



Facultad de medicina

**EFECTOS DE LA MELATONINA
SOBRE EL DAÑO MITOCONDRIAL**

**EFFECTS OF MELATONIN ON MITOCHONDRIAL
DAMAGE**

Autor: César Oseira Sierra

Tutor: Marcos César Reyes González

Trabajo fin de grado (TFG)
2023

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN	4
Melatonina	4
Mecanismos de la melatonina	6
Mecanismos mediados por receptores	6
Efecto antioxidante	6
Efecto antiinflamatorio	7
Efecto anticancerígeno	8
Mitocondria	9
Procesos mitocondriales	9
Sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS)	9
Apoptosis	10
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	12
Estrategia de búsqueda	12
Criterios de inclusión	13
RESULTADOS	13
Resultados obtenidos	13
DISCUSIÓN	16
Actividad mitocondrial	16
Efecto protector de la melatonina ante disfunciones mitocondriales	18
Melatonina y permeabilidad de la membrana mitocondrial	19
Aplicaciones de melatonina en alteraciones mitocondriales	20
Envejecimiento	20
Parkinson	21
Cáncer	23
Reproducción	23
Daño muscular	25
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

El presente trabajo de fin de grado se enfoca en la relación entre la melatonina y el daño mitocondrial. La melatonina es una hormona que se produce principalmente en la glándula pineal y tiene una amplia variedad de funciones fisiológicas, entre ellas la regulación del ciclo sueño-vigilia. Además, se ha demostrado que la melatonina tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios, lo que sugiere que podría proteger contra el daño celular.

Las mitocondrias son orgánulos celulares que tienen un papel fundamental en la creación de energía celular. Sin embargo, cuando las mitocondrias se dañan, pueden provocar alteraciones en la producción de energía y en la generación de especies reactivas de oxígeno, lo que a su vez puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades.

En este trabajo, se analizan diversos estudios que han explorado la relación entre la melatonina y el daño mitocondrial en diferentes contextos, como enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades metabólicas. Los resultados sugieren que la melatonina puede proteger contra el daño mitocondrial en estos contextos, posiblemente a través de sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

ABSTRACT

This final degree project focuses on the relationship between melatonin and mitochondrial damage. Melatonin is a hormone that is produced primarily in the pineal gland and has a wide variety of physiological functions, including regulation of the sleep-wake cycle. Additionally, melatonin has been shown to have antioxidant and anti-inflammatory effects, suggesting that it might protect against cell damage.

Mitochondria are cellular organelles that have a fundamental role in the production of cellular energy. However, when mitochondria are damaged, disturbances in energy production and reactive oxygen species generation can occur, which in turn can contribute to the development of various diseases.

Various studies that have explored the relationship between melatonin and mitochondrial damage in different contexts, such as neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, and metabolic diseases, are analyzed. The results suggest that melatonin may protect against mitochondrial damage in these contexts, possibly through its antioxidant and anti-inflammatory effects.

PALABRAS CLAVE

- Melatonina, mitocondria, disfunción mitocondrial, daño mitocondrial.
- Melatonin, mitochondria, mitochondrial dysfunction, mitochondrial damage

INTRODUCCIÓN

Melatonina

La melatonina o *N*-acetil-5 metoxi-triptamina es la principal hormona secretada por la glándula pineal, fue descubierta y aislada de una glándula pineal bovina por primera vez en 1958 por Aaron Lerner. Es sintetizada por los pinealocitos a partir del aminoácido triptófano, que se hidroxila (por la triptófano-5-hidroxilasa) en 5-hidroxitriptófano, luego se descarboxila (por la 5-hidroxitriptófano descarboxilasa) en serotonina. En la glándula pineal se encuentran principalmente dos enzimas que transforman la serotonina en melatonina: la serotonina se acetila primero para formar *N*-acetilserotonina mediante la arilalquilamina-*N*-acetiltransferasa (AA-NAT, siendo la principal enzima limitadora del flujo de producción de melatonina), y luego la *N*-acetilserotonina es metilada por la acetilserotonina-*O*-metiltransferasa (ASMT, también llamada hidroxiindol-*O*-metiltransferasa o HIOMT) para formar melatonina [figura 1]. Las actividades de AA-NAT y las de ASMT están controladas por proyecciones noradrenérgicas y neuropeptidérgicas a la glándula pineal. La norepinefrina, también llamada noradrenalina, activa la adenilato ciclase, que a su vez promueve las enzimas de biosíntesis de melatonina, especialmente AA-NAT. Una vez sintetizada, la melatonina se libera rápidamente en la circulación sistémica para llegar a los tejidos diana centrales y periféricos¹⁻³.

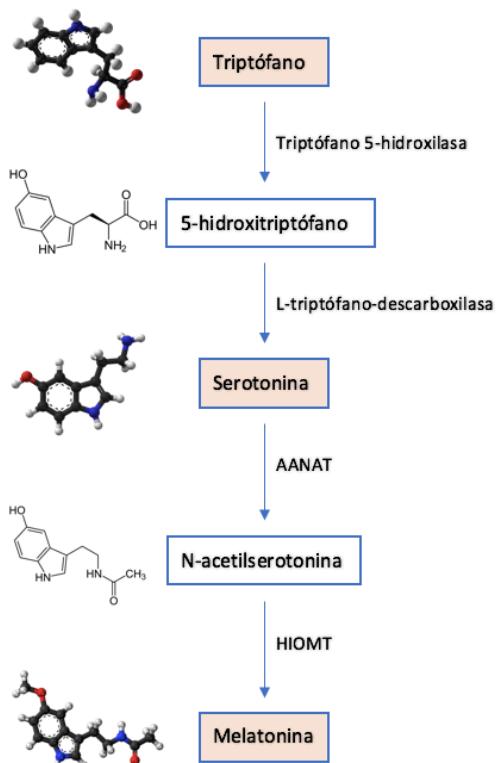


Figura 1: Ruta de biosíntesis de la melatonina. AANAT, arilalquilamina-*N*-acetiltransferasa; HIOMT, hidroxiindol-*O*-metiltransferasa. Modificado de Colunga Biancatelli (2020)³.

La melatonina es producida por la glándula pineal, siendo la principal fuente de melatonina circulante en sangre, aunque también puede ser sintetizada en otros sitios. Tanto en la glándula pineal como en el tejido ocular, la síntesis y liberación de melatonina mantienen un ritmo circadiano, orquestados por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La secreción de melatonina alcanza su punto máximo en medio de la noche y va disminuyendo progresivamente hasta el día siguiente.

La mayoría de las enzimas responsables del metabolismo de la melatonina tienen una característica común: son hemoproteínas que contienen hierro similar al citocromo c. El citocromo P450 es la principal enzima para el metabolismo de la melatonina en animales. Se localiza principalmente en el hígado, pero también está presente en otros tejidos. El producto principal del citocromo P450 es 6-hidroximelatonina y su producto secundario es N(1)-acetil- N(2)-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK). En el cerebro, la principal enzima para el metabolismo de la melatonina es la indolamina 2,3-dioxigenasa, siendo su producto AFMK. La mieloperoxidasa y peroxidasa de eosinófilos son responsables del metabolismo de la melatonina principalmente en los sitios de inflamación. En las mitocondrias, la melatonina se descompone mediante un proceso pseudoenzimático. Actuando el citocromo c como una enzima para degradar la melatonina a AFMK. Curiosamente, la melatonina también se puede metabolizar mediante un proceso no enzimático a través de la interacción de la melatonina con especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. Es difícil determinar qué proceso metabólico es dominante en condiciones normales. Sin embargo, durante el estrés oxidativo severo, se supone que la mayoría de la melatonina sería metabolizada por interacciones de especies reactivas de oxígeno ya que los factores de estrés oxidativo reducen significativamente los niveles de melatonina total en el organismo⁴ [Figura 2].

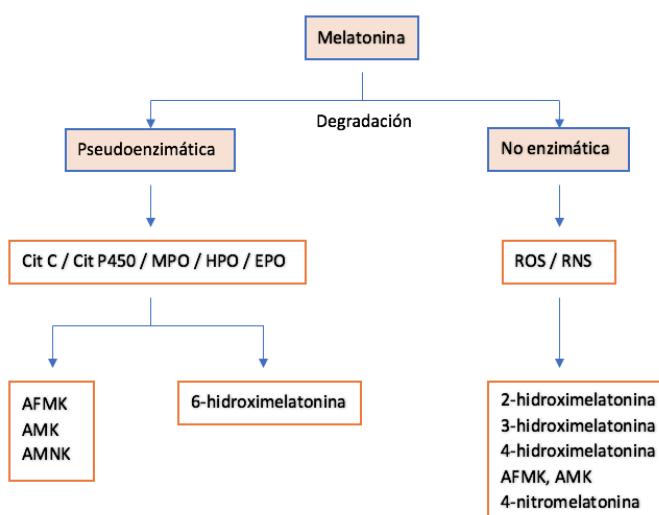


Figura 2: metabolismo de la melatonina. Cyt C, citocromo c; Cyt P450, citocromo P450; MPO, mieloperoxidasa; HPO, peroxidasa de rábano picante; EPO, peroxidasa de eosinófilos; ROS, especies reactivas de oxígeno; RNS, especies nitrogenadas reactivas; AFMK, N(1)-acetil-N(2)-formil-5-metoxiquinuramina; AMK, N(1)-acetil-5-metoxiquinuramina; AMNK, N-acetil-5-metoxi-3-nitromelatonina.

