

Melatonina: Posible inmunoregulador en la periodontitis crónica.

Alcocer Sirley¹, Valero Nereida², Morón Alejandra³, Viera Ninoska⁴, Garces Egdivis⁵

1. MgSc. en Ciencia. Mención Inmunología. Instituto de Investigaciones

2. Doctora en Inmunología. Carrera de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador y Facultad de Medicina-LUZ.

3. MgSc. en Ciencia. Mención Inmunología. Instituto de Investigaciones.

4. Doctora en Ciencias Odontológicas. Instituto de Investigaciones.

5. Esp. en Periodoncia. Instituto de Investigaciones.

^{1,3,4,5}Facultad de Odontología. Universidad del Zulia.

Correos electrónicos: sirleyalcocer_15@hotmail.com, valero.nereida@gmail.com, alejandraisamm@gmail.com, ninoskaviera@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades periodontales se inician por las bacterias periodontopatógenas presentes en la placa dental, causando la gingivitis. Si ésta no es tratada progresa a periodontitis, donde se afectan las estructuras de soporte del diente trayendo como consecuencia la pérdida de las piezas dentales. Sin embargo, se ha descrito que la respuesta inmunitaria del huésped juega un rol importante en el desarrollo y severidad de la enfermedad. La melatonina (MLT) es una molécula con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la cual se ha descrito la capacidad de modular la respuesta del sistema inmunitario atenuando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de citocinas proinflamatorias como IL-1, 6, 8, 12 y 17 suprimiendo la inflamación y el estrés oxidativo en la enfermedad periodontal. **Conclusión:** Es necesario el uso de fármacos como la MLT que actúen sobre la respuesta del sistema inmunitario del individuo para detener el proceso de destrucción de los tejidos periodontales.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal, Periodontitis crónica, inflamación, Melatonina.

Autora de Correspondencia: Calle 65 equina con Av.19. Facultad de Odontología. Maracaibo. Zulia. Venezuela. Código postal 4001 Teléfonos 04146210627. 58-0261-7597346. Fax 58-0261-7597347.

Melatonin: Possible immunoregulator in chronic periodontitis.

ABSTRACT

Introduction: Periodontal diseases are initiated by the periodontopathogenic bacteria present in dental plaque, causing gingivitis. If it is not treated, it progresses to periodontitis, where the support structures of the tooth are affected, resulting in the loss of the teeth. However, it has been described that the host's immune response plays an important role in the development and severity of the disease. Melatonin (MLT) is a molecule with antioxidant and anti-inflammatory properties of which the ability to modulate the immune system response has been described, attenuating the production of reactive oxygen species (ROS) and proinflammatory cytokines such as IL-1, 6, 8, 12 and 17 suppressing inflammation and oxidative stress in periodontal disease. **Conclusion:** It is necessary to use drugs such as MLT that act on the response of the individual's immune system to stop the process of destruction of periodontal tissues.

Key words: Periodontal disease, chronic periodontitis, inflammation, melatonin.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la periodontitis tiene una prevalencia que varía entre 10 y 60% en adultos. Involucra la destrucción de tejidos de soporte dentario como ligamento periodontal, hueso, cemento y tejidos blandos, por lo que existe una pérdida de inserción, además de mostrar inflamación gingival. Tanto los factores de virulencia de las bacterias periodontopatógenas y la respuesta inmunitaria contra ellas, están involucradas en la destrucción de los tejidos observados en la periodontitis¹.

En la etiopatogénesis de la enfermedad periodontal, están involucrados múltiples factores etiológicos como condiciones sistémicas y locales. El principal agente en esta patología son las bacterias anaerobias gram negativas presentes en la placa dental. Éstas juegan un rol importante participando en la formación de las bolsas periodontales, en la destrucción del tejido conectivo, el ligamento periodontal y en la reabsorción del hueso alveolar causado por la producción de toxinas bacterianas y la activación de la respuesta inmunitaria. Existen fuertes evidencias que las bacterias periodonto-patógenas

como *Porphyromonas gingivales* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, están involucradas en el inicio de las enfermedades periodontales².

