturno de los niveles de esta hormona se encuentra directamente correlacionado con el ciclo de sueño-vigilia. Cuando nos exponemos a iluminación artificial durante la noche, el ascenso de melatonina se retrasa en el tiempo y además, la secreción de esta hormona es menor. La magnitud del retraso y del descenso en la secreción, dependen de la duración de la exposición a la luz, así como de la composición espectral y la intensidad de la misma. De igual forma, la exposición a luz durante la mañana, provoca adelantos siendo mayor este avance cuanto antes se produzca la exposición a la luz.

Estos adelantos y retrasos, provocan cambios de fase en la secreción de melatonina, lo que a su vez produce alteraciones en el ritmo de sueño. Por esto, se ha popularizado el uso de melatonina exógena para tratar diversos trastornos, entre ellos el síndrome de retraso o adelanto de fase de sueño.

OTROS EFECTOS.

La principal función de la melatonina es la que realiza como antioxidante. En las personas, los niveles de melatonina están directamente relacionados con la capacidad antioxidante total de la sangre. Esta hormona tiene un papel fundamental en la defensa contra el estrés oxidativo y en la producción y regulación de la actividad de enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa; además, se ha demostrado que estimula la síntesis de glutatión. La melatonina es una hormona única, en el sentido de que la capacidad de eliminación de radicales libres se extiende a sus metabolitos secundarios, terciarios e, incluso, cuaternarios, haciendo que sea un antioxidante muy eficaz a bajas

concentraciones. Teniendo esto en cuenta, el descenso en los niveles y la producción de melatonina como consecuencia de la exposición a condiciones de iluminación constante, puede resultar en un incremento significativo de estrés oxidativo.

Esta hormona también tiene potentes efectos sobre el sistema inmunológico debido a sus propiedades inmunoestimulantes y antiinflamatorias. La capacidad de la melatonina para modular el sistema inmunitario parece haberse desarrollado para regular la fisiología inmunológica a lo largo del año. Como ya se ha explicado anteriormente, la duración del incremento de los niveles de melatonina viene determinada por los cambios estacionales en la longitud del día, y esto proporciona una señal para distinguir las estaciones del año. Por lo tanto, es posible que esta señal fuera adoptada por el sistema inmunitario para adaptarse a las condiciones ambientales de las distintas estaciones.

La melatonina también parece ayudar a alcanzar un equilibrio entre las reacciones normales inflamatorias y su excesiva manifestación. Por un lado, esta hormona reduce las lesiones en órganos y tejidos causadas por reacciones inflamatorias exageradas, mientras que por otra parte, no inhibe la actividad antiviral y antibacteriana de los leucocitos relacionada con la inflamación. Varios estudios han documentado que la melatonina en sí también puede tener efectos antivirales y antibacterianos.

Tanto la función antioxidante como la inmunomoduladora (además de la cronobiótica, sincronizando al resto de osciladores) de esta hormona están relacionadas con otro importante efecto: el antitumoral. Esto no resulta extraño, puesto que al ser un agente antioxidante protege contra el daño oxidativo, que puede conllevar la aparición de tumores, y además previene la supresión de la respuesta inmune, proporcionando así protección inmunológica contra el desarrollo de cáncer. Sin embargo, la melatonina también tiene efectos antitumorales *per se*. Bajo condiciones *in vitro*, nuestro Laboratorio de Cronobiología ha encontrado que la melatonina, a concentraciones fisiológicas, puede reducir la tasa de proliferación celular, mientras que concentraciones elevadas tienden a ser citostáticas o citotóxicas en determinadas líneas celulares tumorales. La melatonina puede alterar el balance celular de proliferación a diferenciación, evitando de esta manera la multiplicación de células tumorales, y además, promover la apoptosis de células cancerosas. Son ya varios los estudios que demuestran los efectos beneficiosos del tratamiento con melatonina en pacientes con determinados tipos de cáncer.

La inhibición en la secreción de melatonina, puesto que ésta también se relaciona con determinadas funciones metabólicas, también tiene efectos a este nivel. Así, esta hormona tiene relación con la regulación de masa corporal, la

eficiencia digestiva, la tasa metabólica y la termogénesis sin escalofríos en algunas especies de mamíferos, y también mejora la síntesis de ATP en el corazón. Además, la melatonina promueve la formación de tejido adiposo pardo que se encarga de quemar una gran cantidad de calorías y de reducir los depósitos de tejido adiposo blanco. Así, la inhibición de melatonina por la luz puede conllevar una serie de desórdenes de tipo metabólico, conducentes, por ejemplo, a la aparición de obesidad, diabetes tipo II, enfermedades coronarias, etc.

