

# 2

## El rol de la melatonina en los trastornos depresivos

Rubén Carvajal

### RESUMEN

---

La melatonina es una hormona que se produce principalmente durante la noche en la glándula pineal, desde donde es liberada de manera rítmica al torrente sanguíneo. Su presencia le informa a los tejidos del cuerpo que es de noche, y su ausencia, que es de día, en concordancia con los ciclos geofísicos. Los niveles fisiológicos de melatonina ejercen influencia en la calidad del sueño y en la ritmicidad de los ciclos biológicos. Cuando se presentan síntomas tales como una pobre calidad del sueño o un desfase circadiano, estos pueden estar asociados a ciertos estados depresivos. Durante los trastornos depresivos, los niveles de melatonina pueden encontrarse por debajo de lo normal y los ritmos circadianos pueden encontrarse alterados. Se revisan los mecanismos cronobiológicos relacionados con los ritmos circadianos, la melatonina y el fotoperíodo, y su rol en ciertos trastornos depresivos. También se revisan algunas terapias antidepresivas basadas en la ingesta de melatonina.

**PALABRAS CLAVE:** *melatonina, glándula pineal, ritmos circadianos, depresión.*

### ABSTRACT

---

Melatonin is a hormone produced at night mainly by the pineal gland, from where it is rhythmically released into the bloodstream. Its presence informs the body tissues that it is night, and its absence, that it is day, in accordance with the geophysical cycles. The physiological levels of melatonin may influence the sleep quality and the rhythmicity of biological cycles. When symptoms such as poor sleep quality or a circadian phase shift are present, they may be associated with depression. During depressive disorders, melatonin levels can be below normal and circadian rhythms may be altered. Chronobiological mechanisms related to circadian rhythms, melatonin and photoperiod, and their role in certain depressive disorders are reviewed. Some antidepressant therapies based on the intake of melatonin are also reviewed.

**KEY WORDS:** *melatonin, pineal gland, circadian phase, depression.*

## INTRODUCCIÓN

En 1979, tres grupos de investigación, de manera independiente, informaron de la existencia de bajos niveles de melatonina nocturna en pacientes depresivos (Mendlewicz, *et al.*, 1979; Wetterberg, *et al.*, 1979; Wirz-Justice y Arendt, 1979). Ese mismo año, Lewy, *et al.* (1979) informaron de un paciente con trastorno bipolar en el cual los niveles de melatonina se encontraban elevados durante la fase maníaca y descendían durante la fase depresiva. Cuando Wirz-Justice y Arendt (1979) compararon los niveles de melatonina de pacientes bipolares con pacientes unipolares depresivos, encontraron que los niveles de melatonina nocturna eran más altos en los pacientes bipolares durante la fase maníaca, más bajos durante la fase depresiva, y más bajos aún en pacientes unipolares depresivos.

El interés de Wetterberg, *et al.* (1979) en evaluar los niveles de melatonina en pacientes depresivos se originó con la observación de que, durante la depresión, uno de sus pacientes presentó niveles sanguíneos de melatonina nocturna más bajos de lo normal, niveles de cortisol superiores a lo normal y un pico de secreción anticipado de la melatonina nocturna, que aparecía más pronto de lo esperado (a medianoche) comparado con la etapa de recuperación en la que el pico se observó a las 4 A.M.

Wetterberg (1979) consideró obvio utilizar a la melatonina como marcador biológico para la depresión dado que: a) la melatonina depende, tanto de la secreción de noradrenalina (Axelrod, *et al.*, 1969) como de la serotonina (Shein, *et al.*, 1967; Boutin, *et al.*, 2005) (Fig. 1); b) la melatonina interactúa con el eje HHA (Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales) del cual se sabe que se altera durante la depresión, con una elevación del nivel de cortisol

nocturno; c) la melatonina permite conocer la fase y la amplitud del ciclo biológico, dado que las variaciones en la concentración de melatonina por encima de un período de 24 horas permite evaluar posibles fallos en el ritmo biológico durante ciertos tipos de depresión.

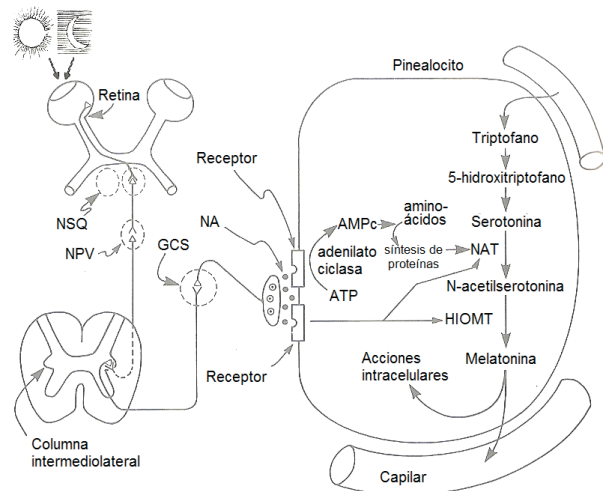


Figura 1. Vía de señalización retina-pinealocito. Durante la noche, la ausencia de luz despolariza las células ganglionares de la retina, y el potencial viaja -vía tracto retino-hipotalámico- a los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), que dejan de inhibir la acción estimuladora del núcleo paraventricular (NPV) sobre la columna intermediolateral (IML) de la médula y el ganglio cervical superior (GCS). Al hacerlo, las neuronas postganglionares del GCS liberan noradrenalina sobre los pinealocitos, las células constituyentes de la glándula pineal, y se da inicio a una cascada de señalización que activa las enzimas que producen melatonina (Modificado de Reiter, 1990).

Charles Nemeroff ayudó de un modo significativo a entender la importancia de las funciones endocrinas en los trastornos del estado de ánimo al desarrollar el test de supresión de la dexametasona (Evans y Nemeroff, 1984). En una situación normal, la producción de cortisol tiene un patrón característico: se eleva alrededor de las 5 ó 6 de la mañana para ayudarnos a enfrentar el día, tienen un máximo al mediodía y luego se reduce gradualmente. Por esto, actuamos de forma más lenta al atardecer y nos viene el sueño alrededor de las 10 u 11 de la noche. Cuando hay exceso de

cortisol, el hipotálamo lo detecta y envía señales vía hipófisis para que las glándulas suprarrenales detengan su producción y se llegue a los niveles normales. En los estudios con dexametasona, en los cuales se les administra a los sujetos una sustancia sintética similar al cortisol para estimular al hipotálamo a reducir los niveles de secreción de las glándulas suprarrenales, muchos de los pacientes con depresión continuaban produciendo altos niveles de cortisol durante todo el día. Este patrón de hipercortisolemia explica probablemente por qué muchos pacientes con depresión tienen problemas en el ciclo del sueño, especialmente insomnio (Andreasen, 2003).

Halberg (1968) propuso una teoría para explicar los trastornos afectivos por la vía de la alteración del ritmo circadiano, en la que se produciría una fase de secreción anticipada de melatonina. Esto no ocurría en el caso de sujetos normales, aunque se encontrasen en aislamiento, sin señalización externa del ambiente, ya que lograban sincronizar su ritmo circadiano interno muy cerca de los ciclos geofísicos, con una duración de aproximadamente 24 horas, de allí el nombre de *circa diano*, cercano a un día.

La teoría de Halberg (1968) sostenía que en el caso del trastorno maniaco-depresivo se producía una anomalía en el ritmo circadiano producto de la desincronización entre el entorno interno (ciclo de sueño y vigilia) y el externo (ciclo de oscuridad/luz).

Esta teoría de avance de fase fue evaluada por Kripke *et al* (1983), quien propuso que la depresión podría ser el resultado de una desincronización interna de los osciladores circadianos (genes del reloj), al estar uno de los osciladores adelantado con respecto al otro. Tal desincronización entre los genes ubicados en las células del núcleo supraquiasmático daría como resultado la alteración en el ritmo de secreción de

melatonina. Kripke *et al* (1983) utilizaron terapia lumínica con luz brillante en el tratamiento de la depresión.

Cada neurona individual de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) es un reloj circadiano (Hastings, *et al.*, 2007). Sus osciladores consisten en una serie de ciclos autorregulatorios, transcripcionales y post-transcripcionales, que se encuentran interrelacionados mediante mecanismos de retroalimentación de dos grupos de genes, llamados *Period* (Per) y *Cryptochrome* (Cry). Cualquier mutación que altere la velocidad de transcripción de los genes Per y Cry, o la estabilidad de las proteínas Per y Cry afectará la velocidad del reloj (Hastings, *et al.*, 2007). Las lesiones en los NSQ producen alteraciones en los ritmos circadianos y trastornos del sueño. Por otra parte, cuando se ha injertado tejido perinatal de NSQ en roedores que han sufrido ablación del NSQ, se produce una recuperación del comportamiento circadiano (Weaver, 1998). Los ritmos circadianos de secreción normal de melatonina se muestran en la figura 2.

En la depresión unipolar, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, se presentan diversos trastornos como incremento en la latencia del sueño, interrupción del sueño, avances de fase de la hormona de crecimiento, incremento del cortisol plasmático nocturno y alteraciones en los ciclos de temperatura corporal (Boivin, 2000; Wirz-Justice, 2006; McClung, 2007).