Mecanismos de la melatonina

Mecanismos mediados por receptores

La melatonina actúa a través de diferentes vías moleculares siendo la más importante la activación de dos tipos de receptores específicos de membrana: sitios ML1 de alta afinidad y ML2 de baja afinidad. Los receptores ML1 (MT1 y MT2 los más importantes) están acoplados a proteína G, su activación inhibe la adenilato ciclase en las células diana, produciendo efectos fisiológicos específicos en el organismo, como el efecto antioxidante o antiinflamatorio. La activación de los receptores ML2 (actualmente denominados MT3) conduce a la hidrólisis de los fosfoinosítidos, permitiendo la transducción de la señal en la célula, y estos receptores MT3 están presentes en varias áreas del cerebro^{3,5}.

La melatonina ejerce muchas de sus acciones a través de los receptores de membrana, a saber, los receptores MT 1 y MT 2 que se expresan tanto individualmente como juntos en varios tejidos del cuerpo. Un tercer sitio de unión a la melatonina que se aisló y purificó de riñón de hámster se caracterizó como quinona reductasa tipo 2. Esta enzima pertenece a un grupo de reductasas que participan en la protección frente al estrés oxidativo al impedir las reacciones de transferencia de electrones de las quinonas. La melatonina también es un ligando de los receptores nucleares huérfanos de retinoides, estos receptores actúan como factores de transcripción interaccionando con elementos de respuesta en el DNA de sus genes diana, o a través de la regulación de la actividad de otras vías de transducción de señales. Sus efectos transcripcionales están mediados por el reclutamiento de coactivadores y co-represores⁴.

Efecto antioxidante

La melatonina tiene efectos antioxidantes ejercidos a través de mecanismos directos e indirectos que hacen de esta molécula multitarea inigualable un protector endógeno contra los radicales libres derivados del oxígeno y el nitrógeno altamente tóxicos. Los principales mecanismos de acción atribuidos a la melatonina son la eliminación de radicales libres, la estimulación de enzimas antioxidantes endógenas y la mejora de la eficacia de otros antioxidantes. La particularidad de la melatonina es que, junto con sus metabolitos, que actúan como antioxidantes en sí mismos, crea una cascada de antioxidantes que genera productos de eliminación de radicales, lo que limita el daño oxidativo. Por lo tanto, la propiedad extintora de radicales de la melatonina contra el radical hidroxilo (OH-) es superior a la del glutatión, mientras que su acción contra el radical peroxilo (ROO-) implica la transferencia de un solo electrón, la transferencia de átomos de hidrógeno o la formación de aductos de radicales. Además

de reducir la cantidad de radicales libres, la melatonina también puede interactuar con oxidantes no radicales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el oxígeno molecular (O_2) y el peroxinitrito ($ONOO^-$)^{3,6}.

Junto con sus propiedades de eliminación de radicales libres, la melatonina protege a las mitocondrias contra el estrés oxidativo al influir en el potencial de la membrana mitocondrial, lo que facilita los procesos antioxidantes de transferencia de electrones dentro de la célula. La melatonina funciona a través de procesos antioxidantes tanto independientes como dependientes del receptor. A través de sus acciones mediadas por receptores, la melatonina inhibe las enzimas prooxidativas como la xantina oxidasa o aumenta la actividad de la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la catalasa^{5,7}.

La familia de las sirtuinas en células de mamífero está constituida por siete miembros (SIRT1–7), y se conocen colectivamente como *the cellular acylome*. Cada una tiene un dominio de unión a NAD⁺ bien conservado. Las sirtuinas poseen una variedad de actividades y funciones enzimáticas y se distribuyen diferencialmente a nivel subcelular. Una función importante es actuar como sensores de disponibilidad de energía y, durante cada reacción, consumen moléculas de NAD⁺. De las siete sirtuinas, tres (SIRT3, SIRT4 y SIRT5) se encuentran, aunque no exclusivamente, en las mitocondrias, lo que demuestra su posible participación en la regulación del metabolismo y, especialmente, de los cambios respiratorios y la fosforilación oxidativa. Se ha acumulado evidencia que muestra que la melatonina, que existe en las mitocondrias junto con SIRT3, influye en la desacetilación de esta sirtuina. Dado que se sabe que SIRT3 modula el estado redox de las mitocondrias, al igual que la melatonina, se cree que estas acciones pueden estar interrelacionadas³.

Efecto antiinflamatorio

Se ha demostrado que la melatonina tiene un efecto antiinflamatorio a través de múltiples mecanismos. Reduce el daño macromolecular en todos los órganos al eliminar los radicales libres. También se informa que la melatonina activa las defensas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. A nivel genético, la melatonina evita la translocación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) al núcleo para unirse al ADN, lo que evita la regulación positiva de la transcripción y traducción de citoquinas inflamatorias, incluida la interleucina (IL)-1, IL-6, y factor de necrosis tumoral. Estos efectos antiinflamatorios pueden estar mediados por la modulación de la cascada inflamatoria del receptor tipo toll (TLR), la reducción del estrés oxidativo, la inhibición de NF- κ B o la prevención de la apoptosis³.

El óxido nítrico (NO) es la molécula clave para la inflamación. Su reacción con el superóxido conduce a la formación de peroxinitrito, que desencadena la nitración de los residuos de tirosina en las proteínas celulares y, por lo tanto, aumenta la citotoxicidad. La melatonina inhibe las expresiones del óxido nítrico sintetasa y ciclooxigenasa. También reduce los niveles de varios mediadores como leucotrienos, citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión y reduce la producción de una cantidad excesiva de NO⁷.

Efecto anticancerígeno

La extirpación de la glándula pineal conduce a un aumento del crecimiento tumoral, mientras que tomar melatonina revierte este efecto e inhibe la génesis tumoral inducida por carcinógenos. Es probable que la melatonina reduzca el crecimiento de las células tumorales mediante la inhibición de la mitosis y la regulación de la actividad de los receptores en las células tumorales. Por ejemplo, esta hormona inhibe la actividad y la expresión de los genes del receptor de estrógeno en las células de cáncer de mama. Además, se observa que la melatonina añadida a la quimioterapia y la radioterapia tuvo la influencia de reducir las lesiones impuestas a las células sanguíneas e hizo que el remedio fuera más tolerable⁶.

Muchos estudios han demostrado el efecto antitumoral de melatonina en varios tipos de células tumorales. Los niveles anormales en pacientes con cáncer indican que puede considerarse una sustancia oncoestática fisiológica. Además, se encontró que la melatonina inhibe el desarrollo de tumores cancerosos en las etapas de iniciación, progresión y metástasis².

Se sabe que las mitocondrias de las células cancerosas son estructural y funcionalmente diferentes de las mitocondrias normales. Además, las células tumorales se someten a una extensa reprogramación metabólica, lo que las hace más susceptibles al daño mitocondrial que las células normales. Sobre esta base, los agentes dirigidos a las mitocondrias pueden considerarse agentes dirigidos selectivamente a los tumores. La corrección de la disfunción mitocondrial asociada con el cáncer y la reactivación de los programas de muerte celular con agentes farmacológicos que afectan la permeabilización de la membrana mitocondrial son estrategias atractivas para el tratamiento del cáncer⁸.

Mitocondria

Las mitocondrias son orgánulos unidos a la membrana celular, esenciales para producir energía en forma de Adenosín Trifosfato (ATP), utilizada en diversas reacciones dentro de la célula, porque el enlace fosfato-fosfato es altamente energético. Además, las mitocondrias almacenan calcio para actividades de señalización celular, generan calor y median en el crecimiento y la muerte celular. El número de mitocondrias por célula varía ampliamente según la demanda energética local. Sin embargo, restringir las mitocondrias simplemente como un orgánulo de energía es perder el panorama general. El sistema de fosforilación oxidativa de la mitocondria (OXPHOS) es un medio importante en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, o radicales libres) debido a la alta propensión a la liberación aberrante de electrones libres. Si bien diferentes proteínas antioxidantes dentro de las mitocondrias eliminan y neutralizan estas moléculas, la producción excesiva de ROS puede dañar el ADN mitocondrial (ADNmt)⁹.

