

A ball-and-stick molecular model of melatonin, showing a complex ring structure with various atoms represented by different colors: carbon (grey), oxygen (red), nitrogen (blue), and hydrogen (white).

La melatonina

Sobre la glándula pineal y su producto, la melatonina, están trabajando varios equipos de investigación.

En los próximos años deberían quedar aclarados sus mecanismos de acción y sus funciones

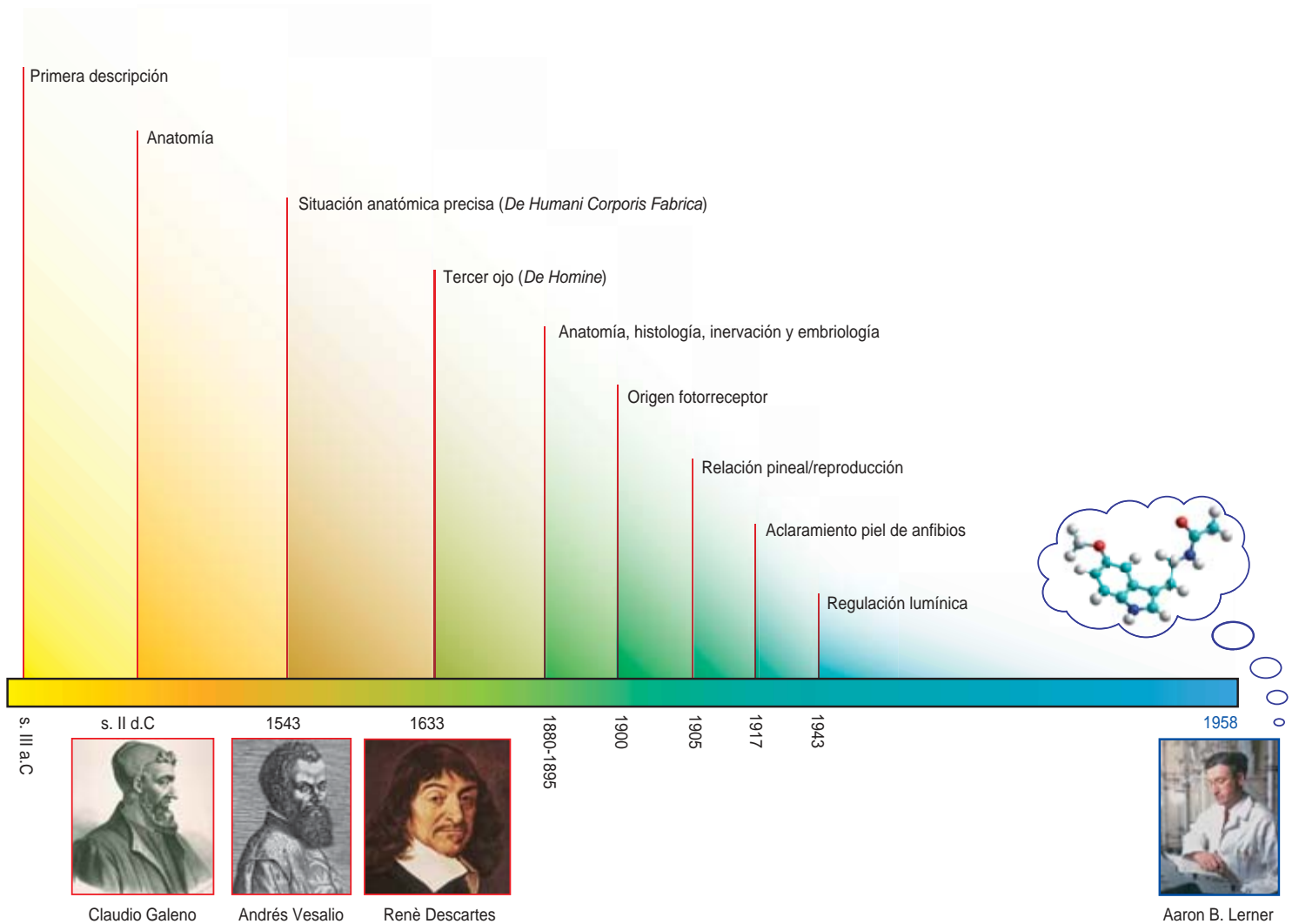
Juan M. Guerrero, Antonio Carrillo-Vico y Patricia J. Lardone

La melatonina se produce en la glándula pineal, o epífisis. Esta es una glándula impar, esférica, situada en el centro del cerebro, sobre el techo del tercer ventrículo cerebral. Por sus características anatómicas llamó muy pronto la atención de los médicos. La primera descripción de la glándula pineal se atribuye a Herófilo de Alejandría, en el siglo III a.C., quien la vinculó a funciones valvulares reguladoras del “flujo del pensamiento” en el sistema ventricular. Galeno (s. II d.C.) describió su anatomía y la llamó *konarium* (cono de piña), denominación que ha perdurado hasta nuestros días junto con la de pineal, de *pineae* (piña en latín). Además, el de Pérgamo observó que la estructura pineal poseía un parecido estructural con las glándulas mayor que con el sistema nervioso.

El siguiente avance en el conocimiento de la pineal tuvo lugar en el Renacimiento. De manera singular, Andrés Vesalio aportó una descripción anatómica precisa en su *De Humani Corporis Fabrica* (1543). René Descartes la calificó en su póstumo *De Homine* (1633) de tercer ojo, no por su papel en el control del fotoperíodo, aún desconocido, sino porque, según su concepción dualista, constituía la sede del alma. Descartes le asignó, además, una función fisiológica: incluida en el sistema nervioso, la glándula pineal se encargaba de la percepción del entorno. Con ese planteamiento se llega hasta el siglo XIX, cuando se abordó la glándula pineal de los mamíferos desde distintos frentes —anatómico, histológico y embriológico— y se mostró su semejanza con la epífisis de vertebrados inferiores. En 1905, Studnicka estableció que la pineal derivaba filogenéticamente de un órgano fotorreceptor con función desconocida.

El siglo XX comenzó arrojando alguna luz sobre el papel fisiológico de la glándula pineal. Así, Heubner publicó el caso clínico de tres niñas que presentaban tumores pineales asociados a una pubertad precoz. Supuso que una hormona antigonadotrópica de origen pineal estaba implicada en el control del comienzo de la etapa puberal. Se estableció una relación entre la glándula pineal y la reproducción. En 1943, Bargman sugirió que la función endocrina de la glándula estaba regulada por la luz a través del sistema nervioso central.

