



Universidad de Valladolid



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

La melatonina, novedosa biomolécula con propiedades anticancerígenas: mecanismos de acción antitumorales. Revisión narrativa.

Estudiante: Marina Alonso Martín

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Soria, 27 de Mayo del 2020

“El más dulce e inofensivo camino de la vida conduce a través de las avenidas de la ciencia y del saber”

David Hume

Resumen

Introducción: La melatonina, hormona secretada por la glándula pineal, tiene como principal función la sincronización de los ritmos circadianos con los fenómenos ambientales, fundamentalmente con la luz. En las últimas décadas, numerosos equipos de investigación han descrito el importante papel de la melatonina en la prevención y el desarrollo del cáncer demostrando las propiedades oncostáticas de la melatonina. Los efectos antitumorales de la melatonina están asociados a una amplia variedad de mecanismos que intervienen en la regulación de la apoptosis y diferenciación, así como en la inhibición de la angiogénesis y la migración tumoral.

Objetivo: Analizar y describir los diversos mecanismos de acción de la melatonina en el cáncer, estableciendo los potenciales efectos que ejerce en estos pacientes y su posible uso clínico desde una perspectiva enfermera.

Material y métodos: La presente revisión bibliográfica narrativa se ha llevado a cabo realizando una exhaustiva búsqueda en las bases de datos electrónicas PUBMED y SciELO, seleccionando un total de 24 artículos científicos relacionados con la melatonina y la enfermedad del cáncer.

Resultados y discusión: La melatonina ejerce su acción antitumoral a través de una gran variedad de mecanismos: acciones antiestrogénicas, la regulación del ciclo celular a nivel de proliferación, diferenciación y apoptosis, la regulación de la invasividad y metástasis tumoral, acciones antioxidantes, efectos inmunoestimulantes, acciones antiangiogénicas, la regulación epigenética y la inhibición de la actividad de la telomerasa. Esta indolamina muestra su eficacia tanto como sustancia endógena del organismo, como suplemento en terapias cancerígenas ayudando a mejorar el estado físico, psicológico y social de los pacientes.

Conclusión: La melatonina es una molécula potencialmente beneficiosa en la prevención y tratamiento del cáncer. El papel de enfermería podría ser clave para que los pacientes adopten un correcto régimen terapéutico en base a las recomendaciones dietoterápicas y de la vida diaria, así como farmacológicas de prescripción enfermera.

Palabras claves: Melatonina, suplementación, cáncer y mecanismos de acción.

ÍNDICE DEL CONTENIDO

Glosario de abreviatura

1.	Introducción.....	1
1.1.	La melatonina.....	1
1.1.1.	Aspectos moleculares de la melatonina	1
1.1.2.	Fuentes exógenas de melatonina	3
1.1.3.	Déficits y excesos de melatonina.....	4
1.1.4.	Funciones generales.....	5
1.2.	El cáncer	6
1.2.1.	Epidemiología	6
1.2.2.	Carcinogénesis.....	6
1.2.3.	Etiología.....	7
1.2.4.	Mecanismos fisiológicos.....	7
1.3.	Melatonina y cáncer	8
2.	Objetivos.....	9
3.	Justificación.....	9
4.	Material y métodos	9
5.	Resultados y discusión.....	11
5.1.	Mecanismos de acción de la melatonina.....	11
5.2.	Mecanismos antitumorales de la melatonina.....	12
5.3.	Enfermería y la melatonina.....	21
6.	Conclusiones.....	22
7.	Bibliografía.....	23

Anexos

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Valor o rango de concentración de melatonina en los alimentos.....	Anexos
TABLA 2. Bases de datos utilizadas y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas.....	10
TABLA 3. Artículos encontrados y seleccionados en las diferentes bases de datos.....	11

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Estructura molecular de la melatonina.....	1
FIGURA 2. Proceso de síntesis de la melatonina.....	2
FIGURA 3. Características principales de las células cancerígenas.....	8
FIGURA 4. Mecanismos de acción anticancerígenos de la melatonina	13
FIGURA 5. Efectos epigenéticos de la melatonina en la célula cancerígena y en el microambiente tumoral.....	14
FIGURA 6. Representación esquemática de los múltiples mecanismos involucrados en la inhibición de la metástasis del cáncer mediada por la melatonina	18
FIGURA 7. Mecanismos antiangiogénicos de la melatonina	19
FIGURA 8. Representación del mecanismo biomolecular del efecto Warburg y la acción de la melatonina para conseguir su inversión	20

Glosario de abreviaturas

- AAAD: Aminoácido aromático descarboxilasa
- AANAT: Aralquilamina N-acetiltransferasa (o SNAT: serotonina N-acetiltransferasa)
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AECOSAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria, Consumo y Alimentación
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AFMK: N1-acetil-N2-formil-5-metoxicinuramina
- AFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
- AIF: Factor inductor de apóptosis
- AMK: N-acetil-5-metoxikinuramine
- AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
- Apaf-1: Factor activador 1
- APC: Células presentadoras de antígenos
- ASMT: N-acetil-serotonina O-metiltransferasa
- ARE: Elemento de respuesta antioxidante
- CaM: Calmodulina
- CaMKII α : Proteína quinasa II alfa dependiente de la calmodulina
- CAT: Catalasa
- CDKs: kinasas dependientes de ciclina
- C-EBP β : Proteína potenciadora de uniones CCAAT
- Células NK: células natural killer
- COX-2: Ciclooxygenasa 2
- CP450: Citocromo P450
- DAG: Diacilglicerol
- EGF: Factor de crecimiento epidérmico
- EMA: Agencia Europea de Evaluación del Medicamentos
- EMT: Transición epitelio-mesénquima
- ER α : Receptores de Estrógeno alfa
- ERE: Elemento de respuesta a estrógenos
- ET-1: Endotelina-1
- E2: Estradiol
- GLUT 1: Transportador de glucosa 1
- GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
- GPx: Glutación peroxidasa
- GRd: Glutación reductasa
- GSH: Glutación
- HAT: Histona acetiltransferasa
- HDAC: Histona deacetilasa
- HIF-1: Factor inducido por hipoxia
- hTERT: Transcriptasa inversa de la telomerasa
- IDO: Indoleamina 2,3-dioxigenasa
- IFN- γ : Interferón gamma
- IL: Interleucina
- iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible
- JNK: c-JUN quinasa N-terminal

- LA: Ácido linoleico
- MAPK: Proteína kinasa activada por mitógeno (o ERK: receptor kinasa de señales extracelulares)
- MEC: Matriz extracelular
- MicroARN: miARN
- MLC: Cadena ligera de miosina
- MLCK: Kinasa de cadena ligera de miosina
- MMP: Metaloproteinasas
- mTOR: Proteína diana de rapamicina en mamíferos
- NF-KB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células N activadas
- Nrf2: Factor nuclear eritroide 2
- NSQ: Núcleo supraquiasmático del hipotálamo
- PDH: Piruvato deshidrogenasa
- PAIs: Proteínas inhibidoras de apoptosis
- PDKs: Piruvato deshidrogenasas kinasas
- PEPT $\frac{1}{2}$: Transportador de oligopéptidos $\frac{1}{2}$
- PGE2: Prostaglandina E2
- PHDs: Proliferas-4-hidroxilasas
- PI3: Inositol trifosfato
- PI3K: Fosfoinositida 3-kinasa
- PKA: Proteína kinasa A
- PKC: Proteína kinasa C
- PRs: Peroxirredoxina
- pVHL: Proteína supresora de tumores de Von-Hippel-Lindau
- QR2: Quinona reductasa 2
- RNS: Especies reactivas de nitrógeno
- ROCK1: Proteína asociada a Rho 1
- ROS: Especies reactivas de oxígeno
- RZR/ROR α : Receptores nucleares de la hormona huérfana relacionada con el ácido retinoico
- SEEM: Modulador Enzimático Selectivo de Estrógenos
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SERM: Modulador Selectivo del Recaptador de Estrógeno
- SIRT3: Enzima sirtuina 3
- SNC: Sistema nervioso central
- SOD: Superóxido dismutasa
- STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta
- TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteinasas 1
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
- TPH: Triptófano hidroxilasa
- Tregs: Inductores de células reguladoras de la T
- VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
- 13-HODE: 13-hidroxi-octadecadienoico

1. Introducción

1.1. La melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), es una pequeña molécula derivada del triptófano que se encuentra presente en casi todos los organismos vivos (1). Se descubrió casualmente estudiando la glándula pineal, al observar su capacidad de aclarar la piel de los anfibios provocando la agregación de los gránulos de melanina alrededor del núcleo de las células dérmicas. Esta función inicial que se le atribuyó, derivó en el nombramiento de esta hormona como melatonina. Dicha sustancia, la consiguió aislar por primera vez Aaron Lerner en 1958, facilitando sus posteriores estudios (2,3).

1.1.1. Aspectos moleculares de la melatonina

Teniendo en cuenta la estructura molecular de la melatonina (Figura 1), esta hormona de la familia de las indolaminas (1), está caracterizada por su propiedad anfipática y su bajo peso molecular (232,28 g/mol), lo que le permite una elevada capacidad de difusión intracelular y extracelular (2,4).

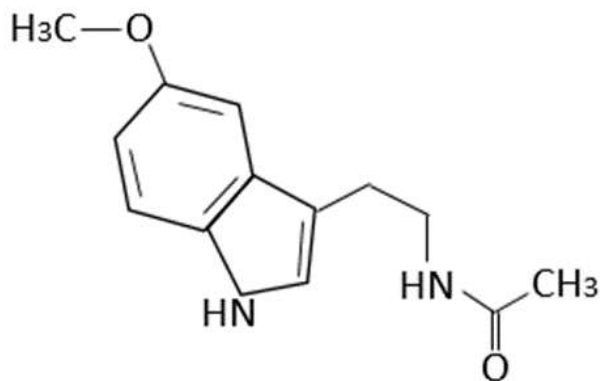


Figura 1. Estructura molecular de la melatonina (N-acetil-metoxitriptamina) (Adaptada de Tordjmanl S et al. (3))

- Síntesis

La melatonina es sintetizada y secretada por la glándula pineal, situada en el cerebro detrás del tercer ventrículo, específicamente en unas células llamadas pinealocitos (1). Sin embargo, al contrario de lo que se pensaba inicialmente, esta glándula no es la única fuente de melatonina. Se ha observado que, en mayor o menor medida, todas las células, tejidos y órganos pueden sintetizarla, hallando la concentración más elevada en el tracto gastrointestinal (3,5). Estudios recientes (6-8) han reportado la posibilidad de que sea las mitocondrias la localización más prominente de su síntesis al percatarse de una cantidad de hormona mucho más elevada en estos orgánulos que en el plasma u otros compartimentos subcelulares.

La síntesis de la melatonina comienza con la hidroxilación del aminoácido triptófano en 5-hidroxitriptófano, que posteriormente es descarboxilado produciendo serotonina. La enzima arilalquilamina-N-acetiltransferasa (AANAT) se encarga de acetilar ésta última molécula formando N-acetilserotonina, que finalmente deriva en melatonina gracias a la acetilserotonina-O-metiltransferasa (ASMT) (Figura 2) (1,2,3).

