



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

# **LA MELATONINA EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER**

**Marta Riutort Sánchez**

**Grado de Biología**

**Facultad de Ciencias**

**Año Académico 2019-20**



# LA MELATONINA EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

**Marta Riutort Sánchez**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Ciencias**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2019-20**

Palabras clave del trabajo:

Melatonina, Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, prevención, agregados beta-amiloides, proteína TAU, ritmos circadianos

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo* Silvia Tejada Gavela

*Nombre Tutor/Tutora (si procede)*

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ÍNDICE

RESUMEN / RESUM / ABSTRACT.....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
2. FISIOLÓGÍA DE LA MELATONINA .....	6
2.1 Neuroanatomía.....	6
2.2 Melatonina .....	8
2.3 Melatonina extrapineal .....	9
2.4 Síntesis y regulación de la melatonina .....	9
2.5 Funciones de la melatonina .....	11
2.5.1 Función reguladora de los ciclos circadianos.....	11
2.5.2 Función reguladora de los procesos reproductivos .....	11
2.5.3 Función reguladora del sistema inmunitario .....	11
2.5.4 Función antioxidante y protectora.....	11
2.6 Efectos de la melatonina con la edad.....	13
2.7 Suplementación con melatonina exógena.....	14
3. PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS: EL ALZHEIMER.....	14
3.1 Envejecimiento y patologías neurodegenerativas.....	14
3.2 Enfermedad de Alzheimer.....	15
3.3 Relación entre los ciclos sueño/vigilia y el Alzheimer.....	19
3.4 Terapias en el Alzheimer .....	20
4. LA MELATONINA COMO TERAPIA PREVENTIVA PARA EL ALZHEIMER .....	21
4.1 La melatonina previene el envejecimiento celular .....	21
4.2 La melatonina frente al estrés oxidativo y la neuroinflamación.....	22
4.3 La melatonina en la hiperfosforilación de TAU y la toxicidad de los agregados beta-amiloides .....	23
4.4 Melatonina en la regulación de los ciclos circadianos .....	24
4.5 Melatonina como tratamiento preventivo.....	25
5. CONCLUSIÓN .....	27
6. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	28

## **Resumen**

La melatonina es una hormona sintetizada principalmente en la glándula pineal y se encarga de regular los ritmos circadianos. Además, se ha comprobado su efectividad como protector celular y es capaz de prevenir el envejecimiento neuronal gracias a su función antioxidante. Sin embargo, la síntesis de melatonina disminuye con la edad y podría favorecer la aparición de patologías neurodegenerativas, como el Alzheimer, que se caracteriza por la pérdida progresiva de funciones cognitivas además de la aparición de agregados proteicos que dañan las neuronas.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de la melatonina en la patología neurodegenerativa del Alzheimer. Se pretende describir la naturaleza de esta hormona, su síntesis, regulación, así como las diferentes funciones que realiza. Así mismo también se pretende profundizar en la enfermedad del Alzheimer y el posible uso terapéutico que podría tener la melatonina en esta patología.

## **Resum**

La melatonina és una hormona sintetitzada principalment a la glàndula pineal i s'encarrega de regular els ritmes circadians. A més, s'ha comprovat la seva efectivitat com a protector cel·lular i és capaç de prevenir l'envelliment neuronal gràcies a la seva funció antioxidant. Tanmateix, la síntesi de melatonina disminueix amb l'edat i podria afavorir l'aparició de patologies neurodegeneratives, com l'Alzheimer, que es caracteritza per la pèrdua progressiva de funcions cognitives a més de la aparició d'agregats proteics que danyen les neurones.

L'objectiu del present estudi és realitzar una revisió bibliogràfica del paper de la melatonina en la patologia de l'Alzheimer. Es pretén descriure la naturalesa d'aquesta hormona, la seva síntesi, regulació, així com les diferents funcions que realitza. Així mateix es pretén profunditzar en la malaltia de l'Alzheimer i el possible ús terapèutic que podria tenir la melatonina en aquesta patologia.

## **Abstract**

Melatonin is a hormone synthesized in pineal gland and it is responsible of the circadian rhythm. Besides, its effectivity as cellular protector has been proved, also the melatonin is able to prevent neuronal aging due to its antioxidant function. However, melatonin synthesis decreases with age and it could increase the risk of neurodegenerative diseases, such is Alzheimer, which is characterized by the progressive loss of cognitive functions besides the appearance of protein aggregates that provoke neuronal damage.

The objective of this study is to carry out a bibliographic review about the role of melatonin in Alzheimer disease. The nature of this hormone is expected to be described, its synthesis, regulation and its different functions. Moreover, Alzheimer's disease is pretended to be described and the possible therapeutic use of melatonin in this pathology.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La melatonina es una hormona que se produce principalmente en la glándula pineal pero también en otros órganos. Esta hormona sigue variaciones rítmicas y se regula principalmente por la luz. La melatonina, además de sincronizar los ritmos circadianos puede tener una función terapéutica en patologías relacionadas con la edad avanzada (Zawilska *et al.*, 2009) y las alteraciones neurodegenerativas como el Alzheimer (Slats *et al.*, 2013). Esta enfermedad está ampliamente distribuida por todo el mundo, afecta principalmente a personas de edad avanzada y se espera que el número de pacientes aumente. Se caracteriza por alteraciones en los ritmos circadianos, así como la formación de ovillos neurofibrilares de la proteína TAU y la aparición de placas de proteína beta-amiloide, acompañado de un deterioro cognitivo (Musiek *et al.*, 2015). La melatonina podría ayudar a prevenir o retrasar la aparición de esta patología ya que además de regular los ciclos sueño/vigilia, tiene un papel protector celular, tiene una acción antimiloide e inhibe la hiperfosforilación de la proteína TAU (Slats *et al.*, 2013).

## **2. FISIOLÓGÍA DE LA MELATONINA**

### **2.1 Neuroanatomía**

Las glándulas endocrinas se encargan de la síntesis y secreción de hormonas, que son importantes mensajeros químicos. Gracias a la circulación, las hormonas viajan hasta sus células diana a fin de cumplir una función concreta. Junto con el sistema nervioso, las hormonas juegan un papel clave en la coordinación e integración de múltiples funciones fisiológicas. Generalmente las glándulas endocrinas como la hipófisis o epífisis (también llamada glándula pineal) están formadas por células secretoras de origen epitelial, rodeadas de numerosos vasos linfáticos y sanguíneos. Las células secretan la hormona que liberan al sistema circulatorio (Young & Heath, 2000). Sin embargo, existen estructuras como el hipotálamo que poseen neuronas especializadas en la secreción de sustancias químicas como las mismas hormonas, lo que demuestra que la diferenciación entre sistema nervioso y endocrino es compleja y en ocasiones, son estructuras que permanecen muy unidas (Fox, 2011).

La **hipófisis** es una glándula endocrina de 6-8 mm de longitud situada en la base del encéfalo y secreta diferentes hormonas que afectan a múltiples funciones del organismo (**Figura 1**). La secreción de dichas hormonas está controlada por el hipotálamo, que a su vez está controlado por el propio sistema nervioso central y las hormonas producidas por glándulas dependientes de la hipófisis. Por tanto, se integra tanto el sistema nervioso como el endocrino. La hipófisis se divide en dos partes, la anterior o adenohipófisis y la posterior o neurohipófisis, con orígenes embrionarios diferentes, funciones y mecanismos de control así mismo distintos. La neurohipófisis permanece unida al hipotálamo por el tallo hipofisiario, ambos formados por tejido nervioso mientras que la adenohipófisis tiene una naturaleza epitelial. Las células neurosecretoras que forman la neurohipófisis mantienen los cuerpos celulares en el hipotálamo, lo que demuestra la estrecha relación entre ambas partes (Young & Heath, 2000). La neurohipófisis almacena y libera hormonas que se producen en el hipotálamo mientras que la adenohipófisis produce y secreta sus propias hormonas. Las hormonas de la neurohipófisis que se sintetizan en el hipotálamo viajan hasta ella por el tracto hipotálamo-hipofisiario, donde se almacena y se libera en el momento que se precise. A diferencia de la neurohipófisis, que tiene un control más neural, la adenohipófisis tiene una regulación hormonal por parte del hipotálamo. Las hormonas liberadoras o inhibitoras producidas por neuronas en el hipotálamo se transportan por la circulación hasta la adenohipófisis, mediante el sistema porta hipotálamo-hipofisiario (Fox, 2011). La adenohipófisis es por tanto una glándula muy vascularizada (Hall, 2011).

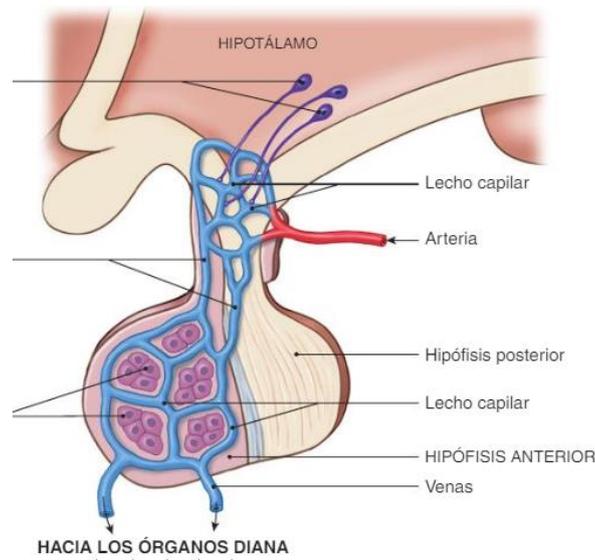


Figura 1: El eje hipotálamo-hipofisiario. Fuente: Silverthorn, D. (2019). *Fisiología Humana: Un Enfoque Integrado (8a. Ed.)* [Figura].

El **hipotálamo** se localiza en la parte inferior del diencefalo, por debajo del tálamo. Es una región pequeña pero relevante que contiene importantes centros neurales y regula la secreción hormonal de la hipófisis. Las células neurosecretoras situadas en el hipotálamo producen dos tipos de hormonas que se transportan mediante axones hacia la neurohipófisis, lugar en el que se almacenan y se liberan según la estimulación del hipotálamo (Fox, 2011). El hipotálamo es por tanto una estructura importante que recoge información del medio interno a fin de controlar la secreción de múltiples hormonas hipofisarias (Hall, 2011). Esta estructura contribuye además en la regulación del sueño, regulando los ciclos circadianos del cuerpo. De esta forma, la actividad varía a lo largo de las 24 horas del día, pero se precisan cambios de luz y oscuridad en el medio externo para sincronizar la actividad del hipotálamo y, por consiguiente, de la glándula pineal, sobre la que tiene control (Fox, 2011).

Dentro del hipotálamo se ubica el **núcleo supraquiasmático** que contiene alrededor de 20.000 neuronas que funcionan como “relojes”, con actividad eléctrica que varía de forma automática siguiendo un patrón cada 24 horas, sin embargo, para que funcionen de forma óptima, su actividad debe sincronizarse con los ciclos diurno y nocturno. Este núcleo supraquiasmático es considerado la principal región involucrada en la regulación de los ritmos circadianos. Éstos reciben información sobre el ciclo día/noche mediante el tracto retino-hipotalámico y afectan a los ciclos circadianos del cuerpo mediante conexiones neuronales hacia otras regiones del encéfalo y mediante su regulación de la hipófisis, capaz de secretar hormonas que estimulan otras glándulas. El núcleo supraquiasmático también desempeña un papel importante en la regulación de la melatonina ya que controla su secreción en la glándula pineal, siendo esta hormona primordial en la regulación de los ritmos circadianos (Fox, 2011). De hecho, se ha descrito que una posible lesión en el área supraquiasmática podría asociarse a un estado de vigilia intensa (Hall, 2011).

Como se ha indicado anteriormente, la **glándula pineal o epífisis** está conectada al encéfalo a través de un tallo corto (Young & Heath, 2000). Tiene una forma cónica, se encuentra unida al diencefalo y permanece encapsulada por las meninges. La epífisis sintetiza melatonina, una hormona que ayuda a regular los ritmos circadianos y cuya secreción está regulada por el hipotálamo, en concreto por el núcleo supraquiasmático mediante el control hipotalámico de las neuronas que inervan la glándula pineal. La

secreción de esta hormona incrementa durante la noche y se ve inhibida de forma indirecta por la luz (Fox, 2011), así esta información es traducida por la glándula pineal en una señal química, la melatonina. La glándula pineal está formada por dos tipos diferentes de células, los pinealocitos y las células neurogliales. Los pinealocitos son neuronas modificadas que se disponen de forma agrupada y están rodeadas de capilares. En su citoplasma presentan gránulos que contienen melatonina, así como su precursor, la serotonina. Las células neurogliales están dispersas entre los grupos de pinealocitos y también se asocian a capilares (Young & Heath, 2000).

## **2.2 Melatonina**

La melatonina es una molécula que se encuentra de forma general en la naturaleza, en numerosos organismos y es producida por la glándula pineal, posteriormente esta sustancia se secreta a la sangre y actúa como una hormona. Así mismo, otros órganos también tienen capacidad para sintetizarla. La producción de esta hormona, en la glándula pineal, permanece bajo control hipotalámico. Debido a la naturaleza anfipática de la melatonina, ésta no se almacena y es liberada a medida que se sintetiza. La glándula pineal está muy vascularizada, por lo que la melatonina se libera durante la noche al torrente sanguíneo y al líquido cefalorraquídeo (Amaral & Cipolla-Neto, 2018).

