

LA MELATONINA CONTRA EL ENVEJECIMIENTO

El grupo de investigación Comunicación Inter celular, dirigido por el profesor Darío Acuña y con la colaboración de la profesora Germaine Escames, están investigando la utilización de la melatonina contra el envejecimiento. También quieren utilizar las propiedades de la melatonina en aquellas patologías asociadas al envejecimiento, como el parkinson. Pretenden estudiar los mecanismos celulares y moleculares del parkinson y aplicar las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la melatonina para mejorar estos procesos.

La [melatonina](#) es una molécula que produce el propio organismo. La producen todos los animales, está presente en todos los vegetales, por lo tanto es una sustancia que tomamos todos los días y no es extraña al organismo. La [melatonina](#) tiene unas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias muy potentes y esa es la base de su estudio: intentar describir sus propiedades y utilizarlas en situaciones clínicas.

Para ello, Darío Acuña y Germaine Escames, investigadores de la Universidad de Granada, han centrado sus estudios en torno al campo del envejecimiento en dos líneas básicas. En primer lugar, en el envejecimiento normal (como envejecemos, causas del envejecimiento, etc.), partiendo de la hipótesis de que el envejecimiento es un proceso producido por la generación de radicales libres, que a su vez produce una reacción inflamatoria y por tanto estrés oxidativo e inflamación. Ellos utilizan la [melatonina](#) como medio para prevenir esas manifestaciones del envejecimiento y mejorar la calidad de vida con la edad.

La otra línea de trabajo en paralelo es utilizar estas propiedades de la [melatonina](#) en aquellas patologías asociadas al envejecimiento, como el parkinson. Pretenden estudiar los mecanismos celulares y moleculares del parkinson y aplicar las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la [melatonina](#) para mejorar estos procesos, no sólo de [melatonina](#), sino de análogos sintéticos para intentar encontrar compuestos más potentes, con mayores efectos neuroprotectores.

Un estudio intermedio que se basa en la hipótesis del envejecimiento y las patologías asociadas al mismo, son procesos que se acompañan de generación de radicales libres e inflamación. Para poder estudiar estos procesos y evaluar la [melatonina](#) tienen un tercer modelo, que es inducir un estado de inflamación aguda en animales de experimentación, llamado modelo de sepsis. Ésta es una inflamación generalizada aguda, donde se produce una reacción inflamatoria exagerada, se empiezan a dañar los órganos, y hay un fallo multiorgánico que deriva en la muerte del individuo. No obstante, el modelo de sepsis permite evaluar algunos aspectos, como es el daño mitocondrial, que se produce durante el envejecimiento, en un período de tiempo mucho más corto.

Estos estudios se realizan en cultivos celulares, en animales y en la clínica humana. Una parte importante de este trabajo se financia a través del Instituto de Salud Carlos III, con la creación de la nueva Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad, en la que colaboran 15 grupos de investigación de España. Con el inicio de esta red, se están buscando marcadores de envejecimiento en la población de entre 40 y 80 años, en más de 3000 voluntarios. Desde el grupo de Toledo, se envían las muestras al laboratorio del profesor Acuña, donde se miden citoquinas proinflamatorias y marcadores de estrés oxidativo, como posibles marcadores de envejecimiento.

Resultado del envejecimiento normal

Después de 4 años de estudios utilizando un modelo en ratones con envejecimiento acelerado, los investigadores granadinos han demostrado que el envejecimiento se acompaña del aumento de la

producción de radicales libres, óxido nítrico y citoquinas proinflamatorias, que aparecen a los 5 meses de edad en estos animales, y son importantes a los 10 meses (equivalentes a 50-60 años en humanos).

Todo este daño que se ve en el envejecimiento se ha estudiado en la mitocondria, que es un orgánulo dentro de la célula, responsable del ATP (energía que utiliza la célula para todas sus funciones). Con el envejecimiento, la mitocondria se daña y por tanto se reduce su capacidad de producir ATP. Ésa es la razón por la que se dañan las células. El objetivo del ensayo ha consistido en evaluar la [melatonina](#) como preventiva del envejecimiento. Si se les administra [melatonina](#) en el agua de bebida desde que nacen, se previene totalmente la aparición de radicales libres y la reacción antiinflamatoria, manteniendo una función mitocondrial normal. "Con la administración de [melatonina](#) de forma crónica en el agua de bebida, la mitocondria no se daña es como si no hubiera envejecido", según Darío Acuña.

Todo ello ha demostrado la veracidad de la teoría mitocondrial de los radicales libre y la teoría del envejecimiento; y por primera vez han sido capaces de demostrar que si los ratones con envejecimiento toman [melatonina](#) de forma crónica, evitan el daño del envejecimiento, y lo más importante, que la supervivencia de los ratones aumenta un 25% y la longevidad en un 20%, ya que los ratones con [melatonina](#) viven 4 o 5 meses más. Y por último, se ha mejorado la calidad de vida de los ratones, ya que lo importante no es que vivan más, sino prevenir el daño celular, con todo lo que ello supone.