El presente trabajo es una revisión breve sobre el rol de la melatonina en algunos los trastornos depresivos. Primeramente, se incluyen trabajos que están más enfocados en los aspectos fisiológicos y neurobiológicos de la melatonina, la glándula pineal y los ritmos circadianos, y en algunos de ellos se presenta la relación con determinados trastornos afectivos como la depresión mayor, el trastorno bipolar, el trastorno afectivo estacional y la melancolía; Luego

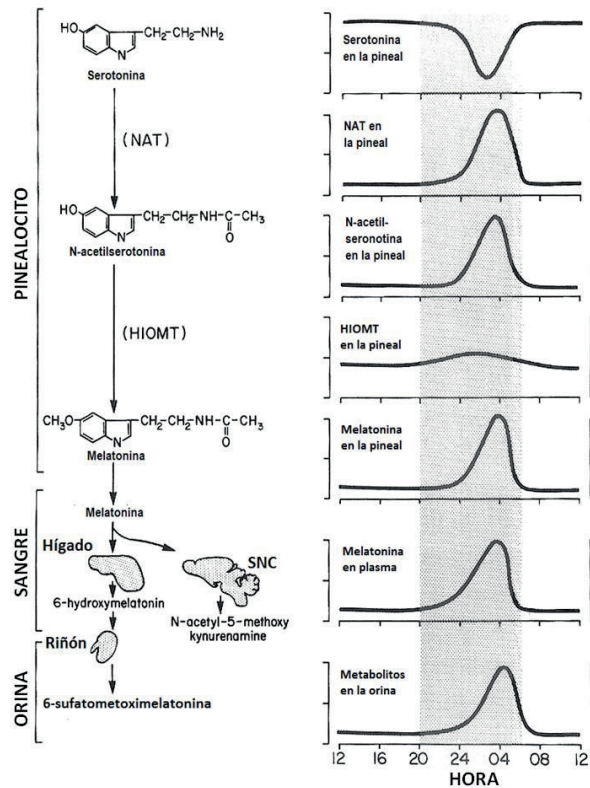


Figura 2. Secreción rítmica de melatonina y sus metabolitos en sangre y orina. La franja oscura representa las horas nocturnas. La melatonina es el principal efector del reloj circadiano que informa al resto del organismo si es el día o la noche. Dado que la melatonina ejerce su acción por vía sanguínea, se pueden medir sus fluctuaciones al cuantificar los niveles plasmáticos de esta hormona en periodos de 24 horas. (Modificado de Reiter, 1990).

se presentan referencias relacionadas con el rol de la melatonina en tales trastornos y, finalmente, se refieren algunos usos farmacológicos de la melatonina como antidepresivo.

## La melatonina

La melatonina se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, en vertebrados, invertebrados, plantas, protozoarios, hongos, algas, e incluso bacterias (Hardeland y Poeggeler, 2003). Su nombre químico es N-acetil-5-metoxitriptamina. Es una indolamina lipofílica con una estructura anfipática que le permite entrar a cualquier célula,

compartimiento o fluido corporal. Estas características químicas explican en parte la multiplicidad de células y tejidos a los que la melatonina tiene acceso en el organismo, lo que le permite interactuar con los receptores correspondientes. Fue aislada por primera vez por Lerner, *et al.* (1958).

Desde el punto de vista fisiológico, la melatonina es una hormona que posee una actividad pleiotrópica debido a que posee receptores en múltiples tipos celulares. Se ha descrito la participación de la melatonina en una amplia variedad de procesos fisiológicos, tales como: el control del período sueño/vigilia (Appelbaum, *et al.*, 2009), la inducción del sueño (Sletten, *et al.*, 2010), la regulación de la presión sanguínea (Reiter, *et al.*, 2009), la regulación del envejecimiento (Srinivasan, *et al.*, 2005), la modulación de la función inmunológica (Vigoré, *et al.*, 2010), la modulación del dolor (Shavali, *et al.*, 2005), la regulación de la presión intraocular (Alcantara-Contreras, *et al.*, 2011), regulación del ritmo diario de temperatura corporal (De Pedro, *et al.*, 2008), la regulación del descenso nocturno de la temperatura corporal (Ishibashi, *et al.*, 2010). También se ha descrito su rol en: la regulación del gasto energético y la masa corporal (De Pedro, *et al.*, 2008), la regulación del crecimiento (Falcón, *et al.*, 2003), la regulación de la maduración sexual (Chatoraj, *et al.*, 2005), la modulación de las funciones neuroendocrinas, al actuar directamente sobre la hipófisis y el hipotálamo (Gaildrat y Falcón, 2000; Falcón, *et al.*, 2007; Guerrero, *et al.*, 2008).

Desde el punto de vista terapéutico-farmacológico, se han descrito sus propiedades preventivas del envejecimiento de la piel (Kleszczynski y Fischer, 2012), en el tratamiento del síndrome del colon irritable (Tien Ho Siah, *et al.*, 2014), en el tratamiento

del Alzheimer (Li Lin, *et al.*, 2013), como anestésico (Marseglia, *et al.*, 2015), como antiinflamatorio (Radogna, *et al.*, 2010), como anticancerígeno (Mediavilla, *et al.*, 2010; Di Bella, *et al.*, 2013), como antioxidante (Bonnefont-Rousselot, *et al.*, 2010), que puede proteger contra la aterosclerosis al reducir la presión sanguínea y regular el sueño y los ritmos biológicos (Scheer, *et al.*, 2004). como sedante (Naguib, *et al.*, 1999; Acil, *et al.*, 2004), como ansiolítico (Marseglia, *et al.*, 2015), como analgésico (Caumo, *et al.*, 2007; Srinivasan, *et al.*, 2010; Marseglia, *et al.*, 2015). También se han descrito los efectos de la melatonina como antidepresivo (Kopp, *et al.*, 1999; Bellipanni, *et al.*, 2005; Garzon, *et al.*, 2009; Rahman, *et al.*, 2010; Serfaty, *et al.*, 2010; Spadoni, *et al.*, 2010; Hickie y Rogers, 2011; Hansen, *et al.*, 2012) y para mejorar las funciones cognitivas (Furio, *et al.*, 2007), aunque otros autores no han logrado verificar estos efectos (Jansen, *et al.*, 2006; Hansen, *et al.*, 2014).

La función de la melatonina como hormona sincronizadora, además de regular los ritmos circadianos, es la de transmitir la información fotoperiódica diaria y estacional (anual) fuera del encéfalo. Es la molécula que “da la hora” al resto del organismo. El mecanismo por el que actúa es el siguiente: durante la noche, la ausencia de luz despolariza las células ganglionares de la retina, y el potencial de acción viaja -vía tracto retino-hipotalámico- a los núcleos supraquiasmáticos, sede del oscilador circadiano. Las eferencias nerviosas provenientes de los núcleos supraquiasmáticos hacen relevo en los núcleos paraventriculares y la formación reticular, para establecer sinapsis con las células de la columna intermediolateral de la médula espinal, desde donde las neuronas simpáticas preganglionares inervan el ganglio superior cervical.

En ausencia de luz, las neuronas de los núcleos supraquiasmáticos dejan de inhibir la acción estimuladora del núcleo paraventricular sobre la columna intermediolateral de la médula y el ganglio cervical superior, y así las neuronas postganglionares del ganglio cervical superior liberan noradrenalina sobre los pinealocitos de la glándula pineal, iniciando una cascada de señalización que activa una de las enzimas responsables de la síntesis de melatonina en el pinealocito, la arilalquilamina N-acetiltransferasa (Fig. 1). Durante el día, la luz produce una respuesta de los núcleos supraquiasmáticos mediante la cual estos envían una señal inhibitoria al núcleo paraventricular y por ende se detiene la liberación de noradrenalina sobre el pinealocito, lo que detiene la actividad de la arilalquilamina N-acetiltransferasa y la producción de melatonina (Simonneaux y Ribelayga, 2003; Richter, *et al.*, 2004; Maronde y Stehle, 2007).

La síntesis de la melatonina se inicia cuando el triptófano es hidroxilado por acción de la triptófano-hidroxilasa. Luego, una enzima decarboxilasa del citosol convierte el 5-hidroxitriptófano en serotonina; luego la serotonina es convertida en N-acetil-serotonina por la enzima arilalquilamina N-acetil transferasa. Finalmente, la N-acetilserotonina es convertida en melatonina por acción de la hidroxindol-O-metiltransferasa. El paso limitante en este proceso es la N-acetilación de la serotonina por la arilalquilamina N-acetil transferasa, por lo que la glándula pineal es el punto clave en el control de la síntesis de la melatonina por los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (Wurtman, *et al.*, 1968; Boutin, *et al.*, 2005).

Una vez sintetizada, la melatonina se libera al sistema vascular, accediendo a fluidos, tejidos y compartimientos celulares, en el cerebro, la saliva, orina, folículos preovulatorios, semen, líquido amnió-



tico y leche materna. Debido a que no se acumula, y a su rápida liberación en la sangre, los niveles plasmáticos de la hormona son considerados el principal índice de la síntesis por la pineal. La melatonina se metaboliza muy rápido, fundamentalmente en el hígado, eliminándose por la orina. Su principal metabolito es la 6-sufatometoximelatonina. La concentración de melatonina puede ser evaluada en plasma sanguíneo, en orina y en saliva (para revisión de los métodos analíticos, ver Alves de Almeida, *et al.*, 2011).