Otro factor relevante en la progresión de la enfermedad periodontal es el desbalance entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y las defensas antioxidantes, lo cual conlleva al estrés oxidativo³. En un estudio realizado se reportaron cambios en el estrés oxidativo como consecuencia de la activación del sistema inmunitario, donde participan diferentes tipos celulares como polimorfonucleares, mediadores primarios de la respuesta contra las bacterias periodontopatógenas., con la producción de factores antimicrobianos entre ellos, los ROS producidos durante la fagocitosis de estas bacterias⁴.

Así mismo se ha demostrado que componentes antioxidantes como la Melatonina (MLT), suprimen la inflamación y el estrés oxidativo en la enfermedad periodontal, sugiriendo que esta hormona tiene un efecto protector en esta patología⁵. En base a lo descrito se realizó, esta revisión, con la finalidad de describir el rol inmunoregulator de la MLT en la periodontitis

crónica.

Melatonina. Generalidades.

La melatonina (MLT) o N-acetil-5-metoxi-triptamina es una indol amina sintetizada y secretada por la glándula pineal y otros órganos, como la retina, la médula ósea y los intestinos en un patrón circadiano. Con respecto a su mecanismo de acción la MLT tiene efectos antioxidantes eliminando radicales libres, interactuando con proteínas intracelulares, receptores ubicados en la membrana nuclear y en la membrana celular. Debido a sus excelentes propiedades lipofílicas, la MLT es capaz de entrar al compartimiento subcelular, encontrándola en altas concentraciones en el núcleo y las mitocondrias de las células, que son capaces de unirse a algunas proteínas citosólicas como la quinasa C, calmodulina y calreticulina⁶.

Esta molécula elimina directamente al radical hidroxilo (OH), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), ácido hipocloroso (HOCl), oxígeno singlete (1O₂), el anión peroxinitrito (ONOO⁻) y el ácido peroxinitroso (OHOOH)^{7,8}. La MLT también tiene acciones antioxidantes indirectas, además de ello estimula la síntesis de otro importante antioxidante intracelular como lo es el glutatión (GSH). Asimismo, esta hormona preserva la integridad funcional de otras enzimas antioxidantes, incluida la superóxido dismutasa y catalasa⁹. También puede reducir la generación de radicales libres en la mitocondrias mejorando la fosforilación oxidativa, por lo tanto, disminuye la fuga de electrones y aumenta la generación del ATP¹⁰. Sin embargo, la MLT no se almacena en el organismo, sino que se difunde por la sangre y el fluido cerebrospinal. A partir de la circulación sanguínea difunde pasivamente a la saliva y a la cavidad oral, su concentración en saliva alcanza del 15-33% de la concentración plasmática, ya que cerca del 70% de la MLT plasmática está ligada a la albúmina impidiendo su difusión a la saliva. Esta hormona tiene numerosas funciones fisiológicas en diferentes partes del cuerpo, como el control de los ritmos circadianos, regulación

de la temperatura corporal, regulación del desarrollo sexual y el ciclo reproductivo, y la activación del sistema inmunitario^{11,12}.

Propiedades de la Melatonina antiinflamatorias, antioxidantes e inmunoreguladora.

Se ha demostrado que la MLT es una molécula con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias^{13,14}. Durante los procesos inflamatorios la estimulación de genes inflamatorios se da por la activación del factor de transcripción nuclear Kappa B (NF-κB), este factor de transcripción se expresa en el citoplasma de todas las células y es el principal factor de transcripción inducible que modula una cascada de eventos moleculares. Después de su activación, el NF-κB se trasloca al núcleo y se une a elementos específicos que modulan la transcripción de genes proinflamatorios^{15,16}. Varios estudios han demostrado que la MLT modula la vía de señalización del NF-κB durante la inflamación, esta modulación puede ocurrir durante la fase temprana o tardía del proceso inflamatorio^{15,17-19}.

Estudios experimentales sugieren que la MLT posee efectos antiinflamatorios a través de la modulación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en diferentes condiciones patológicas^{15,20,21}. Así mismo en un estudio realizado se demostró la presencia de receptores de MLT en líneas celulares que modulan los eventos inflamatorios inhibiendo el aumento del TNF-α²². Otras acciones antiinflamatorias de la MLT es inhibir la síntesis de prostaglandinas, la producción de moléculas de adhesión^{23,24} y regular la expresión de ciclooxigenasa 2 en macrófagos²⁵, la adhesión y migración de los leucitos al endotelio. También esta hormona reduce la migración de polimorfos nucleares al sitio de inflamación^{26,27}.