La era actual del conocimiento pineal se inicia en 1954 con la publicación de *The Pineal Gland*, de Julian Kitay y Mark Altschule, que atribuían a la glándula tres propiedades: su intervención en el control de la función gonadal, su participación en la respuesta cromática dérmica a los cambios de luz ambiental en vertebrados inferiores y alguna vinculación con la conducta. En ese mismo año, Aaron Lerner, basándose en estudios realizados en 1917 por McCord y Allen, comenzaba su trabajo encaminado al aislamiento del factor pineal responsable del aclaramiento de la piel de anfibios, que condujeron en 1958 a la identificación de la melatonina. Por primera vez se disponía de una sustancia pura que reproducía los efectos de los extractos pineales y revertía las secuelas de la pinealectomía.



1. LA DESCRIPCIÓN de la glándula pineal se remonta a la antigüedad clásica. Este diagrama expone algunos de los hitos fundamentales del avance en su conocimiento.

A partir de estudios fisiológicos y anatómicos, se constató que la síntesis de melatonina en mamíferos estaba controlada por la luz ambiental a través de una vía neural cuya estación final eran las neuronas simpáticas del ganglio cervical superior. Por último, en 1965, dos hechos contribuyeron a consolidar el concepto de la glándula pineal como órgano neuroendocrino activo en los mamíferos. Hoffman y Reiter demostraron que la oscuridad, o fotoperíodos cortos, inducía cambios gonadales en el hámster, que podían ser suprimidos por la pinealectomía. En ese mismo año, Axelrod y Wurtman acuñaron la expresión “transductor neuroendocrino” para describir la glándula como un órgano que convierte un estímulo neural proveniente de la retina y originado por la luz ambiental en una respuesta endocrina, la producción de melatonina.

Desde que a mediados de los setenta del pasado siglo aparecieron los primeros anticuerpos altamente espe-

cíficos para la melatonina, ésta se ha ido identificando en órganos, tejidos y células muy dispares, lo cual ha puesto de manifiesto la posibilidad de fuentes extrapineales de melatonina, con la consiguiente redefinición de la melatonina como una hormona exclusivamente pineal.

Síntesis de melatonina

La síntesis de melatonina en la glándula pineal está controlada por el núcleo supraquiasmático, que está sincronizado con el ciclo luz/oscuridad a través del tracto retinohipotalámico. Durante la noche, el núcleo supraquiasmático envía señales neurales a través de una vía multisináptica simpática, la vía retino-hipotálamico-pineal. Esta vía consta de los núcleos paraventriculares hipotalámicos, las células intermediolaterales y el ganglio cervical superior, que se proyecta sobre la glándula pineal e

induce en ella la liberación nocturna de noradrenalina.

La unión de la noradrenalina a sus receptores específicos situados en las membranas de los pinealocitos (las células de la glándula pineal que segregan la melatonina) promueve la activación de la síntesis de melatonina. La formación de melatonina comienza con la captación del aminoácido triptófano (Trp), procedente del torrente circulatorio. El Trp es hidroxilado en la mitocondria por la Trp-hidroxilasa. La mayor parte del 5-HTP resultante se convierte en serotonina en el citosol, gracias a la intervención de una enzima descarboxilasa. Tras ello, la serotonina es acetilada por la arilalquilamina-*N*-acetiltransferasa (AA-NAT) y se produce *N*-acetilserotonina; metabolito que es *O*-metilado por otra enzima, la hidroxindol-*O*-metiltransferasa (HIOMT), lo que da lugar a

la melatonina. Presenta ésta un perfil rítmico de producción proporcional al estímulo noradrenérgico nocturno, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos.

Una vez sintetizada la melatonina, se libera al sistema vascular, accediendo a fluidos, tejidos y compartimentos celulares, como el cerebro, la saliva, orina, folículos preovulatorios, semen, líquido amniótico y leche materna. Debido a que no se acumula y a su rápida liberación a la sangre, los niveles de la hormona en este fluido son considerados el principal índice de síntesis pineal. La melatonina se metaboliza muy deprisa, fundamentalmente en el hígado, eliminándose por la orina. Su principal metabolito en humanos y roedores es la 6-sulfatoximelatonina, que puede encontrarse en sangre y en orina.

Melatonina extrapineal

Desde que Lerner la describió hasta mediados de los setenta, la melatonina se consideraba una hormona exclusiva de la glándula pineal. Desde hace diez años se vienen realizando numerosos estudios que han cambiado esa concepción clásica. Sabemos ya que, a diferencia de las hormonas clásicas, la melatonina se sintetiza

en diversos órganos extrapineales no endocrinos.

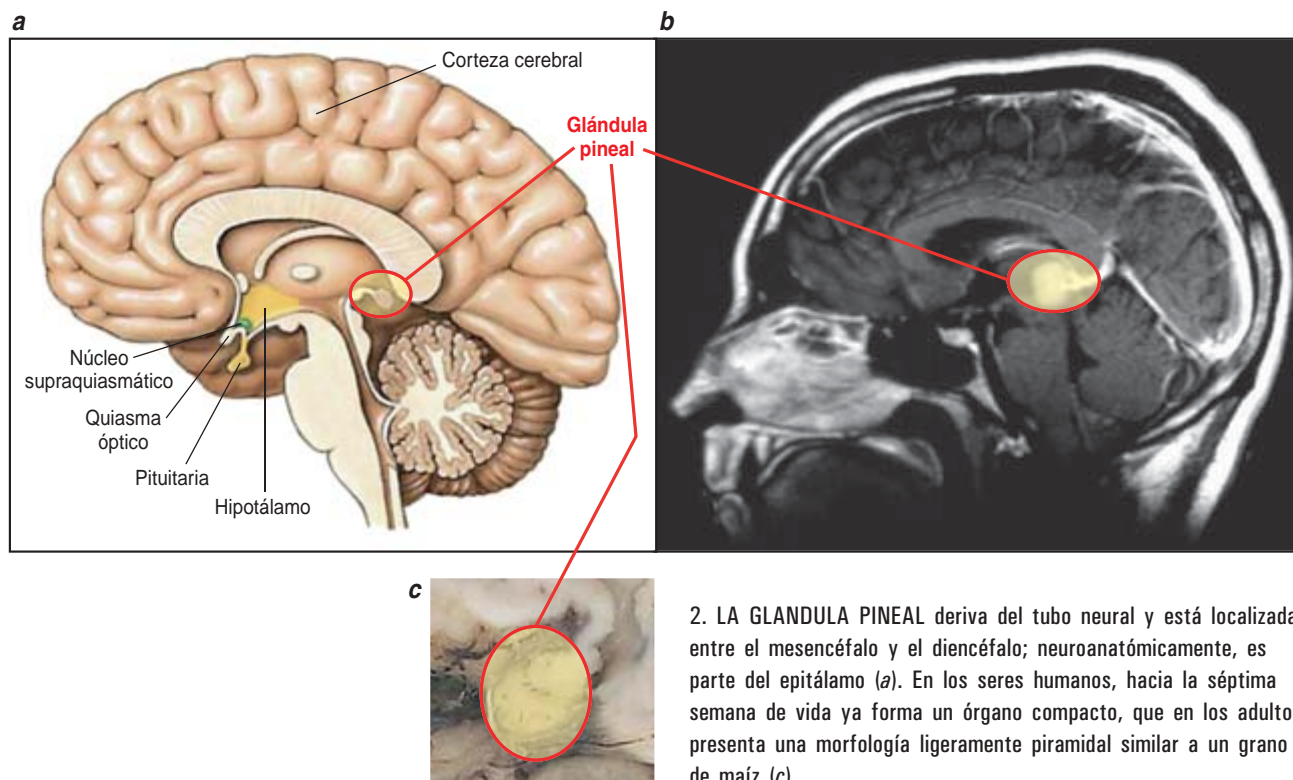
A comienzos de los setenta se publicaron varios trabajos que significaron el punto de partida de la era de la melatonina extrapineal. Se describió la presencia de HIO-MT en la retina y en la glándula harderiana. Posteriormente se identificó la melatonina en retina y en cerebelo de rata, mono y humano. En 1975 se describió la presencia de melatonina y precursores de su ruta biosintética en las células enterocromafines —células del epitelio del tracto gastrointestinal productoras de serotonina— para generar melatonina. Un año después, Ozaki y Linch descubrieron melatonina plasmática en animales pinealectomizados.