El ADNmt es más susceptible al daño que el ADN nuclear, con una tasa de mutagénesis de 10 a 20 veces mayor que el genoma nuclear. Esta mayor tasa de mutación se debe a varios factores; el genoma mitocondrial no contiene intrones ni histonas, está muy cerca de los sitios de producción de ROS y su replicación sigue una división asimétrica. Aparte de las mutaciones del ADNmt asociadas con enfermedades graves, una acumulación de mutaciones del ADNmt se ha asociado con el envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad, como trastornos neurológicos y varios tipos de cáncer. Uno de los principales productores de daño en el ADNmt son las lesiones por daño oxidativo y estas lesiones pueden ser reparadas por vías de reparación del ADN¹⁰.

Procesos mitocondriales

Sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS)

Las deficiencias únicas o aisladas en los componentes del OXPHOS causan trastornos mitocondriales primarios, un grupo heterogéneo de errores congénitos del metabolismo. El OXPHOS está compuesto por cuatro enzimas multiméricas de cadena de transporte de electrones (CTE), complejos I-IV, más dos transportadores de electrones móviles, coenzima Q (CoQ) y citocromo c, son responsables de tomar equivalentes reductores de NADH y FADH₂, generados en las vías catabólicas de los nutrientes o compuestos de almacenamiento (por ejemplo, azúcares y grasas), y transferirlos a O₂, que así se reduce y forma moléculas de agua. En conjunto, este proceso se llama respiración celular⁴.

La energía liberada por la transferencia de electrones entre los diferentes centros redox se aprovecha para bombear protones a través de la membrana mitocondrial interna impermeable. Dicha transferencia está mediada por tres complejos de CTE, complejo I, complejo III y complejo IV o citocromo c oxidasa, mientras que ninguna actividad de bombeo de protones está asociada con la función redox del complejo II [Figura 3]¹⁰. Los electrones son suministrados en gran parte a la cadena por NADH y los electrones posteriormente fluyen a lo largo de la cadena hasta que reaccionan con el aceptor de electrones final, el oxígeno, en el complejo IV o citocromo c oxidasa. El flujo de electrones provoca el bombeo de protones (H^+ iones) desde la matriz mitocondrial hasta el espacio intermembrana. La energía electroquímica almacenada por el bombeo de protones es utilizada por el complejo V o ATP sintasa mitocondrial para fosforilar el ADP en ATP. Este luego es conducido al citoplasma por la familia de transportadores de nucleótidos de adenina mitocondrial para proporcionar energía química para prácticamente todos los procesos celulares bioquímicos necesarios¹¹.

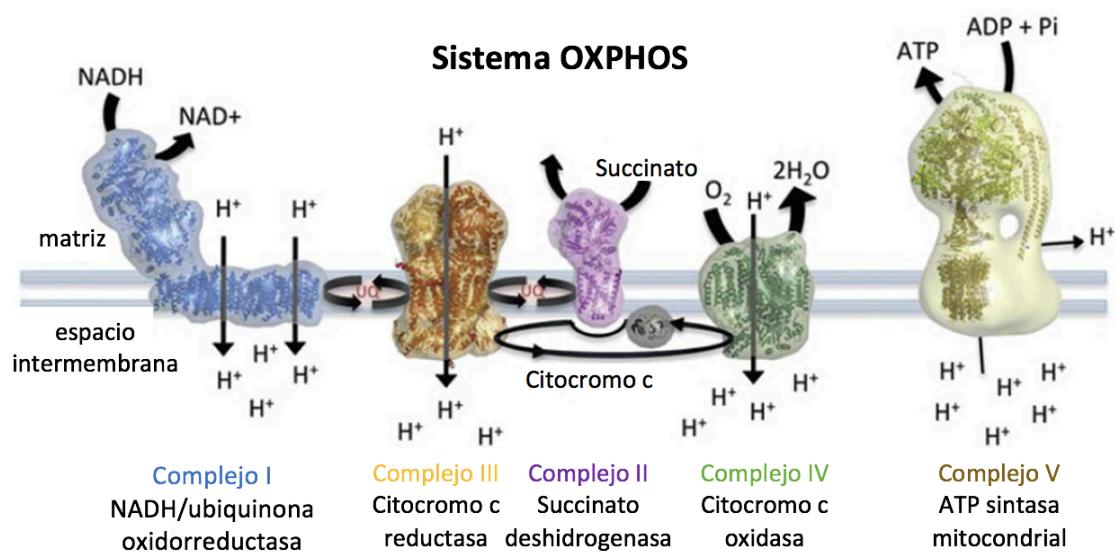


Figura 3: Sistema OXPHOS acoplado a la síntesis de ATP. Representación de los componentes y elementos de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, así como en flujo de protones y la síntesis de ATP por la ATP sintasa. ADP = difosfato de adenosina; ATP = trifosfato de adenosina; NADH = dinucleótido de nicotinamida y adenina. Modificado de Supinski (2019)¹⁰.

Apoptosis

La dinámica mitocondrial y la mitofagia contribuyen a la adaptación al estrés que a menudo precede a la muerte celular. A pesar de esto las mitocondrias son importantes para los mecanismos que activan las vías de la apoptosis, la muerte celular programada. Hay dos tipos principales de vías apoptóticas: la vía extrínseca iniciada por

estímulos externos y la vía intrínseca (o mitocondrial) iniciada en respuesta a estímulos internos. Ambos tipos de apoptosis implican la acción de las caspasas. Estas constituyen una familia de cisteína proteasas importantes que son más conocidas por escindir cientos de proteínas diferentes durante la apoptosis. Dado que las propias caspasas se escinden durante la apoptosis, ambas vías apoptóticas se consideran irreversibles.

La apoptosis extrínseca es activada por el receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), el antígeno de superficie independiente de la apoptosis FAS, el receptor de muerte (DR) 4 o DR5 del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), que se une a su ligando respectivo, lo que conduce al reclutamiento de una molécula adaptadora y la activación de la caspasa 8. Luego, la caspasa 8 activada escinde y activa las caspasas 7 y 3 en el citoplasma, que se dirigen a cientos de componentes celulares, lo que conduce rápidamente a la muerte celular apoptótica. Hasta la fecha, la apoptosis extrínseca no se ha relacionado con las mitocondrias⁹.

La apoptosis intrínseca o la vía mitocondrial de la apoptosis se inicia por diversas alteraciones intracelulares (como estrés oxidativo, daño en el ADN, desequilibrio en la regulación del calcio y estrés del retículo endoplásmico). En la vía mitocondrial, la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP) contribuye a la liberación de proteínas solubles, como las que se encuentran en el espacio intermembrana mitocondrial. Además de las proteínas antes mencionadas, el citocromo c, un componente fundamental de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, interactúa con el factor activador de la peptidasa apoptótica 1 (APAF1), formando un complejo llamado apoptosoma. Luego, el apoptosoma se une y activa la caspasa 9, que a su vez escinde e inicia las caspasas ejecutoras 3 y 7. Simultáneamente, MOMP conduce a la liberación de SMAC y OMI (proteínas apoptóticas), que bloquean el inhibidor de caspasa XIAP, lo que facilita la apoptosis¹⁰.

Las mitocondrias también pueden inducir la apoptosis a través de la vía independiente de la caspasa mediante la liberación de factores de muerte en el citosol. Una de las vías de muerte celular mejor estudiadas de las proteínas independientes de caspasa es la liberación del factor inductor de la apoptosis. En el accidente cerebrovascular isquémico, la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa conduce a la liberación del factor inductor de apoptosis en el citosol mediante proteólisis a través de calpaínas dependientes de calcio y catepsinas independientes de calcio. En el citosol, interactúan con la ciclofilina A y su translocación al núcleo conduce a la degradación del ADN y la muerte celular¹².

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Realizar una revisión de artículos que contengan la información más relevante y actualizada acerca de los efectos de la melatonina sobre el daño mitocondrial.

Objetivos secundarios:

- Identificar y describir los mecanismos que generan daño mitocondrial.
- Establecer los mecanismos de acción de la melatonina que están involucrados en la prevención y reducción del daño mitocondrial.
- Conocer las diferentes aplicaciones que podría tener la melatonina como protector ante el daño mitocondrial.
- Identificar el posible uso terapéutico de la melatonina en patologías relacionadas con el daño mitocondrial.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

La investigación se basó en la búsqueda de artículos científicos actualizados sobre la melatonina y el daño mitocondrial, incluyendo funciones y procesos fisiológicos en la base de datos de PubMed. Búsqueda realizada entre noviembre de 2022 y febrero de 2023.