Si bien una de las funciones principales de la glándula pineal es la síntesis y secreción de la melatonina, ésta puede ser sintetizada en tejidos extrapineales no endocrinos, como la retina, los nervios periféricos, las células enterocromafíticas del tracto gastrointestinal, el sistema cutáneo, la glándula haridariana y el sistema inmune (Guerrero, *et al.*, 2007). Sin embargo, la contribución de la melatonina extrapineal o extrarretinal a las concentraciones plasmáticas de la hormona son muy bajas y, en el caso de la melatonina de origen gastrointestinal no tiene una profunda significación, o en todo caso episódica, desde el punto de vista de la cronobiología (Alves de Almeida, *et al.*, 2011).

Los sitios de unión de la melatonina varían de una especie a otra. Se han encontrado receptores en el sistema nervioso central, la hipófisis, la retina, el sistema gastrointestinal, cardiovascular, el sistema inmunológico, el hígado, el riñón, la próstata y las células sanguíneas (Guerrero, *et al.*, 2007). Se conocen tres subtipos de receptores de melatonina que pertenecen a la misma familia de receptores acoplados a proteína G: MT1 (conocido anteriormente como Melatonina1a), MT2 (conocido como Melatonina1b), y Melatonina1c. En mamíferos, sólo se encuentran los subtipos MT1 y MT2 (von Gall, *et al.*, 2002). El receptor de melatonina

tipo ML-2, ahora conocido como MT3, no pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G. Este receptor es en realidad una proteína citosólica, la quinona reductasa 2, que participa en la protección contra el estrés oxidativo y la detoxificación evitando reacciones de transferencia de electrones de las quinonas (Nosjean, *et al.*, 2000).

## La glándula pineal

La glándula pineal deriva del tubo neural y está localizada entre el mesencéfalo y el diencefalo. Neuroanatómicamente, es parte del epítalamo. En los seres humanos, hacia la séptima semana de vida ya forma un órgano compacto. Pesa unos 150 mg y rellena la depresión que existe entre los colículos superiores en el borde posterior del cuerpo caloso. Posee conexiones con el cerebro, sin embargo se encuentra “por fuera” de la barrera hematoencefálica. Es innervada principalmente por nervios simpáticos que provienen del ganglio cervical superior (Frazer y Hensler, 1999) y secreta melatonina de manera rítmica (Pickard y Tang, 2004).

Varios autores han presentado evidencias de la conexión entre las alteraciones en el funcionamiento de la glándula pineal y ciertos trastornos psiquiátricos. Por ejemplo: pacientes con esquizofrenia presentaron un volumen menor de la glándula pineal, comparada con la de otros pacientes con trastornos afectivos (Bersani, *et al.*, 2002; Findikli, *et al.*, 2015), calcificación u otro tipo de alteración de la glándula pineal en pacientes con esquizofrenia (Sandyk, 1992; Bersani *et al.*, 1999), una escasa producción de melatonina nocturna en pacientes con autismo (Tordjman, *et al.*, 2005), ausencia de receptores  $\beta$ -adrenérgicos en los pinealocitos en víctimas suicidas con depresión mayor (Little, *et al.*, 1997), disminución del nivel de

secreción de melatonina durante la pre-adolescencia (Waldhauser, *et al.*, 1984), incidencia de esclerosis múltiple en la disminución de la secreción de melatonina en la pre-adolescencia, lo que conlleva a una mayor incidencia de trastornos afectivos (Sandyk y Awerbuch, 1993a; Sandyk y Awerbuch, 1993b).

## Los ritmos circadianos

Todos los organismos mantienen un gran número de variables fisiológicas (ciclo de sueño/vigilia, actividad locomotora, regulación de la temperatura corporal, ingesta de agua y alimento y niveles de hormonas circulantes) bajo el control del reloj circadiano (Barnard y Nolan, 2008).

La alternancia de los períodos de luz y oscuridad durante el día (fotoperíodo) juega un papel muy importante en la sincronización de los ciclos circadianos con el ciclo geofísico de rotación de la tierra. Sin embargo, los ritmos circadianos suelen ser algo más que una simple respuesta al fotoperíodo, ya que las oscilaciones mantienen una duración aproximada de 24h incluso en ausencia de la señal externa. Esto sólo es posible debido a la existencia de mecanismos internos que generan el ritmo circadiano del organismo (Falcón, 1999), es decir, debido a que el ritmo es generado de manera endógena por un oscilador circadiano, también conocido como reloj circadiano (Cardinali, 2005).

Las células fotorreceptoras de los ojos (conos y bastones) no parecen estar involucradas en la percepción de la luz que inhibe la síntesis de melatonina (Freedman, *et al.*, 1999; Lucas, *et al.*, 1999). Esta tarea la realizan las células ganglionares que contienen el fotorpigmento melanopsina, que responden a las longitudes de onda azul (446-477 nm) y tradu-

cen esta información en un mensaje neural que inhibe la síntesis de melatonina (Drivenes, *et al.*, 2003; Claustrat, *et al.*, 2005; Matos-Cruz, *et al.*, 2011). Se ha identificado a la opsina OP480 como la molécula sensible a la luz azul en las células ganglionares (Foster y Bellingham, 2004).

La melatonina es el principal efector del reloj circadiano que informa al resto del organismo si es el día o la noche. Dado que la melatonina ejerce su acción por vía sanguínea, se pueden medir sus fluctuaciones al cuantificar los niveles plasmáticos de esta hormona en periodos de 24 horas. Cuando estas mediciones se realizan en condiciones constantes y en oscuridad continua, se puede determinar directamente la actividad del reloj circadiano, el cual, como ya se mencionó, es capaz de mantener el ciclo de activación/inhibición de la síntesis de esta hormona en estas condiciones.

Durante el día, la actividad sináptica de los núcleos supraquiasmáticos es alta y la liberación de noradrenalina es baja, mientras que durante la noche, su actividad se reduce y la síntesis de melatonina aumenta, estimulada por un aumento en la liberación de noradrenalina (Richter, *et al.*, 2004). Este período de 24h en la síntesis de melatonina es generada en los núcleos supraquiasmáticos, sede del "Reloj Circadiano", y se mantiene sincronizado con el período exterior luz/oscuridad gracias a la información aportada por la retina a los núcleos supraquiasmáticos vía tracto retino-hipotalámico (Fig. 3).

## El rol de la melatonina en los trastornos afectivos

Los trabajos pioneros en esta área evidenciaron que, durante la depresión, los niveles de melatonina se encontraban por debajo de lo normal (Wetterberg, *et al.*,

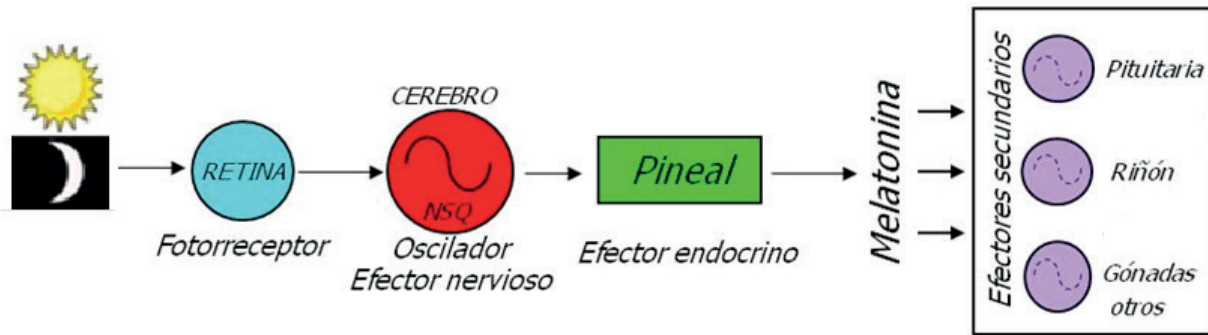


Figura 3. Esquema del sistema circadiano en mamíferos. Posee un generador endógeno de ritmos (oscilador o reloj circadiano) que puede sincronizarse con los cambios ambientales integrando las señales externas (fotoperíodo) por medio de vías aferentes sensoriales. La señal sincronizada se origina en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) y es transmitida por vía nerviosa hacia efectores nerviosos y endocrinos.

1979; Wirtz-Justice y Arendt, 1979; Mendlewicz, *et al.*, 1980; Beck-Friis, *et al.*, 1984; Claustrat, *et al.*, 1984; Nair, *et al.*, 1984; Brown, *et al.*, 1985; McIntyre, *et al.*, 1986) y los ritmos circadianos se encontraban alterados (Miles y Philbrick, 1988). Estos resultados fueron cuestionados en su momento, debido a una falta de confirmación en muestras poblacionales mayores (Thompson *et al.* 1988; Stewart y Halbreich 1989). Sin embargo, recientemente se pudo confirmar la veracidad de los resultados en una muestra poblacional de más de 1000 individuos (Obayashi, *et al.*, 2015).