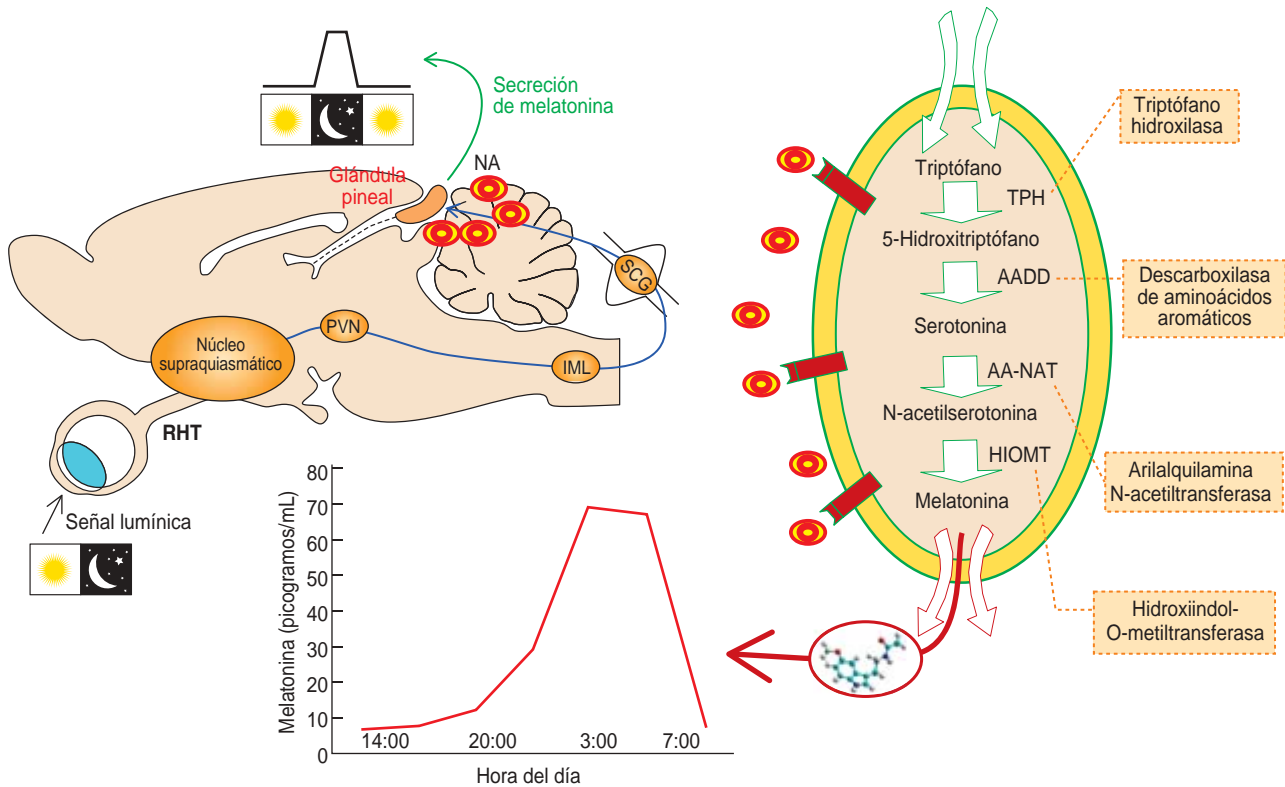
A raíz de estos estudios y con el desarrollo de anticuerpos altamente específicos para melatonina, la sustancia se ha identificado en numerosos órganos, tejidos y células de carácter endocrino y no endocrino. Constituyen fuentes extrapineales el cerebelo, el tracto gastrointestinal —donde se producen grandes cantidades de melatonina, que parece estar implicada en la secreción de bicarbonato y en la protección contra úlceras debido a su capacidad antioxidante— y el sistema inmunitario.

A propósito de este último, nuestro grupo de la Universidad de Sevilla no sólo ha descrito una síntesis activa de melatonina en linfocitos humanos, sino también un efecto fisiológico de la melatonina en la regulación de la producción de interleuquina 2 (sustancia proteica esencial para la acción inmunitaria) a través de un mecanismo intracrino —dentro de una misma célula—, autocrino —entre células iguales—, paracrino —entre células cercanas— o todos ellos. Con anterioridad se había sugerido una posible síntesis de melatonina en la médula ósea, la piel, la retina y la glándula harderiana (complementaria del lacrimal).