Las palabras clave utilizadas en este estudio han sido "mitochondrial dysfunction" y "melatonin". Por ser las más idóneas en relación al tema y los objetivos del trabajo, dichas palabras aparecen en el título de los artículos, en el abstract o en las palabras claves. Para poder relacionar ambos conceptos se usaron operadores booleanos, concretamente se utilizó AND, que permite obtener los artículos que contengan ambos conceptos a la vez.

Una vez realizada la búsqueda necesaria se revisaron los títulos y abstract de los trabajos, exceptuando aquellos artículos que no contenían abstract. Al no incluir dicho contenido se procedió una revisión del texto completo.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron los siguientes:

- Contenían en el título, en el abstract y/o en el texto las palabras claves o que tratase sobre la melatonina y el daño mitocondrial.
- Investigaciones teóricas y experimentales.
- Artículos publicados en inglés o español.
- Trabajos que incluyan el texto completo.
- Artículos publicados a partir de 2010.
- Investigaciones clínicas, revisiones científicas, ensayos clínicos publicados en revistas científicas y tesis doctorales sobre la melatonina o el daño mitocondrial.

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando las palabras clave “mitochondrial dysfunction” y “melatonin”. Aplicando los criterios de inclusión se obtuvieron 117 artículos. Tras una primera lectura se dividieron los artículos en teóricos o experimentales, obteniéndose 42 artículos teóricos y 75 experimentales. Aplicando el criterio de que los artículos debían hablar específicamente de la relación de la melatonina y el daño mitocondrial, de los 42 artículos teóricos se seleccionaron 12 para la elaboración de este trabajo [tabla 1], y de los 75 artículos experimentales se seleccionaron 9 [tabla 2]. En total 21 artículos serán analizados y estudiados para realizar la revisión [Figura 4].

Resultados obtenidos

117 artículos cumplieron los criterios de inclusión descritos en el apartado de metodología. Estos se dividieron en experimentales o teóricos. Fueron leídos y analizados para obtener finalmente 21 artículos en total, utilizados en este TFG.

De los 42 artículos teóricos, se descartaron 30 debido a que algunos no trataban la relación de la melatonina y el daño mitocondrial, sino que se centraban en los beneficios de la melatonina en el organismo de forma general y mínimamente en las mitocondrias. Otros trataban sobre las mitocondrias, pero la melatonina era nombrada escasamente y no explicaban los mecanismos que relacionan la melatonina y el daño mitocondrial. También se descartaron artículos debido a que su información no era relevante para este trabajo o ya existían otros más recientes con la misma información, pero más actualizada.

De los 75 artículos experimentales, se descartaron 66 debido a dos razones principalmente. La primera es que la melatonina ha sido empleada en múltiples estudios sobre gran variedad de patologías, y en este trabajo es imposible abarcar todas las enfermedades estudiadas con melatonina, así que se decidió elegir los 5 temas sobre los que más artículos hay publicados: Parkinson, reproducción, cáncer, distrofia muscular y envejecimiento. La segunda razón para descartar artículos fue que muchos que trataban sobre el mismo tema obtenían resultados similares, así que se seleccionó a los más relevantes y actualizados para el trabajo.

Título del artículo	Tema del artículo
<i>Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly?</i>	Envejecimiento y COVID-19
<i>Mitochondria and Critical Illness</i>	Enfermedades críticas
<i>Melatonin and human mitochondrial diseases</i>	Enfermedades mitocondriales
<i>Mitochondrial Dysfunction Pathway Networks and Mitochondrial Dynamics in the Pathogenesis of Pituitary Adenomas</i>	Adenomas hipofisarios
<i>Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders</i>	Disfunción mitocondrial
<i>Melatonin to Rescue the Aged Heart: Antiarrhythmic and Antioxidant Benefits</i>	Corazón envejecido
<i>Melatonin and Ischemic Stroke: Mechanistic Roles and Action</i>	Accidente cerebrovascular isquémico
<i>Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases</i>	Enfermedades neurodegenerativas
<i>Melatonin as a Potential Multitherapeutic Agent</i>	Aplicaciones melatonina
<i>Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale</i>	Sepsis
<i>Metabolic Anti-Cancer Effects of Melatonin: Clinically Relevant Prospects</i>	Efectos cancerígenos
<i>The role of mitochondria in brain aging and the effects of melatonin</i>	Envejecimiento

Tabla 1: Se incluye los artículos teóricos seleccionados. En la primera columna se muestra el título original y en la segunda se refleja el tema específico de cada artículo.

Título del artículo	Tema del artículo
<i>Effect of Melatonin Administration on Mitochondrial Activity and Oxidative Stress Markers in Patients with Parkinson's Disease</i>	Parkinson
<i>Ameliorative Effect of Melatonin Against Reproductive Toxicity of Tramadol in Rats via the Regulation of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis-related Gene Expression Signaling Pathway</i>	Reproducción
<i>Melatonin inhibits glycolysis in hepatocellular carcinoma cells by downregulating mitochondrial respiration and mTORC1 activity</i>	Cáncer Hepatocelular
<i>Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin</i>	Fibromialgia
<i>Melatonin protects against neurobehavioral and mitochondrial deficits in a chronic mouse model of Parkinson's disease</i>	Parkinson
<i>Effects of Melatonin Supplementation during Pregnancy on Reproductive Performance, Maternal-Placental-Fetal Redox Status, and Placental Mitochondrial Function in a Sow Model</i>	Reproducción
<i>Muscle strength deficiency and mitochondrial dysfunction in a muscular dystrophy model of <i>Caenorhabditis elegans</i> and its functional response to drugs</i>	Distrofia muscular
<i>Melatonin sensitises shikonin-induced cancer cell death mediated by oxidative stress via inhibition of the SIRT3/SOD2-AKT pathway</i>	Células cancerígenas
<i>Melatonin protects against chronic stress-induced oxidative meiotic defects in mice MII oocytes by regulating SIRT1</i>	Reproducción

Tabla 2: Artículos experimentales seleccionados. En la primera columna se muestra el título original y en la segunda se refleja el tema específico de cada artículo.

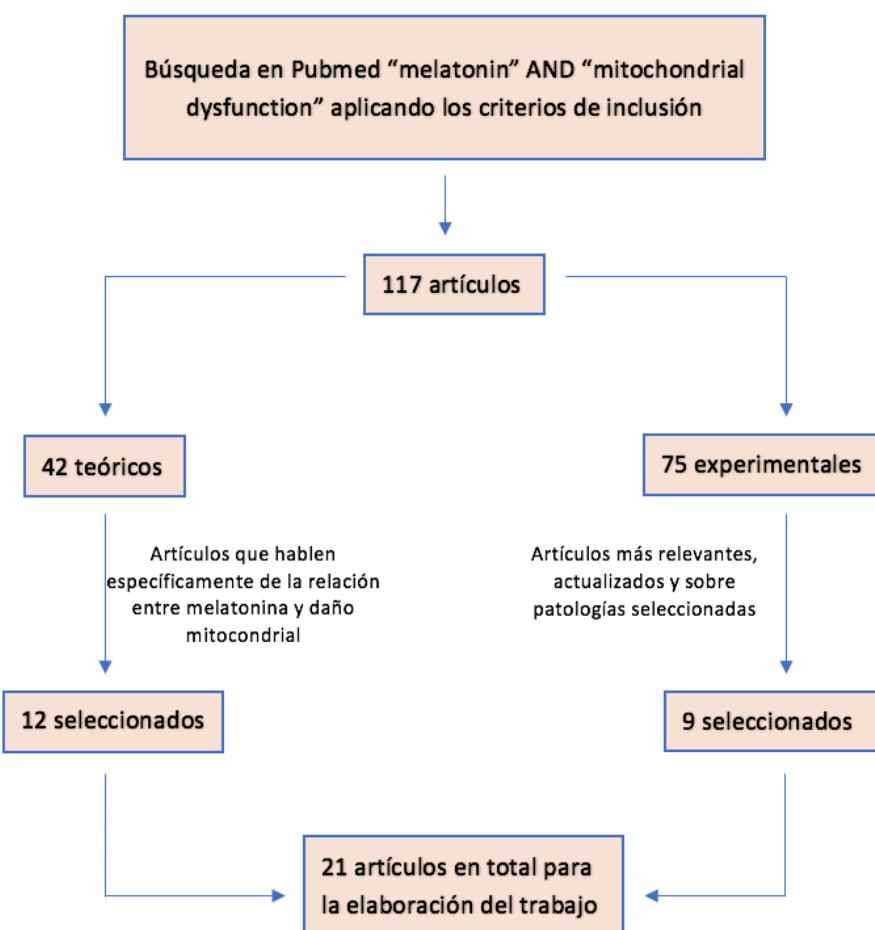


Figura 4: Esquema que muestra los resultados obtenidos durante la búsqueda de artículos para la elaboración del TFG.

