



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Uso potencial de la melatonina en la enfermedad de
Parkinson

Potential Use of Melatonin in Parkinson Disease

Autor:

Ana Bayo Sevilla

Directores:

Laura López Pingarrón

José Joaquín García García

Facultad de Medicina

2020

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1 ABSTRACT	3
2. MELATONINA	4
2.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MELATONINA	6
2.2 FUNCIONES DE LA MELATONINA	7
3. RADICALES LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO	10
4. ENFERMEDAD DE PARKINSON	14
4.1. PÉRDIDA DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS	15
4.2 METABOLISMO DE LA DOPAMINA Y α -SINUCLÉINA	16
4.3 CUERPOS DE LEWY Y LA VÍA PROTEOSÓMICA DE LA UBIQUITINA	17
4.4 DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL	18
4.5 NEUROINFLAMACIÓN	19
5. MELATONINA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON	20
5.1 CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL	20
5.2 CUERPOS DE LEWY	21
5.3 NEURONAS DOPAMINÉRGICAS Y SÍNTOMAS MOTORES	22
5.4 TRASTORNOS DEL SUEÑO	23
6. CONCLUSIONES	25
7. BIBLIOGRAFÍA	26

1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes. Su etiología a día de hoy sigue siendo desconocida, aunque en su fisiopatología destaca la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y la formación de los cuerpos de Lewy con una cascada de eventos que resultan en aumento del estrés oxidativo, la neuroinflamación y la neurotoxicidad. La clínica consiste en acinesia, rigidez y temblor postural que por el momento se atenúan al administrarse algunos fármacos aunque no existe un tratamiento específico curativo de la enfermedad. La melatonina es una indolamina cuyas funciones más reconocidas son la de regular el ritmo circadiano, y su actividad antioxidante lo que le confiere una potencial función neuroprotectora. Varios estudios realizados *in vivo* e *in vitro* relacionan la concentración de melatonina en plasma con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, ya sea desde el punto de vista de los síntomas motores como desde la parte no motora de la patología, teniendo especial relevancia los trastornos del sueño. En esta revisión se discute el uso potencial de la melatonina como posible agente terapéutico en la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: melatonina, radical libre, antioxidantes, estrés oxidativo, enfermedad de Parkinson, cuerpos de Lewy, neuroinflamación.

1.1 ABSTRACT

Parkinson disease is one of the most frequent neurodegenerative disorders. Nowadays, its etiology is still unknown, although it is remarkable the loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra and the intracellular aggregates of α -synuclein called Lewy bodies with a chain of events that follows in oxidative stress, neuroinflammation and neurotoxicity. The main symptoms are bradykinesia, rigidity and resting tremor that can be controlled with certain drugs although there is no development of a specific and healing treatment for the disease at the moment. Melatonin is an indoleamine whose most recognized functions are to regulate the circadian rhythm, and its antioxidant activity, which gives it a potential neuroprotective function. Several *in vivo* and *in vitro* studies relate plasma melatonin concentration to the development of Parkinson disease, whether from the point of view of the motor symptoms or the non-motor symptoms, giving special relevance to sleep disorders. In this review the potential use of melatonin is addressed as a possible therapeutic agent for Parkinson disease.

Key words: melatonin, free radical, antioxidant, oxidative stress, Parkinson disease, Lewy bodies, neuroinflammation.

2. MELATONINA

La melatonina es una molécula extendida en la naturaleza que se sintetiza en la glándula pineal además del aparato digestivo, sistemas endocrino e inmune y en la retina (Amaral y Cipolla-Neto, 2018). La glándula pineal es un órgano de secreción interna que presenta una propiedad característica: la capacidad de transformar oscilaciones en la duración e intensidad de la luz ambiental registradas en la retina, en cambios en la tasa de síntesis y secreción de melatonina. Como consecuencia de ello, la secreción de la glándula presenta un ritmo circadiano, con una secreción máxima de melatonina durante la noche lo que se convierte en una forma de señal circulante en sangre (Tresguerres 2005).

En los mamíferos la glándula pineal es insensible a la exposición luminosa directa. La información fotoperiódica se transmite exclusivamente a través de una vía nerviosa que se inicia en la retina, se controla en el núcleo supraquiasmático (NSQ) y termina en el pinealocito a través de receptores noradrenérgicos (Tresguerres 2005). La información procedente de la retina hace escala en el NSQ y paraventricular (NPV) del hipotálamo y en la columna intermediolateral (CIL) de la médula espinal torácica, antes de alcanzar las neuronas posganglionares del ganglio cervical superior (GCS), de donde parten las fibras simpáticas noradrenérgicas que inervan el órgano pineal (Tresguerres 2005) (Figura 1).

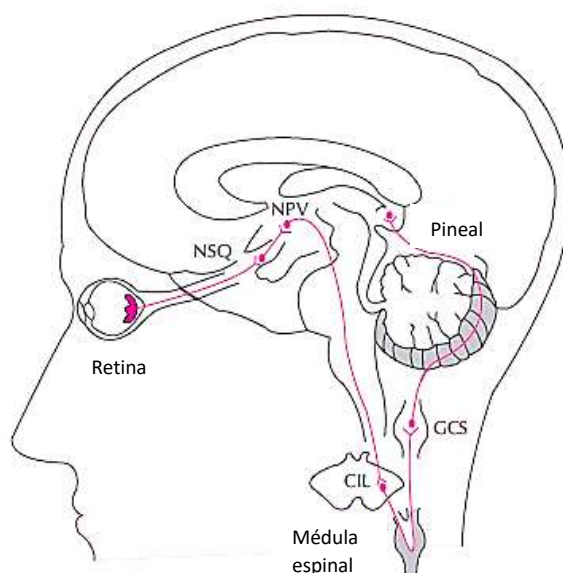


Figura 1. Recorrido de la información fotoperiódica. NSQ: núcleo supraquiasmático; NPV: núcleo paraventricular; GCS: ganglio cervical superior; CIL: columna intermediolateral.

La noradrenalina liberada durante la noche estimula la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), incrementando la actividad N-acetiltransferasa (NAT) y estimulando la producción nocturna de melatonina, además de actuar a nivel del núcleo celular y regular cíclicamente la expresión de genes relacionados con el fotoperíodo (Tresguerres 2005).

La síntesis de melatonina comienza con la captación del triptófano a través de un mecanismo de transporte activo que está bajo control adrenérgico. Una vez en el pinealocito, el triptófano es hidroxilado en posición 5 por acción de la triptófano hidroxilasa (TPH) para formar 5-hidroxitriptófano, el cual es convertido en 5-hidroxitriptamina (serotonina) por la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADA). La serotonina es transformada en N-acetilserotonina por acción de N-acetiltransferasa (NAT). Finalmente, la N-acetilserotonina es convertida en melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina, por acción de hidroxindol O-metiltransferasa (HIOMT). La actividad de dichas enzimas depende del sistema endocrino y neural, regulando así la cantidad de melatonina que se produce (Tresguerres 2005; Amaral y Cipolla-Neto 2018) (Figura 2).

