



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Año 2. Número 1. Enero - Junio 2012

LA MELATONINA UN POTENTE INMUNOMODULADOR. (Melatonin a Potent Immunomodulator)

Matheus N¹., Mendoza C²., Mesonero JE³., Alcalde AI³
Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Decanato de Ciencias Veterinarias.
Unidad de Investigación en Ciencias Funcionales Dr. Haity Moussachét. ¹Área
Fisiología Animal. ²Área Biología Celular y Molecular. ³Universidad de Zaragoza-
España. Dpto. de Farmacología y Fisiología.

RESUMEN

La melatonina es una indolamina producida en la glándula pineal y en tejidos extrapineales. Es altamente lipofílica y ubicua. Regula diversas funciones fisiológicas mediante receptores específicos o de forma directa en organelos celulares. Inicialmente su estudio fue enfocado hacia sus actividades nerviosas, endocrinas y reproductivas, posteriormente se han descrito sus múltiples funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Diferentes mecanismos del sistema inmune actúan sobre la glándula pineal y a su vez la glándula pineal sobre el sistema inmune a través de su principal producto de secreción, la melatonina. El sistema inmune, puede sintetizar y secretar factores solubles y citoquinas, influenciando en la fisiología de la glándula pineal, este flujo de información bidireccional entre estos dos sistemas cumplen con la función de mantener y proteger la homeostasis del organismo. La asociación de alteraciones en la secreción de melatonina en pacientes con procesos neoplásicos se ha puesto de manifiesto en diversos trabajos clínicos y experimentales. Estos conocimientos han permitido el uso de inmunoterapia para enfermedades, en donde la melatonina es una alternativa. Sobre la base de estas premisas la

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

presente revisión se centra en los datos y los avances más recientes relacionados con el papel de la melatonina en la modulación del sistema inmune.

Palabras clave: melatonina, inflamación, sistema inmune.

ABSTRACT

Melatonin is an indolamine produced in the pineal gland and tissue extrapineales. It is highly lipophilic and ubiquitous. Regulates various physiological functions through specific receptors or directly in cellular organelles. Initially the study focused its activities was nervous, endocrine and reproductive subsequently described its multiple immunomodulatory and anti-inflammatory functions. Different mechanisms of the immune system acting on the pineal gland and in turn the pineal gland on the immune system through its primary product secretion of melatonin. The immune system can synthesize and secrete soluble factors and cytokines, influencing the physiology of the pineal gland, this two-way information flow between these two systems have the function of maintaining and protecting the body's homeostasis. The association of changes in melatonin secretion in patients with neoplastic processes has been demonstrated in various clinical and experimental. This knowledge has allowed the use of immunotherapy for conditions where melatonin is an alternative. Based on these premises, this review focuses on data and the latest developments concerning the role of melatonin in modulating the immune system.

Key words: melatonin, inflammation, immune system.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

GENERALIDADES DE LA MELATONINA

La N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina, fue aislada e identificada en el año 1958, a partir de pinealocitos bovinos, por el dermatólogo americano Aaron Lerner y sus colaboradores, quienes basaron sus estudios en los trabajos realizados en 1917 por McCord y Allen (Lerner y cols., 1958). Esta indolamina es una molécula derivada de la serotonina, evolutivamente muy conservada y ubicua, por lo que está involucrada en la regulación de una gran variedad de procesos fisiológicos (Conti y cols., 2000; Djeridane y Touitou, 2001; Bubenik, 2002; Iuvone y cols., 2005; Slominski y cols., 2007). Está presente en bacterias, hongos, plantas, protozoos, invertebrados y vertebrados incluyendo al hombre (Hattori y cols., 1995; Harderland y Poeggeler, 2003).

Su síntesis ocurre a partir del aminoácido dietético L-triptófano (Trp), el cual en el interior celular es hidroxilado a nivel mitocondrial por la enzima triptófano-hidroxilasa (TPH), dando como producto de esta reacción el 5-hidroxitriptófano (5-HTP) que en el citosol se transforma en 5-hidroxitriptamina o serotonina, por efecto de la actividad de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC). Luego de estas reacciones, la serotonina sufre un proceso de acetilación por la arilalquilamina-N-acetiltransferasa (AANAT) dando lugar a la formación de la N-acetilhidroxitriptamina, metabolito que es O-metilado por la hidroxiindol-O-metiltransferasa (HIOMT) produciendo finalmente la N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina (Sugden, 1989).

La tasa de formación de melatonina depende fundamentalmente de la actividad de la TPH y la AANAT, cuya función es estimulada por la norepinefrina, a través de la activación de la PKA dependiente de AMPc, la cual fosforila la proteína CREB, que inicia su síntesis (Ehret y cols., 1991). Además, se ha demostrado que la disponibilidad, de calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje (Barbosa y cols., 2008) y factores nutricionales como la disponibilidad de triptófano, folatos, y vitamina

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

B6, pueden afectar la producción de melatonina (Zimmermann y cols., 1993; Fournier y cols., 2002; Luboshitzky y cols., 2002; Klein, 2007).

