



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Melatonina como agente antitumoral

Melatonin as an antitumour agent

Autor/a: Sandra Fidalgo Santamaría

Director/es: Samuel Cos Corral

Santander, Junio 2025

1. RESUMEN	2
2. OBJETIVOS	3
3. METODOLOGÍA	3
4. INTRODUCCIÓN	3
4.1. Síntesis, secreción, transporte y metabolismo de la melatonina.....	3
4.2. Regulación de la síntesis de melatonina.....	5
4.3. Mecanismo de acción	5
4.4. Acciones	6
5. ACCIONES DE LA MELATONINA SOBRE DIFERENTES TIPOS DE TUMORES.....	7
6. MECANISMOS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE LA MELATONINA	10
6.1. Acciones antiestrogénicas de la melatonina	10
6.2. Modulación del ciclo celular	11
6.3. Inhibición de la actividad de la telomerasa.....	12
6.4. Efectos antioxidantes	13
6.5. Efecto antiangiogénico.....	13
6.6. Prevención de la disruptión de los ritmos circadianos.....	14
6.7. Inhibición de la metástasis	15
6.8. Efectos inmunoestimulantes	15
6.9. Factores epigenéticos	16
6.10. Transporte y metabolismo de ácidos grasos	16
7. ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES.....	17
8. CONCLUSIONES	21
9. BIBLIOGRAFÍA	21

1. RESUMEN

La melatonina es una neurohormona secretada principalmente por la glándula pineal. Si bien clásicamente ha sido conocida por su papel en la sincronización de los ritmos circadianos del organismo con la luz ambiental, además ejerce una gran variedad de acciones, entre las que destaca su efecto antitumoral, participando en todas las etapas del desarrollo del cáncer: iniciación, progresión y metástasis. Entre los mecanismos antitumorales de la melatonina están sus acciones antiestrogénica, antioxidante y antiangiogénica, su papel en la regulación del ciclo celular y la inmunidad, su capacidad para inhibir la actividad de la telomerasa, su actuación en la prevención de la disrupción del ritmo circadiano y su regulación de los cambios epigenéticos y del transporte y metabolismo de los ácidos grasos. Este efecto antitumoral se ha estudiado tanto *in vitro* como *in vivo* en distintos modelos animales y en humanos, y sobre distintos tipos de tumores, siendo especialmente notable en los cánceres hormonodependientes, como los de mama y próstata. En los últimos años se ha demostrado la capacidad de la melatonina de actuar como adyuvante a la quimioterapia y radioterapia, ya que es capaz de aumentar su eficacia y reducir los efectos secundarios de estos tratamientos.

Palabras clave: Melatonina, cáncer de mama, estrógenos,

Abstract

Melatonin is a neurohormone mainly secreted by the pineal gland. While it has long been known for its role in regulating the body's circadian rhythms in response to ambient light, it actually exerts a wide range of actions, notably its antitumor effect, participating in all stages of cancer development, from initiation and progression to metastasis. Among melatonin antitumor mechanisms are its anti-estrogenic, antioxidant and anti-angiogenic action, its role in regulating the cell cycle and immunity, its ability to inhibit telomerase activity, its involvement in preventing circadian rhythm disruption, its regulation of epigenetic changes and its influence on fatty acids transport and metabolism. This antitumor effect has been studied both *in vitro* and *in vivo* in different animals and in humans, across different types of tumors, with particularly notable effect in hormone dependent cancers, such as breast and prostate cancer. In recent years, melatonin has been shown to act as an adjuvant to chemotherapy and radiotherapy, as it can enhance their effectiveness and reduce the side effects of these treatments.

Key Words: Melatonin, breast cancer, estrogens.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es describir el efecto antitumoral de la melatonina, analizando sus mecanismos y evaluando su aplicabilidad en la práctica clínica. Para ello, comenzaremos con una introducción general sobre la melatonina y sus diversas acciones. A continuación, se desarrollarán los mecanismos subyacentes a las distintas acciones oncostáticas de esta hormona. Para ilustrar el apartado anterior, se incluyen resultados de diversos estudios *in vitro* realizados sobre tumores concretos. Por último, se exponen las posibles aplicaciones de la melatonina en la práctica clínica, principalmente como adyuvante de la quimioterapia y la radioterapia, que surgen gracias a su capacidad para aumentar la eficacia de estos tratamientos y los beneficios que reportan al disminuir los efectos secundarios de las terapias convencionales, que en muchos casos pueden obligar a suspenderlas.

3. METODOLOGÍA

Para el desarrollo del trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica del tema utilizando distintas bases de datos, principalmente PubMed, y revistas científicas de alto factor de impacto como *Journal of Pineal Research*, *Cancer Research*, etc.

Para la búsqueda se han usado las palabras clave “*melatonina*”, “*cáncer*”, “*antitumoral*”, “*estogens*”, “*adjuvant*”.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Síntesis, secreción, transporte y metabolismo de la melatonina

La melatonina es una neurohormona producida principalmente por la glándula pineal, si bien también se puede ver una pequeña producción por parte de la retina, intestino, piel, medula ósea, plaquetas y linfocitos, aunque su aportación es mínima (1).

Esta hormona es sintetizada a partir de triptófano circulante en el torrente sanguíneo (2), que es transformado primero en serotonina gracias a la enzima triptófano-hidroxilasa y posteriormente en melatonina en dos pasos mediados por las enzimas NAT (N-acetiltransferasa), enzima limitante, y HIOMT (hidroxiindol O-metiltransferasa). Para iniciar la síntesis, es necesario que la noradrenalina se una a los receptores β_1 adrenérgicos, lo cual conduce a la activación de la adenilatociclasa, con el posterior aumento de AMPc y la síntesis de NAT (1).

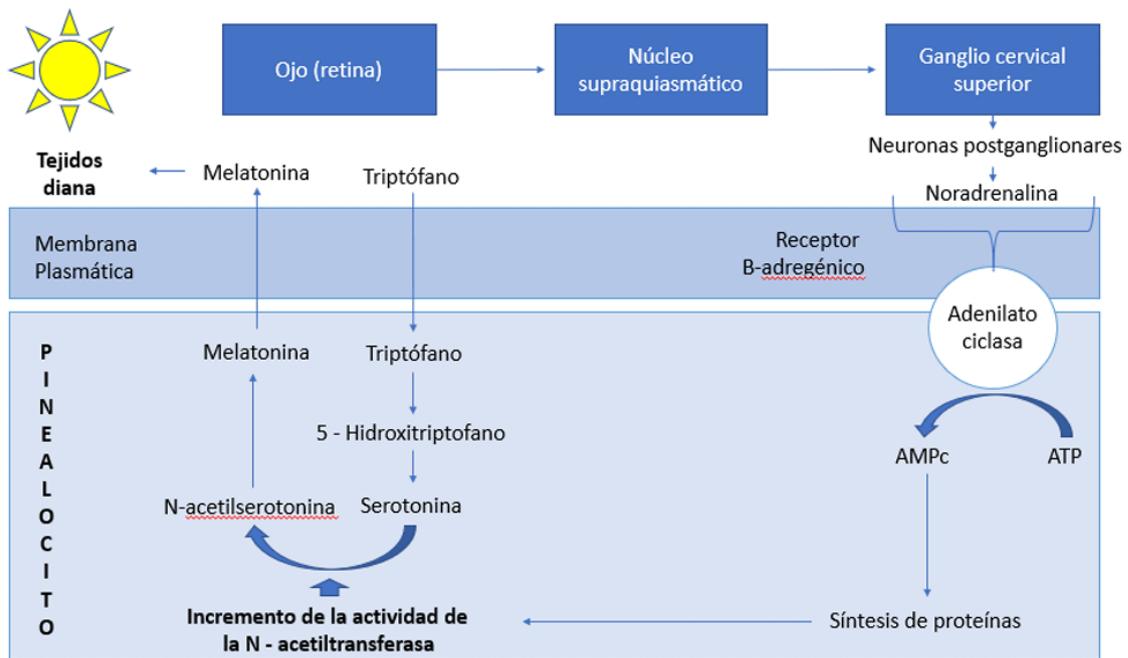


Figura 1. Síntesis de la melatonina en la glándula pineal (3)