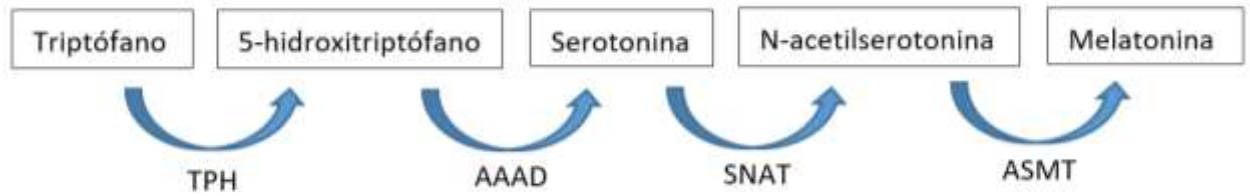


Figura 2. Proceso de síntesis de la melatonina. Enzimas que participan: Triptófano hidroxilasa (TPH), aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD), serotonina N-acetiltransferasa o aralquilamina N-acetiltransferasa (SNAT o AANAT) y N-acetil-serotonina O-metiltransferasa (ASMT) (Adaptada de Tan D y Reiter RJ (6))

En la síntesis de melatonina pineal, la actividad enzimática está regulada por el sistema neuro-endocrino siguiendo el ritmo circadiano que responde al ciclo luz/oscuridad (1). Los estímulos luminosos son captados por las células ganglionares de la retina y enviados al núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), considerado el principal reloj biológico interno (2,9). Éste transmite la información recibida al núcleo hipotalámico paraventricular, cuyas fibras simpáticas se proyectan hacia la médula espinal a nivel del primer segmento torácico, y posteriormente, al ganglio cervical superior, desde donde la neurona simpática postganglionar inerva la glándula pineal liberando norepinefrina en sus terminaciones (1,9). Éste neurotransmisor se une a los receptores adrenérgicos alfa y beta de la pared de los pinealocitos aumentando la actividad de la adenilciclase, con lo que se consigue comenzar la síntesis de melatonina (1,2). La norepinefrina únicamente es liberada durante las horas de oscuridad de la noche, ya que la luz bloquea su secreción al activar al NSQ, quien se encarga de enviar señales inhibitorias a la glándula pineal (9). Por lo tanto, el 80% de la melatonina pineal del organismo es sintetizada por la noche, pudiendo ser alterada esta síntesis por la luz artificial (3).

En relación a la síntesis de melatonina mitocondrial, sus mecanismos de regulación no se conocen en profundidad debido a su reciente descubrimiento. Únicamente se sabe, que al contrario que en la melatonina pineal, la actividad de la aralquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) no presenta un carácter cíclico ligado a los cambios de luminosidad, sino que está regulada por las demandas de los tejidos circundantes (5,7).

Una de las características particulares de la síntesis de melatonina es que la cantidad que se produce presenta notables variaciones según la edad. Los bebés nacen sin poder producirla de forma endógena, adquiriéndola únicamente de la leche materna (27,3 +/- 5,4 pg/mL). Es a los tres meses cuando el ritmo de melatonina inicia y a los 4-7 años cuando alcanza su máximo pico (329,5 +/- 42,0 pg/mL). Después, la síntesis disminuye considerablemente a la edad de los 15-20 años (62,5 +/- 9,0 pg/mL), tras lo cual, la concentración de melatonina decrece progresivamente hasta alcanzar valores mínimos en personas de edad avanzada (29,2 +/- 6,1 pg/mL), lo que influye al declive fisiológico de la función orgánica que caracteriza al envejecimiento (1,3,10).

- *Secreción y transporte*

La localización de la glándula pineal y su alta vascularización, le permite secretar rápidamente la melatonina al flujo sanguíneo y al líquido cefalorraquídeo, llegando a los tejidos profundos del sistema nervioso central (SNC) así como al resto de los tejidos periféricos del

organismo (1,2). Debido a su alta solubilidad, en un primer momento se dedujo que la melatonina entraba por difusión en las diferentes células. Sin embargo, se ha observado la posibilidad del uso de transportadores de glucosa (GLUT 1) para atravesar la membrana plasmática celular, y transportadores de oligopéptidos (PEPT 1/2) para mover la molécula por transporte activo en contra de gradiente hacia el interior de las mitocondrias (7).

- *Metabolismo*

La vida media de la melatonina en el torrente sanguíneo es de aproximadamente 40 minutos, posteriormente es metabolizada en los hepatocitos vía citocromo P450 (CP450) transformándola en 6-hydroxymelatonina, subproducto que se conjuga con sulfato tras lo cual es excretado por el sistema renal (2,9). En el SNC, la melatonina es metabolizada principalmente por la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), originando el metabolito N1-acetil-N2-formil-5-metoxicinuramina (AFMK), que es transformado seguidamente en N-acetil-5-metoxikinuramine (AMK) (1,2). En las mitocondrias también se ha observado la presencia de varias isoformas del CP450 y la AFMK, sin embargo, en este caso la AFMK no es producto de una interacción de la melatonina con la IDO, sino con el citocromo C (6).

El metabolismo de esta hormona, puede producirse además de a través de actividades enzimáticas, a partir de interacciones con especies reactivas de oxígeno (ROS) debido a su notable capacidad como antioxidante y captador de radicales libres. Este proceso puede tener lugar tanto fuera como dentro de las mitocondrias, siendo este orgánulo donde más elevada es la formación de ROS (5,6).

1.1.2. Fuentes exógenas de melatonina

La melatonina se puede adquirir de forma endógena sintetizándola el propio organismo, o de forma exógena. Para su adquisición exógena existen fuentes naturales, a través de los alimentos, y artificiales, mediante la suplementación farmacológica (11).

- *Alimentación*

Las plantas y los animales sintetizan su propia melatonina, lo que influye a que la indolamina esté presente en una amplia variedad de alimentos (tabla 3) (10). Su concentración varía mucho tanto de una especie de animales o plantas a otra, como en aquellos de la misma especie debido a las características individuales y al proceso de cultivo o desarrollo al que han sido expuestos, pudiendo influir la temperatura, la luz del sol, los tratamientos químicos y el momento de recogida (10,12).

En los alimentos de origen animal, se ha encontrado una mayor concentración de melatonina en los huevos y el pescado que en la carne, mientras que en los alimentos que provienen de las plantas, los que poseen más melatonina son algunos genotipos de cereales, legumbres y semillas. En los vegetales que más concentración de melatonina se ha observado es en los pimientos y los tomates, siendo indetectable en las patatas y las remolachas. También se han observado elevadas cantidades de melatonina en algunos frutos secos, en el café, en algunos tipos de vino, e incluso en plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional china, como la Huang-qin (*Scutellaria bicalensis*) (10).

- *Suplementación farmacológica*

Farmacológicamente, se puede conseguir el incremento de las diversas funciones que ejerce la melatonina proporcionando un aporte directo de la molécula al plasma, o potenciando sus efectos a través de antagonistas de los receptores de melatonina (2,11). La Agencia Europea de Evaluación del Medicamentos (EMA) autorizó en 2007 la comercialización de melatonina como fármaco para el tratamiento de trastornos del sueño (13). En España se introdujo en el 2008 a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (14). Además, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha autorizado su comercialización como suplemento alimenticio siempre que la cantidad de melatonina por dosis diaria no supere los 2 miligramos, opinión compartida por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria, Consumo y Alimentación (AECOSAN) (15).

- *Biodisponibilidad de la melatonina exógena*

Varios estudios recogidos en la revisión de Xiao Meng et al (10) y en la de Bahare Salehi et al (12), muestran que la administración de melatonina por vía oral, tanto a través de la ingesta de alimentos ricos en melatonina o suplementos farmacológicos, incrementa la concentración de la indolamina en el torrente sanguíneo (10,16). Se ha observado que, tras su administración, la hormona alcanza su pico de concentración en el plasma aproximadamente a los 45 o 60 minutos, y que su biodisponibilidad no es muy elevada (15%) debido a su rápido metabolismo de conjugación y oxidación en el hígado. Además, el consumo diario de melatonina en la dieta es muy variable y todavía no se conoce a ciencia cierta la relevancia de los resultados fisiológicos que supone su ingesta (2,10).

A pesar de que se haya comprobado que la melatonina no produce toxicidad y es segura clínicamente, la sobredosis puede generar efectos adversos leves como somnolencia diurna y pesadillas nocturnas. La dosis elegida debe ser individualizada para cada paciente y objetivo clínico para el que se utiliza, comprobando la tolerancia y que los efectos que produce sean los deseados. (1,2).

1.1.3. Déficits y excesos de melatonina

Como cualquier otra hormona, los niveles de melatonina pueden variar de forma no fisiológica disminuyendo (hipomelatoninemia) o aumentando (hipermelatoninemia) la producción total o el pico nocturno de lo esperado según la edad y el sexo del individuo (1).

La hipomelatoninemia se puede clasificar en: hipomelatoninemia primaria, la cual depende de factores genéticos o enfermedades innatas que afectan directamente a la glándula pineal, su inervación, o a los metabolitos que participan en el proceso de síntesis de la melatonina (1,2); e hipomelatoninemia secundaria, que puede ser consecuencia de otras patologías, así como de factores medioambientales (la exposición a la luz durante la noche o la calidad de ésta durante el día), la ingesta de medicamentos, el nivel de estrés oxidativo o la dieta (2,7). El déficit de melatonina puede originar trastornos del sueño asociados a la alteración del ciclo circadiano, hipertensión, síndrome metabólico y aumento del riesgo de padecer cáncer entre otras patologías (2).

La hipermelatoninemia es más difícil que se produzca, asociándose hasta ahora únicamente a cinco enfermedades: hipogonadismo hipogonadotrópico, anorexia nerviosa, síndrome de ovario poliquístico, hipotermia periódica espontánea y síndrome de Rabson

Mendenhall; y da lugar a somnolencia diurna, mareo, hipotonía y baja temperatura corporal (1,2).

Además de los factores causantes ya explicados, la concentración de melatonina puede ser alterada debido a una respuesta no adaptativa de los receptores provocada por una modificación genética de los mismos, lo que influye a que actúen como un sistema hiposensitivo o hipersensitivo al captar la hormona. (1,2).

1.1.4. Funciones generales

Debido a sus características moleculares y su capacidad de actuar a través de diversos mecanismos intracelulares, la melatonina desempeña una amplia variedad de potenciales funciones en el organismo (1,2).

La perfecta relación de la melatonina pineal con el ciclo de luz/oscuridad y su síntesis diaria, hacen que la hormona desarrolle funciones cronobióticas considerándola uno de los mayores sincronizadores endógenos del ritmo circadiano, cuya regulación permite el funcionamiento armonioso del organismo y la adaptación fisiológica y conductual del mismo a los cambios del medio externo (1,3,4). La melatonina actúa a nivel celular en todo tipo de tejidos periféricos o centrales, regulando los fenómenos biológicos celulares básicos a través del sistema oscilatorio celular molecular, integrado por los genes reloj (2). En consecuencia, la melatonina influye en muchas de las funciones del organismo ligadas a los ritmos circadianos. La más conocida es la de promover el sueño regulando los ciclos de actividad-vigilia/descanso-sueño (11). Sin embargo, también interviene en el control del metabolismo energético, la regulación de la presión sanguínea, la reproducción, los ritmos endocrinos y la temperatura corporal entre otras (2,4).

Con respecto a la regulación del metabolismo energético, la melatonina es responsable de la distribución del gasto de energía según las necesidades metabólicas diarias, asegurando el almacenamiento de la energía durante la noche para su posterior uso durante el día. Para ello, actúa aumentando o disminuyendo la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa como el proceso de gluconeogénesis hepática, o la lipogénesis y producción de adipocitos, con lo que consigue asimismo evitar el aumento de la masa corporal (2,3).

Para regular el metabolismo energético, es importante resaltar la función que ejerce la melatonina como antioxidante endógeno, llegando a considerar a esta molécula uno de los más eficaces del organismo (11). Las ROS generan un daño celular por oxidación que la melatonina puede neutralizar impidiendo la formación de sus moléculas precursoras (ROS débilmente reactivos) o eliminando las ROS directamente una vez generadas (7), para lo cual, actúa como captador directo de radicales libres, uniendo metales de transición para inhibir la formación del radical hidroxilo, o a través de la estimulación de la transcripción y actividad de enzimas antioxidantes, como la catalasa (CAT), la superóxido dismutasa (SOD1, SOD2), la glutatión peroxidasa y reductasa (GPx, GRd), la peroxirredoxina (PRs), y la glutatión-γ-glutamilcisteína sintetasa, encargada de regular el ciclo redox del glutatión (GSH) (1,2). Hay que tener en cuenta que no solo la melatonina es capaz de neutralizar las ROS, sino también muchos de sus metabolitos, como la 3-hidroxi-melatonina cíclica, AFMK o AMK, lo que permite que se dé lugar a una reacción en cascada de eliminación de ROS aumentando su capacidad antioxidante (5,7). Esta acción se lleva a cabo sobre todo en las mitocondrias, consiguiendo mantener óptimamente su estructura fisiológica y sus funciones energéticas (6).