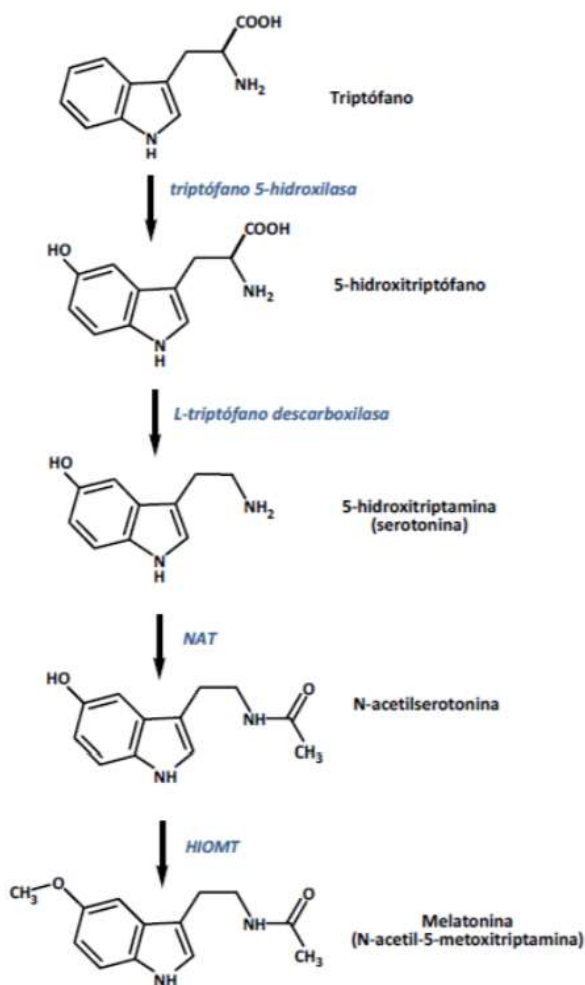


Figura 2: Biosíntesis de melatonina. NAT: N-acetiltransferasa; HIOMT: hidroxindol O-metiltransferasa (Amaral y Cipolla-Neto, 2018)

2.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MELATONINA

Se han identificado receptores para la melatonina en la membrana plasmática de diversas células, cuya localización coincide con posibles dianas sobre las que la melatonina ejercería alguna de sus funciones fisiológicas (Tresguerres 2005). Los receptores MT₁ y MT₂ (alta afinidad) son de tipo metabotrópicos y están acoplados a proteínas G, y su activación inhibe el sistema adenilatociclasa en algunos tejidos, reduciendo la producción de AMPc, la activación de protein kinasa y la fosforilación de CREB. En otros, sin embargo, la activación de estos receptores induce un incremento en varias señales intracelulares interrelacionadas, como GMPc, fosfolipasa C, producción de diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP₃), Ca²⁺ o proteína quinasa C (PCK) (Tresguerres 2005; Amaral y Cipolla-Neto 2018). Se expresan en diversas estructuras del sistema nervioso central y neuroendocrino, además de en el sistema gastrointestinal. El receptor MT₁ es abundante en el NSQ, núcleo caudado, núcleo tuberomamilar del hipotálamo, núcleo basal de Meynert, núcleo accumbens, núcleo paraventricular la porción tuberal de la adenohipófisis y la sustancia nigra (Alghamdi 2018). Además está presente en otras regiones del SNC y zonas vasculares de ciertos órganos (sistema cardiovascular, testículo, ovario, riñón, hígado, bazo), y células del sistema inmunitario. El receptor MT₂ se expresa abundantemente en la retina, en el hipocampo y en el NSQ (Alghamdi 2018). Por otro lado, se han descrito receptores a nivel nuclear, pertenecientes a la subfamilia de los receptores retinoicos RZR/ROR teniendo un papel fundamental en los efectos antiinflamatorios y antioxidantes (Amaral y Cipolla-Neto 2018).

La melatonina también puede interactuar con proteínas citosólicas como la calmodulina y calreticulina (Emet et al. 2016). La naturaleza antioxidante de la melatonina implica la eliminación directa de especies reactivas de oxígeno (EROS) y especies reactivas de nitrógeno (Pechanova et al. 2014). La indolamina mejora las actividades de varios complejos de la cadena respiratoria, reduciendo así la fuga de electrones y la generación de radicales libres. Además, los metabolitos de la melatonina, cíclico-3-hidroximelatonina (c3OHM), N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) y N1-acetil-5-metoxininuramina (AMK) proporcionan una protección adicional frente el estrés oxidativo (Reiter et al. 2014). La eficacia relativa de la melatonina, c3OHM, AFMK y AMK como captadores del radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y el radical hidropéroxilo ($\cdot\text{OOH}$) se han examinado en varios entornos llegando a la conclusión de que ni la melatonina, ni AFMK o AMK son capaces de neutralizar el $\cdot\text{OOH}$. Posteriormente, se descubrió que c3OHM, en contraste con las otras tres moléculas, es altamente eficaz para eliminar el $\cdot\text{OOH}$, incluso siendo capaz de actuar casi 100 veces más rápido que el trolox, un análogo de la vitamina E soluble en agua, hecho muy importante ya que la vitamina E es considerada como el

principal antioxidante contra radicales peroxilo y por ello con una papel fundamental en la peroxidación lipídica (Reiter et al. 2014).

La estimulación de la actividad y expresión de enzimas antioxidantes a través de los receptores de membrana MT1 y MT2, es otra diana de la melatonina en su acción reductora de daño molecular (Pechanova et al. 2014). Las principales enzimas antioxidantes que son estimuladas por la melatonina en condiciones basales incluyen la enzima superóxido dismutasa (CuZnSOD y MnSOD), la glutatión peroxidasa (GPX1, GPX2 y GPX3), y la catalasa (CAT) (Reiter et al. 2014). La melatonina también promueve la actividad de glutatión-disulfuro reductasa (GSR), enzima que mejora los niveles intracelulares de glutatión (GSH). Por otro lado actúa inhibiendo enzimas prooxidantes como la óxido nítrico sintasa, la mieloperoxidasa y la eosinofiloperoxidasa (Reiter et al. 2014).

Hay una serie de factores endógenos y ambientales que modulan la secreción de melatonina: el fotoperiodo, y así la melatonina alcanza su máxima concentración durante la noche; la estación del año, con valores más elevados en otoño e invierno y más reducidos durante primavera y verano; la edad y el desarrollo ya que el ritmo circadiano en el ser humano aparece por primera vez en torno a los 2 meses alcanzando un pico de máxima concentración a los 3-5 años. En la pubertad la concentración plasmática de la melatonina alcanza sus niveles mínimos, para estabilizarse más tarde en la edad adulta (30-50 años) y disminuir marcadamente hasta casi desaparecer durante la vejez; y las secreciones endocrinas especialmente las procedentes del sistema reproductor (Tresguerres 2005).

2.2 FUNCIONES DE LA MELATONINA

La melatonina se transporta en el plasma, en parte unida a la albúmina (70%), y en parte en forma libre (30%). La melatonina circulante se inactiva por catabolismo hepático en 6-hidroximelatonina y se excreta en la orina conjugada con sulfatos (75%) o glucurónidos (5%). Otra fracción de melatonina es transformada en el cerebro en compuestos derivados de la quinurenamina (15%), probablemente relacionados con alguna acción central de la melatonina, mientras que una pequeña fracción es excretada en forma libre (0.5%) (Tresguerres 2005).

Las funciones de la melatonina derivan, por un lado, de su uso como marcador biológico en diferentes enfermedades, y por otro, de su potencial utilidad terapéutica que estaría relacionada con algunas de sus propiedades intrínsecas (Tresguerres 2005). La melatonina regula los ritmos biológicos. La repetición de su señal le confiere el papel de sincronizadora del ritmo circadiano, adaptando la fisiología celular del individuo a las variaciones ambientales. El efecto cronobiológico depende de la acción del sistema circadiano en el NSQ y de los genes del

reloj biológico (Amaral y Cipolla-Neto 2018). Otra función es la capacidad de controlar los eventos que están sujetos a los cambios estacionales como pueden ser la reproducción, el metabolismo energético, la respuesta inmune, la termogénesis, el crecimiento y el control del peso corporal (Amaral y Cipolla-Neto 2018). La acción antioxidante es otra de sus funciones basada en la capacidad para secuestrar radicales libres reduciendo así el daño macromolecular en diferentes órganos y su acción antienvjecimiento, que podría ser una consecuencia de otras acciones, relacionada con la marcada reducción de los niveles nocturnos de la melatonina en individuos de avanzada edad (Tresguerres 2005).