La melatonina producida a nivel de la glándula pineal es secretada a la circulación, realizando su acción de manera endocrina, mientras que la producida a otros niveles realiza sus funciones a nivel local, de manera auto o paracrina. Toda la melatonina producida por la glándula es vertida al torrente, no se acumula en ella, por lo que los niveles plasmáticos observados reflejan fielmente su actividad. Estos niveles son muy variables entre sujetos, sin embargo, es muy reproducible día a día en un mismo sujeto, presentando un ritmo circadiano. Se ha observado como la secreción es máxima entre las 3:00-4:00 a.m., mientras que por el día los niveles son prácticamente indetectables (1).

Esta hormona presenta una alta liposolubilidad, lo cual le permite atravesar las membranas celulares con gran facilidad, incluyendo la barrera hematoencefálica, alcanzando así los distintos tejidos (1). En la sangre, el 70% de la melatonina es transportada unida a albúmina, y una pequeña parte a la glicoproteína orosomucoide o alfa-1-ácida (4). Respecto a su metabolismo, el hígado es el principal responsable. En él, es hidroxilada por el citocromo CYP1A2 y posteriormente conjugada con sulfato, siendo excretada en forma de 6-sulfatoximelatonina (aMT6S) a través de la orina. Cabe destacar que este citocromo es común para múltiples compuestos, pudiendo darse situaciones de interacción que modifiquen la biodisponibilidad de la melatonina. Sólo una pequeña parte es metabolizada a nivel extrahepático, principalmente a nivel cerebral. En estos casos, sufre una serie de reacciones en las que se consumen radicales libres, dando lugar a la AFMK, un metabolito con capacidad antioxidante (1).

4.2. Regulación de la síntesis de melatonina

La síntesis de melatonina por la glándula pineal está regulada por el ciclo luz/oscuridad, de manera que los ARNm que codifican las distintas enzimas involucradas se expresan con un ritmo día/noche (1). El principal encargado de la regulación de la síntesis es el núcleo supraquiasmático. Desde la retina la información se proyecta a través del tracto retinohipotalámico al núcleo supraquiasmático y éste a su vez se conecta con el ganglio cervical superior (SCG), cuyas neuronas posganglionares a través de distintas conexiones inervan la glándula pineal, activando la producción hormonal mediante la liberación de noradrenalina, la cual actúa uniéndose a sus receptores situados en la membrana de los pinealocitos (2).

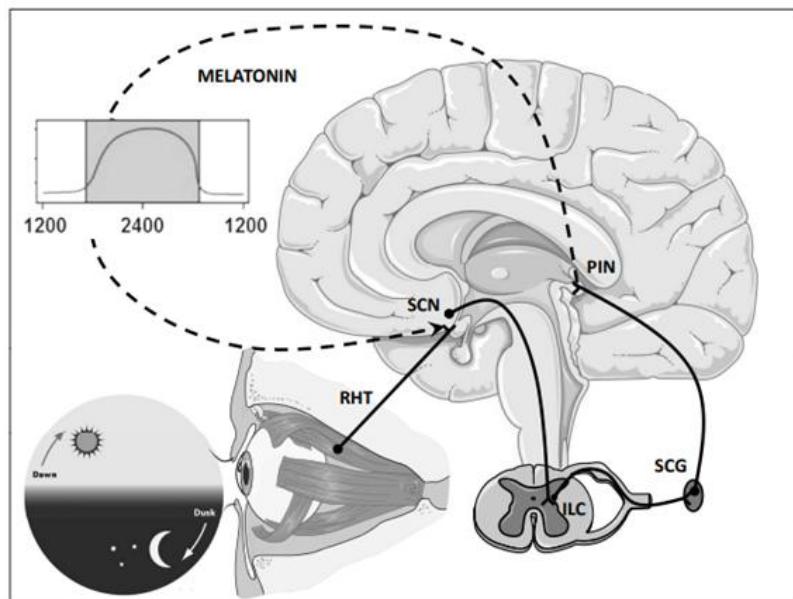


Figura 2. Vía de regulación de los ritmos circadianos. RTH (tracto retinohipotalámico), SCN (núcleo supraquiasmático), SCG (ganglio cervical superior), PIN (glándula pineal) (5).

Durante la fase de luz (luz natural o artificial de alta intensidad) las neuronas del ganglio están inhibidas, lo cual inhibe la liberación de noradrenalina y por tanto no se sintetiza melatonina. Al contrario, durante la fase de oscuridad el núcleo supraquiasmático genera unas señales estimuladoras que provocan la estimulación del SCG, de manera que se libera noradrenalina y esta se une a los receptores β -adrenérgicos de los pinealocitos, activando la síntesis de la hormona (6).

4.3. Mecanismo de acción

La melatonina lleva a cabo sus funciones uniéndose a receptores de membrana, a receptores de hormonas nucleares huérfanos RZR/ROR, o actuando directamente mediante su unión a proteínas intracelulares, como la calmodulina, la calreticulina, la tubulina o la enzima citosólica QR2 (4).

En el caso de los receptores, distinguimos principalmente dos receptores de membrana, ambos acoplados a proteínas G y ampliamente distribuidos por todo el organismo: MT1 (alta afinidad) y MT2 (baja afinidad y mucho menos numerosos). La activación de los receptores MT1 produce la inhibición de la adenilatocicla, mientras que la activación de MT2 lleva a la hidrolisis de fosfoinositol, lípido de membrana que se descompone generando unos segundos mensajeros que participan en diversas rutas de señalización intracelular (4).

4.4. Acciones

a) Regulación de los ritmos circadianos

La principal función fisiológica de la melatonina es transmitir información sobre el ciclo diario de luz y oscuridad a las estructuras corporales (1), actuando como sincronizador endógeno capaz de estabilizar los ritmos circadianos y como molécula cronobiótica sobre el núcleo supraquiasmático (2).

Los ritmos circadianos son ritmos biológicos con una duración de aproximadamente 24 horas, que regulan la actividad metabólica, hormonal y conductual. La actividad y funciones de los seres vivos no son un proceso continuo, sino que presentan variaciones rítmicas, que conocemos como ritmos biológicos, los cuales pueden presentar distintas periodicidades (en este caso, de 24 horas). Estos ritmos están determinados genéticamente y tienen un gran papel adaptativo, pues representan en el organismo el tiempo externo, permitiendo establecer una concordancia entre los sucesos del ambiente exterior y los procesos biológicos, para poder responder a condiciones ambientales predecibles (7).

En los mamíferos los ritmos circadianos son generados por un reloj central, el núcleo supraquiasmático, y relojes u osciladores periféricos que se encuentran en los tejidos periféricos. Estos relojes oscilan con un periodo regular y utilizan esas oscilaciones como referencia temporal interna para regular el ritmo del resto de funciones (7).

