

5. INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

IMPLICACIONES DE LA MELATONINA EN CÁNCER

M.C. Paola María Núñez Méndez¹, MINDA. Marcia Mendoza López² y M.C. Minerva Valdez Arzate³

¹ Licenciada en Nutrición y Máster en Ciencias en Tecnología de Alimentos. Docente de Tiempo Completo de la Facultad de Enfermería y Nutriología de la Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH), ² Marcia Mendoza López: Licenciada en Nutrición y Máster Internacional en Nutrición y Dietética Aplicada con especialidades en Envejecimiento, Trastornos de la Conducta Alimentaria y Psicología de la Nutrición. Docente de Tiempo Completo de la Facultad de Enfermería y Nutriología de la Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH), ³ Licenciada en Nutrición y Máster en Ciencias en Tecnología de Alimentos. Docente de Tiempo Completo de la Facultad de Enfermería y Nutriología de la Universidad Autónoma de Chihuahua (UACH).

Contacto: pnunez@uach.mx, mmlopez@uach.mx, mvaldeza@uach.mx

Palabras clave: Melatonina, Antitumoral, Cáncer

Introducción

La melatonina es una hormona que afecta el sueño. La producción y liberación de melatonina en el cerebro se relaciona con la hora del día: aumenta cuando está oscuro y disminuye cuando hay luz. La producción de melatonina disminuye con la edad. Es denominada como "*hormona de la oscuridad*", se encuentra en nuestro organismo de forma natural y se origina a partir del triptófano, un aminoácido esencial, mediante la transformación en la glándula pineal de serotonina en melatonina.

Entre sus múltiples funciones, la melatonina se encarga de regular el reloj biológico, estimula la secreción de la hormona del crecimiento, regula el apetito, actúa como antioxidante y puede ayudar al sistema inmunológico.

Esta molécula está relacionada con la "fisiología neuroendocrina", principalmente de la reproducción, así como también se han descubierto implicaciones en la regulación de los ritmos circadianos, tanto endocrinos como no endocrinos, como el ritmo sueño-vigilia.

Entre algunos de los beneficios de la melatonina cabe destacar que protege nuestro corazón del desarrollo de enfermedades relacionados con este aparato. Esto hace que

mejore notablemente los niveles de colesterol LDL y HDL, controle los niveles de glucosa y también la presión sanguínea.

La melatonina tiene un importante efecto antioxidante, por lo que protege la piel y aporta muchas otras ventajas para el organismo. Otros estudios aportan que la melatonina puede reducir los dolores de cabeza y las migrañas, y eso es por el efecto antiinflamatorio que posee la hormona.

Está bien documentado que la melatonina tiene actividades antitumorales significativas demostradas en varios tipos de cáncer en una gran cantidad de estudios preclínicos.

Finalmente, debemos tener en cuenta que la melatonina regula el hambre que podemos tener y, por ende, también el sobrepeso y la obesidad.

La melatonina

Los primeros indicios de la existencia de una sustancia segregada por la glándula pineal se conocieron en 1917. Esta sustancia, a la que se le llamó melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina), fue aislada por primera vez en 1958 cuarenta y un años después. El carácter cíclico de su secreción fue descrito en la década de los años 70 del siglo pasado, su capacidad para inducir el sueño fue publicado en ese mismo año. Su carácter antioxidante se reportó en 1993. A partir de entonces, se propuso su uso como posible tratamiento de varias enfermedades (insomnio, autismo, Alzheimer, cáncer, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares, entre otras) y se inició un período de intensa investigación.

La melatonina, segregada en los animales superiores por la glándula pineal, (1,4) se sintetiza también en otros tejidos como tracto el intestinal, la piel y la médula ósea. El tracto intestinal tiene la capacidad de liberar a la sangre varios cientos de veces más melatonina que la glándula pineal. Esta liberación de melatonina en el intestino es estimulada por los nutrientes, en particular, el triptófano. (1)

Secreción y circulación de la melatonina

La producción y secreción de melatonina es estimulada por fibras del nervio postgangliónico de la retina, que pasan a través del tracto retinohipotalámico hacia el núcleo supraquiasmático, luego atraviesan el ganglio cervical superior y finalmente, llegan a la glándula pineal. Este sistema neuronal se estimula con la oscuridad y se

inactiva con la luz (1, 3).