DISCUSIÓN

Actividad mitocondrial

La función principal de las mitocondrias es generar ATP dentro de la célula a través de la CTE mediante el OXPHOS. La CTE, que está presente en la membrana mitocondrial interna, comprende una serie de transportadores de electrones agrupados en cuatro complejos enzimáticos: complejo I (NADH ubiqüinona reductasa), complejo II (succinato ubiqüinona reductasa), complejo III (ubiqüinol citocromo-c- reductasa) y el complejo IV (citocromo c oxidasa)⁴.

La membrana mitocondrial interna, impermeable a casi todas las moléculas e iones, está muy plegada, dando forma a las crestas mitocondriales, donde se incrustan los complejos enzimáticos del OXPHOS, que posibilita el proceso de síntesis de ATP acoplado al consumo de oxígeno, mediante la transferencia de electrones por parte de los cinco complejos enzimáticos mitocondriales. Los electrones fluyen por la cadena respiratoria mitocondrial a través de reacciones de oxidación-reducción (redox) que terminan en el complejo IV, donde el oxígeno es el receptor final de los electrones y se reduce a H_2O . Así, en el OXPHOS, el oxígeno se consume y se establece el gradiente electroquímico, impulsando la síntesis de ATP.

La disfunción del OXPHOS, puede generar metabolitos reactivos intermedios derivados del oxígeno, especies reactivas de oxígeno (ROS), situando a las mitocondrias como principal fuente de ROS. Estas especies son moléculas de radicales libres y no radicales, con electrones desacoplados, y se consideran altamente oxidantes, inestables y capaces de dañar la mayoría de las moléculas y estructuras celulares. Tal es el caso del anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que son relativamente estables, aunque el radical hidroxilo (OH^-) y el peroxinitrito ($ONOO^-$) son altamente reactivos. Todos ellos derivan del O_2^- , que se genera principalmente en los complejos I (CI) y III (CIII) de la cadena respiratoria mitocondrial a través de reacciones redox de la coenzima Q (CoQ), que en su forma semirreducida es capaz de autooxidarse y volver a su forma oxidada, transfiriendo un electrón y convirtiendo el oxígeno molecular en O_2^- ¹¹.

La óxido nítrico sintasa mitocondrial (mtNOS), localizada en la membrana mitocondrial interna, es responsable de generar radicales NO a partir de L-arginina. Las altas tasas de síntesis de NO, pueden contribuir al estrés oxidativo y nitrosativo. La disponibilidad de NO determina las tasas a las que se generan el peroxinitrito ($ONOO^-$) y los productos de descomposición.

El radical libre NO es producido por varias formas de óxido nítrico sintasa (NOS). En las mitocondrias, se han informado dos isoformas de NOS: constitutivas e inducibles (c-mtNOS e i-mtNOS). Como el NO es un compuesto gaseoso sin carga, atraviesa las membranas con facilidad y puede entrar en las mitocondrias independientemente de su origen neuronal, glial o vascular. El NO interfiere fuertemente con los componentes de la cadena respiratoria, en particular con la citocromo c oxidasa. Su metabolito ONOO- y los radicales derivados de este pueden dañar las proteínas de los complejos respiratorios. Al entrar en las mitocondrias, el NO, en combinación con ONOO- (formado allí por combinación con O₂- a partir de la fuga de electrones), no solo interfiere con los complejos de la cadena respiratoria, sino que, cuando alcanza niveles elevados, puede desencadenar procesos mediados por radicales libres, reacciones que a su vez destruyen proteínas, lípidos y moléculas de ADN. El daño a la cadena respiratoria mitocondrial puede causar una ruptura del potencial de protones, apoptosis o conducir a una mayor generación de radicales libres, manteniendo así un círculo vicioso que finalmente resulta en la muerte celular⁹.

Los radicales libres se generan continuamente en las células durante la actividad normal. Este proceso es esencial para la fisiología celular normal. Varios mecanismos toman parte en el control de la producción de ROS/RNS. Entre estos se encuentra la acción de la enzima superóxido dismutasa en la membrana mitocondrial interna que elimina O₂-; los OH- generados a partir de H₂O₂ son eliminados por la enzima glutatión peroxidasa (GPx).

Estas enzimas forman parte del sistema de defensa antioxidante endógeno y suprimen los niveles de ROS dentro de la célula y dentro de las mitocondrias. Los antioxidantes como el ascorbato (vitamina C), la ubiquinona (coenzima Q10) o el α -tocoferol (vitamina E) pueden participar en el sistema de defensa antioxidante mitocondrial, pero ninguno de ellos puede convertir el O₂- en O₂. Es el glutatión (GSH) el que participa en la eliminación de O₂-; además de participar en varias reacciones redox. El ciclo redox en la mitocondria es muy activo y sirve para prevenir una pérdida significativa de GSH. Este proceso es muy importante porque las actividades de la GPx mitocondrial y la GSH reductasa dependen únicamente de la captación de GSH del citoplasma para mantener niveles adecuados de GSH. La melatonina desempeña en la fisiología mitocondrial un papel importante ya que promueve la síntesis de novo de GSH al estimular la actividad de la enzima γ -glutamil-cisteína sintetasa y también a través de sus efectos sobre la expresión génica de GPx, GSH reductasa, catalasa y dismutasa⁶.

Efecto protector de la melatonina ante disfunciones mitocondriales

Debido a sus propiedades lipofílicas e hidrofílicas, la melatonina puede difundirse fácilmente en todos los compartimentos celulares e intracelulares y puede atravesar la barrera hematoencefálica. Además, no se requiere un sitio de unión o receptor específico para su efecto eliminador de radicales libres. La estructura de anillo de pirrol de la melatonina proporciona una mayor capacidad para atrapar los radicales O_2^- y OH^- . Se ha demostrado que la melatonina es cinco veces más eficaz que el glutatión, eliminador de radicales libres endógeno, y quince veces más eficaz que el manitol, que es un eliminador de radicales libres exógeno. Esta evidencia en realidad enfatiza que la melatonina es un antioxidante mucho más poderoso contra el radical OH^- , en comparación con los antioxidantes antes mencionados. El efecto antioxidante de la melatonina se produce al atrapar el radical O_2^- a través del radical catiónico indolilo, que se forma por la reacción de la melatonina y el radical OH^- . La melatonina se encuentra en compartimentos subcelulares, como el núcleo y las mitocondrias. Las mitocondrias y la disfunción mitocondrial desempeñan un papel en los procesos de autodestrucción celular, incluida la apoptosis, la autofagia y la necrosis. El ADN mitocondrial (mtDNA) es más vulnerable que el ADN nuclear ya que no está encerrado dentro de las histonas básicas. El daño del mtDNA en los seres humanos que envejecen es 10 veces mayor en comparación con el ADN nuclear⁷.

Los radicales libres pueden dañar las proteínas, los lípidos y el ADN. La melatonina y sus metabolitos pueden eliminar ROS/RNS y su acción se denomina “cascada de eliminación de radicales libres”. La melatonina tiene ventajas adicionales sobre otros antioxidantes para prevenir el daño oxidativo. Como la melatonina puede alcanzar altas concentraciones dentro de las mitocondrias, y junto con sus metabolitos, presentan una potente acción antioxidante que protege a las mitocondrias. La melatonina también está involucrada en la vía SIRT3 intramitocondrial; SIRT3 es una histona desacetilasa de clase 3, que protege a las mitocondrias del estrés oxidativo. Además, la melatonina estimula la síntesis de otras enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa, la γ -glutamil-cisteína sintetasa, la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa y la catalasa. También reduce los niveles de expresión de malondialdehído y mieloperoxidasa en el hígado, el cerebro, los pulmones y los riñones y se ha demostrado que reduce la necrosis hepática en animales sépticos³.

La principal consecuencia de la acción de la melatonina sobre las mitocondrias puede ser evitar daños y disfunciones, contribuyendo así a aumentar la producción de ATP. La melatonina aumenta la eficiencia de ETC, lo que limita la fuga de electrones y la generación de radicales libres y, en consecuencia, promueve la síntesis de proteínas⁴.