Los estudios de la melatonina sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal se han realizado principalmente en roedores y describen que la indolamina inhibe la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), mediante su unión a los receptores MT1 que activan proteínas G inhibitoras que disminuyen la concentración de AMPc y detienen la cascada de trasducción hormonal teniendo como consecuencia la inhibición de la liberación y síntesis de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) en la hipófisis (Velázquez Paniagua et al. 2011). En el aparato reproductor masculino la melatonina tiene una acción directa sobre las gónadas siendo capaz de modular la morfología de los túbulos seminíferos y la esteroidogénesis. Las células de Leydig son la principal diana de la melatonina, que inhibe la secreción de testosterona. También se han identificado receptores de melatonina en el epidídimo, la próstata y en los mismos espermatozoides. El desarrollo puberal va ligado a un importante descenso en los niveles de melatonina plasmática dando lugar a una pubertad precoz, mientras que una hiperproducción de melatonina puede retrasar el desarrollo sexual (Velázquez Paniagua et al. 2011).

La influencia de la indolamina en la inmunomodulación puede ser directa e indirecta, y afectar tanto a la inmunidad humoral como celular. La administración de melatonina en ratones sanos estimula la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase II, presente en las células presentadoras de antígenos, aumenta la presentación antigénica por macrófagos esplénicos a las células T cooperadoras CD4⁺ (T helper, Th), que expresan TCR (receptores de células T) específico para el complejo péptido/MHC e incrementa la producción de citosinas como las interleucinas IL-2, IL-6, IL-12 y el interferón gamma (IFN) (Carrillo-Vico et al. 2005; Carrillo-Vico et al. 2013). Las células Natural Killer (NK) y los monocitos también se incrementaron en la medula ósea, con la administración de melatonina en ratones sanos (Carrillo-Vico et al. 2013). Además atenúa la destrucción de tejidos durante la respuesta inflamatoria por varias vías: eliminación de radicales libres, reduciendo el daño macromolecular en todos los órganos; disminución de la traslocación al núcleo y unión al ADN del factor nuclear

kappa-B (NF-kB), la reducción de la expresión de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-1 y el TNF- α ; inhibición de la producción de moléculas de adhesión que promueven la entrada de leucocitos a las células endoteliales, reduciendo así la migración celular transendotelial y el edema; y disminución de la síntesis de enzimas que generan prostaglandinas y especies reactivas del oxígeno como COX e iNOS (Carrillo-Vico et al. 2005). En cuanto a la inmunidad adaptativa los primeros estudios *in vitro* sugirieron que la melatonina tiene efectos pro-Th1 activando así la liberación de IL-2 y de IFN γ . Otros estudios posteriores *in vivo* han demostrado la capacidad de la melatonina para promover la respuesta Th2, el primer artículo relató el aumento de la producción de IL4 en la médula ósea, citoquina liberada en la respuesta Th2 (Carrillo-Vico et al. 2013).

3. RADICALES LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO

Se considera radical libre (RL) a todas aquellas especies químicas, cargadas o no, que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital más externo, dándole una configuración espacial que genera gran inestabilidad electrónica confiriéndole reactividad oxidante para otras especies químicas que reaccionarán ante su presencia (Venereo-Gutiérrez 2002; Mayor-Oxilia 2010). Son los siguientes: $\cdot\text{OH}$, el anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), el óxido nítrico (NO), el peróxilo ($\text{ROO}\cdot$) y el alcoxilo ($\text{RO}\cdot$).

La cadena respiratoria mitocondrial es su principal fuente biológica aunque existen otras como los peroxisomas, los leucocitos polimorfonucleares, la enzima xantina deshidrogenasa, y la cadena de transporte de electrones a nivel microsomal (Venereo-Gutiérrez 2002; Mayor-Oxilia 2010). Los radicales pueden realizar funciones fisiológicas tales como la fagocitosis, favorecer la síntesis de colágeno y la síntesis de prostaglandinas, activan enzimas de la membrana celular, disminuir la síntesis de catecolaminas por las glándulas suprarrenales, modificar las biomembranas y favorecer la quimiotaxis (Venereo Gutiérrez 2002).

El término de especies reactivas de oxígeno (ERO) incluye, no sólo a los radicales libres derivados del oxígeno, sino también a sus precursores y derivados, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el ácido hipocloroso (HOCl) (Cárdenas y Pedraza 2005).

Las especies reactivas de oxígeno dañan el ácido desoxirribonucleico (ADN) al reaccionar con las bases nitrogenadas y con la desoxirribosa generando mutaciones que a su vez pueden resultar en carcinogénesis, apoptosis y necrosis. El ADN en presencia de ERO se fragmenta apareciendo fragmentos internucleosomales, ocasionando problemas en la compactación y enrollamiento del ADN dentro de la cromatina alterando así la regulación de la transcripción génica (Cárdenas y Pedraza 2005). Los lípidos son las moléculas que mayor daño sufren mediante el proceso conocido como peroxidación lipídica dando la formación de un lípido hidroperoxidado y un radical alquilo, que trae como consecuencia alteraciones en la estructura de su membrana dañando su integridad (Venereo Gutiérrez 2002; Cárdenas y Pedraza 2005). La peroxidación de los lípidos genera especies como el malondialdehído y el 4-hidroxi-2-nonenal, los cuales son considerados como citotóxicos, porque funcionan como agentes electrofílicos capaces de interactuar con otros componentes celulares, principalmente proteínas y ADN. Cabe mencionar que la lipoperoxidación es un proceso identificado en enfermedades cardiovasculares (Cárdenas y Pedraza 2005). Los efectos de las ERO sobre las proteínas son la oxidación de los aminoácidos, la rotura de los enlaces peptídicos y la agregación de proteínas (Cárdenas y Pedraza 2005).

Para neutralizar estos radicales libres existe un sistema de defensa antioxidante. Denominamos antioxidante a cualquier sustancia que en concentraciones fisiológicas posea una afinidad mayor que cualquier otra molécula para interacciones con un RL (Mayor Oxilia 2010). Los antioxidantes según su origen los podemos clasificar como queda reflejado en la tabla 1 (Venereo Gutiérrez 2002).

Tabla 1. Clasificación de los antioxidantes.

<u>EXÓGENOS</u>	<u>ENDÓGENOS</u>	
Vitamina E	<u>ENZIMÁTICOS</u>	<u>NO ENZIMÁTICOS</u>
Vitamina C	Superóxido dismutasa (SOD)	Glutation
Betacarotenos	Catalasa (CAT)	Coenzima Q
Flavonoides, licopenos	Glutation peroxidasa (GPx)	Ácido tioctico
		Melatonina

La catalasa en el organismo humano la encontramos en alta concentración en el hígado y el riñón, en baja concentración en el tejido conectivo y los epitelios, localizándose a nivel celular en las mitocondrias, los peroxisomas y el citosol. Fundamentalmente tiene función catalítica y peroxidativa y forma parte del sistema antioxidante CAT/SOD que actúa en presencia de altas concentraciones de H_2O_2 . La glutatión peroxidasa, enzima selenio dependiente, cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno a lipoperóxido (L-OOH), usando como agente reductor el glutatión reducido (GSH) y se localiza en el citosol de los eritrocitos y en los lisosomas de los neutrófilos, macrófagos y de otras células del sistema inmune. La superóxido dismutasa está formada por un grupo de enzimas metaloides: CuSOD y ZnSOD que se encuentran en el citosol y en el espacio intermembranoso mitocondrial; Mn-SOD, contiene manganeso y se localiza en la matriz mitocondrial y por último, Fe-SOD que se localiza en el espacio periplasmático de la bacteria Escherichia Coli. La principal función de la SOD es la protección contra el anión superóxido, dismutando el oxígeno para formar H_2O_2 (Venereo Gutiérrez 2002).