Efectivamente, los estudios iniciales en los cuales se había encontrado una correlación entre bajos niveles de melatonina y pacientes con demencia o depresión habían sido pruebas de azar controlado, en muestras pequeñas de individuos. Esta correlación no había sido evaluada en grandes poblaciones, salvo en estudios como el de Obayashi, *et al.* (2015) donde se estudiaron 1105 individuos, con edades promedio de  $71,8 \pm 7,1$  años, en un estudio transversal en el que se determinó la relación entre los niveles fisiológicos de melatonina, las funciones cognitivas y los síntomas de depresión. Se midió el nivel de melatonina por su metabolito en orina, la 6-sulfatoximelatonina. Se uti-

lizaron las pruebas *Mini-Mental State Examination* (MMSE,  $n=935$ ) y *Geriatric Depression Scale* (GDS,  $n=1097$ ) para evaluar las funciones cognitivas y los síntomas de depresión, respectivamente. Los resultados mostraron que en la medida que los niveles del metabolito aumentaban, se reducía la prevalencia del deterioro cognitivo y de estados depresivos de manera estadísticamente significativa. El grupo con la mayor secreción de melatonina mostró la menor relación de deterioro cognitivo/estado de ánimo depresivo, comparado con el grupo con el menor valor de secreción de melatonina, lo que pudiese permitir concluir, en esta muestra estadísticamente significativa de población de edad avanzada, la existencia de una correlación significativa entre altos niveles fisiológicos de melatonina con una baja prevalencia de deterioro cognitivo y estado depresivo (Obayashi, *et al.*, 2015).

La depresión es considerada un importante factor de riesgo asociado a la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la demencia psiquiátrica (Compton, *et al.*, 2006; Diniz, *et al.*, 2013). Existen evidencias de que el desfase del ritmo circadiano puede predisponer a la demencia y la depresión (Coogan, *et al.*, 2013; McClung, 2013). En los casos



de desfaseamiento del ritmo circadiano se ha observado una disminución de los niveles fisiológicos de melatonina (Brzezinski, 1997). En pacientes con depresión mayor o con la enfermedad de Alzheimer se han reportado bajos niveles de melatonina (Skene, *et al.*, 1990; Mishima, *et al.*, 1999; Wu, *et al.*, 2003; Kripke, *et al.*, 2003; Crasson, *et al.*, 2004; Carvalho, *et al.*, 2006).

Por otra parte, en las edades muy tempranas, la privación afectiva suele ser un desencadenante de la depresión. René Spitz fue uno de los primeros en estudiar este fenómeno. Los niños que no recibían el adecuado amor y cuidado maternos desarrollaban un cuadro grave de apatía, al que denominó depresión anaclítica (Andreasen, 2003). McKinney y Harlow (1971) estudiaron el efecto que producía la privación de la madre en monos recién nacidos. Observaron que los monos jóvenes desarrollaban un síndrome similar al de la depresión humana.

En un estudio reciente (Rawashdeh y Dubovich, 2014) se evaluó el efecto a largo plazo que produjo la privación materna en monos rhesus macacos, en la etapa de pre-destete, sobre el sistema circadiano y la secreción de melatonina. Evaluaron la capacidad de respuesta del sistema circadiano frente a un nuevo sincronizador (*Zeitgeber*). Los monos criados por la madre y los criados por sus pares fueron sometidos a jet-lag crónico, y a un protocolo de obligada desincronización de 22 h con ciclos de 11 h de luz y 11 h de oscuridad para desestabilizar al centro circadiano. Los resultados mostraron cambios plásticos a largo plazo sobre el sistema circadiano en la edad adulta de las crías de macacos que fueron separadas de sus madres. Sin embargo, se necesitarían estudios adicionales para determinar si la privación materna o el estrés provocado por el protocolo del jet-lag y el acortamiento de los ciclos de luz/oscuridad,

usados en este estudio, provocan de hecho un estado de depresión. Los autores concluyen que el sistema melatonérgico puede verse afectado por la adversidad, durante la vida temprana, de la separación de la madre, y el suministro de suplementos de melatonina puede aminorar el impacto negativo del estrés sobre el sistema circadiano.

Determinados trastornos afectivos como el trastorno bipolar y la depresión unipolar llevan aparejados trastornos de sueño. En modelos animales se ha observado que las mutaciones de los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos conllevan alteraciones en los ritmos circadianos o en los parámetros de sueño (Sollars, *et al.*, 2002; Brun, *et al.*, 2005; Sollars, *et al.*, 2006). Por otra parte, los ratones con mutaciones en el gen *Clock* mostraron bajos niveles de ansiedad, manía e hiperactividad (Easton, *et al.*, 2003; Roybal, *et al.*, 2007).

Los ritmos circadianos y los genes que componen el reloj molecular han sido implicados en el trastorno bipolar (Roybal, *et al.*, 2007). La evidencia genética en los pacientes bipolares sugiere que el activador transcripcional central de los ritmos moleculares del reloj circadiano puede ser particularmente importante. Sin embargo, el papel exacto del gen *Clock* en el desarrollo de este trastorno sigue siendo poco claro. Los ratones con mutaciones en el gen *Clock* mostraron bajos niveles de ansiedad, manía e hiperactividad, un perfil de comportamiento general muy similar a la manía humana, incluyendo la hiperactividad, disminución del sueño, disminución del comportamiento similar a la depresión, menor ansiedad, y un aumento en el valor de recompensa a la cocaína y la sacarosa. La administración de litio redujo estas conductas e hizo que muchas de estas respuestas de comportamiento volvieran a los niveles del tipo salvaje

(Easton, *et al.*, 2003; Roybal, *et al.*, 2007).

Otro trastorno depresivo, como lo es el trastorno afectivo estacional invernal (SAD, *Seasonal Affective Disorder*), fue tipificado por Rosenthal *et al.* (1984) como un subtipo de depresión recurrente caracterizado por una aparición predecible de un estado depresivo durante los meses de otoño e invierno, con remisiones espontáneas durante el período de primavera y verano. Según Rosenthal *et al.* (1984) el paciente típico del SAD es una mujer pre-menopáusica que durante el episodio depresivo de invierno experimenta un aumento en la ingesta de carbohidratos, hipersomnia e intensa fatiga.

Los retrasos de fase de los ritmos circadianos también podrían jugar un papel clave en trastornos como la depresión estacional (otoño/invierno), también conocido como síndrome depresivo estacional (SAD, *Seasonal Affective Disorder*), ya que el fotoperíodo juega un rol clave en la etiología de la enfermedad, generando hipersomnia y despertar tardío, entre otras alteraciones (Putilov, *et al.*, 2000). De allí que se propuso la terapia lumínica como una opción para ajustar los ritmos circadianos y, por ende, aminorar el cuadro depresivo en estos casos (Lewy, *et al.*, 1987; Lewy y Sack, 1988).

Los mecanismos cronobiológicos relacionados con los ritmos circadianos, la melatonina y el fotoperíodo juegan un papel significativo en muchos casos de SAD, y el tratamiento de este cuadro se puede optimizar al tener en consideración las diferencias individuales en los marcadores cronobiológicos clave. También existen evidencias que apuntan al papel de los principales neurotransmisores monoaminérgicos, serotonina, noradrenalina y dopamina, en uno o más aspectos del SAD (Levitan, 2007).

Se han propuesto dos enfoques para

explicar la neurobiología del SAD. Uno de los principales enfoques ha intentado delimitar los factores cronobiológicos que contribuyen al SAD, con énfasis en los ritmos circadianos, la melatonina y los mecanismos fotoperiódicos. El otro enfoque se ha centrado en otros mecanismos cerebrales que pudieran jugar un rol en el SAD, en particular ciertos neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina (Levitan, 2007).

De acuerdo a Levitan (2007), tal como ocurre en otros trastornos psiquiátricos, el enfoque más apropiado sería considerar al SAD como un trastorno complejo que resulta de la interacción de varios factores de vulnerabilidad que actúan a diferentes niveles y con varios mecanismos genéticos subyacentes (Fig. 4).

La literatura ha sugerido la existencia de una relación entre la melatonina y otra forma de depresión, la depresión melancólica, también conocida como melancolía, depresión endógena, endogenomórfica, autónoma, tipo A, psicótica o típica (Parker, *et al.*, 2010). Brown *et al.* (1985) informaron que los niveles melatonina nocturna eran más bajos en los pacientes melancólicos que en los controles. Fountoulakis *et al.* (2001) encontraron que, a las 23 h, los pacientes melancólicos tenían niveles sanguíneos de melatonina más bajos en comparación con pacientes deprimidos "indiferenciados".

La melancolía es un trastorno afectivo con síntomas psicopatológicos específicos, que incluyen alteraciones en el afecto, variación diurna del estado de ánimo en general, peor en las mañanas, anhedonia, retraso psicomotor o agitación, deterioro cognitivo, trastornos neurobiológicos y somáticos, que se manifiestan con pérdida de peso, hipercortisolemia y trastornos del sueño, sobre todo en el nivel de sueño

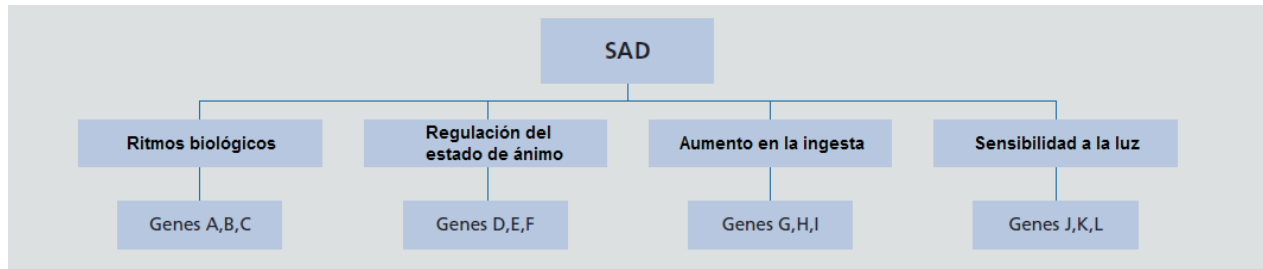


Figura 4. Modelo esquemático de la biología del trastorno depresivo estacional (SAD). El SAD tendría un fenotipo complejo delineado por múltiples factores de vulnerabilidad que interactúan con el entorno, tales como los ritmos biológicos, el estado de ánimo, la regulación del apetito, la sensibilidad a la luz, etc. Cada uno de estos fenotipos estaría a su vez moldeado por múltiples genes. (Modificado de Levitan, 2007).