En el ámbito reproductivo, la melatonina también presenta un pequeño papel, puesto que los cambios estacionales de esta hormona regulan las fluctuaciones anuales de la capacidad reproductiva en algunas especies. En este sentido la melatonina actúa como hormona progonadotropa, favoreciendo la reproducción en especies como el cordero o el ciervo; mientras que en otras, como el hámster, es antigonadotropa, inhibiendo el eje gonadal. En humanos, se cree que actuaría de esta última forma.

Como hemos visto, la inhibición de la secreción de melatonina por la exposición a iluminación nocturna puede tener implicaciones a muchos niveles en nuestra salud. Por ello, debemos tratar de evitar, siempre que sea posible, exponernos a luz (especialmente la luz muy blanca, que contiene un alto porcentaje de azul) por la noche.

MELATONINA EXÓGENA: PRECAUCIONES.

La melatonina se ha comercializado en diversos formatos (pastillas, gotas, parches, etc.) y se administra normalmente por vía oral. Últimamente se está recomendando su uso en casos de síndrome de retraso de fase, o en otras situaciones en las que el inicio del sueño se ve dificultado. Aunque parece que sus efectos secundarios no son importantes, este tratamiento farmacológico necesita prescripción facultativa y su consumo requiere de ciertas precauciones (no olvidemos que se trata de una hormona con diversos efectos). Por otro lado, se recomienda, siempre que sea posible, y antes de recurrir a su uso, seguir unas pautas saludables de exposición a luz. En muchos casos será suficiente con exponerse a la luz natural durante el día y a la oscuridad durante la noche, así como seguir unos horarios regulares de comida y unos hábitos de vida saludables para corregir ciertos desórdenes.

Sin embargo, hay ocasiones en las que el tratamiento con melatonina podría ser recomendable, como en el caso del *jet lag*, o el de ciegos sin fotorrecepción circadiana, en los que la señal de la melatonina podría ser fundamental para sincronizar su sistema circadiano.

Por otro lado, como ya hemos mencionado, la melatonina exógena parece tener un efecto beneficioso en pacientes que padecen determinados tipos de cáncer (como mama, colon, próstata...). En todos los casos su administración ha de hacerse todos los días a la misma hora, aproximadamente entre una hora y 30 min antes de la hora habitual de ir a dormir.

RECOMENDACIONES.

La melatonina es una hormona muy importante para el correcto funcionamiento de nuestro organismo, ya que interviene en diversas funciones. Por ello, debemos llevar unos hábitos de vida adecuados que favorezcan su correcta secreción:

- Exponernos a luz natural durante el día, especialmente a primeras horas de la mañana, y a oscuridad durante la noche.
- Evitar el uso nocturno de ordenadores, tabletas, móviles y otros dispositivos que emitan luz.
- Llevar un horario regular de comidas y de sueño, intentando que las horas de ocio no interfieran demasiado con las horas de descanso nocturno.
- Utilizar luz blanca o enriquecida en azules (luz fría de elevada temperatura de color) para iluminar el día y emplear luz anaranjada (luz cálida de baja temperatura de color) para iluminar la noche.

REFERENCIAS:

- Acuña-Castroviejo D., Escames G. (2006). Ritmos circadianos de neurotransmisores y melatonina, implicaciones en la salud y enfermedad. En: Cronobiología básica y clínica. Ed (Madrid JA, Rol MA). Editec@red. Madrid.
- Arendt J. and Skene D.J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 25-39.
- Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. (2014). Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* 31(1):37-51.
- Bonmati-Carrion MA, Alvarez-Sánchez N, Hardeland R, Madrid JA, Rol MA. (2013). A Comparison of B16 Melanoma Cells and 3T3 Fibroblasts Concerning Cell Viability and ROS Production in the Presence of Melatonin, Tested Over a Wide Range of Concentrations. *Int J Mol Sci.* 14 (2):3901-20.
- Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ. La melatonina. *Investigación y Ciencia*, 30-35, Octubre 2007.
- Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. (2012). Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 52(2):139-66.

Otálora BB, Madrid JA, Alvarez N, Vicente V, Rol MA. (2008). Effects of exogenous melatonin and circadian synchronization on tumor progression in melanoma-bearing C57BL6 mice. *J Pineal Res.* 44(3):307-15

Pevet P. and Challet E. (2011). Melatonin: Both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *Journal of Physiology-Paris*, 105, 170-182.

Reiter RJ. (2006). Contaminación lumínica: supresión del ritmo circadiano de melatonina y sus consecuencias para la salud. En: *Cronobiología básica y clínica*. Ed (Madrid JA, Rol MA). Editec@red. Madrid..

Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Spence DW, Cardinali DP. (2010). Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs. *Adv Ther.* 27:796-813.

Tan DX., Hardeland R., Manchester L.C., Paredes S.D., Korkmaz A., Sainz R.M., Mayo J.C., Fuentes-Broto L., Reiter R.J. (2009). The changing biological roles of melatonin during evolution: from an antioxidant to signals of darkness, sexual selection and fitness. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 85(3), 607-623.