

## Melatonina y envejecimiento

(MELATONINA: ¿UNA HORMONA EN BUSCA DE FUNCIÓN? O ¿UN ACTOR CON DEMASIADAS FUNCIONES?)

Villar del Fresno, A. M.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid.

La melatonina es el principal producto de la secreción endocrina de la glándula pineal: su nombre proviene del griego *melanos* que significa negro y *tonos* color, debido a que es la causa de que en determinados peces, reptiles y anfibios, temporalmente, se le vuelva la piel de color negro (1).

Últimamente ha despertado gran interés científico que se demuestra por los numerosos artículos de investigación y monografías de revisión, tanto en la búsqueda y explicación de su función como en las posibles e interesantes aplicaciones terapéuticas.

Aunque es una indolamida sencilla, la 5-metoxi-N-acetiltriptófano, está emparentada estructural y biogenéticamente con la serotonina. Su biogénesis está restringida a la glándula pineal que contiene específicamente los sistemas enzimáticos que la sintetizan a partir de la 5 hidroxitriptamina mediante una N-acetilación (por la N-acetyltransferasa –NAT–) y posterior O-metilación (por la hidroxindol O-metiltransferasa –HIOMT–) (2).

Su amplia distribución en toda la escala zoológica y la presencia de la glándula en especies filogenéticamente antiguas indica un papel persistente e importante a través de la evolución de los vertebrados (1), que junto con las particulares características de su formación y secreción en ciclos nocturnos-diurnos hablan de una importancia biológica aún no del todo determinada.

El ritmo de su biosíntesis y secreción viene regulado por impulsos producidos en la retina, durante el día las células fotosensibles se encuentran hiperpolarizadas y en reposo y en la oscuridad se activan enviando los impulsos a través del tracto noradrenérgico retino-hipotalámico que finaliza en el núcleo supraquiasmico (NSQ) (considerado el «reloj biológico» del ritmo circadiano) que regula la glándula pineal (3). La inhibición de la secreción de melatonina se produce, por lo tanto, cuando la intensidad de la luz es alta, por lo que este mecanismo no es propiamente circadiano, sino un ritmo oscuridad-luz, como se demuestra por los trastornos de secreción de melatonina que sufren los individuos ciegos.

Se ha descrito la notable disminución de las concentraciones plasmáticas de melatonina con la edad, abriendose la expectativa de ser capaz de detener el proceso biológico del envejecimiento, por lo que algunos la han denominado «reloj de la edad» (4, 5), y se ha atribuido esta disminución a una calcificación pineal o a cambios bioquímicos que se relacionan con los mecanismos adrenérgicos que regulan su biosíntesis (6).

Estudios clínicos recientes ponen en duda la hipótesis de la disminución de la secreción de melatonina con la edad al no encontrar, en sus experiencias, diferencias significativas entre ancianos sanos, hombres y mujeres (no tratados ni con aspirina, ni con ibuprofeno, ni con  $\alpha$ -bloqueantes adrenérgicos que inhiben la secreción de melatonina) con individuos jóvenes (7). Estos resultados han sido confirmados con experiencias posteriores(8); por lo indicado anteriormente los autores no justifican una terapia de reemplazo ni de suplementación con melatonina, si no se justifica previamente con un análisis de la melatonina endógena en el paciente anciano.

Su importancia patofisiológica en el envejecimiento podría ser porque es un potente antioxidante (9) y captadora de radicales libres (10), y podría actuar directamente como antioxidante o indirectamente por inhibir la PARP (poli-ADP ribosa polimerasa), o por compensar las deficiencias agudas celulares de NAD y ATP. Estos autores han demostrado su capacidad para prevenir la diabetes experimental provocada por estreptozotocina (esta mediada por la generación de radicales libres).

Se ha sugerido su empleo en problemas geriátricos, así como en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer (7); esta sugerencia se justifica en base a su comprobada capacidad captadora de radicales libres y a la controvertida disminución de su secreción edad-dependiente.

A la luz del conocimiento actual es indudable su posible empleo terapéutico para resincronizar el reloj circadiano en sujetos desincronizados por vuelos transoceánicos (jet lag), cambio de trabajo, trabajo nocturno, ceguera. Está por demostrar en el ser humano la posible influencia en los trastornos del envejecimiento, pese a los esperanzadores resultados obtenidos en experiencias con roedores (11).

Se abren expectativas de su posible utilidad en el control de patologías relacionadas con el estrés oxidativo, como son las situaciones de isquemia-reperfusión o el control de la generación de procesos cancerígenos.

Desde el punto de vista de su función fisiológica se piensa que puede tener una gran importancia en los distintos procesos de control y desarrollo de la homeostasis; queda por justificar la amplia distribución a nivel central y periférico de los distintos tipos de receptores para la melatonina y de cual es su función (10).

Por todo ello es recomendable la continuación de estudios experimentales que justifiquen su función en los organismos, dada la trascendencia de su universal distribución. Por otra parte y cara a su posible utilidad terapéutica, se recomiendan estudios humanos a gran escala que permitan establecer y entender los posibles efectos beneficiosos relacionados con los trastorno de la edad, así como la determinación de las condiciones de su administración (duración del tratamiento, valoración, toxicidad crónica, lugar de los efectos, interacciones con otros fármacos y un largo etcétera) (12). Sería irracional que se siga permitiendo su uso incontrolado sin que se haya establecido con claridad la relación beneficio/riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chad E Beyer, Jeffery D, Steketee, David Saphier. Antioxidant Properties of Melatonin- An Emerging Mystery. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1265-72.
- Hardeland R, Paiter RJ, Poeggeler B, Tan DX. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neurosci Biobehav Rev* 1993;17:347-57.
- Florez J. Farmacología Humana. Barcelona: Masson SA, 1997. p. 475-6.
- Kloeden PE, Rössler R, Rössler OE. Does a centralized clock for aging exist? *Gerontology* 1990;36:314-22.
- Kloeden PE, Rössler R, Rössler OE. Timekeeping in genetically programmed aging. *Exp Gerontol* 1993;28:109-18.
- Paiter RJ. The pineal gland and melatonin in relation to aging: A summary of the theories of the data. *Exp Gerontol* 1995;30:199-212.
- Zeitzer JM, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 1999;107:432-36.
- Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E11-E22.
- Paiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cells and tissue damage induced by free radicals. *Eur J Endocrinol* 1996;134:412-20.
- Herreroche G, Lack L. Oxygen free radicals, melatonin, and aging. *Exp Gerontol* 1995;30:213-27.
- Herpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effects of melatonin and pineal grafting on aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:787-91.
- Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol* 2001;36:1083-100.