

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

MELATONINA Y SUS EFETOS EN EL CÁNCER DE MAMA

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

Karla Florencia Juárez Carranza

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2022



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que la estudiante:

- 1. KARLA FLORENCIA JUÁREZ CARRANZA 201110235 2087068600101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

MELATONINA Y SUS EFECTOS EN EL CÁNCER DE MAMA

Trabajo asesorado por el Dr. Julio Lau de la Vega y, revisado por la Dra. Brenda Azucena Chamalé Contreras, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el trece del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. KARLA FLORENCIA JUÁREZ CARRANZA 201110235 2087068600101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

MELATONINA Y SUS EFECTOS EN EL CÁNCER DE MAMA

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Melvin Fabricio López Santizo**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el trece de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 14 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. KARLA FLORENCIA JUÁREZ CARRANZA 

Presenté el trabajo de graduación titulado:

MELATONINA Y SUS EFECTOS EN EL CÁNCER DE MAMA

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

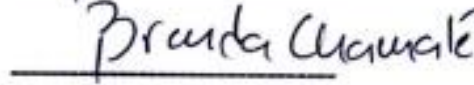
FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Julio Lau de la Vega



Dr. Julio Lau de la Vega
Ginecología Oncológica
Colegiado No. 12,728

Revisora:
Dra. Brenda Azucena Chamalé Contreras
Registro de personal: 2018/377



Brenda A. Chamalé C.
Ginecóloga y Obstetra
Col. 1134



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, le doy gracias por mi vida y permitirme elegir mi camino y hacerme capaz de aprender de mis decisiones disfrutando de los momentos únicos de la vida y ayudarme alcanzar los sueños que ha puesto en mi corazón.

A mis padres, Evangelina Carranza y Carlos Juarez sé que ningún argumento será suficiente para expresarles el infinito amor y admiración que siento hacia ustedes, gracias por todo el esfuerzo que han hecho para que pueda alcanzar mis metas y llegar a este momento. Quiero dedicarles todos mis logros, agradecerles por guiarme y confiar en mí siempre.

A mis hermanos, Carlos Raúl, Carlos Homero, Marjorie y Katherine gracias por estar siempre a mi lado y darme todo su apoyo y cariño en cada paso que doy.

A mi familia en general, por su apoyo moral y gracias por todos los consejos.

A mis amigos, que a lo largo de los años se han convertido en mi familia, hemos compartido tantas aventuras y alegrías, mil gracias porque siempre cuidan de mí, espero que nuestra amistad continúe creciendo.

A mis profesores, gracias por compartir su conocimiento, por guiarme, por trasmitirme su amor por las ciencias y el respeto por los pacientes.

La Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas, por ser mi segundo hogar y haberme permitido conocer y aprender de los mejores profesionales.

INDICE

Prologo	
Introducción	i
Objetivos	iii
Métodos y técnicas	iv
Contenido temático	
Capítulo 1. Cáncer de mama	1
Capítulo 2. Melatonina y sus acciones	9
Capítulo 3. Efectos de la melatonina en el cáncer de mama	15
Capítulo 4. Análisis	25
Conclusiones	28
Recomendaciones	29
Referencias Bibliográficas	30
Anexos	44

PRÓLOGO

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres alrededor del mundo, se estima que 1 de 8 mujeres desarrollará cáncer de mama a lo largo de su vida. Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama, estos pueden ser factores modificables como el peso, la terapia de reemplazo hormonal combinada o la exposición de factores ambientales; y factores no modificables como la genética y sexo.

Actualmente, el cáncer de mama se subclasifica en diferentes tipos moleculares que son luminal A, luminal B, basal y Her2. Las opciones terapéuticas se toman de acuerdo al subtipo molecular. Otros factores que influyen en la toma de decisiones terapéuticas son el tamaño del tumor, el grado, el estado de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a otros órganos. Los cánceres de mama tipo luminal expresan receptores de estrógeno y progesterona, representan el 50-65% de los cánceres de mama y responden al tratamiento con hormonoterapia.

La melatonina es una hormona que se produce en la glándula pineal e interviene en la regulación de los patrones de sueño. Además de la función ya conocida sobre el patrón de sueño, la melatonina también podría tener efectos oncostáticos en tumores dependientes de hormonas. En cáncer de mama, la melatonina puede ser capaz de interrumpir las señales celulares dependientes de estrógeno y también tener un efecto neuroinmunomodulador en la paciente. Esta monografía describe la epidemiología y características de los subtipos de cáncer de mama y los mecanismos a través de los cuales la melatonina ejerce su efecto oncostático en este tipo de tumores.

Dr. Julio Lau de la Vega

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el cáncer sigue conformando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo. El cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más frecuente y también la causa de muerte más común por cáncer a nivel mundial en la población femenina. En América latina y el Caribe la proporción de mujeres que son afectadas por esta neoplasia antes de los 50 años, ocupa un 32%, lo cual es un porcentaje mucho mayor que el que ocupa América del Norte con un 19%. Hoy en día la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como finalidad la reducción en la mortalidad por cáncer de mama en mujeres menores de 70 años, entre el 2,020 y 2,040 mejorando el diagnóstico temprano y utilizando mejores terapias.^{1,2}

El tratamiento de cáncer de mama resulta más eficaz, cuando el tumor se detecta en etapas tempranas. Por lo general el tratamiento puede ser quirúrgico, sistémico con o sin radiación. Es importante que los pacientes se sometan a los ciclos completos de tratamiento, para tener una mejor efectividad. Así como también, conocer todas las alternativas terapéuticas principalmente cuando las neoplasias son resistentes a los fármacos.²

Han surgido nuevas investigaciones para ampliar las opciones terapéuticas en las neoplasias de la mama, entre los diversos estudios podemos encontrar, el papel que juega la melatonina en la etiología del cáncer de mama. La melatonina es una hormona que se sintetiza a partir del triptófano, principalmente en la amígdala pineal, luego de la formación de esta hormona, es liberada al torrente sanguíneo por medio de los capilares presentes en la glándula, así mismo la melatonina también puede ser sintetizada en otros órganos como el intestino delgado o la retina, aunque en menor medida.^{3,4}

El rol de la melatonina en el crecimiento de los diferentes tumores ha sido objetivo de varios estudios, principalmente de las neoplasias que afectan la glándula mamaria. En la década de los 70 se describe esta hormona en los tumores mamarios, puesto que sugirieron que la reducida actividad de la glándula pineal contribuía a un estado de hiperestrogenismo relativo.⁵

A partir de entonces la mayor parte de los estudios sobre los efectos antitumorales de la melatonina, se han basado en sus acciones sobre los estrógenos porque juegan un rol importante en la proliferación del epitelio mamario neoplásico.⁴

En general los efectos de la melatonina, se pueden describir por sus diversos mecanismos, como en la sincronización del ritmo circadiano, además influye en el metabolismo de las células, tejidos periféricos y contribuye en la homeostasis hormonal. Así mismo tiene funciones protectoras que están reguladas por la inducción de genes antiinflamatorio. De igual forma tiene efectos antitumorales, principalmente en los tumores dependientes de hormonas.

La melatonina interactúa con los receptores de estrógenos, comportándose como un modulador selectivo de los receptores, en las células MCF-7 contrarresta la proliferación inducida por el estradiol. Así como también permite la reparación del ADN dañado. Otras propiedades anticancerígenas, es que permite la eliminación de radicales libres y reduce la expresión pro oxidante, a su vez la melatonina protege y disminuye los efectos secundarios asociados a procesos oncológicos, que sufren los pacientes durante el tratamiento.^{6,7}

Así pues, esta investigación documental aporta información objetiva para el tratamiento de los pacientes con esta patología, ya que esta neoplasia es una enfermedad con un porcentaje importante de morbilidad y mortalidad a nivel nacional, por lo que se lograría brindarles una alternativa diferente en las terapias oncológicas.

Por lo cual, esta investigación se ha estructurado en tres capítulos. En el primer capítulo “Cáncer de mama” se desarrolla la patogenia, etiología, así como otras descripciones importantes para el desarrollo de los tumores mamarios y los diversos tratamientos. En el segundo capítulo “La melatonina y sus acciones” se expone a nivel general las diferentes funciones de la melatonina, así como también la síntesis y regulación de esta hormona. Finalmente, en el tercer capítulo “La melatonina en el cáncer de mama” se describen las funciones de la hormona pineal actuando directamente en los tumores mamarios y como contribuye con otros tratamientos oncológicos.

De este modo tras una investigación exhaustiva entre literatura, principalmente del marco oncológico y endocrinólogo, se encuentran diversos efectos de la melatonina, entre los más importantes, su relación con los estrógenos, esto debido a sus acciones en los tumores dependientes de hormonas. Logrando evidenciar lo siguiente: su relación con las enzimas que participan en la síntesis de estrógenos y su relación con los receptores estrogénicos, además de sus efectos en el ciclo celular. Estas acciones de las cuales se logra obtener valiosa información y con peso científico respondiendo al objetivo principal de esta investigación, el cual es “determinar los efectos oncostáticos de la melatonina para potenciar el tratamiento en el cáncer de mama”. Utilizando descriptores de las ciencias de la salud y encabezados de temas médicos, así como palabras claves para la búsqueda como: cáncer de mama, hormona pineal, melatonina, SERM, SEEM, aromatasa. Respondiendo así a la pregunta principal de investigación ¿cuáles son los mecanismos de la melatonina en el tratamiento del cáncer de mama?, realizando un análisis de la información recabada para obtener así las respectivas conclusiones.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los efectos oncológicos de la melatonina para potenciar el tratamiento en el cáncer de mama.

Objetivos específicos

- 1) Describir la etiología del cáncer de mama.
- 2) Describir la acción de la melatonina en el control del crecimiento tumoral.
- 3) Puntualizar los efectos antiaromatasa de la melatonina en el tratamiento de cáncer de mama.
- 4) Detallar las propiedades de la melatonina como moduladores selectivos de receptores de estrógenos.
- 5) Especificar la función de la melatonina en el estrés oxidativo en los pasos de la carcinogénesis.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta investigación, el tipo de monografía fue de compilación, con un diseño de tipo exploratorio. La información recopilada y posteriormente analizada para luego llegar a las conclusiones.

en cuanto a los descriptores que se utilizaron para la búsqueda de información, están los siguientes: “DeCs” “cáncer de mama”, “Luminal A y Luminal B”, “Clasificación molecular del cáncer de mama”, “mecanismo de acción de la melatonina” entre otros. Entre los MeSH “melatonin and breast cancer”, “role of melatonin in cancer”, “antitumor actions of melatonin”. También entre los conectores lógicos se mencionaron: NOT, AND, OR.

los artículos que se encontraron en los descriptores previamente mencionados, pasaron por un proceso de análisis mediante criterios de inclusión, tomando en cuenta su actualidad, la cual debía ser de los últimos doce años. Se incluyeron estudios de diseño transversal y longitudinal analíticos, ensayos clínicos, de cohorte y estudios multicéntricos. la población objetivo en los artículos debía pertenecer al grupo de pacientes adultos diagnosticados con cáncer de mama. De igual manera se obtuvo información de aquellos que se encontraban tanto en idioma español como en idioma inglés.

Los motores de búsqueda utilizados fueron, PubMed, Scholar Google, Nature, The New England Journal Of Medicine, Elsevier. Entre las bibliotecas virtuales se pueden mencionar las siguientes: Scielo, Biblioteca de la Universidad de Cantabria, España. Las revistas que se utilizaron, en su mayoría fueron de campo oncológico.

CAPÍTULO 1: CÁNCER DE MAMA

SUMARIO

- **Clasificación**
- **Etología y epidemiología**
- **Tratamiento**

Antes de profundizar en los efectos de la melatonina en el tratamiento del cáncer de mama, es necesario recalcar la importancia que tiene conocer la etiología y patogenia de la neoplasia mamaria, principalmente al momento de elegir el tratamiento adecuado. Por lo tanto, en este capítulo se describirán algunos genes de susceptibilidad identificables y los mecanismos moleculares, para poder entender su comportamiento y las estrategias terapéuticas.

1. Cáncer de mama

El cáncer de mama se origina por el crecimiento descontrolado de las células epiteliales de los conductos o lóbulos del tejido mamario. Las células cancerosas en el cáncer de mama forman un tumor que se puede evidenciar al momento de la palpación o al observar una mamografía, esto puede ocurrir tanto en mujeres como en hombres, aunque en menor medida. Los tumores de la mama pueden ser benignos, que no se propagan fuera de la mama o malignos que con el tiempo pueden progresar al tejido mamario circundante, incluso propagarse a otras partes del cuerpo por medio del sistema linfático.

1.1 Clasificación del cáncer de mama

En función a las distintas características, el cáncer de mama se puede clasificar de la siguiente manera:

1.1.1 Función al tipo celular

Si la célula de la cual surge la neoplasia de la mama es de las células epiteliales de los conductos o lobulillos, tienen el nombre de carcinomas, dentro de los carcinomas, la neoplasia maligna más común es el adenocarcinoma. Por otro lado, si las células afectadas son células musculares, adiposas o endoteliales reciben el nombre de sarcomas, este tipo de neoplasia es poco frecuente.^{8,9,10}

1.1.2 Clasificación molecular: (En función a las proteínas de superficie)

Luminal

Es el subtipo más frecuente, ya que representa el 75-80% de los tumores de mama, en este subtipo se expresan receptores de estrógenos (RE) y tiene una alta expresión de genes asociados a células epiteliales luminales del ducto mamario. Los receptores de estrógenos (RE) positivos, HER2 negativos, proteína Ki-67 baja y PR alta o baja, esta es una vía dominante en el desarrollo de cáncer de mama. Corresponde a la línea germinal de BRCA2, también presenta mutaciones activadoras del PIK3CA que es una vía de transmisión de señales distales del receptor del factor de crecimiento. Las neoplasias de la mama que son de tipo luminal, son los de mejor pronóstico. Estos están dominados por genes regulados por estrógenos, genes asociados a LIV1, ciclina D1 y queratinas de bajo peso molecular CK7, CK8 y CK18. Los luminales se dividen en dos subtipos en luminales A y B.