Al eliminar o neutralizar derivados tóxicos del oxígeno o del nitrógeno (ROS, RNS), la melatonina adquiere una acción protectora contra el daño oxidativo celular en numerosos sistemas funcionales del organismo contribuyendo al envejecimiento y origen de múltiples enfermedades (2,4). Específicamente, en el SNC, tejido donde más ROS se genera al consumir un elevado porcentaje de oxígeno, se encarga de la protección y desarrollo neural mejorando la neuroplasticidad y evitando el neurotropismo, así como de asegurar la estabilidad y reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) celular previniendo la degradación oxidativa (2,8).

Por último, la melatonina presenta una importante función en la regulación y mejora de la respuesta inflamatoria e inmunológica (3). Un cuadro inflamatorio implica la activación de factores de transcripción como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células N activadas (NF-KB), que puede neutralizar la melatonina (3,11). A su vez, esta hormona ejerce efectos directos en las células inmunes, estimulando la producción de monocitos, linfocitos T, células asesinas como las natural killer (NK) y citoquinas, específicamente las interleucinas IL-1, IL-6 y IL-12 así como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Además, estimula la actividad de las células presentadoras de antígenos (APC) y mejora la capacidad fagocítica de los macrófagos (17,18). La activación de algunas de estas células del sistema inmune, le proporcionan a la melatonina una relevante capacidad antiproliferativa y apoptótica, gracias a la cual, puede actuar y reconocerse como un importante oncostático (4,17).

1.2. El cáncer

El cáncer, también denominado tumor o neoplasia maligna, es un conjunto de enfermedades caracterizadas por la rápida e incontrolada multiplicación de células anómalas al verse alterado el proceso de crecimiento, división y apoptosis celular, lo que hace que se extienda e invada tejidos y órganos adyacentes e incluso aquellos distales al origen de la malignidad, afectando a la fisiología y el adecuado funcionamiento del organismo (19,20).

1.2.1. Epidemiología

El cáncer constituye una de las causas que generan mayor morbi-mortalidad a nivel mundial, llegando a considerarse la principal causa de muerte e impedimento para que aumente la esperanza de vida (21). Según los últimos datos disponibles en la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el número de casos de cáncer en el mundo crece gradualmente alcanzando los 18,1 millones en 2018, y estimándose que en 2040 llegue a los 29,5 millones de casos anuales (21,22). Los tipos de cáncer identificados más frecuentemente son el de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado en los hombres, y el de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y tiroides en mujeres, todos ellos de alta mortalidad. (21).

1.2.2. Carcinogénesis

El cáncer es considerado una enfermedad genética, ya que se ha observado que la progresiva transformación de las células normales a potencialmente malignas se produce debido a una gradual acumulación de alteraciones en el material genético (20,23). Este proceso denominado carcinogénesis, modifica el funcionamiento celular confiriendo a las células una mayor competencia proliferativa. La formación de mutaciones es favorecida por la inestabilidad genómica y la inflamación tumorigénica, presentes en todos los tipos de cáncer (24).

En el genoma humano se han manifestado genes que controlan el adecuado mantenimiento del genoma (24,25). Los protooncogenes, u oncogenes cuando se ven alterados, se encargan de la transcripción del ADN, desarrollo y división de las células; los genes supresores de tumores transcriben la proteína p53, que valora el estrés intracelular y detiene el ciclo celular para permitir la reparación del ADN, o induce la apoptosis originando la muerte celular programada cuando los daños son irreversibles; y por último, los genes de reparación de ADN. La mutación de estos genes favorece la formación tumorigénica, además de alterar su funcionalidad viéndose afectados los mecanismos de control del crecimiento, división, apoptosis y reparación intracelular, aumenta la formación y acumulación de nuevas mutaciones en genes próximos (20,24).

En cuanto al proceso de inflamación relacionada con el tumor, es una respuesta originada al rededor del tumor por el microambiente de las células cancerígenas, integrado por un conjunto celular que incluye fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmune, que cooperan ofreciendo soporte funcional y nutricional para favorecer el crecimiento del cáncer (18,24).

1.2.3. Etiología

Las lesiones y alteraciones genómicas pueden ser heredadas, adquiridas a lo largo de la vida por errores producidos durante la división celular, o como resultado del daño del ADN causado por factores medioambientales (20,23,24). Las sustancias carcinógenas ambientales a las que estamos expuestos pueden ser agentes físicos (las radiaciones ultravioletas e ionizantes), agentes químicos (el humo del tabaco, los contaminantes alimenticios y del agua), y agentes biológicos (virus, bacterias y parásitos) (19). Estos factores exógenos provocan daños genéticos al promover la formación excesiva de ROS y RNS, que contienen electrones libres haciéndolas altamente reactivas y nocivas. (26). A su vez, cabe destacar el envejecimiento como otro factor primordial en la aparición del cáncer al provocar la acumulación de factores de riesgo y la pérdida progresiva de la eficacia de los mecanismos de reparación celular (19).

1.2.4. Mecanismos fisiológicos

A pesar de la diversidad de tipos de cáncer, las células que los componen comparten ciertas características que difieren de las propias de las células fisiológicas (20,24). Algunas de las más destacadas se resumen en la figura 3 y son: la elevada capacidad proliferativa al adquirir independencia de las señales de crecimiento que reciben; su capacidad de dividirse de forma ilimitada; la capacidad de evasión de la apoptosis a través de la alteración de la síntesis de proteínas pro- y anti-apoptóticas, el fallo de la vía de receptores de muerte y la disminución de la actividad de las enzimas caspasas (24), y la adquisición de la capacidad invasiva y metastásica al poseer ciertos mecanismos o cualidades que favorecen su diseminación, como la disminución de la adherencia a las células vecinas y a la matriz, la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y el aumento de la movilidad promoviendo el proceso de transición epitelial mesenquimal (EMT) y la reorganización del citoesqueleto (24,26,27). Ante las elevadas demandas bioenergéticas, estas células presentan una modificación del metabolismo energético (efecto Warburg) (18,24), y están capacitadas para llevar a cabo la angiogénesis (27,28). Otras características que poseen las células tumorales permiten la evasión de su destrucción por parte del sistema inmune, como la inmunotolerancia que poseen únicamente por pertenecer al mismo

individuo, el constante cambio de su perfil antigénico y el microambiente tumorigénico que desarrollan a su alrededor (9,24).

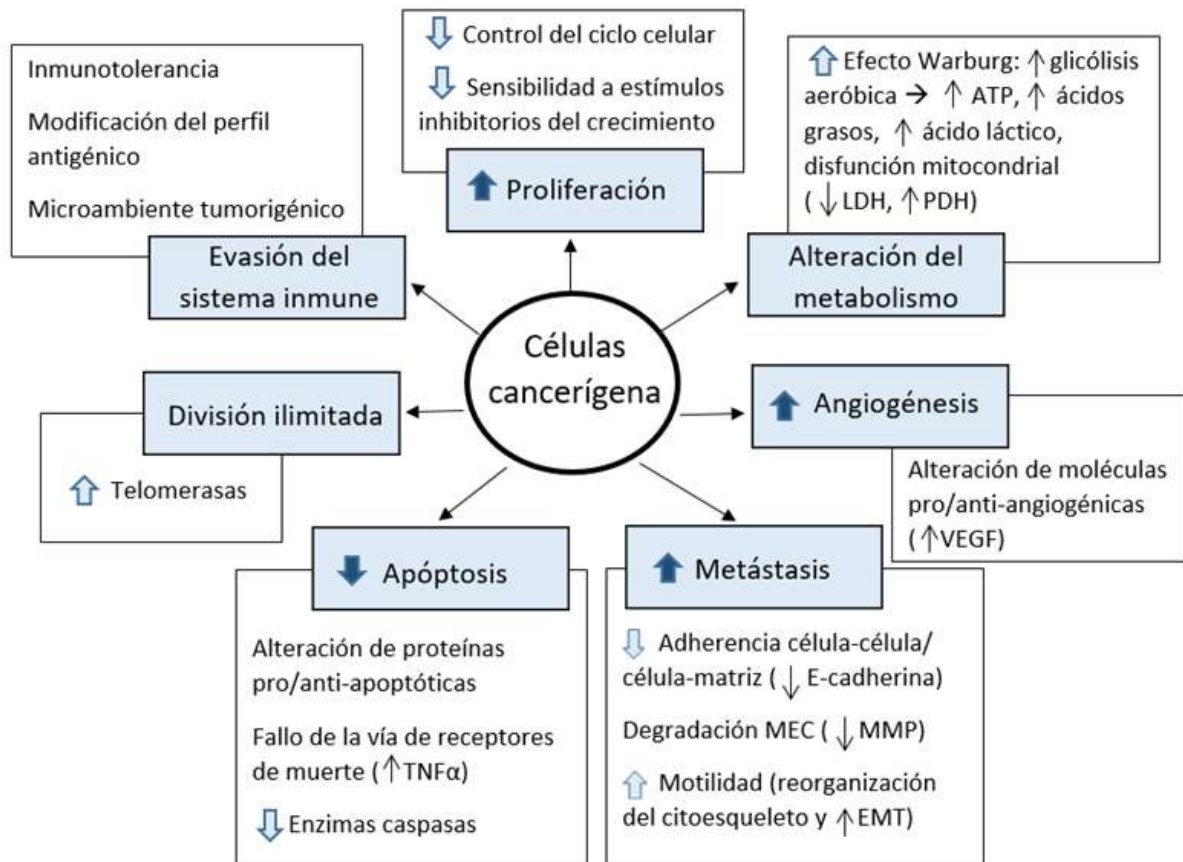


Figura 3. Características principales de las células cancerígenas (Creación propia).

1.3. Melatonina y cáncer

La relación entre melatonina y cáncer ha sido un tema relevante en los últimos 80 años, realizándose una amplia variedad de ensayos y revisiones que demuestran la función anticancerígena de la hormona (9,29). Los niveles cíclicos de melatonina durante el día y la noche favorecen la sincronización de los ritmos metabólicos y la actividad mitocondrial, contribuyendo en la homeostasis del organismo. En consecuencia, una alteración del ritmo circadiano o del metabolismo oxidativo/reductor, puede ser uno de los factores causantes del desarrollo y progresión de las enfermedades neoplásicas (8,9).

Los efectos antitumorales de la melatonina están asociados a una amplia variedad de mecanismos y vías de acción, los cuales intervienen en la estimulación de la apoptosis, control de la diferenciación neoplásica, inhibición de la angiogénesis y paralización o evasión de la migración tumoral (29). Por ello, se ha valorado y estudiado en profundidad la eficacia de la hormona como sustancia endógena o como suplemento en terapias cancerígenas, para así reforzar los efectos terapéuticos reduciendo la biomasa tumoral y limitando la metástasis (29,30).

2. Objetivos

- El objetivo principal del presente trabajo es profundizar en los diferentes mecanismos y vías a través de los cuales la melatonina ejerce sus acciones antitumorales, para comprender mejor sus potenciales efectos beneficiosos en la enfermedad del cáncer.
- Desarrollar la fisiología de la molécula y sus fuentes de obtención.
- Describir aspectos relevantes de la fisiopatología del cáncer.
- Revisar críticamente la literatura publicada hasta la actualidad, para analizar, profundizar y describir los principales mecanismos de acción de la melatonina y sus relacionados efectos antineoplásicos.
- Describir el papel de la enfermería en la posible aplicación futura de la melatonina en la práctica asistencial en pacientes con cáncer.