En cuanto a sus propiedades antioxidantes la MLT posee la capacidad de eliminar, depurar o neutralizar radicales libres, principalmente el radical hidroxilo (HO•), así como también, radicales peroxilo (ROO•), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), óxido nítrico (NO•) y peroxinitritos (ONOO⁻)²⁸. Esta hormona posee un

Ciencia Odontológica

Vol. 15 N° 2 (Agosto-Diciembre 2018), pp. 80-81

potencial redox muy alto, de alrededor 0,74 V, esto le permite tener la capacidad de ceder un electrón y reducir cualquier molécula que este a su alcance²⁹.

Además, la MLT aumenta los niveles de ARNm de la enzima superóxido dimutasa e incrementa la actividad de glutatión reductasa y de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa todas ellas enzimas con capacidad antioxidante^{30,31}. También inhibe a la enzima encargada de la síntesis de óxido nítrico (pro-oxidante). La hormona demuestra reducir la peroxidación lipídica y el daño oxidativo del ADN en estudios tanto "in vitro" como "in vivo"^{32,33}.

Con respecto a su efecto inmunomodulador se ha comprobado que la modulación del sistema inmunitario puede ser directa e indirecta afectando tanto la inmunidad humoral como celular³⁴. Entre los efectos que provoca esta sustancia en la respuesta inmunitaria se incluye la estimulación de la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase II, presente en las células presentadoras de antígenos, aumento de la presentación antigénica por macrófagos esplénicos a las células T cooperadoras CD4+ (T helper, Th), que expresan TcRs (receptores de células T) específico para el complejo péptido/MHC e incrementa la producción de citocinas como interleucinas (ILs) IL-2, IL-6, IL-12 e interferón gamma (IFN γ)³⁵.

Patologías en las que se ha estudiado el papel de la Melatonina.

El efecto protector de la MLT se ha descrito en varias patologías como: liquen plano, cáncer oral, pancreatitis aguda, inflamación pulmonar, enfermedad periodontal entre otras. En este sentido las especies reactivas de oxígeno (ROS) están involucradas en la manifestación de lesiones precancerosas tales como: liquen plano^{36,37} y la leucoplasia, la MLT tiene un papel importante en estas enfermedades debido a sus propiedades antioxidantes. Esta hormona también previene la muerte del tejido sano causado por la radioterapia empleada rutinariamente en el tratamiento de cáncer oral³⁸. Estudios in vitro sugieren que la MLT puede prevenir la metástasis en el cáncer

oral inhibiendo la activación de la metaloproteinasa 9³⁹.

De igual manera el uso de la MLT como sustancia inmunomoduladora ha tenido un importante impacto terapéutico, estudios experimentales han demostrado que la aplicación de MLT disminuye significativamente el desarrollo de la pancreatitis aguda y protege al tejido pancreático del daño causado por la inflamación⁴⁰. Así mismo, la MLT administrada en una dosis de 1 y 5 mg/kg reduce significativamente el daño agudo pulmonar, incluyendo el edema, infiltración de neutrófilos, hemorragia, actividad de la enzima mieloperoxidasa y la síntesis de citocinas pro-inflamatorias en ratas sometidas a estrés calórico, disminuyendo así el daño y la inflamación pulmonar⁴¹.

Con respecto al efecto de esta hormona en la enfermedad periodontal se encontró que en pacientes con diabetes y enfermedad periodontal, antes del tratamiento tópico con MLT (crema) hubo un aumento en los niveles salivales de fosfatasa alcalina y ácida, osteopontina y osteocalcina en pacientes diabéticos con periodontitis en comparación con los sujetos sanos. Después del tratamiento con MLT, se observó una disminución estadísticamente significativa del índice gingival y la profundidad de bolsa ($p < 0.001$). Además, el uso de la MLT se asoció con una reducción significativa de los cuatro biomarcadores⁴².

Melatonina en la cavidad oral.