Acciones biológicas de la melatonina

Sabemos que la melatonina es un compuesto pleiotrópico con importantes propiedades cronobióticas. Se ha observado, en efecto, su capacidad para resincronizar el ritmo circadiano en diferentes situaciones, desde el ciclo circadiano libre de control medioambiental hasta el trabajo por turnos pasando por el malestar que acompaña a los viajes transoceánicos. Además, su capacidad para resincronizar los ritmos circadianos parece ser responsable de la regula-





3. LA ACTIVIDAD DE LA GLANDULA PINEAL depende de las condiciones lumínicas. La luz inhibe la producción de melatonina; la oscuridad la aumenta. La retina es el punto de reconocimiento del estado lumínico. Desde la retina se emite la información del ambiente lumínico hasta la pineal mediante un circuito neuronal en el que participan el nervio óptico, el núcleo supraquiasmático (SCN) y el ganglio cervical superior (SCG). La síntesis de la

melatonina, que tiene lugar en el pinealocito, se desarrolla en cuatro reacciones, tras las cuales se difunde hacia el exterior siguiendo un gradiente de concentración y se distribuye por todos los compartimentos del organismo. (TPH, triptófano hidroxilasa; AADD, descarboxilasa de aminoácidos aromáticos; AANAT, arilalquilamina N-acetiltransferasa; HIOMT, hidroxiindol-O-metiltransferasa).

ción que ejerce sobre los ciclos de sueño y vigilia.

La melatonina guarda relación con la maduración sexual de los humanos y actúa como marcador endocrino estacional para la reproducción de muchas especies estacionales. Posee, además, capacidad antioxidante: constituye un neutralizador directo de radicales libres y potencia el efecto de antioxidantes clásicos y de enzimas antioxidantes. Añádase su capacidad oncostática, puesta de manifiesto en modelos tumorales *in vivo* e *in vitro*, sobre todo en aquellos dependientes de hormonas; sin olvidar sus propiedades demostradas de adyuvante en diversas terapias antitumorales. En cuanto inmunomodulador, ejerce múltiples acciones sobre la morfología y funcionalidad de órganos primarios y secundarios del sistema inmunitario. En este dominio opera vía regulación de citoquinas. Por último, la melatonina repercute en el aumento en la longevidad y en

la calidad de vida, a través sobre todo de sus propiedades antioxidantes, oncostáticas e inmunomoduladoras.

Efecto sincronizador del metabolismo con el ritmo circadiano

La mayoría de los organismos, incluidos los humanos, poseen un ritmo circadiano en muchos de sus procesos bioquímicos, fisiológicos y de comportamiento, como se pone de manifiesto en la producción de ciertos compuestos como la melatonina o la hormona del crecimiento, en la temperatura corporal, en el nivel de alerta y el tiempo de reacción, en la producción de triacilglicéridos o en el ciclo de sueño y vigilia, entre otros procesos.

En mamíferos, el control del ritmo circadiano es ejercido por el reloj endógeno principal, situado en el núcleo supraquiasmático, que está sincronizado por los niveles lumínicos ambientales percibidos por la

retina y extiende su sincronización al resto del organismo mediante la síntesis rítmica de melatonina. Recíprocamente, la melatonina puede actuar sobre el núcleo supraquiasmático favoreciendo su resincronización ante cambios ambientales. Así, se ha observado que la administración de melatonina a últimas horas del día promueve un avance de fase en el ciclo circadiano, mientras que al final de la noche promueve un retraso. Estas propiedades cronobióticas constituyen la base de la relevancia clínica que la melatonina posee sobre diversos desequilibrios circadianos.

La melatonina y el sueño

Desde que Lerner describió la somnolencia de los pacientes a los que administraba melatonina, cuyos efectos sobre el vitíligo estudiaba, y habida cuenta de la clara correlación temporal existente entre la fase secretora de la misma y el ciclo del



FUENTES PLENAMENTE ACEPTADAS:

TRACTO GASTROINTESTINAL
SISTEMA INMUNE
SISTEMA CUTANEO
GLANDULA HARDERIANA
RETINA
CEREBERO

CELULAS ENDOCRINAS:

EPITELIO
RESPIRATORIO
HIGADO
RIÑON
GLANDULA ADRENAL
TIROIDES
PANCREAS
OVARIO
PLACENTA
ENDOMETRIO

CELULAS NO ENDOCRINAS:

CUERPO CAROTIDEO
MASTOCITOS
CELULAS NK
EOSINOFILOS
LEUCOCITOS, PLAQUETAS
CELULAS ENDOTELIALES
CELULAS DE PURKINJE
HIPOTALAMO

LINEAS CELULARES:

JURKAT
U937
3T3
BCG1
NB41A3
F9
MDCK
BCG1

4. LOS PRIMEROS INDICIOS de la existencia de fuentes alternativas de melatonina extrapineales se encontraron hace menos de diez años. Este descubrimiento ha cambiado la concepción clásica de la melatonina como hormona, ya que su síntesis ocurre también en numerosos órganos extrapineales no endocrinos.

sueño, la influencia en éste de la melatonina se ha investigado ampliamente. En líneas generales, se ha observado que la administración de melatonina mejora la predisposición al sueño y su consolidación. Además, se ha observado su capacidad para resincronizar el ciclo de sueño y vigilia en pacientes con síndrome de fase del sueño retrasada y en ciegos. También disminuye la latencia y aumenta la eficacia en trastornos primarios del sueño y en insomnio asociado a ciertas patologías.

Aunque el principal mecanismo de acción por el cual la melatonina ejerce estos efectos parece ser su capacidad cronobiótica sobre el núcleo supraquiasmático, también se ha observado un efecto sobre los centros termorreguladores y cardiovascular.

Efectos reguladores sobre la reproducción

Con el fin de adaptarse a los cambios anuales, los organismos que muestran ritmos estacionales presentan diversas oscilaciones en su comportamiento reproductor y alimentario, aspecto de la piel, peso, migración o predisposición a la hibernación, dependiendo de la especie. Se ha observado que los animales pinealectomizados no presentan cambios estacionales en su estado reproductor, y pierden su sincronización con el ciclo anual. Tras la administración de melatonina exógena, se recuperan. Los efectos de la melatonina sobre la reproducción estacional forman parte de la sincronización que la hormona ejerce sobre las funciones biológicas.

La melatonina también interviene en la maduración sexual de los

humanos: el desarrollo puberal va ligado a un importante descenso en los niveles de melatonina plasmática. Una disfunción pineal puede adelantar la pubertad, mientras que una hiperproducción de melatonina puede retrasarla.

Aunque la especie humana no se caracteriza por la presencia de fuertes patrones estacionales, se ha comprobado cierta tendencia hacia la distribución estacional de las concepciones. En latitudes septentrionales, con dos horas extra de secreción de melatonina en invierno, aparecen descensos invernales en la concentración de esteroides y en los embarazos.