Los cambios de luz/oscuridad son necesarios para la sincronización del núcleo supraquiasmático y para que sigan un ciclo día/noche. De esta forma, la actividad del núcleo supraquiasmático y la secreción de melatonina aumenta con la oscuridad y alcanza un máximo hacia la medianoche. Durante el día, las conexiones nerviosas que conectan el hipotálamo con la retina actúan reduciendo la actividad del núcleo supraquiasmático, lo que reduce la estimulación de la glándula pineal y, por consiguiente, disminuye la secreción de melatonina. Las neuronas simpáticas del hipotálamo estimulan la secreción de la glándula pineal y son inhibidas por los tractos nerviosos activados por la luz incidente sobre la retina (Fox, 2011).

La producción de melatonina se limita a la noche y a la ausencia de una señal luminosa, en concreto a las características de la luz del día, es decir, un predominio del rango azul. Esto provoca una inhibición de la síntesis de melatonina (Amaral & Cipolla-Neto, 2018). Así mismo, se ha comprobado que la exposición a luz artificial durante la noche suprime también la liberación de melatonina, por lo que la luz natural no es el único estímulo de su inhibición (Alghamdi, 2018). Este sistema proviene del proceso de selección natural, que permite indicar al medio interno que es de noche. La secreción de melatonina prosigue durante la noche y varía a lo largo del año, ya que se ha comprobado que la presencia de la melatonina en el plasma sanguíneo es mayor en las noches de invierno, las cuales son también más largas. En las noches de verano, al ser más cortas, ocurre lo contrario, hace que la presencia de la melatonina en sangre sea menor. De esta manera se puede describir a la melatonina como un representante del fotoperiodo ambiental en el medio interno, que de alguna forma controla la fisiología del organismo durante las 24 horas del día (Amaral & Cipolla-Neto, 2018).

La luz azul, predominante durante el día, inhibe la síntesis de melatonina. Las células ganglionares de la retina de los mamíferos son fotosensibles y mediante el fotopigmento melanopsina, detectan las diferentes longitudes de onda de la luz, lo que permite determinar si es de día o de noche. Esta información llega al núcleo supraquiasmático del hipotálamo mediante el tracto retino-hipotalámico. Debido al control del núcleo supraquiasmático sobre la glándula pineal, se inhibe la producción de melatonina al detectar la luz. Por ello, la melatonina viene determinada por el fotoperiodo, lo que hace que la glándula pineal no sea una glándula convencional (Reiter *et al.*, 2014).

### **2.3 Melatonina extrapineal**

Se conoce la existencia de tejidos extrapineales no endocrinos capaces de sintetizar melatonina en los que podría actuar como mediador intracelular. Es decir, la melatonina también se produce fuera de la glándula pineal. Por tanto, cada tejido produce la cantidad de melatonina que precisa, sin depender de los niveles que circulan en sangre. Además de la glándula pineal, puede producirse melatonina en la retina, mucosa intestinal, cerebelo, hígado y riñón entre otros (Stefulj *et al.*, 2001).

Se cree que todas las células, en sus mitocondrias, tienen capacidad de sintetizar melatonina, que actúa protegiendo a la propia célula frente a radicales libres (Reiter *et al.*, 2014), este hecho se confirma debido a que una de las enzimas clave en la síntesis de melatonina es exclusiva de las mitocondrias y los pinealocitos (Tan *et al.*, 2016). La melatonina extrapineal, permanece dentro de los propios tejidos que la sintetizan y tiene una función protectora, actuando como agente antioxidante. Sin embargo, esta melatonina extrapineal afecta en menor medida al ritmo circadiano, siendo la glándula pineal la que controla el ritmo circadiano de la melatonina (Alghamdi, 2018). La melatonina extrapineal no se libera en la sangre en una cantidad significativa, sino que actúa dentro de la propia célula que la produce (Reiter *et al.*, 2014), de hecho, la misma no está bajo control de los ritmos circadianos (de Almeida Chuffa *et al.*, 2019).

Debido a la conexión existente del tracto retino-hipotalámico-glándula pineal, si se degradara esta vía, la glándula pineal permanecería inutilizada. Ante una situación así, la producción de melatonina de origen extrapineal no sería capaz de alterar los ritmos circadianos, ya que pese a ser la misma hormona, el papel que desempeña en el organismo es diferente (Reiter *et al.*, 2014).

### **2.4 Síntesis y regulación de la melatonina**

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo realiza el control principal de la síntesis de melatonina, a fin de que se produzca diariamente en sincronización con el ciclo luz/oscuridad. La presencia de luz es el estímulo que activa la melanopsina en las células fotorreceptoras de la retina que, mediante la vía retino-hipotalámica, conectan con el hipotálamo, le transmiten la información de la presencia de luz e inhiben la síntesis de melatonina (Amaral & Cipolla-Neto, 2018). La oscuridad estimula la síntesis de melatonina a partir del aminoácido triptófano y la presencia de luz la inhibe (Young & Heath, 2000). El triptófano circula de manera natural en el torrente sanguíneo y se ha comprobado que unos niveles bajos de éste reducen los niveles nocturnos de melatonina (Alghamdi, 2018).

La noradrenalina o norepinefrina es un importante neurotransmisor que se une a sus correspondientes receptores en las membranas de los pinealocitos y promueve la activación de la síntesis de melatonina. La noradrenalina interacciona con los receptores noradrenérgicos en la membrana de los pinealocitos y activa las vías de señalización cAMP-PKA-CREB y PLC-Ca-PKC a fin de desencadenar la síntesis de la melatonina (**Figura 2**). El triptófano es captado por los pinealocitos a partir del torrente sanguíneo (Fevre-Montange, 1985) y gracias a la acción de la enzima triptófano hidroxilasa, consigue transformarse en serotonina, que será acetilada por la enzima N-acetiltransferasa (NAT) en N-acetilserotonina (NAS) y se convertirá en melatonina gracias a la acción de la enzima acetilserotonina O-metiltransferasa (ASMT), también llamada hidroxil-indol-O-metiltransferasa (HIOMT) (Amaral & Cipolla-Neto, 2018). Una vez sintetizada la melatonina, se libera en el torrente sanguíneo, desde ahí llega a diferentes tejidos y células, incluido el cerebro (Fevre-Montange, 1985). Se ha comprobado que la noradrenalina estimula la expresión de NAT, por consiguiente, estimula la producción de melatonina y HIOMT regula la liberación máxima de melatonina por la noche (Alghamdi, 2018), además las enzimas triptófano hidroxilasa, NAT y HIOMT permanecen bajo control neuronal y endocrino, lo que

permite regular la cantidad y cada cuánto tiempo se produce la melatonina (Amaral & Cipolla-Neto, 2018).

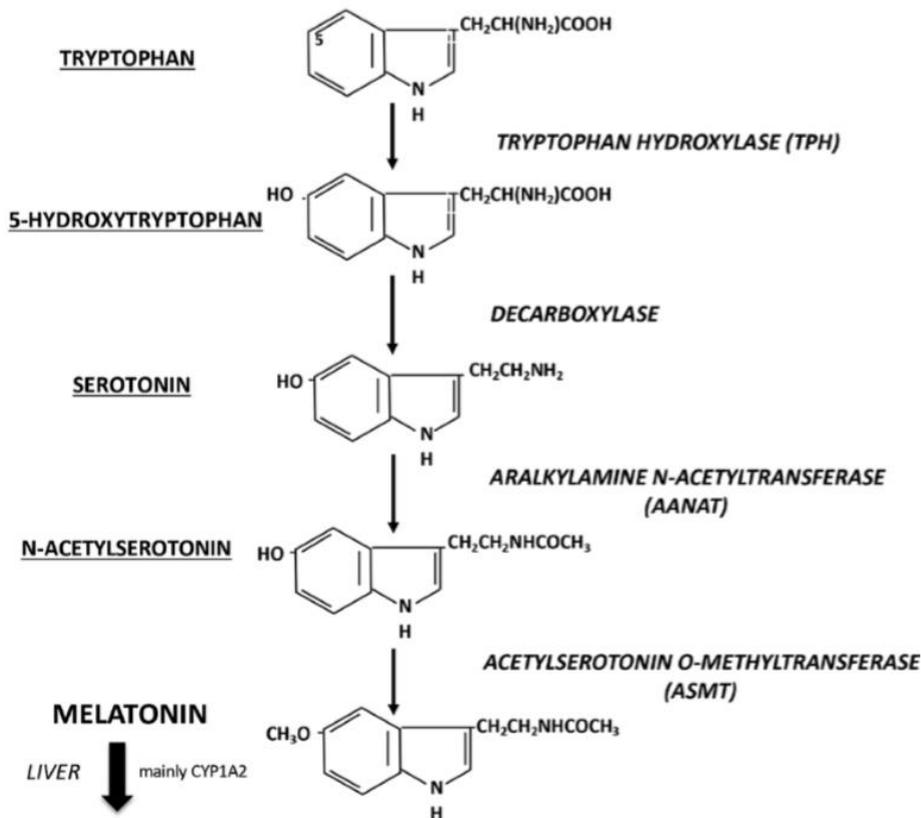


Figura 2: Vía de síntesis de la melatonina en la que aparecen las moléculas precursoras, así como las enzimas implicadas. Fuente: Amaral, F. G. Do, & Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62(4), 472–479 [Figura].

Debido a que la melatonina no se acumula y se libera rápidamente, se puede determinar el índice de síntesis pineal a partir de los niveles de dicha hormona en sangre. Finalmente, la melatonina se metaboliza en el hígado y se elimina con la orina (Fevre-Montange, 1985).

La melatonina presenta oscilaciones circadianas, pero no son necesariamente estacionales (Hardeland, 2008) con valores mínimos durante el día y máximos por la noche (Fevre-Montange, 1985). Como se ha indicado previamente, el principal control ambiental de la síntesis de melatonina pineal es la intensidad lumínica (Wu & Swaab, 2005), sin embargo, en ausencia del estímulo lumínico también puede producirse melatonina, como ocurre en personas con la funcionalidad ocular alterada (Cardinali *et al.*, 2012). En estos casos, algunas personas pueden mostrar alteraciones en la regulación de los ritmos circadianos, dependiendo del grado y del tipo de ceguera que presenten (Lockley *et al.*, 2007). La liberación de melatonina está controlada por el ciclo diurno, en el que la luz del día suprime la liberación de melatonina por las señales transmitidas desde la retina al núcleo supraquiasmático, situado en el hipotálamo y encargado de la regulación de los ritmos circadianos (Alghamdi, 2018). La regulación de la síntesis de melatonina pineal se explica en gran parte por los mecanismos de control que actúan sobre la enzima NAT, clave en la síntesis de melatonina, ya sea a nivel de su expresión génica o la estabilidad de dicha enzima influenciada por la fosforilación y la interacción con otras proteínas (Hardeland, 2008).

## **2.5 Funciones de la melatonina**

### **2.5.1 Función reguladora de los ciclos circadianos**

La melatonina controla la transcripción y traducción de los llamados “genes reloj” y los “genes controlados por el reloj”, una serie de proteínas que refuerzan o inhiben funciones celulares siguiendo un ciclo de 24 horas, de forma que la melatonina, al controlar estos genes, controla diferentes funciones celulares en ciclos de 24 horas, incluso si esta hormona solo se sintetiza durante la noche. Es decir, que la melatonina actúa como un sincronizador interno de los ciclos circadianos (Amaral & Cipolla-Neto, 2018).

### **2.5.2 Función reguladora de los procesos reproductivos**

La melatonina a su vez puede actuar sobre el hipotálamo favoreciendo la adaptación a posibles cambios ambientales y poder así volver a sincronizar el ritmo circadiano (Fevre-Montange, 1985). Así mismo ayuda a determinar el momento de nacimiento de algunos animales. Esta hormona influye así en el eje hipofisario-gonadal, se estimula en animales que se reproducen cuando la duración del día es menor (como en las ovejas) y se inhibe el eje en animales que se reproducen cuando la duración del día es mayor (como en los campañoles) (Fox, 2011). Se ha comprobado que la melatonina también es capaz de regular procesos reproductivos como el inicio de la pubertad en el hombre (Young & Heath, 2000), de hecho, una secreción excesiva de melatonina en el sexo masculino puede retrasar la pubertad. Sin embargo, la idea de cómo afecta la melatonina en la reproducción humana es aún muy controvertida (Fox, 2011).

### **2.5.3 Función reguladora del sistema inmunitario**

Esta importante hormona posee efectos sobre el envejecimiento y la regulación del sistema inmunitario (Young & Heath, 2000). Actúa sobre la morfología y función de órganos del sistema inmunológico. La melatonina modula la respuesta inmunitaria y estimula su función al favorecer la proliferación de células y mediadores inmunitarios (Fevre-Montange, 1985). Así mismo, la melatonina previene procesos que promueven la inflamación ya que regula citocinas proinflamatorias y regula la expresión de factores proinflamatorios (Cardinali & Vigo, 2017).

### **2.5.4 Función antioxidante y protectora**

La melatonina no solo aparece en los mamíferos, aparece en diferentes organismos. Se cree que posiblemente evolucionó a fin de protegerlos gracias a su capacidad antioxidante, ya que los tejidos de los organismos multicelulares son capaces de generar melatonina para su propio uso a fin de captar radicales libres. En las mitocondrias se generan radicales libres ya que, a lo largo de la cadena de transporte de electrones, algunos pueden perderse. Estos electrones reducen el oxígeno al anión superóxido ( $O_2^-$ ). Este agente oxidante forma rápidamente peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) que se transforma en presencia de metales en un radical hidroxilo (OH). De forma alternativa, el anión superóxido puede unirse con óxido nítrico para formar un compuesto altamente tóxico, el anión peroxinitrito (ONOO). La generación excesiva de radicales libres es destructiva y puede llegar a provocar la muerte celular ya que el daño oxidativo puede inducir la muerte celular. Por tanto, la generación de melatonina en las mitocondrias es muy útil para reducir el daño mitocondrial gracias a su capacidad antioxidante (Reiter *et al.*, 2014) mitigando la fuga de electrones y la generación de radicales libres (Amaral & Cipolla-Neto, 2018). De hecho, gracias a la estructura química de la melatonina, ésta puede donar electrones a las especies reactivas de oxígeno (ROS) y así reduce los radicales hidroxilos, peróxido de hidrógeno o anión superóxido (Rosales-Corral *et al.*, 2012).