El ritmo circadiano de la secreción de melatonina es realmente controlado por un marcapaso endógeno independiente situado en el núcleo supraquiasmático, pero la luz ambiental lo hace más lento en forma dosis dependiente. La hormona entra por difusión en el torrente sanguíneo, donde tiene un pico de concentración entre las 2 y las 4 a.m. y luego, cae gradualmente durante el resto del periodo de oscuridad. Hasta los tres meses de edad se segrega poca melatonina. En los niños mayores el pico de concentración sanguínea nocturna puede alcanzar 325 pg/mL, mientras que en los adultos jóvenes es de 10 a 60 pg/mL. La concentración de melatonina decrece durante el envejecimiento (1).

La melatonina producida en la glándula pineal actúa como una hormona endocrina, ya que es liberada al torrente circulatorio, mientras que la producida en la retina y en el tracto gastrointestinal actúa como una hormona paracrina. Los lugares de acción de la melatonina son, Neurales: hipocampo, hipófisis, hipotálamo, retina, glándula pineal y otros. No neurales: gónadas, intestino, vasos sanguíneos, células inmunes y otros (4).

Síntesis y receptores

La biosíntesis de la melatonina se realiza a partir del triptófano, un aminoácido esencial que, por tanto, proviene de los alimentos. El triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano mediante la enzima triptófanohidroxilasa, luego, este compuesto se descarboxila (reacción en la que un ácido carboxílico pierde una molécula de dióxido de carbono) y forma la serotonina. (1, 3, 5, 10) La oscuridad activa el sistema neuronal y se produce una descarga del neurotransmisor norepinefrina. Mediante esta enzima, la serotonina se transforma en melanina, en un proceso de dos pasos sucesivos, en el que participa también la enzima hidroxindoltransferasa (1).

La melatonina actúa a través de diferentes vías moleculares. La vía mejor caracterizada es la activación de dos tipos de receptores específicos de membrana: sitios ML1 de alta afinidad y sitios ML2 de baja afinidad. Se han encontrado varios receptores centrales de melatonina pero también en tejidos periféricos, incluidos corazón y arterias, glándula suprarrenal, riñón, pulmón, hígado, vesícula biliar, intestino delgado, adipocitos, ovarios, útero, mama, próstata y piel. Además, también se han detectado en linfocitos T y B (3).

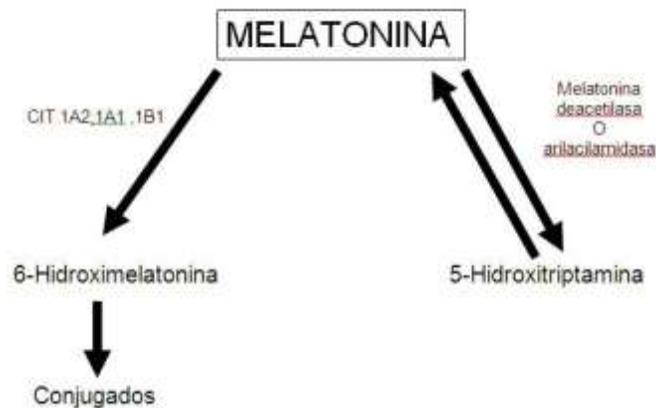
La distribución tisular de los receptores MT1 y MT2 del ser humano ha sido principalmente estudiado a nivel cerebral. Son expresados en el núcleo supraquiasmático, el cerebelo, la corteza, el hipocampo, el hipotálamo y arterias cerebrales (5).



Síntesis de la melatonina

Metabolismo

La melatonina se metaboliza en las mitocondrias y el citocromo p450 del hepatocito, convirtiéndose rápidamente en 6-hidroximelatonina luego, se conjuga con ácido glucurónico, forma en que se excreta en la orina. La 3-hidroximelatonina, un producto final de la vía quinúrica (cascada antioxidante), que también se excreta por la orina, pudiera considerarse un marcador de generación de radicales libres (1).



El sitio más importante el metabolismo de la melatonina está dentro del hígado (5).

Acciones

Esta hormona asume distintas funciones. Una de las más importantes es la que se relaciona con su participación en el comportamiento cíclico de cambios biológicos que ocurren entre el día y la noche (1, 8).