Su sitio de síntesis más conocido es la glándula pineal, sin embargo, puede ser sintetizada en otros tejidos como la retina (Bubenik y cols., 1973; Iuvone y cols., 2005), glándula harderiana (Bubenik y cols., 1973; Djeridane y Touitou, 2001), médula ósea (Conti y cols., 2000), intestino (Bubenik y cols., 1977; Bubenik, 2002), piel (Slominski y cols., 2007), hígado, riñones, adrenales, glándula tiroides, timo (Jimenez-Jorge y cols., 2005), epitelio pulmonar (Kvetnoy, 1999), células inmunes (Carrillo-Vico y cols., 2005), testículos (Tijmes y cols., 1996), páncreas, cuerpo carotídeo, ovarios (Itoh y cols., 1997), placenta, endometrio (Fischer y cols., 2006;) y cerebro (Stefulj y cols., 2001). La totalidad de la melatonina sintetizada por los tejidos extrapineales representa una concentración mayor que la sintetizada por la glándula pineal y su concentración tisular es superior a la concentración plasmática (Reiter y Tan, 2003).

La melatonina sintetizada en la glándula pineal actúa como una sustancia endocrina, mientras que la derivada de los tejidos extrapineales funciona no sólo como una sustancia endocrina, sino como una sustancia autocrina, paracrina y luminal (Bubenik y cols., 1999).

El metabolismo de esta sustancia es altamente complejo, y dependiendo del sitio de síntesis puede tomar diferentes rutas metabólicas. Es un proceso rápido, con una duración aproximada entre 10 y 60 minutos (Fourtillan y cols., 2000). Por ser una molécula muy lipofílica atraviesa rápidamente la membrana celular y llega a la circulación sanguínea. Más del 90% de la melatonina circulante es catabolizada en el hígado. Una de las vías de catabolización contempla la hidroxilación o dealquilación por actividad de las enzimas citocromo P-450 (Ma y cols., 2005).

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Hasta ahora se han descrito 4 mecanismos de acción para la melatonina, los cuales incluyen: 1) Unión a proteínas intracelulares, 2) Efecto antioxidante (1 y 2 mecanismos independientes de receptores), 3) Unión a receptores nucleares y 4) Unión a receptores ubicados en la membrana plasmática (3 y 4 mecanismos dependientes de receptores).

Gracias a estos mecanismos de acción y debido a que la melatonina es una molécula altamente lipofílica y ubicua, en la mayoría de los organismos, incluyendo los humanos, cumple multitud de funciones. En organismos unicelulares primitivos la primera función biológica de la melatonina fue su defensa antioxidante, luego durante la evolución, esta amina fue adoptada por organismos multicelulares para cumplir muchas otras funciones biológicas (Tan y cols., 2010).

Estas funciones incluyen los efectos cronobióticos en vertebrados, la tolerancia ambiental en hongos y plantas, señales sexuales en pájaros y peces, la regulación reproductiva estacional en mamíferos con fotoperiodos. Además, parece estar relacionada con el envejecimiento, regulación del sueño, regulación de la actividad de proteínas transportadoras (Matheus y cols., 2010), regulación del metabolismo de los lípidos, la temperatura corporal, las funciones cardiovasculares y gastrointestinales y la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora en todos los vertebrados estudiados.

Muchas de las funciones de la melatonina pueden ser atribuidas a metabolitos bioactivos formados durante su complejo metabolismo, el cual se produce por vías multi-enzimáticas, pseudo-enzimáticas y no-enzimáticas (Tan y cols., 2010).

A continuación ampliaremos la función inmunomoduladora de la melatonina.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

EFEECTO INMUNOMODULADOR

Se pensaba que el sistema inmune era un mecanismo efector que reaccionaba ante el desafío antigénico con respuestas defensivas dirigidas a eliminar el agente “extraño” de manera segura. Sin embargo, el concepto reciente, apoyado por evidencias sustanciales, sugiere que la inmunidad no es solamente un sistema efector, sino que es también un sistema sensorial y forma parte de una red homeostática integrada. El flujo de información bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmune funciona para mantener y proteger la homeostasis del organismo. La paradoja de esta función interconectada es que la homeostasis puede requerir que el sistema neuroendocrino trabaje a favor o en contra del sistema inmune, como ocurre en la infección (Habbal y Al-Jabri, 2009).

Existen evidencias que sugieren en diferentes especies, incluyendo la humana, que los patrones cíclicos de presentación de algunas patologías en ciertas enfermedades infecciosas y trastornos afectivos estacionales son debidas a que el sistema inmune es afectado o regulado por señales ambientales (Pandi-Perumal y cols., 2008). La luz es una de las señales que más modulan el funcionamiento del sistema inmune y es la señal que controla los ritmos circadianos, con regulación de varios procesos fisiológicos entre los que se encuentra la secreción de hormonas neuroendocrinas como la melatonina (Srinivasan y cols., 2008).