La melatonina actúa promoviendo la homeostasis mitocondrial y regulando la fosforilación oxidativa, el flujo de electrones, la síntesis de ATP, la permeabilidad mitocondrial y regula la transcripción de ADN mitocondrial, por lo que posee un papel protector de forma directa o indirecta. Además, la melatonina mejora la vía de señalización por la cual se activa el proceso de autofagia de mitocondrias, por lo que mejora su regeneración y favorece su estado óptimo (de Almeida Chuffa *et al.*, 2019). De hecho, la melatonina está implicada en un equilibrio entre la apoptosis y la autofagia. Esto se debe a que puede inhibir la vía ROS-MST 1, una enzima clave en la apoptosis y la autofagia para mantener el equilibrio entre ambas (Shi *et al.*, 2018). Pero además, la melatonina no solo influye en la protección de la mitocondria sino también en su correcta dinámica, ya que permite la conservación de la integridad estructural y funcional de las mitocondrias (Tan *et al.*, 2016); es decir, esta hormona también actúa sobre la biogénesis mitocondrial a través de unas enzimas que promueven la longevidad de estos orgánulos (Cardinali & Vigo, 2017).

Además del importante papel que juegan las mitocondrias en el estrés oxidativo, el retículo endoplasmático (RE) es el principal almacén de iones de calcio y una alteración en su acumulación puede favorecer el estrés oxidativo en este orgánulo. En situaciones de estrés oxidativo, el RE puede verse afectado y con ello se ve comprometida la maduración de las proteínas, lo que favorece la acumulación de proteínas mal plegadas. Este aumento, induce la liberación de iones de calcio del RE, que se acumulan en las mitocondrias afectando a la cadena de transporte de electrones, lo que aumenta las ROS, contribuyendo a la muerte neuronal y prolongando el estrés de este orgánulo. Como se ha comentado anteriormente, la melatonina tiene un papel regulador de la apoptosis, esto se debe a que protege de este proceso a las células normales mientras que en células alteradas favorece la apoptosis. Es posible que la melatonina ejerza su acción sobre la viabilidad celular a través de la modulación de la respuesta RE al estrés oxidativo debido a sus propiedades antioxidantes, es decir, la disminución de melatonina podría aumentar el estrés oxidativo alterando la homeostasis y funcionalidad del RE, contribuyendo a la muerte celular (Fernández *et al.*, 2015).

Las propiedades antioxidantes de la melatonina le proporcionan no solo la capacidad de neutralizar los radicales libres sino también de potenciar los efectos de enzimas antioxidantes. Los radicales libres inactivan enzimas, dañan el ADN e inician una serie de reacciones que conducen a la degradación de los lípidos de membranas celulares. La melatonina actúa neutralizándolos, por tanto, protege del daño oxidativo activando enzimas antioxidantes y potenciando el efecto de otros antioxidantes (Fevre-Montange, 1985). Además, la melatonina es capaz de desintoxicar ROS. Consigue eliminar los radicales libres mediante la transferencia de un electrón o la transferencia de hidrógeno. Así mismo, se ha comprobado que los metabolitos de la melatonina tienen una capacidad adicional de protección contra el daño oxidativo, son eficaces a la hora de eliminar grupos hidroxilo. Es decir, la melatonina retrasa el inicio de la descomposición lipídica y reduce el daño molecular al actuar sobre las enzimas antioxidantes y las estimula (Reiter *et al.*, 2014). Por tanto, además de quelar (secuestrar) ROS, es capaz de movilizar las enzimas antioxidantes a nivel intracelular (Amaral & Cipolla-Neto, 2018).

La melatonina, junto a sus metabolitos 3-hidroximelatonina cíclica (3OHM), N1-acetil-N2-formil-5metoxinuramina (AFMK) y N1-acetil-5-metoxinuramina (AMK), son capaces de quelar el cobre y producir compuestos estables. De esta manera inhiben el estrés oxidativo. Así mismo, dos de sus metabolitos, AFMK y 3OHM, intervienen en una serie de reacciones que impiden la producción de hidroxilo, de forma que la melatonina o bien sus metabolitos, intervienen en una “cascada quelante” así como en una cascada de eliminación de radicales libres. De ambas formas contribuyen a la reducción del daño por estrés oxidativo, además de su función de eliminación de radicales libres (Galano *et al.*, 2015).

Gracias a su capacidad para eliminar grupos hidroxilo, la melatonina tiene un papel protector del ADN contra la formación de cáncer y la neurodegeneración producida por estos grupos (Hardeland *et al.*, 1993) además de limitar la metástasis (Reiter *et al.*, 2014). Tiene capacidad para regular importantes vías de señalización a fin de producir efectos nocivos sobre células tumorales, de alguna manera la melatonina percibe la naturaleza de las células y cambia su interacción con ellas. De esta forma, es capaz de inducir la muerte en células cancerígenas induciendo apoptosis, contribuyendo así con su papel oncostático (de Almeida Chuffa *et al.*, 2019).

Sus características como hormona permiten que la melatonina actúe a través de receptores celulares específicos. En humanos, dichos receptores están acoplados a proteínas G de alta afinidad y se conocen como receptor de melatonina 1 (MT1) y receptor de melatonina 2 (MT2). Estos receptores interactúan con mensajeros secundarios siendo capaces de disminuir la adenosín monofosfato cíclico (AMPC) o aumentar la formación de diacilglicerol y trifosfato de inositol (IP3), que participan en la transducción de señales (Amaral & Cipolla-Neto, 2018). En concreto, MT2 participa principalmente en funciones relacionadas con el ritmo circadiano mientras que MT1 actúa mediante la activación de diferentes proteínas G relacionadas en cascadas de señalización (Balmik & Chinnathambi, 2018). La vía de señalización cAMP-PKA-CREB, que aparece hiperfosforilada durante el día en ausencia de melatonina (Amaral & Cipolla-Neto, 2018), regula la apoptosis celular y está asociada con la función cognitiva (Yang *et al.*, 2019). MT1 y MT2 se localizan en casi todos los tejidos periféricos y en el sistema nervioso central. Además de actuar mediante los receptores de membrana, la melatonina puede interactuar con receptores nucleares llamados receptores retinoides huérfanos o receptores retinoides Z (ROR/RZR) (Amaral & Cipolla-Neto, 2018). Sin embargo, pese a que los receptores nucleares ROR pueden estar distribuidos entre los tejidos, su función específica permanece en debate (Reiter *et al.*, 2014). Por tanto, los efectos de la hormona dependerán del tejido diana y de la vía de señalización correspondiente (Amaral & Cipolla-Neto, 2018).

Aunque el cerebro humano representa un 2% del peso total, consume alrededor del 20% del oxígeno del cuerpo. El elevado nivel de lípidos en el cerebro junto al alto consumo de oxígeno, aumenta el riesgo de daño celular por estrés oxidativo, sin embargo se considera que la melatonina previene la disfunción sináptica, la pérdida neuronal y el deterioro cognitivo debido a su excelente capacidad antioxidante, lo que permite preservar la integridad neuronal (Alghamdi, 2018).

## **2.6 Efectos de la melatonina con la edad**

La síntesis de melatonina no es constante a lo largo de la vida (Fevre-Montange, 1985), al envejecer, se deterioran progresivamente los ciclos circadianos y la melatonina tiende a reducirse, en especial los niveles nocturnos. Las personas frecuentemente muestran una desincronización interna, en ocasiones influenciada por una disminución en la calidad del sueño, con cambios de los ciclos sueño-vigilia (Wu & Swaab, 2005).

La glándula pineal comienza a mostrar una regresión de su tamaño a partir de los siete años y en adultos aparece como una banda engrosada de tejido fibroso (Fox, 2011). La epífisis de las personas ancianas presenta en numerosas ocasiones cuerpos extracelulares llamados arena pineal (calcificaciones), formados por capas concéntricas de fosfato de calcio y magnesio. Con una radiografía, puede apreciarse la glándula pineal calcificada, lo que puede aportar importante información sobre ciertas patologías (Young & Heath, 2000). Algunos estudios relacionan este aumento de las calcificaciones provocadas por la edad con una alteración de los ritmos circadianos y una disminución de la producción de melatonina. Pese a que la glándula en si no muestra signos de degeneración y no hay evidencias de que

la calcificación afecte al metabolismo de la misma, parece ser que la inervación noradrenérgica de la epífisis sí que puede verse afectada durante el envejecimiento (Wu & Swaab, 2005).

La pérdida de melatonina favorece la acumulación de radicales libres, lo que puede contribuir a la aparición de patologías neurodegenerativas relacionadas con alteraciones de ciertos procesos moleculares y con el aumento del daño oxidativo (Reiter *et al.*, 2014). La aparición de estos radicales libres puede aumentar con la edad y su presencia está estrechamente relacionada con la salud, de hecho, el daño que pueden provocar estos radicales libres progresivamente en las neuronas es uno de los principales procesos del envejecimiento. Los radicales hidroxilos son muy reactivos, tóxicos para las células, mutagénicos y cancerígenos. Estos posibles cambios en el ADN pueden ser letales para la célula o provocar alteraciones en esta. La melatonina contrarresta el deterioro producido por los radicales libres, tanto en la función enzimática como en la protección del ADN (Hardeland *et al.*, 1993).

La melatonina, gracias a su capacidad para neutralizar los radicales libres, retrasa las alteraciones de varios órganos relacionada con la edad. La pérdida de células debido a la apoptosis es una consecuencia de la edad y del desarrollo de patologías, o bien, contribuye a ellas. La melatonina actúa previniendo ese daño provocado por el estrés oxidativo (Reiter *et al.*, 2014), por lo que aumenta la longevidad y la calidad de vida gracias principalmente a sus propiedades antioxidantes, oncostáticas e inmunomoduladoras (Fevre-Montange, 1985). Existen estudios suficientes que demuestran que muchas de las acciones de esta hormona repercuten de forma beneficiosa en el envejecimiento. La melatonina está involucrada en el sistema endocrino, pero también se integra en los sistemas neuroinmunitario y neuroinmunoendocrino, por lo que sería interesante estudiar cómo la melatonina puede participar y prevenir algunos procesos como el envejecimiento u otras patologías (Fevre-Montange, 1985).

## **2.7 Suplementación con melatonina exógena**

Las píldoras de melatonina disminuyen el tiempo que se necesita para dormir y aumentan la duración de una de las fases del sueño, la fase REM (del inglés, *Rapid Eye Movement*), por ello la administración de melatonina de forma exógena puede ser útil para tratar el insomnio o los viajes transoceánicos. Además, debido a su naturaleza, es capaz de atravesar las membranas sin dificultad, incluso si no es endógena (Fox, 2011).

Varios estudios han demostrado que la suplementación con melatonina mejora el sueño, suprime el comportamiento agitado y produce efectos beneficiosos sobre la memoria y la cognición (Jürgenson *et al.*, 2019). Sin embargo, si se pretende administrar una dosis de melatonina a fin de regular el ritmo circadiano, ésta debe ser administrada por la noche, ya que, si se administra durante el día, se potencia más su acción antioxidante. Se ha comprobado que si se toman suplementos de melatonina o se consume en la dieta, ésta aparece disponible en las mitocondrias, por lo que podría desempeñar su papel antioxidante y protector del daño celular (Reiter *et al.*, 2014). Por tanto, la melatonina administrada de forma exógena favorece el envejecimiento físico y mental saludable y podría usarse como tratamiento frente al insomnio y para prevenir patologías neurodegenerativas (Zisapel, 2018).

## **3. PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS: EL ALZHEIMER**

### **3.1 Envejecimiento y patologías neurodegenerativas**

La población actual, principalmente en los países desarrollados, alcanza edades muy avanzadas gracias a la mejora en la calidad de vida, una sanidad moderna y accesible para todos, fármacos y tratamientos sanitarios, asistencia a ancianos y la ausencia de problemas nutricionales (Tyrovolas *et al.*, 2011). El

envejecimiento es el principal factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, incluido el Alzheimer, que tienden a progresar de forma irreversible (Hou *et al.*, 2019). El envejecimiento produce una modificación cerebral que predispone a trastornos neurodegenerativos. A nivel celular el envejecimiento cerebral se caracteriza por la inflamación, un aumento en el estrés oxidativo, inestabilidad genómica, alteraciones en el metabolismo y en la homeostasia de proteínas que provoca un aumento de desechos celulares (Daniele *et al.*, 2018). A modo de mecanismo protector del organismo, las células con elevados daños de ADN se vuelven senescentes y pierden su capacidad de proliferación. Estos daños, así como la pérdida de la capacidad de la reparación celular, se ven incrementados con la edad (Hou *et al.*, 2019), además la senescencia también puede asociarse a cambios en el metabolismo celular (Kritsilis *et al.*, 2018).

La desregulación de la homeostasia de las proteínas está estrechamente relacionada con el envejecimiento. El sistema de autofagia y el sistema ubiquitina-proteasoma, son los principales sistemas responsables de la degradación de proteínas mal plegadas en las neuronas. Son dos sistemas distintos pero cooperantes. Ambos sistemas están formados por complejos proteicos y se ven alterados debido a que, al envejecer, disminuye la expresión de sus componentes o se alteran, por tanto, la funcionalidad de ambos sistemas decrece y puede favorecer la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Así mismo, la pérdida de funcionalidad de estos sistemas promueve la acumulación de agregados proteicos que a su vez, inhiben aún más la actividad de estos sistemas de degradación y dañan a las células (Daniele *et al.*, 2018), de hecho, se observa un aumento de agregados y depósitos de proteínas en muchos trastornos neurodegenerativos (Hou *et al.*, 2019).