La melatonina regula los ritmos circadianos como el ritmo del sueño (3, 9), ritmos neuroendocrinos o ciclos de temperatura corporal a través de su acción sobre los receptores MT1 y MT2. La ingestión de melatonina induce fatiga, somnolencia y una disminución de la latencia del sueño. Ritmos circadianos perturbados están asociados con trastornos del sueño y problemas de salud (3).

Estudios recientes han concluido que la administración de la hormona en mujeres perimenopáusicas produce una mejora significativa en el funcionamiento tiroidal y los niveles de gonadotropinas, así como una restauración de la fertilidad y la menstruación previniendo la depresión asociada con la menopausia (4).

Los altos niveles de melatonina en sangre informan que es de noche a los órganos y tejidos y ayudan a organizar los ritmos homeostáticos. La melatonina tiene la capacidad de resincronizar los ritmos circadianos y los ciclos vigilia-sueño. La melatonina tiene efectos reguladores sobre la reproducción. Se ha demostrado que si a los animales, que tienen oscilaciones estacionales en su comportamiento reproductor, se les hace una pinealectomía dejan de tener estos cambios estacionales y pierden su sincronización con el ciclo anual. Tras la administración de melatonina exógena, se recuperan. La melatonina también interviene en la maduración sexual de los humanos: el desarrollo puberal va ligado a un importante descenso en los niveles de melatonina plasmática. Una disfunción pineal puede adelantar la pubertad, mientras que una hiperproducción de melatonina puede retrasarla (10).

Además de su función como agente cronobiótico que actúa en la regulación de la temperatura, en la regulación del desarrollo sexual y en la del ciclo reproductor, la melatonina es un protector celular, potente antioxidante, agente oncostático e inmunoestimulante (9).

Alimentos que contienen melatonina

El L-triptófano también es precursor de la melatonina, implicada en el ciclo vigilia-sueño, así que podría beneficiar tanto la inducción como el mantenimiento del sueño. Un cambio importante en la calidad, cantidad y horario de las ingestas, como ocurre en los viajes transoceánicos, afectará durante cierto tiempo a la calidad del sueño. En este sentido, una mayor producción de melatonina, como controladora del ritmo vigilia-sueño, favorece la adaptación.

El maíz, los tomates y las papas contienen melatonina, pero son las nueces las que muestran una cantidad relevante y de fácil asimilación (2). Como precursores de la hormona podemos encontrar los siguientes ejemplares: Avena, maíz, vino tinto, tomates, cerezas, patatas, nueces y arroz (4).

Se ha señalado que las nueces contienen cantidades importantes de melatonina, en tal medida que contribuyen significativamente al efecto antioxidante en modelos experimentales con ratas. Utilizando melatonina o triptófano, su precursor dietético, se puede contribuir a elevar la expresión de enzimas antioxidantes (1).

Mecanismos benéficos de la melatonina: antitumorales de la melatonina

Los estudios han revelado el papel de la melatonina (MLT) en varios aspectos fisiológicos. Procesos como el arrastre circadiano, el control de reproducción estacional, fisiología retiniana, regulación de la presión arterial, regulación del sistema inmune, oncogénesis y tumor crecimiento. Estas acciones complejas tienen diferentes mecanismos de acción.

La MLT involucra muchas cascadas de señalización celular y varias los estudios informaron el uso potencial de MLT para el tratamiento o prevención del cáncer. La supresión de la señalización MLT ha sido demostrado dañar las vías de señalización celular que involucran ADN reparación, diferenciación celular y apoptosis.

Por ejemplo, se ha encontrado que el elemento-1 intercalado largo (L1) está involucrado en varios tumores malignos al inducir roturas de ADN de doble cadena. La actividad de L1 se regula negativamente por señalización MLT. La mayoría de los cánceres humanos admite una mayor expresión de L1 en comparación con los

tejidos normales y la activación de MT1 suprime la expresión de L1 en un cáncer *in vivo* modela y reduce la retro-transposición L1 en células cultivadas. Esto es relacionado con la actividad de una entidad endógena que daña el ADN con un componente del sistema circadiano del huésped (6).

Tipos de tumores en los que hay evidencia científica que la melatonina ha ejercido una acción antineoplásica.