REM (Rush y Weissenburger, 1994; Armitage, 2007).

Existen pocos modelos animales para la depresión melancólica (Hill y Gorzalka, 2005) porque los intentos para reproducir toda la compleja sintomatología de la enfermedad, en particular las variaciones diurnas del estado de ánimo, han fallado. Las variaciones diurnas del estado de ánimo son de hecho el sello distintivo de la depresión melancólica (Parker *et al.*, 2010), y diferencian a la depresión melancólica de la depresión no melancólica. Ello se ha relacionado con una disfunción en los ritmos circadianos generados por los núcleos supraquiasmáticos. La actividad de estos núcleos está regulada por la melatonina, que actúa a través de dos receptores acoplados a proteínas G, el MT1 y el MT2 (Liu *et al.*, 1997; Jin *et al.*, 2003; Dubocovich, 2007).

Cuando se hizo *knockout* de los genes de los receptores de melatonina MT1 en ratones, estos mostraron sueño REM alterado, aumento de la inmovilidad en la prueba de natación forzada, y déficit sensoriomotor (Comai *et al.*, 2013). El fenotipo psicobiológico de ratones *knockout* MT1 ha sido sugerido como modelo animal para la depresión melancólica humana, donde se ve afectada la neurotransmisión de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas (Pier *et al.*, 2004; Malhi *et al.*, 2005). Los ratones mostraron: anhedonia, fenotipo tipo-depresivo con las variaciones diurnas,

peso corporal reducido, hiperlocomoción, cambios en la actividad neuronal monoaminérgica, y niveles séricos alterados de corticosterona con variación circadiana interrumpida, características todas que son los principales síntomas de la melancolía.

Notablemente, los síntomas tipo-depresivos que se observaron en los ratones *knockout* MT1 se revirtieron por el tratamiento crónico con desipramina. La otra característica biológica importante que distingue la depresión melancólica de la no melancólica es la activación sostenida del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo que resulta en hipercortisolemia y una respuesta alterada a la prueba de supresión con dexametasona (Roy *et al.*, 1985; Parker *et al.*, 2010). Los ratones *knockout* MT1 mostraron un aumento de ambos niveles de corticosterona en suero durante la fase oscura, lo que confirma las perturbaciones de la actividad hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Aunque pocos estudios han asociado receptores MT2 a la depresión (Comai y Gobbi, 2014), los datos actuales subrayan fuertemente el papel de los receptores MT1 en el origen de la depresión, en particular, de la depresión melancólica. De acuerdo con esta hipótesis, se ha descubierto recientemente en un estudio post-mortem un aumento específico de los receptores MT1 en el SNC de los pacientes depresivos (Wu *et al.*, 2013). Sorprendentemente, el antide-

presivo agomelatina tiene una mayor afinidad por los receptores MT1 que por los MT2 o los 5-HT2C (de Boudinat *et al.*, 2010), aunque su actividad antidepressiva parece estar relacionada con su actividad multi-MT1, MT2, 5-HT2C, y con los receptores 5-HT2B (Chenu *et al.*, 2014).

Se han descrito los efectos de la melatonina como antidepressivo en numerosos trabajos de investigación (Kopp, *et al.*, 1999; Bellipanni, *et al.*, 2005; Garzon, *et al.*, 2009; Rahman, *et al.*, 2010; Serfaty, *et al.*, 2010; Spadoni, *et al.*, 2010; Hickie y Rogers, 2011; Hansen, *et al.*, 2012). Algunos, como el de Hansen, *et al.* (2012) evalúan de manera prospectiva el uso de melatonina como antidepressivo en casos de depresión en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, el papel de la melatonina y sus receptores en el estado de ánimo aún no se aclara, y el tratamiento con melatonina sola no parece ser una estrategia eficaz como antidepressivo en los seres humanos (Carman *et al.*, 1976; Quera Salva *et al.*, 2011).

Un creciente número de estudios de tipo prospectivo han mostrado evidencias de que existe una asociación entre trabajo nocturno y cáncer de mama, muy posiblemente debido a la supresión en la secreción de melatonina (Megdal, *et al.*, 2005). La relación entre la depresión y el cáncer de mama es compleja y multifactorial (Fig. 5). Los pacientes con cáncer de mama tienen una alta incidencia de depresión, ansiedad, trastornos del sueño y deterioro cognitivo.

Dado que la melatonina es una hormona con efectos hipnóticos y antidepressivos, con una muy baja toxicidad y muy pocos efectos adversos en comparación con los antidepressivos e hipnóticos más comúnmente utilizados, Hansen, *et al.* (2012) han sugerido un método para evaluar los efectos de administrar 6 mg de melatonina por vía oral en pacientes con depresión asociada a cáncer de mama, dado que muchos de estos pacientes experimentan depresión, ansiedad, trastornos del sueño y disfunción cognitiva.

El ensayo de Hansen, *et al.* (2012) es doble

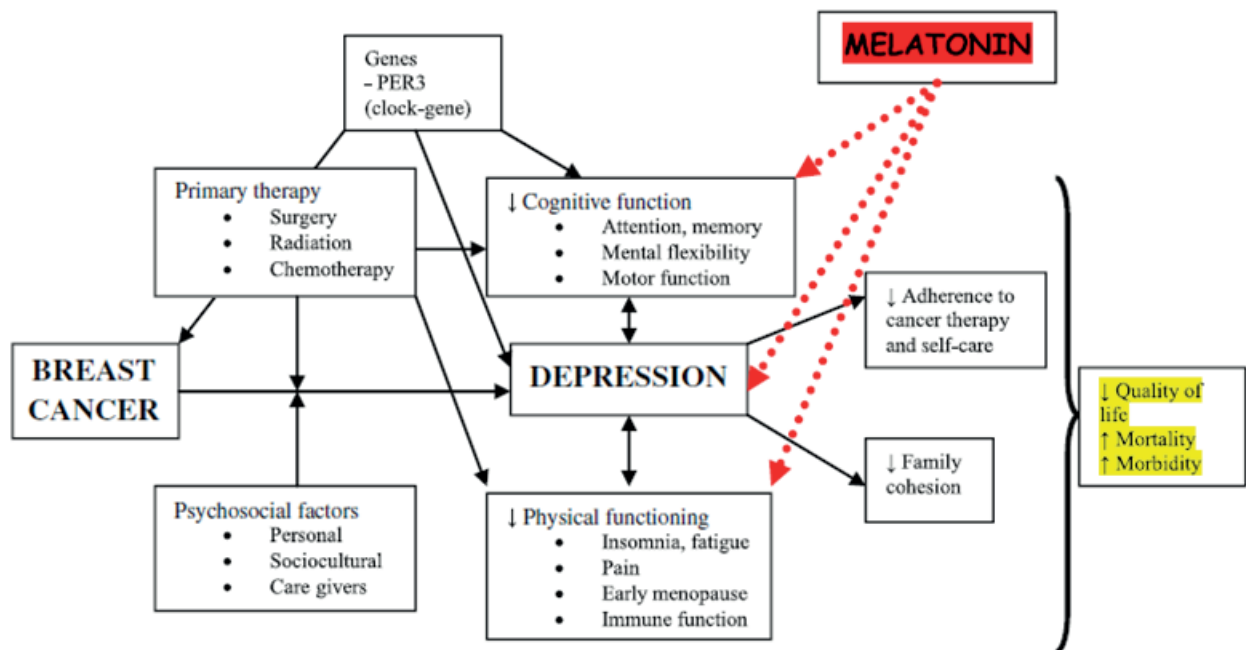


Figura 5. El efecto de la melatonina en la depresión asociada al cáncer de seno. Tomado de Hansen, *et al.* (2012)

ciego, aleatorio, controlado con placebo, para investigar si el tratamiento con 6 mg de melatonina oral tiene un efecto profiláctico y mejora los síntomas depresivos, de ansiedad, trastornos del sueño y la disfunción cognitiva en 260 mujeres con cáncer de mama. El ensayo también busca evaluar si un gen específico de reloj, el *Per3*, se correlaciona con un mayor riesgo de síntomas depresivos, trastornos del sueño o disfunción cognitiva. Los síntomas depresivos se evalúan con el Inventario de Depresión Mayor. La ansiedad por una escala analógica visual; el tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño, la latencia del sueño y los períodos despierto se miden por actigrafía; los cambios en la función cognitiva se miden por una batería de pruebas neuropsicológicas. La fatiga, el dolor, el bienestar y la calidad del sueño se miden con la escala analógica visual y el diario del sueño; la somnolencia se mide por la Escala de Somnolencia Karolinska. El PER3 se determina en sangre.