Los investigadores piensan que todo estos resultados pueden ser traspasados a la especie humana, pero teniendo en cuenta que la experimentación animal no siempre es traspasable a la experimentación humana. Pero lo que si se puede aprovechar de esta investigación para aplicarla a los estudios clínicos es cómo se comporta la [melatonina](#), tomándola a partir de los 40 años, que es la edad donde empieza aparecer el daño oxidativo e inflamatorio, ya que puede ser útil para prevenirlo, puesto que además coincide con la edad en que el cuerpo humano empieza a producir menos [melatonina](#).

Resultados del modelo de sepsis

Se ha demostrado que en la sepsis hay un daño mitocondrial, fundamentalmente porque hay aumento de óxido nítrico dentro de la mitocondria que daña los complejos de la cadena respiratoria, no se produce ATP, la célula no tiene energía y se produce la muerte celular. El tratamiento con [melatonina](#) impide el daño mitocondrial, aumenta la síntesis de ATP, aumenta la actividad de los complejos de la cadena respiratoria y disminuye la muerte celular. Los resultados obtenidos muestran que en los ratones tratados con [melatonina](#), su supervivencia aumenta un 25%, algo parecido a lo que ocurría en el modelo de envejecimiento.

La [melatonina](#) no se ha podido usar en la clínica en España hasta ahora. Sin embargo, usando estos resultados, en Italia han empleado el tratamiento de la sepsis en recién nacidos y ha habido un 100% de resultados, es decir, la mortalidad a pasado a ser del 0%.

Enfermedades asociadas al envejecimiento

En cuanto a los resultados en relación con las enfermedades asociadas al envejecimiento, como el parkinson, han demostrado que en las mitocondrias de la sustancia negra del parkinson, ocurre algo parecido a lo que ocurre en el modelo de sepsis y al envejecimiento. Hay aumento de radicales libres dentro de la mitocondria y una reacción inflamatoria. Como la alteración es similar, empezaron a evaluar cómo mejorar la sintomatología del parkinson con la [melatonina](#). Tienen dos modelos de parkinson. Uno con cultivos neuronales (donde el daño se induce por incubación con un

neurotóxico), y otro con ratones (se les administra en este caso el neurotóxico).

En ambos casos, vieron que en la mitocondria aumenta la cantidad de óxido nítrico sintasa mitocondrial y que la administración de [melatonina](#) era capaz de prevenir las alteraciones mitocondriales y por tanto la muerte celular, es decir, es capaz de contrarrestar el estrés oxidativo y la reacción inflamatoria que ocurre alrededor de estas neuronas de la sustancia negra. Uno de los mecanismos más importantes para hacer esto es que, una vez administrada, la [melatonina](#) era capaz de atravesar las células, llegar a la mitocondria e inhibir a ese nivel la actividad de la óxido nítrico sintasa mitocondrial responsable de todo el daño.

Estos resultados demuestran un importante papel preventivo de la [melatonina](#) frente al desarrollo el parkinson experimental. En la clínica humana, como no se sabe quién va a desarrollar el parkinson, de momento hay que buscar tratamientos que contrarresten dicho proceso. Por ello, el próximo estudio de los investigadores granadinos es hacer un modelo de parkinson en ratones de desarrollo más lento para, una vez que manifiesten la sintomatología parkinsoniana, iniciar el tratamiento con [melatonina](#) y ver si la [melatonina](#) es capaz de mejorar o retrasar al menos el proceso de parkinson. Si esto es así, en la clínica humana, la [melatonina](#) tendría mucha más aplicación.

Utilizar melatonina

Todo esto nos indica que la [melatonina](#) tiene una aplicación directa ante el envejecimiento normal y frente a aquellos procesos patológicos que tengan la mitocondria como alteración primaria. Los estudios nos indican que nuestro organismo a partir de los 35 años empieza a disminuir su producción de [melatonina](#). A los 60, tenemos el 50% de la que teníamos a los 30 años y a partir de los 65, tenemos tan poco [melatonina](#), que no nos sirve de nada. La [melatonina](#) es una antioxidante y un antiinflamatorio muy bueno y con la edad nuestro organismo pierde capacidad de defensa frente a los radicales libres y la inflamación, porque pierde [melatonina](#). Desde un punto de vista lógico, es a partir de los 40 años cuando deberíamos empezar a tomar [melatonina](#) de forma exógena, para suplir la que el organismo deja de producir, y así mantener la capacidad de defensa antioxidante y antiinflamatoria frente al envejecimiento normal.

La [melatonina](#) no tiene efectos secundarios incluso a dosis altas. En un proyecto financiado por la Organización Mundial de la Salud para evaluar los efectos de la administración de 20 miligramos diarios de [melatonina](#) durante 3 meses en 50 voluntarios, los resultados demostraron la falta de efectos secundarios de este tratamiento. Asimismo, intentaron buscar la dosis letal 50, es decir, con 1000 animales, qué dosis sería necesaria para matar al 50%. Estos ensayos se hacen para conocer la toxicidad de un fármaco. No encontraron la dosis, puesto que no se consiguió matar a ningún animal con [melatonina](#).