La acción oncostática de la melatonina en las líneas celulares hormonodependientes de cáncer de seno también se basan en su capacidad para limitar la producción de estrógenos. La melatonina regula negativamente tanto la transcripción como la actividad de muchas de las enzimas involucradas en la síntesis de estrógenos, por lo tanto, comportándose como un modulador selectivo de la enzima estrógeno (SEEM) (7).

La melatonina es una molécula proapoptótica, y algunas de las moléculas objetivo-involucradas en la apoptosis encontrada en los diferentes los modelos de cáncer finalmente resultaron ser los mismos en los tres tipos de cáncer. Células de cáncer de mama, ovario y próstata sufren un retraso en la progresión del ciclo celular después del tratamiento con melatonina (7).

Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto un efecto oncostático en diferentes tipos de tumores, aunque los resultados son poco consistentes debido al uso de diferentes metodologías. Además, estudios experimentales han demostrado que la melatonina puede ejercer una inhibición sobre el crecimiento de algunos tumores *in vitro* y en modelos animales en los que participan los receptores MT1 y MT2. Por esta razón, la melatonina puede ser un candidato para la prevención y el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el de mama, el de próstata, el gástrico y el colorrectal (9).

Implicaciones de la melatonina en la iniciación, promoción, progresión y metástasis. Efectos sobre la angiogénesis.

La MLT también funciona como un inhibidor de varios factores de crecimiento, por lo tanto, funciona como agente antiangiogénico. Ejerce un efecto antiangiogénico directo mediante la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) diferentes factores de crecimiento tumoral, como la endotelina-1 (ET-1), factor

de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), todos son mitógenos potentes que conducen a la angiogénesis del cáncer (6).

Melatonina y su relación con células MCF-7

Las células CMF-7, la primera línea de células de cáncer de mama que responde a hormonas, han sido ampliamente usadas como modelo in vitro de tumores mamarios. Las acciones anti-proliferativas de la melatonina en concentración fisiológica nocturna (1 nM) sobre las células CMF-7 han sido estudiadas por más de 30 años. Hay abundante evidencia que sugiere que la acción inhibidora de la melatonina sobre líneas de células de cáncer mamario estrógeno positivo se basa en su capacidad para regular la síntesis de estrógenos o las rutas de señalización de los estrógenos (7, 8).

Implicación de la melatonina: Relación entre el cáncer de mama y el trabajo a turnos

En 2001, Schernhammer *et al.* estableció una relación entre el turno nocturno rotativo y el riesgo de cáncer de mama en un estudio cohorte de enfermeras premenopáusicas, particularmente en aquellas mujeres que informaron más de 20 años de rotación nocturna turnos. Algunos otros estudios han evaluado la asociación entre la luz exterior residencial durante la hora de dormir con el cáncer de mama y próstata entre sujetos que nunca trabajaron por la noche, concluyendo que tanto la próstata como el cáncer invasivo de mama se asoció con una alta exposición a (luz de noche) LAN al aire libre. Todos estos resultados apoyan la hipótesis de que, en mujeres premenopáusicas sanas, la exposición a LAN puede resultar en mejora de la oncogénesis mamaria a través de la interrupción de las acciones oncostáticas circadianas de la melatonina (7).

En este artículo de revisión cuyo título es “Melatonina, luz ambiental y cáncer de seno”, mencionan han demostrado una fuerte asociación entre la incidencia de cáncer de mama y el trabajo en rotación o turnos nocturnos permanentes. Supresión de melatonina por la luz en la noche ha sido hipotetizada como el principal factor determinante para la alta incidencia reportada de cáncer de mama

en mujeres dedicadas al trabajo nocturno. Esto es apoyado por estudios epidemiológicos en mujeres ciegas que tienen relativamente menor incidencia de cáncer de mama. Sobre esta base, sería interesante realizar estudios a largo plazo en mujeres quienes tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de seno. El tratamiento crónico oral de melatonina en estas mujeres podría reducir la incidencia de la enfermedad. También se concluye que procedimientos de intervención psicosocial como yoga y la meditación son beneficiosas para mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama. Estas prácticas también se han demostrado aumentan la secreción de melatonina (10). En un estudio realizado en mujeres del Reino Unido donde se examinó el riesgo de cáncer de mama en relación con el horario del trabajo nocturno y el estado del receptor, donde después de realizar un metaanálisis se concluyó, que los datos en general no proporcionan evidencia de un mayor riesgo de cáncer de seno con el trabajo nocturno (11).