Efecto de la melatonina sobre el envejecimiento

La síntesis de melatonina no es constante a lo largo de la vida. En los humanos, su producción rítmica empieza a los tres o cuatro meses de edad. A partir de ahí, aumenta de forma espectacular hasta alcan-

zar su máximo entre los ocho y los diez años. Luego, coincidiendo con los cambios puberales, la producción disminuye con bastante brusquedad. En el individuo adulto, la concentración nocturna de melatonina va descendiendo paulatinamente hasta la vejez, de forma que por encima de los setenta años los niveles de la hormona no superan el 10% de los prepuberales. De ello se infiere que la melatonina podría tener que ver, como causa o como efecto, en el envejecimiento. Cuestión que empezó a despejarse cuando diferentes grupos de investigadores observaron que la administración de la hormona a roedores adultos prolongaba su vida entre un 10 y 15%. La pinealectomía la acortaba en una cuantía similar.

Aunque no existen suficientes datos que nos permitan afirmar que la melatonina es un agente rejuvenecedor, muchas de sus acciones sobre diversos procesos biológicos repercuten de forma beneficiosa en el envejecimiento.

Actividad antitumoral de la melatonina

Uno de los efectos que le confieren potencial terapéutico a la melatonina es su capacidad oncostática; suspende el crecimiento del tumor. Desde que en 1969 se describiera en un modelo animal de cáncer de mama, esa propiedad se ha ratificado en diversos tumores, espontáneos o inducidos, de rata, ratón y hámster. En humanos, la administración de melatonina reduce el crecimiento tumoral y prolonga la supervivencia, sobre todo en cánceres dependientes de hormonas reproductoras, como el de mama o el de ovario. Se comporta, además, como un potente adyuvante en tratamientos antitumorales con agentes quimioterapéuticos. *In vitro*, en estudios realizados en la línea celular MCF-7, derivada de carcinoma de mama, se ha puesto de relieve el efecto antiproliferativo y potenciador de diversos agentes quimioterapéuticos citotóxicos y citostáticos.

Los efectos antiproliferativos de la melatonina se han mostrado también en diversas líneas celulares de mama, ovario, coriocarcinoma, próstata, colon, melanoma, neuroblastoma y otros. La propia secreción natural de la hormona constituye una señal oncostática, ya que tras la pinea-

lectomía se ha observado una aceleración en el crecimiento tumoral, contrarrestada con la administración de melatonina exógena.

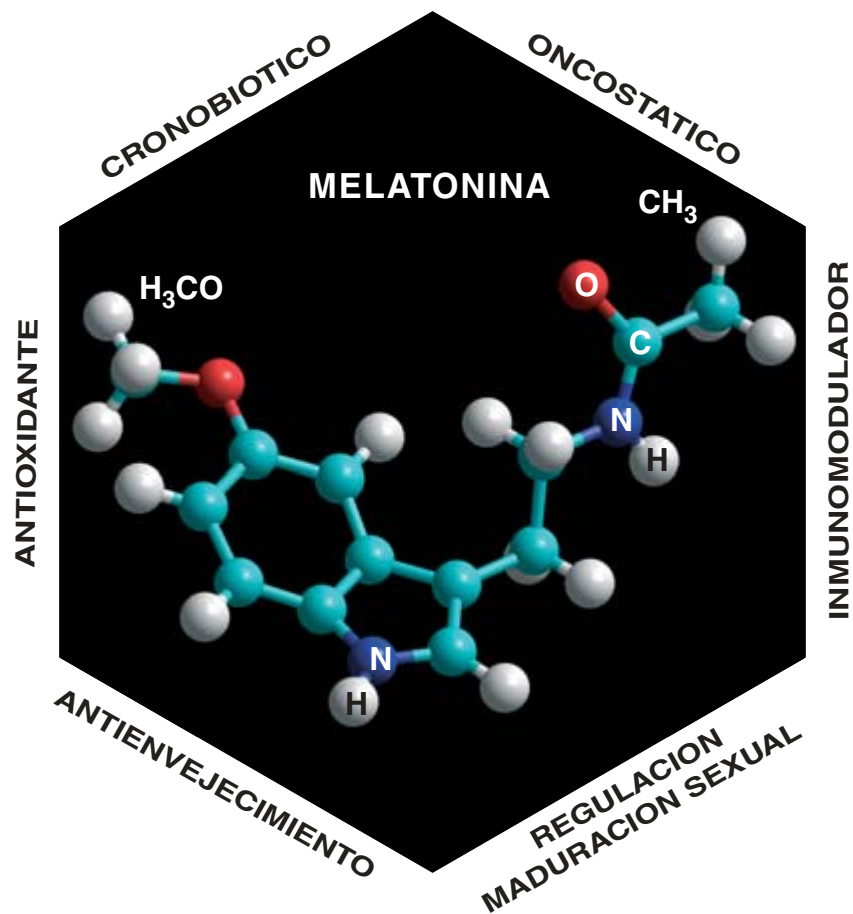
Efecto inmunomodulador

Desde principios del siglo XX se sospechaba la relación de la glándula pineal con el sistema inmunitario, en razón del efecto trófico de la pineal sobre el timo. Se suponía la existencia de un eje pineal-timo. Pero hubo que esperar hasta mediados de los ochenta para obtener resultados que avalaran una función inmunostimuladora de la melatonina. Uno de los primeros experimentos que dieron respaldo a esta hipótesis consistió en la inoculación en ratones del virus de la encefalopatía del mono verde africano. Este virus produce una encefalopatía, relativamente benigna, que, en condiciones de estrés, cuando el sistema inmunitario se encuentra deprimido, presenta una elevada tasa

de mortalidad. En este modelo, la administración de melatonina contrarresta los efectos inmunodepresores del estrés, con la reducción consiguiente de la mortalidad.

En los últimos años, se ha venido corroborando la interrelación entre los sistemas neuroendocrino e inmunitario. La glándula pineal y su hormona se integran en esa red. Se ha comprobado, en efecto, la correlación entre la glándula y el sistema inmunitario a través de dos vías: por un lado, mediante modelos animales de pinealectomía, en los cuales se ha observado un descenso de peso en timo, bazo y nódulos linfáticos y una disminución de la respuesta inmunitaria; por otro, mediante la observación de la sincronización entre la ritmicidad en la síntesis de melatonina y la función inmunitaria.