También los podemos clasificar en: preventivos, antioxidantes secuestradores de ERO y antioxidantes nutricionales (Sánchez-valle y Méndez-sánchez 2013). Los preventivos se encargan de neutralizar a los iniciadores del proceso selectivo, tales como Fe y Cu. Entre ellos, las glicoproteínas se unen al Fe transportándolo por el torrente sanguíneo por medio de la transferrina y lactoferrina, para ser almacenado intracelularmente por la ferritina; la ceruloplasmina atrapa a los iones de Cu^+ impidiendo la formación de RL a partir de peróxidos. En segundo lugar, los antioxidantes secuestradores de ERO inhiben la cadena de reacción y

propagación en la formación de RL. El ácido úrico es un producto del metabolismo de las purinas, capaz de atrapar radicales peroxilo, alcoxilo, ERO e iones de Cu^+ y Fe^+ . La bilirrubina es un producto secundario del metabolismo del grupo hemo (grupo prostético con Fe^+ , capaz de unir átomos de O_2), con actividad antioxidante que inhibe la peroxidación lipídica en los sistemas celulares. Y por último los antioxidantes nutricionales protegen a la célula contra los efectos de la oxidación, siendo la dieta la mayor fuente de antioxidantes y microelementos para la síntesis de enzimas antioxidantes. En este sentido, varios metales (Cu , Zn , Se , Mn y Fe) participan como componentes o cofactores de enzimas antioxidantes; al igual que las vitaminas, ácido ascórbico, α -tocoferol, β -caroteno y ácido fólico, las cuales actúan como atrapadores de las ERO (Sánchez-valle y Méndez-sánchez 2013).

La vitamina E pertenece a la familia de los tocoferoles, su forma biológicamente más activa es el D- α tocoferol. Es una vitamina liposoluble abundante en la yema de huevos, hortalizas de hoja verde y aceites vegetales. Es una de las primeras barreras de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados. Los tocoferoles actúan transfiriendo el hidrógeno fenólico a un radical peroxilo libre, quedando, a la vez, en la forma de radical libre fenoxi o fenoxilo, en reacciones intermedias no reversibles que presuponen la transformación de la vitamina hasta su producto final inocuo. La vitamina C inhibe la formación de radicales superóxido, o de nitrosaminas durante la digestión y reduce los radicales fenoxilo formados durante la actividad vitamínica E, restableciéndola (Benítez Zequeira 2006).

El estrés oxidativo se define como el desequilibrio producido en las células entre sustancias prooxidantes y antioxidantes y puede ser resultado bien de una alteración en la cadena respiratoria mitocondrial, de una exposición a agentes tóxicos o por la capacidad limitada de los sistemas antioxidantes endógenos (Marrocco et al. 2017). Bajo condiciones patológicas, existe un estado de estrés oxidativo donde el metabolismo celular aumenta la producción de ERO. Éstos producen oxidación de biomoléculas como lípidos y proteínas en la membrana celular. La oxidación de las moléculas que conforman la membrana altera su permeabilidad selectiva, lo que conduce a una pérdida del equilibrio osmótico de la célula que conlleva a una entrada no controlada de sodio y agua y se alteran las concentraciones de electrólitos (Pérez y Arancibia 2007). Cuando los propios mecanismos celulares no pueden contrarrestar estos cambios, se inicia una cadena de reacciones que involucran alteraciones de los canales iónicos, aumento en la liberación de calcio y en la producción de óxido nítrico ($\cdot\text{ON}$). El aumento en los niveles de calcio y óxido nítrico estimula la producción de interleucinas inflamatorias causando gliosis e incrementando el estado de estrés oxidativo. Las ROS también activan al factor nuclear kappa beta ($\text{NF}\kappa\text{B}$), produciendo una alteración en la regulación del sistema inmune (Pérez y Arancibia 2007).

Está involucrado en el envejecimiento y en la patología cardiovascular, la enfermedad obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica, las enfermedades neurodegenerativas y en el cáncer (Liguori et al. 2018). Estas enfermedades pueden clasificarse en varias categorías. En primer lugar, las generadas por pro-oxidantes que modifican el estado redox y alteran la tolerancia a la glucosa, favoreciendo el estrés oxidativo mitocondrial, en enfermedades como el cáncer y la diabetes mellitus. El segundo grupo incluye estrés oxidativo de tipo inflamatorio y una mayor actividad de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa (NADPH-ox) que conducen a la aterosclerosis e inflamación crónica. El tercer grupo deriva del sistema xantina-oxidasa, generando ERO implicados en la lesión isquémica por reperfusión. Por otra parte, el proceso de envejecimiento está ligado al efecto dañino de los RL a través de la oxidación de biomoléculas como lípidos, ADN y proteínas, repercutiendo directamente en el proceso de envejecimiento (Sánchez-valle y Méndez-sánchez 2013).

4. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa que se caracteriza por una acinesia/bradicinesia, aparición de rigidez, temblor de reposo y una alteración de los reflejos posturales que aparecen en la fase más avanzada de la enfermedad (Aguilar Rodríguez 2012). Su etiología es desconocida, pero hay factores de riesgo tanto genéticos, como ambientales, que guardan relación con la enfermedad. El estrés oxidativo produce disfunción mitocondrial que puede conducir al parkinsonismo en modelos humanos (Sandeep et al. 2017). Incluso en condiciones de salud, la fuga de electrones de la cadena de transporte mitocondrial es una de las fuentes principales de ERO, un daño que progresa con la edad. Las mitocondrias y el estrés oxidativo pueden ser una de las causas de inicio y progresión de la enfermedad de Parkinson idiopática (Sandeep et al. 2017). También se ha descrito la aparición de mutaciones en diversos genes, por ejemplo en PINK1, produciendo una disfunción proteica a nivel mitocondrial, siendo fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) la proteína afectada más relevante por ser la más sensible a la oxidación (Sandeep et al. 2017).

Los hallazgos anatomopatológicos son una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como de la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada (Vallderiola et al. 2006; Kouli A 2018). En el proceso de neurodegenerativo también están implicadas otras células localizadas en otras regiones del sistema nervioso (Kouli A 2018). Macroscópicamente se observa una pérdida de la pigmentación oscura de la SNpc y del locus ceruleus que se correlaciona directamente con la muerte de neuronas dopaminérgicas (Kouli A 2018). La depleción dopaminérgica resulta en alteraciones neurofisiológicas de la actividad de los ganglios basales que subyacen a los síntomas cardinales de la enfermedad (Vallderiola Serra et al. 2006).

La falta de dopamina se traduce en una hiperactividad, por incremento de la tasa de descarga, del núcleo subtalámico y del complejo Gpi/SNr y por lo tanto una inhibición tálamo-cortical, además de producir una tendencia de las neuronas de los ganglios basales a descargar de manera oscilatoria en lugar de la activación tónica fisiológica (Vallderiola et al. 2006).

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, utilizando exploraciones complementarias como la resonancia magnética (RM) o el escáner del cuerpo estriado tras la inyección del principio activo ioflupano (DATSCAN) que apoyan el diagnóstico y excluyen otras etiologías para las que actualmente no se dispone de marcadores biológicos específicos (Vallderiola et al. 2006). El tratamiento es multidisciplinar, teniendo como objetivos

terapéuticos primordiales el control sintomático, la neuroprotección y la restauración proporcionando nuevas neuronas y promoviendo la función y el crecimiento de las remanentes (Aguilar Rodríguez 2012).