El núcleo supraquiasmático está sincronizado con el ambiente por los niveles de luz percibidos a través de la retina y sincroniza al resto del organismo mediante la síntesis rítmica de melatonina. Esta hormona, al presentar una liberación circadiana, regula las funciones que responden a cambios en el fotoperiodo como la temperatura corporal o los ciclos de sueño-vigilia. A su vez, la melatonina también tiene propiedades cronobióticas, pues puede actuar sobre el núcleo supraquiasmático logrando su resincronización ante cambios ambientales (2).

b) Actividad antioxidante

La melatonina es un potente eliminador de radicales libres, tanto de manera directa, al eliminar directamente el radical hidroxilo y otros radicales, como de manera indirecta, aumentando los niveles de otras enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, e inhibiendo la

enzima prooxidativa NO sintasa (1). Esta acción es especialmente importante a nivel mitocondrial, dado que estos orgánulos están continuamente expuestos a la producción de radicales libres, consecuencia de la respiración celular, y por ello es necesaria la presencia de melatonina en altas concentraciones (4).

c) Inmunorregulación

Gran variedad de estudios ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* la relación entre la administración de melatonina y el sistema inmune innato y específico, mediante la regulación de las células y mediadores inmunitarios implicados. Respecto a la Inmunidad Innata, en estudios en animales se ha visto que consigue aumentar el recuento de linfocitos, células NK y monocitos, entre otros. También se ha evidenciado que aumenta la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos, la producción de citoquinas y la actividad de las células NK. En cuanto a la Inmunidad Específica, la melatonina aumenta las respuestas celular y humoral, siendo controvertido sus efectos sobre las respuestas Th1 y Th2, pues en distintos modelos se han encontrado efectos opuestos. Destaca el aumento de la respuesta Th1, al aumentar la producción de IFN-γ e IL-2, y la disminución de la respuesta Th2, al disminuir la IL-10(8).

d) Maduración sexual:

Tanto la reproducción como la maduración sexual van a estar moduladas por la melatonina, dado que esta lleva a cabo una regulación negativa sobre la síntesis de GnRH, de manera cíclica con un patrón de 24h. En humanos, lo que más se ha podido observar es su relación con el desarrollo puberal, el cual va ligado a un importante descenso en los niveles de melatonina plasmática. Así, al disminuir los niveles de melatonina se libera el generador de impulsos de la GnRH, con la consecuente liberación de niveles adultos de FSH y LH y el desarrollo de los órganos reproductores periféricos (9). Una disfunción pineal puede adelantar la pubertad, mientras que una hiperproducción de melatonina puede retrasarla (2).

e) Acciones antineoplásicas:

Son el principal objetivo de este trabajo que desarrollaremos a continuación.

5. ACCIONES DE LA MELATONINA SOBRE DIFERENTES TIPOS DE TUMORES

Los efectos de la melatonina han sido estudiados en diferentes tipos de tumores, siendo más relevantes en los tumores hormono-dependientes, tales como mama, próstata u ovario. En la tabla I se resumen los hallazgos en diferentes tumores.

Tabla I. Acciones de la melatonina sobre distintos tumores en estudios *in vitro*.

Línea celular	Mecanismo	Resultado	Ref.
Cáncer de pulmón			
A549	Efecto anti-metastásico	Disminución de la expresión de osteopontina, la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK) y la fosforilación de la cadena ligera de la miosina (MLC). Aumento de la expresión de la ocludina.	10, 11
A549 y PC9	Activación de la apoptosis	Disminuye la expresión de PCNA.	11
Línea celular	Mecanismo	Resultado	Ref.
Cáncer colorrectal			
CT-26	Inhibición del crecimiento celular	A dosis altas la melatonina suprime la síntesis de ADN.	6
LoVo	Detención del ciclo celular en G1		10
DLD1 y LoVo	Activación de la apoptosis	Desfosforilación de HDAC4 e inhibición de su importación al núcleo. Disminución de la acetilación de H3.	11, 13
Caco-2 y TP4	Inhibición del crecimiento celular y la invasión tumoral	Inhibe la expresión de edn-1 ARNm y la liberación de ET-1 por parte de las células tumorales. <i>*ET-1 es un péptido secretado por los tumores sólidos que funciona como un factor de supervivencia al estimular la proliferación celular, la angiogénesis y suprimir la apoptosis</i>	11
Línea celular	Resultado	Mecanismo	Ref.
Cáncer de próstata			
LNCaP y PC3	Inhibición del crecimiento tumoral	Disminuye los niveles de ciclina D1 estimulados por el factor de crecimiento epidérmico (EGF).	6
22Rv1 (cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal)	Inhibición de la proliferación	Aumento de la expresión del gen p27Kip21 a través de la activación de las vías PKC y PKA. Disminución de la transducción de la señal de andrógenos activada a través de la estimulación de la PKC.	12
LNCaP	Activación de la apoptosis	Activación de las Caspasas 3,8, 9. Aumenta la expresión de Bax, p53, p21 y p27.	12, 13
DU145, PC 3 y LNCaP	Efecto anti-angiogénico	Suprime la expresión de HIF-1α mediante la vía RPS6.	13

Línea celular	Resultado	Mecanismo	Ref.
Cáncer de mama			
<i>MCF-7</i>	Inhibición de la proliferación celular	Retrasa o bloquea la progresión de las células en el ciclo celular desde la fase G0-G1 a la fase S.	6
	Activación de la apoptosis	Aumenta la expresión de p53 y p21.	6
		Aumento en la actividad de la caspasa-3 y la fragmentación del ADN.	12
		Protege a p53 frente a la degradación.	13
		Modulación de miRNAs.	14
	Efecto antitumoral	Inhibición de los genes oncogénicos EGR3 y POU4F2, e inducción de la expresión del gen supresor de tumores GPC3	14
	Efecto anti-metastásico	Aumenta la expresión de la integrina beta-1 y la E-cadherina.	14, 15
		Disminuye la actividad de p38	13
		Inhibe la expresión y la actividad de MMP-2 y MMP-9.	
<i>MDA-MB-231</i>	Efecto anti-metastásico	Inhibición de la protein-quinasa ROCK-1.	13
<i>MCF-7 y MDA-MB-231</i>	Efecto anti-angiogénico	Disminuye HIF-1 α , MMP9, la Angiogenina y los receptores VEGF-A y C.	13
<i>BG-1</i>	Inhibición de un 20% de la proliferación celular		6
<i>OVCAR-429</i>	Detención del ciclo celular en G1 y efecto anti-proliferativo	Disminuye la expresión de la ciclina D1, CDK2 y 4.	13
	Activación de la apoptosis	Aumento de la actividad de p53, BAX y la caspasa-3.	10
<i>A2780</i>	Activación de la apoptosis	Activa la apoptosis mediada por calcio mediante los canales de Na/Ca tipo 1 y el receptor IP3 tipo 1.	13
<i>SKOV3</i>	Efecto anti-metastásico	Suprime la expresión de Ki67, ZEB1 Y 2 y vimentina. Aumenta los niveles de E-cadherina. Inhibe la expresión y la actividad de MMP9.	13

Línea celular	Mecanismo	Resultado	Ref.
Hepatocarcinoma			
7288CTC	Inhibición del crecimiento del tumor	Inhibe la captación de ácido linoleico por parte del tumor y su metabolismo a 13-HODE (1), al reducir los niveles de AMPc y la fosforilación de ERK2 (10).	6,12
HepG2	Inhibición del crecimiento del tumor	Modulación de vías de señalización intracelulares.	6
HepG2	Detención del ciclo celular en G2/M y efecto antiproliferativo	Regulación al alza de Bax, inducción de capasa-9. Aumento de la expresión de Fas L JKN y p38.	13
HepG2	Efecto anti-angiogénico	Reduce VEGF y HIF-1α.	13
Línea celular	Mecanismo	Resultado	Ref.
Melanoma			
B16	Efecto antiproliferativo	En función de la dosis, puede tener efectos oncostáticos u oncotóxicos, llegando a reducir más de un 50% el número de células. Con la máxima concentración, en 5 días hubo una eliminación total de las células tumorales.	6

6. MECANISMOS DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE LA MELATONINA

6.1. Acciones antiestrogénicas de la melatonina

a) Regulación de las concentraciones plasmáticas de estrógenos

Se ha propuesto un cierto papel de la melatonina en la modulación del eje neuroendocrino reproductivo, además de observarse una relación inversa entre los niveles de melatonina sérica y la actividad ovárica, de tal manera que una disminución en la concentración de melatonina conduciría a un estado de hiperestrogenismo (16).

b) Regulación de la activación del receptor de estrógenos

A nivel de las células tumorales mamarias, la melatonina interfiere con el receptor de estrógenos y contrarresta los efectos de los estrógenos, comportándose como un SERM (modulador selectivo del receptor estrogénico).