En la cavidad oral, ha sido reconocida como una sustancia importante con efectos paracrinos en las células cercanas. Este fármaco puede administrarse por varias vías: oral, intraperitoneal y directamente en el sitio en implantes dentales. Esta hormona posee una serie de ventajas entre las cuales están; su bajo costo, tiene una vida útil larga, tiene pocos efectos secundarios en comparación con otras drogas, y puede usarse con un margen de seguridad muy amplio⁴³. Estas características, junto con la amplia gama de efectos en los tejidos como la reducción del estrés oxidativo de manera directa, eliminando especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y de forma indirecta

estimulando la acción de enzimas antioxidantes⁴⁴, contribuye a mantener la integridad del ADN por activación de enzimas de reparación. También esta hormona modula la respuesta inmunitaria y el metabolismo óseo, todas estas propiedades la convierten en una terapia potencial para diferentes propósitos⁴⁵.

Debido a sus propiedades antioxidantes y su capacidad para eliminar radicales libres, la MLT puede interferir en el proceso de resorción ósea, mediado por los osteoclastos bloqueando a las especies reactivas de oxígeno producidas por la superóxido dismutasa⁴⁶. Otro efecto de la MLT en la resorción ósea está mediado por la regulación negativa del ligando del receptor del activador del NF- κ B (RANKL)^{47,48}. Con respecto a la formación de hueso, la MLT promueve la diferenciación de osteoblastos^{48,49} y estimula la formación de una nueva matriz mineralizada^{48,50}. Se observó *in vitro*, que la MLT tiene la capacidad de estimular, en concentraciones micromolares la proliferación y síntesis de colágeno tipo I. Por otro lado, reduce otras proteínas de la matriz ósea y marcadores óseos que incluyen fosfatasa alcalina, osteopontina y osteocalcina, también reduce la diferenciación de osteoblastos de un periodo de 21 días a 12^{48,50}.

Con respecto al papel antiinflamatorio de la MLT en la mucosa bucal se ha descrito que en condiciones fisiológicas, la MLT sintetizada en la glándula pineal se libera en la circulación y entra en los compartimentos de la mucosa oral ayudando a mantener la homeostasis y controlando la migración de leucocitos del torrente sanguíneo, evitando de este modo la respuesta inflamatoria de la mucosa oral. De igual manera la MLT producida localmente en el tejido de la mucosa oral puede ayudar a restaurar la homeostasis eliminando el exceso de radicales libres y otras moléculas de estrés oxidativo⁵¹.

Papel de la Melatonina en la Periodontitis Crónica.

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa, que se produce por daño tisular extenso de las estructuras de soporte del diente, siendo así,

una de las causas más significativas de pérdida de piezas dentarias en adultos. El biofilm bacteriano adherido a la superficie dentaria en estrecha relación con los tejidos periodontales, es uno de los factores etiológicos más relevantes de esta enfermedad⁵². Con respecto a su evolución, está influenciada por factores de riesgo que determinan la respuesta y persistencia de la respuesta inmunitaria inflamatoria contra los microorganismos patógenos⁵³.

Se ha descrito que la MLT reduce la destrucción del tejido periodontal durante la respuesta inflamatoria mediante un número importante de medidas, entre las cuales se encuentran: 1) Eliminar Radicales Libres (RL) reduciendo el daño macromolecular⁵⁴. 2) Reducir la translocación al núcleo y unión al ADN del factor nuclear kappa-B (NF- κ B), lo que disminuye la expresión de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-1,6,8,12,17 y el TNF- α ^{54,55}. 3) Inhibir la producción de moléculas de adhesión que promueven la entrada de leucocitos a las células endoteliales, reduciendo así la migración celular transendotelial y el edema 4) Disminuir la síntesis de enzimas que generan prostaglandinas y especies reactivas del oxígeno como COX e iNOS⁵⁶. Debido a todas estas acciones que ejerce la MLT se ha descrito su efecto protector en diversos estudios:

En un estudio realizado en ratas a las cuales se indujo PC y fueron tratadas con dosis de MLT de 10, 50 y 100 mg/kg por 28 días, 14 días antes y 14 días después de la inducción de la enfermedad, se encontró una reducción significativa en los niveles de TNF- α , IL-1 β , e IL-6 y hubo una reducción en la activación de TLR4/MyD88. Así mismo, la reducción en los niveles de las citocinas y en la activación de TLR4/MyD88 fue dosis dependiente. También en el grupo tratado con MLT se evidenció una disminución en las concentraciones de RANKL y normalización de la relación RANKL/OPG (osteoprotegerina), la OPG es una proteína que interfiere con el potencial biológico de este receptor inhibiendo la osteoclastogénesis⁵⁷.