El envejecimiento también provoca una disminución del transporte y del metabolismo de la glucosa neuronal, así como una pérdida de funcionalidad mitocondrial, lo que favorece la aparición de patologías neurodegenerativas (Daniele *et al.*, 2018). La función mitocondrial deteriorada contribuye de manera importante al proceso de envejecimiento (Hou *et al.*, 2019). Esto se debe a que, durante el envejecimiento, las ROS producidas durante la fosforilación oxidativa no se eliminan de forma tan eficiente y pueden dañar el ADN mitocondrial, lo que provoca la disfunción de las mitocondrias y puede asociarse a varios trastornos neurodegenerativos (Nissanka & Moraes, 2018).

### **3.2 Enfermedad de Alzheimer**

El Alzheimer se define como el envejecimiento prematuro del encéfalo y progresa rápidamente hasta perder gran parte de las capacidades mentales. Esta patología se caracteriza por afectar de forma amnésica a la memoria, deteriorar el lenguaje y provocar un déficit visoespacial (afecta a la forma de representar y analizar objetos). En las últimas fases de la enfermedad pueden aparecer convulsiones, alteraciones motoras y sensitivas. El Alzheimer es una patología neurodegenerativa, progresiva y mortal que acaba derivando en deficiencias de las capacidades de las personas, así como en diversos síntomas neuropsiquiátricos e incluso problemas de tipo comportamental al final de su evolución. Generalmente los pacientes con esta patología requieren de cuidados continuos a los pocos años de detectarse la enfermedad, por lo que no solo condiciona la vida de la persona afectada de esta patología, sino también la de aquellas personas que le rodean, como familiares o cuidadores (Hall, 2011).

Esta patología es la forma de demencia más frecuente en ancianos y se cree que afecta al 30% de los mayores de 85 años (Hall, 2011), de hecho, más de 46 millones de personas en todo el mundo la padecen. Los mecanismos que desarrollan la patología no se conocen del todo y tampoco existe un tratamiento efectivo para inhibir los síntomas y progresión de la enfermedad aunque sí existen terapias que tienen como finalidad retrasar el avance de la enfermedad o paliativas (Jürgenson *et al.*, 2019). Esta patología

que afecta a la calidad y a la esperanza de vida es uno de los trastornos neurodegenerativos progresivos más comunes y provoca una degeneración irreversible del cerebro. Tarda muchos años en progresar desde un deterioro cognitivo leve a una demencia avanzada. En ocasiones no se puede diagnosticar la enfermedad hasta la autopsia. Sin embargo, con una resonancia magnética se pueden observar las características típicas de la enfermedad incluso hasta 15 años antes de que aparezcan síntomas cognitivos. También pueden detectarse mediante una tomografía o un análisis del líquido cefalorraquídeo las placas beta-amiloides que se producen en el cerebro en las etapas iniciales de la patología. Es un desafío sanitario y económico ya que la enfermedad de cada vez afecta a más personas debido a que la sociedad cada vez es más longeva (Havekes *et al.*, 2019).

Hay dos formas conocidas del Alzheimer: una tardía y una temprana. La temprana afecta 1-6% de los casos a pacientes entre 30-65 años mientras que la tardía se caracteriza por afectar a personas mayores de 65 años. El Alzheimer tardío también se llama esporádico y afecta al 90% de los casos, es una enfermedad que resulta de la combinación de factores genéticos y ambientales, siendo el envejecimiento el principal factor (Havekes *et al.*, 2019).

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas tienen en común la neuroinflamación y el estrés oxidativo. Las características histopatológicas del Alzheimer son, por una parte, las placas seniles (también llamadas placas beta-amiloides) y los ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína TAU hiperfosforilada (**Figura 3**) (Luengo *et al.*, 2019). La aparición de estas características neuropatológicas es mayor en zonas cerebrales importantes en la función cognitiva y relacionadas con la memoria, como el hipocampo o la neocorteza (Havekes *et al.*, 2019).

A pesar de que el origen de la enfermedad no está claro, la principal causa de neuropatología en el Alzheimer es la elevada producción y formación de agregados de proteína beta-amiloide dentro de las neuronas, resultando tóxico para éstas. Son péptidos formados por 30-40 aminoácidos (Alghamdi, 2018) y se acumulan formando placas cuyo diámetro puede oscilar desde 10 hasta cientos de micrómetros. Estas placas se acumulan en diferentes regiones del encéfalo como la corteza, el cerebelo, el hipocampo, los ganglios basales y el tálamo. Se considera que la acumulación de dicho péptido es clave en el desarrollo de la patología debido a que todas las mutaciones asociadas al Alzheimer aumentan la producción de péptidos beta-amiloides. Además, se ha comprobado que los pacientes con síndrome de Down poseen tres copias para el gen de la proteína precursora del péptido y debido a esto, pueden padecer Alzheimer a una edad más temprana de lo habitual. Así mismo se comprobó en pacientes que poseen anticuerpos antimiloides, los cuales tienen capacidad para eliminar estos agregados proteicos, el progreso de la enfermedad se atenuaba (Hall, 2011). Por tanto, las posibles mutaciones de genes pueden jugar un papel importante en la formación de proteína beta-amiloide y por tanto, favorecer la aparición de la enfermedad (Alghamdi, 2018).

Esta patología podría ser un proceso degenerativo de tipo metabólico (Hall, 2011) ya que se han identificado alteraciones en tres proteínas, una de ellas la proteína precursora amiloide (APP) (Hou *et al.*, 2019). De hecho, se considera que los agregados beta-amiloides derivan de la ruptura de la APP, cuya función está relacionada con la transmisión sináptica, el aprendizaje y la memoria (Rosales-Corral *et al.*, 2012). Las mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas APP están relacionados sobre todo con el Alzheimer de tipo temprano (Hou *et al.*, 2019).

Por tanto, los rasgos característicos de esta enfermedad incluyen las placas extracelulares de proteína beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares de proteína TAU asociada a microtúbulos (Silverthorn *et al.*, 2019). Se considera que la acumulación de agregados beta-amiloides es el factor desencadenante en la

enfermedad. Estas proteínas forman oligómeros y fibrillas que se acumulan hasta formar placas que favorecen la pérdida neuronal. La proteína TAU se acumula en las neuronas de los pacientes y causa disfunción neuronal (Hou *et al.*, 2019); de hecho, se cree que la proteína TAU está asociada al deterioro cognitivo y funcional (Luengo *et al.*, 2019) siendo otra causa potencial del Alzheimer (Hou *et al.*, 2019).

La proteína TAU es una proteína que se asocia a microtúbulos neuronales y se conoce por su papel en la estabilización de microtúbulos, importante en el mantenimiento de las neuritas, lo que permite formar axones y dendritas, así como en las interacciones de membrana o en el anclaje de enzimas. En el Alzheimer se acumula en forma de filamentos helicoidales y pierde su función estabilizadora, lo que lleva a la degeneración de las neuronas. A medida que avanza la patología, aumenta la hiperfosforilación de TAU, se pierde la unión de los microtúbulos en las neuronas afectadas y aumenta la agregación de ovillos neurofibrilares. Se cree que cuando TAU se agrega y obstruye el interior de la célula, se altera y se interrumpe el transporte axonal (Stamer *et al.*, 2002). Se ha sugerido que los agregados beta-amiloides aparecen de forma previa a los ovillos neurofibrilares y que estos agregados favorecen la hiperfosforilación de TAU así como la acumulación de ROS (Zhao & Zhao, 2013). El motivo por el que TAU se acumula no está claro, pero es posible que sea una respuesta para contrarrestar los efectos tóxicos del envejecimiento celular. Una vez se obstruye, se acelera la degeneración celular (Stamer *et al.*, 2002). Así mismo, el transporte axonal promovido por los agregados de TAU bloquea el transporte axonal de APP, lo que provoca su acumulación en el cuerpo celular. Parece ser que existe una sinergia entre los agregados beta-amiloides y la proteína TAU en la función mitocondrial y van asociadas a la edad, lo que resulta en una disminución de la capacidad respiratoria mitocondrial y la reducción en la síntesis de ATP, derivando en una pérdida de la comunicación sináptica y muerte neuronal (Zhao & Zhao, 2013).

La acumulación de proteínas debido a un déficit en los mecanismos de eliminación (como la autofagia) podría estar implicada en las etapas iniciales de la enfermedad. De hecho, la proteína TAU tiene dos vías principales de eliminación, el sistema ubiquitina-proteasoma y un sistema de activación de autofago-lisosomas. Algunos inhibidores de la autofagia aumentan la agregación de TAU y retrasan su eliminación (Luengo *et al.*, 2019). Los radicales libres pueden promover la formación de placas beta-amiloides y ovillos neurofibrilares, así como la apoptosis de las células nerviosas. El cerebro de un enfermo de Alzheimer presenta niveles de radicales libres aumentados y enzimas antioxidantes disminuidas que son claves para eliminarlos (Rong *et al.*, 2020). La producción excesiva de radicales libres puede dañar lípidos, ADN e inducir estrés oxidativo que promueve la muerte celular, contribuye al envejecimiento y a las patologías relacionadas con el envejecimiento. Por tanto, la protección frente a los radicales libres resulta vital en todas las células (Fox, 2011). Además, los depósitos de proteína beta-amiloide son una de las principales causas de estrés oxidativo, pero además dicho estrés oxidativo media la producción de beta-amiloides y a la vez, los propios depósitos inducen la muerte celular (Jürgenson *et al.*, 2019); es decir, la producción de ROS promueve la acumulación anormal de proteína TAU y agregados beta-amiloides, lo que a su vez, incrementa el estrés oxidativo (Zhao & Zhao, 2013). De hecho, en los cerebros afectados de Alzheimer es habitual encontrar los productos finales del estrés oxidativo, lo que evidencia su relación (Alghamdi, 2018). Por tanto, la formación de ovillos neurofibrilares y depósitos beta-amiloides que forman placas reducen constantemente la funcionalidad del cerebro (Jürgenson *et al.*, 2019).

Se han encontrado alteraciones mitocondriales y metabólicas en las neuronas de pacientes con Alzheimer debido a que estos orgánulos son muy susceptibles al estrés oxidativo, así como la principal fuente de ROS. La deficiencia de la enzima citocromo C oxidasa, una enzima clave en la cadena de transporte de electrones, es responsable de la producción de las mismas. Estos radicales deterioran la

membrana mitocondrial, lo que deteriora la polaridad de los lípidos, la movilidad de proteínas e inhibe enzimas clave que participan en la cadena respiratoria. En consecuencia, la permeabilidad de la membrana de la mitocondria y la liberación del citocromo C oxidasa aumentan, lo que deriva en apoptosis (Chen & Zhong, 2014). Así mismo, la disfunción mitocondrial podría provocar un aumento de la peroxidación lipídica (degradación de lípidos) y promover la acumulación de proteínas, lo que resultaría perjudicial. De hecho, una posible mutación en determinados genes podría promover la peroxidación lipídica relacionada con el Alzheimer (Peña-Bautista *et al.*, 2019). Los agregados beta-amiloides interrumpen el funcionamiento de las mitocondrias, lo que contribuye a su déficit metabólico y energético (Zhao & Zhao, 2013). Estos agregados proteicos alteran la cadena transportadora de electrones ya que reduce la actividad de enzimas clave que intervienen, interrumpe la dinámica mitocondrial, provoca alteraciones en el transporte axonal y mutaciones en el ADN mitocondrial, provocando a su vez un aumento de ROS (Chen & Zhong, 2014). Todas estas alteraciones conducen a la muerte neuronal que se observa en el Alzheimer (Zhao & Zhao, 2013).

La neuroinflamación es consecuencia de los agregados proteicos (Alghamdi, 2018) y la acumulación de ROS (Chen & Zhong, 2014). Todo ello provoca una respuesta inmune que activa los astrocitos y la microglía, encargados de la protección neuronal, de forma que liberan sustancias proinflamatorias (Hou *et al.*, 2019). Todos estos hechos pueden contribuir a la propagación de los efectos del Alzheimer y conducir a la demencia (Luengo *et al.*, 2019), además de que dicha neuroinflamación empeora los efectos provocados por el estrés oxidativo (Alghamdi, 2018). Además, se conocen una importante familia de enzimas capaces de descomponer las proteínas de matriz extracelulares, las metaloproteinasas de matriz (MMP), que pueden contribuir en los procesos patológicos (Fox, 2011). Estas enzimas degradan la APP que conduce a la formación de agregados beta-amiloides y tiene efectos proinflamatorios, por lo que juega un importante papel en el Alzheimer (Wang *et al.*, 2014). De hecho, es la enzima alfa-secretasa la que interviene en la proteólisis de la APP y esta enzima está modulada por MMP. Si se controla la actividad de esta enzima para que no se produzca la proteólisis de APP, los agregados beta-amiloides disminuirían (Rosales-Corral *et al.*, 2012). Sin embargo, la enzima alfa-secretasa está implicada en otros procesos fisiológicos importantes, por lo que la creación de un fármaco capaz de modularlo, aún no es posible (Müller *et al.*, 2019).