El mecanismo responsable de estas acciones antiestrogénicas todavía no se ha determinado. Se sabe que la melatonina no actúa uniéndose al receptor de estrógenos ni interfiriendo con la unión de los estrógenos a su receptor. La melatonina disminuye la expresión del REα al unirse con sus receptores específicos ML1 e interactuando así con la vía de señalización del receptor estrogénico, disminuyendo los niveles de AMPc (16). La

melatonina también es capaz de disminuir los niveles de RE α mediante su unión a la calmodulina que se encuentra asociada al receptor, la cual actúa como modulador de la transcripción de este receptor. La melatonina al unirse a la calmodulina es capaz de inactivarla, interfiriendo en la transcripción del receptor (17).

c) Modulación de las enzimas involucradas en la síntesis local de estrógenos

En el propio tejido mamario se sintetizan estrógenos gracias a la acción de diversas enzimas: aromatasa, que transforma los andrógenos en estrógenos; 17 β -HSD1, que cataliza la conversión de la estrona en el 17- β -estradiol (más potente) y la estrógeno sulfatasa, que convierte los sulfatos de estrógenos en estrona y 17 β -estradiol, siendo esta la principal ruta de formación de estrógenos a nivel local (18). Estos estrógenos sintetizados en el tumor ejercen sus acciones de manera autocrina o paracrina, uniéndose al receptor estrogénico de las propias células tumorales y activando su proliferación (16).

La melatonina, a dosis fisiológicas, es capaz de modular la síntesis local de estrógenos, actuando como un SEEM (modulador selectivo de las enzimas estrogénicas), al inhibir las enzimas aromatasa, sulfatasa y 17 β -HSD1. A la vez, estimula la actividad de la enzima sulfotransferasa, que participa en la conversión de los estrógenos en su forma inactiva al conjugarlos con sulfato (19).

6.2. Modulación del ciclo celular

a) Proliferación

Una de las características tumorales que permiten su supervivencia es la proliferación sostenida, que se produce como consecuencia de la expresión alterada de proteínas y vías de señalización responsables del control del ciclo celular. Más concretamente, se ha estudiado la relación de la melatonina con las vías de señalización del factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1), NF- κ B s, PI3K/Akt, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R), quinasas dependientes de ciclina (CDK) y señalización del receptor de estrógeno (20).

Estudios realizados sobre distintos tipos de cáncer, como el de mama, colorrectal o melanoma, han demostrado que la melatonina es capaz de actuar sobre el ciclo celular, concretamente sobre la fase G1, deteniéndolo ahí o prolongando esta fase y por tanto retrasando la entrada en fase S, lo cual además de reducir la proliferación permite la reparación del ADN dañado. Este efecto lo lleva a cabo al actuar sobre vías distintas en función del tipo tumoral, y en la mayoría de los casos, se trata de un efecto no mediado por los receptores de membrana (21). Se ha descrito que el evento clave en este efecto antiproliferativo de la melatonina podría ser una disminución en la transcripción de la ciclina D1(17).

b) Diferenciación

Este efecto sobre el ciclo celular tiene consecuencias también en cuanto a la diferenciación celular. Es bien sabido que los tumores bien diferenciados son menos agresivos y por tanto tienen mejor pronóstico. La melatonina induce la diferenciación al detener el ciclo en fase G1, dado que esto permite que las células puedan pasar a fase G0, y al retrasar la entrada en mitosis, permite que las células alcancen mayor diferenciación (17).

c) Apoptosis

La melatonina en relación con la apoptosis tiene efectos opuestos en función del tipo celular. En el caso de células inmunitarias y neuronales, ha demostrado tener un efecto antiapoptótico. Sin embargo, en el caso de células cancerígenas se ha visto que produce el efecto contrario. A dosis bajas, como las fisiológicas, ejerce solo una función citostática, pero con concentraciones más altas se ha podido observar un efecto proapoptótico, si bien los distintos tipos tumorales van a mostrar diferente sensibilidad en función de varios factores como la velocidad del ciclo celular o su unión al sustrato tumoral. La melatonina activa las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis, a través de la unión a sus receptores, activando otras vías hormonales o de manera directa interaccionando ciertas proteínas. De esta manera, en función del tumor actuará sobre distintas vías, induciendo la apoptosis al activar PKCa y p53, o suprimiendo moléculas proapoptóticas como la vía PI3K/Akt/ERK, MDM2, Sirt1, and NFkB, lo cual termina conduciendo a un aumento de las caspasas (12, 22).

Además de estas acciones, se ha descrito también un comportamiento paradójico de la melatonina en relación con su acción antioxidante, que conlleva un efecto proapoptótico. En determinadas condiciones, la melatonina es capaz de inducir un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células tumorales, induciendo un daño en el ADN que las células no pueden reparar, lo cual conduce a la activación de las vías proapoptóticas (12, 22).

6.3. Inhibición de la actividad de la telomerasa

Uno de los factores esenciales en la carcinogénesis es el aumento de la actividad de la telomerasa. Esta enzima es una ADN polimerasa que se encarga de alargar los telómeros tras la división celular, reparando el acortamiento que se produce durante la división y que provocaría la muerte de la célula, dándole así una capacidad de proliferación ilimitada. La melatonina ha demostrado inhibir la actividad de la telomerasa en las células cancerosas y reducir la expresión de la transcriptasa inversa de la telomerasa (hTERT), la cual es necesaria para que la telomerasa pueda llevar a cabo su función, produciendo así una disminución de la actividad de la enzima (21). Además, se ha descrito que en el promotor de hTERT existe un elemento de respuesta a estrógenos, de tal manera que estas hormonas son capaces de inducir su transcripción y por tanto fomentar su

síntesis. La melatonina, gracias a su efecto sobre los receptores estrogénicos, es capaz de bloquear la expresión de hTERT inducida por estrógenos (17).

6.4. Efectos antioxidantes

El estrés oxidativo ha sido relacionado con el origen de muchas enfermedades, entre ellas las neoplasias. Esto es debido al daño que producen los ROS sobre el ADN, lípidos y proteínas (23), dando lugar a mutaciones que promueven la carcinogénesis, participando en la iniciación, progresión y metástasis (17). Además, las propias células tumorales, como consecuencia de defectos en la membrana mitocondrial, presentan un defecto en el metabolismo oxidativo que conduce a un aumento en la producción de ROS, promoviendo el avance del tumor (11).

La melatonina produce sus efectos antioxidantes de distintas maneras. Por un lado, de manera directa es capaz de eliminar las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ROS y RNS), tales como el radical hydroxyl o el anión superóxido al cederles electrones (23). De manera indirecta, es capaz de inducir la expresión de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutasa o catalasa, reducir la actividad de enzimas prooxidantes como la óxido nítrico sintetasa (17) y más recientemente se ha visto que también aumenta la eficiencia de la cadena de transporte de electrones de la mitocondria, disminuyendo así la producción de radicales libres (23).