Luminal A:

RE (+) RP \geq 20% HER2 (-) Ki 67 \leq 20% conforman el 50-60% de los luminales, es el subtipo con mejor pronóstico y presentan una alta respuesta a la hormonoterapia.

Luminal B:

RE (+) RP (+/-) HER2 (-) Ki 67 $>$ 20% conforman del 10- 20% de los luminales, manifiesta una expresión moderadamente baja de los receptores estrogénicos y una alta expresión de los genes de proliferación y ciclo celular, se benefician de la hormonoterapia, pero en mayor medida de la quimioterapia, los tumores luminales son los de peor pronóstico.

Comparando los subtipos, los luminales B tienen mayor expresión en proliferación de genes o proteínas (MK167 y AURKA) y en menor medida genes o proteínas tales como PR y FOXA1, pero en el RE se expresa de igual manera en ambos subtipos. A nivel del ADN los luminales A muestran un menor número de mutaciones en el genoma, menor expresión del TP53, en este subtipo se expresa en gran medida GATA-3 y el gen PIK3CA.^{11,12,13,14}

HER2 Positivo:

Este es asociado a la amplificación del HER2 en el cromosoma 17q y abarca el 20% de los cánceres de mama. Los RE pueden estar positivos o negativos, este tipo de cáncer es más frecuente en pacientes con alteraciones del TP53. Suele estar asociado a otros marcadores de mal pronóstico, incluyendo alteraciones a otros genes como la topoisomerasa II alfa, GATA-4.

comparado con los luminales tienen peor pronóstico y su tratamiento va dirigido a antiHER2 que incluye trastuzumab combinado, inhibidores de la tirosina, entre otros.^{15,16,17}

Triple Negativo:

RE (-) RP (-) HER2 (-) Conforman el 10-15% de tumores, sostiene un comportamiento agresivo con altas tasas de recurrencia a distancia. El tratamiento de primera línea, en la enfermedad avanzada, se utiliza el esquema con antraciclina y taxanos, con excepción de paciente con mutación genética en BRCA que se prefiere tratamiento con sales de platino.¹⁵

Tipo Basal:

Receptores de estrógenos negativos / HER2 negativos, es la vía menos conocida y comprende el 15 % de los cánceres, es más frecuente en mutaciones en la línea germinal BRCA1, a este tipo se le conoce como basal, es el más agresivo, tienen una sobre expresión a citoqueratinas de la capa basal (CK15, CK17) y expresión de genes que están asociados con la proliferación celular. Este tipo de cáncer presenta mutaciones en el gen oncosupresor p53 que está relacionado con la proliferación celular.^{18,19}

1.1.3 A su origen genético:

Cáncer de mama Hereditario

El 5-10% de todas las neoplasias de la mama, surgen de mutaciones en la línea germinal, los genes de susceptibilidad para el cáncer de mama hereditario más comúnmente encontrados son BRCA 1, BRCA 2. En el brazo largo del cromosoma 17 encontramos el gen BRCA 1 y en el brazo largo del cromosoma 13 encontramos el gen BRCA2, normalmente estos genes participan en la reparación del ADN y en el mantenimiento de la integridad genómica.^{20,21,22}

Las mutaciones en BRCA 1 pueden llevar también a un riesgo elevado de padecer cáncer de ovario hasta un 40% de las portadoras y cáncer colorrectal, así como un aumento de cáncer prostático en varones. El BRCA 2 implica una mayor repercusión de cáncer de mama en varones y en mujeres un 20 -10% de padecer cáncer de ovario.^{20,23}

Las pruebas genéticas se realizan a personas con diagnóstico de cáncer, antecedentes familiares oncológicos de importancia, así como a los que pertenecen a ciertos grupos étnicos. La prevalencia de mutaciones varía entre grupos étnicos como en los judíos Askenazí que tienen mutaciones específicas en BRCA 1 y BRCA 2 o en familias islandesas que pueden presentar mutaciones en BRCA 2.

Las pruebas genéticas han permitido analizar paneles, más allá de BRCA 1 y BRCA 2, para determinar el riesgo de cáncer de mama y estos pueden incluir ATM, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11 y TP53 que representan menos del 10% de los carcinomas de mama hereditarios.^{24,25}

1.1.4 Clasificación anatomopatológica:

El tejido del cual se forma el cáncer de mama determina el comportamiento del cáncer y ayuda a establecer el tratamiento más eficaz para este.

El más común de estos tipos es el carcinoma ductal que se forma del revestimiento de un conducto mamario. El carcinoma ductal se puede clasificar en carcinoma ductal in situ, que permanece dentro de los conductos como cáncer no invasivo y el carcinoma ductal invasivo en el cual ya ha penetrado la membrana basal y crece en el estroma, en estos casos las células pueden invadir los vasos y por lo tanto llegar a los ganglios linfáticos. También se pueden encontrar los cánceres que se originan de las glándulas productoras de leche, siendo los carcinomas lobulillares in situ, en este se mantiene la arquitectura lobulillar subyacente, la importancia principal del carcinoma lobulillar in situ, es que trata de marcador riesgo para cáncer de mama invasivo. Usualmente su hallazgo es incidental por biopsia debido a que no se asocia a calcificaciones, ni reacciones estromales que produzcan densidades mamográficas.^{11,26,27}

1.2 Epidemiología y etiología

1.2.1 Epidemiología

En el 2020, a nivel mundial se diagnosticaron 2,3 millones de mujeres con cáncer de mama y 685,000 fallecieron por esta enfermedad. El mayor porcentaje de defunciones por cáncer de mama se encuentra en el continente asiático con 50.5%, mientras que en Latinoamérica y el Caribe el porcentaje de defunciones fue de 8.5%. La supervivencia a 5 años es de 25.8% en países europeos y únicamente del 5% en los países africanos. A nivel latinoamericano el número estimado de defunciones por cáncer de mama fue de 57,984 fallecimientos, siendo Brasil el de mayor porcentaje en un 37.5 % seguido de México. En ese mismo año en Guatemala se diagnosticaron 2,177 casos nuevos de cáncer de mama.

Se han realizado avances importantes en el tratamiento de cáncer de mama, entre 1980 y 2020 los países con ingresos elevados han presentado una reducción del 40% en la mortalidad por cáncer de mama, este descenso es debido a la detección precoz, terapias eficaces las cuales se basan en cirugías, radioterapia y quimioterapia, mientras que en países con ingresos medianos y bajos no se han logrado esas mejoras todavía.^{28,29}

1.2.2 Factores de Riesgo

Se conocen diversos factores de riesgo para el cáncer de mama, algunos de los múltiples factores que existen se presentan a continuación:

Sexo: ser del sexo femenino representa un gran riesgo para presentar cáncer de mama, ya que el 99% de los afectados son mujeres, en comparación con el 1-2% de varones que pudieran presentar esta enfermedad y la mayor parte de los casos del sexo masculino están vinculados con los defectos genéticos, como mutaciones en BRCA2.

Edad: el riesgo aumenta con el aumento de la edad, alcanzando su máximo entre las edades 70-80 años, por lo que es importante la atención y búsqueda de neoplasias en la glándula mamaria conforme la edad aumenta. Sin embargo, se pueden encontrar neoplasias de la mama en mujeres jóvenes.

Antecedentes: los antecedentes familiares son de importancia debido a que el 15-20% de los pacientes con este tipo de neoplasia, tienen un familiar en primer grado afectada (madre/hermana), el aumento del riesgo podría deberse a interacciones entre genes de susceptibilidad de bajo riesgo y factores ambientales comunes, también es de importancia interrogar sobre enfermedades benignas de la mama como hiperplasia atípica, ya que puede ser un precursor para cáncer de mama.

Factores reproductivos: haber tenido la menarquia, previo de los 11 años aumenta el riesgo en un 20% o la menopausia posterior de los 55 años incrementan el riesgo para desarrollar cáncer de mama.

El embarazo en mujeres menores de 30 años, se considera un efecto protector para el cáncer de mama y disminuye el riesgo a la mitad en gestaciones a término antes de los 20 años. El riesgo de padecer cáncer de mama disminuye aún más a mayor número de embarazos.

Lactancia materna: uno de los efectos protectores más importantes en relación a desarrollar cáncer de mama. Mientras más tiempo mantenga la lactancia mayor es la reducción de riesgo.

Exposición a la Radiación: ya sea que haya recibido tratamiento para cáncer, radiación de tórax, accidentes nucleares, se puede asociar a cáncer de la glándula mamaria en especial si la exposición ocurre en edades jóvenes y dosis elevadas de radiación.

Estilo de vida: no se ha podido correlacionar el cáncer de mama con un tipo de dieta en específico, pero el consumo moderado importante de alcohol y el tabaquismo aumentan el riesgo.

Las mujeres con obesidad postmenopáusicas presentan un riesgo elevado de cáncer de mama, ya que la obesidad es asociada con altas concentraciones séricas de estrógeno biodisponible, Al contrario, las mujeres obesas menores de 40 años presentan un menor riesgo, efecto de los ciclos anovulatorios, dando como resultado una menor exposición a estrógenos.

Con relación al ejercicio en mujeres físicamente activas, se podría presentar un pequeño efecto protector, en especial mujeres postmenopáusicas y esto podría deberse a la disminución de IMC o la disminución de niveles séricos de estrógenos asociados con el ejercicio.

Papel de los estrógenos en el cáncer de mama

La exposición prolongada al estrógeno aumenta el riesgo para desarrollar una neoplasia en la glándula mamaria. La terapia de reemplazo hormonal en la menopausia aumenta el riesgo, puesto que se ha demostrado que el riesgo de presentar cáncer de mama se eleva de un 2-3% por cada año de uso de TRH. En mujeres posmenopáusicas los niveles elevados de estrógeno séricos están correlacionados con el aumento de cáncer de mama.

El rol oncogénico de los estrógenos en gran parte se debe a la alquilación de sus moléculas a nivel celular, generación de radicales libres que pueden dañar el ADN. Los metabolitos oxidativos de los estrógenos afectan la proliferación y apoptosis del tejido mamario. La formación de los tumores mamarios ocurre en una glándula hormono dependiente por una estimulación hormonal excesiva, el estrógeno solo ejerce su acción en presencia de receptores nucleares y el 84% de los cánceres de mama expresan receptores estrogénicos, este hecho a la vez favorece el uso de quimio prevención con moduladores selectivos de receptores de estrógenos o bloqueadores de aromatasa.

La disminución de estrógenos por ooforectomía disminuye el riesgo de presentar esta patología hasta en un 75% al igual que los fármacos que bloquean los efectos estrogénicos como el tamoxifeno o los que inhiben la síntesis de estrógenos (inhibidores de aromatasa), también disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por otro lado, diversos estudios han destacado las acciones antiestrogénicas de la melatonina, regulando la actividad y expresión de las enzimas que intervienen en la síntesis local de los estrógenos a nivel endotelial y en las células tumorales. ^{11,30,31,32,33}

1.3 Tratamiento

1.3.1 Tratamiento quirúrgico

Para el tratamiento de cáncer de mama, el principal objetivo es eliminar el tumor de la mama y los ganglios linfáticos regionales, así como también prevenir la recurrencia metastásica. La terapia local consiste en una resección quirúrgica y extracción de muestras de ganglios linfáticos axilares dependiendo del procedimiento quirúrgico a realizar, ya que existen diferentes tipos de procedimientos, como la mastectomía radical en donde se reseca la mama completa, pectoral mayor, pectoral menor y los ganglios axilares a diferencia de la mastectomía radical modificada en la que no se resecan los músculos pectorales, mastectomía total la cual reseca la mama por completo sin diseccionar los ganglios linfáticos y la cirugía conservadora.

1.3.2 Radioterapia

La radioterapia es uno de los tratamientos fundamentales en el cáncer de mama, es un tratamiento para control local que se utiliza como tratamiento neoadyuvante, adyuvante o paliativo en las diferentes etapas de la enfermedad. Entre los efectos secundarios que pueden presentar los pacientes con este tratamiento son: radio dermatitis, neumonitis radical, cardiotoxicidad y aplasia medular en casos en donde se administra sobre lesiones óseas.

1.3.3 Tratamiento sistémico

La terapia sistémica puede ser adyuvante o postoperatoria la cual tiene como objetivo eliminar la posible enfermedad micro metastásica luego de realizar el tratamiento local, neoadyuvante, este tipo de terapia se utiliza cuando la cirugía local no está indicada y tiene como finalidad reducir el tamaño del tumor y poder ofrecer una posibilidad de realizar cirugía conservadora, además de contribuir a controlar la enfermedad micro metastásica.^{34,35,36}

1.3.4 Terapia hormonal

Hasta un 75% de las pacientes diagnosticadas con una neoplasia de la mama representan receptores estrogénicos positivos lo que hace de la hormonoterapia el tratamiento sistémico más importante, ya que está destinado a mejorar la supervivencia libre de enfermedad y global, además, la terapia neoadyuvante endocrina permite evaluar in vivo la respuesta al tratamiento y posibilita hacer cambios de forma temprana si el tumor es resistente, se ha evidenciado que la toxicidad de este tratamiento es mucho menor.