Por tanto, además de la predisposición genética y los factores ambientales, la principal causa del Alzheimer parece ser el envejecimiento (Daniele *et al.*, 2018) y el estrés oxidativo (Silverthorn *et al.*, 2019). De hecho, el estrés oxidativo puede dañar el sistema nervioso central y se describe como un posible “incentivo” para el Alzheimer. Por ejemplo, en un estudio en el que se tuvieron ratones 3 noches de vigilia, se observó un aumento en los niveles de los marcadores de estrés oxidativo y condujo a la apoptosis neuronal, algunas de las zonas afectadas eran esenciales para la función cognitiva. La oxidación neuronal está asociada a la edad, se relaciona con el inicio del deterioro cognitivo en las etapas previas a la enfermedad. Las alteraciones en el ritmo circadiano promueven los agregados beta-amiloides y estos a su vez, contribuyen a la aparición de la patología como se explica a continuación la relación entre los ciclos sueño/vigilia y su papel en el Alzheimer (Milán-Tomás & Shapiro, 2018).

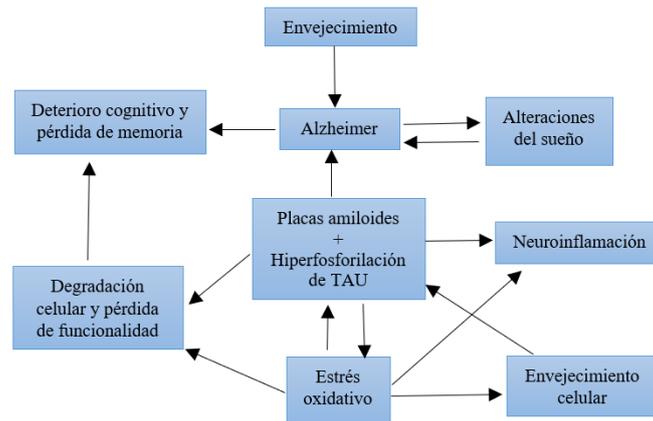


Figura 3: Representación de las posibles causas y efectos del Alzheimer.

### 3.3 Relación entre los ciclos sueño/vigilia y el Alzheimer

Alrededor del 25-40% de los pacientes con Alzheimer presentan trastornos del ciclo sueño-vigilia. La relación entre esta patología y las alteraciones del sueño puede ser bidireccional además de compleja. Se ha comprobado que la acumulación de agregados beta-amiloides puede alterar dicho ciclo y a su vez, las alteraciones del ciclo sueño-vigilia pueden facilitar la patogénesis de la enfermedad. En las etapas iniciales, pese a no haber alteraciones cognitivas, sí que se observa un aumento de agregados beta-amiloides y trastornos del sueño, así como somnolencia diurna. Por tanto, las alteraciones del sueño en personas con Alzheimer no solo es producto de dicha patología, sino que además la favorece ya que la acumulación de agregados beta-amiloides impactan negativamente en la calidad del sueño (Havekes *et al.*, 2019). Es difícil saber con exactitud la contribución del sueño y las alteraciones del ciclo circadiano en la fisiopatología del Alzheimer. Se cree más que las alteraciones del sueño son consecuencia del Alzheimer (Milán-Tomás & Shapiro, 2018).

El desarrollo del Alzheimer y las alteraciones del sueño conducen a cambios en la señalización intracelular involucradas en la plasticidad neuronal y la conectividad. Las placas beta-amiloides son frecuentes en regiones cerebrales encargadas de la regulación sueño-vigilia como el hipotálamo y las capas corticales (Havekes *et al.*, 2019). Los niveles de beta-amiloides son más altos en el cerebro durante la vigilia y más bajos durante el sueño, lo que indica que el sueño podría promover la eliminación de dichos agregados (Milán-Tomás & Shapiro, 2018) debido a que limita la actividad neuronal (Musiek *et al.*, 2015). De hecho, una noche de privación del sueño eleva los niveles beta-amiloides en el cerebro (Havekes *et al.*, 2019). De igual modo, la falta de sueño podría promover la fosforilación de TAU (Musiek *et al.*, 2015).

Así mismo, se observó que las personas mayores con una duración corta del sueño tenían más probabilidades de tener depósitos beta-amiloides en zonas del cerebro relacionadas con la memoria, pero no necesariamente presentaban problemas de memoria o de degeneración neuronal. Posteriormente pueden producirse efectos compensatorios a través de otros mecanismos que permiten mantener la capacidad cognitiva (Havekes *et al.*, 2019).

El sueño tiene 2 etapas: un movimiento ocular rápido (REM, por sus siglas en inglés *Rapid Eye Movement*) y un movimiento ocular no rápido (NREM). La fase NREM se asocia con inactividad conductual y una disminución de la actividad sináptica mientras que la fase REM por ser un estado similar al de la vigilia. El 25-40% de los pacientes con Alzheimer presentan alteraciones del sueño y de los ritmos circadianos. En concreto, la mayoría tardan más tiempo en conciliar el sueño, presentan

despertares nocturnos frecuentes que los lleva a una mayor vigilia durante la noche, pueden presentar apnea del sueño y somnolencia durante el día. Los pacientes con esta patología presentan una disminución en la duración de la fase REM y de la fase NREM. Medir ambas fases del sueño podría ser un marcador para detectar las etapas tempranas del Alzheimer. También se ha comprobado que las personas con depósitos beta-amiloides tiene mayor frecuencia de siesta y una menor eficiencia del sueño en comparación a los individuos que no presentan placas (Havekes *et al.*, 2019).

Se ha comprobado también que la hormona que promueve el estado de vigilia, la orexina puede tener un papel en la patogenicidad del Alzheimer así como en las alteraciones del sueño (Milán-Tomás & Shapiro, 2018). Esto se debe a que este neurotransmisor hipotalámico aumenta la vigilia y reduce la fase REM. La orexina induce de forma secundaria la acumulación de proteínas beta-amiloides (Carmichael & Lockhart, 2012). Por el contrario, una mejora en la calidad del sueño inhibe la señalización de orexina y atenúa la formación de agregados (Musiek *et al.*, 2015).

Por tanto, una buena calidad del sueño es importante ya que de esa forma se eliminan proteínas nocivas que se acumulan en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (Silverthorn *et al.*, 2019). Sería interesante realizar una investigación más exhaustiva sobre los efectos que tiene la privación del sueño en los mecanismos moleculares implicados en la patogenicidad de las enfermedades neurodegenerativas con fines terapéuticos (Musiek *et al.*, 2015).

### **3.4 Terapias en el Alzheimer**

La mayoría de las terapias se basan en mejorar la calidad de vida de los pacientes de Alzheimer al reducir los síntomas de la patología o bien intentan prevenir la aparición de ésta. Actualmente no existe un tratamiento capaz de erradicar por completo la enfermedad debido a la complejidad de la patología. A fin de mejorar la calidad del sueño, se emplean fármacos que actúen de antagonistas del receptor de la orexina, de manera que bloquea su acción. Con ello se pretende evaluar el efecto de un buen descanso en la formación de agregados amiloides, así como los efectos cognitivos en el Alzheimer temprano (Musiek *et al.*, 2015). También se investiga sobre el uso de antioxidantes como la vitamina E o la vitamina C que parecen tener efectos positivos en el Alzheimer, sin embargo, este tratamiento, pese a tener éxito en modelos animales, no es concluyente en pacientes clínicos, por lo que se precisarían más estudios (Feng & Wang, 2012).

Por otra parte, la pérdida del neurotransmisor acetilcolina puede provocar un deterioro cognitivo en patologías neurodegenerativas (Lombardo & Maskos, 2015) por ello existen estudios que plantean el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa como terapia a fin de aumentar los niveles de acetilcolina en la hendidura sináptica. Sin embargo, este tratamiento debe ser administrado en etapas muy tempranas de la enfermedad y no muestra una eficacia en todos los casos. Además, debido a los numerosos efectos secundarios que presenta, este fármaco no sería el mejor candidato para tratar el Alzheimer. Sin embargo, la memantina es un agente no colinérgico que tiene un efecto protector (Müller *et al.*, 2019). De momento, solo los medicamentos como los inhibidores de colinesterasa y la memantina mejoran la memoria y el estado de alerta, pero no cambian la esperanza de vida del paciente ni la progresión general del Alzheimer (Weller & Budson, 2018). En general los efectos de los fármacos actuales son débiles y sus efectos a largo plazo pueden ser como máximo moderados. Más de 200 fármacos potenciales han sido probados en los últimos 30 años sin éxito. Las terapias farmacológicas actuales solo consiguen retrasar ligeramente la progresión de la enfermedad. A causa de la ausencia de medicamentos causales, la prevención del Alzheimer es cada vez más importante. Actualmente hay más de 100 productos farmacéuticos potenciales en ensayos clínicos (Müller *et al.*, 2019).

#### **4. LA MELATONINA COMO TERAPIA PREVENTIVA PARA EL ALZHEIMER**

Durante el envejecimiento, la producción de melatonina disminuye y los pacientes con Alzheimer presentan niveles extremadamente reducidos (Luengo *et al.*, 2019), de hecho, en pacientes sanos de edad avanzada se ha hallado la mitad del nivel de melatonina en el líquido cefalorraquídeo frente a los sujetos sanos, mientras que los pacientes con Alzheimer presentan una quinta parte de los niveles de melatonina que presentan los jóvenes. El triptófano y la serotonina son importantes precursores de la melatonina, éstos pueden disminuir con el envejecimiento y su reducción puede relacionarse con la aparición de la patología. Por una parte, la deficiencia de triptófano se relaciona con un factor de riesgo para la demencia y el Alzheimer y por otra parte, la deficiencia de serotonina está relacionada con síntomas psiquiátricos (Rosales-Corral *et al.*, 2012).

La melatonina se presenta como un biomarcador potencial de dicha patología que puede ayudar a predecir la progresión de ésta (Luengo *et al.*, 2019). El uso de melatonina parece ser útil en el tratamiento de los síntomas iniciales de Alzheimer (Milán-Tomás & Shapiro, 2018) debido a que tiene un papel neuroprotector (Alghamdi, 2018). La administración de melatonina en alteraciones neurodegenerativas asociadas a la edad mejoró las funciones cognitivas y del sueño en un modelo de rata (Balmik & Chinnathambi, 2018). Se realizó un estudio en humanos a fin de estudiar los efectos de la melatonina en los ciclos sueño-vigilia y en las funciones cognitivas. Se establecieron dos grupos de hombres y mujeres cuya edad media era 79 años. El grupo control recibió un tratamiento placebo y el grupo tratamiento recibió una dosis exógena diaria de melatonina durante un mes. Posteriormente se comprobó que la calidad y el tiempo del sueño había mejorado en el grupo que tomó melatonina así como sus funciones cognitivas, lo que determina que esta hormona podría ser útil para tratar el Alzheimer (Asayama *et al.*, 2003).

##### **4.1 La melatonina previene el envejecimiento celular**

Mantener y prevenir el deterioro de las neuronas es una estrategia para evitar el deterioro cognitivo asociado al Alzheimer. La melatonina tiene la capacidad de regular la neurogénesis durante el envejecimiento y previene la disminución de la proliferación típica de enfermedades neurodegenerativas y del envejecimiento. La melatonina promueve la supervivencia de nuevas neuronas y protege de la deposición de los agregados beta-amiloides, la formación de fibrillas, los efectos inflamatorios, la neurotoxicidad oxidativa y apoptótica. Debido a que la melatonina afecta a la vía de señalización de la proteína quinasa C (PKC), regula la APP, de forma que los agregados amiloides se reducen. También la suplementación con melatonina debe iniciarse en una etapa muy temprana de la patología para proporcionar la máxima protección y prevención cerebral a fin de que ésta regule los agregados amiloides (Shukla *et al.*, 2017).

La administración prolongada de melatonina mejora el crecimiento sináptico del hipocampo y preserva la estructura neuronal y glial en estudios con ratas a las que se les había inducido Alzheimer. Además, la melatonina mejora la memoria espacial (Alghamdi, 2018), el aprendizaje y la memoria. Estos resultados apuntan a que la administración de melatonina podría ser una opción terapéutica para ayudar a pacientes que sufren Alzheimer (Kamsrijai *et al.*, 2020) ya que, entre otras funciones, protege de los procesos neurodegenerativos al intervenir en la vía de señalización de la apoptosis celular (Shukla *et al.*, 2017).

#### **4.2 La melatonina frente al estrés oxidativo y la neuroinflamación**

La melatonina previene la elevación anormal de ROS, estimula sistemas antioxidantes e inhibe enzimas prooxidantes (Rosales-Corral *et al.*, 2012). También regula la homeostasis, la autofagia, la apoptosis y mejora el ambiente celular inhibiendo la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis neuronal (Shi *et al.*, 2018). Se realizó un experimento sobre un modelo animal de ratón transgénico al que se le había inducido la patología y se estudiaron los beneficios de la administración de melatonina. Los resultados mostraron una reducción del estrés oxidativo y en consecuencia, menor apoptosis debido a la disminución de agregados beta-amiloides (Cheng *et al.*, 2006).

Para reducir el daño oxidativo, la melatonina actúa de dos formas: actúa directamente secuestrando los radicales libres o bien actúa modulando la actividad de enzimas relacionadas con la protección celular frente al daño oxidativo. Por una parte, actúa sobre ROS a fin de neutralizarlas y por otra parte, participa en la activación de enzimas antioxidantes (Balmik & Chinnathambi, 2018).

El poder antioxidante de la melatonina puede actuar regulando los procesos de formación de autofagosomas que actúan en la degradación de proteínas como TAU (Luengo *et al.*, 2019), además, esta hormona interrumpe la formación de puentes de la APP, determinante para la formación de agregados amiloides (Rosales-Corral *et al.*, 2012). Así mismo, la melatonina tiene un importante efecto en el potencial de la membrana mitocondrial, lo que es importante para mantener no solo la síntesis de ATP sino también una correcta función mitocondrial (Tan *et al.*, 2016). Además, esta hormona podría tener un efecto inhibitor del estrés del RE al inhibir proteínas involucradas en el estrés oxidativo de este orgánulo (Shi *et al.*, 2018), de igual forma, gracias al papel antioxidante de la melatonina en las mitocondrias, evita el daño celular (Luengo *et al.*, 2019).