Ante condiciones de gran estrés oxidativo, la melatonina es degradada, dando lugar a distintos metabolitos que también presentan efectos antioxidantes, siendo algunos incluso más potentes que la propia hormona, por lo que resulta mucho más eficiente que otros antioxidantes, pues es capaz de neutralizar hasta diez radicales libres, mientras que los demás solo pueden detoxificar una molécula (23).

6.5. Efecto antiangiogénico

Para el desarrollo del tumor es necesaria la formación de nuevos vasos que mantengan a las células tumorales. Esto ocurre gracias a la situación de hipoxia característica de los tumores sólidos, consecuencia del desbalance entre la velocidad de proliferación de las células malignas y la formación de vasos. Esta situación induce la formación de factores estimulantes de la angiogénesis, dentro de los cuales destaca el VEGF. Este es el agente proangiogénico fundamental, en el cual se basa el efecto antiangiogénico de la melatonina. La melatonina va a reducir los niveles de VEGF, y lo hace fundamentalmente al inhibir la expresión de HIF-1 α , STAT3 y la endotelina1, estimuladores clave de esta molécula. En el caso de HIF-1 α , además también estimula su degradación. Este efecto antiangiogénico es llevado a cabo a través de los receptores MT-1 y el receptor nuclear RZR/ROR γ (24).

6.6. Prevención de la disrupción de los ritmos circadianos

Se ha demostrado que la proliferación celular sigue un ritmo circadiano (12), de tal manera que la progresión en las distintas fases del ciclo ocurre en momentos determinados del día/noche, y por tanto la cronodisrupción conduciría a una proliferación descontrolada, dando lugar a tumores (25).

Dentro del control de los ritmos circadianos y su relación con los distintos procesos celulares, cabe destacar el papel de los denominados genes reloj. Se trata de genes encargados de generar y mantener los ritmos circadianos, al transcribirse de manera rítmica con un patrón temporal. Hasta ahora se han descrito al menos nueve (Per, Cry, Clock, Bmal1, Caseína cinasa le (Ckle) y Rev-Erb). Estos genes se encuentran formando parte tanto del reloj central como de los osciladores periféricos, siendo los responsables de su mecanismo molecular. Dentro de los genes controlados por el reloj, y por tanto por los genes reloj, se encuentran genes implicados en procesos celulares importantes como la proliferación celular o la apoptosis, entre ellos oncogenes y genes supresores de tumores como p53 o Myc (25).

Cada vez hay más evidencia que relaciona la cronodisrupción con la expresión aberrante de los genes reloj y esto con los distintos tipos de cáncer. La alteración se produciría a dos niveles:

- A nivel sistémico, el reloj central regula la proliferación celular y apoptosis en tejidos periféricos a través del sistema nervioso autónomo y los sistemas neuroendocrinos, como los ejes hipotálamo-pituitaria-suprarrenal o gonadal. Esto hace que las células de tejidos periféricos tengan una actividad rítmica de 24h. Si estos ritmos neuroendocrinos se alteran, podría desregularse el ritmo circadiano en células y tejidos periféricos y promover la oncogénesis.
- A nivel celular, ya que estos relojes regulan la expresión de genes involucrados en el control del ciclo celular y la apoptosis (p53, Ki67...), mutaciones en genes reloj podrían conllevar la pérdida de control de estos procesos y con ello el desarrollo de cáncer.

Existe evidencia que demuestra que la melatonina, como agente cronobiológico, es capaz de modular estos genes reloj que se encuentran alterados en las células tumorales. Numerosos estudios han demostrado la relación entre la disminución de los niveles de melatonina, alteraciones en los genes reloj y el cáncer, por la interacción a través de distintos mecanismos. Uno de ellos es el sistema ubiquitina-proteasoma: al interferir con su actividad, la melatonina consigue aumentar los niveles de CRY, PER y REV-ERB α , los cuales a su vez regulan la transcripción de Bmal1, y todos ellos consiguen reprimir c-Myc, deteniendo el ciclo celular. También actúa inhibiendo la vía AKT, a través de BMAL1, provocando un aumento de la apoptosis y una disminución de la proliferación celular. Esta hormona también controla los genes reloj a través de la inhibición de SIRT1, una molécula que se sobreexpresa en las células tumorales, silenciando los genes supresores de tumores. La melatonina, al suprimirla, da lugar a una actividad proapoptótica y prooxidante (25).

6.7. Inhibición de la metástasis

Para que un tumor primario metastatice son necesarios varios pasos, entre ellos la perdida de contacto célula-célula, el paso de la célula a la sangre y su posterior extravasación en el sitio secundario y por último el establecimiento del tumor secundario. El primer paso es la liberación de las células cancerosas del tumor primario, para lo cual debe disminuirse la adhesión de las células tumorales. En distintos estudios se ha observado como la melatonina es capaz de inhibir la invasión del cáncer al alterar la expresión de las proteínas responsables de las uniones intercelulares, como la E-cadherina. La E-cadherina es fundamental en las uniones estrechas, y se ha visto como está disminuida en los cánceres metastásicos. La melatonina aumenta su expresión en tumores mamarios al inducir la interacción entre C/EBP β y NF- κ B, lo cual provoca un aumento en la expresión de E-cadherina. Gracias a otros estudios se ha podido ver que la melatonina también tiene efecto sobre otras proteínas, como la ocludina (fundamental en las uniones estrechas) o la integrina (encargada de la unión del citoesqueleto con la matriz extracelular), y también en otros tumores como el adenocarcinoma de pulmón o el glioma (26).

Posteriormente, la célula tumoral debe migrar: en este punto la melatonina también ha mostrado sus beneficios al interferir con la vía de señalización NF- κ B, de manera que inhibe la transición epitelio-mesenquimal (proceso en el cual las células epiteliales pasan a un fenotipo mesenquimal y se hacen más móviles) (11), y disminuyendo la expresión de la vimentina, una proteína del citoesqueleto implicada en la migración celular (26).

De manera paralela, es necesario que el nuevo nicho donde van a asentarse las células tumorales esté preparado, generando una matriz que soporte a las células además de presentar moléculas de adhesión para fijarlas. En este punto son fundamentales las enzimas MMP, responsables de la remodelación de la matriz extracelular, y la melatonina ha mostrado disminuir su expresión y su función catalítica (11).

6.8. Efectos inmunoestimulantes

Dentro de los distintos mecanismos que tiene el organismo para protegerse frente al desarrollo de tumores, destaca principalmente el papel de la inmunovigilancia, la cual permite reconocer las células tumorales y eliminarlas, controlando así la generación y crecimiento del tumor. La melatonina va a mejorar la inmunovigilancia al actuar sobre las células NK principalmente. Esta hormona es capaz de incrementar la producción de citoquinas como L-2, IL-6, IL-12 y IFN- γ , lo cual resulta en un aumento de la actividad de estas células cuando se administra de manera aguda y en un aumento de la proliferación cuando se administra de manera crónica (5).

Además, una vez desarrollado el tumor, las células tumorales son capaces de inhibir la respuesta inmunitaria frente a él, al reclutar células T reguladoras, las cuales son las responsables de ese efecto inhibidor de la inmunidad. Tanto en estudios en animales como con pacientes se ha

observado como la melatonina disminuye la expresión de las Tregs y FOXP3 en el tejido tumoral, aumentando por tanto la respuesta inmune frente al tumor (27).

6.9. Factores epigenéticos

Los cambios epigenéticos a nivel de genes supresores de tumores y los factores que controlan la proliferación juegan un papel fundamental en la carcinogénesis, y la melatonina juega un papel antitumoral modulando estos mecanismos epigenéticos, especialmente a tres niveles: la acetilación, la metilación y los miRNA (14).