La melatonina representa el factor predominante en la regulación circadiana. Esta molécula sintetizada entre otros órganos y tejidos en órganos linfoides como la médula ósea, timo y linfocitos, ha demostrado que uno de sus principales efectos fisiológicos es la inmunomodulación o regulación del sistema inmune, incluyendo su acción anti-inflamatoria (Carrillo-Vico y cols., 2005, Lissoni y Rovelli, 2012).

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

La influencia de esta indolamina sobre la modulación del sistema inmune puede ser directa e indirecta, y afecta tanto a la inmunidad humoral como celular (Lewiński y cols., 1989; Giannoulia y cols., 2006). Entre los efectos que provoca esta sustancia en la respuesta inmune se incluye la estimulación de la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase II, presente en las células presentadoras de antígenos (Pioli y cols., 1993), aumento de la presentación antigénica por macrófagos esplénicos a las células T cooperadoras CD4⁺ (T helper, Th), que expresan TcRs (receptores de células T) específico para el complejo péptido/MHC (González-Haba y cols., 1995) e incrementa la producción de citocinas como interleucinas (ILs) IL-2, IL-6, IL-12 e interferón gamma (IFN γ) (Colombo y cols., 1992).

Por otro lado, aumenta la respuesta humoral (Maestroni y cols., 1988), estimula la producción de células NK (Natural Killer), activa monocitos e induce la producción de IL-1 y la citotoxicidad de los monocitos contra células tumorales (Morrey y cols., 1994). Además, inhibe la proliferación de linfocitos estimulados por mitógenos (Finochiaro y cols., 1988) y corrige algunos estados de inmunodeficiencia causado por el estrés, el envejecimiento, algunas drogas y las enfermedades virales (Maestroni, 1999; Caroleo y cols., 1992; Lissoni y cols., 1993; Bonilla y cols., 1997).

La modulación de la inmunosupresión la realiza a través de la diferenciación y/o activación de las células T, mediante la interacción con sus receptores (Maestroni y cols., 1988; Stankov y cols., 1991). Ello produce una cascada de respuestas que, como se mencionó anteriormente, conducen a la síntesis y liberación de factores solubles (citocinas). Estos estimulan una serie de componentes del sistema inmunitario, entre los que han reportado: activación de células NK (Reiter, 1995), monocitos y leucocitos (Morrey y cols., 1994); secreción del Factor Estimulador de Colonias Granulocítico-Macrofágico (GM-CSF) (Maestroni y cols., 1994) y activación de los linfocitos T CD8⁺ (Maestroni, 1995) y CD4⁺ (González-Haba y cols., 1995), produciéndose

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

adicionalmente, un aumento de las síntesis y/o liberación de péptidos opioides (Maestroni y cols., 1988). Todo ello sugiere, que las propiedades inmunoestimuladoras de la melatonina dependen principalmente de la activación de las células T CD4⁺, formando un complejo que estimula la producción de citocinas y péptidos opioides, los cuales estimulan la respuesta efectora.

Por otra parte, la melatonina reduce la destrucción de tejidos durante la respuesta inflamatoria mediante un número importante de medidas, entre las cuales se encuentran: 1) Eliminar RL tóxicos, que reduce el daño macromolecular en todos los órganos (Reiter y cols., 2000a). 2) Reducir la traslocación al núcleo y unión al ADN del factor nuclear kappa-B (NF-κB), lo que disminuye la expresión de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-1 y el TNF-α (Gitto y cols., 2005; Reiter y cols., 2000b). 3) Inhibir 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 (Maldonado y cols., 2007a; 2007b). 4) Disminuir la síntesis de enzimas que generan prostaglandinas y especies reactivas del oxígeno como COX e iNOS (Szczepanik, 2007).

El uso de la melatonina como sustancia inmunomoduladora ha tenido un importante impacto terapéutico, estudios experimentales han demostrado que la aplicación de melatonina disminuye significativamente el desarrollo de la pancreatitis aguda y protege al tejido pancreático del daño causado por la inflamación (Chen y cols., 2006; Gülben y cols., 2010).

Asimismo, la melatonina administrada en una dosis de 1 y 5 mg/kg reduce significativamente el daño agudo pulmonar, incluyendo el edema, infiltración de neutrófilos, hemorragia, actividad de la enzima mieloperoxidasa y la síntesis de citocinas pro-inflamatorias en ratas sometidas a estrés calórico, disminuyendo así el daño y la inflamación pulmonar (Wu y cols., 2012).

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Por otro lado, se ha demostrado que en procesos inflamatorios crónicos intestinales, como el síndrome del colon irritable y la enfermedad de Crohn, la actividad del transportador de serotonina (SERT) se encuentra alterado. Resultados recientes de nuestro grupo de investigación han demostrado que en estas condiciones inflamatorias, la administración de melatonina produce inhibición de la actividad SERT lo que establece la posibilidad del uso de la melatonina para el tratamiento de trastornos en donde el sistema serotoninérgico esté desequilibrado, así como la estrecha relación entre la serotonina y la melatonina a nivel intestinal (Matheus y cols., 2010).