4.1. PÉRDIDA DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS

Actualmente se conoce como ganglios de la base a los siguientes núcleos: el estriado (caudado, putamen y accumbens), los segmentos externo e interno del globo pálido (ventral), el subtalámico (NST) y las zonas compacta y reticulada de la sustancia negra (Tresguerres 2005). La organización de sus conexiones se fundamenta en la existencia de una vía directa monosináptica que llega al segmento interno del globo pálido y la zona reticulada y una vía indirecta polisináptica que incluye al segmento externo del globo pálido y al NST, por donde llega la información procedente del estriado (Tresguerres 2005) (Figura 3). En condiciones normales, la vía indirecta se inhibe por la liberación de dopamina en los receptores D2 de las neuronas estriatales. En la EP ésta inhibición se pierde por la deficiencia de dopamina, con la consiguiente desinhibición del NST (Marín et al. 2018). El NST envía proyecciones glutamatérgicas hacia la sustancia negra pars reticulata y al globo pálido interno (GPi), desde donde se inhiben los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza cerebral, resultando en una disminución de la actividad locomotora y la consiguiente bradicinesia (Marín et al. 2018) (figura 3). La excitación provocada por la liberación de la dopamina sobre los receptores D1 de las neuronas estriatales en la vía directa también se pierde en la EP dando lugar a su inhibición que a su vez inhiben el GPi y la SN pars reticulata, quedando libre el tálamo para enviar impulsos excitatorios a la corteza motora y generando así la actividad motora en forma de temblor (Marín et al. 2018) (figura 3). Un desequilibrio entre las acciones de las vías directa e indirecta sobre las neuronas de los núcleos de salida provoca reducción de la iniciativa motora voluntaria (parkinsonismo) cuando predomina la vía indirecta, o movimientos anormales (coreas, hemibalismo) cuando predomina la vía directa (Tresguerres 2005).

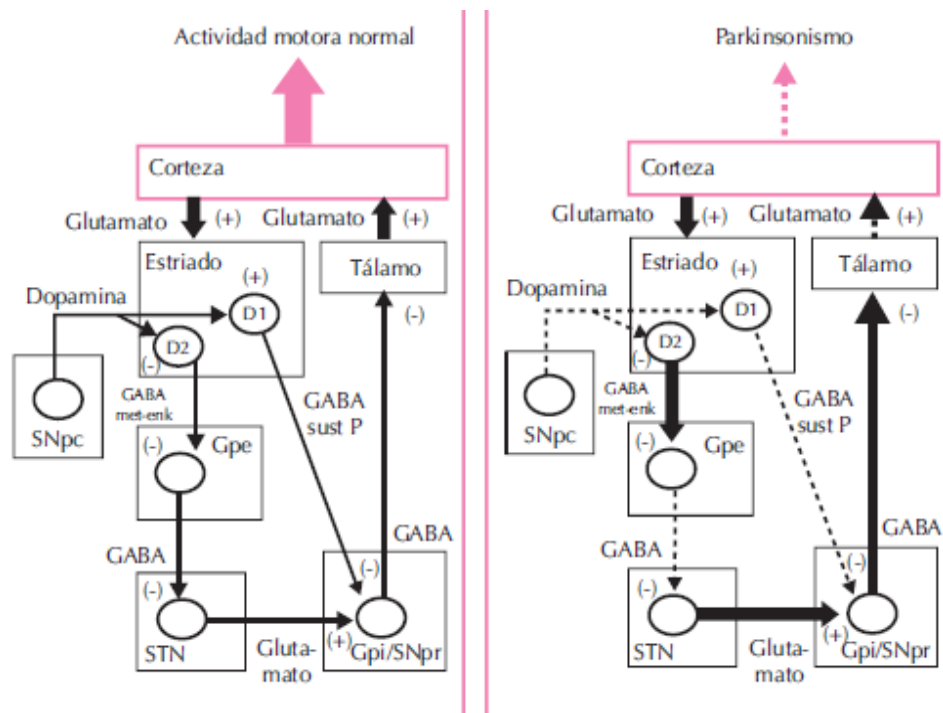


Figura 3. Actividad de la vía directa hipoactiva (flecha de puntos) e indirecta hiperactiva (flecha engrosada) en el EP en comparación con situación normal. SNPc (sustancia negra pars compacta); D1 y D2 (receptores de dopamina) Gpe (segmento externo globo pálido); GABA (ácido gamma-aminobutírico, neurotransmisor); STN (núcleo subtalámico); GPi (segmento interno del globo pálido); SNpr (sustancia negra pars reticulata) (Tresguerres, 2005).

4.2 METABOLISMO DE LA DOPAMINA Y α -SINUCLEÍNA

A pH fisiológico, las neuronas dopaminérgicas se exponen a estrés oxidativo durante el metabolismo propio de la dopamina, que produce varias moléculas que actúan como neurotóxicas endógenas tales como: la dopamina-quinona, los radicales superóxido, y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Gómez Chavarín et al. 2017). El H_2O_2 por sí solo no daña la neurona pero induce citotoxicidad mediante la producción de $\cdot OH$ en una reacción que requiere la presencia de hierro ferroso (figura 4) (Gómez Chavarín et al. 2017).

Alternativamente, la dopamina puede desaminarse por la enzima monoamino oxidasa (MAO) produciendo ácido 3,4-hidroxifenilacético (DOPAC) y H_2O_2 (Gómez Chavarín et al. 2017).

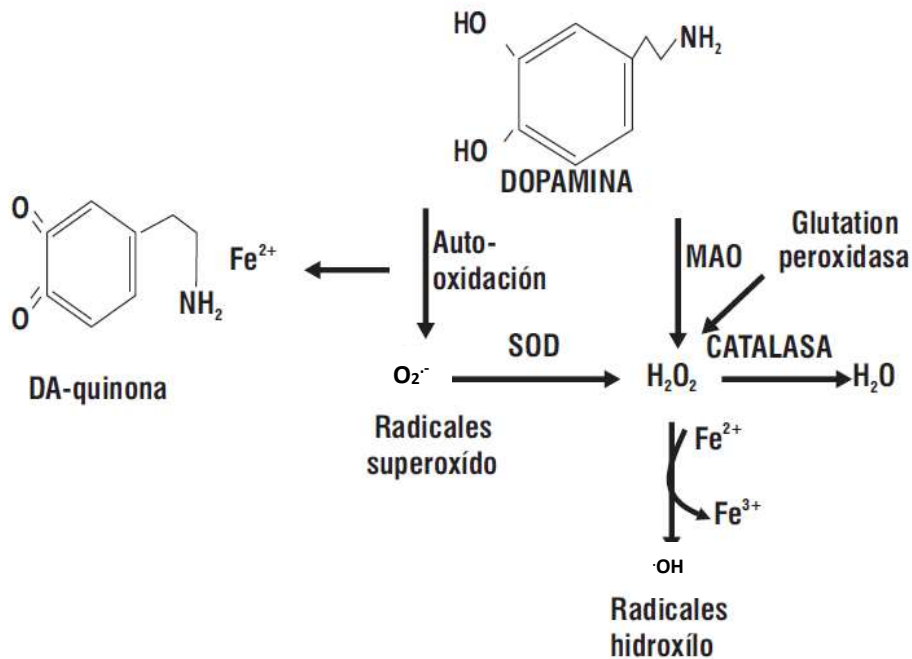


Figura 4: Generación de estrés oxidativo por el metabolismo de la dopamina. SOD: superóxido dismutasa; MAO: monoamino oxidasa; H_2O_2 : peróxido de hidrógeno (Gómez Chavarin et al. 2017)

La captación de la dopamina por las vesículas sinápticas es el principal mecanismo por el cual las neuronas de la sustancia negra se protegen de los efectos dañinos de su oxidación (Gómez Chavarin et al. 2017). El 50% de la α -sinucleína se encuentra asociada a la membrana presináptica y el resto se une a la membrana fosfolipídica de las vesículas donde modifica su estructura secundaria en α -hélice (Gómez Chavarin et al. 2017).