Por otra parte, las propiedades antiinflamatorias de la melatonina podrían deberse a la inhibición que esta hormona provoca en los mediadores inflamatorios así como a la transducción de la señal inflamatoria (J. Z. Wang & Wang, 2006), en concreto, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (Shukla *et al.*, 2017). Además, debido a que la acumulación de agregados proteicos provoca una respuesta inflamatoria, la melatonina se involucra en la ruta que desencadena esta reacción para inhibirla (Balmik & Chinnathambi, 2018).

La melatonina regula la síntesis de la APP y protege frente al estrés oxidativo tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* (Rosales-Corral *et al.*, 2012). La melatonina, al regular el metabolismo de la APP, previene de la formación de agregados beta-amiloides, sin embargo es importante que el tratamiento con esta hormona se inicie al comienzo de la patología, ya que una vez comienza la formación de depósitos proteicos, es posible que su efecto antimiloide y antioxidante no sea suficiente para evitar que prosigan agregándose proteínas (Wang & Wang, 2006). La melatonina puede intervenir en la regulación de la APP debido a que el promotor de ésta contiene regiones que responden a AMPc, es posible que las vías de señalización en las que interviene el AMPc puedan inducir la síntesis de APP, lo que demostraría el vínculo entre la neuroinflamación y la neurodegeneración. La melatonina puede bloquear la producción de AMPc y proteger las neuronas (Rosales-Corral *et al.*, 2012).

En otro estudio el efecto protector de la melatonina y uno de sus principales metabolitos (AFMK) se observó contra el deterioro de la memoria y el daño provocado por los radicales libres ya que la melatonina fue muy efectiva eliminando los radicales libres altamente tóxicos (Rong *et al.*, 2020). Por otro lado, también se considera la posibilidad de utilizar la melatonina como estrategia para revertir la actividad de MMP. Estas enzimas pueden desencadenar procesos de apoptosis, inflamación y están

relacionados con la aparición de ROS. La melatonina regula la expresión de MMP y al tener propiedades antiinflamatorias ofrece una protección a fin de que no se favorezcan alteraciones fisiológicas (Swarnakar *et al.*, 2011). La melatonina y su metabolito AFMK previenen de la toxicidad inducida por los agregados de proteína amiloide gracias a sus propiedades antioxidantes, ya que evita la producción de ROS, protegiendo a las células (Shukla *et al.*, 2017).

#### **4.3 La melatonina en la hiperfosforilación de TAU y la toxicidad de los agregados beta-amiloides**

La melatonina además de reducir el estrés oxidativo, modula la fosforilación proteica (Balmik & Chinnathambi, 2018), tiene un efecto neuroprotector y consigue reducir los niveles de TAU hiperfosforilada y los agregados beta-amiloides (Kamsrijai *et al.*, 2020), lo que provoca efectos beneficiosos en los déficits de memoria (Shi *et al.*, 2018).

Se ha relacionado la melatonina con la regulación de la autofagia en diferentes enfermedades, aunque se sabe poco sobre los ovillos neurofibrilares de la proteína TAU, la melatonina regula la maquinaria de autofagia-lisosoma a diferentes niveles, como se ha comentado anteriormente. Actúa como modulador de la autofagia de la proteína TAU al prevenir los agregados de esta proteína y el deterioro cognitivo debido a que un tratamiento con melatonina mejora el aclaramiento (eliminación) de la proteína TAU hiperfosforilada (Luengo *et al.*, 2019). Además, la melatonina atenúa la hiperfosforilación al modular la actividad de otras proteínas (Wang & Wang, 2006) como ocurre con la proteína quinasa A (PKA) que se activa al unirse al AMPc, que además de intervenir en una cascada de reacciones, regula una serie de proteínas celulares como la proteína TAU. La actividad de PKA aumenta en pacientes con Alzheimer, lo que implica su papel en la hiperfosforilación de TAU. La melatonina interviene en el mecanismo e inhibe la actividad de PKA, por lo que disminuye la hiperfosforilación de TAU (Balmik & Chinnathambi, 2018). De hecho, se realizó un experimento sobre un modelo animal de ratón transgénico al que se le había inducido Alzheimer y se estudiaron los beneficios de la administración de melatonina. Los resultados mostraron un papel protector de esta sustancia frente a la hiperfosforilación de TAU al inhibir la actividad PKA (Cheng *et al.*, 2006).

La melatonina, como excelente antioxidante y agente neuroprotector, protege a las neuronas de la toxicidad de los agregados beta-amiloides (Milán-Tomás & Shapiro, 2018), de hecho esta hormona puede prevenir su producción. Se ha descubierto que la administración de melatonina durante 2 meses redujo los depósitos de beta-amiloides en el hipocampo hasta un 43% y un 37% en la corteza en un modelo de rata con la patología del Alzheimer. Las alteraciones degenerativas se redujeron, se evitó la disfunción mitocondrial, se retrasó la ansiedad y el deterioro cognitivo (Alghamdi, 2018). La melatonina actúa disolviendo los agregados beta-amiloides y regula su tendencia a agregarse, lo que hace es alterar sus propiedades químicas, provocando un cambio conformacional en la proteínas a fin de que éstas no formen agregados (Balmik & Chinnathambi, 2018). Esta hormona interactúa físicamente con la región hidrofóbica de los péptidos amiloides formando complejos no covalentes, de esta forma se reduce la cantidad de péptidos que se estructuran formando agregados e inhibe la formación de fibrillas. Así mismo, también regula su síntesis porque incide en el procesamiento de APP, ya que inhibe la expresión de un enzima que actúa en la síntesis amiloide y promueve la transcripción de dos tipos de metaloproteasas, enzimas antiamilogénicas (ADAM10 y ADAM17) (Vincent, 2018).

Se realizó un experimento en un modelo animal en el que a varios ratones se les indujo las características fisiopatológicas del Alzheimer, como un deterioro en la sinapsis neuronal o la pérdida de memoria. Tras 24 horas, se les administró melatonina durante tres semanas y se consiguió revertir el daño en la sinapsis,

se atenuó el deterioro de la memoria y la hiperfosforilación de TAU, además de prevenir la neurodegeneración (Ali & Kim, 2015).

Por otra parte, la melatonina utiliza una vía de señalización para inactivar una enzima clave en la síntesis de APP, la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) que además tiene la función de fosforilar la proteína TAU. Lo que hace es actuar a través de su receptor MT2, que, tras una cascada de señalización, inactiva la GSK-3. La interrupción de la actividad de esta enzima podría ser útil no solo para evitar la síntesis de agregados beta-amiloides sino para reducir la hiperfosforilación de TAU (Rosales-Corral *et al.*, 2012) y evitar así el deterioro cognitivo (Balmik & Chinnathambi, 2018). Así mismo, se cree que el receptor MT1 es responsable de la formación de neuritas inducida por la melatonina. Además, mediante la modulación de la PKC, la melatonina podría modular la fosforilación y la organización de filamentos intermedios. De hecho, se asocia una desestructuración del citoesqueleto con la ausencia de melatonina (Wang & Wang, 2006).

#### **4.4 Melatonina en la regulación de los ciclos circadianos**

Los pacientes con Alzheimer además de presentar alteraciones en los ciclos sueño/vigilia, secretan menor cantidad de melatonina y presentan alteraciones en los patrones de su síntesis (Cardinali *et al.*, 2010). A medida que avanza la patología, los ritmos circadianos se pierden debido a la disfunción noradrenérgica y al aumento de monoamina-oxidasa (MAO) (Alghamdi, 2018), esta enzima interviene captando la noradrenalina y la desactiva. Los inhibidores de MAO podrían ser útiles para tratar ciertas patologías neurodegenerativas como el Alzheimer ya que, al bloquear esta enzima, no se capta la noradrenalina, sino que ésta permanece más tiempo en la hendidura sináptica y se amplifican sus efectos: activar la síntesis de melatonina (Fox, 2011).

La privación del sueño está relacionada con la reducción de los niveles de melatonina en el Alzheimer, lo que conduce a una inhibición de la neurogénesis y al aumento de la acumulación de beta-amiloides (Shukla *et al.*, 2017). La secreción vespertina de melatonina se ve retrasada y ligeramente afectada en pacientes con Alzheimer leve o moderado, en las etapas tempranas de la enfermedad, mientras que los parámetros del sueño son similares (Manni *et al.*, 2019). Se investigó la eficacia de la aplicación de melatonina exógena en tratamientos de trastorno del sueño en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, en especial en el Alzheimer y Parkinson. Se observó que la melatonina exógena tenía efectos positivos sobre la calidad del sueño en pacientes afectados por dichas patologías, por lo que la melatonina podría ser una terapia única o complementaria en estos casos (Zhang *et al.*, 2016). Se realizó un estudio con 80 pacientes diagnosticados de Alzheimer, hombres y mujeres, con una media de edad próxima a 75 años. Se realizaron dos grupos, uno control al que se le administró una dosis de placebo y un grupo al que se le administró una dosis exógena de melatonina durante 24 semanas. Tras el estudio se comprobó que los pacientes del grupo al que se le había administrado melatonina presentaban mejoras en las alteraciones del sueño y de la función cognitiva (Wade *et al.*, 2014). Así mismo, la administración diaria de melatonina exógena mejoró la calidad del sueño de los pacientes con Alzheimer de un estudio que se realizó durante 2-3 años en el que participaron 14 pacientes de ambos sexos cuya edad era próxima a los 72 años (Brusco, 2000).

Contrariamente a lo esperado, existe un estudio que no pudo evidenciar los beneficios de la administración exógena de melatonina durante dos semanas en las alteraciones del sueño en pacientes con demencia, sin embargo posiblemente se deba a la corta duración del estudio (Serfaty *et al.*, 2002) ya que otros como el de Asayama *et al.*, (2003) o Wade *et al.*, (2014), cuya duración del estudio es mayor y la dosis de melatonina diferente, sí muestra efectos positivos sobre los pacientes. Por tanto sería

recomendable realizar más estudios a fin de mejorar las alteraciones en los ritmos circadianos y poder prevenir la patología del Alzheimer (Milán-Tomás & Shapiro, 2018).

#### **4.5 Melatonina como tratamiento preventivo**

Se prevé que para el año 2050 habrá 150 millones de personas que sufrirán algún tipo de enfermedad neurodegenerativa, la mayoría Alzheimer. Es importante encontrar tratamientos efectivos para aliviar los síntomas y detener la progresión de la patología (Fish *et al.*, 2019) a fin de mejorar la calidad de vida y el bienestar de los pacientes (Duncan, 2020).

La investigación sobre futuros tratamientos sobre el Alzheimer se centra en retrasar o detener la formación de ovillos neurofibrilares y de placas de agregados beta-amiloides. Además, un diagnóstico temprano y un tratamiento a tiempo es vital para tratar esta patología (Weller & Budson, 2018). Cerca de la mitad de los pacientes con Alzheimer presentan alteraciones del sueño. La melatonina podría actuar combinando dos propiedades muy útiles: su uso como cronobiótico y su uso como protector celular (Spinedi & Cardinali, 2019). La mejora en la calidad del sueño y el ajuste en las alteraciones de los ritmos circadianos disminuye el riesgo de neuroinflamación y de agregados beta-amiloides, lo que retrasa la aparición del Alzheimer, mejora por tanto la memoria, la cognición (Zisapel, 2018) y puede disminuir la velocidad en la que se desarrolla la enfermedad (Duncan, 2020).

La melatonina podría usarse como terapia preventiva para proteger del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Se ha demostrado de forma experimental que el uso de melatonina retrasa de forma significativa el deterioro cognitivo leve de pacientes afectados de Alzheimer y que resulta beneficioso para los pacientes en etapas más avanzadas, ya que mejora el rendimiento cognitivo y emocional (Shukla *et al.*, 2017). Esta hormona podría tener un efecto preventivo de la peroxidación lipídica, el estrés oxidativo, la alteración de ritmos circadianos, la muerte celular y el daño en el ADN provocado por los agregados amiloides según un estudio en modelos de ratón (Matsubara *et al.*, 2003), además es capaz de regular el metabolismo de APP y prevenir así la formación de agregados (Lin *et al.*, 2013).

Gracias a que la melatonina es soluble en lípidos y agua, permite que ésta penetre fácilmente a través de la barrera hematoencefálica (Hossain *et al.*, 2019), por tanto, la melatonina exógena, tomada a modo de píldoras, puede ser beneficiosa para tratar problemas del sueño ya que produce somnolencia (Fox, 2011). Además, la progresión de las alteraciones cognitivas parece detenida en comparación con pacientes con Alzheimer que no toman melatonina exógena (Jürgenson *et al.*, 2019). De hecho, en pacientes con esta patología se ha sugerido el uso de melatonina ya que mejora la ritmicidad circadiana, disminuye el comportamiento agitado, la confusión, mejora la memoria (Wu & Swaab, 2005), promueve el crecimiento de neuritas y favorece la formación de sinapsis (Shi *et al.*, 2018). Así mismo, se realizó un metaanálisis incluyendo 19 estudios que se realizaron a 1683 pacientes y la melatonina consiguió disminuir el tiempo que tardaban en dormirse, así como incrementaron las horas de sueño total y su calidad. Además, los efectos positivos de su uso como cronobiótico no parecen disiparse con el tiempo y presenta efectos secundarios relativamente benignos (Ferracioli-Oda *et al.*, 2013).