Los recientes avances en el conocimiento de los mecanismos responsables de la inmunidad antitumoral han estimulado la elaboración de nuevas estrategias de inmunoterapia del cáncer, que consiste en la posibilidad de mejorar la eficacia de la respuesta inmune por una administración combinada de citoquinas antitumorales (como la IL-2), y moléculas neuroendocrinas endógenas (como la melatonina). Estas moléculas son capaces de estimular la inmunorrespuesta mediante la amplificación de la reacción contra el cáncer y/o por contrarrestar los eventos inmunosupresores (Lissoni y Rovelli, 2012).

La administración de melatonina ha demostrado ser eficaz en el control de infecciones por chlamydia, infecciones inducidas por Mycobacterium y también en muchas infecciones virales. Además, es eficaz en la sepsis como se ha demostrado en varios modelos animales. Estos efectos se sugiere son debidos a sus propiedades antioxidantes y a las acciones inmunomoduladoras e inhibidores de la producción y activación de mediadores pro-inflamatorios. Asimismo, su uso ha sido beneficioso en el tratamiento de niños prematuros que padecen el síndrome de dificultad respiratoria grave y shock séptico (Srinivasan y cols., 2012).

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

CONCLUSIONES

La melatonina es una molécula de señalización multifuncional que tiene una variedad de funciones importantes. Un número significativo de ensayos clínicos han examinado la utilidad terapéutica de la melatonina en diferentes campos de la medicina los cuales han demostrado que la melatonina es eficaz en la prevención de procesos patológicos agudos como la sepsis y la asfixia en los recién nacidos y en estados crónicos como es el caso de las enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, inflamación y envejecimiento. Los efectos beneficiosos de la melatonina puede ser explicada por sus propiedades como un potente estimulador de las funciones inmunes y una potente molécula antioxidante.

BIBLIOGRAFÍA

- Barbosa R, Scialfa JH, Terra IM, Cipolla-Neto J, Simonneaux V, Castro AS.** Tryptophan hydroxylase is modulated by L-type calcium channels in the rat pineal gland. *Life Sci.*, **82**:529-535. 2008.
- Bonilla E, Valero-Fuenmayor N, Pons H, Bonilla-Chacin L.** Melatonin protects mice infected with Venezuelan equine encephalomyelitis virus. *Cell. Mol. Life Sci.*, **53**:430-434. 1997.
- Bubenik GA, Brown GM, Grota LJ.** Immunohistological localization of melatonin in the rat digestive tract. *Experientia*, **33**:662-663. 1977.
- Bubenik GA, Hacker RR, Brown GM, Bartos L.** Melatonin concentration in luminal fluid, mucosa and muscularis of the bovine and porcine gastrointestinal tract. *J. Pineal Res.*, **26**:56-63. 1999.
- Bubenik GA, Uhler I, Brown GA, Grota LJ.** Immunohistological localization of Nacetylindolealkylamines in pineal gland, retina and cerebellum. *Brain Res.*, **81**:233-242. 1973.
- Bubenik GA.** Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.*, **47**:2336-2348. 2002.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Caroleo MC, Frasca D, Nistico G, Doria G. Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice. *Immunopharmacology*, **23**:81-89. 1992.

Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, **27**:189-200. 2005.

Chen H. M., Chen J. C., Ng C. J., Chiu, D. F. and Chen.M. F. “Melatonin reduces pancreatic prostaglandins production and protects against caerulein-induced pancreatitis in rats,” *Journal of Pineal Res.*, **40**:1.34–39. 2006.

Colombo L, Chen GJ, López MC, Watson R. Melatonin induced increase in gammainterferon production by murine splenocytes. *Immunol. Lett.*, **33**:123-126. 1992.

Conti A, Conconi S, Hertens E, Skworo-Soñta K, Markowska M, Maestroni M. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J. Pineal Res.*, **28**:193-202. 2000.

Conti A, Conconi S, Hertens E, Skworo-Soñta K, Markowska M, Maestroni M. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J. Pineal Res.*, **28**:193-202. 2000.

Djeridane Y, Touitou Y. Melatonin synthesis in the rat harderian gland: age- and time-related effects. *Exp. Eye Res.*, **72**:487-492. 2001.

Ehret M, Pevet P, Maitre M. Tryptophan hydroxylase synthesis is induced by 3',5'-cyclic adenosine monophosphate during circadian rhythm in the rat pineal gland. *J. Neurochem.*, **57**(5):1516-1521. 1991.

Finochiaro L, Arzt E, Fernández S, Cristocuolo M, Nahomond VE. Serotonin and Melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cell: Stimulation by interferongamma as part of the immuno regulatory pathway. *J. Interferon Res.*, **8**:705-716. 1988.

Fischer TW, Sweatman TW, Semak I, Sayre RM, Wortsman J, Slominski A. Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free systems. *FASEB J.*, **20**:1564-1566. 2006.