En algunas formas familiares de la EP se han descrito mutaciones en la α -sinucleína que favorecen la acumulación de la dopamina en el citoplasma y terminales nigroestriales, sometiendo a las células de la sustancia negra a un elevado estado de estrés oxidativo marcado por un conjunto de alteraciones como el aumento de productos de la oxidación de lípidos, proteínas, y DNA, la disminución de glutatión y la actividad de superóxido dismutasa aumentada (Gómez Chavarin et al. 2017).

4.3 CUERPOS DE LEWY Y LA VÍA PROTEOSÓMICA DE LA UBIQUITINA

Los cuerpos de Lewy, presentes en numerosas enfermedades neurodegenerativas, son inclusiones eosinofílicas formados principalmente por filamentos de α -sinucleína, además de proteínas como la ubiquitina, subunidades del proteosoma, proteínas de choque térmico y

neurofilamentos (Kalia y Lang 2015; Gómez Chavarin et al. 2017). Se encuentran entre las células de la sustancia negra y aparecen en fases tempranas de la EP. También se encuentran en la médula espinal y en el sistema nervioso periférico: nervio vago, ganglios simpáticos, plexo cardiaco, sistema nervioso entérico, nervios cutáneos y nervio ciático (Kalia y Lang 2015).

En condiciones normales la α -sinucleína no está plegada, pero al aumentar su concentración se favorece la formación de oligómeros en forma de placas β , llamadas protofibrillas, que al sedimentar forman fibras amiloides dentro de los cuerpos de Lewy (Gómez Chavarin et al. 2017).

En todas las formas de la enfermedad de Parkinson la muerte de las neuronas dopaminérgicas es el mecanismo clave en el que convergen el estrés oxidativo inducido por la dopamina, así como la desorganización del proceso de plegado y eliminación de la proteína α -sinucleína (Gómez Chavarin et al. 2017).

Tres genes se han asociado con la EP y están implicados en la formación de los cuerpos de Lewy: PARK1, PARK2 y PARK5 (Gómez Chavarin et al. 2017). El gen PARK1 codifica la síntesis de α -sinucleína y su mutación predispone a la formación de protofibrillas que generan citotoxicidad. Adicionalmente los filamentos de α -sinucleína alteran la integridad de la membrana de las vesículas sinápticas mediante la formación de poros aumentando así la salida de la dopamina de las vesículas (Gómez Chavarin et al. 2017). Los genes PARK2 y PARK5 codifican la síntesis de las proteínas parkina e hidrolasa C-terminal de ubiquitina L1 (UCHL1), respectivamente, y están involucradas en la vía de ubiquitinación proteosómica (Gómez Chavarin et al. 2017; Kouli 2018). Esta vía se encarga de degradar aquellas proteínas mal plegadas o dañadas por la acción de los radicales libres. La mutación de estos genes disminuye la actividad del proteosoma afectando a la degradación de proteínas, con una inadecuada eliminación de protofibrillas disfuncionales de α -sinucleína, que aumenta su concentración y rompe la homeostasis de la dopamina, induciendo neurotoxicidad por el incremento del estrés oxidativo en las células de la sustancia nigra (Gómez Chavarin et al. 2017)

4.4 DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

La disfunción mitocondrial se considera un elemento clave en la patogénesis de la EP y consiste en la deficiencia del complejo mitocondrial I (Kouli 2018). Los genes involucrados en la fisiopatología de la EP juegan un papel importante en la homeostasis mitocondrial. Un ejemplo son PINK1 y parkin, PARK2 y PARK6 respectivamente, ya que ambos son importantes componentes en la degradación y reciclaje selectivo que se lleva a cabo en la mitofagia (Kouli 2018). Finalmente la proteína α -sinucleína interactúa con la membrana mitocondrial y se

acumula dentro de la organelas, resultando en un complejo mitocondrial I dañado que tiene como consecuencia la disfunción mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo (Kouli 2018).

4.5 NEUROINFLAMACIÓN

Los mecanismos neuroinflamatorios que podemos encontrar en la fisiopatología de la EP comprenden la activación de la microglía, que lleva a la producción de mediadores inflamatorios: NF- κ B, interleukinas 1 y 6, IL-1B, ciclooxigenasa 2, factor tumoral de necrosis alfa, interferón gamma, activación de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS), astrocitosis reactiva, infiltración linfocitaria y alteraciones morfológicas de las células gliales (Mack et al. 2016). Los astrocitos y la microglía se encargan de la eliminación de restos extracelulares, favoreciendo la supervivencia neuronal, sin embargo también liberan una serie de ERO y nitrógeno y de citoquinas proinflamatorias (Kalia y Lang 2015).

5. MELATONINA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

La primera evidencia de que existía una clara relación entre los niveles de melatonina y la enfermedad de Parkinson se objetivó con el descubrimiento de concentraciones plasmáticas disminuidas de melatonina en los pacientes afectados de EP (Mahmood et al. 2016). Posteriormente y como consecuencia de las propiedades antioxidantes de la melatonina, la indolamina fue testada en diferentes modelos de enfermedad de Parkinson, tanto *in vivo* como *in vitro* (Mahmood et al. 2016). Un estudio de casos-controles realizado por Breen y colaboradores (2016) que recogieron a 12 pacientes emparejados con 12 controles demostraron que los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían niveles de melatonina en sangre reducidos y lo asociaron a la reducción del volumen hipotalámico, especialmente del NSQ del hipotálamo anterior que se encarga de la correcta función de la glándula pineal (Beriwal et al. 2019).

5.1 CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL

La mitocondria posee una cadena transportadora de electrones enlazada con un sistema de fosforilación oxidativa (FOX) que permite a la célula obtener hasta el 95% del ATP requerido. Además, capta Ca^{2+} cuando éste se eleva en el citosol por encima de un valor crítico. Sin embargo, si entra Ca^{2+} en exceso, puede causar un aumento de radicales libres, la apertura del poro de transición mitocondrial (PTM) y apoptosis (Acuña-Castroviejo et al. 2009). La CTE comprende una serie de reacciones de óxido-reducción a través de los complejos I, II, III y IV, cuya finalidad es la reducción del oxígeno a agua, mediante cuatro electrones, en el complejo IV. Como la eficiencia mitocondrial no es del 100%, el oxígeno puede reducirse parcialmente por uno, dos o tres electrones que se escapan de la cadena transportadora de electrones, lo que produce $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 y $\cdot\text{OH}$, siendo este último el más tóxico (Acuña-Castroviejo et al. 2009).

Recientemente, se ha descrito que el NO^{\cdot} es un regulador de la respiración mitocondrial. Concentraciones de NO^{\cdot} altas inhiben los complejos I, III y IV, lo que reduce el transporte de electrones y favorece el escape de éstos y la producción de $\text{O}_2^{\cdot-}$. Su producción parece depender, sobre todo, de una óxido nítrico sintasa mitocondrial (mtNOS), representada por dos isoformas: una, constitutiva y proveniente de la nNOS (c-mtNOS), y la otra, inducible y proveniente de la iNOS (i-mtNOS) (Acuña-Castroviejo et al. 2009).