## Conclusiones

Como resultado de su evolución, el cuerpo humano funciona de manera óptima cuando sus partes constitutivas siguen ciclos diarios coherentes, a tono con cada una de ellas y con los ritmos solares y sociales. En consecuencia, la alteración en la sincronización de estos ciclos puede agravar cualquier patología preexistente. Ejemplo de ello son las crisis cardiovasculares y cerebrovasculares, que son más comunes en las horas siguientes al despertar (Hastings, *et al.*, 2003) cuando el reloj circadiano regula la actividad cardiovascular en preparación para un nuevo día. También, cuando se producen alteraciones en los patrones de sueño, o cuando éstos se ven empobrecidos por algún tipo de actividad laboral nocturna, la programación endocrina se altera concomitantemente, lo que

puede ocasionar un impacto severo sobre la salud metabólica y mental (Van Cauter, *et al.*, 2007).

Los niveles fisiológicos de melatonina ejercen influencia en la calidad del sueño y en la ritmicidad de los ciclos biológicos. Cuando se presentan síntomas tales como una pobre calidad del sueño o un desfaseamiento circadiano, estos pueden estar asociados con anomalías metabólicas o a estados de ánimo depresivos (Brzezinski, 1997; Jausent, *et al.*, 2011; Markwald, *et al.*, 2013).

Los cuadros asociados con la depresión son múltiples y complejos, y no es la pretensión de este artículo concluir al estilo del reduccionismo monocausal. La depresión puede estar asociada a alteraciones tanto en el sistema noradrenérgico como en el sistema serotoninérgico. Las formulaciones simplistas como “la esquizofrenia es una deficiencia de dopamina” o “los trastornos del estado de ánimo se deben a alteraciones de la noradrenalina o la serotonina” son seguramente erróneas (Andreasen, 2003). Es mucho más probable que todos los neurotransmisores trabajen conjuntamente para lograr el equilibrio general.

La depresión tiene un importante componente subjetivo en el que la interacción entre las regiones cerebrales que registran e interpretan nuestras experiencias afectivas diarias, junto con el bagaje de nuestras anteriores experiencias emocionales, terminan de conformar eso que los psicólogos denominan el “cuadro depresivo”. La neuroquímica está subyacente en todos estos procesos, sin lugar a dudas. Sin embargo, es una visión multifactorial y multidisciplinaria la que anima a la redacción de este artículo.

Tal como lo explica la psiquiatra Nancy Andreasen:



“Los síntomas de la depresión son diversos: afectivos (humor depresivo, pérdida de interés o placer en la mayoría de las actividades), somáticos (pérdida o ganancia de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía) y cognitivos (sentimiento de inutilidad o de culpabilidad inapropiado o excesivo, disminución de la capacidad de pensar claramente o de concentrarse, o indecisión; pensamiento recurrente sobre la muerte o el suicidio)” (Andreasen, 2003).

Los criterios que los psiquiatras utilizan para diagnosticar el trastorno depresivo mayor, según se especifica en el Manual diagnóstico y estadístico (DSM IV) requieren al menos que cinco de los síntomas estén presentes la mayor parte del día, casi todos los días, durante al menos dos semanas, y que el humor depresivo o la pérdida de interés o placer sea uno de los cinco síntomas (Andreasen, 2003).

Los artículos revisados en este trabajo tienen que ver con algunos aspectos somáticos (insomnio, hipersomnia, apetito) de la depresión, en pacientes diagnosticados como tales de acuerdo a los criterios DSM IV antes expuestos. Los síntomas de insomnio y pérdida de apetito (conocido como anorexia) los utilizan los psiquiatras para identificar la forma más grave de depresión llamada melancolía (Andreasen, 2003).

Las evidencias revisadas en este trabajo avalan la existencia de un sustrato neurobiológico que subyace a determinados trastornos depresivos, algunos de los cuales están relacionados con un funcionamiento anómalo de la glándula pineal, o con un patrón alterado en la secreción de melatonina. Después de la revisión de estos trabajos se podría concluir que el patrón diario de secreción de melatonina es un marcador biológico fiable de los ritmos circadianos

endógenos, debido a su periodicidad y a la estrecha relación con el funcionamiento de la glándula pineal y el circuito neuronal mencionado al inicio. De acuerdo a lo presentado en los trabajos revisados, cuando los niveles de secreción de melatonina se ven alterados, o cuando se produce un desfase en la secreción de melatonina, bien pudiera estarse gestando la causa -o estarse presentando la consecuencia- de algún tipo de trastorno afectivo.

Los trastornos afectivos son multifactoriales, sin duda alguna, y la depresión no escapa de tal criterio. Este trabajo de revisión pretende estimular la reflexión sobre un enfoque neurobiológico de los trastornos depresivos, seguramente ya conocido por unos, quizás desconocido por otros, que coadyuve a una visión más integradora y multidisciplinaria en el estudio y tratamiento de las enfermedades mentales. Quizás la próxima vez que se enfrente al diagnóstico de un estado depresivo en uno de sus pacientes pudiese considerar la posibilidad de evaluar sus niveles de melatonina y la ritmicidad con la que está trabajando su glándula pineal.

## Referencias bibliográficas

- Acil M, Basgul E, Celiker V, et al. (2004) Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance. *Eur J Anaesthesiol* 21:553e7.
- Alcantara-Contreras S, Baba K, Tosini G (2011). Removal of melatonin receptor type 1 increases intraocular pressure and retinal ganglion cells death in the mouse. *Neurosci Lett*. Apr 20;494(1):61-4.
- Alves de Almeida E, Di Mascio P, Harumi T, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv Syst*. 2011 Jun;27(6):879-91. doi: 10.1007/s00381-010-1278-8. Epub 2010 Nov 21.
- Andreasen N (2003). *Un cerebro feliz. La conquista de la enfermedad mental en la era del genoma*. Ars Medica, Barcelona.
- Appelbaum L, Wang GX, Maro GS, Mori R, Tovin A, Marin W, Yokogawa T, Kawakami K, Smith SJ, Gothilf Y, Mignot E, Murrain P (2009). Sleep-wake regulation and hypocretin-melatonin interaction in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 22; 106(51):21942-7.
- Armitage R. (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. ;(433):104-15.
- Axelrod J, Shein HM, Wurtman RJ (1969). Stimulation of C14-melatonin synthesis from C14-tryptophan by noradrenaline in rat pineal in organ culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb;62(2):544-9.
- Barnard AR, Nolan PM. When clocks go bad: neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS Genet*. 2008 May 30;4(5):e1000040. doi: 10.1371/journal.pgen.1000040.
- Beck-Friis J, von Rosen D, Kjellman BF, Ljunggren JG, Wetterberg L (1984) Melatonin in relation to body measures, sex, age, season and the use of drugs in patients with major affective disorders and healthy subjects.
- Bellipanni G, Di MF, Blasi F, et al. (2005) Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience. *Ann N Y Acad Sci*;1057: 393e402.
- Bersani G, Garavini A, Taddei I, Tanfani G, Nordio M, Pancheri P. Computed tomography study of pineal calcification in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 1999 Jun; 14(3):163-6.
- Bersani G1, Garavini A, Iannitelli A, Quartini A, Nordio M, Di Biasi C, Pancheri P. Reduced pineal volume in male patients with schizophrenia: no relationship to clinical features of the illness. *Neurosci Lett*. 2002 Aug 30; 329(2):246-8.
- Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2000 Nov;25(5):446-58. Review.
- Bonnefont-Rousselot D, Collin F (2010). Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*. Nov 28; 278(1):55-67.
- Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrangre P (2005). Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci*. Aug;26(8):412-9. Review.
- Brown R, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, Stokes PE, Frazer A (1985) Differences in nocturnal melatonin secretions between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J*

- Psychiatry 142:811-816.
- Brun P, Bégou M, Andrieux A, Mouly-Badina L, Clerget M, Schweitzer A, Scarna H, Renaud B, Job D, Suaud-Chagny MF. Dopaminergic transmission in STOP null mice. *J Neurochem*. 2005 Jul;94(1):63-73.
- Brzezinski A. (1997) Melatonin in humans. *N Engl J Med*; 336(3):186–195.
- Cardinali D (2005). Ritmos biológicos. “Fisiología Humana”. Cap 87. 3ª edición. Mcgraw-Hill.
- Carman JS, Post RM, Buswell R, Goodwin FK. Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiatry*. 1976 Oct; 133(10):1181-6.
- Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, Markus RP. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(6):761–768.
- Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr, et al. (2007) The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*;105: 1263e71.
- Chattoraj A, Bhattacharyya S, Basu D, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Maitra SK (2005). Melatonin accelerates maturation inducing hormone (MIH): induced oocyte maturation in carps. *Gen Comp Endocrinol*. Feb; 140(3):145-55.
- Chenu F, Shim S, El Mansari M, Blier P. Role of melatonin, serotonin 2B, and serotonin 2C receptors in modulating the firing activity of rat dopamine neurons. *J Psychopharmacol*. 2014 Feb;28(2):162-7. doi: 10.1177/0269881113510071. Epub 2013 Nov 4.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. Feb; 9(1):11-24.
- Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G (1984) A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry* 19:1215-1228.
- Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Jan;39(1):6-21. doi: 10.1503/jpn.130009.
- Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G. Sleep-wake characterization of double MT1/MT2 receptor knockout mice and comparison with MT1 and MT2 receptor knockout mice. *Behav Brain Res*. 2013 Apr 15; 243:231-8. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.008. Epub 2013 Jan 16.
- Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. (2006) Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991–1992 and 2001–2002. *AmJ Psychiatry*; 63(12):2141–2147.
- Coogan AN, Schutová B, Husung S, Furczyk K, Baune BT, Kropp P, Häßler F, Thome J. (2013) The circadian system in Alzheimer’s disease: disturbances, mechanisms, and opportunities. *Biol Psychiatry*; 74(5):333–339.
- Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L’Hermite-Baleriaux M, Anseau M, Legros JJ. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(1):1–12.
- De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Aug;9(8):628-42. doi: 10.1038/