3. Justificación

El cáncer supone un problema epidemiológico mundial de primer orden al ser considerado una de las enfermedades con mayor incidencia y una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Por ello, el profesional de enfermería debe estar altamente sensibilizado y formado en todo lo relacionado con esta enfermedad, procurando mejorar el bienestar y la calidad de vida de estos pacientes a través de unos cuidados de calidad.

Numerosas investigaciones han reportado potencial beneficio que ejerce la melatonina en el control de las diferentes etapas de evolución de los tumores, así como en las alteraciones fisiológicas producidas en las células neoplásicas, pudiendo utilizarse como coadyuvante en las terapias cancerígenas. En este sentido, como futura enfermera, profesional de la salud con capacidad prescriptora y responsable de la promoción de la salud, debo conocer todas las innovaciones que mejoren la salud de los pacientes. Por esta razón, conocer las funciones, mecanismos de acción, y factores que influyen al aumento o disminución de la concentración de melatonina, permitirán establecer las adecuadas recomendaciones en relación a esta hormona adaptándolas a las características individuales de cada paciente, especialmente a los enfermos de cáncer. De esta forma, se podría reducir los síntomas asociados con la enfermedad y favorecer el efecto del tratamiento aplicado, promocionando el bienestar físico, sí como psicológico y social de los pacientes con cáncer.

En el presente trabajo tratamos de dar a conocer la eficacia de la melatonina como coadyuvante en la terapia cancerígena. Hemos centrado nuestra investigación en los mecanismos de acción que ejerce la indolamina contra el tumor, necesarios para comprender cómo actúa y el efecto que produce sobre el organismo. Por lo tanto, la relevancia de esta revisión, se debe al conocimiento que nos proporciona sobre la importancia y efectividad que supondría la inclusión de la melatonina como elemento utilizado a nivel asistencial en los protocolos de tratamiento estandarizado de las diversas patologías cancerígenas.

4. Material y métodos

Para llevar a cabo este trabajo, se realizó una revisión bibliográfica narrativa entre los meses de diciembre de 2019 y mayo de 2020, con el objetivo de conocer los beneficios del uso de la melatonina aplicada por enfermería en pacientes con cáncer.

- *Estrategia de búsqueda*

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos electrónicas Medline (PubMed) y SciELO. Además, se consultó alguna página web de instituciones científicas y Google Scholar para búsquedas específicas puntuales.

Como palabras clave, se utilizaron términos Mesh con diferentes combinaciones, y el operador booleano “AND” como nexo de búsqueda. Las palabras se seleccionaron teniendo en cuenta los objetivos propuestos a alcanzar en el trabajo, y son: melatonin (melatonina), cancer (cáncer), synthesis (síntesis), metabolism (metabolismo), action mechanism (mecanismo de acción), oncostatic (oncostático) y pharmacokinetic (farmacocinética) (Tabla 1).

Tabla 1. Bases de datos utilizadas y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas (creación propia).

Nº de búsqueda	Base de datos	Término de búsqueda
1	PubMed	Melatonin AND synthesis AND metabolism AND cancer
2	PubMed	Melatonin AND action mechanism AND cancer
3	PubMed	Melatonin AND oncostatic
4	PubMed	Melatonin AND tryptophan AND diet
5	PubMed	Melatonin AND pharmacokinetic
6	SciELO	Melatonin AND synthesis
7	SciELO	Melatonin AND physiology
8	SciELO	Melatonin AND cancer

Con la finalidad de reducir el número de artículos en la búsqueda inicial se aplicaron los siguientes filtros: estudios realizados en humanos y artículos publicados en los últimos 5 años.

- *Selección de estudios*

Tras realizar la pertinente búsqueda, se obtuvieron un total de 604 artículos, de los cuales se seleccionaron 44 tras aplicar ciertos criterios de inclusión y exclusión al leer el título y el abstract. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron: el tema tratado en los artículos que tuviese relación con la melatonina y el cáncer, la fecha de publicación que fuese entre el 2015 y el 2020, el idioma se restringió al español e inglés, y el lugar de publicación de las guías, libros o artículos podía ser diverso. Así mismo los criterios de exclusión que se aplicaron fueron: las publicaciones con un tema no relacionado a la melatonina y el cáncer, documentos duplicados, estudios con más de 5 años de antigüedad y los artículos de los cuales no se pudiese recuperar el texto completo.

Los artículos fueron analizados y examinados, realizando una lectura crítica para establecer si exponían un tema que nos pudiese ser de utilidad para alcanzar el objetivo que nos

ocupa, seleccionando finalmente un total de 24 artículos (Tabla 2). Sin embargo, no solo se utilizaron estos artículos en la redacción del trabajo, sino que, a su vez, se aplicó la estrategia de bola de nieve obteniendo otros artículos también relevantes a incluir.

Tabla 2. Artículos encontrados y seleccionados en las diferentes bases de datos (creación propia).

Términos de búsqueda	Nº de artículos tras aplicar los filtros	Nº de artículos tras leer el título	Nº de artículos tras leer el abstract	Nº de artículos escogidos
Melatonin AND synthesis AND metabolism AND cancer	314	32	12	5
Melatonin AND action mechanism AND cancer	122	20	9	5
Melatonin AND oncostatic	43	15	10	7
Melatonin AND tryptophan AND diet	36	10	4	2
Melatonin AND pharmacokinetic	78	12	7	3
Melatonin AND synthesis	2	1	1	1
Melatonin AND physiology	8	3	1	1
Melatonin AND cancer	1	0	0	0

5. Resultados y discusión

5.1. Mecanismos de acción de la melatonina

La melatonina desempeña múltiples acciones actuando a través de diferentes vías moleculares, que pueden ser dependientes o independientes de receptores (3).

- Acciones mediadas por receptores

La vía que más caracteriza a la melatonina como hormona que es, es la del uso de receptores específicos de membrana. Inicialmente, se identificaron dos sitios de unión diferentes, ML1 de alta afinidad y ML2 de baja afinidad (3). Posteriormente, los receptores ML1 se diferenciaron en dos subtipos: Mella o MT1 y Mellb o MT2, localizados en numerosas áreas

del SNC y tejidos periféricos, tanto en la membrana celular como en las mitocondrias (1,6). Ambos son receptores acoplados a la proteína G heterotrimérica, que interactúa con enzimas como la adenilil ciclasa, fosfolipasa A2 y C, y canales de iones de Na/K, con lo que generalmente consigue disminuir la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y guanósín monofosfato cíclico (GMPc) y/o aumentar la de inositol trifosfato (PI3) y diacilglicerol (DAG) (1,2). Por otra parte, ML2, llamado actualmente MT3, corresponde al tercer sitio de unión de la melatonina. A diferencia de MT1 y MT2, éste no es considerado un receptor propiamente dicho, y lo forma una enzima detoxificante, la quinona reductasa 2 (QR2). Este receptáculo inhibe las reacciones de transferencia de electrones de las quinonas, permitiendo reducir el estrés oxidativo (2,4).

Además de actuar a través de receptores de membrana, la melatonina podría unirse a receptores nucleares de la hormona huérfana relacionada con el ácido retinoico (RZR/ROR α), hecho que todavía no se ha estudiado en profundidad (2,4).

- *Acciones no mediadas por receptores*

Gracias a su capacidad anfipática, la melatonina puede entrar fácilmente en las diferentes células de los tejidos y sus orgánulos, permitiéndole interactuar con moléculas intracelulares sin la necesidad de usar receptores (2). A través de estas interacciones, la melatonina realiza una de sus funciones más relevante, la de molécula antioxidante (6). Además, también ejerce un papel importante de regulación en la vía ubiquitina-proteasoma, encargada de controlar la degradación proteica; en el complejo Calcio-Calmodulina, inhibiendo la proteína quinasa Ca²⁺/Calmodulina-dependiente; así como en la transcripción y expresión de los llamados genes reloj, actuando como inhibidor o estimulador de proteínas (Period 1 y Period 2) que controlan la transcripción y expresión de otros genes encargados de la mayor parte de las funciones circadianas celulares (1,2).

5.2. Mecanismos antitumorales de la melatonina.

Una amplia variedad de estudios publicados, acuerdan y confirman la melatonina como agente anticancerígeno, mostrando su capacidad de disminuir la progresión del tumor y observando el aumento de riesgo de padecer cáncer en la población con carencia de melatonina (26). Esta hormona posee esta importante función debido a su mecanismo de acción multimodal intracelular (4). Los mecanismos de inhibición del cáncer asociados al efecto de la melatonina han sido estudiados en diversos tipos de neoplasias tanto en in vitro como in vivo, incluyendo el cáncer de mama, endometrial, de próstata, de ovario, laríngeo, hepático, renal, pulmonar, gástrico, pancreático y colorrectal entre otros (29). A continuación, se explican los diferentes mecanismos antitumorales de la melatonina propuestos en la figura 4.

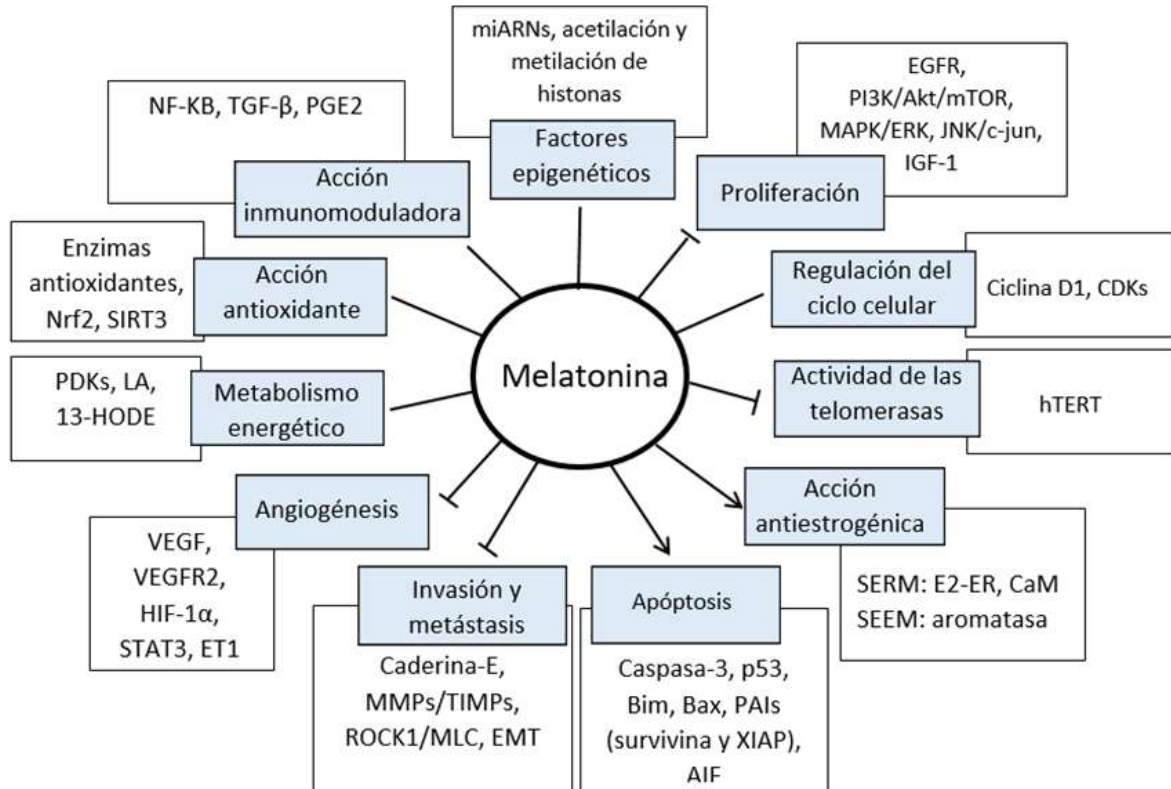


Figura 4. Mecanismos de acción anticancerígenos de la melatonina (→ promover, —| inhibir y — regular) (Adaptada de Li Y et al. (29)).

a) Factores epigenéticos

El cáncer comienza por la mutación del ADN, por lo que regular el perfil genético podría suponer la inhibición del inicio de la carcinogénesis. La melatonina, se ha documentado que está capacitada para modular el microARN (miARN), pudiendo disminuir la actividad de los oncogenes así como aumentar la de los genes supresores de tumores y los genes reparadores del ADN (29,31). Los mecanismos epigenéticos llevados a cabo por la melatonina, permiten controlar la transcripción ascendente o descendente de numerosas enzimas que actúan en los procesos de desarrollo del cáncer (9,26). Para ello, la indolamina interactúa con sus receptores de membrana activando cascadas de señales intracelulares que regulan los factores de transcripción, alterando el ADN y generando cambios positivos en las células cancerígenas y el microambiente que las rodea para disminuir el desarrollo cancerígeno (31) (Figura XX, art 33).