Fournier I, Ploye F, Cottet-Emard JM, Brun J, Claustrat B. Folate deficiency alters melatonin secretion in rats. *J. Nutr.*, **132**:2781-2784. 2002.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Fourtillan JB, Brisson AM, Gobin P, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D(7) melatonin. *Biopharm. Drug Dispos.*, **21**:15-22. 2000.

Giannoulia-Karantana A, Vlachou A, Polychronopoulou S, Papassotiriou I, Chrousos GP. Melatonin and immunomodulation: connections and potential clinical applications. *Neuroimmunology*, **13**(3):133-144. 2006.

Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, Buggé C, Trimarchi G, Barberi I. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J. Pineal Res.*, **39**:287-293. 2005.

González-Haba M, García-Mauriño S, Calvo R, Goberna JR, Guerrero JM. High-affinity binding of melatonin by human circulating T lymphocytes (CD4⁺). *Faseb J.*, **9**:1331-1335. 1995.

Gülben K., Özdemir H., Berberoğlul U., Mersin H., Yrkin F., Cakır E., Aksaray S. “Melatonin modulates the severity of taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat,” *Digestive Diseases and Sci.*, **55**: 4. 941–946. 2010.

Habbal OA, Al-Jabri AA. Circadian Rhythm and the Immune Response: A Review. *Int. Rev. Immunol.*, **28**:(1-2)93-108. 2009.

Harderland R, Poeggeler B. Non-vertebrate melatonin. *J. Pineal Res.*, **34**:233-241. 2003.

Hattori A, Migitaka H, Iigo M, Itoh M, Yamamoto K, Ohtani-Kaneko R, Hara M, Suzuki T, Reiter RJ. Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **35**:627-634. 1995.

Itoh MT, Ishizuka B, Kudo Y, Fusama S, Amemiya A, Sumi Y. Detection of melatonin and serotonin N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase activities in rat ovary. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **136**(1):7-13. 1997.

Iuvone PM, Tosini G, Pozdeyev N, Haque R, Klein DC, Chaurasia SS. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Prog. Ret. Eye Res.*, **24**:433-456. 2005.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Jimenez-Jorge S, Jimenez-Caliani AJ, Guerrero JM, Naranjo MC, Lardone PJ, Carrillo-Vico A, Osuna C, Molinero P. Melatonin synthesis and melatonin-membrane receptor (MT1) expression during rat thymus development: role of the pineal gland. *J. Pineal Res.*, **39**:77-83. 2005.

Klein DC. Arylalkylamine N-acetyltransferase: “the Timezyme”. *J. Biol. Chem.*, **282**:4233-4237. 2007.

Kvetnoy M. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.*, **31**:1-12. 1999.

Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**:2857-2858. 1958.

Lewinski A, Zelazowski P, Sewerynek E, Zerek-Melen G, Szkudlinski M, Zelazowska E. Melatonin-induced suppression of human lymphocyte natural killer activity in vitro. *J. Pineal Res.*, **7**(2):153-164. 1989.

Lissoni P, Brivio F, Bani S. Low dose subcutaneous interleukin 2 therapy in association with the pineal indole Melatonin in treating AIDS. Abstract. Recent Advances in Chemotherapy, *18th International Congress of Chemotherapy*. 769-770. 1993.

Lissoni P, Rovelli F. Principles of psychoneuroendocrinotherapy of cancer. *Immunotherapy*. **4**(1):77-86. 2012.

Luboshitzky R, Ophir U, Nave R, Epstein R, Shen-Orr Z, Herer P. The effect of pyridoxine administration on melatonin secretion in normal men. *Neuro Endocrinol. Lett.*, **23**:213-217. 2002.

Ma X, Idle JR, Krausz KW, Gonzalez FJ. Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug. Metab. Dispos.*, **33**:489-494. 2005.

Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opitergic mechanism. *Immunology*, **63**(3):465-469. 1988.

Maestroni GJ, Convacci V, Conti A. Hematopoietic rescue via T-cell dependent, endogenous Granulocyte- Macrophage colony Stimulating Factor induced by the pineal neurohormone Melatonin in tumor bearing mice. *Cancer Res.*, **54**:2429-2432. 1994.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Maestroni GJ. T-helper 2 lymphocytes as peripheral target of Melatonin signaling. *J. Pineal Res.*, **18**:84-89. 1995.

Maldonado MD, Murillo-Cabezas F, Calvo JR, Lardone PJ, Tan DX, Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin as pharmacologic support in burn patients: a proposed solution to thermal injury-related lymphocytopenia and oxidative damage. *Crit. Care Med.*, **35**:1177-1185. 2007a.

Maldonado MD, Murillo-Cabezas F, Terron MP, Flores LJ, Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ. The potencial of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma. *J. Pineal Res.*, **42**:1-11. 2007b.

Matheus N, Mendoza C, Iceta R, Mesonero JE, Alcalde AI. Melatonin inhibits serotonin transporter activity in intestinal epithelial cells. *J. Pineal Res.*, **48**(4):332-339. 2010.