Ha quedado, asimismo, demostrada la capacidad inmunomoduladora de la administración de melatonina,



5. LA MELATONINA ES UN COMPUESTO con efectos muy diferentes. Interviene en el control del tiempo biológico. Actúa como modulador de la maduración sexual y los ciclos de vigilia y sueño. Gracias a su capacidad antioxidante, oncostática e inmunomoduladora, y al descenso con la edad, se la considera un posible "agente del envejecimiento".

en modelos *in vivo* e *in vitro*. La hormona, capaz de modular la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, promueve un aumento del peso de órganos inmunitarios y estimula su función a través de la activación de la proliferación celular y de mediadores inmunológicos en timo, bazo y médula ósea. Además, estimula la actividad de neutrófilos, macrófagos y células NK y modula la producción de citoquinas. Respecto a la inmunidad adaptativa, la melatonina favorece el incremento de linfocitos B y T; regula tanto la respuesta humoral como la celular por medio de la modulación de mediadores, como la 5-lipoxigenasa o la IL-2.

La melatonina como antioxidante

Según parece, la degeneración anatómica y funcional asociada al envejecimiento procede del daño producido por los radicales libres, en particular

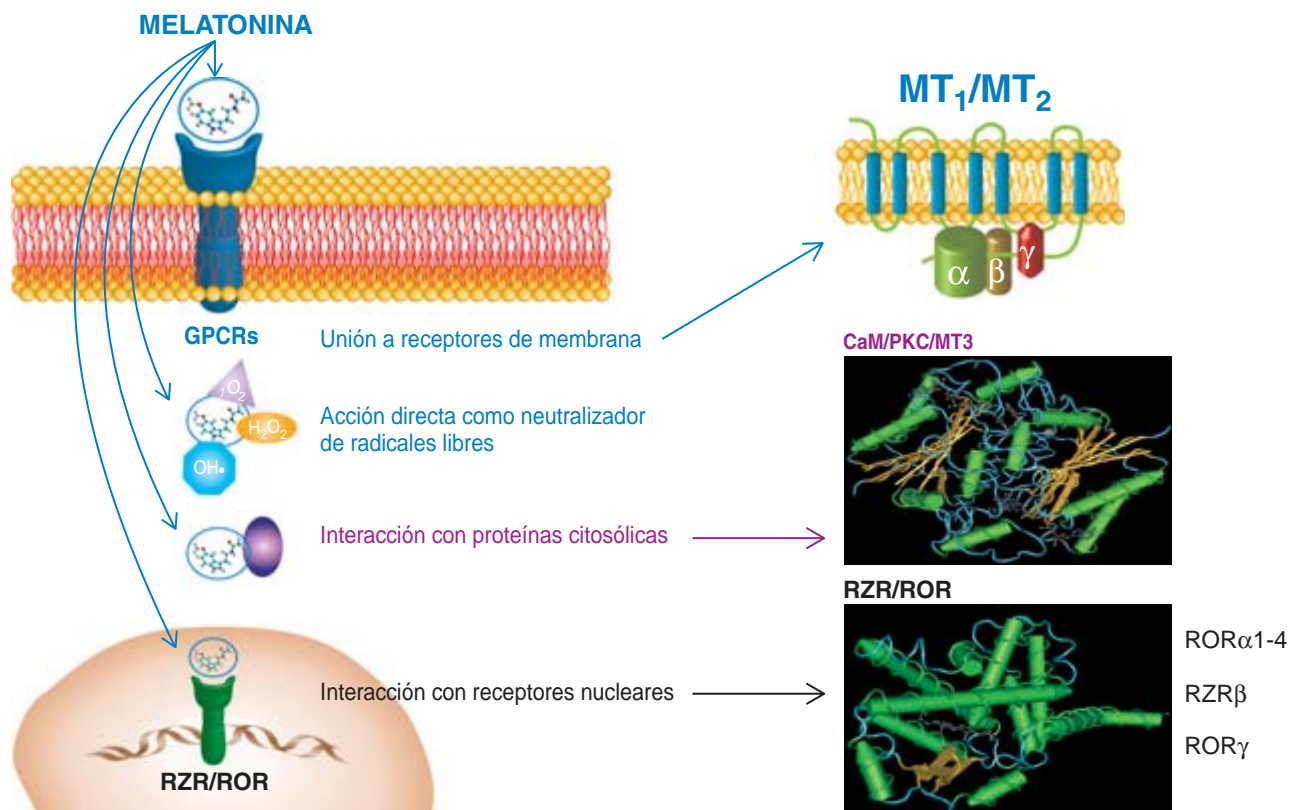
los radicales de oxígeno. Los radicales libres inactivan enzimas, dañan el ADN e inician una serie de reacciones en cadena que conducen a la peroxidación (degradación) de los lípidos de las membranas celulares. No es de extrañar que exista un sistema biológico de defensa. De entre los componentes de este sistema destacan los antioxidantes, como el glutatión (un agente reductor) y las vitaminas E y C, y las enzimas detoxificantes, entre ellas la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa.

Los trabajos de Russel J. Reiter, de la Universidad de Texas en San Antonio, y otros han demostrado que la melatonina se comporta como un potente antioxidante. En particular, neutraliza el radical hidroxilo (OH^\cdot), con una efectividad que multiplica por 5 y por 14 la del glutatión y la del manitol, respectivamente.

Además, la hormona se ha mostrado efectiva en la neutralización del peróxido de hidrógeno, el singlete de oxígeno, el anión peroxinitrito, el radical peroxilo y el HClO. Por otra parte, la melatonina protege del daño oxidativo por vía indirecta, a través de la activación de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, catalasa y superóxido dismutasa; la potenciación del efecto de otros antioxidantes, como el glutatión y las vitaminas E y C; y el aumento en la eficacia de la cadena respiratoria, descrito por el grupo de Darío Acuña-Castroviejo, de la Universidad de Granada.