Asimismo, la acetilación y metilación de las histonas inducida por la melatonina modulan la codificación de las secuencias de ADN, modificando los genes a transcribir. La melatonina está relacionada con varias isoformas de la histona deacetilasa (HDAC), pudiendo aumentar o disminuir la acetilación, favoreciendo en todos los casos la supresión de la proliferación y la inducción de la apoptosis celular. A su vez, la indolamina puede inhibir la histona lisina-metilasa, cuya acumulación excesiva deriva en una disminución de la metilación, que da lugar a la reducción de la expresión de los genes supresores de tumores (31).

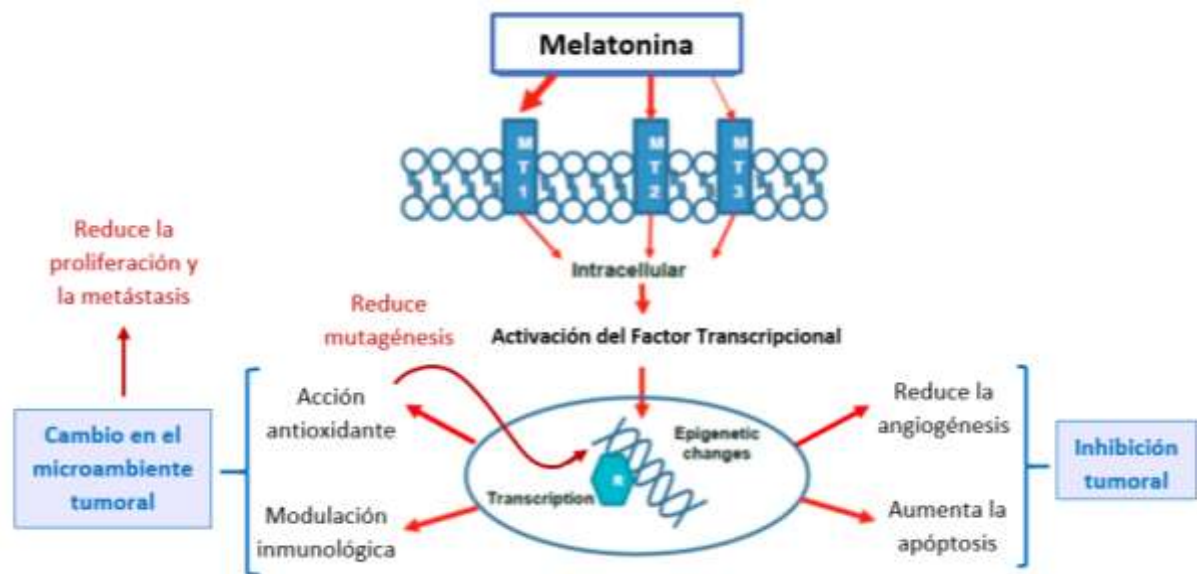


Figura 5. Efectos epigenéticos de la melatonina en la célula cancerígena y en el microambiente tumoral (Adaptada de Bondy SC et al. (31)).

b) Regulación del ciclo celular, proliferación y apoptosis.

Los mecanismos de acción de la melatonina para reducir el desarrollo y evolución del cáncer, están asociados con la modulación de las vías de señalización intracelular implicadas en la regulación del ciclo celular, proliferación y apoptosis (9,31).

La melatonina puede intervenir directamente sobre el ciclo celular alargando la fase G1 de crecimiento y retrasando la fase S de replicación del ADN, es decir, reteniendo a las células en una fase denominada G0; o bloqueando posteriormente la fase G2/M de división nuclear (11,17). Así, consigue aumentar la diferenciación celular y evitar la actividad mitótica de las células (26). Esta habilidad de la melatonina se debe a su capacidad de regular la transcripción del gen supresor tumoral p53, aumentando el inhibidor del ciclo celular p27^{kip1} a través de su receptor MT1 y la consecuente activación de las proteínas kinasas A y C (PKA, PKC) (17,26). Además, reduce el factor de crecimiento epidérmico (EGF), encargado de promover la actividad de la ciclina D1, proteína promotora del ciclo celular que actúa sobre las kinasa dependientes de la ciclina (CDKs) (26). Estas enzimas reguladoras del correcto desarrollo del ciclo celular y esenciales en el comienzo de la división y transcripción, también pueden ser inhibidas directamente por la melatonina (9). Otro gen regulado por la indolamina y que interfiere en el ciclo celular es el p21, codificador de la proteína inhibidora de las CDKs (32).

Los mecanismos de acción antiproliferativos y proapoptóticos de la melatonina tienen en común varias vías efectoras, las cuales la consiguen regular desencadenando una cascada de señales de fosforilación (2,31). La fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) es una familia de kinasas lipídicas implicadas en numerosas rutas metabólicas que mejoran el crecimiento celular y la proliferación, y disminuyen la apoptosis. La inhibición de la vía PI3K/Akt por parte de la melatonina, reduce la señalización de la Akt, metabolito precursor de la proteína diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), ambas moléculas relacionadas con el crecimiento y la supervivencia de las células (9,18). Así mismo, la ruta de la p38 quinasa o proteína kinasa activada por mitógeno (MAPK), también contribuye al desarrollo cancerígeno (26). En esta vía, la melatonina aumenta la concentración y activación de ERK, molécula que regula la transcripción

proteica en el núcleo celular, al actuar sobre la PKA y disminuir la formación de AMPc (29). Por último, otra vía en la que influye la melatonina es la vía JNK/c-jun, activa la c-JUN kinasa N-terminal (JNK) contribuyendo a la muerte celular (26,31).

El gen p53, además de interferir en el ciclo celular, también actúa evitando la acumulación de mutaciones en el ADN y con ello el inicio de las neoplasias malignas, así como promoviendo la muerte celular cuando el ADN es irreparable. En particular, las HDACs intervienen principalmente disminuyendo la transcripción genética de los genes supresores de tumores, como dicho gen (9). La melatonina puede actuar sobre estas enzimas bloqueando su translocación al núcleo al inhibir la proteína kinasa II alfa dependiente de la calmodulina (CaMKII α) (4,26). Para ello, la indolamina actúa promoviendo la desfosforilación y la importación nuclear de la HDAC4, encargada de la inactivación de la CaMKII α (29,31).

Como hemos visto, la melatonina puede desencadenar la apoptosis actuando en varias vías citosólicas como la PI3K/AKT/mTOR, la MAPK/ERK y la JNK/c-jun, así como epigenéticas. Sin embargo, también puede influir en procesos apoptóticos dependientes de las mitocondrias al interferir en la liberación de ROS, del citocromo c y de las proteínas reguladoras de la muerte celular (8). La resistencia de las células cancerígenas a la apoptosis, depende en gran medida a la acción de las proteínas inhibitoras del proceso (PAIs) como la XIAP, cIAP-1, cIAP-2, survivina y levina. Estas proteínas normalmente actúan limitando la actividad de las caspasas, encargadas de iniciar y llevar a cabo la apoptosis (26). La melatonina, dentro de la mitocondria, puede asociarse a la desactivación de la XIAP y la survivina utilizando la vía de la COX-2/PI3K/Akt involucrada en la dinámica mitocondrial, a través de la cual disminuye la concentración de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la activación de Akt dependiente ROS (4,18,26). Otras proteínas antiapoptóticas que intervienen en el proceso de apoptosis mitocondrial y cuya actividad puede regular la melatonina, son las Bcl-2. Estas proteínas evitan la liberación del citocromo c inactivando a las proteínas bax, y así la formación del apoptosoma, complejo formado por el citocromo c al unirse al factor activador 1 (Apaf-1). Dicho complejo permite activar la caspasa-9 que posteriormente activa a las caspasas efectoras (caspasas-3) que inician la degradación del ADN (8). La melatonina se encarga de aumentar la expresión del mediador que interactúa con la Bcl-2 (Bim) activando la transcripción del factor FoxO3a e incrementando su concentración en el núcleo (29).

También en las mitocondrias, la melatonina puede promover la formación de la proteína precursora del factor inductor de apoptosis (AIF). Esta proteína actúa en el núcleo celular independientemente del mecanismo de acción de las caspasas. Su función consiste en inducir la muerte celular desencadenando la condensación de cromatina y la fragmentación del ADN (8).

c) Acción antiestrogénica.

Los esteroides tienen un papel importante en la proliferación de los tumores hormono-dependiente, como son el de próstata y mama. Estos metabolitos generan radicales libres tras su oxidación, lo que conlleva al aumento de las mutaciones en el ADN (9). Los mecanismos de acción de la melatonina más estudiados en relación a estas moléculas, han sido aquellos dirigidos a la actividad antiestrogénica (11). Gracias a ello, actualmente se sabe que la melatonina puede reducir estos efectos cancerígenos actuando como Modulador Selectivo del Recaptador de Estrógeno (SERM) al interactuar con el receptor estrogénico (RE), o como Modulador Enzimático Selectivo de Estrógenos (SEEM) (32).

La melatonina, como SERM, es capaz de disminuir la producción de estrógenos interviniendo en la vía de señalización del estradiol (E2) al reducir la expresión de los receptores de estrógeno alfa ($ER\alpha$) y bloquear su actividad transcripcional (26,32). La activación del $ER\alpha$, y, por lo tanto, de su función transcripcional por los E2, puede producirse a partir de concentraciones elevadas de AMPc. La melatonina a través del receptor de membrana MT1, puede reducir esta molécula disminuyendo la actividad de la PKA al inhibir a la enzima adenilatociclasa (32). A su vez, la hormona reduce la concentración de estrógenos inhibiendo la unión del complejo de estradiol (E2-ER) al elemento de respuesta del estrógeno (ERE) en el ADN. La asociación de este complejo a la calmodulina (CaM) induce a la unión del mismo con el ERE, considerándose la CaM regulador de la transcripción de E2. Esta proteína reguladora de calcio, puede ser inhibida por la melatonina uniéndose a ella (8,32). Lo que también le permite adquirir a la melatonina la capacidad de mejorar la fosforilación y activación de factores de transcripción y sitios de unión del núcleo, involucrados en la proliferación celular (26).

Por otro lado, la melatonina como SEEM, puede intervenir a través del receptor MT1 en rutas enzimáticas que colaboran en la transformación de estrógenos débiles en estrógenos potentes y biológicamente activos, y en la síntesis de estos últimos (11,17). La melatonina inhibe la expresión y actividad de enzimas que colaboran positivamente en este proceso, como la aromatasa o sulfatasa, y estimula aquellas que realizan la función inversa, como la estrógeno sulfatotransferasa (32).

d) Inhibición de la actividad de la telomerasa.

Reducir la capacidad de las células tumorales para dividirse ilimitadamente, es una relevante opción a tener en cuenta a la hora de disminuir la progresión cancerígena. La melatonina puede encargarse de este proceso al influir además de en vías ya explicadas como la de la PI3K-Akt/mTOR y las CDKs, en la actividad de la telomerasa (11).