La melatonina depura $\cdot\text{OH}$ dando lugar a la 3-OH melatonina cíclica, que puede emplearse como marcador de estrés oxidativo. El mecanismo de acción de la melatonina incluye su capacidad para donar un electrón, debido a su alto potencial redox, así como por su capacidad de donar

un átomo de hidrógeno al grupo NH del anillo pirrólico, lo que genera un radical de melatonina que reacciona con el $O_2^{\bullet-}$ para producir AFMK y, tras su deformilación, AMK. Los metabolitos, AFMK y AMK, son, a su vez, antioxidantes, y constituyen, junto con la melatonina, la denominada cascada antioxidante (Acuña-Castroviejo et al. 2009).

En la EP se produce una disminución de la actividad del complejo I en la sustancia negra que tiene como consecuencia la reducción en la producción de ATP y la disfunción del proceso respiratorio mitocondrial, con un aumento del estrés oxidativo y de los productos secundarios de la lipoperoxidación como el malondialdehído (MDA) y los 4-OH-alquenes (4-HDA), los productos metabólicos del óxido nítrico y la activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que desencadena por varias vías el proceso de inflamación (Ortiz et al. 2019).

Para simular los déficits funcionales de la pérdida de dopamina se inyectó 1-metil-4- fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) o 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en la vía nigroestriatal de ratones. Dado su potencial para causar la enfermedad en humanos, el MPTP es la neurotoxina de preferencia para inducir el parkinsonismo en modelos animales (Cardinali 2019).

El MPTP se metaboliza en la glía por la enzima MAO-B a 1-metil 4-fenilpiridino (MPP⁺), el metabolito activo de la neurotoxina, que entra en la neurona dopaminérgica por el transportador de dopamina, lo que hace que ésta se autooxide en el espacio sináptico, generando $\cdot OH$ y produciendo peroxidación de los lípidos de la membrana neuronal y pasa a la mitocondria. Es aquí donde el MPP⁺ inhibe de forma selectiva el complejo mitocondrial I (Acuña-Castroviejo et al. 2009). En 2002, Antolín et al, desarrollaron un modelo experimental en el que se administró una dosis baja de MPTP (15mg/kg) durante 35 días a ratones para inducir la muerte de células de la sustancia negra. Los investigadores observaron que administrando 500 microgramos/kg de melatonina se prevenía la muerte neuronal y el daño causado por el tratamiento de MPTP (Antolín et al. 2002; Mahmood et al. 2016).

Por otro lado, en la enfermedad de Parkinson existe un cambio en la estructura de la cardiolipina, un fosfolípido que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias, necesario para diferentes procesos bioenergéticos y para el correcto transporte de las proteínas. La melatonina es capaz de detener la oxidación de la cardiolipina evitando el daño de la membrana mitocondrial (Mahmood et al. 2016).

5.2 CUERPOS DE LEWY

Dada la importancia de las alteraciones de α -sinucleína producidas en la EP algunos autores han centrado su estudio en el efecto de la melatonina sobre la expresión y agregación de α -

sinucleína. Estudios *in vitro* demuestran que la melatonina protege a las células dopaminérgicas (SK-N-SH) de la neurotoxicidad inducida por amfetamina (AMPH) y previene la sobreexpresión tóxica de α -sinucleína que tiene lugar cuando estas células se exponen a la amfetamina (Mack et al. 2016). En este modelo, la amfetamina aumenta la expresión de α -sinucleína a la vez que disminuye la fosforilación de tirosina hidrolasa (TH), necesaria para la activación de la tirosina hidrolasa y para la síntesis de dopamina. Los estudios *in vivo* realizados por Sae-Ung et al. (2012) revelaron que la administración subcutánea de AMPH en ratones aumentó significativamente los niveles de α -sinucleína en el sistema nervioso central, núcleo accumbens, núcleo estriado y la corteza prefrontal. Sin embargo, la administración concomitante de AMPH y melatonina redujo drásticamente la acumulación de α -sinucleína (Mack et al. 2016). La melatonina además bloquea la formación de las protofibrillas de α -sinucleína y desestabiliza aquellas que ya estén formadas (Cardinali 2019).

5.3 NEURONAS DOPAMINÉRGICAS Y SÍNTOMAS MOTORES

En el sistema nervioso central la melatonina además de tener una función inmunoprotectora y antioxidante también tiene otras funciones neuroprotectoras involucrándose en el desarrollo, crecimiento y formación del circuito neuronal (Beriwal et al. 2019). La administración de melatonina previene la reducción de dopamina y ayuda en la preservación de las neuronas dopaminérgicas en procesos neurotóxicos, regulando los niveles de péptidos neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDK) (Beriwal et al. 2019; Gunata et al. 2019).

Algunos estudios han propuesto el posible papel terapéutico de la melatonina en la prevención de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. La mayoría de los estudios que demuestran los beneficios de la melatonina en el déficit motor provocado en modelos animales realizaron un pretratamiento con melatonina, viéndose el efecto neuroprotector de la melatonina al prevenir la muerte de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y evitando así el desarrollo de disfunción motora (Mack et al. 2016).

Gutierrez-Valdez et al. utilizaron un protocolo diferente en el que se administraba a las ratas una inyección unilateral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en el haz del prosencéfalo medial y fueron tratadas con melatonina o L-DOPA cuatro días después. La evaluación de movimientos irregulares y el test de marcha fueron realizados para analizar la disquinesia y la función motora (Gutierrez-Valdez et al. 2012). La melatonina mejoró en las ratas la marcha sin inducir la aparición de movimientos irregulares, como en el caso del tratamiento con L-DOPA. Estos resultados sugieren que aunque la melatonina se pautó cuatro días después de producir la lesión

los efectos beneficiosos se mantuvieron (Gutierrez-Valdez et al. 2012). A pesar de ello parece que estos efectos están relacionados con la neuroprotección de la melatonina en lugar de por acción directa en la transmisión dopaminérgica.

Por otro lado Yildirim et al evaluaron los efectos del pre- y pos-tratamiento con melatonina en animales que sufrieron una lesión unilateral con 6-OHDA en parámetros locomotores, COX y actividad de caspasa 3, prostaglandina 2 (PGE2), niveles de nitrito y apoptosis (Yildirim et al 2014). A pesar de que la melatonina fue capaz de prevenir los parámetros relacionados con la neuroinflamación y la apoptosis, el pre- y pos-tratamiento no fueron capaces de restaurar los déficits motores inducidos (Yildirim et al. 2014).

Sin embargo, Willis y Armstrong examinaron los efectos de la liberación lenta de melatonina por implantes intracerebroventriculares, pinealectomía o exposición constante a luz en la función motora de las ratas sometidas a la administración de 6-OHDA o MPTP. La administración de melatonina deterioró el rendimiento motor, exacerbando los déficits evocados por estas neurotoxinas (Willis y Armstrong 2014; Cardinali 2019).

5.4 TRASTORNOS DEL SUEÑO

Alrededor del 90% de pacientes con EP presentan trastornos del sueño que pueden aparecer incluso años antes de que se desarrollen los síntomas motores. No solo están relacionados con una disfunción del descanso nocturno sino que también existe una mayor incidencia en estos enfermos de deterioro cognitivo, depresión y ansiedad (Mack et al. 2016). Entre estos trastornos cabe destacar la somnolencia diurna, el trastorno de la conducta del sueño REM (RBD) y el insomnio. La somnolencia diurna se puede presentar como un estado persistente de somnolencia o como “ataques de sueño” en los que los pacientes comienza a dormirse de forma repentina (Mack et al. 2016). Su diagnóstico puede ser abordado mediante el cuestionario de Epworth. Este trastorno puede deberse a la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y otras neuronas no dopaminérgicas que modulan el ciclo del sueño. Sin embargo, los tratamientos empleados en la EP como L-DOPA puede tener como efectos secundarios la sedación. La relación que el tratamiento con melatonina pueda tener sobre la somnolencia diurna está poco estudiada, pero se ha visto que en los pacientes con EP y somnolencia diurna hay niveles plasmáticos de melatonina reducidos en comparación con pacientes con EP sin somnolencia diurna (Mack et al. 2016).