El mecanismo de acción de este tratamiento se basa en la eliminación de la fuente estrogénica mediante la supresión ovárica en pacientes pre menopáusicas y con inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas, así como también el bloqueo de la unión de los

estrógenos al receptor con los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM). El uso de los SERM como tamoxifeno y el raloxifeno tienen actividad agonista o antagonista del estrógeno dependiendo del tejido blanco y ambos tienen actividad antiestrogénica en la mama donde reducen la proliferación de células epiteliales.^{37,38}

CAPÍTULO 2: MELATONINA Y SUS ACCIONES

SUMARIO

- Síntesis
- Regulación
- Receptores de melatonina
- Acciones la melatonina

Previo a indagar sobre los efectos de la melatonina en el cáncer de mama, se pretende dar una descripción general de la melatonina. Se mencionará así algunas generalidades sobre la secreción de la hormona, síntesis, los tipos de receptores que tiene y sus funciones. En cuanto a las funciones se considera de suma importancia hacer énfasis en las funciones oxidativas y el impacto que tiene la hormona melatonina sobre los órganos reproductores, así como también de sus efectos antitumorales.

2. Melatonina

La melatonina, es una hormona secretada por el cuerpo pineal, es liberada siguiendo un ritmo circadiano, con niveles altos durante la noche y bajos en el día, ya que la liberación de noradrenalina dentro de la glándula pineal durante la noche, induce a la síntesis de melatonina, esta hormona tiene un fuerte efecto sobre la acción gonadal, además de presentar efectos antioxidantes, inmunoprotector, así como un importante rol oncostático.^{39,40}

2.1 Síntesis de la melatonina

El proceso de síntesis de la melatonina inicia a partir del aminoácido triptófano, los pinealocitos captan el triptófano del torrente sanguíneo, este es hidroxilado por la Tpr-hidroxilasa dando como resultado 5-hidroxitriptófano (5-HTP). La mayor parte del 5-hidroxitriptófano resultante se convierte en serotonina en el citosol, mediante la intervención de una enzima descarboxilasa. La serotonina es transformada en N-acetilserotonina (NAS) por la enzima arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT). La N-acetilserotonina sufre una rápida O-metilación gracias a la enzima hidroxindol-O-metil transferasa, con lo que se genera la N-acetil-5-metoxitriptamina, más conocida como melatonina. Una vez sintetizada, la melatonina no se queda almacenada en el cuerpo pineal si no que es liberada rápidamente en los capilares presentes en la glándula, siendo capaz de atravesar las membranas y barreras, como la hematoencefálica, llegando alcanzar el interior de los orgánulos celulares, La melatonina se metaboliza rápidamente, principalmente en el hígado por las isoenzimas CYP1A, CYP1A2, siendo el metabolito principal

la 6- sulfatoxi-melatonina, que es inactivo, la eliminación tiene lugar por la excreción renal de los metabolitos. ^{41,42}

2.2 Regulación de la melatonina

La producción de melatonina es regulada por los receptores posinápticos localizados en el ganglio cervical superior, en personas sanas la síntesis de melatonina se inicia al oscurecer, entre las 20 y las 22 horas. Alcanza el máximo entre medianoche y las 2-3 horas de la madrugada, sin relación con la fase de sueño. Durante la noche, las eferencias del núcleo supraquiasmático producen una estimulación al ganglio cervical superior para que éste produzca noradrenalina por medio de las neuronas postganglionares. ^{43,44} el último paso se produce en el cuerpo pineal, que obtiene la noradrenalina a través de sus receptores adrenérgicos (alfa y beta) los cuales activan una cascada de señalización intracelular.

Los niveles de secreción de la melatonina, no son constantes a lo largo de la vida, ya que la producción se ve afectada por factores como la edad, las estacione del año, ciclo menstrual, estrés, ejercicio, algunos fármacos como los benzodicepinas o por patologías como la cirrosis. ^{43,45}

2.3 Receptores de la melatonina

La melatonina es una hormona que tiene como sincronizador principal el ciclo de luz-oscuridad. Algunas de sus funciones importantes están mediadas por dos vías principales que comprenden efectos mediados por receptores y no mediados por receptores. Sus diferentes receptores incluyen membrana y nucleares. Entre los primeros dos tipos encontramos los MT1 y MT2, que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína reguladora de unión a nucleótidos de guanina (proteína G) en las membranas celulares. Los receptores MT1 son de alta afinidad y están acoplados a proteína G, los MT2 son de baja afinidad. ^{46,47}

La activación del receptor MT1 produce la inhibición en la formación de AMPc, modulada por el adenilato ciclasa, la supresión de la actividad de la proteína quinasa A y la fosforilación de AMPc. Además, puede regular los canales iónicos de la célula. Los receptores MT2 también bloquean la producción de AMPc, modulan la síntesis de GMPc, a través del guanilato ciclasa e incrementan la actividad de la proteína quinasa C. ⁴⁸

Los receptores de la melatonina, MT1 son los encargados de las acciones reproductivas, metabólicas, de vasoconstricción arterial y proliferación en células cancerosas. Los receptores MT2, al ser activados intervienen en las acciones de la melatonina en la retina, inducen vasodilatación, bloquean la actividad de los leucocitos, aumenta la respuesta inmune y cambia la fase de los ritmos circadianos a través de la activación neural en el núcleo supraquiasmático.

Algunos efectos genómicos de la melatonina están relacionados con su interacción con los receptores huérfanos ROR que incluyen tres subtipos α , β , γ . Por otro lado, la melatonina también interacciona con proteínas citosolicas como la calmodulina y calreticulina, que contribuyen en la regulación del citoesqueleto y en el control de los receptores nucleares.^{49,50,51}

2.4 Acciones de la melatonina

Entre las funciones importantes de la melatonina se puede encontrar que regula los ritmos biológicos, regulación neuro inmunológica, modulación del citoesqueleto, actividad oncostática y antioxidante, entre otras.

2.4.1 Función en el sistema inmune

La melatonina ejerce efectos inmunomoduladores tanto en animales como en humanos. Esto se evidencia en la detección de los receptores de melatonina en una amplia variedad de órganos y células inmunes, pudiendo ejercer inmunomodulación, afectando a la inmunidad innata y adaptativa.

El papel de la melatonina en los sistemas inmunitarios ha sido revisado en diversas ocasiones, ya que promueve la estimulación directa de las células polimorfonucleares, macrófagos, NK y linfocitos, además de mejorar la capacidad fagocítica de los helterófilos, aumentar los linfocitos CD4+ y disminuir los linfocitos CD8+ en los ganglios linfáticos.

Entre los principales hallazgos de la melatonina también se puede encontrar la estimulación de la IL-2 IL-6 e IFN γ en células T-helper y monocitos, contrarrestar el efecto inhibidor de las prostaglandinas E2 sobre la producción de IL-2 secreción de IL-1, IL- 12, TNF α y MCSF (factor estimulante de colonias de macrófagos) en monocitos y células derivadas de monocitos. Estos efectos están relacionados no sólo con la citotoxicidad, las acciones prooxidantes y proinflamatorias, sino también con la diferenciación y las interacciones de los linfocitos T con las células presentadoras de antígenos. La melatonina favorece la expresión de moléculas MHC de clase II y TGF- β en las células presentadoras de antígeno e influye, a través de la IL-12, en la diferenciación y el crecimiento de los linfocitos T a favor de los Th1. Posteriormente se han realizado estudios in vivo que han notificado la capacidad de la melatonina

para suprimir la respuesta Th1 en la hipersensibilidad de contacto con ratones, en la esofagitis de reflujo y trasplante experimental de ovario, así mismo modula las citoquinas distintivas de la respuesta de Th1/Th2 como IFN- γ , IL-4 e IL-10^{52,53,54}

2.4.2 Función inflamatoria

Para establecer la función antiinflamatoria de la melatonina se han empleado diversos modelos experimentales adaptados a sepsis, uso de lipopolisacáridos entre otros. En sepsis la melatonina previene el deterioro mitocondrial e inhibe la actividad (NOS) mitocondrial, en el uso de lipopolisacáridos, juega un papel importante en la regulación de óxido nítrico, inhibiendo la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) en el hígado y pulmón.⁵⁵

En colitis ulcerosa el uso de melatonina se asocia con una reducción de la expresión de NF-kb, en niveles séricos de peróxidos de lípidos, reactante de fase pentraxina-3 y con restauración total de tioles.³⁹ Además, que disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias a nivel del óxido nítrico sintasa, la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y suprime el factor de necrosis tumoral (TNF) α .^{56,57}

2.4.3 Función oxidativa

El daño en el ADN causado por las especies reactivas de oxígeno (ROS), juega un papel fundamental en el desarrollo de la carcinogénesis, no obstante, también está asociado a procesos de envejecimiento. La carcinogénesis es un proceso dividido principalmente en tres fases que son: iniciación, promoción y progresión, fases en donde los radicales libres juegan un papel importante, induciendo mutaciones genéticas y activando vías de señalización que promueven la proliferación y supervivencia celular. Ya que en la carcinogénesis el papel del estrés oxidativo es relevante, se considera la posibilidad de agentes antioxidantes y pro oxidantes, en la terapia antitumoral con la finalidad de prevenir diferentes tipos de cáncer o también ayudar en los tratamientos de las neoplasias.⁵⁸

La función de la melatonina como eliminador de radicales libres y antioxidantes, sea probablemente por su capacidad de atravesar con facilidad las barreras morfológicas, como la hematoencefálica y esto la diferencia de otros antioxidantes. Gracias a su anillo de indol aromático rico en electrones, la melatonina dona electrones a los radicales libres para poder eliminarlos posteriormente como el radical hidroxilo, el peróxido de hidrógeno, el ácido hipocloroso, el oxígeno libre, el radical anión superóxido, el óxido nítrico, y el anión peroxinitrito, así mismo la capacidad de eliminación de radicales libres, también a sus metabolitos secundarios, terciarios y cuaternarios en una cascada de eliminación de radicales libres, que prolonga su vida útil, para funcionar como una molécula reductora capaz de destruir especies reactivas y de

proteger las macromoléculas contra el daño oxidativo y además de su protección química, exhibida como comportamiento antioxidante, la melatonina también puede proteger contra los ROS a través de su papel en la activación de enzimas antioxidantes, la inhibición de prooxidativas y la potenciación de la maquinaria de reparación del ADN.^{59,60}

La melatonina altera las actividades de enzimas que mejoran la capacidad de defensa antioxidante total del organismo, incluyendo, el superóxido dismutasa, el glutatión peroxidasa y el glutatión reductasa. Así mismo, preserva la homeostasis mitocondrial, reduciendo la generación de radicales libres y protegiendo la síntesis de ATP, ya que contrarresta eficazmente el daño oxidativo del ADN y restaura el sistema respiratorio mitocondrial evitando la disminución de las actividades de los complejos I y IV.^{61,62}

En las células gravemente lesionadas y en las células neoplásicas, las acciones de la melatonina sobre el estado redox intracelular incluye una respuesta antioxidante/anti proliferativa o un efecto pro oxidante/citotóxico. La activación pro oxidante de la melatonina en las células cancerosas depende de la activación de NF- K β , que a su vez estimula la síntesis de esta hormona en una molécula proapoptótica. El estado redox de la célula estimulada por la melatonina tiene consecuencias adicionales, ya que se sabe que las peroxiredoxina son un tipo de peroxidasa de tiol que degradan los hidroperóxidos de agua, implicados en la detección redox de la célula. La melatonina no solo puede modificar la cronobiología de la célula a través de su relación con la vida de la peroxiredoxina sino que puede tener importancia en el efecto citotóxico de la indolamina en las células cancerosas.

la melatonina ha demostrado una protección fundamental contra el ADN dañado, debido a sus propiedades antioxidantes, una vez que los niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS) son una de las causas principales del daño del ADN, otros mecanismos incluyen la disminución de ATM (cinasa relacionada con la fosfoinositida 3) y la fosforilación de la histona H2AX, que está implicada en la respuesta al daño del ADN.^{63,64,65,66}

2.4.4 Función moduladora del eje hipotálamo-hipofisis-gonadas

La melatonina presenta un papel significativo en la regulación del eje hipotálamo-hipofisis-gonadas, en el cual ejerce efectos en la reproducción y también en la maduración sexual de los mamíferos.

La melatonina es capaz de inhibir la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH), como consecuencia de polarizar a las neuronas Gn-RH-érgicas, en el hipotálamo anterior y la actividad gonadal.