El cáncer de mama afecta a mujeres con alta mortalidad y morbilidad en todo el mundo. El riesgo es mayor en el mundo más desarrollado, pero también está aumentando notablemente en los países en desarrollo. Está bien documentado que la melatonina tiene actividades antitumorales significativas demostradas en varios tipos de cáncer en una gran cantidad de estudios preclínicos. En el cáncer de mama, la melatonina es capaz de interrumpir la señalización celular dependiente de estrógenos, lo que resulta en una reducción de las células estimuladas por estrógenos, además, se describió su evidente efecto neuroinmunomodulador en el organismo. Varios estudios prospectivos han demostrado la correlación inversa entre los metabolitos de melatonina y el riesgo de cáncer de seno. Esta correlación fue confirmada por estudios observacionales que encontraron niveles más bajos de melatonina en pacientes con cáncer de mama. Además, los estudios clínicos han demostrado que la interrupción circadiana de la síntesis de melatonina, específicamente el trabajo en turnos nocturnos está relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama. En este sentido, la exposición adecuada a la luz / oscuridad con un uso más selectivo de la luz por la noche junto con la administración oral de melatonina puede tener beneficios para las mujeres de alto riesgo. Los resultados de los estudios preclínicos actuales, el mecanismo de acción

y la eficacia clínica de la melatonina en el cáncer de mama se revisaron en este documento. La melatonina sola o en administración combinada parece ser un fármaco apropiado para el tratamiento de las primeras etapas del cáncer de mama con baja toxicidad documentada en un amplio rango de dosis (12).

Protección antioxidante de la melatonina

La melatonina (5-metoxi-N-acetil-triptamina) es una hormona que desde el punto de vista filogenético ha estado ligada a la protección antioxidante frente a las radiaciones ionizantes y a una atmósfera muy rica en oxígeno. Para ello, la función de la melatonina era ralentizar las funciones celulares durante las horas de mayor exposición a dichas radiaciones durante el día, para activarlas durante las horas de oscuridad durante las cuales existía un menor riesgo. Por ello, desde un punto de vista filogenético, la melatonina cumplía una doble función de control de los ciclos circadianos, así como de molécula antioxidante. Posiblemente esta dualidad es la que ha hecho que la melatonina no sólo se encuentre en la glándula pineal, desde donde pasa al líquido cefalorraquídeo y a la circulación cerebral y sistémica, sino que sus concentraciones sean mucho mayores (en miligramos y no en picogramos) en otros órganos como la retina, las células inmunes, el intestino, la bilis, en donde ejerce una función puramente antioxidante frente al estrés oxidativo sufrido en estos órganos.

La actividad antioxidante de la melatonina se realiza a nivel de todos los compartimientos celulares (membrana, citosol, mitocondria y núcleo). La melatonina, al ser muy lipofílica, atraviesa todas las membranas celulares, además de las barreras hematoencefálica y placentaria. Las funciones de la melatonina como un antioxidante incluyen: 1) Tiene una función neutralizante directa de RL, 2) Estimula la actividad de enzimas antioxidantes mediante la regulación de la expresión génica de determinadas enzimas de óxido-reducción, 3) Incrementa la eficiencia de la fosforilación oxidativa mitocondrial y reduce el escape de electrones, 4) Aumenta la eficiencia de otros antioxidantes. La melatonina es liposoluble, por lo que cuando se administra por cualquier vía es absorbida rápidamente pudiendo atravesar todas las barreras biológicas; parece que puede llegar hasta cualquier parte de la célula previniendo el daño oxidativo (13).

Conclusión

De acuerdo a lo mencionado acerca de la melatonina, no solo regula el ciclo de sueño-vigilia, sino que tienen importantes efectos protectores frente a la quimioterapia y como antioxidante para retrasar la aparición de enfermedades. En diversa evidencia científica describen la aparición de tumores y desarrollo de metástasis en personas expuestas a la luz nocturna donde hay una incorrecta secreción de melatonina. Por esto también es importante que tipo de luz se utiliza en la noche evitando la luz de color azul.

Investigaciones también demuestran como la melatonina tiene un efecto sobre todo en cáncer de mama. La melatonina ha demostrado tener escasa toxicidad por ello podría ser un buen coadyuvante complementario en la terapia de quimio/radioterapia, ayudando en la remisión, calidad de vida y mitigando los efectos secundarios de este tipo de terapias, así como una prevención de enfermedades mamarias o cáncer de mama en mujeres.