La melatonina podría emplearse por tanto con un uso preventivo del Alzheimer más que con un uso curativo, debido a que la mayoría de estudios parecen mostrar mejores resultados en etapas iniciales de la patología pero podría no ser tan útil en etapas avanzadas (Vincent, 2018), la aplicación temprana y a largo plazo de esta sustancia podría ser clave a la hora de retrasar el desarrollo del Alzheimer. Es posible que la melatonina no pueda ejercer su función antimiloide o antioxidante una vez se han depositado los agregados proteicos (Lin *et al.*, 2013). De hecho, se realizó un estudio en un modelo animal en el que

se administró melatonina a ratas de 14 meses a las que se les había inducido la fisiopatología del Alzheimer. Sin embargo, las placas amiloides aparecen a los 10-12 meses en los ratones, por lo que la administración de melatonina no mostró mejoría en éstos (Quinn *et al.*, 2005). Otro estudio en ratones de diferentes edades, a los que se le administró melatonina a una edad más temprana mostraron mejoría, sin embargo, en los ratones a los que se administró melatonina a una edad más avanzada, no mostraron un efecto beneficioso (Matsubara *et al.*, 2003). También se realizó un experimento en ratones con Alzheimer durante 5 meses, un grupo control y otro grupo al que se le administró melatonina. Tras el estudio se demostró que los depósitos beta-amiloides habían sido reducidos, por lo que la melatonina podría usarse como un potencial agente preventivo (Dragicevic *et al.*, 2011). Finalmente, un cuarto estudio con ratas a las que se les había inducido la patología del Alzheimer, la administración oral de melatonina al comienzo de la patología, cuando comienzan los primeros síntomas, mostró una mejoría en los déficits de memoria, disminuyó los agregados beta-amiloides, disminuyó el número de neuronas dañadas, aumentó la sinapsis y aumentó la cantidad de mitocondrias en las neuronas, por lo que si se administra melatonina al inicio del Alzheimer muestra numerosos beneficios pese a que si se administra una vez ya se ha consolidado la enfermedad, no tiene efectos antimiloides (Rudnitskaya *et al.*, 2015).

Además, parece ser que los beneficios de la melatonina en la estabilización del ritmo circadiano en pacientes con Alzheimer son independientes de su efecto neuroprotector (Luengo *et al.*, 2019). Los niveles intracelulares de melatonina en el cuerpo son mayores que los que circulan en sangre, así que para poder prevenir la formación de placas amiloides y la hiperfosforilación de TAU se precisarían dosis mayores de melatonina que las que se emplearían para tratar las alteraciones del sueño. Por tanto, para que la melatonina en el cuerpo humano pueda ejercer una función protectora, se precisarían dosis mayores a 100 mg/día de melatonina (Spinedi & Cardinali, 2019) como se ha comprobado en los estudios sobre un modelo de ratón de Dragicevic *et al.*, (2012) y Olcese *et al.*, (2009), cuya dosis equivalente en humanos sería superior a dicha cifra. Además, según un estudio basado en ratas, se ha extrapolado que la dosis aproximada en humanos sería 1,6-6,5 mg/kg (Venegas *et al.*, 2012). Una posible alternativa para la administración de melatonina podría ser el enriquecimiento de alimentos con esta sustancia a fin de alcanzar las cantidades precisas para beneficiarse de su función como protector celular, por ejemplo, desarrollar alimentos funcionales o suplementos alimenticios que contengan esta hormona. Pese a que no se conocen con exactitud los efectos a largo plazo, la melatonina es una sustancia con baja toxicidad (Spinedi & Cardinali, 2019), es segura incluso en dosis altas (desde 60 mg/día hasta 300 mg/día) (Cardinali & Hardeland, 2017). Así mismo, tras la administración de esta sustancia pueden aparecer algunos efectos secundarios como fiebre, menorragia, pigmentación en brazos y piernas, dolor de cabeza, trombosis o somnolencia (Lin *et al.*, 2013).

Por otra parte, si se administra melatonina junto a otro tratamiento, podría mostrar mejores resultados, por ejemplo, se comprobó que la exposición a la luz en combinación con suplementos de melatonina, mejoró las alteraciones moleculares y conductuales (Balmik & Chinnathambi, 2018). La exposición diurna a luz y la administración nocturna de melatonina mejoran los ciclos sueño-vigilia y pueden mejorar la funcionalidad. Sería interesante investigar nuevas líneas terapéuticas combinándolo con el uso de melatonina (Duncan, 2020). De hecho, la terapia con luz brillante parece ser efectiva para mejorar la estabilidad de los ritmos circadianos en personas con demencia, sin embargo, esta terapia por si sola no parece mejorar los ciclos sueño/vigilia en pacientes con Alzheimer. La combinación de esta terapia con la administración de melatonina exógena parece ser más efectiva que cualquier otra terapia sola (Musiek *et al.*, 2015). Así mismo, en otro estudio la melatonina por si sola mejoró el tiempo y la calidad del sueño pero la combinación de este tratamiento con la terapia con luz brillante mostró mejorías también en las funciones cognitivas (Urrestarazu & Iriarte, 2016). La combinación de melatonina con otros fármacos empleados en el Alzheimer, como la memantina, también muestra beneficios, como

proteger las células nerviosas y detener las alteraciones de la memoria, así como la función cognitiva. Una combinación de ambos compuestos podría ser más eficaz que otro fármaco respecto a la cognición, los agregados beta-amiloides y la neuroinflamación. Ambas sustancias reducen los niveles de agregados beta-amiloides y además la melatonina puede reducir el daño neuronal al atenuar la hiperfosforilación de TAU, sin embargo, por el momento solo se ha podido demostrar en un modelo de ratón con Alzheimer (Jürgenson *et al.*, 2019).

## **5. CONCLUSIÓN**

Actualmente, millones de personas padecen demencia y está previsto que este número aumente en los próximos años, a fin de mejorar no solo la calidad de vida de los pacientes sino también de las personas que les rodean, es urgente encontrar una forma de prevenir la patología o retrasar su aparición (Hossain *et al.*, 2019). El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa asociada a la pérdida progresiva de la función cognitiva, de memoria y otro tipo de manifestaciones comportamentales, como la alteración de los ritmos circadianos. El origen de esta enfermedad es en gran medida desconocida, sin embargo, se cree que la edad avanzada y el estrés oxidativo juegan un papel muy importante en el desarrollo de esta patología. El Alzheimer se caracteriza por la aparición de placas beta-amiloides y la hiperfosforilación de la proteína TAU asociada a microtúbulos que desestabilizan las neuronas y alteran su funcionalidad. La melatonina tiene un efecto regulador de los ciclos sueño/vigilia, además de tener un efecto antimiloide y antioxidante por lo que podría tener un papel protector frente a este tipo de patologías neurodegenerativas (Cardinali *et al.*, 2010). Así mismo, las alteraciones del sueño en pacientes con Alzheimer repercuten de forma negativa en esta patología (Havekes *et al.*, 2019). Mejorar la calidad y el tiempo de sueño en pacientes con Alzheimer podría ayudar a frenar el avance de esta enfermedad, por tanto es preciso realizar más estudios y ensayos clínicos, ya que algunos pacientes mejoraron su patrón de sueño-vigilia en cuanto a la calidad del sueño pero no aumentaron el tiempo (Wu & Swaab, 2005), si bien podría ser por la corta duración de la administración de melatonina (como muestra el estudio de Singer *et al.*, (2003); Serfaty *et al.*, (2002). Se ha estudiado principalmente en modelos animales la administración de melatonina exógena por vía oral a fin de reducir las neuropatologías que aparecen como consecuencia de la enfermedad (Cheng *et al.*, 2006), por lo que se sigue estudiando como posible terapia para el Alzheimer, sola o en combinación con otras terapias a fin de potenciar sus beneficios (Duncan, 2020). Muchos de los mecanismos que explican los efectos beneficiosos del uso terapéutico de la melatonina en pacientes con Alzheimer quedan aún sin dilucidar. Así mismo, prevalece la necesidad de aumentar la investigación en este campo a fin de encontrar una terapia que permita a los pacientes de Alzheimer mejorar su calidad de vida, así como la prevención y el avance de esta patología (Cardinali *et al.*, 2010).

## **6. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente en la base de datos Pubmed y en menor medida, en la base de datos Web Of Science. Las palabras que se introdujeron fueron siempre en inglés.

La búsqueda de artículos se acotó a los últimos cinco años, sin embargo, excepcionalmente, se acotó la búsqueda a los últimos 20 años en la base de datos Web of Science empleando las palabras “enfermedad de Alzheimer”, “melatonina” y “estudios en humanos” y se obtuvieron 75 resultados. Así mismo, se realizó una búsqueda preliminar en la base de datos Pubmed usando las palabras “Alzheimer” y “melatonina” que aparecieran en el título, de las que se obtuvieron 113 resultados. Se realizó otra búsqueda con las palabras “melatonina” y “función” en el título y se obtuvieron un total de 280 resultados. Se seleccionaron aquellos que encajaban mejor con el objetivo de la búsqueda, teniendo en cuenta el año de publicación.

Así mismo, se emplearon las palabras “síntesis de melatonina” y “regulación” y aparecieron 47 resultados. Así mismo, también se buscaron las palabras “autofagia” y “melatonina” en el título o resumen y aparecieron 140 resultados. También se buscaron las palabras “enfermedad neurodegenerativa” en el título y se acotó la búsqueda a los artículos sobre seres humanos, aparecieron 300 resultados. Se realizó la búsqueda de las palabras “metaloproteinasas de matriz” y “Alzheimer” en el título y aparecieron 10 resultados. Se sustituyó la palabra “Alzheimer” por “melatonina” y aparecieron 7 resultados.

Se empleó la base de datos Web of Science y se buscaron las palabras “enfermedad de Alzheimer” y “melatonina” en el título, se obtuvieron 27 resultados. Se realizó una búsqueda con las palabras “enfermedad de Alzheimer” y “tratamiento”, se acotó la búsqueda a los artículos sobre humanos y aparecieron 176 resultados. También se realizó la búsqueda de “Alzheimer” y “memantina” y aparecieron 80 resultados. Así mismo también se realizó la búsqueda “ceguera” y “melatonina” y aparecieron 4 resultados.

## 7. **BIBLIOGRAFÍA**

- Alghamdi, B. S. (2018). The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *Journal of Neuroscience Research*, 96(7), 1136–1149. <https://doi.org/10.1002/jnr.24220>
- Ali, T., & Kim, M. O. (2015). Melatonin ameliorates amyloid beta-induced memory deficits, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration via PI3/Akt/GSk3 $\beta$  pathway in the mouse hippocampus. *Journal of Pineal Research*, 59(1), 47–59. <https://doi.org/10.1111/jpi.12238>
- Amaral, F. G. Do, & Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 62(4), 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
- Asayama, K., Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Kudo, Y., & Endo, S. (2003). Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *Journal of Nippon Medical School*, 70(4), 334–341. <https://doi.org/10.1272/jnms.70.334>
- Balmik, A. A., & Chinnathambi, S. (2018). Multi-Faceted Role of Melatonin in Neuroprotection and Amelioration of Tau Aggregates in Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 62(4), 1481–1493. <https://doi.org/10.3233/JAD-170900>
- Brusco, L. I. (2000). Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer’s disease. *Neuroendocrinology Letters*, 21(1), 39–42.
- Cardinali, D. P., M. Furio, A., & I. Brusco, L. (2010). Clinical Aspects of Melatonin Intervention in Alzheimers Disease Progression. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 218–227. <https://doi.org/10.2174/157015910792246209>
- Cardinali, D. P., M. Furio, A., & I. Brusco, L. (2012). The Use of Chronobiotics in the Resynchronization of the Sleep/Wake Cycle. Therapeutical Application in the Early Phases of Alzheimer’s Disease. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 5(2), 80–90. <https://doi.org/10.2174/187221411799015354>
- Cardinali, D. P., & Hardeland, R. (2017). Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies. *Neuroendocrinology*, 104(4), 382–397. <https://doi.org/10.1159/000446543>
- Cardinali, D. P., & Vigo, D. E. (2017). Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(21), 3941–3954. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2611-0>
- Carmichael, O., & Lockhart, S. (2012). Neurotrophins and. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*, November 2011, 289–320. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer’s disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(2), 271–281. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
- Cheng, Y., Feng, Z., Zhang, Q. Z., & Zhang, J. T. (2006). Beneficial effects of melatonin in experimental models of Alzheimer disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, 27(2), 129–139. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00267.x>