En la hipófisis la melatonina media el efecto del fotoperiodo sobre el eje reproductivo, actuando principalmente en dos tipos de células secretoras hipofisarias, los lactotrofos secretores de prolactina y gonadotrofos secretores de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). Esto es llevado a cabo por la unión de la melatonina a los receptores membranales MT1 en los gonadotrofos activa proteínas G_i , las cuales disminuyen la concentración AMPc y detienen las cascadas de transducción hormonal.^{68,69}

2.4.5 Función antitumoral

Los efectos inhibidores de la melatonina han sido estudiados en numerosos tipos de tumores, en los cuales se incluyen las neoplasias de la próstata, sarcomas, colorrectal, hepatocarcinoma, melanoma, tumores neurales, carcinomas laríngeos, cáncer de ovarios, de mama, de piel y de cérvix.⁷⁰

La melatonina ejerce sus efectos antitumorales mediante de diversos mecanismos celulares como: modulación del ciclo celular, inhibición de la proliferación, inducción de apoptosis, inhibición de la actividad telomerasa, efectos antioxidantes, inhibición de la aromatasa, antiangiogénesis, interferencia con el receptor de estrógenos e inhibición de las metástasis, todas ellas explican los aspectos particulares de sus acciones en diferentes etapas del proceso carcinógeno.⁷¹

Las funciones antitumorales de la melatonina están relacionadas en parte por su actividad antioxidante y captadora de radicales libre. Las propiedades antiestrogénicas dependen de su capacidad para reducir la expresión del receptor estrogénico alfa ($ER\alpha$) e inhibir la unión del complejo estradiol (E2-ER) al elemento de respuesta estrogénica (ERE) en el ADN. Por otro lado, la melatonina realiza sus acciones anti angiogénicas directas a través de la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como acciones indirectas al inhibir otros factores de crecimiento tumoral, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la endotelina-1 (ET-1) y la insulina como el factor de crecimiento 1 (IGF-1), que son mitógenos fuertes y estimulan la angiogénesis del cáncer. La activación de la p53 por la melatonina tiene una participación clave en el inicio de la vía de señalización de la apoptosis, además de la inhibición del factor-kB facilita la inducción de la apoptosis en las células cancerosas. Así mismo a través de la regulación de las quinasas dependientes de ciclinas incluidas CDK2 y CDK4 suprime la proliferación de las células en el cáncer de ovario, en las células de cáncer de endometrio, de mama, de ovario, osteosarcoma y de colon. Se ha evidenciado que la melatonina inhibe la proliferación celular por medio de sus receptores, incluidos MT1 y MT2.^{72,73}

CAPÍTULO 3: EFECTOS DE LA MELATONINA EN EL CÁNCER DE MAMA

SUMARIO

- **Melatonina y su relación con los estrógenos**
- **Efectos anti aromatasa**
- **Melatonina y el ciclo celular**
- **Melatonina y su interacción con otras terapias**

Para poder entender los efectos oncostáticos de la melatonina sobre todo en los tumores dependientes de hormonas, es necesario conocer su relación con los estrógenos y su comportamiento en la síntesis de estos. Por consiguiente, en este capítulo se describirá, la melatonina, sus efectos anti estrogénicos y su comportamiento como modulador selectivo de receptor de estrógenos, además de los efectos anti aromatasa de la melatonina y como esta se comporta en el ciclo celular.

3. Melatonina y cáncer de mama

Los primeros datos en cuanto al tratamiento de tumores en humanos fueron los de Starr, en 1969, quien concluyó, que la infusión continua de melatonina en pacientes con sarcoma se acompañaba de regresión del tumor, pero sus trabajos no tuvieron continuidad. En 1973, Burns, hizo la primera aseveración, sobre los efectos de la melatonina en el cáncer de mama. Dibella y col, en 1979, presentaron resultados exitosos, no solo en el cáncer mamario sino también en linfoma, leucemia, cáncer de estómago y de pulmón.

En 1982 Tamarkin y sus colaboradores describieron la relación entre la melatonina y el cáncer de mama, al estudiar pacientes femeninas con adenocarcinoma mamario con receptores de estrógenos positivos, observaron que las concentraciones plasmáticas nocturnas de la melatonina eran inferiores, que en las mujeres sanas o con receptores estrogénicos negativos.

La melatonina desempeña sus funciones antiproliferativas en diversos cultivos de líneas celulares derivadas de diferentes tumores, pero cabe resaltar su acción en las líneas celulares MCF-7 que proceden del cáncer mamario con receptores estrogénicos positivos.⁷⁴

3.1 Melatonina y su relación con los Estrógenos

La relación de los estrógenos en el origen y evolución de los tumores mamarios, es extremadamente importante, ya que el cáncer de mama de tipo luminal representa el 50-65% de todos los cánceres de mama. Esto podría deberse a la acumulación de estrógeno en la glándula mamaria y a la biosíntesis de esta hormona.⁷⁵

La interacción de la melatonina con los estrógenos podría ser la clave para poder comprender sus características oncostáticas. La melatonina podría influir en las acciones estrogénicas de maneras diferentes: interactuando con el ER, comportándose como un SERM, regulando la baja actividad de algunas enzimas implicadas en la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos y procediendo como un SEEM.⁷⁶

3.1.1 Activación de los receptores estrogénicos

Los efectos del estrógeno se pueden producir mediante sus receptores ERs (α y β), los cuales son funcional y estructuralmente distintos, su función varía dependiendo de la manera en la cual el estrógeno se comunica con sus receptores. Una vez activado el receptor por el estrógeno, forman un complejo que se acopla en diferentes genes del ADN actuando en conjunto a varios cofactores. Esta unión activa la síntesis de ARN mensajero y como consecuencia la síntesis de proteínas responsables de la replicación del ADN, la división y proliferación celular de la glándula mamaria.

Los receptores de estrógenos (ER) tienen gran importancia, en la señalización de estrógenos, puesto que los ER se encuentran sobre expresados en el 70% de las pacientes con cáncer de mama, el rol de los ER en los tumores de la mama es de importancia, en su vínculo con la terapia endocrina, puesto que se ha utilizado para predecir el éxito de este tipo de tratamiento; pero el ER de los tumores de mama y sus correlaciones clínicas se basan en la medición de ER α .^{77,78,79}

La melatonina se une y activa los receptores MT1 y MT2 acoplados a proteínas G que a su vez modulan una serie de proteínas. Mediante el receptor MT1 realiza sus acciones oncostáticas sobre ER α + y MCF-7, los niveles fisiológicos de la melatonina disminuyen el estado estacionario de la expresión del ARN mensajero del ER α y su actividad transcripcional inducida por estrógenos, lo que conlleva a la represión transcripcional de varias proteínas y vías mitogénicas. Por ejemplo, inhibe la proteína antiapoptótica Bcl-2, al mismo tiempo induce la expresión de vías inhibitoras del crecimiento y apoptóticas, incluidas TGF- α y Bax.

La Melatonina aumenta la sensibilidad de las células MCF-7 a los anti estrógenos, la cual depende de manera importante de la expresión de los receptores MT1, también regula a la baja la expresión de proteínas, protooncogenes y factores de crecimiento regulados por estrógenos. Así mismo, por medio de la activación de la proteína Gai2, provoca una disminución en los niveles de AMPc/PKA, que limitan el nivel de fosforilación basal del ER α . De manera similar, la calmodulina se encuentra involucrada en la represión de la actividad transcripcional del ER α por parte de la melatonina, pues la vía PKA puede afectar la actividad Ca⁺/ CaM en varios tejidos. Varias líneas celulares del cáncer de mama expresan diferencias significativas en su sensibilidad en la acción antiproliferativa de la melatonina, las líneas celulares de los tumores de mama ER α positivas pueden ser inhibidas por concentraciones fisiológicas, mientras que las ER α negativas no se ven afectadas.^{80,81,82}

3.1.2 La Melatonina como modulador selectivo de receptores de estrógeno:

Los moduladores selectivos receptores de estrógenos (SERM), pueden clasificarse según su función estructural y generación, esta puede ser primera, segunda, tercera y cuarta generación, por ejemplo el tamoxifeno que es un SERM que se utiliza con frecuencia en el cáncer de mama es de primera generación y sus metabolitos Toremifeno el cual es de tercera generación son derivados del trifriletilénicos, los SERM poseen una característica especial de acuerdo a su función de eje, podrían tener efectos estrogénicos o antiestrogénicos esta acción es dada por su capacidad de situarse a diferentes niveles como en los receptores ER α y β , equilibrio de proteínas correguladoras y proteínas adaptadoras. El mecanismo de acción de los SERM es que se une al receptor nuclear del estradiol induciendo sobre los receptores un cambio conformacional, dando como resultado, que la expresión de los genes que depende de estos receptores quede alterada o frenada. A la fecha los SERMS cuentan con tres indicaciones principales: tratamiento de cáncer de mama hormono dependiente, inducción de la ovulación, prevención de fracturas osteoporóticas.⁸³

La melatonina puede proceder como un SERM, pero a diferencia de otros anti estrógenos que llevan a cabo su función antagonista del ER α , compitiendo con el 17- β estradiol por su sitio de unión en el mismo, llevando al complejo Hormona-receptor a experimentar cambios conformacionales que al final hacen que ocluyan el reconocimiento de los coactivadores, la melatonina actúa por medio de la unión de sus propios receptores de membrana como los MT1 a través de esta unión interacciona con la vía de señalización del estrógeno. Además, la expresión del ER α es disminuida en los tejidos dependientes de hormonas e inhibe la unión del complejo E2-ER al elemento de respuesta al estrógeno a nivel de ADN.

La clave para comprender como la melatonina modula la transactivación del ER α inducida por E2, está en la regulación opuesta de la concentración intracelular del AMPc por el E2. En las células tumorales de la mama los estrógenos activan el adenilato ciclasa (AC), esta aumenta el AMPc y potencia la transcripción mediada por el ER. La melatonina al unirse a su receptor MT1 inhibe la actividad del AC, lo que causa una disminución del AMPc, esta acción impide la fosforilación necesaria del ER para la unión al ERE y el inicio de la transcripción, contrarrestando así la actividad del ER α inducida por el E2 al interactuar con la cascada de señalización del AMPc.

Las acciones antiestrogénicas de la melatonina no solo dependen de la unión a sus receptores MT1, sino también de su unión a proteínas con alta relevancia en el metabolismo del calcio especialmente la calmodulina, ya que esta regula la degradación y activación transcripcional del ER α , la melatonina tiene la capacidad de actuar como antagonista endógeno de la calmodulina (CaM) e inhibir el complejo Ca²⁺/CaM. La unión de la melatonina al complejo Ca²⁺/CaM bloquea la unión de esta proteína al ER α , en consecuencia, inhibe el proceso de transcripción.^{84,85,86,87}

3.1.3 La Melatonina como modulador selectivo de enzimas estrogénicas:

Los efectos oncostáticos de la melatonina sobre las líneas celulares del cáncer de mama hormono dependiente se basa en su facultad para reducir la producción de estrógenos, esta no solo actúa en la transcripción, sino también en muchas actividades de enzimas involucradas en la síntesis de estrógenos, comportándose como un modulador selectivo de enzimas estrogénicas (SEEM).

Los ovarios no son los únicos tejidos que sintetizan estrógenos, también existen otros con esta función, aunque en menor medida como el tejido adiposo, piel, endotelio vascular entre otros. En las mujeres postmenopáusicas que padecen cáncer de mama hormono dependiente se pueden observar niveles superiores de E2 en el tejido tumoral que en el plasma. La síntesis del E2 en el tejido adiposo mamario explica el por qué el crecimiento de los tumores mamaros dependientes de E2 en pacientes postmenopausias.

Entre los precursores principales para la síntesis local de estrógenos tenemos a la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su conjugado sulfato. Las enzimas que intervienen en la Inter conversión son: la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD) que incluyen isoformas reductoras que catalizan la conversión de la estrona (E1), androstenediona y 5 androstenediona, que son relativamente débiles y las más fuertes el estradiol (E2), la testosterona y la 5-dihidrottestosterona, Asimismo, las isoformas oxidativas catalizan la formación de esteroides de baja actividad como por ejemplo 17 β -HSD tipo 2; la P-450 Aromatasa que transforma andrógenos en estrógenos; estrógenos sulfatasa (STS) convierte los sulfatos de estrógeno en E1 y E2; y el

estrógeno sulfotransferasa (EST) cataliza la conversión de estrógenos en sulfatos inactivos. En el tejido normal existe una concentración alta de esteroides inactivos, que son los principales precursores de la producción local de estrógenos, principalmente E1. En este tejido la actividad y expresión de la EST y la 17 β - estradiol, tienden a aumentar. Sin embargo, en el adenocarcinoma de mama la STS, aromatasa y la 17 β -HSD tipo 1 tienden a sobre expresarse, mientras que la EST se reduce, lo conlleva a la acumulación de E2 en los tejidos del cáncer de mama. Las acciones de la melatonina inhiben la expresión y actividad de STS, así como también los de 17 β -HSD tipo 1, aromatasa y la aumenta la actividad de la expresión EST. La regulación de la melatonina se tiene en cuenta no solo en células tumorales, sino también en células endoteliales y fibroblastos que se encuentran en los tejidos adyacentes.^{86,88}

En estudios para el tratamiento de cáncer de mama, han demostrado que la adición de la melatonina al tratamiento con tamoxifeno puede aumentar los efectos terapéuticos del fármaco a través de su mecanismo farmacodinámico. La melatonina puede alterar o aumentar la eficacia de otros fármacos inmunomoduladores o quimioterapéuticos. Se ha presentado una estrecha relación entre la melatonina y el tamoxifeno, en estudios in vivo, han demostrado que la melatonina endógena no solo inhibe la resistencia intrínseca del tamoxifeno, sino también le confiere una mayor sensibilidad tumoral. No obstante, la combinación de melatonina y 4OH-TAM estaría asociada con aumentos significativos de la apoptosis.^{89,90}

3.2 Efectos antiaromasa de la melatonina

La actividad local de estrógenos depende de diferentes familias de enzimas, como la aromatasa para transformar andrógenos en estrógeno, así como también los compuestos de débil acción estrogénica en formas activas. En el tejido de la mama normal la aromatasa se expresa especialmente en los fibroblastos estromales adiposos por el promotor relativamente débil PI.4, en cambio, en el tejido del cáncer de mama, los promotores PI.3 y PII se activan, lo que conlleva a un marcado incremento en la expresión de la aromatasa en las células epiteliales malignas y fibroblastos adiposo. Se considera que PI.3 y PII son los promotores principales que impulsan la expresión de la aromatasa en el cáncer de mamario y en el tejido adiposo circundante y representan el 80 y el 90% de la expresión total de la aromatasa, pero también en las células endoteliales con un 10%. En las células endoteliales se ha identificado un promotor PI.7, que contiene un sitio de unión a GATA, aunque también se puede encontrar en el tejido adiposo subyacente a los tumores mamarios, la sobreexpresión de la aromatasa a partir de este promotor en el tejido endotelial vascular que rodea los tumores de la mama, puede contribuir al crecimiento de la neoplasia mamaria, ya que la elevada concentración de la aromatasa in situ lo que aumenta

la concentración de estrógenos provocando así el crecimiento tumoral y como resultado del aumento de la concentración de estrógenos promueve la angiogénesis.