Las telomerasas, evitan el acortamiento natural de los cromosomas añadiendo secuencias de proteínas ribonucleares especializadas en los telómeros, lo que mantiene la estabilidad del ADN a pesar de las frecuentes divisiones celulares (4,26). La melatonina colabora en la inhibición de la transcriptasa inversa de la telomerasa (hTERT), una subunidad de la telomerasa que se encarga principalmente de la activación de la enzima. Puede realizarlo reduciendo la expresión del mRNA de hTERT, pero también gracias a su capacidad antiestrogénica. Recientes estudios han determinado la presencia de un elemento de respuesta a estrógenos (ERE) imperfecto en el promotor hTERT, lo que explica la capacidad de los estrógenos para regular la expresión de hTERT y con ello, la actividad de la telomerasa (32).

e) Modulación de la metástasis.

La capacidad inhibitoria de la metástasis deriva de la sobreexposición de los receptores de melatonina MT1, a través de los cuales se modula las interacciones celulares internas para minimizar el proceso y enlentecer el avance del cáncer (4,11). Los mecanismos de acción de la melatonina se dirigen a las características que favorecen la metástasis tanto de las células tumorales como del microambiente que las rodea (Figura 6) (26).

La adhesión celular se consigue mediante diversas uniones, como las uniones gap, adherentes, estrechas, desmosomas y hemidesmosomas (9). Se ha demostrado que la melatonina evita la invasión celular regulando la interacción de las células con otras células y

con la matriz al actuar sobre la expresión de ciertas moléculas de adhesión asociadas con las uniones adherentes y las uniones estrechas (9,26) La disminución de la caderina E, produce además de la alteración de la unión celular, señales inductoras de numerosos factores de transcripción a través de la β -catenina (27). La regulación de esta molécula por parte de la melatonina, se lleva a cabo evitando la interacción de NF-kB con la proteína potenciadora de uniones CCAAT (C-EBP β). Por otra parte, la cohesión de la estructura de las uniones estrechas se ve reforzada con niveles elevados de ocludina asociados a la acción de la melatonina. Esta proteína se relaciona con la translocación de las proteínas de polaridad y la migración de las células epiteliales regulando la actividad de la PI3K (26,27).

En cuanto a la modulación y expresión de las metaloproteinasas (MMP), proteínas que favorecen la remodelación de MEC (26), la indolamina consigue este efecto represivo inhibiendo la vía de señalización de la p38 MAPK a través de la PKA, interviniendo en su transcripción por parte del NF-kB, e incluso acoplándose directamente en el sitio de activación de la MMP-9. La síntesis de MMP también se asocia a la acción del inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1), regulada por la melatonina (26,27).

Otras moléculas también implicadas en la interacción celular son las integrinas, glicoproteínas heterodiméricas que promueve la conexión intracelular con el medio extracelular (9). Se observó que la melatonina es capaz de amortiguar esta interacción reduciendo la expresión de la integrina α v β 3 (26). Estas señales intra y extracelulares permiten la activación de proteínas que intervienen en la reorganización de los microfilamentos que componen el citoesqueleto, imprescindible para dirigir el movimiento celular (11,26). La melatonina se asocia a una disminución de la expresión de la proteína asociada a Rho 1 (ROCK1) y la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), cuya fosforilación da lugar a la cadena ligera de miosina (MLC). Todas ellas son moléculas moduladoras de la dinámica del citoesqueleto, y en particular, la MLC colabora en las interacciones de los filamentos de actina y miosina (28).

La movilidad celular también puede aumentar a través de la EMT, proceso controlado por estímulos externos de transcripción y señalización como NF-kB, Wnt, AP-1 y el factor de crecimiento entre otros. La melatonina tiene la capacidad de intervenir en la actividad del NF-kB, molécula que suprime el fenotipo epitelial inhibiendo la transcripción de proteínas que regulan negativamente la cadherina E. A su vez, la NF-kB supone un obstáculo para la EMT al contribuir en la inducción de vimentina, proteína encargada del mantenimiento del fenotipo mesenquimal, así como del aumento de la migración celular (9,27). Otra vía reguladora de la EMT en la que interviene la melatonina es la Catenina Wnt/ β . A medida que la capacidad invasiva de la célula avanza, las bajas concentraciones de E-cadherina liberan β -catenina de las uniones celulares al núcleo. Lugar donde actúa como factor de transcripción activando la expresión de los genes Wnt, promotores de la EMT. En este proceso la melatonina promueve la eliminación de la catenina- β interfiriendo en la fosforilación de Akt (26,27).

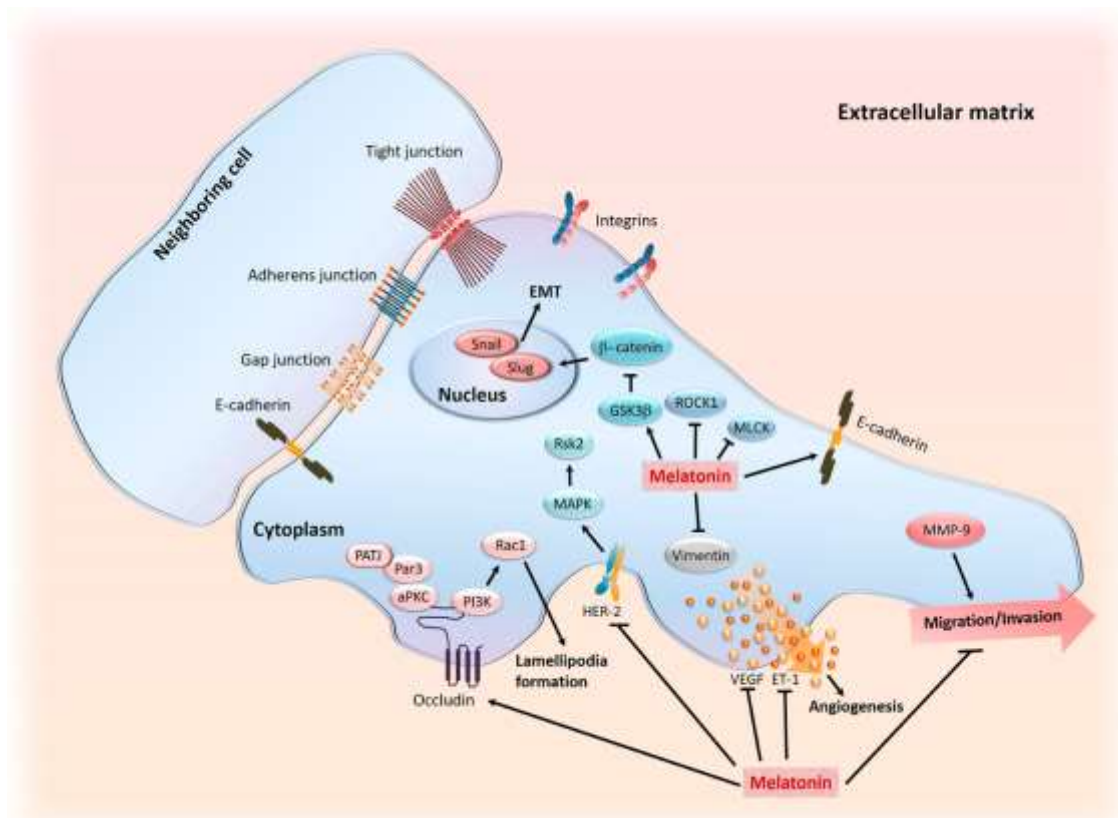


Figura 6. Representación esquemática de los múltiples mecanismos involucrados en la inhibición de la metástasis del cáncer mediada por la melatonina (26).

f) Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis es una característica importante gracias a la cual los tumores progresan rápidamente, por ello, su inhibición disminuye el crecimiento y proliferación de las células neoplásicas. Los mecanismos antiangiogénicos de la melatonina son múltiples (Figura 7), pero todos ellos tienen el objetivo de reducir las moléculas que participan en la formación de las extensas estructuras capilares o disminuyendo la densidad de los vasos sanguíneos (29,31). En particular, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es clave en este proceso (31). La acumulación de VEGF puede ser disminuida suprimiendo su formación a nivel genético bajo la regulación de la transcripción de mRNA o inhibiendo el receptor nuclear RZR/ROR γ (29).

Los vasos formados a través de este procedimiento están muy desorganizados y pueden aumentar la hipoxia del tejido, señal biológica que aumenta los factores pro-angiogénicos y la activación de sus receptores (11). El factor inducido por hipoxia (HIF-1) es un heterodímero que en un microambiente celular con bajas concentraciones de oxígeno evita ser hidroxilado por las proliedidas-4-hidroxilasas (PHDs) y degradado posteriormente por la proteína supresora de tumores de Von-Hippel-Lindau (pVHL) (27). El dímero HIF-1 α /HIF-1 β junto al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), inductor de la estabilidad de HIF-1 α , participan en la transcripción genética de VEGF uniéndose a su activador CBP/p300. La acción antioxidante de la melatonina permite eliminar las ROS que interfieren en la actividad de las PHD, permitiendo desestabilizar el Hif-1 α durante la hipoxia. Además, la indolamina puede actuar no solo en la promoción de la degradación de la molécula, sino también interviniendo en la traducción de HIF-1 α asociado con la p70S6K o en la actividad de STAT3 (28,29).

Por otro lado, la endotelina-1 (ET-1) es un vasoconstrictor que colabora en el crecimiento e invasión de las células cancerígenas interviniendo en la angiogénesis tumoral al estimular el desarrollo de los vasos sanguíneos. Se ha demostrado la capacidad de la melatonina como inhibidor de la síntesis de ET-1 reduciendo la expresión de su ARNm correspondiente, así como mediante la inactivación del FoxO1 y el NF- κ B (26,29). La inhibición del NF- κ B permite reducir la actividad de la MMP-9, cuyo aumento es un indicativo favorecedor de la angiogénesis al incrementar la permeabilidad endotelial vascular (27).

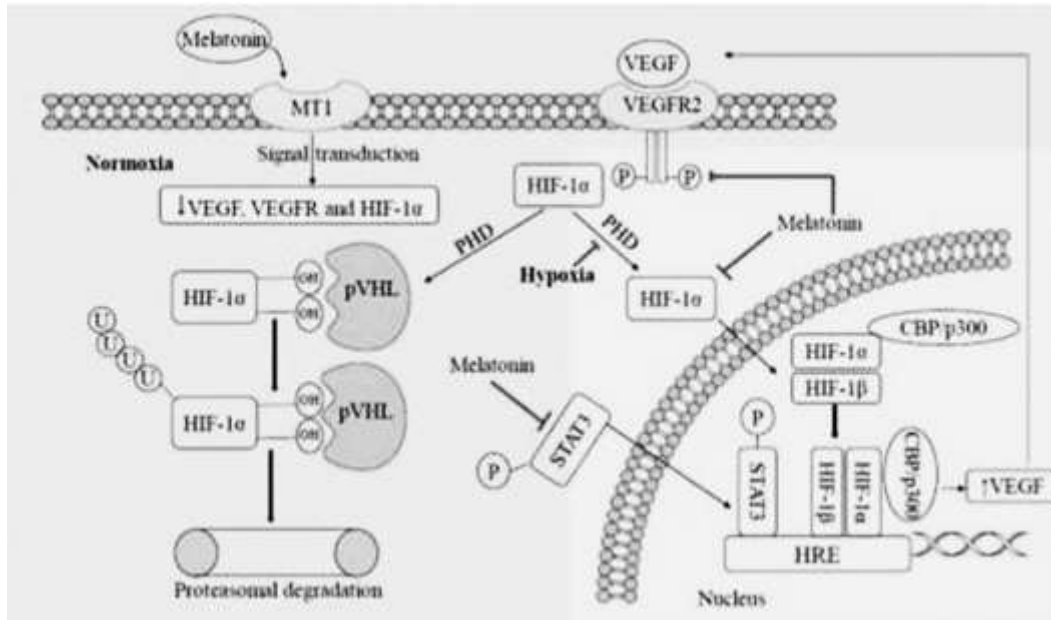


Figura 7. Mecanismos antiangiogénicos de la melatonina, bloqueo de la translocación de HIF-1 α y STAT 3 al núcleo (28).

g) Acción antioxidante

A pesar de las conocidas propiedades antioxidantes de la melatonina, esta molécula no actúa por igual en células cancerígenas, mostrando un papel ambiguo al modificar sus mecanismos de acción según el estado redox intracelular e intramitocondrial en el que se encuentra (8). Esta indolamina puede reducir las ROS evitando el daño genético y colaborando en reducir la carcinogénesis, tanto el inicio, la progresión, como la metástasis (17,30). Sin embargo, también puede aumentar la producción de ROS promoviendo la apoptosis de las células malignas (8,30). Este doble efecto, antioxidante actuando como antiproliferativo, y prooxidante actuando como citotóxico, supone una gran ventaja a la hora de combatir un cáncer (29).