Morrey K, McLachlan A, Serkin C, Bakouche O. Activation of human monocytes by the pineal hormone Melatonin. *J. Immunol.*, **153**:2671-2680. 1994.

Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, Cardinali DP. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.*, **85**(3):335-353. 2008.

Pioli C, Caroleo MC, Nistico G, Doria G. Melatonin increases antigen presentation and amplifies specific and non specific signals for T-cell proliferation. *Int. J. Immunopharmacol.*, **15**(4):463-468. 1993.

Reiter R. Functional pleiotropy of the neurohormone Melatonin: Antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Abstract. Front. Neuroendocrinol.*, **6**(4):383-415. 1995.

Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **917**:376-386. 2000a.

Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J. Biomed. Sci.*, **7**:444-58. 2000b.

Reiter RJ, Tan DX. What constitutes a physiological concentration of melatonin? *J. Pineal Res.*, **34**:79-80. 2003.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol. Metab.*, **19**:17-24. 2007.

Srinivasan V, Mohamed M, Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* **6**(1):30-9. 2012.

Stankov B, Fraschini F, Reiter R. Melatonin binding sites in the central nervous system. *Brain Res. Rev.*, **16**:245-256. 1991.

Stefulj J, Hortner M, Ghosh M, Schauenstein K, Rinner I, Wölfler A, Semmler J, Liebmann PM. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J. Pineal Res.*, **30**:243-247. 2001.

Sugden D. Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland. *Experientia*, **45**:922-932. 1989.

Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**(6):115-124. 2007.

Tan DX, Hardeland R, Manchester LC, Paredes SD, Korkmaz A, Sainz RM, Mayo JC, Fuentes-Broto L, Reiter RJ. The changing biological roles of melatonin during evolution: from an antioxidant to signals of darkness, sexual selection and fitness. *Biol.Rev. Camb. Philos. Soc.*, **85**(3):607-623. 2010.

Tijmes M, Pedraza R, Valladares L. Melatonin in the rat testis: evidence for local synthesis. *Steroids*, **61**:65-68. 1996.

Wu WS, Chou MT, Chao CM, Chang CK, Lin MT, Chang CP. Melatonin reduces acute lung inflammation, edema, and hemorrhage in heatstroke rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2012. doi: 10.1038/aps.2012.29.

Zimmermann RC, McDougle CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR, Price LH. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **76**:1160-1164. 1993.

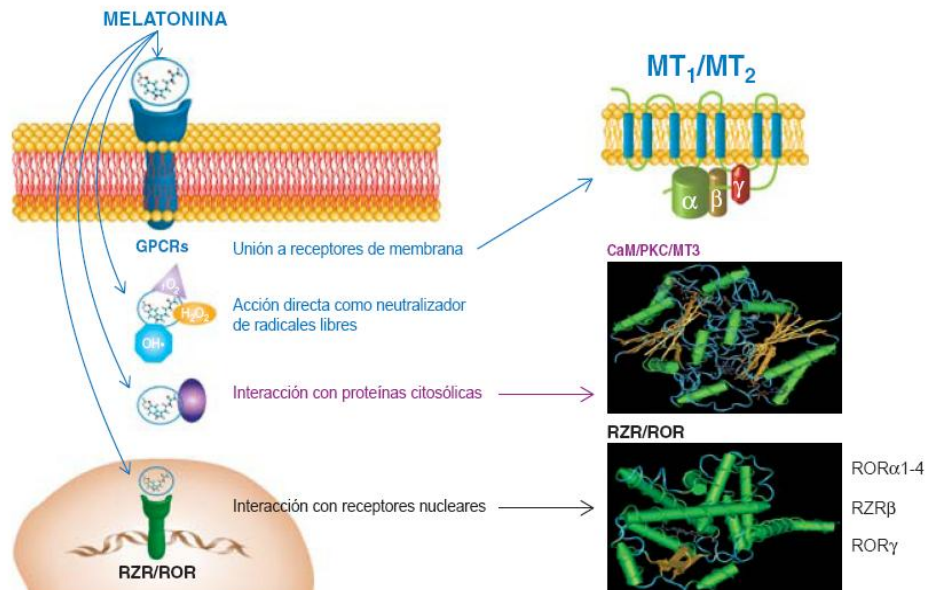
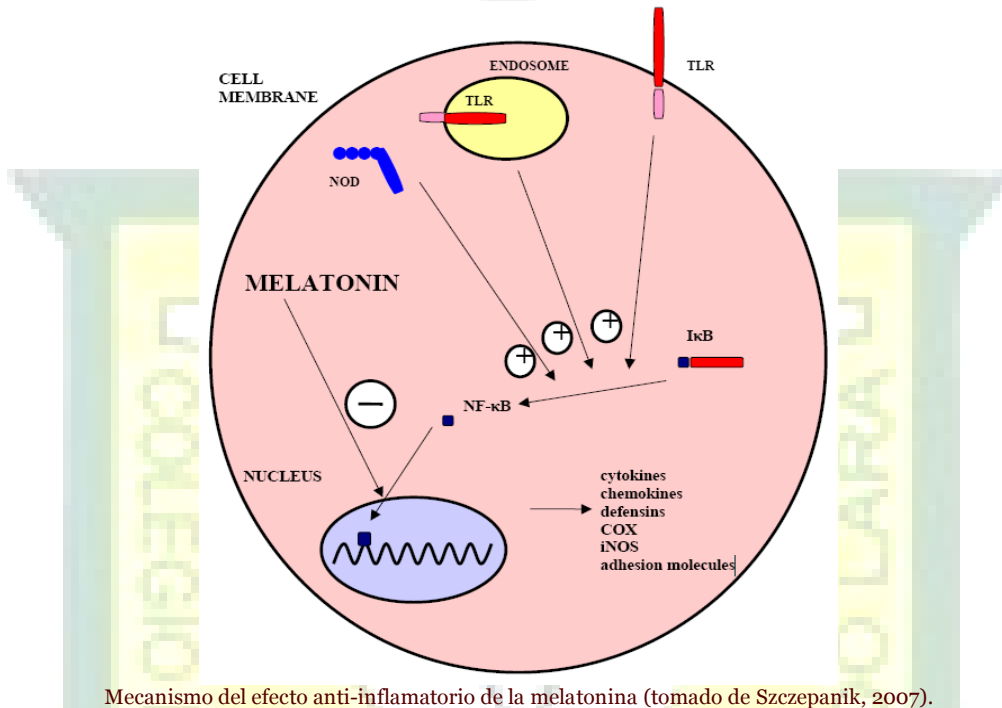
...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
 Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
 RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>