Melatonina y permeabilidad de la membrana mitocondrial

Melatonina puede exhibir propiedades antioxidantes al unirse a los radicales libres de todo tipo, reduciendo directamente los efectos tóxicos de las especies reactivas de oxígeno, además de restaurar la actividad de las enzimas antioxidantes y prevenir un aumento en la permeabilidad de la membrana mitocondrial. Hace algún tiempo, los investigadores demostraron que el objetivo de la acción de la melatonina en la mitocondria podría ser la transición de la permeabilidad mitocondrial, que se forma debido a la acumulación de concentraciones umbral de Ca^{2+} o en respuesta al estrés oxidativo y se considera la etapa inicial de la apoptosis. La apertura de poros inducida por Ca^{2+} conduce a la despolarización de la membrana interna, la disociación de la respiración y la fosforilación, así como la inflamación de las mitocondrias y la liberación de factores proapoptóticos. Varias moléculas han sido aceptadas como reguladores clave de la permeabilidad mitocondrial, incluida la ciclofilina D (Cyp-D) en la matriz, translocasa de nucleótidos de adenina (ANT) y transportadores de fosfato en la membrana mitocondrial interna, y canales de aniones dependientes de voltaje en la membrana mitocondrial externa. La melatonina debido a su estructura tiene muchas funciones diferentes y, en consecuencia, diversos mecanismos de acción sobre la permeabilidad mitocondrial. Un gran número de trabajos describen el efecto inhibitorio de la melatonina sobre la apertura de los poros de la membrana mitocondrial y, por tanto, su efecto antiapoptótico en numerosas y diversas patologías. Se ha demostrado que la melatonina es capaz de prevenir una caída en el potencial de membrana y la despolarización y retener la formación de ATP durante la homeostasis alterada del Ca^{2+} ⁸.

La cardiolipina en la superficie externa de la membrana mitocondrial interna se une al citocromo c, y cuando la cardiolipina se oxida, lo separa y libera de las mitocondrias. Se ha demostrado la influencia de la cardiolipina en la inducción del aumento de la permeabilidad mitocondrial, lo que sugiere que puede desempeñar un papel coordinado en este proceso al interactuar probablemente a través del transportador de nucleótido de adenina y/o con los dímeros de ATP sintasa. Además, se ha demostrado que la melatonina puede suprimir la peroxidación de cardiolipina al mismo tiempo que inhibe la permeabilidad mitocondrial. La liberación de citocromo c inducida por el estrés de las mitocondrias es completamente impedida por la melatonina, lo que puede explicarse por la capacidad de esta para prevenir la peroxidación de cardiolipina, inhibiendo la desasignación del citocromo c de la membrana mitocondrial interna⁸.

Aplicaciones de melatonina en alteraciones mitocondriales

Envejecimiento

Sin duda, la melatonina influye fuertemente en el funcionamiento de las mitocondrias, regula su actividad y las protege de posibles daños por patologías. Es ampliamente conocido que la disfunción mitocondrial subyace en los mecanismos de desarrollo de muchas enfermedades de diversas etiologías, incluidas las enfermedades hepáticas, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, así como los trastornos neurodegenerativos y musculares. Los procesos asociados con el envejecimiento también están directamente relacionados con la disfunción mitocondrial. Disminución de la actividad del sistema transportador de Ca^{2+} , estrés oxidativo y aumento de la producción de ROS y de la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna, que se produce por concentraciones supraumbral de Ca^{2+} en la matriz, se consideran eventos clave en las disfunciones de las mitocondrias relacionadas con la edad. La melatonina, al ser un fuerte antioxidante natural, en ratas de edad avanzada puede aumentar la actividad de los complejos II, III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial al tiempo que reduce la cantidad de ROS^{5,8}.

Además, el envejecimiento conlleva a un aumento de la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial, lo que conduce a la despolarización de la membrana interna, la desconexión de la respiración y la fosforilación, así como la inflamación de las mitocondrias y la liberación de factores proapoptóticos. Parece haber varios mecanismos de acción de la melatonina sobre la permeabilidad de la membrana interna relacionados con su capacidad para prevenir la oxidación de la cardiolipina. Esta oxidación se asocia con numerosos tipos de disfunción mitocondrial, incluidos los efectos del envejecimiento. La forma oxidada de cardiolipina, cuando se agrega a las mitocondrias, junto con las concentraciones umbral de Ca^{2+} , promueve la apertura de los poros de la membrana interna. Además, la producción de ROS mediada por la cadena respiratoria induce la peroxidación de cardiolipina que, a su vez, facilita el desprendimiento del citocromo c de la membrana mitocondrial interna y su liberación de las mitocondrias, produciendo el aumento de permeabilidad. La melatonina previene esta cascada de eventos al inhibir la peroxidación de cardiolipina⁸.

La producción de ROS y la acumulación de mutaciones de ADNmt en las mitocondrias pueden ser factores que contribuyen al envejecimiento humano. Se ha demostrado el aumento de la producción de radicales libres como O_2^- y H_2O_2 con el avance de la edad. La acumulación de mutaciones de ADNmt puede causar una función respiratoria defectuosa con mayor producción de ROS. Muchas de estas mutaciones comienzan después de que los adultos alcanzan la treintena y se acumulan con la edad en los tejidos posmitóticos^{1,4}.

Con la edad se produce un deterioro de la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial. Esto no se debe a la reducción de las mitocondrias cerebrales con el envejecimiento, pero se ha demostrado que se debe a la disminución de las actividades de los complejos respiratorios I, II y III. La disfunción mitocondrial con el envejecimiento no es un proceso irreversible, como lo demuestran los estudios que utilizan melatonina para prevenir la disminución dependiente de la edad en el deterioro bioenergético de las mitocondrias cerebrales en ratones⁴.

Como ya se sabe, las mitocondrias son el sitio principal para el consumo de oxígeno y la producción de ROS; por lo tanto, también son un objetivo principal para el daño celular dependiente de radicales oxi. La respiración mitocondrial atenuada afecta la vida útil al cambiar el equilibrio intracelular de ROS. Además, se ha demostrado que existe una disminución dependiente de la edad en la actividad de la superóxido dismutasa de manganeso, aumento en los niveles de productos reactivos del ácido tiobarbitúrico y se han encontrado compuestos carbonílicos en el tejido cerebral. Los niveles más altos de oxidación modifican indirectamente el potencial redox celular y disminuyen los niveles de glutatión, ATP y reducen el equilibrio NADH/NADPH. Debido a estas alteraciones, aumenta la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial y se estimula la apoptosis^{1,7}.

La melatonina reduce la formación de radicales libres y protege la membrana celular del ataque de estos. También desempeña un papel fundamental en la homeostasis mitocondrial al optimizar la transferencia de electrones a través de la CTE en la membrana interna. También se demostró que el tratamiento a largo plazo con melatonina previene la deficiencia de la función mitocondrial y el estrés oxidativo sin efectos secundarios⁷.

Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la sustancia negra pars compacta hacia el cuerpo estriado. Clínicamente, la neurodegeneración nigroestriatal conduce a movimientos alterados, como bradicinesia, rigidez, desequilibrio de la marcha y temblores de reposo incontrolables. La etiología y el proceso exacto de la neurodegeneración siguen siendo difíciles de determinar. Se ha implicado una combinación de edad, factores genéticos y ambientales como posibles causas. A nivel celular y molecular, una de las hipótesis actuales sobre la neurodegeneración de la EP sugiere que la exposición a ciertos xenobióticos tóxicos podría conducir a la producción y acumulación no fisiológica de radicales libres oxidativos endógenos, la interrupción de la homeostasis del Ca^{2+} y el agotamiento de ATP en asociación con una inhibición del

componente del complejo mitocondrial I en el sistema de transporte de electrones neuronal. Con el tiempo, la disfunción mitocondrial y la liberación de factores de estrés proapoptótico promoverán lesiones neuronales y pérdida de células junto con una modificación y acumulación anormal de proteínas, que son características de la neuropatología de esta enfermedad¹³.

En el estudio de Jimenez-Delgado y cols. se demostró que en modelos de ratas con EP la intervención con suplementación diaria de 50 mg de melatonina, durante tres meses, redujo significativamente los marcadores de estrés oxidativo. El estudio mostró que la melatonina aumenta los niveles de glutatión reducido, disminuye los niveles de malondialdehído y estimula la expresión génica de importantes enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, el complejo I y la catalasa en modelos de ratas con EP. Además, la melatonina previene la pérdida y oxidación de cardiolipina, lo que evita la permeabilización de la membrana mitocondrial inducida por especies reactivas de oxígeno y otros factores. Los niveles reducidos de glutatión aumentan por la acción de la melatonina, y el glutatión también contribuye a mantener el estado redox mitocondrial correcto y la integridad de las membranas mitocondriales. Además, la melatonina reduce la activación del óxido nítrico sintasa inducible, un conocido marcador patológico de neuroinflamación, y también disminuye las actividades de la proteína lipasa A2, la lipoxigenasa y las citoquinas debido a sus acciones antioxidantes. Por lo tanto, el estrés nitrosativo y la inflamación se ven disminuidos por la acción de la melatonina¹⁴.