La melatonina como antioxidante, entre otras acciones, aumenta la actividad de otros agentes antioxidantes, inhibe las enzimas oxidativas y estimula la actividad de las antioxidantes, promueve la síntesis de glutatión, y protege la función de las mitocondrias aumentando la actividad de la cadena de transporte y evitando la despolarización de la membrana mitocondrial (9,29). Para la activación de dichas enzimas antioxidantes, la melatonina favorece la fosforilación y translocación nuclear del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2) mediante la elevación del Ca intracelular y la consiguiente activación de la PKC (31). La enzima Nrf2, una vez en el núcleo puede unirse a la secuencia de ADN conocida como elemento de respuesta antioxidante (ARE) y controlar su expresión genética. También se encarga de la estimulación de la enzima sirtuina

3 (SIRT3), que provoca la desatilación y activación de la SOD2 (7,8). Sin embargo, la melatonina como prooxidante, al incrementar la producción de ROS evita que estos procesos ocurran, generando la apoptosis y mitofagia de las células cancerígenas (30)

h) Acción sobre el metabolismo celular

Abundantes pruebas apoyan las propiedades anticancerígenas de la melatonina a través de sus efectos en la regulación de la función de las mitocondrias. La indolamina puede reprimir la glicólisis aeróbica e incrementar la fosforilación oxidativa mitocondrial, es decir, revertir el efecto Warburg producido en las células cancerígenas, acción que reduce la proliferación y aumenta la apoptosis celular (18). La transformación del metabolismo en las células cancerígenas depende de la intervención de varios factores de transcripción (Figura 8). Entre ellos, destaca el HIF-1, el cual aumenta la expresión de numerosas enzimas glicolíticas y transportadores de glucosa. Además, promueve la actividad de las piruvato deshidrogenasas kinasas (PDKs) que inactiva a la piruvato deshidrogenasa (PDH) (9). La acción de la melatonina permite inhibir la HIF-1, consiguiendo reducir la formación de piruvato y aumentar la concentración de Acetil CoA. El Acetil CoA es un importante metabolito que interviene en el ciclo de Krebs de la ruta metabólica oxidativa llevada a cabo en la mitocondria, y a su vez, un cofactor en la producción de la enzima AANAT, esencial en la síntesis de melatonina (30).

Por otro lado, en el proceso de formación y desarrollo del cáncer, es fundamental disponer de algunas grasas n-6, como el ácido linoleico (LA). El LA es utilizado en la biosíntesis de las prostaglandinas y la membrana celular (4). La melatonina puede intervenir en el metabolismo lipídico limitando la captación intracelular de estos ácidos grasos al reducir la formación de AMPc, así como su transformación a ácido 13-hidroxióctadecadienoico (13-HODE) en presencia de la 15-lipoxigenasa. El 13-HODE participa en la proliferación celular actuando sobre el EGF como una señal amplificadora de la mitogénesis, y sobre los metabolitos de la vía MAPK/ERK (11,26).

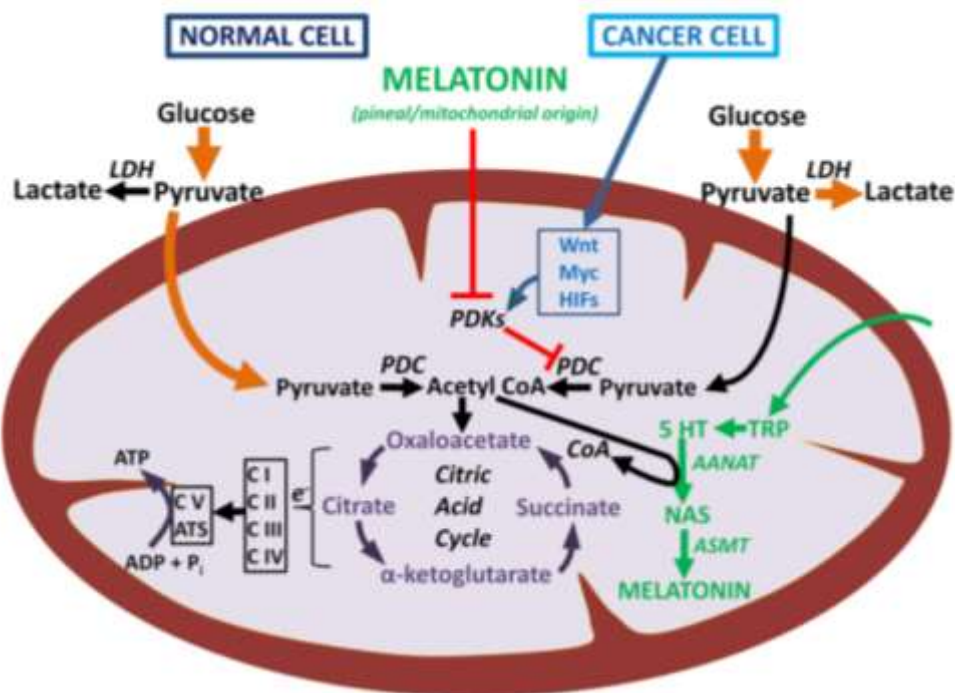


Figura 8. Representación del mecanismo biomolecular del efecto Warburg (transformación del metabolismo energético de fosforilación oxidativa a glicolisis aeróbica), y la acción de la melatonina para conseguir su inversión (30).

i) Acción inmunomoduladora

La melatonina puede influir en los factores inmunitarios tanto específicos, como no específicos, actuando como un efectivo potenciador inmunológico y antiinflamatorio. (4).

El factor NF-KB es un complejo proteico que controla la producción de citoquinas, la supervivencia celular y la transcripción del ADN (4,29). El aumento de este factor de transcripción impulsa la formación de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la COX-2, este último un importante mediador de la inflamación y una enzima clave en la síntesis de prostaglandinas (18,29). Por lo tanto, la inhibición de NF-KB promueve la respuesta antiinflamatoria, lo que podría influir en el estado redox y el microambiente inmunológico del tumor (9,26). La melatonina, a través del receptor MT1 inhibe al NF-KB, modulando su translocación al núcleo y unión al ADN, lo que conlleva a la regulación negativa de la COX-2 (26,29). La hormona, también puede reducir la síntesis de COX-2 directamente bloqueando la transcripción del activador de la COX-2 (p52) al inhibir la actividad de la p300 histona acetiltransferasa (HAT) (9,18).

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la prostaglandina E2 (PGE2), son importantes moléculas liberadas por los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs) que contribuyen a la proliferación de los tumores. Estos metabolitos disminuyen la capacidad antitumoral del organismo atenuando la actividad de las células NK, células dendríticas y los linfocitos T citotóxicos CD8+, la principal defensa inmunológica contra el desarrollo del cáncer (18). La PGE2 inhibe la liberación de IL-2, interleucina que interviene en la proliferación y actividad tanto de las células NK, como de los linfocitos T citotóxicos CD8+. La melatonina puede disminuir la acción de la PGE-2 permitiendo la secreción de IL-2, y, asimismo, estimular a los linfocitos y monocitos Th 1 para que aumenten la liberación de otras citoquinas, como la IL-6, IL-12, IL.27 y el TNF- α , también reguladoras de la proliferación de las células NK (9,18). Por otro lado, el TGF- β junto a otras moléculas como la IL-4, son consideradas inductores de células reguladoras de la T (Tregs), capaces de bloquear el efecto antitumoral del sistema inmune. La melatonina actúa reduciendo su síntesis y expresión génica (Forkp3), y aumentando la de los inhibidores de Tregs como el IFN- γ (17,18). Éstos pueden ser producidos por las células NK, y actúan promoviendo la actividad de los macrófagos y mejorando la presentación antigénica de las células tumorales (17).

En resumen, los principales mecanismos que permiten a la melatonina tener propiedades anti-cancerígenas son: la inducción de procesos epigenéticos, la regulación del ciclo celular, las acciones inhibitorias de la telomerasa, las actividades pro-oxidantes y antioxidantes, la acción anti-estrogénica, la inversión del efecto Warburg, la antiangiogénesis, y los procesos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Además, otras como la inhibición o activación de enzimas que participan en el proceso de la carcinogénesis podrían reducir de la capacidad proliferativa y metastásica de las células.

5.3. Enfermería y la melatonina

Los profesionales de enfermería, por los conocimientos adquiridos en bioquímica, histología, fisiología y farmacología, son capaces de comprender el conjunto de mecanismos y

vías de actuación que la melatonina desempeña en la prevención del crecimiento, desarrollo y diseminación del cáncer. Estas premisas, de conocimientos de biomedicina, son necesarias antes de utilizar cualquier tratamiento farmacológico y más aún si representa una novedad terapéutica en el arsenal de la oncología médica. De esta forma, se optimiza su uso con el propósito de mejorar el tratamiento de la enfermedad, evitar los posibles efectos adversos y minimizar el gran impacto que supone la enfermedad neoplásica para la salud pública de forma general y de los propios pacientes en particular.

Tras el nuevo real decreto 1302/2018 de prescripción enfermera (33), por el cual se autoriza al personal de enfermería a recomendar, utilizar y dispensar medicamentos y productos sanitarios para una aplicación clínica humana, la melatonina, conociendo su eficacia y baja toxicidad, podría ser una droga potencialmente de prescripción enfermera. Además de ejercer su función prescriptora, la enfermería debe incidir en la importancia de la adherencia terapéutica de la melatonina prescrita en este grupo de población.

Además, desde la profesión de enfermería se pueden proponer medidas no farmacológicas para estimular la síntesis endógena e incorporación exógena de la melatonina, teniendo en cuenta los hábitos nutricionales, así como otros aspectos del estilo de vida. Para ello, será importante transmitir y educar a los pacientes con cáncer ciertas recomendaciones que deberán incluir en sus hábitos diarios. Éstas recomendaciones incluirían pautas dietoterápicas con alimentos ricos en melatonina, y hábitos de sueño saludables que permitan una adecuada exposición al sol durante el día y baja luminosidad artificial durante la noche, lo que regularía el ritmo cronobiótico del organismo y la síntesis de melatonina.

Finalmente, se ha comprobado que los beneficios que se podrían obtener incluyendo a la melatonina en los protocolos del paciente con cáncer son tanto físicos como psicológicos, proporcionando una mejor calidad de vida de los pacientes. Y las enfermeras son el profesional sanitario adecuado para desarrollar estas terapias individualizadas de melatonina con un beneficio multimodal sobre la salud de los pacientes.

6. Conclusiones

- Se establece una relación directa entre la melatonina y la disminución del desarrollo del cáncer.
- La participación de la molécula en la activación de diversos mecanismos anticancerígenos que actúan en la regulación de las diferentes características de las células neoplásicas, hacen de esta molécula un importante agente anticancerígeno.
- La baja toxicidad de la melatonina, su bajo coste y su fácil disponibilidad, ya que puede sintetizarse de forma endógena por el organismo, o adquirirse fácilmente de forma exógena utilizando fuentes farmacológicas, e incluso no farmacológicas a través de la dieta y hábitos de vida saludable, la convierten en una buena candidata para su uso generalizado como coadyuvante en las terapias cancerígenas.
- La enfermería es el profesional sanitario adecuado para transmitir recomendaciones y promover las terapias de melatonina como complemento al tratamiento habitual de los pacientes con cáncer, proporcionando una mejor calidad de vida.
- La melatonina es una novedosa molécula, por lo que sus estudios de aplicación clínica en humanos como potencial anticancerígeno, son limitados. Es necesario que continúe la investigación sobre ésta molécula para conocer y comprender mejor los efectos

anticancerígenos que puede producir en los pacientes, la dosis efectiva, biodisponibilidad, así como la seguridad que supone a largo plazo y llegar a considera la melatonina como una opción terapéutica estandarizada en el tratamiento del cáncer.