ANEXOS

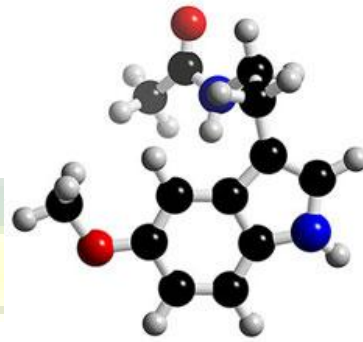


...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...

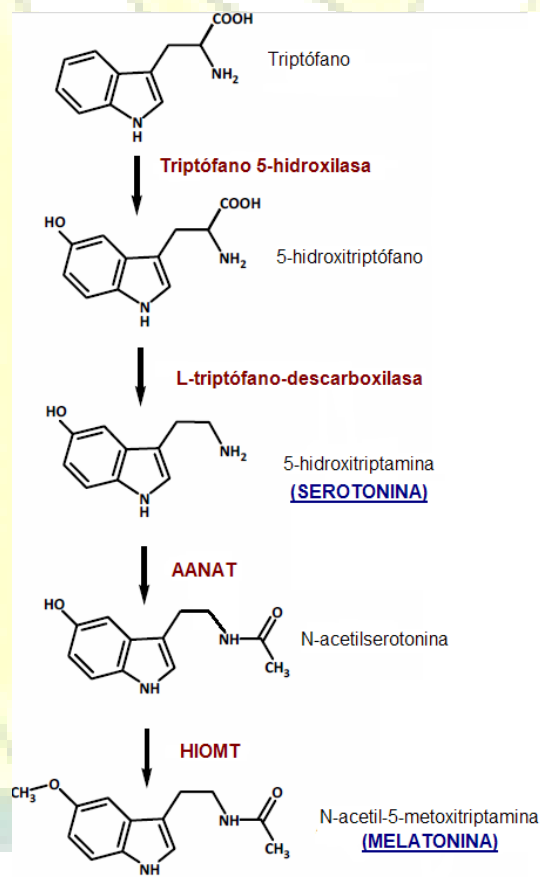


REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEPROUNA
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>



Estructura molecular de la melatonina



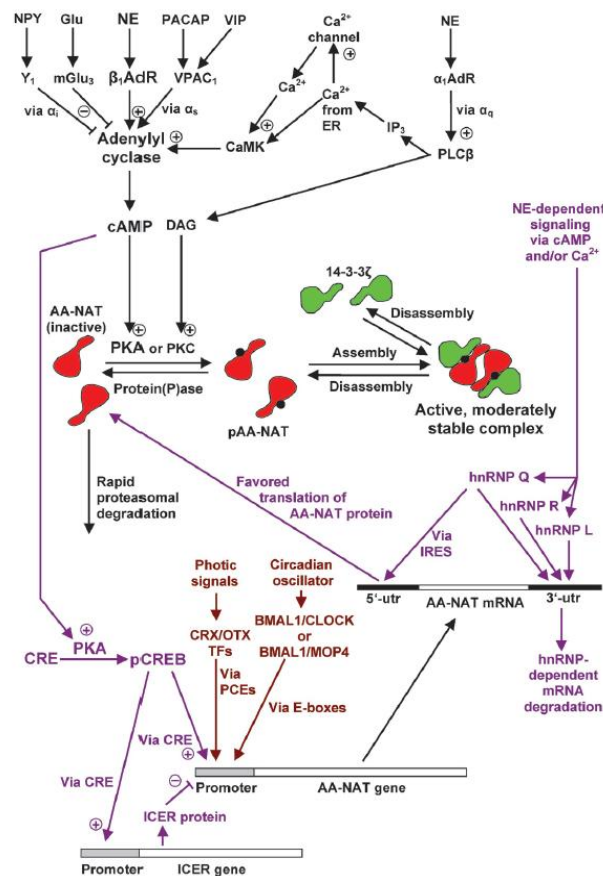
Ruta de biosíntesis de la melatonina.