Podría ser un buen aliado como medicamento antitumoral, es importante seguir investigando para seguir corroborando los grandes beneficios de esta hormona. Parece ser cierto que tanto la restricción calórica como la ingestión de alimentos ricos en melatonina o triptófano (maíz, tomate, papas, nueces) (2), incrementan los niveles de melatonina, lo que coincide con la teoría del prolongamiento de la vida cuando se aplica esta restricción. Hay algunas evidencias que indican que la serotonina, precursor inmediato de la melatonina y la propia melatonina, se pueden sintetizar también en la piel mediante un mecanismo asociado a la vitamina D (1).

Referencias:

1. Illnait-Ferrer, José, Melatonina: actualidad de una hormona olvidada. Revista CENIC. Ciencias Biológicas [Internet]. 2012;43(3): Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181226874007>
2. González M. La alimentación y el sueño. Estrategias nutricionales para evitar el insomnio. VOL 26 NÚM 2 FEBRERO 2007. [Internet] [citado 2020 Abr 06]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13099400>
3. Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N, Fougerou, C. (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. Current neuropharmacology, 15(3), 434-443. [Internet] [citado 2020 Abr 06]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405617/pdf/CN-15-434.pdf>
4. Martínez B, Sánchez Y, Urra K, Thomas Y, Burgos J. Hormona de la oscuridad. Rev. Latinoamer Patol Clin, Vol. 59, Núm. 4, pp 222-232. Octubre - diciembre, 2012. [Internet] [citado 2020 Abr 06]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2012/pt124h.pdf>

5. Barrenetxe J, Delagrange P, Martínez JA. (2004). Physiological and metabolic functions of melatonin. *Journal of physiology and biochemistry*. 60. 61-72. [Internet] [citado 2020 Abr 06] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8362211_Physiological_and_metabolic_functions_of_melatonin/link/563ccb6908ae8d65c0116c3e/download
6. Ozben T, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Akduman R. (2017). Effects of Melatonin in Cancer: Potential Mechanisms. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2017, Vol. 17, No. 0. [Internet] [citado 2020 Abr 07] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/321291022_Effects_of_Melatonin_in_Cancer_Potential_Mechanisms/link/5abb582645851563660afb47/download
7. Menéndez-Menéndez J, Martínez-Campa C, Review Article Melatonin: An Anti-Tumor Agent in Hormone-Dependent Cancers. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2018, Article ID 3271948, 20 pages. [Internet] [citado 2020 Abr 07] Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ije/2018/3271948.pdf>
8. Grant S, Melan M, Latimer J, Witt-Enderby P. (2009). Melatonin and breast cancer: Cellular mechanisms, clinical studies and future perspectives. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. Vol. 11; e5; February 2009. [Internet] [citado 2020 Abr 09] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/23979766_Melatonin_and_breast_cancer_Cellular_mechanisms_clinical_studies_and_future_perspectives/link/09e4150beae042733700000/download
9. Poza J, Pujol M, Ortega-Albás J, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología*. 2018. [Internet] [citado 2020 Abr 10] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485318302007>
10. Srinivasan V, Spence D, Pandi-Perumal S, Trakht I, Esquifino A, Cardinali D, Maestroni G. (2008). Melatonin, environmental light, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 108:339-350. [Internet] [citado 2020 Abr 13] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541739>
11. Jones M, Schoemaker M, McFadden E, Wright L, Johns L, Swerdlow A. Night shift work and risk of breast cancer in women: the Generations Study cohort. *Br J Cancer* 121, 172-179 (2019). [Internet] [citado 2020 Abr 13] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41416-019-0485-7.pdf>
12. Kubatka P, Zubor P, Busselberg D, Kwon TK, Adamek M, Petrovic D, Opatrilova R, Gazdikova K, Caprnda M, Rodrigo L, Danko J, Kruzliak P. Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 feb; 122:133-143. [Internet] [citado 2020 Abr 13] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29458781>
13. Galván C. de Teresa, Guisado Barrilao R, García C, Ochoa J, Ocaña Wilhelmi J. Antioxidantes y ejercicio físico: funciones de la melatonina. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* [Internet]. 2008;1(2):61-72. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323327655004>