La melatonina ejerce sus efectos oncostáticos sobre el cáncer de mama hormono-dependiente al interactuar con el estradiol a nivel de receptor de estrógenos y al regular la expresión y la actividad de algunas enzimas responsables de la síntesis de estrógenos como la aromatasa. La regulación de la expresión genética de la aromatasa dependiente de melatonina se produce principalmente por medio de un descenso de la expresión promotora específica de aromatasa PI.7, PII, PI.3, los efectos inhibitorios de esta hormona son más potentes en la región promotora PII, además, también disminuye la expresión de PI.4 en las células MCF-7

La regulación de la aromatasa en los tejidos es relativamente compleja, en la neoplasia mamaria, la aromatasa aumenta a través de la activación de los promotores, que están regulados por el AMPc y por factores que regulan el AMPc. Los niveles elevados de la prostaglandina E2 (PGE2) aumentan el AMPc intracelular, y dan como resultado una mayor expresión del gen de la aromatasa a través de los promotores PII y PI.3. La producción de la PGE2 se da principalmente por la actividad enzimática de las ciclooxigenasas a través de la estimulación de la actividad de la proteína quinasa C, aumenta la síntesis de PGE2. La melatonina interfiere en la reacción desmosplástica, al inhibir la diferenciación de los adipocitos y disminuyendo la actividad como expresión de la aromatasa en los fibroblastos adiposos, reduciendo así el número de células que contribuyen a la producción de estrógeno en el tejido adyacente al tumor. La sobreexpresión de la COX2 tiene un efecto clave en los trastornos inflamatorios, lesiones tisulares y tumorigenesis, la melatonina inhibe la expresión de COX2, ya que esta molécula puede unirse al sitio activo de COX 1 y COX 2 modulando así la actividad de la enzima, provocando una disminución de los niveles PGE2, los niveles bajos de la PGE2 disminuyen a su vez los niveles intracelulares del AMPc, provocando así una disminución de la activación de los promotores PI.3 y PII, dando como resultado una disminución de la aromatasa. Los niveles bajos de la aromatasa conllevan a niveles bajos de estrógenos, como consecuencia de esto, hay una disminución del crecimiento y desarrollo del tumor de mama.^{91,92,93}

3.3 La melatonina y el ciclo celular

La apoptosis es un importante mecanismo regulador en el crecimiento y desarrollo celular que conduce a la carcinogénesis. Múltiples líneas celulares se caracterizan por diversas alteraciones genéticas, claves en la apoptosis. Al perder el equilibrio entre la proliferación y apoptosis favorece el crecimiento tumoral.⁹⁴

3.3.1 Proliferación celular

La melatonina tiene actividad anti proliferativa, que se expande al ciclo celular lo que causa un retraso en las células tumorales de la fase G0-G1 a la fase S del ciclo celular. La prolongación de la fase G1 disminuye la proliferación celular y permite el rescate celular en la fase G0 al estimular la diferenciación. En efecto, el alargamiento de la fase G1 permite la reparación del ADN dañado.

Uno de los mecanismos de la melatonina para limitar la proliferación es a través de una importante regulación en la transcripción del gen de ciclina D1, mediante la inhibición de las proteínas C- Jun y ATF-2 c las cuales participan en la activación de AMPc presente como promotor de la ciclina D1. Esta proteína es clave para la transición de la fase G1 a la fase S, ya que participa en el crecimiento dependiente de esteroides, tanto en células de la mama normal como en las células malignas, además interactúa con factores de transcripción, así como con los receptores nucleares, ya que la ciclina D1, también participa en el proceso de activación del ER α .

El gen p53 el cual está implicado en la detención del crecimiento celular como en la apoptosis. En dosis fisiológicas de melatonina se incrementa la expresión del gen p53 y p21 significativamente, en las células MCF-7 inhiben la proliferación celular a través de la detención del ciclo celular dependiente de p21 mediado por la vía p53, probablemente la regulación ascendente de p53 se produzca tras una mayor liberación de TG1b-1 inducida por la melatonina ya que esta aumenta la expresión de ARNm del TGFb-1.

La melatonina inhibe significativamente la proliferación del cáncer al aumentar las proporciones P53/MDM2 Y AKt/AKt-P, además previene la acumulación de daño en el ADN tanto en células normales como en las células malignas.^{82,93,96}

3.3.2 Apoptosis

Entre sus acciones oncostáticas de la melatonina, actúa como un factor apoptótico, que interviene en las células cancerosas hematológicas, de mama, próstata, hepáticas, pancreáticas y de colon. Ya que esta activa las vías relacionadas con P53, esta hormona eleva la expresión de la proteína P53, así como también varias proteínas proapoptóticas consideradas objetivos transcripcionales de P53, en especial de BAX, P21, P27 en las células MCF-7. Así mismo activa las caspasa 7 incluida por la TGFB-1 para la apoptosis de fase tardía.

En el proceso de la apoptosis se puede dividir por etapas. La apoptosis temprana es un proceso independiente de las caspasas y esta etapa desencadenada principalmente por el factor inductor de apoptosis, por otro lado, en la apoptosis tardía, está implicada tanto la TGFB-1, como

los efectos terminales de las caspasas. Durante la etapa de la apoptosis tardía, las caspasas 9 y 7 activada y el poli ADP-ribosa-polimerasa escindido aumentan de modo importante junto con la regulación de reducción en relación Bcl-2/ Bax. La melatonina lleva a un aumento de los niveles de TGFB-1 e induce una reducción significativamente de la fosforilación AKt y los valores de MD2 con lo que aumenta la relación P53/MDM2, esta relación modificada podría desencadenar la cascada apoptótica que involucra vías dependientes e independientes de las caspasas.

La apoptosis puede ocurrir a través de dos vías diferentes que incluyen la vía intrínseca o extrínseca. La vía intrínseca se realiza a través de la vía mitocondrial, está asociada con la liberación del citocromo C y el desarrollo del complejo apoptosoma tras la participación de la caspasa 9. la vía extrínseca que se activa por la unión de un ligando de muerte extracelular y es independiente de las mitocondrias. La melatonina tiene efecto en ambas vías de la apoptosis, en la vía intrínseca activa las caspasas 3/8/9, aumenta los niveles de citocromo C citosólico, (CYT C) y comprende una regulación de reducción de la expresión del factor antiapoptótico Bcl-2 y aumenta los niveles de la proteína pro apoptótica Bid.^{74,93,96}

3.4 Melatonina y su interacción con otras terapias

3.4.1. Melatonina y quimioterapia

la melatonina podría utilizarse como tratamiento adyuvante en el tratamiento con quimioterapia, como los taxanos, antitraciclinas entre otros, ya que potencia sus efectos. Los agentes quimioterapéuticos muchas veces se administran en combinación con otros medicamentos, estos se dirigen a diferentes vías que provocan sinergia y mayor eficacia al tratamiento.

La quimioterapia puede accionar en diferentes dianas afectando diversas vías que pueden estimular la detección del ciclo celular y la apoptosis. En los últimos años se ha estado caracterizando el efecto potenciador de la melatonina sobre agentes antineoplásicos, para diferentes tipos de neoplasias. En el 2014 en un estudio, en donde la melatonina potenció el efecto del gefitinib, inhibidor específico del crecimiento epidérmico, en células no pequeñas de cáncer de pulmón, además, la hormona pineal incremento el porcentaje de células que fueron inducidas a apoptosis en respuesta a cisplatino, en células del pulmón. La melatonina incrementó los efectos citotóxicos y apoptóticos del cisplatino, fluorouracilo y doxorubicina en células pancreáticas de rata.

En las células de los tumores mamarios, la melatonina provoca un aumento en la expresión Bcl-2 en paralelo con una disminución del cox 2, en células tratadas con tumamicina. Las células MCF-7 tratadas con una combinación de melatonina y doxorubicina mostró un efecto sinérgico de apoptosis y estrés oxidativo mitocondrial y los niveles de las caspasas 3 y 9 se vieron incrementados.^{97,98}

3.4.2. Melatonina y radioterapia

La radioterapia es un tratamiento local, utilizado de forma neo adyuvante o adyuvante, por lo tanto, alrededor del 80% de los pacientes diagnosticados con cáncer reciben radiación ionizante, casi todos los tratamientos agresivos de radioterapia presentan una serie de efectos secundarios. En consecuencia, los tratamientos adyuvantes a la radiación persiguen dos objetivos, optimizar el efecto de la radioterapia y reducir los efectos deletéreos sobre las células normales.

La combinación de la melatonina con radioterapia, tiene funciones como la de proteger contra los efectos secundario provocados por la radiación y sensibilizar las células neoplásicas a la radioterapia, aumentando los efectos antineoplásicos y reduciendo las resistencias tumorales.

Existen evidencias sobre las acciones radiosensibilizantes de la melatonina a través de reducir la capacidad de las células tumorales de reparar el ADN, acciones metabólicas, modulación de la producción de estrógenos en células neoplásicas, estimulación de p53 y apoptosis, estimulación de la respuesta inmune, supresión de la inflamación. Numerosos estudios in vivo han demostrado el papel optimizador de la melatonina para la radioterapia, ya que esta hormona es capaz de interferir con la capacidad de las células tumorales de la mama con el crecimiento dependiente de estrógenos para reparar alteraciones del ADN inducida por la radiación, especialmente roturas de doble hebra, lo que dirige a las células hacia la apoptosis, en esta misma investigación señalaron un incremento de los niveles de p53 y p21 en las células pre tratadas, con una disminución de la capacidad de sintetizar estrógenos. La radiación provocó un descenso de la expresión y actividad de la aromatasa y de todas aquellas enzimas participantes en la producción de estrógenos, en combinación con la melatonina, esta agudizó aún más este efecto inhibitorio. En otro estudio de 42 pacientes con cáncer temprano de pulmón con múltiples nódulos pulmonares, se utilizó tratamiento de radioterapia combinado con melatonina, en donde se mostró una mejoría clínica y un mínimo daño en la función pulmonar. También, inhibió el desarrollo de múltiples nódulos pulmonares en regiones pulmonares no extirpadas. El tratamiento combinado mejoró el microambiente de las mitocondrias tumorales, lo que podría estar relacionado con la mejora de la inmunidad antitumoral NK en el área no extirpada. Así como también provocó un aumento en el metabolismo de los lípidos, las vías de reparación del ADN,

el ciclo celular y los puntos de control mitóticos, lo que sugiere que los tumores se ajustaron a una malignidad más baja.