- nrd3140. Epub 2010 Jun 25. Review. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Sep;9(9):743.
- De Pedro N, Martínez-Alvarez RM, Delgado MJ (2008). Melatonin reduces body weight in goldfish (*Carassius auratus*): effects on metabolic resources and some feeding regulators. *J Pineal Res.* Aug;45(1):32-9.
- Di Bella G, Mascia F, Ricchi A, Colori B. Evaluation of the safety and efficacy of the first-line treatment with somatostatin combined with melatonin, retinoids, vitamin D3, and low doses of cyclophosphamide in 20 cases of breast cancer: a preliminary report. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013; 34(7):660-8.
- Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF (2013) Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*;202(5):329–335.
- Drivenes Ø, Søviknes AM, Ebbesson LO, Fjose A, Seo HC, Helvik JV. (2003). Isolation and characterization of two teleost melanopsin genes and their differential expression within the inner retina and brain. *J Comp Neurol.* Jan 27;456(1):84-93
- Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med.* 2007 Dec; 8 Suppl 3:34-42. Review.
- Easton A, Arbuzova J, Turek FW. The circadian Clock mutation increases exploratory activity and escape-seeking behavior. *Genes Brain Behav.* 2003 Feb; 2(1):11-9.
- Evans DL, Nemeroff CB (1984). The dexamethasone suppression test in organic affective syndrome. *The American Journal of Psychiatry.* Nov; 141 (11): 1465-7
- Falcón J (1999). Cellular circadian clocks in the pineal. *Prog Neurobiol.* Jun; 58(2):121-62.
- Falcón J, Besseau L, Fazzari D, Attia J, Gaildrat P, Beauchaud M, Boeuf G (2003). Melatonin modulates secretion of growth hormone and prolactin by trout pituitary glands and cells in culture. *Endocrinology.* Oct; 144(10):4648-58.
- Falcón J, Besseau L, Sauzet S, Boeuf G (2007). Melatonin effects on the hypothalamo-pituitary axis in fish. *Trends Endocrinol Metab.* Mar; 18(2):81-8
- Fındıklı E, İnci MF, Gökçe M, Fındıklı HA, Altun H, Karaaslan MF. Pineal gland volume in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatr Danub.* 2015 Jun; 27(2):153-8.
- Foster RG, Bellingham J. (2004). Inner retinal photoreceptors (IRPs) in mammals and teleost fish. *Photochem Photobiol Sci.* Jun;3(6):617-27.
- Fountoulakis KN, Karamouzis M, Iacovides A, Nimitoudis J, Diakogiannis J, Kaprinis G, Demitriadou A, Bech P. Morning and evening plasma melatonin and dexamethasone suppression test in patients with nonseasonal major depressive disorder from northern Greece (latitude 40-41.5 degrees ). *Neuropsychobiology.* 2001; 44(3):113-7.
- Frazer A y Hensler JG (1999) 5-hydroxytryptamine not only has important physiological effects of its own but also is the precursor of the hormone melatonin. En *Basic Neurochemistry.* Editores: Siegel et al. Lippincott Williams & Williams, pp 287-288.
- Freedman, M.S. et al. (1999) Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science* 284, 502–504.
- Furio AM, Brusco LI, Cardinali DP. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment: a retrospective study. *J Pineal Res.* 2007 Nov; 43(4):404-9.
- Gaildrat P, Falcón J (2000). Melatonin receptors in

- the pituitary of a teleost fish: mRNA expression, 2-[(125)I]iodomelatonin binding and cyclic AMP response. *Neuroendocrinology*. Jul; 72(1):57-66.
- Garzon C, Guerrero JM, Aramburu O, et al. (2009) Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Aging Clin Exp Res*; 21: 38e 42.
- Guerrero H.Y., Cardillo E., Vanegas G., Poleo G., Marcano D. (2008). Melatonin receptors in the brain and the pituitary of a Venezuelan catfish, "Sierra Negra" (*Oxydoras sifontesi*): A preliminary 2-[125I] iodomelatonin binding study. *Cybiuim*. Vol. 32, No 2, pages 38-39, suppl. 8th ISRPF.
- Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ (2007). La melatonina. *Investigación y Ciencia*, Octubre, 30-38.
- Halberg F (1968) Physiological considerations underlying rhythmometry, with special reference to emotional illness. Symposium Bel-Air III, Geneve, Masson et Cie, p73.
- Hansen MV, Danielsen AK, Hageman I, Rosenberg J, Gögenur I (2014). The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*; 24(11):1719–1728.
- Hansen MV, Madsen MT, Hageman I, et al. (2012). The effect of MELatOnin on Depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The MELODY trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial *BMJ Open*; 2:e000647. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000647.
- Hardeland R, Poeggeler B (2003). Non-vertebrate melatonin. *J Pineal Res*. May; 34(4):233-41.
- Hastings M, O'Neill J, Mywood E (2007). Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology*, 195: 187-198.
- Hastings MH, Reddy AB & Maywood ES 2003 A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews. Neuroscience* 4 649–661.
- Hickie IB, Rogers NL. (2011) Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*; 378:621e31.
- Hill MN, Gorzalka BB. Is there a role for the endocannabinoid system in the etiology and treatment of melancholic depression? *Behav Pharmacol*. 2005 Sep;16(5-6):333-52. Review.
- Ishibashi K, Arikura S, Kozaki T, Higuchi S, Yasukouchi A (2010). Thermoregulatory effect in humans of suppressed endogenous melatonin by pre-sleep bright-light exposure in a cold environment. *Chronobiol Int*. Jun; 27(4):782-806.
- Jansen SL, Forbes DA, Duncan V, Morgan DG. (2006) Melatonin for cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD003802 (updated on December 8, 2009).
- Jausset I, Bouyer J, Ancelin ML, Akbaraly T, Pérès K, Ritchie K, Besset A, Dauvilliers Y. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*. 2011; 34(8): 1103–1110.
- Jin X, von Gall C, Pieschl RL, Gribkoff VK, Stehle JH, Reppert SM, Weaver DR. Targeted disruption of the mouse Mel(1b) melatonin receptor. *Mol Cell Biol*. 2003 Feb; 23(3):1054-60.
- Kleszczynski K, Fischer TW. Melatonin and human skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 1; 4(3):245-52. doi: 10.4161/derm.22344.



- Kopp C, Vogel E, Rettori MC, et al. (1999) The effects of melatonin on the behavioural disturbances induced by chronic mild stress in C3H/He mice. *Behav Pharmacol* 1999; 10: 73e83.
- Kripke DF, Risch SC, Janowsky D. Bright white light alleviates depression. *Psychiatry Res.* 1983 Oct; 10(2):105-12.
- Kripke DF, Youngstedt SD, Rex KM, Klauber MR, Elliott JA. Melatonin excretion with affect disorders over age 60. *Psychiatry Res.* 2003; 118(1):47–54.
- Lerner A, James D. Case, Yoshiyata Takahashi, Teh H. Lee, Wataru Mori (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (10), pp 2587-2587
- Levitan R (2007). The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience - Vol 9 N° 3.*
- Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science.* 1987 Jan 16;235(4786):352-4.
- Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, Hoban TM. Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: history, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms.* 1988 Summer; 3 (2):121-34.
- Lewy AJ, Wehr TA, Gold PW, et al (1979). Plasma melatonin in manic-depressive illness. *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*, Vol. 2. Editado por Usdin E et al. New York, Pergamon, pp 1173-1175.
- Lin L, Huang QX, Yang SS, Chu J, Wang JZ, Tian Q. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2013 Jul 12; 14(7):14575-93. doi: 10.3390/ijms140714575. Review.
- Little KY, Ranc J, Gilmore J, Patel A, Clark TB. Lack of pineal beta-adrenergic receptor alterations in suicide victims with major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1997 Jan; 22(1):53-62.
- Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron.* 1997 Jul; 19(1):91-102.
- Lucas, R.J. et al. (1999) Regulation of the mammalian pineal by nonrod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science* 284, 505–507.
- Malhi GS, Parker GB, Greenwood J. Structural and functional models of depression: from subtypes to substrates. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Feb;111(2):94-105. Review.
- Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP Jr. 2013 Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(14):5695–5700.
- Maronde E, Stehle JH (2007). The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends Endocrinol Metab.* May-Jun; 18(4):142-9.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Arrigo T, Cuppari C, Salpietro C, Gitto E (2015) Potential use of melatonin in procedural anxiety and pain in children undergoing blood withdrawal. *Journal of biological regulator and homeostatic agents.* Apr-Jun; 29 (2): 509-14.
- Matos-Cruz V, Blasic J, Nickle B, Robinson PR, Hattar S, Halpern ME (2011). Unexpected diversity and photoperiod dependence of the zebrafish melanopsin system. *PLoS One.* 6(9):e25111.
- McClung CA (2007). Circadian genes, rhythms, and the biology of mood disorders. *Pharmacology & therapeutics.* May; 114 (2): 222-32.
- McClung CA. (2013) How might circadian rhythms