- Acetilación: la melatonina disminuye la tasa de acetilación de histonas en ciertos *loci*, inhibiendo la metaloproteinasa de la matriz, la cual aumenta la motilidad de las células, facilitando la metastatización. También induce acetilación en ciertos sitios de la cromatina que da lugar a la supresión de la proliferación y la apoptosis de las células tumorales (14).
- Metilación: muchos tumores muestran niveles elevados de la histona lisina-desmetilasa, la cual al disminuir la metilación en una lisina de la histona 3 provoca una disminución en la expresión de genes supresores de tumores. La melatonina podría reducir la proliferación de las células tumorales al provocar la metilación de esta lisina. Incluso es posible que uno de los medios por los que evita la iniciación de la carcinogénesis sea metilación de genes promotores de tumores (14).
- miRNA: si bien se ha demostrado la acción de la melatonina sobre diversos microRNAs, destaca su efecto negativo sobre miR-24. Este RNA, que aparece sobreexpresado en muchos tumores, inhibe genes responsables de la reparación de ADN a la vez que aumenta aquellos relacionados con la proliferación celular (14).

6.10. Transporte y metabolismo de ácidos grasos

Un actor importante en la acción oncostática de la melatonina es el Ácido linoleico (LA), un ácido grado esencial muy abundante en la dieta y el cual se ha visto que tiene efectos oncogénicos. Destaca su efecto en el cáncer de mama: en estas células es capaz de aumentar la expresión de los receptores estrogénicos, la señalización de la proteína G, la cascada de crecimiento de la MAPK y favorecer la progresión del ciclo celular. Otra vía por la que este ácido graso ejerce efectos protumorales es a través de la interacción con lipooxigenasas y sus interacciones con los distintos factores de crecimiento. El EGF es capaz de estimular a la lipooxigenasa responsable de la metabolización del LA dando lugar a la molécula señalizadora mitogénica 13-HODE. Este metabolito potencia la fosforilación de EGFR e IGF-1 y otras proteínas clave de sus cascadas

como MEK, ERK1/2 y PI3K, los cuales tienen efectos mitogénicos y por tanto inducen la proliferación celular (28).

La melatonina actúa suprimiendo la formación de AMPc, lo cual disminuye la absorción y la metabolización del LA en 13-HODE, lo que reduce la activación de la vía EGFR/MAPK, inhibiendo así el crecimiento del tumor (29).

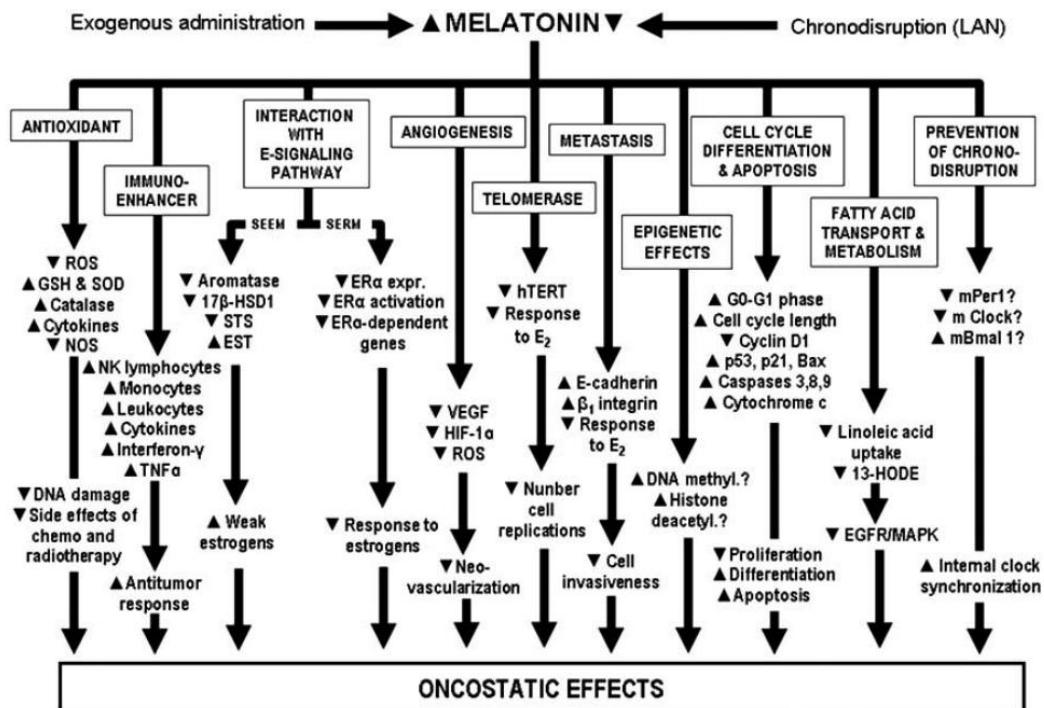


Figura 3. Resumen de los mecanismos antitumorales de la melatonina (17)

7. ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES

En diferentes ensayos clínicos se han demostrado los beneficios del uso de la melatonina sola o como adyuvante en el tratamiento antitumoral, no solo aumentando la tasa de respuesta y de supervivencia, sino también mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo los efectos secundarios tan frecuentes de los tratamientos convencionales (10).

En las tablas II y III se recoge un resumen de algunos de estos ensayos.

Tabla II. Ensayos clínicos en pacientes oncológicos utilizando la melatonina como adyuvante.

Población	Intervención	Dosis	Efecto observado	Ref.
Tumores sólidos avanzados	Interleuquina 2 + melatonina vs Interleuquina sola	40mg/día	Mayores tasas de respuesta clínica: - Mayores tasas de remisión completa. - Mayores tasas de respuesta parcial. Aumento de la supervivencia al año. Mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad.	30, 32
Glioblastoma	Radioterapia + melatonina vs radioterapia sola	20mg/día	Aumento de la supervivencia al año. Aumento de la supervivencia libre de progresión.	30
Cáncer de pulmón no microcítico avanzado	Cisplatino + Etopósido+ melatonina vs Cisplatino+ Etopósido solo	20mg/día	Mayores tasas de regresión tumoral. Aumento de la supervivencia al año.	30
Cáncer de mama ER-	Tamoxifeno + melatonina vs Tamoxifeno solo	20mg/día	Mayores tasas de respuesta clínica. Aumento de la supervivencia al año. Menor toxicidad.	30
Tumores sólidos metastásicos avanzados	Quimioterapia + melatonina vs quimioterapia sola	20mg/día	Menor progresión tumoral. Aumento de la supervivencia al año.	30
Tumor renal	Morfina + melatonina vs morfina sola	20mg/día	Mayores tasas de regresión tumoral. Aumento de la supervivencia a los 3 años.	30
Cáncer de pulmón no microcítico metastásico	Quimioterapia (Cisplatino + Etopósido) + melatonina vs Quimioterapia sola	20mg/día	Mayores tasas de regresión tumoral: - Mayores tasas de respuesta completa. - Mayores tasas de respuesta parcial. Aumento de la supervivencia a los 5 años (<i>sólo sobrevivieron pacientes del grupo con melatonina</i>). Menor toxicidad.	33
Cáncer colorrectal metastásico	Interleuquina-2 + melatonina vs cuidados paliativos	40mg/día	Aumento de la supervivencia al año.	34
Cáncer de mama metastásico	Tamoxifeno + melatonina vs Tamoxifeno solo	20mg/día	Mayores tasas de respuesta parcial. Disminución de los niveles de IGF-1.	34
Cáncer colorrectal metastásico	Irinotecán + melatonina vs solo Irinotecán		Mayores tasas de respuesta parcial.	34

Tumores sólidos metastásicos resistentes a quimioterapia	Quimioterapia + melatonina vs solo quimioterapia	20mg/día	Mayores tasas de regresión tumoral: - Mayores tasas de respuesta completa - Mayores tasas de respuesta parcial. Aumento de la supervivencia al año. Menor frecuencia de efectos adversos.	31
Cáncer de pulmón no microcítico y tumores gastrointestinales metastásicos	Quimioterapia + melatonina vs quimioterapia sola	20mg/día	Mayores tasas de respuesta: - Mayores tasas de respuestas completa. - Mayores tasas de respuesta parcial Mayor supervivencia a los 2 años. Mejor tolerancia a la quimioterapia.	35
Cáncer de pulmón no microcítico	Quimioterapia sola vs Qt + 10 mg melatonina vs Qt + 20 mg melatonina	10 o 20 mg/día	Mayores tasas de supervivencia (<i>tras 22 meses solo sobrevivieron pacientes incluidos en el grupo tratado con melatonina</i>).	36

Tabla III. Ensayos clínicos en pacientes utilizando exclusivamente melatonina.