Por lo tanto, las bajas toxicidades de la melatonina junto con sus efectos antitumorales hacen de esta una molécula de gran interés en la disminución de la toxicidad de los tratamientos oncológicos.^{98,99,100,101}

ANÁLISIS

En este capítulo final se desea concretizar todo sobre lo que se ha expuesto a lo largo de la investigación. Para iniciar, el desarrollo de la neoplasia de la glándula mamaria depende de una compleja combinación de factores tanto genéticos como ambientales; la menarquia a temprana edad, la menopausia tardía, el embarazo tardío, historia familiar de cáncer de mama u ovarios, pero sobre todo la prolongada exposición a estrógenos aumenta el riesgo de presentar esta patología. La relación de los estrógenos en el desarrollo y evolución del cáncer de mama, es importante, ya que un alto porcentaje de tumores de la glándula mamaria expresan receptores estrogénicos. Los estrógenos estimulan la proliferación celular por medio de los receptores $E\alpha$. Por lo cual, la relación de la melatonina con los estrógenos parece ser una de las claves para entender sus funciones oncostáticas.^{11,32,33}

Entre los efectos antitumorales de la melatonina sobresale su capacidad para interactuar con la vía de señalización estrogénica. Las acciones antiestrogénicas de la hormona pineal, tiene lugar a nivel de la línea celular MCF-7, interactuando con el receptor estrogénico contrarrestando las acciones de los estrógenos, puesto que la melatonina se conduce como un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, por medio de su unión y activación de sus receptores MT1, la melatonina aumenta la sensibilidad de las células MCF-7 y disminuye la expresión de proteínas y factores de crecimiento regulados por estrógenos, además disminuye la expresión de los $E\alpha$ e inhibe la unión del estradiol con el receptor. Así mismo la melatonina no solo acciona a nivel de los receptores de estrógenos, si no también modula la actividad de las enzimas que intervienen en la síntesis y transformación de estrógenos, como el estrógeno sulfatasa y 17 β hidroxisteroide, con lo que reduce el desarrollo de neoplasias hormono dependientes, actuando como un SEEM.^{83,84,85,86,88,89}

Además, la melatonina tiene acciones antiaromatasa mediadas por los receptores de membrana MT1. Esta regulación a la baja de la aromatasa tiene acción tan pronto la melatonina inhibe el COX 2 provocando un descenso del PGE2 que a su vez disminuye el AMPc, ocasionando una reducción de los promotores de aromatasa PI.3, PI.4, PI.7 y PII, como consecuencia hay una disminución en la producción de estrógenos en el tejido del tumor hormono dependiente.^{91,92}

La melatonina además de interactuar con los estrógenos, también realiza sus acciones a través de una serie de mecanismos, que afectan el ciclo celular, ya que aumenta la duración del ciclo celular por medio de la prolongación de la fase G1. Permitiendo la reparación del ADN dañado y retrasando la entrada de la fase S, lo que conlleva a una reducción de la proliferación

celular. Así como también, activa las vías relacionadas con el gen supresor tumoral P53 que en consecuencia activa los genes como Bax y Bcl-2 o accionando con la vía de las caspasas, las cuales dirigen múltiples proteínas en el citoplasma celular lo que provoca la muerte celular. Igualmente, la melatonina protege al ADN dañado, gracias a sus propiedades antioxidantes, puesto que altera las actividades de las enzimas que mejoran la capacidad de defensa antioxidante, manteniendo la homeostasis mitocondrial y reduciendo la formación de radicales libres, lo que conlleva a mitigar el daño oxidativo en el ADN.^{59,69,83,93}

Por consiguiente, la melatonina mejora los efectos antineoplásicos de la quimioterapia, debido a sus diferentes mecanismos de acción, en combinación con los diferentes fármacos. El uso de la doxorubicina junto con la melatonina, frena el crecimiento tumoral, puesto que ambas sustancias inhiben el crecimiento tumoral. En terapias en donde la neoplasia mamaria es resistente a la terapia endocrina y quimioterapia, esto significaría uno de los principales obstáculos para el éxito de los tratamientos, por lo que se ha optado por la combinación de dos fármacos, como en el caso del tamoxifeno junto con la melatonina, esta puede inhibir la transactivación inducida por estrógenos, inhibiendo significativamente la fosforilación del $E\alpha$ en sitios específicos lo que asegura el efecto antagonista del tamoxifeno en los receptores del $E\alpha$.^{97,98,102}

Asimismo, la melatonina tiene efectos radio protectores a través de su mecanismo como antioxidante y neutralizador de radicales libres, reduciendo de esta manera el daño al ADN y disminuyendo la respuesta inflamatoria, estas acciones conllevan a una disminución de la lesión citotóxica provocada por la radioterapia. Además, la melatonina incrementa la acción del p53 en neoplasias mamarias tratadas con radiación. En combinación con terapia ionizante, la melatonina reduce la cantidad de estrógenos activos en las células tumorales de la mama.^{98,100}

En relación de la melatonina y su manera de interactuar como adyuvante a la quimioterapia y radioterapia, protege contra los efectos secundarios como la anorexia, problemas del sueño, caquexia, náuseas vómitos, leucopenia, trombocitopenia o en el caso específico de la radiación, radio dermatitis, gracias a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorias. Además, potencia las funciones oncostáticas de estas terapias.⁹⁹

Por último, los efectos oncostáticos de la melatonina, hacen de esta, una hormona de gran interés en el tratamiento de neoplasias de la mama, principalmente de los tumores hormono dependientes, debido a sus propiedades antiestrogénicas, ya que actúa tanto en los receptores como en la producción de los estrógenos. Y gracias a sus otros efectos antitumorales como la modulación celular, inducción apoptótica, efectos antiinflamatorios, antioxidantes y en el sistema

inmune, la melatonina potencia los tratamientos oncológicos y además de reducir los efectos tóxicos de estas terapias.^{54,86}

CONCLUSIONES

El cáncer de mama es una neoplasia que afecta principalmente a las mujeres, se puede presentar a cualquier edad, pero el riesgo aumenta al aumentar la edad. Entre los diferentes factores que estimulan el desarrollo de esta neoplasia, cabe destacar, el rol de los estrógenos, debido a que la extensa exposición de esta hormona, aumenta el riesgo de presentar una neoplasia en la glándula mamaria.

La melatonina tiene un papel importante en el control del crecimiento tumoral, por medio de diferentes mecanismos. La melatonina tiene acciones anti proliferativas, así como también permite la reparación del ADN dañado, gracias a que la hormona pineal causa una prolongación de la fase G1 del ciclo celular. Además, induce a la apoptosis activando las proteínas proapoptóticas y las vías dependientes e independientes de las caspasas en las células MCF-7.

La hormona pineal interactúa con los receptores de estrógenos y regula la actividad de las enzimas, las cuales son responsables de la síntesis de estrógenos, como la aromatasa. Además, disminuye la regulación de los promotores que estimulan la producción de la aromatasa, por consiguiente, una disminución de estrógenos, lo que conlleva una disminución del crecimiento de los tumores mamarios.

Los mecanismos oncostáticos de la melatonina, tienen acciones principalmente en los tumores hormono dependientes, sobre todo en los tumores mamarios como los luminales A y B los cuales poseen receptores de estrógenos positivos. Los efectos antiestrogénicos de la melatonina tienen lugar debido a que actúa como modulador selectivo de los receptores de estrógenos, a causa de su capacidad para disminuir la expresión del receptor a través de la unión con su receptor MT1, a diferencia de otros SERM la melatonina no interfiere con la unión estrógeno – receptor.

La melatonina tiene una función oxidativa, esta acción se lleva a cabo, debido a su capacidad de atravesar fácilmente las barreras morfo fisiológicas, por medio de su función como molécula reductora capaz de destruir los ROS y proteger contra el daño oxidativo. Además de potenciar la reparación de ADN, mediante sus efectos en el ciclo celular, efectos importantes para evitar el exceso de radicales libres que conllevan al daño en el ADN, mutación y la progresión de la carcinogénesis.

RECOMENDACIONES

Brindar a la población, principalmente femenina, medidas de detección precoz, creando campañas que eduquen a la población sobre los signos y síntomas que se pueden presentar en esta patología y que puedan comprender los riesgos del cáncer de mama y los beneficios que implica una detección temprana y crear programas que beneficien a la población con mayor riesgo de desarrollar tumores en la glándula mamaria.

Capacitar a los profesionales de la salud, principalmente a los que brindan atención primaria, sobre la detección temprana del cáncer de mama y sobre el proceso adecuado para poder referir a los pacientes a centros especializados para el tratamiento oportuno.

Incentivar la investigación sobre la melatonina como un tratamiento adyuvante en la terapia contra el cáncer de mama primordialmente, mediante ensayos clínicos o material investigativo en donde se puedan evidenciar de una mejor manera los efectos de la melatonina, ya sea para potenciar los tratamientos farmacológicos o para ayudar a mitigar los efectos secundarios de las distintas terapias, para diversas neoplasias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seom.com, El cáncer en cifras [En línea]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Medica; 2019 [citado 6 Jun 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama [En línea]. Washington D.C: OPS; 2019 [citado 6 Jun 2022]. Disponible: www.paho.org, www.paho.org/es/temas/cancermama#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20es%20el%20c%C3%A1ncer%20m%C3%A1s%20com%C3%BAn%20y.
3. Sánchez-Barceló E, Cos S, Fernández R, Mediavilla M. Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocr Relat Cancer* [en línea]. 2003 Jun [citado 6 Jun 2022];10(2):153-159. doi: 10.1677/erc.0.0100153.
4. Romero T, Molina R, Key R. Melatonina y cáncer de mama. *Gac Méd Caracas* [en línea]. 2002 Jul [citado 6 Jun 2022]; 110 (3): 305–309 Disponible en: ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622002000300002.
5. Cos S, Sánchez E. Melatonin, experimental basis for a possible application in breast cancer prevention and treatment. *Histol Histopathol* [en línea]. 2000 Apr [citado 6 Jun 2022]; 15(2):637-47. doi: 10.14670/HH-15.637.
6. Ekmekcioglu C, Thalhammer T. Melatonin receptors and their role in human diseases. En: Srinivasan, V., Brzezinski, A., Oter, S., Shillcutt, S. (eds) *Melatonin and melatonergic drugs in clinical practice* [en línea]. Springer, New Delhi; 2014 [citado 14 Jul 2020]; p.1-15. doi:10.1007/978-81-322-0825-9_1
7. Fernández B. La melatonina incrementa la citotoxicidad de la radioterapia y del cisplatino en un modelo de cáncer de cabeza y cuello estimulando la generación de ros mitocondriales, la apoptosis y la autofagia. [Tesis doctoral en Doctorado en Biomedicina en línea]. Granada: Universidad de Granada, Facultad de Medicina; 2019. [citado 15 Jul 2020]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/55495>

8. Barberan G, Palma J, Barrera A. Cáncer de mama: prevalencia, biomarcadores y terapia basada en nanotecnología. [Trabajo de titulación en Licenciatura en Laboratorio Clínico en línea]. Ecuador: Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021. [citado el 25 mayo de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/3143/1/BARBERAN%20ZAMBRANO%20GISSELA%20JOHANNA-PALMA%20JARAMILLO%20JESSICA%20LUISANA-%c2%a8CANCER%20DE%20MAMA%3b%20PREVALENCIA%2c%20BIOMARCADORE S%20Y%20TERAPIA%20BASADA%20EN%20NANOTECNOLOGIA%c2%a8.pdf>
9. Cancer.org, What is breast cancer? [en línea]. Maryland: The american cancer society; 2000 [actualizado 18 Sep 2019; citado 25 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
10. Vasquez R. Sarcomas de la mama. En: Herrera A, Ñamendy S, Meneses A. Manual de Oncología, 6e Barcelona: Elsevier; 2019. p. 671-672
11. Lester S. Mama. En: Kumar V. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 8a ed. Barcelona: McGraw-Hill Interamericana; 2013. p. 1059-1065
12. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gant M, Houssami N, Poortmans F, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers [En línea]. 2019 Sep [citado 26 Mayo 2022]; 5(1): 66 doi:10.1038/s41572-019-0111-2
13. Stathopoulos GP, Malamos NA, Markopoulos C, Polychronis A, Armakolas A, Rigatos S, et al. The role of Ki-67 in the proliferation and prognosis of breast cancer molecular classification subtypes. Anticancer Drugs [en línea]. 2014 Mar [citado 26 Mayo 2022]; 25(8): 950-957. doi:10.1097/CAD.000000000000123
14. Vuong D, Simpson P, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. Virchows Arch [en línea]. 2014 May [citado 26 Mayo 2022]; 465(1):1-14. Doi:10.1007/s00428-014-1593-7
15. Alcaide M, Rodríguez CJ, De Reyes S, Gallart T, Sánchez M, García J, et al. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

- Cir Andal [en línea]. 2021 Mayo [citado 27 Mayo 2022]; 32(2):155-59. doi: 10.37351/2021322.9
16. Kast K, Link T, Friedrich K, Petzold A, Niedostatek A, Schoffer O, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat* [en línea]. 2015 Mar [citado 5 Sep 2021]; 150(3):621-629. doi:10.1007/s10549-015-3341-3
17. Hernández, D. Biología del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol* [en línea]. 2016 Mayo [citado 5 Sep 2021]; 28(3):188-200. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375645930010.pdf>
18. Loibl G. HER2-positive breast cancer. *Lancet Oncol* [en línea]. 2017 Dec [citado 5 Sep 2021]; 389(10087): 2415-2429. doi:10.1016/S0140-6736(16)32417-5
19. Rebolledo V, Colombo C, Rebolledo L. Expresión de citoqueratinas en el cáncer de mama y subtipos tumorales por inmunohistoquímica. *Rev Obstet Ginecol Venez* [en línea]. 2016 [cita 6 sep 2021];76(2): 93-101 Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S004877322016000200004&script=sci_arttext&tIng=pt
20. Lester S. Mama. En: Kumar V. Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 1053-1056
21. Aloraifi F, Boland MR, Green AJ, Geraghty JG. Gene analysis techniques and susceptibility gene discovery in non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer. *Surg Oncol* [en línea]. 2015 Apr [citado 6 Sep 2021]; 24(2): 100– 109. Doi:10.1016/j.suronc.2015.04.003?via%3Dihub
22. Abdulkareem IH. Aetio-pathogenesis of breast cancer. *Niger Med J* [en línea]. 2013 [citado 6 sep 2021]; 54 (6): 371–375. doi:10.4103/0300-1652.126284
23. Arroyo M, Martín M, Álvarez-Mon M. Cáncer de mama. *Medic* [en línea]. 2017 [citado 8 Sep 2021];12 (34): 2011–2023. doi: 10.1016/j.med.2017.05.001
24. Cline M, Liao R, Parsons M, Paten B, Alquaddoomi F, Antoniou A, et al. BRCA Challenge: BRCA exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. *Plos Genet* [en línea]. 2018 Dec [citado 8 Sep 2021]; 14 (12):1-17. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007752>

25. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast cancer: Conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies. *Breast Cancer Auckl* [en línea]. 2015 Sep [citado 8 Sep 2021]; 9(2):17–34. doi: <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S29420>
26. mayoclinic.org, Tipos de cáncer de mama [En línea]. Estados Unidos: MFMER 1998-2022 [citado 27 may 2022] disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/breast-cancer/in-depth/breast-cancer/art-20045654>
27. Álvarez C, Vich P, Brusint B, Cuadrado C, Díaz N, Robles L. Actualización del cáncer de mama en atención primaria (III/V). *SEMERGEN* [en línea]. 2014 [citado 27 Mayo 2022]; 40(8): 460–472. doi: 10.1016/j.semerg.2014.04.006
28. Marant C, Charvat H, Houot MT, Vignat J, Straif K, Paul A, et al. Estimated number of cancers attributable to occupational exposures in France in 2017: an update using a new method for improved estimates. *J Expo Sci Environ Epidemiol* [en línea] 2021 Jun [citado 27 Mayo 2022]; 1-7. doi:10.1038/s41370-021-00353-1
29. World health organization, Breast cancer [en línea]. *Who.int*. 2012 [actualizado 26 Mar 2021; citado 30 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
30. Cristerna G, Guerrero A. Cáncer de mama En: Rodríguez m. Guerrero A. Leyva L. *Medicina General Diagnósticos en Oncología*. Barcelona, España: Elsevier; 2014. p.253-268
31. Miranda H. Cáncer de mama En: Medina E. Martínez R. *Fundamentos de oncología*. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2010. p. 232-236
32. Comander A, Cigler T. Ryan P. Breast oncology: clinical presentation and genetics. En: Chabner B, Lynch TJ, Longo DL. *Harrison's manual of oncology*. 2da Ed. Nueva York, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Medical; 2014.
33. Aguilar M, González E, García P, Álvarez J, Padilla C. Obesidad y niveles séricos de estrógenos: importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama. *Nutri Hospi* [en línea].

- 2012 [citado 30 Mayo 2022] 27(4):1156-1159. Doi: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.4.5854>
34. Uribe J, Martínez C, Anzola M, Febres R, Rodríguez J, Márquez M, et al. Estrategia en el tratamiento neoadyuvante de tumores luminales b con inhibidores de aromataasa mediante evaluación del ki67. *Rev Venez Oncol* [en línea]. 2014 Mar [citado 11 Sep 2021]; 26(2):70-84 Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375633969003.pdf>
35. Tong C, Wu M, Cho W, To K. Recent advances in the treatment of breast cancer. *Front Oncol* [en línea]. 2018 Jun [citado 11 Sep 2021];8 (1). doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00227>
36. Cantú D, Villegas C, Arce C, Villavicencio V, Aguilar L, Tabarez A, Lara F, Bargallo E. Carcinomas invasivos de la mama. En: Granados M, Arrieta O, Cantú D. *Oncología y Cirugía bases y principios*. 1ed. México: Editorial El Manual Moderno, 2013.p 467-490
37. Grichener, Matías. Hormonoterapia en el cáncer de mama. *Rev Arg Mast*, [en línea] 2011 [citado 2 Jun 2022]; 30 (106): 53–97. Disponible en: www.revistasamas.org.ar/revistas/2011_v30_n106/monografia_m06.pdf.
38. Martín M, Arroyo M, Villalobos M, Álvarez M. Cáncer de mama. *Medic* [en línea]. 2013 [citado 2 Jun 2022]; 11(27): 1629–1640. doi:10.1016/S0304-5412(13)70517-1
39. Roa I, Del Sol M. Morfología de la glándula pineal: revisión de la literatura. *Int J Morphol* [en línea] 2014 [citado 17 sep 2021]; 32 (2): 515–521. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022014000200023>
40. Guadarrama P, Ramírez R, Madrid A, Castillo C, Carrasco D, Aguilar R. Controladores del tiempo y el envejecimiento: núcleo supraquiasmático y glándula pineal. *Int J Morphol* [en línea]. 2014 [citado 17 Sep 2021];32(2): 409–14. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022014000200004>
41. Arguelles R, Bonmati M. Melatonina, La hormona de la noche. *Rev Eubac*. [en línea] 2015 [citado 18 Sep 2021] 33: 16-21 Disponible en: https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/45910/1/cronobiologia_melatonina.pdf

42. Sánchez I. Efecto de la luz nocturna sobre la gestación y el sistema reproductor de la descendencia. [Tesis Master Biología y tecnología de la reproducción en línea] Oviedo, España: Universidad de Oviedo, Facultad de Biología: 2014. [citado 18 Sep 2021]. Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/27709/Isabel%20M%C2%AA.pdf?sequence=6>
43. Poza J, Pujol M, Ortega J, Romero O, Melatonina en los trastornos de sueño. *Neuro* [en línea]. 2018 Ago [citado 18 Sep 2021]; 37(7): 575-585 doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002>
44. Díaz A. Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño, *Arch Neurocién* [en línea]. 2013 [citado 19 sep 2021]; 18 (1):.42-50; Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2013/ane131h.pdf>
45. Villela D, Atherino V, Lima L, Moutinho A, Do Amaral F, Peres R, et al. Modulation of pineal melatonin synthesis by glutamate involves paracrine interactions between pinealocytes and astrocytes through nf-kb activation. *Biomed Res Int.* [en línea]. 2013 Ago [citado 20 Sep 2021]; 2013: 1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/618432>
46. Romera J, Cortés A, Sánchez P, Álvarez J, Gago F. Bases moleculares de la selectividad de ligandos por receptores de melatonina. *Dianas* [en línea]. 2013 Sep [citado 20 Sep 2021]; 2(2):1-8 Disponible en: https://ebuah.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/19004/bases_romera_2013_DIANA_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y
47. Alejandro J, Guarneros D, Barrera A, Laurel I. Actualidades en las aplicaciones clínicas de la melatonina en trastornos del sueño. *Rev mex neurocién* [en línea]. 2013 [citado 21 Sep 2021]; 14 (1);39-43 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2013/rmn131h.pdf>
48. Liu J, Clough S, Hutchinson A, Adamah E, Popovska M, Dubocovich M. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* [en línea].

- 2016 [citado 21 Sep 2021];56(1): 361–383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742.
49. Hill S, Belancio V, Dauchy R, Xiang S, Brimer S, Mao L, et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* [en línea]. 2015 Jun [citado 23 Sep 2021]; 22 (3): p.183-204. Doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0030>
50. Ubaldo L, Rosas L, Peralta C, Ángeles M, Hernández J, Rivera J. Melatonina como coadyuvante en anestesia. *Anest en mex.* [en línea]. 2021 Sep [citado el 25 Sep 2021]; 33(3):161-168 Disponible en: https://fmcaac.mx/revistaanestesia/revista3/Articulo5_compressed.pdf
51. Acuña D, Escames G, Venegas C, Díaz M, Lima E, López L, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* [en línea]. 2014 Jan [citada 3 Jun 2022]; 71(16): 2997–3025. doi:10.1007/s00018-014-1579-2
52. Carrillo A, Lardone P, AlvarezN, Rodríguez A, Guerrero J. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2013 Apr [citado 27 Sep 2021]; 14(4): p.8638–83. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms14048638>
53. Hardeland R, Cardinali D, Srinivasan V, Spence D, Brown G, Pandi S. Melatonin a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* [en línea]. 2011 [citado 27 Sep 2021]; 93(3): 350–384. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004.
54. Lardone, P, Álvarez N, Rodríguez A., Guerrero J., Carrillo A. Multiple facets of melatonin in immunity: clinical applications. En: Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt S. (eds) *Melatonin and melatonergic drugs in clinical practice* [en línea]. Springer, New Delhi; 2014 [citado 3 Jun 2022]; 117-141. doi: https://doi.org/10.1007/978-81-322-0825-9_8
55. Lin G, Huang S, Chen S, Wang C, Chang D, Sytwu H. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* [en línea]. 2013 May [citado 23 Sep 2021]; 14(6): 11742–66. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms140611742>

56. Sánchez A, Calpena A, Clares B. Evaluating the oxidative stress in inflammation: Role of melatonin. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2015 Jul [citado 24 Sep 2021];16(8): 16981–17004. doi: 10.3390/ijms160816981.
57. Vielma J, Bonilla E, Chacín L, Mora M, Medina S, Bravo Y. Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: A review. *Acta Trop* [en línea]. 2014 [citado 24 Sep 2021]; 137: 31–8. Doi: 10.1016/j.actatropica.2014.04.021.
58. Uribe L, Marquez P, Viola M Estrés Oxidativo, daño al ADN y cáncer. *Rev Cienc Biomed* [en línea]. 2015 [citado 8 Jun 2022]; 6(1): p.107–117. Disponible en: <https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbiomedicas/article/view/2989/2522>
59. Rosales S, Acuña D, Coto A, Boga J, Manchester L, Fuentes L, et al. Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin: Alzheimer's disease and melatonin. *J Pineal Res.* [en línea]. 2012 [citado 25 Sep 2021]; 52(2): 167–202. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00937. x.
60. Atilgan D, Parlaktas B, Uluocak N, Erdemir F, Kilic S, Erkorkmaz U, et al. Weight loss and melatonin reduce obesity-induced oxidative damage in rat testis. *Adv Urol.* [en línea]. 2013 [citado 25 Sep 2021]; 2013: 1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/836121>
61. Pandi S, BaHammam A, Brown G, Spence D, Bharti V, Kaur C, et al. Melatonin antioxidative defence: therapeutical implications for ageing and neurodegenerative processes. *Neurotox Res.* [en línea]. 2013 [citado 26 Sep 2021]; 23(3): 267–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s12640-012-9337-4>
62. Acuna D, Lopez L, Escames G, Lopez A, Garcia J, Reiter R. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr Top Med Chem* [en línea]. 2011 [citado 26 Sep 2021];11(2): 221–240. doi: 10.2174/156802611794863517.
63. Kurhaluk N, Tkachenko H. Effects of melatonin and metformin in preventing lysosome-induced autophagy and oxidative stress in rat models of carcinogenesis and the impact of high-fat diet. *Scient Rep* [en línea]. 2022 Mar [citado 8 Jun 2022]; 12(1): 4998. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-08778-w#Sec17>

64. Cipolla J, Gaspar F. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Revi* [en línea]. 2018 Sep [citado 8 Jun 2022]; 39 (6): 990–1028. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/39/6/990/5094958?login=false#124703037>
65. Galano, A, Russel J. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: from individual actions to collective protection. *J Pineal Res* [en línea]. 2018 [citado 8 Jun 2022]; 65(1):1-33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12514>
66. Hardeland R. Melatonin's antioxidant properties: molecular mechanisms. En: Srinivasan V, Brzezinski, Oter S, Shillcutt S. melatonin and melatonergic drugs in clinical practice. [en línea]. Springer, Nueva Delhi; 2013 [citado 8 jun 2022] p.17-26 doi: https://doi.org/10.1007/978-81-322-0825-9_2
67. Rossi, S. Interacciones neuro-inmuno-endócrinas en el testículo: rol de la melatonina. [Tesis doctoral Química Bióloga en línea]. Argentina: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. 2014 [citado 28 Sep 2021]. Disponible en: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n5477_Rossi.pdf
68. Velázquez P M, Gutiérrez J, Prieto B. Fertilidad masculina modulada por melatonina. *Rev fac med unam* [en línea]. 2011 [citado 28 Sep 2021]; 54 (4): 24-33. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2011/un114d.pdf>
69. Mediavilla M, Sanchez E, Tan D, Manchester L, Reiter R. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem* [en línea]. 2010 [citado 29 Sep 2021]; 17(36): 4462–4481. Doi:10.2174/092986710794183015.
70. Urovirtual.net. Melatonina y cáncer [en línea] Barcelona: instituto virtual de urología; 2017 [citado 29 Sep 2021]. Disponible en: https://www.urovirtual.net/consejos_y_recomendaciones/cancer_consejos_y_recomendaciones/melatonina_y_cancer
71. Cutando A, López A, Arias S, De Vicente J, Gómez R. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Research* [en línea]. 2012 Jul [citado 30 Sep 2021]; 32 (7): 2747-2753. Disponible en: <https://ar.iiarjournals.org/content/32/7/2747>

72. Farhood B, Goradel N, Mortezaee K, Khanlarkhani N, Najafi M, Sahebkar A. Melatonin and cancer: From the promotion of genomic stability to use in cancer treatment. *J Cell Physiol* [en línea]. 2019 [citado 30 Sep 2021];234(5): 5613–27. doi: 10.1002/jcp.27391
73. Díez T. Melatonin, chemotherapy, and altered gene expression in cancer [Trabajo de fin de grado Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2017 [citado el 16 Jun de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/11625/Diez%20Alonso%20Teresa.pdf?sequence=4>
74. Valdor A. Perspectivas terapéuticas de la melatonina en el tratamiento del cáncer de mama [Trabajo de fin de grado Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2017 [citado 10 Jun de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/11728/Valdor%20Cerro%20Andrea.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
75. Esparza M. Determinación de marcadores tumorales por inmunohistoquímica en muestras histopatológicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo 2014-2017 en el Hospital San Francisco de Quito [Trabajo de titulación en Licenciatura en laboratorio Clínico e Histotecnológico en línea]. Ecuador: Universidad Central del Ecuador, Facultad de Medicina; 2019 [citado 10 Jun 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/19627>
76. Gutiérrez A. Influencia de la melatonina en el desarrollo de la mama, tanto normal como tumoral [Trabajo de fin de grado Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2018 [citado 10 Jun 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/14359/Gutierrez%20Gonzalez%20Angela.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
77. Pastore M, Villalón R, Lopez G, Iruretagoyena J, Magness R. Regulación del flujo sanguíneo uterino: i. funciones de estrógeno y receptores estrogénicos α/β en el endotelio vascular uterino durante el embarazo. *Rev Chil Obst Ginecol* [en línea]. 2014 [citado 10