- control mood? Let me count the ways. *Biol Psychiatry*;74(4):242–249.
- McIntyre I, Judd F, Norman T, Burrows G (1986) Plasma melatonin concentrations in depression. *Aust N Z J Psychiatry* 20:381-383.
- McKinney WT Jr, Suomi SJ, Harlow HF. Depression in primates. *Am J Psychiatry*. 1971 Apr; 127(10):1313-20.
- Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX, Manchester L, Reiter RJ (2010). Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem*. 17(36):4462-81.
- Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, et al. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2023e32.
- Mendlewicz J, Branchey L, Weinberg U, Branchey M, Linkowski P, Weitzmann ED (1980) The 24 hour pattern of plasma melatonin in depressed patients before and after treatment. *Commun Psychopharmacol* 4:49-55.
- Mendlewicz J, Linkowski P, Branchey L, et al (1979). Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression. *Lancet* 2:1362.
- Miles A, Philbrick DR. Melatonin and psychiatry. *Biol Psychiatry*. 1988 Feb 15;23(4):405-25.
- Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry*. 1999;45(4):417–421.
- Naguib M, Samarkandi AH. (1999) Premedication with melatonin: a doubleblind, placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth* 82:875e80.
- Nair NP, Hariharasubramanian N, Pilapil C (1984) Circadian rhythm of plasma melatonin in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 8:715-718.
- Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, Fauchere JL, Delagrangé P, Cagnet E, Boutin JA (2000). Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem*. Oct 6; 275(40):31311-7.
- Obayashi Kenji, Keigo Saeki, Junko Iwamoto, Nobuhiro Tone, Kunihiko Tanaka, Hiroshi Kataoka, Masayuki Morikawa, Norio Kurumatani (2015). Physiological Levels of Melatonin Relate to Cognitive Function and Depressive Symptoms: The HEIJO-KYO Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* doi: 10.1210/jc.2015-1859.
- Parker G, Fink M, Shorter E, Taylor MA, Akiskal H, Berrios G, Bolwig T, Brown WA, Carroll B, Healy D, Klein DF, Koukopoulos A, Michels R, Paris J, Rubin RT, Spitzer R, Swartz C. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul; 167(7):745-7.
- Pickard GE, Tang WX. (2004). Pineal photoreceptors rhythmically secrete melatonin. *Neurosci Lett*. Apr 25; 171(1-2):109-12.
- Pier MP, Hulstijn W, Sabbe BG. Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients. *J Psychiatr Res*. 2004 Jul-Aug; 38(4):425-35.
- Putilov A, Russkikh G, Danilenko, K (2000). Phase of Melatonin Rhythm in Winter Depression. En *Melatonin after Four Decades*, editado por James Olcese. Kluwer Academic. Plenum Publishers, New York.
- Quera Salva MA, Hartley S, Barbot F, Alvarez JC, Lofaso F, Guilleminault C. Circadian rhythms,

- melatonin and depression. *Curr Pharm Des.* 2011;17(15):1459-70. Review.
- Radogna F, Diederich M, Ghibelli L (2010). Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem Pharmacol.* Dec 15; 80(12):1844-52.
- Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. (2010) Anti-depressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med;* 11:131e6.
- Rawashdeh O, Dubocovich ML. Long-term effects of maternal separation on the responsiveness of the circadian system to melatonin in the diurnal non-human primate (*Macaca mulatta*). *J Pineal Res.* 2014 Apr;56(3):254-63. doi: 10.1111/jpi.12118. Epub 2014 Feb 19.
- Reiter RJ (1990). Pineal Rhythmicity: Neural, Behavioral, and Endocrine Consequences. En *Biological Rhythms, Mood Disorders, Light Therapy, and the Pineal Gland*. Shafii Eds. Washington. American Psychiatric Press Inc. pp 41-66.
- Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A (2009). The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension. *J Hypertens Suppl.* Aug;27(6):S17-20.
- Richter HG, Torres-Farfán C, Rojas-García PP, Campino C, Torrealba F, Serón-Ferré M (2004). The circadian timing system: making sense of day/night gene expression. *Biol Res.* 37(1):11-28. Erratum in: *Biol Res;* 37(2):357-8.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1984; 41:72-80.
- Roy A, Pickar D, Linnoila M, Potter WZ. Plasma norepinephrine level in affective disorders. Relationship to melancholia. *Arch Gen Psychiatry.* 1985 Dec; 42(12):1181-5.
- Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon WA Jr, McClung CA. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Apr 10;104(15):6406-11. Epub 2007 Mar 22.
- Rush AJ, Weissenburger JE. Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry.* 1994 Apr; 151(4):489-98.
- Sandyk R, Awerbuch GI. Nocturnal melatonin secretion in multiple sclerosis patients with affective disorders. *Int J Neurosci.* 1993a. Feb;68(3-4):227-40. Review.
- Sandyk R, Awerbuch GI. Nocturnal melatonin secretion in suicidal patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1993b. Jul-Aug;71(1-4):173-82.
- Sandyk R. Pineal and habenula calcification in schizophrenia. *Int J Neurosci.* 1992 Nov-Dec; 67(1-4):19-30. Review.
- Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM (2004) Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension;43(2):192-197.
- Serfaty MA, Osborne D, Buszewicz MJ, et al. (2010) A randomized double blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *Int Clin Psychopharmacol;* 25:132e42.
- Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, Ebadi M (2005). Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid.

- Brain Res Bull. Jan 30; 64(6):471-9.
- Shein HM, Wurtman RJ, Axelrod J (1967). Synthesis of serotonin by pineal glands of the rat in organ culture. *Nature*. Feb 18; 213(5077):730-1.
- Siah KT, Wong RK, Ho KY. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14; 20(10):2492-8. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2492.
- Simonneaux V, Ribelayga C (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*. Jun; 55(2):325-95.
- Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, Hunsaker JC, Pévet P, Ravid D, Swaab DF. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1990; 528(1):170-174.
- Sletten TL, Vincenzi S, Redman JR, Lockley SW, Rajaratnam SM (2010). Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm. *Front Neurol*. Nov 1; 1:137.
- Sollars PJ, Ogilvie MD, Rea MA, Pickard GE. 5-HT1B receptor knockout mice exhibit an enhanced response to constant light. *J Biol Rhythms*. 2002 Oct; 17(5):428-37.
- Sollars PJ, Ogilvie MD, Simpson AM, Pickard GE. Photic entrainment is altered in the 5-HT1B receptor knockout mouse. *J Biol Rhythms*. 2006 Feb; 21(1):21-32.
- Spadoni G, Bedini A, Rivara S, et al. (2010) Melatonin receptor agonists: new options for insomnia and depression treatment. *CNS Neurosci Ther*. Published Online First: 15 October. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00197.x.
- Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Perumal SR, Miller SC (2005). Melatonin, immune function and aging. *Immun Ageing*. Nov 29; 2:17.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, et al. (2010) Potential use of melatonergic drugs in analgesia: mechanisms of action. *Brain Res Bull*; 81:362e71.
- Stewart JH, Halbreich U (1989) Plasma melatonin levels in depressed patients before and after antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 25:33-38.
- Thompson C, Franey C, Arendt J, Checkley SA (1988) A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psychiatry* 152:260-265.
- Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15; 57(2):134-8.
- Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, Pannain S, Penev P, Tasali E & Spiegel K 2007 Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Hormone Research* 67 (Suppl 1) 2-9.
- Vigoré L, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Rovelli F, Di Fede G, Lissoni P (2010). Psychoneuroendocrine modulation of regulatory T lymphocyte system: in vivo and in vitro effects of the pineal immunomodulating hormone melatonin. *In Vivo*. Sep-Oct; 24 (5):787-9.
- Von Gall C, Stehle JH, Weaver DR (2002). Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res*. Jul; 309(1):151-62.

- Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1984 Feb 18; 1(8373):362-5.
- Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms*. 1998 Apr; 13(2):100-12. Review.
- Wetterberg L, Beck-Friis J, Aperia B, et al (1979). Melatonin/cortisol ratio in depression. *Lancet* 2:1361.
- Wirz-Justice A (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol Ther* 21 (Supplement 1): S11-S15.
- Wirz-Justice A, Arendt J (1979). Diurnal, menstrual cycle and seasonal indole rhythms in man and their modifications in affective disorders. *Biological Psychiatry Today*. Editado por Obiols J et al. Amsterdam, Elsevier North-Holland, pp 294-302.
- Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, Liu RY, Toranó JS, Van Kan HJ, Fischer DF, Ravid R, Swaab DF. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12):5898–5906.
- Wu YH, Ursinus J, Zhou JN, Scheer FA, Ai-Min B, Jockers R, van Heerikhuize J, Swaab DF. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *J Affect Disord*. 2013 Jun;148(2-3):357-67. doi: 10.1016/j.jad.2012.12.025. Epub 2013 Jan 26.
- Wurtman RJ, Larin F, Axelrod J, Shein HM, Rosasco K (1968). Formation of melatonin and 5-hydroxyindole acetic acid from <sup>14</sup>C-tryptophan by rat pineal glands in organ culture. *Nature*. Mar 9;217(5132):953-4