7. Bibliografía

1. Gaspar do Amaral F, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Endocr Rev* [Internet]. 2018 [citado 30 marzo de 2020]; 62(4): 472-479. Disponible en: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
2. Cipolla-Neto J, Gaspar do Amaral F. Melatonin as a hormone: new physiological [Internet]. 2018 [citado 4 abril de 2020]; 39(6): 990-1028. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
3. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic Benefits. *Curr Pharmacolgy Rep* [Internet]. 2017 [citado 30 marzo de 2020]; 15(3): 434-443. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2174/1570159X14666161228122_115
4. Bhattacharya S, Kumar Patel K, Dehari D, Kumar Agrawal A, Singh S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2019 [citado 7 abril de 2020]; 462(1-2): 133-155. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03617-5>
5. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 [citado 12 marzo de 2020]; 20(10): 18886-18906. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules201018886>
6. Tan DX, Reiter RJ. Mitochondria: the birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells. *Melatonin Res* [Internet]. 2018 [citado 12 marzo de 2020]; 2(2): 44-66. Disponible en: <https://doi.org/10.32794/mr11250011>
7. Reiter RJ, XianTan D, Rosales Corral S, Galano A, Jia Zhou X, Xu B. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging action. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [citado 6 marzo de 2020]; 23(2): 509. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
8. Proietti S, Cucina A, Minini M, Bizzarri M. Melatonin, mitochondria, and the cancer cell. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017 [citado 27 febrero de 2020]; 74(21): 4015-4025. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2612-z>
9. Talib WH. Melatonin and cancer hallmarks. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [citado 2 marzo de 2020]; 23(3): 518. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23030518>
10. Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan RY, Xu DP, et al. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients* [Internet]. 2017 [citado 27 febrero de 2020]; 9(4): 367. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9040367>
11. García Ventoso, B. Nutrición y cáncer: empleo de la melatonina en terapia nutricional anticancerígena [Nutrition and cancer: use of melatonin in anticancer nutritional therapy]. *3Ciencias* [Internet]. 2017 [citado 30 marzo de 2020]; 5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17993/CcyLI.2017.05>
12. Salehi B, Sharopov F, Tsouh Fpkou PV, Kobylinska A, Jonge L, Tadio K et al. Melatonin in medicinal and food plants: occurrence, bioavailability, and health potential for humans. *Cells* [Internet]. 2019;8(7):681. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells8070681>
13. Agencia Europea de Evaluación del Medicamentos. Slenyto (melatonina) [Internet]. EMA; 2018 [citado 12 marzo de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/slenyto-epar-medicine-overview_es.pdf
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Melatonina Generic Partners 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG [Internet]. CIMA; 2020 [citado 12 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=84967>

15. Agencia Española de Seguridad Alimentaria, Consumo y Alimentación. Nota aclaratoria sobre la actualización condiciones de uso de MELATONINA en complementos alimenticios del 4/07/2013 [Internet]. AECOSAN; 2013 [citado 12 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2013/actualizacion_melatonina.htm
16. Kennaway DJ. Are the proposed benefits of melatonin-rich foods too hart to swallow? Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 2016 [citado 30 marzo de 2020]; 57(5): 958-962. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.962686>
17. Vinther Gry A, Claesson MH. The Influence of melatonin on immune system and cáncer. ClinMed [Internet]. 2015 [citado 2 marzo de 2020]; 20-3.
18. Mortezaee K, Potes Y, Mirtavoos-mahyari H, Motevaseli E, Shabeeb D, Musa AE, et al. Boosting immune system against cancer by melatonin: a mechanistic viewpoint. Life Sci [Internet]. 2019 [citado 12 marzo de 2020]; 116960. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116960>
19. Organización Mundial de la salud. Cáncer [Internet]. OMS; 2018 [citado 18 marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
20. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [Internet] NIH; 2015 [citado 18 marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA-Cancer J Clin [Internet]. 2018 [citado 12 marzo de 2020]; 68(6): 394-424. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
22. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 [Internet]. SEOM; 2020 [citado 19 marzo de 2020]. Disponible en: <file:///C:/Users/PORTATIL/Desktop/articulos%20usados/27.%20Cifras%20cancer%20España2020.pdf>
23. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stemcell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science [Internet]. 2017 [citado 27 febrero de 2020]; 355(6331): 1330-1334. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aaf9011>
24. Sanchez NC. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología. Rev méd Clín Las Condes [Internet]. 2016 [citado 30 marzo de 2020]; 24(4): 553-562. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
25. Lopez Lázaro M. Cancer etiology: variation in cancer risk among tissues is poorly explained by the number of gene mutations. Gene Chromosome Canc [Internet]. 2018 [citado 4 marzo de 2020]; 57(6): 281-293. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/gcc.22530>
26. Reiter RJ, Rosales-corral SA, Tan DX, Acuna-castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 [citado 12 marzo de 2020]; 18(4): 843. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18040843>
27. Su SC, Hsieh MJ, Yang WE, Chung WH, Russel JR, Yang SF. Cancer metastasis: mechanisms of inhibition by melatonin. Int J Mol Sci [Internet]. 2016 [citado 30 marzo de 2020]; 62(1): 12370. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jpi.12370>
28. Hashemi N, Hossein M, Moloudizargari M, Negahdari B, Haghi-Aminjan H, Abdollahi M. Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: mechanistic evidence. Toxicol Appl Pharmacol [Internet]. 2017 [citado 12 marzo de 2020]; 335: 56-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2017.09.022>
29. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. Oncotarget [Internet]. 2017 [citado 27 febrero de 2020]; 8(24): 39896-39921. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>
30. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Rosales Corral S, Almeida Chuffa LG. Melatonin inhibits Warburg-dependent cancer by redirecting glucose oxidation to the mitochondria: a mechanistic

- hypothesis. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2020 [citado 27 febrero de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03438-1>
31. Bondy SC, Campbell A. Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 [citado 30 marzo de 2020]; 19(8): 2205. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms19082205>
 32. Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. Endocr-relat cancer [Internet]. 2015 [citado 4 abril de 2020]; 22(3): 183-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0030>
 33. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Real Decreto 1302/2018 de 22 de octubre. Boletín Oficial del Estado, nº 256, (22-10-1018). Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2018/10/22/1302>

Anexos

Autorizaciones para el uso de las figuras adjuntadas

- Respuesta de autorización de uso de la figura 6 (26)

Re: Melatonin inhibits
Warburg-dependent cancer by
redirecting glucose oxidation to
the mitochondria: a mechanistic
hypothesis Recibidos ☆



Reiter, Russel J Ayer

para mí



Dear Marina
Thanks for your e-mail. It is an honor to grant you permission to use figure 2 from our publication in Cellular and Molecular Life Sciences. I only request that you acknowledge the source of the figure. Thanks. I am eager to read the publications that result from your thesis. For your information, my family name is Reiter and my given name is Russel. This is sometimes confused since Russell is also a family name in the US, but for me it is my given name.

It has been more than a decade since I last visited Valladolid, a city I enjoyed. I have many scientific colleagues in Spain and travel to your country often. Also, I have had more than 40 postdocs/visiting Professors from Spain in my laboratory in San Antonio.

Be well and stay healthy.
Russ Reiter

- Respuesta de autorización de uso de la figura 7 (28)

Thank you for your order!

Dear Mrs. Marina Alonso,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Mrs. Alonso Marina
Order Date: May 23, 2020
Order Number: 4834910325387
Publication: Toxicology and Applied Pharmacology
Title: Melatonin as an angiogenesis inhibitor to combat cancer: Mechanistic evidence
Type of Use: reuse in a thesis/dissertation
Order Total: 0.00 EUR

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

- Petición y respuesta de autorización de uso de la figura 8 (30)

From: Marina Alonso
[mailto:marinalonma@gmail.com]
Sent: Friday, May 22, 2020 9:48 AM
To: Reiter, Russel J <REITER@uthscsa.edu>
Subject: Re: Melatonin inhibits Warburg-dependent cancer by redirecting glucose oxidation to the mitochondria: a mechanistic hypothesis

Dear Reiter,

Thank you for the clarification of your name and first name. Likewise lot of thanks for your authorization to use the figure in my project, I will absolutely acknowledge its source, and it makes me very happy to hear for your interest in reading the final publication of my thesis.

If it is not inconvenience, I would also like to inquire you to permit me to use the figure 8 of the article "Melatonina, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition o Initiation, Progression and Metastasis" in my project. I could inquire you about both authorizations in the same email, but I did not realized.

For your knowledge, even though my university belong to Valladolid, it is phisically located in Soria, a little but beautiful city near Valladolid. Heartly, I found your articles very intersting and useful to increase my knowledge about the melatonin. I hope you can continue with these beneficial investigations.

Best regards,

Marina



Reiter, Russel J Ayer
para mí



Dear Marin

You are also welcome to use the second figure requested with credit given. I also know Soria, although I have not visited that city. I wish you success now and always.

Russ Reiter

Ocultar el texto citado

From: Marina Alonso
[mailto:marinalonma@gmail.com]
Sent: Friday, May 22, 2020 9:48 AM
To: Reiter, Russel J <REITER@uthscsa.edu>
Subject: Re: Melatonin inhibits Warburg-dependent cancer by redirecting glucose oxidation to the mitochondria: a mechanistic hypothesis

Tabla 1. Valor o rango de concentración de melatonina en los alimentos (12).

Grupo de alimentos	Alimentos	Concentración de melatonina (ng/g o pg/mL)
Carnes	Cordero	1,60 +/- 0,14 ng/g
	Vaca	2,10 +/- 0,13 ng/g
	Cerdo	2,50 +/- 0,18 ng/g
	Pollo	2,30 +/- 0,23 ng/g
Pescados	Salmón	3,70 +/- 0,21 ng/g
Huevos	Huevos	6,10 +/- 0,95 ng/g
Productos lácteos	Leche de vaca	4,03 – 39,43 pg/mL

	Yogur	0,13 +/- 0,01 ng/g
Cereales	Maíz	0,10 – 2034 ng/g
	Arroz	0,00 – 264 ng/g
	Avena	1,80 – 90,60 ng/g
	Miga del pan	0,19 – 0,63 ng/g
	Corteza del pan	0,14 – 0,82 ng/g
Frutas	Uva (piel)	0,01 – 158,90 ng/g
	Cereza	0,01 – 20 ng/g
	Fresa	0,01 – 11,26 ng/g
	Piña	0,04 – 0,28 ng/g
	Manzana	0,16 – 5,00 ng/g
	Tomate	0,03 – 249,98 ng/g
Verduras	Patata	Indetectable
	Remolacha	0,002 ng/g
	Pimiento	4,48 – 31,01 ng/g
	Calabacín	0,01 – 0,59 ng/g
	Champiñón	4300 – 6400 ng/g
Legumbres y semillas	Lentejas	0,07 – 1089,80 ng/g
	Soja	0,45 – 1,89 ng/g
	Pipas de girasol	29,00 ng/g
	Semillas de mostaza	129 – 189 ng/g
Frutos secos	Pistacho	226,90 – 233 ng/g
	Nueces	0,14 – 1,77 ng/g
Aceite	Aceite	0,03 – 0,29 ng/g

Bebidas	Vino	0,16 – 129,5 ng/g
	Café	0,04 – 9600 ng/g
	Zumo naranja	3,15 – 21,80 ng/g
	Té	Indetectable
Plantas medicinales	Hierbas medicinales	40,7 – 7110 ng/g