- Jun 2022]; 79 (2): 129–139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477512/>
78. Murphy L, Seekallu S, Watson P. Clinical Significance of Estrogen Receptor Phosphorylation. *Endoc Relat Canc* [en línea]. 2011 [citado 10 Jun 2022]; 18(1): 1–14. doi: 10.1677/ERC-10-0070
79. Bolívar E, Betancourt L, Godoy A, Martínez P, Romero G, Bergamo L, et al. Distribución fenotípica del carcinoma de mama en Venezuela. *Rev senol patol mamar* [en Línea]. 2013 [citado 12 Jun 2022]; 26(4):129–33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214158213000820>
80. Hill S, Blask D, Xiang S, Yuan L, Mao L, Dauchy R, et al. Melatonin and associated signaling pathways that control normal breast epithelium and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neop.* [en línea] 2011 [citado 12 Jun 2022]; 16 (3): 235–245. doi 10.1007/s10911-011-9222-4
81. Amin N, Shafabakhsh R, Reiter R, Asemi Z. Melatonin is an appropriate candidate for breast cancer treatment: based on known molecular mechanisms. *J Cell Biochem* [en línea]. 2019 [citado 14 Jun 2022]; 120 (8). doi: 10.1002/jcb.28832
82. Proietti S, Cucina A, Reiter R, Bizzarri M. Molecular mechanisms of melatonin's inhibitory actions on breast cancers. *Cell Mol Life Sci.* [en línea]. 2019 [citado 14 Jun 2022]; 70(12): 2139–2157. doi:10.1007/s00018-012-1161-8
83. Chabbert N, Thomin A, Ouzouniam S, Darai E. et al. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. *EMC Gineco Obst* [en línea]. 2016 [citado 14 Jun 2022]; 52 (3): 1–10. doi: [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(16\)79119-3](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(16)79119-3)
84. Berasategui A. Acciones Antiestrogénicas de la melatonina en el cáncer de mama [Trabajo de fin de grado Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2020 [citado 14 Jun 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/19378/BERASATEGUI%20CRIDA%20ANA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

85. Samanta S. Melatonin: an endogenous miraculous indolamine, fights against cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* [en línea]. 2020 [citado 15 Jun 2022]; 46 (8): 1893-1922 doi:10.1007/s00432-020-03292-w
86. Sanchez E, Mediavilla M, Cos S. Melatonin and melatonergic drugs for therapeutic use in breast cancer. En: Srinivasan V, Brzezinski, Oter S, Shillcutt S. *Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice* [en línea]. Springer, Nueva Delhi; 2013 [citado 15 jun 2022] 171-181. doi 10.1007/978-81-322-0825-9_11
87. Sanchez E, Mediavilla M, Alonso C, Reiter R. Melatonin Uses in Oncology: Breast Cancer Prevention and Reduction of the Side Effects of Chemotherapy and Radiation. *Expert Opin Investig Drugs*. [en línea]. 2012 [citado 15 jun 2022]; 2 1(6):819-831. doi:10.1517/13543784.2012.681045
88. Menéndez J, Martínez C. Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers. *Int j endocrinol* [en línea]. 2018 Oct [citado 15 jun 2022] 2018: Doi:10.1155/2018/3271948
89. Hasan M, Marzouk MA, Adhikari S, Wright TD, Miller BP, Matossian MD, et al. Pharmacological, mechanistic, and pharmacokinetic assessment of novel melatonin-tamoxifen drug conjugates as breast cancer drugs. *Mol Pharmacol* [en línea]. 2019 [citado 15 jun 2022]; 96(2):272–96. doi.org/10.1124/mol.119.116202
90. Dauchy R, Xiang S, Mao L, Brimer S, Un Reyezueto M, Yuan L, et al. Circadian and melatonin disruption by exposure to light at night drives intrinsic resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Cancer Res* [en línea]. 2014 [citado 16 Jun 2022]; 74(15): 4099–4110. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3156
91. Cos s, Álvarez V, González A, Alonso C, Martínez C. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cell in breast cancer. *Onco let*. [en línea]. 2014 [citado 16 Jun 2022]; 8 (2) 487–492. doi: 10.3892/ol.2014.2203
92. Martínez C, González A, Mediavilla M, Álvarez V, Alonso C, Sanchez E, et al. Melatonin inhibits aromatase promoter expression by regulating cyclooxygenases expression and

- activity in breast cancer cells. *BJC* [en línea]. 2009 [citado 16 Jun 2022]; 101(9):1613-1619. doi:10.1038/sj.bjc.6605336
93. Alvarez V, González A, Martínez C, Alonso C, Cos S. Melatonin modulates aromatase activity and expression in endothelial cells. *Onco Repo* [en línea]. 2013 [citado 16 Jun 2022]; 29(5):2058-2064. doi:10.3892/or.2013.2314
94. Maldonado H, Pluma M, Grajales R, Guadarrama J, Valero V, Silva A, et al. Genes de proliferación y apoptosis como factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama: hacia una medicina personalizada. *GAMO* [en línea]. 2011 [citado 18 Jun 2022]; 10 (4): 210–221. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X166592011127839X>
95. Izaguirre L. Melatonina y cáncer de mama [Trabajo de fin de grado Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2017 [citado el 18 jun 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/11663/Izaguirre%20Lasa%20Leyre.pdf?sequence=4#:~:text=La%20conclusi%C3%B3n%20general%20es%20que,tumores%20qu%C3%ADmicamente%20inducidos%20en%20roedores>
96. Mortezaee K, Najafi M, Farhood B, Ahmadi A, Potes Y, Shabeeb D, et al. Modulation of apoptosis by melatonin for improving cancer treatment efficiency: an updated review. *Life Sci* [en línea]. 2019 [citado 21 Jun 2022]; 228:228-241. doi: 10.1016/j.lfs.2019.05.009
97. González González A, González A, Rueda N, Alonso C, Menéndez J, Martínez C, et al. Usefulness of melatonin as complementary to chemotherapeutic agents at different stages of the angiogenic process. *Sci Reports* [en línea]. 2020 [citado 21 Jun 2022]; 10(1): 1-20. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61622-x>
98. Menendez J. Melatonina como modulador de los cambios moleculares inducidos por la radioterapia y quimioterapia en el cáncer de mama [Tesis doctoral de Doctorado de Biología Molecular y Biomedicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2020 [citado 21 Jun 2022]. Disponible en:

<https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=bplwZO%2FCzk4%3D>

99. González A, Cos S, González Cabeza A. Efectos sensibilizadores de la melatonina a la quimioterapia y radioterapia en el cáncer de mama: acciones antiangiogénicas y adipogénicas. [Tesis doctoral de Doctorado de Biología Molecular y Biomedicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2019 [citado 21 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=mW3xl92E4Qo%3D>
100. Valle E. Efecto radioprotector del licopeno, cúrcuma, hidroxitirosol y melatonina sobre glándula parótida de ratas. [Tesis doctoral en línea]. España: Universidad de Murcia, Facultad de Medicina; 2016 [citado el 22 de Jun de 2022]. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/51020>
101. Li M, Hao B, Zhang M, Reiter R, Lin S, Zheng T, et al. Melatonin enhances radiofrequency-induced NK antitumor immunity, causing cancer metabolism reprogramming and inhibition of multiple pulmonary tumor development. *Sig Transduct Target Ther* [en línea]. 2021 [citado 22 Jun 2022]; 6(1): 330. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00745-7>
102. Otero A. Efecto protector de la melatonina en el cáncer de mama ¿se puede considerar la luz nocturna un factor de riesgo? [trabajo de fin de grado en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Enfermería; 2019 [citado 22 Jun 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/16505/OteroSampedroAlba.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

ANEXOS

Tabla 1. Descriptores de búsqueda

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"Cáncer de mama"; "Clasificación del cáncer de mama" "Clasificación Molecular del cáncer de mama"; "Tratamiento del cáncer de mama" "Melatonina"; "funciones de la melatonina"; "melatonina en cáncer de mama"; "melatonina en cáncer"	"Breast cancer"; "Classification of breast cancer"; "Molecular classification of breast cancer"; "Luminal A and Luminal B"; "Risk factor for breast cancer"; "role of melatonin in cancer "; "antitumor action of melatonin" "melatonin"	Cáncer de mama, melatonina, receptores de estrógenos, melatonina, SERM, SEEM	"glándula pineal" "tumores hormono dependiente" "estrógenos" "terapia hormonal" "indolaminas"	AND
				"Breast cancer" AND "melatonin"; "melatonin" AND "cancer"; "melatonin" AND "estrogen"
				NOT
				"Breast cancer" NOT "negative receptor"
				OR
"melatonin" OR "indolamina"				

Fuente: realizada por estudiante de la presente investigación

Tabla 2. Matriz consolidativa de los artículos según tipo de estudio

Artículos de revisión		
tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Revistas medicas	<p>MeSH</p> <p>(((Estrogen Receptors) AND ("Breast cancer"[Majr] AND ("Bresast cancer classification"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Etiology and pathogenesis of breast cancer"[Mesh])) AND ("Pineal gland"[Mesh] OR "Melatonin and cancer "[Mesh] OR "functions of melatonin "[Mesh] OR)) AND ("Melatonin and strogens"[Majr] OR "Melatonin and tamoxifen/Interaction"[Majr] OR "Melatonin and hormone therapy"[Majr] OR "melatonin radiotherapy"[Majr] OR " Melatonin in conjunction with chemotherapy "[Majr] OR " Selective estrogen modulators "[Majr] OR " Selective modulators of estrogenic enzymes "[Majr])</p> <p>DeCS</p> <p>Español</p> <p>Cáncer de mama, Cáncer de mama receptores estrogénicos, Carcinogénesis, Acciones de la melatonina, Melatonina, Ciclo circadiano, Hormonas pineales, Receptores de melatonina, MT1, Mt2, Melatonina apoptosis, Melatonina ciclo celular, Neoplasias de la glandula mamaria,</p> <p>Ingles</p> <p>Breast Cancer, Luminal A And B, Breast Cancinomas, Treatment, Melatonin, Actions Of Melatonin, Pineal Gland Hormones, Melatonin Estrogen Blocker, Melatonin Estrogen Breast Cancer, Melatonin Estrogen Receptor, High Dose Melatonin Estrogen, SERM, SEEM.</p>	25

Libros	<p style="text-align: center;">MeSH</p> <p>(((treatment) AND ("Breast cancer"[Majr] OR "Breast cancer risk factors "[Majr])) AND ("Bresast cancer classification"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Etiology and pathogenesis of breast cancer"[Mesh])) AND ("Pineal gland"[Mesh] OR "Melatonin and cancer "[Mesh] OR "Functions of melatonin "[Mesh] OR))</p> <p style="text-align: center;">DeCS</p> <p>Breast Cancer, Luminal A And B, Breast Carcinomas, Treatment, Melatonin, Actions Of Melatonin, Pineal Gland Hormones, Melatonin Strogen Blocker.</p>	11
Artículos científicos	<p style="text-align: center;">MeSH</p> <p>(((Estrogen Receptors) AND ("Breast cancer"[Majr] OR "functions of melatonin "[Mesh] OR)) AND ("Melatonin and strogens"[Majr] OR "Melatonin and hormone therapy"[Majr] OR "melatonin radiotherapy"[Majr] OR " Melatonin in conjunction with chemotherapy "[Majr] OR " selective estrogen modulators "[Majr] OR " selective modulators of estrogenic enzymes "[Majr])</p> <p style="text-align: center;">DeCS</p> <p>breast cancer, Luminal A and B, Breast carcinomas, treatment, melatonin, actions of melatonin, pineal gland hormones, melatonin estrogen blocker, melatonin estrogen breast cancer, melatonin estrogen receptor, high dose melatonin estrogen, SERM, SEEM.</p>	46
Literatura Gris	<p style="text-align: center;">MeSH</p>	20

	<p>(((treatment) AND ("Breast cancer"[Majr] OR "breast cancer risk factors "[Majr])) AND ("Bresast cancer classification"[Mesh] OR "Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Etiology and pathogenesis of breast cancer"[Mesh])) AND ("Pineal gland"[Mesh] OR "Melatonin and cancer "[Mesh] OR "Functions of melatonin "[Mesh] OR))</p> <p style="text-align: center;">DeCS</p> <p>Breast Cancer, Luminal A And B, , Breast Cancinomas, Treatment, Melatonin, Actions Of Melatonin, Pineal Gland Hormones, Melatonin Estrogen Blocker, Melatonin Estrogen Breast Cancer.</p>	
Total de artículos revisados		102

Fuente: realizada por estudiante de la presente investigación