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DE MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmuljimdo.com/>



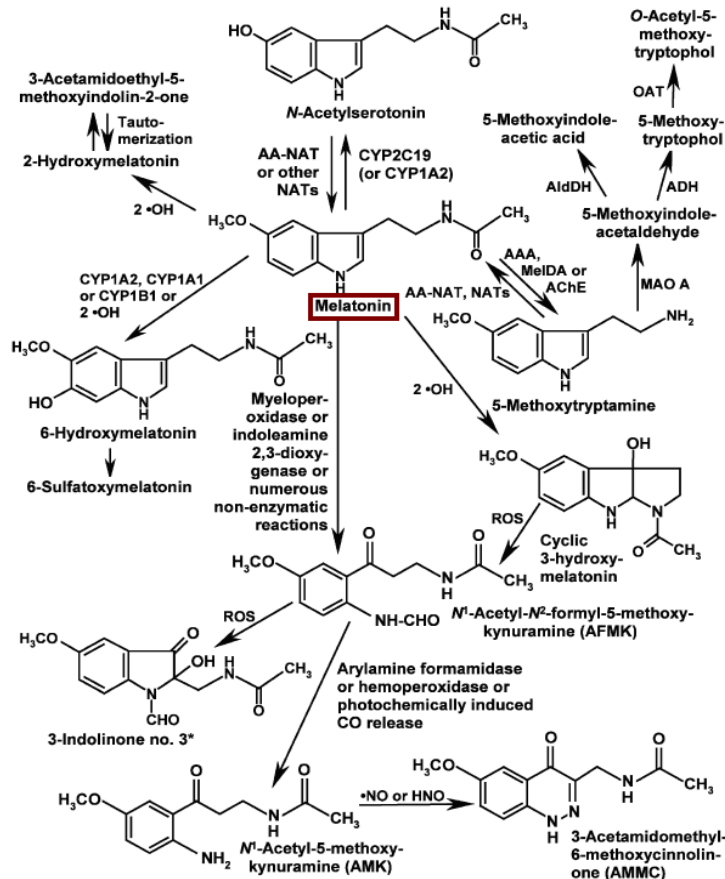
Regulación de la actividad y expresión de la AANAT. α_1 AdR, receptor α_1 -adrenérgico; β_1 AdR, receptor β_1 -adrenérgico; CaMK, cinasa dependiente de calcio/calmodulina; CRE, elemento de respuesta AMPc/calcio; CREB, proteína de unión de CRE; Glu, glutamato; hnRNP, ribonucleoproteína nuclear heterogénea; ICER, represor temprano AMPc inducible; mGlu3, receptor metabotrópico de glutamato tipo 3; NE, norepinefrina; NPY, neuropeptido Y; PACAP, péptido activador de la adenilciclase de la pituitaria; PCE, elemento conservado fotorreceptor; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; PLCb, fosfolipasa C β ; TFs, factores de transcripción; VIP, polipeptido intestinal vasoactivo (tomado de Hardeland, 2008).

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...



REVISTA DEL COLEGIO DEL MÉDICOS VETERINARIOS DEL ESTADO LARA

Urb. Nueva Segovia, calle 4 entre carreras 2 y 3, N° 2-41. Quinta CEProuna
Teléfonos (0251) 719.22.83 – 240.63.66. Barquisimeto - Estado Lara
RIF.: J-30496804-3 ppi: 201102LA3870 ISSN: 2244 – 7733
<http://revistacmvl.jimdo.com/>



Complejidad del proceso de metabolización de la melatonina (tomado de Hardeland, 2008).

REVISTACMVL Año 2, Número 1. Enero - Junio 2012
Páginas 45 a la 51

Recibido: 17/05/2012,

Aceptado: 02/06/2012,

Publicado: 21/06/2012

Este artículo está disponible en: <http://revistacmvl.jimdo.com/blog/a%C3%B1o-2-n%C3%BAmero-1/>

Se autoriza la difusión y reenvío de ésta información siempre que se coloque la respectiva cita y el enlace a <http://revistacmvl.jimdo.com/>

...Si continuamos haciendo lo que siempre hemos hecho... Obtendremos siempre los mismos resultados. Para obtener resultados diferentes, debemos hacer cosas diferentes...