Gaurav Patki y Yuen-Sum Lau en su estudio en el que se administró melatonina diariamente durante un período prolongado que abarcó una semana antes, 5 semanas durante y 12 semanas después de la inducción crónica de un modelo de ratón de la EP, se demostró que la cantidad de dopamina nigroestriatal, la abundancia de tirosin hidroxilasa y el transportador de captación de dopamina estriatal se vieron significativamente menos afectadas que en el grupo de ratones no tratado con melatonina. El efecto neuroprotector de la melatonina también fue corroborado por la mejora del comportamiento en los ratones con EP tratados con melatonina que los no tratados. También encontramos que el tratamiento a largo plazo con melatonina protegía contra la disfunción mitocondrial y la pérdida de proteínas antioxidantes. El estudio demostró que la disfunción mitocondrial está, al menos en parte, íntimamente relacionada o relacionada de causa y efecto con los déficits neurológicos y conductuales, y el tratamiento a largo plazo con melatonina es tanto neuroconductual como protector mitocondrial¹³.

Cáncer

La incidencia del cáncer y la mortalidad asociada está aumentando rápidamente en todo el mundo. Aunque la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son los pilares del tratamiento del cáncer, los pacientes de mayor edad y aquellos con cáncer en etapa avanzada experimentan un peor pronóstico, más efectos adversos y un aumento de recurrencia del tumor. El tratamiento con melatonina induce la muerte celular en las células cancerosas, pero tiene efectos beneficiosos en las células normales. Esto probablemente se deba a que la melatonina induce la liberación de citocromo c mitocondrial, lo que conduce a la apoptosis en las células cancerosas. Además, se sabe que en las células cancerosas interactúa con las ROS mitocondriales formando una gama de metabolitos como la *N*-acetilserotonina, que puede inducir la apoptosis. Sin embargo, este fenómeno no ocurre en las células normales¹⁵.

El estudio de Mengling Li y cols. sugiere que los efectos oncostáticos y citotóxicos de la terapia combinada de melatonina y shikonina (naftoquinona obtenida de plantas boragináceas con capacidad analgésica y antiinflamatoria por su efecto inhibidor de citoquinas) probablemente se deban a la inhibición de la vía SIRT3/SOD2-AKT (Sirtuina-3 / superóxido dismutasa 2-AKT). Sugiere además que SIRT3-SOD2 actúa como un regulador maestro de los procesos celulares claves necesarios para la supervivencia de las células cancerosas. Por lo tanto, la inhibición de estas moléculas inducida por la combinación de melatonina y shikonina puede representar un nuevo enfoque quimioterapéutico¹⁵.

El estudio de Seunghyeong Lee y cols. muestra que la melatonina suprime la proliferación del carcinoma hepatocelular a través de la regulación negativa de la fosforilación oxidativa y la glucólisis. También refleja que la melatonina anula tanto la fosforilación oxidativa como la glucólisis al realizar un análisis basado en el tiempo de los cambios en las ROS mitocondriales y mTORC1, c-Myc y la glucólisis. Por lo tanto, dada su amplia utilidad clínica, la melatonina podría actuar como adyuvante en una potencial terapia para el cáncer de hígado¹⁶.

Reproducción

Hoy en día, entre el 10 y el 15 % de las parejas sufren problemas de infertilidad, posiblemente debido a una variedad de causas, como factores sociales y de comportamiento, así como exposiciones ambientales. Como uno de los factores sociales, el estrés está presente en todos los niveles de la sociedad en forma física, social y psicológica, lo que representa una amenaza para la reproducción de las mujeres. Por ejemplo, los eventos estresantes de la vida se asocian con malos resultados de la fertilización in vitro, lo que puede reducir la cantidad de ovocitos recuperados y la tasa

de fertilización y embarazo. La evidencia indica que los efectos perjudiciales del estrés sobre la fertilidad podrían atribuirse a la calidad comprometida de los ovocitos, las anomalías del huso meiótico y la segregación cromosómica defectuosa¹⁷.

El estudio de Ying Guo y cols. proporciona evidencia que demuestra que la melatonina podría ejercer efectos protectores sobre los defectos meióticos oxidativos en ovocitos de ratones mediante la regulación de SIRT1 y la autofagia. El estudio muestra que SIRT1 es un sensor del estado redox y un protector contra el estrés oxidativo, así como un potente regulador de la autofagia. La administración de la melatonina induce la expresión de SIRT1 y de proteínas de autofagia en ovocitos de ratón estresados tanto *in vitro* como *in vivo*. La melatonina como terapia podría mejorar el proceso meiótico de los ovocitos y disminuir la infertilidad femenina inducida por el estrés oxidativo¹⁷.

El estudio de Xie Peng y cols. demuestra que la suplementación dietética con melatonina en cerdas gestantes podría mejorar el estado redox materno-placentario-fetal y el crecimiento y función de la placenta, mejorando los resultados del embarazo. Los efectos beneficiosos de la melatonina podrían estar estrechamente relacionados con la mejora del estado antioxidante de la placenta, la respuesta inflamatoria y la disfunción mitocondrial. Por lo tanto, este estudio sugiere que la melatonina podría promover el crecimiento fetal, al menos en parte, a través de la reducción del estrés oxidativo de la placenta mediante la activación de la vía Nrf2/ARE (Antioxidant Response Element)¹⁸.

El tramadol es un análogo sintético de la codeína 4-fenilpiperidina, que es un agonista selectivo de los receptores μ y tiene una menor afinidad por los receptores opioides δ y κ . Sin embargo, su abuso puede causar toxicidad reproductiva al reducir las hormonas sexuales, alterar la morfología y disminuir los niveles normales de espermatozoides. Se ha sugerido que el consumo crónico de opioides, como tramadol y morfina, durante 11 semanas disminuyó la actividad sexual y la hormona estimulante del folículo (FSH). El tramadol aumenta la expresión de Caspasa-2, y reduce la proteína antiapoptótica Bcl-2 al producir radicales libres, descendiendo los niveles intracelulares de GSH y, en consecuencia, dañando el sistema mitocondrial¹⁹.

En el estudio de Motahareh Koohari y cols., el pretratamiento con melatonina redujo significativamente los niveles de apoptosis en comparación con el grupo tramadol. De hecho, en los grupos tratados con una combinación de tramadol y melatonina no hubo una disminución de la expresión antiapoptótica ni tampoco un aumento de la expresión proapoptótica en comparación con el grupo tratado con tramadol solo. En este estudio también se observaron disminuciones estadísticamente

significativas en el conteo y la motilidad de los espermatozoides en el grupo tratado con tramadol, y el pretratamiento con melatonina dio como resultado un aumento¹⁹.

Daño muscular

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la distrofia muscular de Becker (DMB) son trastornos de desgaste muscular que afectan tanto al músculo esquelético como al cardíaco y resultan de mutaciones en el gen de la distrofina, una proteína que tiene interacciones complejas con la contracción muscular y la estabilidad de la membrana celular muscular. La prevalencia de estas enfermedades es de más de 1 en 4000 nacimientos de varones, expresándose como un trastorno ligado al cromosoma X. El pronóstico es malo, y el único tratamiento estándar aprobado en los EE. UU. para los síntomas de la DMD es el corticoesteroide prednisona, que normalmente tiene el efecto de prolongar la deambulación un par de años. Aunque el aumento en el período de deambulación es un resultado favorable del tratamiento, el uso crónico de prednisona generalmente produce una apariencia cushingoide y otros efectos secundarios desfavorables. Por lo tanto, el pronóstico y las opciones para el tratamiento de DMD/DMB son bastante limitados²⁰.

El estudio de Jennifer E. Hewitt y cols. muestra que la prednisona y la melatonina ofrecen mejoras en la fuerza y también pueden favorecer los mecanismos detrás de la pérdida de fuerza en la distrofia muscular. Aunque se sabe poco sobre el mecanismo de la melatonina en el tratamiento del músculo con deficiencia de distrofina, el estudio ha demostrado que reduce los marcadores de estrés oxidativo en eritrocitos en muestras de sangre de humanos con DMD. Estos pacientes tratados con melatonina mejoraron medidas que califican la oxidación y la inflamación durante un período de tratamiento de 9 meses. En ratones *mdx* tratados con melatonina se mostraron niveles reducidos de creatina quinasa y mejoraron la función muscular²⁰.