Población	Intervención	Dosis	Efecto observado	Ref.
Cáncer de pulmón no microcítico metastásico, resistente a cisplatino	Melatonina + cuidados paliativos vs cuidados paliativos	10mg/día	Disminución de la progresión. Aumento de la supervivencia al año.	30
Metástasis cerebrales de tumores sólidos	Melatonina + cuidados paliativos vs cuidados paliativos	20mg/día	Aumento de la supervivencia al año.	30
Melanoma	Melatonina vs no tratamiento	20mg/día	Menores tasas de recaída ganglionar. Aumento de la supervivencia libre de enfermedad. Aumento de la supervivencia al año.	30
Tumores sólidos avanzados intratables	Melatonina + cuidados paliativos vs cuidados paliativos	20mg/día	Mayores tasas de respuesta parcial. Mayores tasas de enfermedad estable. Menor frecuencia de síntomas relacionados con el cáncer.	31

En un metaanálisis realizado en 2012 se describió un efecto consistente de la melatonina adyuvante sobre la remisión tumoral, la supervivencia a 1 año y los efectos secundarios relacionados con la radio-quimioterapia en diversos tipos de cánceres en estadio avanzado, en muchos casos refractarios a las terapias estándar. Se observó un aumento significativo de la tasa de remisión, mejor supervivencia a 1 año y menos efectos adversos. En todos los ensayos analizados la dosis de melatonina utilizada fue 20 mg/día oral, una dosis mucho mayor de la utilizada comúnmente para el tratamiento del insomnio, pero que aún así no mostró efectos secundarios (37).

De igual manera, Seely et al. realizaron un metaanálisis que incluía una mayor cantidad de estudios, todos realizados en pacientes con tumores sólidos metastásicos, en el que concluyeron que al añadir melatonina como adyuvante mejoraba de manera significativa las respuestas completa y parcial y la enfermedad estable, además de aumentar la supervivencia a 1 año (38). En un metaanálisis realizado a partir de 10 ensayos clínicos de pacientes con cáncer avanzado Mills et al describieron una reducción del riesgo de muerte al año de un 34% (30).

Este efecto sinérgico de la melatonina con las terapias estándar se debe a distintos efectos de la hormona y a su capacidad de potenciar sus efectos apoptóticos. Al asociarla a la quimioterapia la melatonina es capaz de aumentar la citotoxicidad del tratamiento y de sensibilizar a las células tumorales y reducir su viabilidad (13). Cuando se combina con radioterapia la melatonina tiene un efecto radiosensibilizador, al aumentar la oxigenación del tumor a través de su efecto antiserotoninergico, con lo cual podría revertir la restricción al flujo sanguíneo que produce la serotonina (39).

Estudios experimentales y clínicos han revelado que la melatonina tiene efectos profilácticos contra los efectos tóxicos de la quimio y radioterapia, logrando una disminución significativa de éstos cuando se administra en adyuvancia (23), que podría explicarse por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (40). En los metaanálisis mencionados previamente se observó la reducción en la aparición de efectos secundarios tras el uso de quimioterapia o radioterapia al añadir la melatonina en adyuvancia (30, 37, 38).

Con respecto a la quimioterapia, la melatonina reduce de manera significativa la alopecia, astenia (41), mielosupresión, neurotoxicidad y cardiotoxicidad, resultando en una disminución de la tasa de mortalidad (15).

En el caso de la radioterapia, la melatonina se considera un factor importante en la prevención y reparación de los daños tisulares producidos por la radiación (15). La melatonina disminuye la dermatitis post-radioterapia en el cáncer de mama, y el dolor y la mucositis oral que se produce al tratar los cánceres de cabeza y cuello y que muchas veces obligan a suspender el tratamiento (13). Respecto a este último, un ensayo clínico llevado a cabo en 2019 con 40 pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia resultó que, si bien el 92,5% de los pacientes habían desarrollado mucositis, ésta fue menos severa en aquellos que recibieron melatonina, además de que referían menor intensidad de dolor en las escalas respecto al grupo control (42).

La melatonina también disminuye la sintomatología relacionada con el tumor (23). Varios estudios describen mejoría del sueño, fatiga o el funcionamiento cognitivo de pacientes con cáncer de mama que reciben melatonina en adyuvancia (10). La melatonina reduce la pérdida de peso y de tejido, disminuye la debilidad y la depresión y aumenta la inmunidad (15). También se ha podido observar cierta acción analgésica, disminuyendo el dolor tumoral, la cual es dosis dependiente (42). Estos efectos convierten a la melatonina en un buen suplemento, incluso en estadios finales, como parte del tratamiento paliativo, pues ensayos clínicos han sugerido que el tratamiento paliativo con melatonina quizás sea efectivo en el tratamiento de la caquexia relacionada con el cáncer, además de ser capaz de inducir estabilización de la enfermedad en neoplasias sólidas metastásicas intratables (43).

A pesar de los numerosos estudios que lo indican, la melatonina todavía no se usa en la práctica clínica habitual y sigue siendo objeto de investigación (23).

8. CONCLUSIONES

La melatonina ha demostrado poseer un amplio espectro de actividades biológicas con potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Su acción antitumoral se basa en múltiples mecanismos: acción antioxidante, inhibición de la telomerasa, control del ciclo celular, inmunoestimulación, efecto antiangiogénico y anti-metastásico o sus efectos antiestrogénicos, lo cual explica su especial relevancia en el caso del cáncer de mama.

Desde el punto de vista clínico, la melatonina ha mostrado efectos sinérgicos con terapias convencionales, como la quimioterapia y la radioterapia, aumentando su eficacia y reduciendo la toxicidad asociada, mejorando la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

Si bien los estudios preclínicos y clínicos han proporcionado resultados alentadores, aún es necesario profundizar en la investigación para definir su eficacia en distintos tipos de cáncer, establecer protocolos de uso óptimos y validar su aplicación en la práctica clínica habitual.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Claustre, B., & Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 61(2-3), 77-84.
- (2) Guerrero, J. M., Carrillo-Vico, A., & Lardone, P. J. (2007). La melatonina. *Investigación y ciencia*, 373, 30-38.
- (3) Bareas Bueno, C., Remartinez Fernández, J. M., & García García, J. J. Uso potencial de la melatonina en la lesión por isquemia y reperfusión hepática.
- (4) Ahmad, S. B., Ali, A., Bilal, M., Rashid, S. M., Wani, A. B., Bhat, R. R., & Rehman, M. U. (2023). Melatonin and health: insights of melatonin action,

biological functions, and associated disorders. *Cellular and molecular neurobiology*, 43(6), 2437-2458.