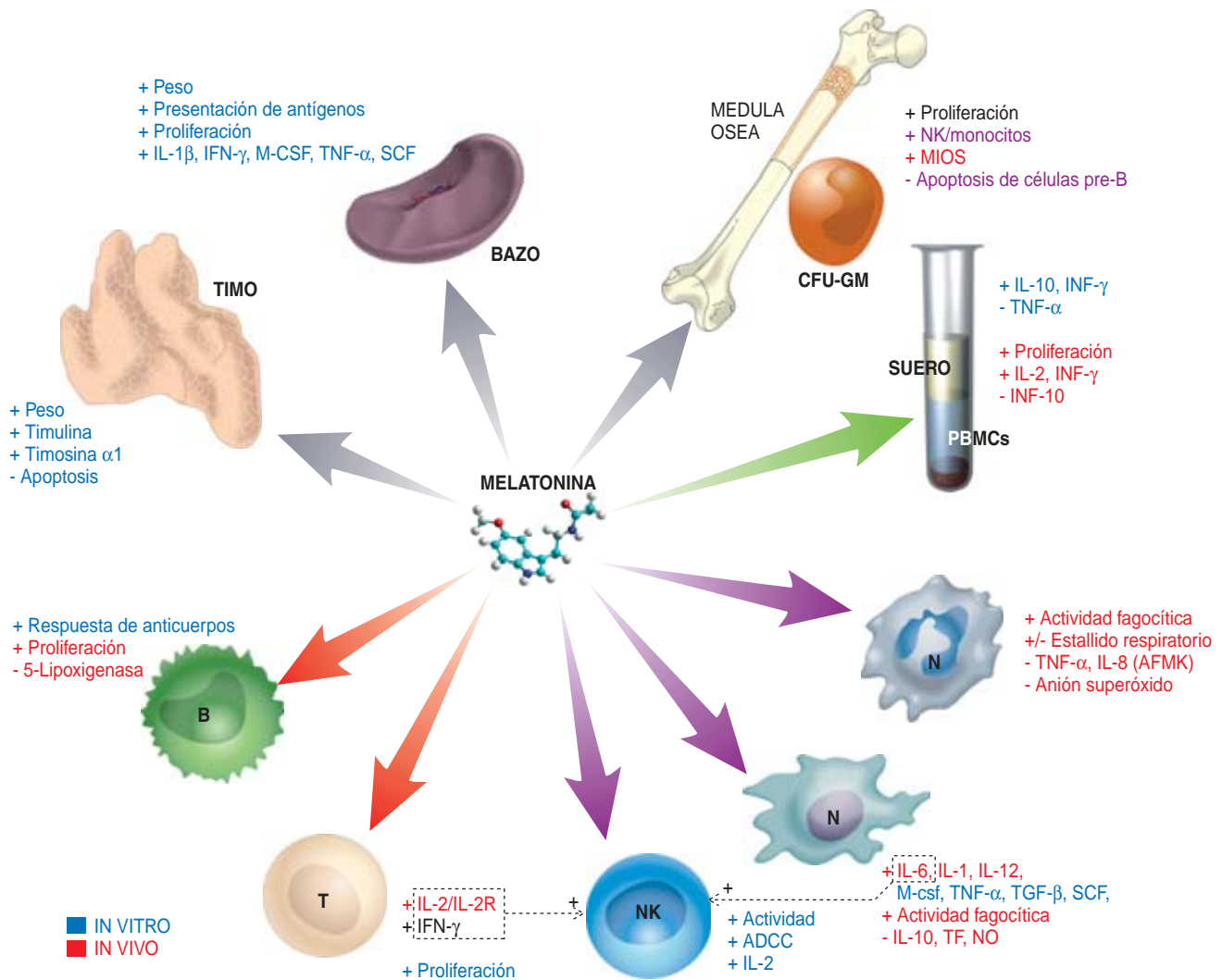
Mecanismos de acción de la melatonina

Se conocen cuatro mecanismos de acción a través de los cuales la melatonina ejerce sus diversas funcio-



6. LOS MECANISMOS DE ACCIÓN de la melatonina son muy variados. Pocas moléculas han desarrollado tantos mecanismos en el curso de la evolución. Hay abundantes datos experimentales de los cuatro que se muestran en el diagrama. La melatonina puede unirse a receptores de la membrana plasmática. Sin embargo, su carácter lipofílico le permite entrar fácilmente en la célula e, incluso, llegar hasta el núcleo. Se han descrito receptores nucleares y proteínas citoplasmáticas que se unen a

la melatonina, como es el caso de la calmodulina. Por último, dentro de las propiedades antioxidantes de la melatonina se ha descrito la capacidad que tiene de atrapar o neutralizar radicales hidroxilos. Estos radicales participan en la fisiopatología de enfermedades degenerativas que aparecen durante el envejecimiento. (GPCR, receptores acoplados a proteína G; CaM, calmodulina; PKC, proteína quinasa C; RZR/ROR, subfamilia de receptores retinicos).



7. UNA DE LAS FUNCIONES más interesantes de la melatonina es la regulación del sistema inmunitario. Lo han confirmado numerosos trabajos, en los cuales se ha estudiado el efecto de su administración sobre diversos parámetros inmunitarios, tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*. (MEL, melatonina; AFMK, N¹-acetil-N²-formil-5-metoxiquinuramina; MIOS, sistema de opiáceos estimulados por melatonina; IFN- γ , interferón gamma; IL-2, interleucina 2; IL-6, interleucina 6; IL-1, interleucina 1; IL-8,

interleucina 8; IL-10, interleucina 10; IL-12, interleucina 12; TNF- α , factor de necrosis tumoral; SCF, factor de crecimiento de células progenitoras; TGF- β , factor de crecimiento transformante beta; NO, óxido nítrico; ROI, radicales de oxígeno; T, linfocitos T; B, linfocitos B; NK, células *natural killer*; N, neutrófilos; ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CFU-GM, colonias formadoras de granulocitos y macrófagos; PBMCs, células mononucleares de sangre periférica).

nes en los mamíferos. Así, se une a los receptores de membrana MT₁ y MT₂, pertenecientes a la superfamilia de "receptores de 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G". Dada la facilidad con que atraviesa la membrana plasmática, puede interaccionar directamente sobre proteínas citosólicas como la calmodulina, la proteína quinasa C y la proteína MT₃, o bien puede actuar sobre radicales libres. Se sabe de su acción a través de receptores nucleares pertenecientes a la familia RZR/ROR.

Receptores

Los primeros estudios que mostraron la existencia de sitios de unión de la melatonina se llevaron a cabo mediante ensayos con el radioligando 2-yodomelatonina, un potente agonista de la melatonina. Determinaron su localización anatómica, que varía de una especie a otra, y se descubrió su afinidad por el radioligando en el sistema nervioso central, la hipófisis y la retina. Otros sitios donde se une la hormona son los sistemas gastrointestinal, cardiovascular e inmunitario, el hígado, el pulmón y la próstata, célu-

las sanguíneas y de granulosa. Se han clonado ya tres receptores de membrana de la melatonina: los receptores MT₁, MT₂ y Mel 1c. Los receptores MT₁ y MT₂ presentan un 60% de homología en su secuencia de aminoácidos. El MT₁ consta de 350 aminoácidos y el MT₂ de 362, mientras que el Mel1c presenta 420.