El síndrome de fibromialgia es un trastorno de dolor musculoesquelético crónico asociado a otros síntomas que son muy difíciles de identificar. La hipótesis de la etiología de la fibromialgia es consistente con la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Muchos autores sugirieron que la pérdida de mitofusin2 (Mfn2), una proteína de la membrana mitocondrial externa que interviene en la fusión de las mitocondrias provoca el agotamiento de la coenzima mitocondrial Q10 (CoQ10), que a su vez conduce a una disfunción de la cadena respiratoria al alterar las proteínas de desacoplamiento mitocondrial. Además, la CoQ10 regula los niveles de serotonina y los síntomas depresivos en pacientes fibromiálgicos²¹.

El estudio de Gaia Favero y cols. sobre ratas RIM demuestra que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo mediado por PGC-1 α (coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), Mfn2 y CoQ10 están involucrados en el resultado de la fibromialgia. También demuestra que la melatonina es útil para mejorar el rendimiento mitocondrial en comparación con otros antioxidantes que tienen acceso limitado a los mismos orgánulos²¹.

CONCLUSIONES

Con la información más actualizada y relevante obtenida, apreciamos un evidente interés en la comunidad científica respecto a la actividad de la melatonina frente al daño mitocondrial.

La melatonina regula la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial reduciendo el daño en esta organela producido en diferentes procesos, evitando su despolarización, la desconexión de la respiración y la fosforilación, y la liberación de factores proapoptóticos.

Presenta una reconocida función antiinflamatoria, la cual realiza a través de múltiples mecanismos directos, como la eliminación de radicales libres, e indirectos como la regulación de la transcripción y traducción de citoquinas inflamatorias.

Entre los principales usos de la melatonina cuando actúa a nivel mitocondrial, se destaca: como soporte en enfermedades neurodegenerativas, Parkinson y Alzheimer, y en procesos relacionados con el envejecimiento como el deterioro muscular y el peor funcionamiento en general del organismo.

Es importante destacar la utilidad de melatonina en problemas reproductivos, tratamiento coadyuvante del cáncer y aporte continuo en pacientes ancianos. Por otro lado, es un fármaco económico y con escasos efectos secundarios lo que permitiría su prescripción asociada a otros medicamentos.

Entre las áreas investigadas sobre el tratamiento con melatonina destacan el envejecimiento, las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer, la reproducción y el daño muscular, evidenciándose su utilidad en procesos relacionados con el daño mitocondrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escames G, López A, García JA, García L, Acuña-Castroviejo D, García JJ, López LC. The role of mitochondria in brain aging and the effects of melatonin. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Sep;8(3):182-93. doi: 10.2174/157015910792246245. PMID: 21358969; PMCID: PMC3001212.
2. Samec M, Liskova A, Koklesova L, Zhai K, Varghese E, Samuel SM, Šudomová M, Lucansky V, Kassayova M, Pec M, Biringer K, Brockmueller A, Kajo K, Hassan STS, Shakibaei M, Golubnitschaja O, Büsselberg D, Kubatka P. Metabolic Anti-Cancer Effects of Melatonin: Clinically Relevant Prospects. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 16;13(12):3018. doi: 10.3390/cancers13123018. PMID: 34208645; PMCID: PMC8234897.
3. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis.* 2020 Feb;12(Suppl 1):S54-S65. doi: 10.21037/jtd.2019.12.85. PMID: 32148926; PMCID: PMC7024751.
4. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011:326320. doi: 10.4061/2011/326320. Epub 2011 May 4. PMID: 21629741; PMCID: PMC3100547.
5. Segovia-Roldan M, Diez ER, Pueyo E. Melatonin to Rescue the Aged Heart: Antiarrhythmic and Antioxidant Benefits. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Mar 13;2021:8876792. doi: 10.1155/2021/8876792. PMID: 33791076; PMCID: PMC7984894.
6. Sharafati-Chaleshtori R, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M, Soltani A. Melatonin and human mitochondrial diseases. *J Res Med Sci.* 2017 Jan 27;22:2. doi: 10.4103/1735-1995.199092. PMID: 28400824; PMCID: PMC5361446.
7. Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci.* 2020 Oct 22;50(6):1504-1512. doi: 10.3906/sag-2005-356. PMID: 32777902; PMCID: PMC7605095.
8. Baburina Y, Lomovsky A, Krestinina O. Melatonin as a Potential Multitherapeutic Agent. *J Pers Med.* 2021 Apr 6;11(4):274. doi: 10.3390/jpm11040274. PMID: 33917344; PMCID: PMC8067360.
9. Li N, Zhan X. Mitochondrial Dysfunction Pathway Networks and Mitochondrial Dynamics in the Pathogenesis of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Oct 9;10:690. doi: 10.3389/fendo.2019.00690. PMID: 31649621; PMCID: PMC6794370.

10. Supinski GS, Schroder EA, Callahan LA. *Mitochondria and Critical Illness*. *Chest*. 2020 Feb;157(2):310-322. doi: 10.1016/j.chest.2019.08.2182. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31494084; PMCID: PMC7005375.
11. Morén C, deSouza RM, Giraldo DM, Uff C. *Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases*. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 19;23(16):9328. doi: 10.3390/ijms23169328. PMID: 36012599; PMCID: PMC9409201.
12. Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. *Melatonin and Ischemic Stroke: Mechanistic Roles and Action*. *Adv Pharmacol Sci*. 2015;2015:384750. doi: 10.1155/2015/384750. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26435711; PMCID: PMC4575994.
13. Patki G, Lau YS. *Melatonin protects against neurobehavioral and mitochondrial deficits in a chronic mouse model of Parkinson's disease*. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Oct;99(4):704-11. doi: 10.1016/j.pbb.2011.06.026. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21741988; PMCID: PMC3156390.
14. Jiménez-Delgado A, Ortiz GG, Delgado-Lara DL, González-Usigli HA, González-Ortiz LJ, Cid-Hernández M, Cruz-Serrano JA, Pacheco-Moisés FP. *Effect of Melatonin Administration on Mitochondrial Activity and Oxidative Stress Markers in Patients with Parkinson's Disease*. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Oct 18;2021:5577541. doi: 10.1155/2021/5577541. PMID: 34707777; PMCID: PMC8545577.
15. Li M, Wu C, Muhammad JS, Yan D, Tsuneyama K, Hatta H, Cui ZG, Inadera H. *Melatonin sensitises shikonin-induced cancer cell death mediated by oxidative stress via inhibition of the SIRT3/SOD2-AKT pathway*. *Redox Biol*. 2020 Sep;36:101632. doi: 10.1016/j.redox.2020.101632. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32863233; PMCID: PMC7358455.
16. Lee S, Byun JK, Kim NY, Jin J, Woo H, Choi YK, Park KG. *Melatonin inhibits glycolysis in hepatocellular carcinoma cells by downregulating mitochondrial respiration and mTORC1 activity*. *BMB Rep*. 2022 Sep;55(9):459-464. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.177. PMID: 35651333; PMCID: PMC9537022.
17. Guo Y, Sun J, Bu S, Li B, Zhang Q, Wang Q, Lai D. *Melatonin protects against chronic stress-induced oxidative meiotic defects in mice MII oocytes by regulating SIRT1*. *Cell Cycle*. 2020 Jul;19(13):1677-1695. doi: 10.1080/15384101.2020.1767403. Epub 2020 May 26. PMID: 32453975; PMCID: PMC7469625.
18. Peng X, Cai X, Li J, Huang Y, Liu H, He J, Fang Z, Feng B, Tang J, Lin Y, Jiang X, Hu L, Xu S, Zhuo Y, Che L, Wu D. *Effects of Melatonin Supplementation during Pregnancy on Reproductive Performance, Maternal-Placental-Fetal Redox Status, and Placental Mitochondrial Function in a Sow Model*. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Nov 24;10(12):1867. doi: 10.3390/antiox10121867. PMID: 34942970; PMCID: PMC8698367.
19. Koohsari M, Ahangar N, Mohammadi E, Shaki F. *Ameliorative Effect of Melatonin Against Reproductive Toxicity of Tramadol in Rats via the Regulation of Oxidative Stress*,

- Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis-related Gene Expression Signaling Pathway.*
Addict Health. 2020 Apr;12(2):118-129. doi: 10.22122/ahj.v12i2.265. PMID: 32782734; PMCID: PMC7395930.
20. Hewitt JE, Pollard AK, Lesanpezeshki L, Deane CS, Gaffney CJ, Etheridge T, Szewczyk NJ, Vanapalli SA. *Muscle strength deficiency and mitochondrial dysfunction in a muscular dystrophy model of *Caenorhabditis elegans* and its functional response to drugs.* *Dis Model Mech.* 2018 Dec 4;11(12):dmm036137. doi: 10.1242/dmm.036137. PMID: 30396907; PMCID: PMC6307913.
21. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. *Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin.* *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 11;20(3):765. doi: 10.3390/ijms20030765. PMID: 30754674; PMCID: PMC6386947.