- Daniele, S., Giacomelli, C., & Martini, C. (2018). Brain ageing and neurodegenerative disease: The role of cellular waste management. *Biochemical Pharmacology*, *158*(September), 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.10.030>
- de Almeida Chuffa, L. G., Seiva, F. R. F., Cuciolo, M. S., Silveira, H. S., Reiter, R. J., & Lupi, L. A. (2019). Mitochondrial functions and melatonin: a tour of the reproductive cancers. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *76*(5), 837–863. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2963-0>
- Dragicevic, N., Copes, N., O’Neal-Moffitt, G., Jin, J., Buzzeo, R., Mamcarz, M., Tan, J., Cao, C., Olcese, J. M., Arendash, G. W., & Bradshaw, P. C. (2011). Melatonin treatment restores mitochondrial function in Alzheimer’s mice: A mitochondrial protective role of melatonin membrane receptor signaling. *Journal of Pineal Research*, *51*(1), 75–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00864.x>
- Dragicevic, N., Delic, V., Cao, C., Copes, N., Lin, X., Mamcarz, M., Wang, L., Arendash, G. W., & Bradshaw, P. C. (2012). Caffeine increases mitochondrial function and blocks melatonin signaling to mitochondria in Alzheimer’s mice and cells. *Neuropharmacology*, *63*(8), 1368–1379. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.018>
- Duncan, M. J. (2020). Interacting influences of aging and Alzheimer’s disease on circadian rhythms. *European Journal of Neuroscience*, *51*(1), 310–325. <https://doi.org/10.1111/ejn.14358>
- Feng, Y., & Wang, X. (2012). Antioxidant therapies for Alzheimer’s disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/472932>
- Fernández, A., Ordóñez, R., Reiter, R. J., González-Gallego, J., & Mauriz, J. L. (2015). Melatonin and endoplasmic reticulum stress: Relation to autophagy and apoptosis. *Journal of Pineal Research*, *59*(3), 292–307. <https://doi.org/10.1111/jpi.12264>
- Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M. H. (2013). Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE*, *8*(5), e63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>
- Fevre-Montange, M. (1985). La Melatonine. *Presse Medicale*, *14*(31), 1659–1663.
- Fish, P. V., Steadman, D., Bayle, E. D., & Whiting, P. (2019). New approaches for the treatment of Alzheimer’s disease. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *29*(2), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.034>
- Fox, S. I. (2011). *Fisiología Humana* (12<sup>a</sup> ed.). Madrid, España, McGraw-Hill.
- Galano, A., Medina, M. E., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2015). Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: A physicochemical analysis. *Journal of Pineal Research*, *58*(1), 107–116. <https://doi.org/10.1111/jpi.12196>
- Hall, J & Guyton, A.C., (2011). *Tratado de fisiología médica* (12<sup>a</sup> ed.). Jackson, Estados Unidos, Elsevier Saunders.
- Hardeland, R. (2008). Melatonin, hormone of darkness and more – occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *65*(13), 2001–2018. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8001-x>
- Hardeland, R., Reiter, R. J., Poeggeler, B., & Tan, D. X. (1993). The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *17*(3), 347–357. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80016-8](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80016-8)
- Havekes, R., Heckman, P. R. A., Wams, E. J., Stasiukonyte, N., Meerlo, P., & Eisel, U. L. M. (2019). Alzheimer’s disease pathogenesis: The role of disturbed sleep in attenuated brain plasticity and neurodegenerative processes. *Cellular Signalling*, *64*(July), 109420. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109420>
- Hossain, M. F., Uddin, M. S., Uddin, G. M. S., Sumsuzzman, D. M., Islam, M. S., Barreto, G. E., Mathew, B., & Ashraf, G. M. (2019). Melatonin in Alzheimer’s Disease: A Latent Endogenous Regulator of Neurogenesis to Mitigate Alzheimer’s Neuropathology. *Molecular Neurobiology*, *56*(12), 8255–8276. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01660-3>
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, *15*(10), 565–581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- Jürgenson, M., Zharkovskaja, T., Noortoots, A., Morozova, M., Beniashvili, A., Zapolski, M., &

- Zharkovsky, A. (2019). Effects of the drug combination memantine and melatonin on impaired memory and brain neuronal deficits in an amyloid-predominant mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *71*(11), 1695–1705. <https://doi.org/10.1111/jphp.13165>
- Kamsrijai, U., Wongchitrat, P., Nopparat, C., Satayavivad, J., & Govitrapong, P. (2020). Melatonin attenuates streptozotocin-induced Alzheimer-like features in hyperglycemic rats. *Neurochemistry International*, *132*(November 2019), 104601. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104601>
- Kritsilis, M., Rizou, S. V., Koutsoudaki, P. N., Evangelou, K., Gorgoulis, V. G., & Papadopoulos, D. (2018). Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19102937>
- Lin, L., Huang, Q. X., Yang, S. S., Chu, J., Wang, J. Z., & Tian, Q. (2013). Melatonin in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(7), 14575–14593. <https://doi.org/10.3390/ijms140714575>
- Lockley, S. W., Arendt, J., & Skene, D. J. (2007). Visual impairment and circadian rhythm disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *9*(3), 301–314.
- Lombardo, S., & Maskos, U. (2015). Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. In *Neuropharmacology* (Vol. 96, Issue PB, pp. 255–262). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.018>
- Luengo, E., Buendia, I., Fernández-Mendivil, C., Trigo-Alonso, P., Negredo, P., Michalska, P., Hernández-García, B., Sánchez-Ramos, C., Bernal, J. A., Ikezu, T., León, R., & López, M. G. (2019). Pharmacological doses of melatonin impede cognitive decline in tau-related Alzheimer models, once tauopathy is initiated, by restoring the autophagic flux. *Journal of Pineal Research*, *67*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/jpi.12578>
- Manni, R., Cremascoli, R., Perretti, C., De Icco, R., Picascia, M., Ghezzi, C., Cerri, S., Sinforiani, E., & Terzaghi, M. (2019). Evening melatonin timing secretion in real life conditions in patients with Alzheimer disease of mild to moderate severity. *Sleep Medicine*, *63*, 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.018>
- Matsubara, E., Bryant-Thomas, T., Quinto, J. P., Henry, T. L., Poeggeler, B., Herbert, D., Cruz-Sanchez, F., Chyan, Y. J., Smith, M. A., Perry, G., Shoji, M., Abe, K., Leone, A., Grundke-Ikbal, I., Wilson, G. L., Ghiso, J., Williams, C., Refolo, L. M., & Pappolla, M. A. (2003). Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, *85*(5), 1101–1108. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01654.x>
- Milán-Tomás, Á., & Shapiro, C. M. (2018). Circadian Rhythms Disturbances in Alzheimer Disease: Current Concepts, Diagnosis, and Management. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *32*(2), 162–171. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000243>
- Müller, P., Fendt, M., & Müller, N. G. (2019). Drug treatment of Alzheimer's dementia: Status quo and perspectives. In *Internist* (Vol. 60, Issue 7, pp. 761–768). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0625-4>
- Musiek, E. S., Xiong, D. D., & Holtzman, D. M. (2015). Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Experimental & Molecular Medicine*, *47*(November 2014), e148. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.121>
- Nissanka, N., & Moraes, C. T. (2018). Mitochondrial DNA damage and reactive oxygen species in neurodegenerative disease. *FEBS Letters*, *592*(5), 728–742. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12956>
- Olcese, J. M., Cao, C., Mori, T., Mamcarz, M. B., Maxwell, A., Runfeldt, M. J., Wang, L., Zhang, C., Lin, X., Zhang, G., & Arendash, G. W. (2009). Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *Journal of Pineal Research*, *47*(1), 82–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00692.x>
- Peña-Bautista, C., Vento, M., Baquero, M., & Cháfer-Pericás, C. (2019). Lipid peroxidation in neurodegeneration. *Clinica Chimica Acta*, *497*(July), 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.037>
- Quinn, J., Kulhanek, D., Nowlin, J., Jones, R., Praticò, D., Rokach, J., & Stackman, R. (2005). Chronic melatonin therapy fails to alter amyloid burden or oxidative damage in old Tg2576

- mice: Implications for clinical trials. *Brain Research*, 1037(1–2), 209–213.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.01.023>
- Reiter, R. J., Tan, D. X., & Galano, A. (2014). Melatonin: Exceeding expectations. *Physiology*, 29(5), 325–333. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014>
- Rong, K., Zheng, H., Yang, R., Liu, X., Li, L., Chen, N., Zhao, G., Gong, C., & Deng, Y. (2020). Melatonin and its metabolite N(1)-acetyl-N(1)-formyl-5-methoxykynuramine improve learning and memory impairment related to Alzheimer's disease in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(2), 1–6. <https://doi.org/10.1002/jbt.22430>
- Rosales-Corral, S. A., Acuña-Castroviejo, D., Coto-Montes, A., Boga, J. A., Manchester, L. C., Fuentes-Broto, L., Korkmaz, A., Ma, S., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2012). Alzheimer's disease: Pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *Journal of Pineal Research*, 52(2), 167–202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00937.x>
- Rudnitskaya, E. A., Muraleva, N. A., Yi, K., & Kiseleva, E. (2015). *Melatonin Attenuates Memory Impairment, Amyloid- $\beta$  Accumulation, and Neurodegeneration in a Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease*. 47, 103–116. <https://doi.org/10.3233/JAD-150161>
- Serfaty, M., Kennell-Webb, S., Warner, J., Blizard, R., & Raven, P. (2002). Double blind randomized placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1120–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.760>
- Shi, C., Zeng, J., Li, Z., Chen, Q., Hang, W., Xia, L., Wu, Y., Chen, J., & Shi, A. (2018). Melatonin mitigates kainic acid-induced neuronal tau hyperphosphorylation and memory deficits through alleviating ER stress. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11(January), 1–15.  
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00005>
- Shi, L., Liang, F., Zheng, J., Zhou, K., Chen, S., Yu, J., & Zhang, J. (2018). Melatonin regulates apoptosis and autophagy Via ROS-MST1 pathway in subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11(March), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00093>
- Shi, Y., Fang, Y. Y., Wei, Y. P., Jiang, Q., Zeng, P., Tang, N., Lu, Y., & Tian, Q. (2018). Melatonin in Synaptic Impairments of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(3), 911–926.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-171178>
- Shukla, M., Govitrapong, P., Boontem, P., Reiter, R. J., & Satayavivad, J. (2017). Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 15(7), 1010–1031.  
<https://doi.org/10.2174/1570159x15666170313123454>
- Silverthorn, D. U., Ober, W. C., Garrison, C. W., Silverthorn, A. C., & Johnson, B. R. (2019). Fisiología humana: Un enfoque integrado. *Fisiología Humana: Un Enfoque Integrado (8a. Ed.)*. <https://covid.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9786078546237?token=431d0ef7-a2af-4477-a308-c6fc2d713975#%7B%22Pagina%22:%22292%22,%22Vista%22:%22Buscador%22,%22Busqueda%22:%22Alzheimer%22%7D>
- Singer, C., Tractenberg, R. E., Kaye, J., Schafer, K., Gamst, A., Grundman, M., Thomas, R., & Thal, L. J. (2003). A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. In *Sleep* (Vol. 26, Issue 7, pp. 893–901). American Academy of Sleep Medicine. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.893>
- Slats, D., Claassen, J. A. H. R., Verbeek, M. M., & Overeem, S. (2013). Reciprocal interactions between sleep, circadian rhythms and Alzheimer's disease: Focus on the role of hypocretin and melatonin. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 188–200. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.003>
- Spinedi, E., & Cardinali, P. (2019). *Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin*. 354–364.  
<https://doi.org/10.1159/000494889>
- Stamer, K., Vogel, R., Thies, E., Mandelkow, E., & Mandelkow, E. M. (2002). Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *Journal of Cell Biology*, 156(6), 1051–1063. <https://doi.org/10.1083/jcb.200108057>
- Stefulj, J., Hörtner, M., Ghosh, M., Schauenstein, K., Rinner, I., Wölfler, A., Semmler, J., & Liebmann, P. M. (2001). Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *Journal of Pineal Research*, 30(4), 243–247.  
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.300408.x>
- Swarnakar, S., Paul, S., Singh, L. P., & Reiter, R. J. (2011). Matrix metalloproteinases in health and

- disease: Regulation by melatonin. *Journal of Pineal Research*, 50(1), 8–20.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00812.x>
- Tan, D. X., Manchester, L. C., Qin, L., & Reiter, R. J. (2016). Melatonin: A mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12). <https://doi.org/10.3390/ijms17122124>
- Tyrovolas, S., Tountas, Y., Polychronopoulos, E., & Panagiotakos, D. B. (2011). The implications of nutrition services within the health care system on the quality of life and longevity, in developed countries: a re-analysis of 38 studies. *Central European Journal of Public Health*, 19(1), 13–19.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21526650>
- Urrestarazu, E., & Iriarte, J. (2016). Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: Current and emerging strategies. *Nature and Science of Sleep*, 8, 21–33.  
<https://doi.org/10.2147/NSS.S76706>
- Venegas, C., García, J. A., Escames, G., Ortiz, F., López, A., Doerrier, C., García-Corzo, L., López, L. C., Reiter, R. J., & Acuña-Castroviejo, D. (2012). Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *Journal of Pineal Research*, 52(2), 217–227.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x>
- Vincent, B. (2018). Protective roles of melatonin against the amyloid-dependent development of Alzheimer's disease: A critical review. *Pharmacological Research*, 134(June), 223–237.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.011>
- Wade, A. G., Farmer, M., Harari, G., Fund, N., Laudon, M., Nir, T., Frydman-Marom, A., & Zisapel, N. (2014). Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 947–961. <https://doi.org/10.2147/CIA.S65625>
- Wang, J. Z., & Wang, Z. F. (2006). Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacologica Sinica*, 27(1), 41–49. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00260.x>
- Wang, X. X., Tan, M. S., Yu, J. T., & Tan, L. (2014). Matrix metalloproteinases and their multiple roles in Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2014.  
<https://doi.org/10.1155/2014/908636>
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment [version 1; referees: 2 approved]. *F1000 Research*, 7(1161), 1–9.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
- Wu, Y. H., & Swaab, D. F. (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Pineal Research*, 38(3), 145–152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00196.x>
- Yang, Y., Ma, S., Wei, F., Liang, G., Yang, X., Huang, Y., Wang, J., & Zou, Y. (2019). Pivotal role of cAMP-PKA-CREB signaling pathway in manganese-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Environmental Toxicology*, 34(9), 1052–1062. <https://doi.org/10.1002/tox.22776>
- Young, B & Heath, J.W., (2000). *Histología funcional*, Sídney, Australia, Churchill Livingstone.
- Zawilska, J. B., Skene, D. J., & Arendt, J. (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacological Reports*, 61(3), 383–410.  
[https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(09\)70081-7](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70081-7)
- Zhang, W., Chen, X. yan, Su, S. wen, Jia, Q. zhong, Ding, T., Zhu, Z. ning, & Zhang, T. (2016). Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurological Sciences*, 37(1), 57–65. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2357-0>
- Zhao, Y., & Zhao, B. (2013). Review Article Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer ' s Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013. <https://doi.org/10.1155>
- Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British Journal of Pharmacology*, 175(16), 3190–3199.  
<https://doi.org/10.1111/bph.14116>