(5) Srinivasan, V., R Pandi-Perumal, S., Brzezinski, A., P Bhatnagar, K., & P Cardinali, D. (2011). Melatonin, immune function and cancer. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 5(2), 109-123.

(6) Srinivasan, V., Spence, D. W., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., & Cardinali, D. P. (2008). Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integrative cancer therapies*, 7(3), 189-203.

(7) Rosas, F. H., & García, J. S. (2010). Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *Archivos de Medicina*, 6(2), 3-7.

(8) Carrillo-Vico, A., Lardone, P. J., Álvarez-Sánchez, N., Rodríguez-Rodríguez, A., & Guerrero, J. M. (2013). Melatonin: buffering the immune system. *International journal of molecular sciences*, 14(4), 8638-8683.

(9) Reiter, R. J. (1998). Melatonin and human reproduction. *Annals of medicine*, 30(1), 103-108.

(10) Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Meng, X., Zhang, J. J., Xu, D. P., & Li, H. B. (2017). Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget* 8 (24): 39896–39921.

(11) Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., Tan, D. X., Acuna-Castroviejo, D., Qin, L., Yang, S. F., & Xu, K. (2017). Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 843.

(12) Bizzarri, M., Proietti, S., Cucina, A., & Reiter, R. J. (2013). Molecular mechanisms of the pro-apoptotic actions of melatonin in cancer: a review. *Expert opinion on therapeutic targets*, 17(12), 1483-1496.

(13) Samanta, S. (2020). Melatonin: an endogenous miraculous indolamine, fights against cancer progression. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 146, 1893-1922.

(14) Bondy, S. C., & Campbell, A. (2018). Mechanisms underlying tumor suppressive properties of melatonin. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2205.

(15) Minich, D. M., Henning, M., Darley, C., Fahoum, M., Schuler, C. B., & Frame, J. (2022). Is melatonin the “next vitamin D”?: a review of emerging science, clinical uses, safety, and dietary supplements. *Nutrients*, 14(19), 3934.

(16) Cos, S., González, A., Martínez-Campa, C., Mediavilla, M. D., Alonso-González, C., & Sánchez-Barceló, E. J. (2006). Estrogen-signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncostatic actions. *Cancer detection and prevention*, 30(2), 118-128.

(17) D Mediavilla, M., J Sanchez-Barcelo, E., X Tan, D., Manchester, L., & J Reiter, R. (2010). Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Current medicinal chemistry*, 17(36), 4462-4481.

(18) Alonso-González, C., González, A., Martínez-Campa, C., Menéndez-Menéndez, J., Gómez-Arozamena, J., García-Vidal, A., & Cos, S. (2016). Melatonin enhancement of the radiosensitivity of human breast cancer cells is associated with the modulation of proteins involved in estrogen biosynthesis. *Cancer letters*, 370(1), 145-152.

(19) J Sanchez-Barcelo, E., D Mediavilla, M., Alonso-Gonzalez, C., & Rueda, N. (2012). Breast cancer therapy based on melatonin. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 6(2), 108-116.

(20) Talib, W. H. (2018). Melatonin and cancer hallmarks. *Molecules*, 23(3), 518.

(21) Targhazeh, N., Reiter, R. J., Rahimi, M., Qujeq, D., Yousefi, T., Shahavi, M. H., & Mir, S. M. (2022). Oncostatic activities of melatonin: Roles in cell cycle, apoptosis, and autophagy. *Biochimie*, 202, 34-48.

(22) Moloudizargari, M., Moradkhani, F., Hekmatirad, S., Fallah, M., Asghari, M. H., & Reiter, R. J. (2021). Therapeutic targets of cancer drugs: Modulation by melatonin. *Life sciences*, 267, 118934.

(23) Talib, W. H., Alsayed, A. R., Abuawad, A., Daoud, S., & Mahmod, A. I. (2021). Melatonin in cancer treatment: current knowledge and future opportunities. *Molecules*, 26(9), 2506.

(24) Mu, Q., & Najafi, M. (2021). Modulation of the tumor microenvironment (TME) by melatonin. *European journal of pharmacology*, 907, 174365.

(25): Rodríguez-Santana, C., Florido, J., Martínez-Ruiz, L., López-Rodríguez, A., Acuña-Castroviejo, D., & Escames, G. (2023). Role of melatonin in cancer: effect on clock genes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1919.

(26) Talib WH. Melatonina y Sellos distintivos del cáncer. *Moléculas*. 26 de febrero de 2018; 23(3):518.

(27) Vinther, A. G., & Claesson, M. H. (2015). The influence of melatonin on immune system and cancer. *Int. J. Cancer Clin. Res*, 2(4).

(28) Blask, D. E., Dauchy, R. T., & Sauer, L. A. (2005). Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine*, 27, 179-188.

(29) Blask, D. E. (2009). Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep medicine reviews*, 13(4), 257-264.

(30) Mills, E., Wu, P., Seely, D., & Guyatt, G. (2005). Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Journal of pineal research*, 39(4), 360-366.

(31) Lissoni, P. (2002). Is there a role for melatonin in supportive care?. *Supportive Care in Cancer*, 10(2), 110-116.

(32) Lissoni, P., Barni, S., Tancini, G., Ardizzoia, A., Ricci, G., Aldeghi, R., ... & Maestroni, G. (1994). A randomised study with subcutaneous low-dose interleukin 2 alone vs interleukin 2 plus the pineal neurohormone melatonin in

advanced solid neoplasms other than renal cancer and melanoma. *British journal of cancer*, 69(1), 196-199.

(33) Lissoni, P., Chilelli, M., Villa, S., Cerizza, L., & Tancini, G. (2003). Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *Journal of pineal research*, 35(1), 12-15.

(34) Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Meng, X., Zhang, J. J., Xu, D. P., & Li, H. B. (2017). Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*, 8(24), 39896.

(35) Lissoni, P. (2007). Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. *Pathologie Biologie*, 55(3-4), 201-204.

(36) Sookprasert, A., Johns, N. P., Phunmanee, A., Pongthai, P., Cheawchanwattana, A., Johns, J., ... & Jitpimolmard, S. (2014). Melatonin in patients with cancer receiving chemotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anticancer research*, 34(12), 7327-7337.

(37) Wang, Y. M., Jin, B. Z., Ai, F., Duan, C. H., Lu, Y. Z., Dong, T. F., & Fu, Q. L. (2012). The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 69, 1213-1220.

(38) Seely, D., Wu, P., Fritz, H., Kennedy, D. A., Tsui, T., Seely, A. J., & Mills, E. (2012). Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integrative cancer therapies*, 11(4), 293-303.

(39) Nair, S., Suresh, S., Kaniyassery, A., Jaya, P., & Abraham, J. (2018). A review on melatonin action as therapeutic agent in cancer. *Frontiers in Biology*, 13, 180-189.

(40) Ngai, Z. N., Chok, K. C., Ng, K. Y., Koh, R. Y., & Chye, S. M. (2022). Potential role of melatonin in prevention and treatment of lung cancer. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 43(4), 485-503.

(41) Seely, D., Wu, P., Fritz, H., Kennedy, D. A., Tsui, T., Seely, A. J., & Mills, E. (2012). Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integrative cancer therapies*, 11(4), 293-303.

(42) Elsabagh, H. H., Moussa, E., Mahmoud, S. A., Elsaka, R. O., & Abdelrahman, H. (2020). Efficacy of Melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral diseases*, 26(3), 566-572.

(43) Lissoni, P., Barni, S., Mandala, M., Ardizzoia, A., Paolorossi, F., Vaghi, M., Tancini, G. (1999). Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *European Journal of Cancer*, 35(12), 1688-1692.