El primer indicio de una posible interacción de la melatonina con material del núcleo celular se obtuvo al encontrarse una concentración elevada de hormona asociada a la cromatina. El tratamiento de los

núcleos con proteasas, enzimas que digieren proteínas, impidió la captación de melatonina; daba a entender una probable unión de la hormona a proteínas nucleares. Posteriormente, mediante el uso de radioligandos, se identificaron sitios de unión específicos y de alta afinidad para la melatonina en núcleos de hígado, linfocitos y timocitos (linfocitos precursores de las células T, creados en el timo). Nuestra hormona ejerce sus efectos por medio de receptores nucleares de la subfamilia de los receptores retinoicos RZR/ROR. Hasta la fecha los únicos ligandos descritos para estos receptores son la melatonina y compuestos pertenecientes a la familia de las tiazolidindionas, que actúan como análogos de la melatonina. Así, el CGP 52608 ejerce como agonista de la melatonina, mientras que el CGP 55644 lo hace como antagonista.

La expresión de los miembros de la subfamilia muestra una gran variabilidad entre tejidos. Las isoformas ROR α se expresan en un gran número de tejidos. Intervienen en la inhibición de la 5-lipoxigenasa, un mediador antiinflamatorio, y en un aumento en los niveles de las IL-2 y 6, inducidos por la melatonina. La expresión de RZR β es la más restringida; se la detecta casi exclusivamente en estructuras del sistema nervioso central implicadas en el procesamiento de la información sensorial y en el sistema de sincronización circadiano. El ROR γ presenta una amplia distribución, mientras que su variante ROR γ -t (TOR) es específica del sistema inmunitario.

Interacción con proteínas citoplasmáticas

Varios trabajos llevados a cabo en los años noventa por los grupos de Fernando Antón Tay, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa de México, y Gloria Benítez King, del Instituto Mexicano de Psiquiatría, mostraron que la melatonina interactuaba con proteínas del citosol. En ese sentido, podía revertir el efecto inhibitorio de la calmodulina sobre la polimerización de microtúbulos e inducir una redistribución de la proteína hacia la membrana. Además, podía inhibir la enzima óxido nítrico sintasa cerebelar de la rata y la proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina por medio de

un mecanismo en el que participa la calmodulina.

Otras funciones reseñables de la hormona son su activación directa de la quinasa C alfa, amén de promover su redistribución celular y la reorganización de filamentos intermedios. La unión de melatonina a la proteína quinasa C insta la fosforilación de calmodulina y su posterior redistribución citosólica. La hormona también puede regular la presión intraocular en los conejos e inhibir la adhesión leucocitaria uniéndose al receptor MT₃ (la enzima quinona reductasa 2).

Neutralización de radicales libres

La vida se desarrolló y se desarrolla en un medio en el que la agresión por radicales de oxígeno es constante. Por ello, desde el mismo principio de la vida, las células tuvieron que adquirir mecanismos de protección. Por otro lado, la melatonina se encuentra muy repartida por los reinos vegetal y animal, así como por orga-

nismos unicelulares muy primitivos. Su función en estos organismos se desconoce, pero resulta atractiva la idea de que guarde relación con la actividad antioxidante. Cabe, pues, imaginar que la función antioxidante constituyera la misión originaria de la hormona, para ir luego ampliando su rango de acción.

La glándula pineal y la melatonina, su principal secreción, están ya integradas en el sistema endocrino. Sin embargo, tanto por las incipientes muestras de su síntesis extrapineal como por sus múltiples funciones, la hormona se integra también en los sistemas neuroinmunitario y neuroinmunoendocrino. El reto para el futuro cercano consiste en llegar a saber si, a la luz de los nuevos datos conocidos, la melatonina participa en algunos procesos fisiopatológicos (envejecimiento, cáncer, alteraciones del sistema inmunitario, etc.) y si se la podrá utilizar para la prevención o tratamiento de algunos de estos procesos.

Los autores

Juan M. Guerrero es responsable de un grupo de investigación que ha elucidado las bases moleculares de la regulación por la melatonina exógena y endógena del sistema inmune. Es catedrático de bioquímica y biología molecular de la facultad de medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío. **Antonio Carrillo Vico** pertenece al grupo de investigación dirigido por Guerrero y ha llevado a cabo los estudios que han mostrado la síntesis endógena de melatonina en el sistema inmune y sus efectos fisiológicos. Es profesor del departamento de bioquímica médica y biología molecular de la facultad de medicina de la Universidad de Sevilla. **Patricia Judith Lardone** se licenció en biología en el año 2002 en la Universidad de Córdoba (Argentina) y posteriormente comenzó su doctorado en el departamento de bioquímica médica y biología molecular de la facultad de medicina de la Universidad de Sevilla. Desde finales de 2002 pertenece al grupo de investigación de Guerrero.

Bibliografía complementaria

- GENERATION OF THE MELATONIN ENDOCRINE MESSAGE IN MAMMALS: A REVIEW OF THE COMPLEX REGULATION OF MELATONIN SYNTHESIS BY NOREPINEPHRINE, PEPTIDES, AND OTHER PINEAL TRANSMITTERS. V. Simmoneaux y C. Ribelayga en *Pharmacological Reviews*, vol. 55, págs. 325-395; 2003.
- MELATONIN RECEPTORS AND THEIR REGULATION: BIOCHEMICAL AND STRUCTURAL MECHANISMS. P. A. Witt-Enderby, J. Bennett, M. J. Jarzynka et al. en *Life Sciences*, vol. 72, págs. 2183-2198; 2003.
- PHARMACOLOGICAL UTILITY OF MELATONIN IN REDUCING OXIDATIVE CELLULAR AND MOLECULAR DAMAGE. R. J. Reiter, D. X. Tan, E. Gitto et al. en *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, vol. 56, , págs. 159-170; 2004.
- EVIDENCE OF MELATONIN SYNTHESIS BY HUMAN LYMPHOCYTES AND ITS PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE: POSSIBLE ROLE AS INTRACRINE, AUTOCRINE, AND/OR PARACRINE SUBSTANCE. A. Carrillo Vico, J. R. Calvo, P. Abreu et al. en *FASEB Journal*, vol. 18, págs. 537-539; 2004.
- A REVIEW OF THE MULTIPLE ACTIONS OF MELATONIN ON THE IMMUNE SYSTEM. A. Carrillo Vico, J. M. Guerrero, P. J. Lardone et al. en *Endocrine*, vol. 27, págs. 189-200; 2005.
- MELATONIN: NATURE'S MOST VERSATILE BIOLOGICAL SIGNAL? S. R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, G. J. Maestroni et al. en *FEBS Journal*, vol. 273, págs. 2813-2838; 2006.