EL RBD es una parasomnia que se caracteriza por vocalización anormal, alteración del contenido de los sueños y comportamiento motor anormal (Mack et al. 2016). La administración diaria de 3-12 mg de la melatonina antes de acostarse es efectiva en el tratamiento del trastorno de la

conducta del sueño REM objetivado mediante la realización de una polisomnografía en la que se observó una mejoría de la atonía durante la fase REM en contraste con la persistencia del tono muscular en pacientes tratados con clonacepam (Cardinali 2019).

El insomnio es uno de los trastornos más frecuentes en los pacientes con EP y su aparición puede estar relacionada con los síntomas motores descontrolados, nicturia, depresión y con la disrupción del ciclo circadiano (Fifel y Videnovic 2019). Tan sólo se han realizado dos estudios por Dowling et al. y Medeiros et al. ambos basados en la acción inductora del sueño de la melatonina más que en la acción moduladora del ritmo circadiano. En el primero se administraron dosis de 5-50 mg/día 30 minutos antes de acostarse durante dos semanas. En el segundo estudio se administraron 3 mg de melatonina 1 hora antes de acostarse durante 4 semanas. Se objetivó una mejoría en la calidad del sueño, sin embargo cuando se evaluó con polisomnografía no se observó efecto beneficioso alguno (Dowling et al. 2005; Medeiros et al. 2007).

6. CONCLUSIONES

1. El uso potencial de la melatonina radica en su acción antioxidante que contrarresta el estrés oxidativo producido en el metabolismo de la dopamina y la disfunción mitocondrial en la enfermedad de Parkinson.
2. Existen estudios que apoyan una posible acción protectora de la melatonina frente a la neuroinflamación, aunque no se ha encontrado una mejoría de los síntomas motores. Por ello, se requiere la realización de estudios clínicos que definan el papel de la melatonina en la enfermedad de Parkinson.
3. Los trastornos del sueño con gran impacto sobre la salud mental y la calidad de vida, son paliados con la administración de melatonina.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña-Castroviejo D, Escames G, López LC, Ortiz F, López A, García JA. Evidencias de la utilidad de la melatonina frente al envejecimiento y los procesos neurodegenerativos. *Psicogeriatría*. 2009;1:3–21.
2. Aguilar Rodríguez F. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 7th ed. Madrid: Merck Sharp & Dohme de España; 2012.
3. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res*. 2018;96:1136–49.
4. Amaral F, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62:472-9.
5. Antolín I, Mayo JC, Sainz RM, del Brío Mde L, Herrera F, Martín V, Rodríguez C. Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2002;943:163–73.
6. Benitez Zequeira DE. Vitaminas y oxidorreductasas antioxidantes: defensa antes el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2006;25:1-8.
7. Beriwal N, Namgyal T, Sangay P, Al Quraan AM. Role of immune-pineal axis in neurodegenerative diseases, unraveling novel hybrid dark hormone therapies. *Heliyon*. 2019;5:e01190.
8. Breen DP, Nombela C, Vuono R, Jones PS, Fisher K, Burn DJ, Brooks DJ, Reddy AB, Rowe JB, Barker RA. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016; 31: 1062-6.
9. Cárdenas RN, Pedraza CJ. Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos. *Educ Química*. 2005;12:164–73.
10. Cardinali DP. Melatonin: Clinical perspectives in neurodegeneration. *Front Endocrinol*. 2019;10:480-502.
11. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Álvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: Buffering the Immune System. *Int J Mol Sci*. 2013;14:8638-83.
12. Carillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone JP, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005;27:189-200.
13. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005; 6: 459-66.

14. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48:135-41.
15. Fifel K, Videnovic A. Chronotherapies for Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2019;174:16–27.
16. Gómez-Chavarín M, Roldan-Roldan G, Morales-Espinosa R, Pérez-Soto G, Torner-Aguilar C. Physiopathological mechanisms of Parkinson's disease. *Neurociencias.* 2017;17: 26-34.
17. Gunata M, Parlakpınar H, Acet HA. Melatonin: a review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Rev Neurol.* 2019; 176: 148-65.
18. Gutierrez-Valdez AL, Anaya-Martínez V, Ordoñez- Librado JL, García-Ruiz R, Torres-Esquivel C, Moreno-Rivera M, Sánchez-Betancourt J, Montiel-Flores E, Avila-Costa MR. Effect of chronic L-dopa or melatonin treatments after dopamine deafferentation in rats: dyskinesia, motor performance and cytological analysis. *ISRN Neurology.* 2012; 2012: 1-16.
19. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386:896–912.
20. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* Brisbane: Codon Publications; 2018.
21. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757–72.
22. Mack JM, Schamne MG, Sampaio TB, Pértile RAN, Fernandes PACM, Markus RP, Prediger RD. Melatonergic System in Parkinson's Disease: From Neuroprotection to the Management of Motor and Nonmotor Symptoms. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1-33.
23. Mahmood D, Muhammad BY, Alghani M, Anwar J, el-Lebban N, Haider M. Advancing role of melatonin in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Egypt J Basic Appl Sci.* 2016;3:203–18.
24. Marín DS, Carmona H, Ibarra M, Gámez M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev la Univ Ind Santander Salud.* 2018;50:79–92.
25. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1-32.

26. Mayor Oxilia R. Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *Rev del Inst Med Trop.* 2010;5:23–9.
27. Medeiros CA, Carvalhede de Bruin PF, Lopes LA, Magalhaes MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007; 254: 459–64.
28. Ortiz GG, Morales-Sánchez EW, Pacheco-Moisés FP, Jiménez-Gil FJ, Macías-Islas MA, Mireles-Ramírez MA, González-Usigli H. Efecto de la administración de melatonina sobre la actividad de la ciclooxygenasa-2, la concentración sérica de metabolitos del óxido nítrico, los lipoperóxidos y la actividad de la glutatión peroxidasa en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Gac México.* 2019;153. Sup 2:S72-S81.
29. Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci.* 2014;15:17920–37.
30. Pérez MA, Arancibia SR. Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿Causa o consecuencia? *Arch Neurociencias.* 2007;12:45–54.
31. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding expectations. *Physiology (Bethesda).* 2014;29:325–33.
32. Sae-Ung K, Uéda K, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P. Melatonin reduces the expression of alpha-synuclein in the dopamine containing neuronal regions of amphetaminetreated postnatal rats. *J Pineal Res.* 2012; 52: 128–37.
33. Sánchez-valle V, Méndez-sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad periodontal. *Rev la Asoc Dent Mex.* 2013;70:298–301.
34. Sandeep K. Barodia, Rose B. Creed MSG. Parkin and PINK1 functions in oxidative stress and neurodegeneration. *Brain Res Bull.* 2017;133:51–9.
35. Tresguerres J. Fisiología humana. 3rd ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 881-9.
36. Vallderiola Serra F, Gaig Ventura C. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Neurol Supl.* 2006;2:10–8.
37. Vélazquez PM, Gutiérrez-Ruiz J, Prieto-Gómez B. Fertilidad masculina modulada por melatonina. *Rev Fac Med UNAM.* 2011;54:24–33.
38. Venereo Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cuba Med Mil.* 2002;31:126–33.

39. Willis GL, Armstrong SM. A therapeutic role for melatonin antagonism in experimental models of Parkinson's disease. *Physiol Behav.* 1999; 66:5:785–95.
40. Yildirim FB, Ozsoy O, Tanrioer G, Kaya Y, Ogut E, Gemici B, Dilmac S, Ozkan A, Agar A, Aslan M. Mechanism of the beneficial effect of melatonin in experimental Parkinson's disease. *Neurochem Int.* 2014; 79: 1–11.