De igual manera en un estudio realizado en pacientes diabéticos con PC que fueron tratados con una

Ciencia Odontológica

Vol. 15 N° 2 (Agosto-Diciembre 2018), pp. 82-83

crema con MLT al 1% por 20 días se observó una disminución estadísticamente significativa de la IL-1 β , IL-6 y prostaglandina E2 (PGE2) en fluido crevicular gingival. También hubo una disminución significativa del índice gingival y la profundidad al sondaje después del tratamiento con el fármaco. Por el contrario, el grupo con PC que recibió el placebo no mostró diferencias significativas en los parámetros clínicos evaluados, no obstante se observó una leve disminución en las concentraciones de la IL-1 β , IL-6 y PGE2⁵⁸.

En este mismo sentido pacientes diabéticos con enfermedad periodontal se les aplicó una crema con MLT al 1% una vez al día por 20 días y los sujetos sanos fueron tratados con una crema con placebo. En los pacientes con enfermedad periodontal se encontraron altos niveles en suero de TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva en comparación con los sujetos sanos, dichos niveles disminuyeron después del tratamiento con MLT. Así mismo hubo una disminución significativa del índice gingival y la profundidad al sondaje luego de ser tratados con el fármaco⁵⁹.

También en un estudio realizado en ratas machos divididas en 4 grupos: grupo control (alimentado con una dieta estándar), grupo con obesidad (alimentado con una dieta rica en grasas), grupo con periodontitis inducida y un grupo con obesidad y periodontitis inducida, encontrándose que los niveles plasmáticos de MLT se redujeron significativamente ($p < 0,05$) en las ratas obesas con periodontitis en comparación con el resto de los grupos. La pérdida de hueso alveolar aumentó 27.71% (2.28 μ m) en el grupo con obesidad y periodontitis comparado con el grupo control. Así mismo el análisis histológico mostró marcada destrucción periodontal y destrucción de tejido con actividad de osteoclastos en este grupo⁶⁰.

Posible mecanismo de acción de la Melatonina en la Periodontitis Crónica.

Las bacterias periodontopatógenas inician el proceso inflamatorio en la periodontitis crónica, durante este proceso inflamatorio las células de la inmunidad innata (neutrófilos y macrófagos), migran al sitio de

la infección para fagocitar a las bacterias patógenas, lo cual conlleva a la producción de ROS y activación del NF- κ B, trayendo como consecuencia la transcripción de genes proinflamatorios y la síntesis de citocinas inflamatorias tales como: IL-1,6, 8, 12 y 17 entre otras. Estas citocinas inducen la expresión del ligando del receptor nuclear κ B (RANKL) y un desbalance en la relación RANKL/OPG. La unión del ligando a su receptor expresado en los preosteoclastos induce la diferenciación a osteoclastos y con ello la resorción del hueso alveolar. Por otro lado la melatonina bloquea la producción de ROS y la activación del NF- κ B, disminuyendo así la síntesis de citocinas y de otros mediadores inflamatorios que conllevan a la destrucción de las estructuras de soporte del diente (Figura 1).

A pesar de los avances que se han logrado hasta los actuales momentos en el conocimiento del papel de la MLT en la PC, esta enfermedad sigue siendo una de las patologías bucales más frecuentes en adultos, afectando la calidad de vida de quienes la padecen. Por tal motivo es necesario realizar investigaciones encaminadas a dilucidar el mecanismo de acción o el efecto de esta hormona en la enfermedad periodontal.

Conclusión.

Se ha descrito que la MLT es una molécula con propiedades antioxidantes antiinflamatorias e inmunoreguladoras sugiriendo el uso de esta hormona como una alternativa terapéutica en pacientes con periodontitis crónica para detener el proceso de destrucción de los tejidos periodontales causado por la producción de especies reactivas de oxígeno, citocinas y otros mediadores inflamatorios que afectan las estructuras de soporte del diente.

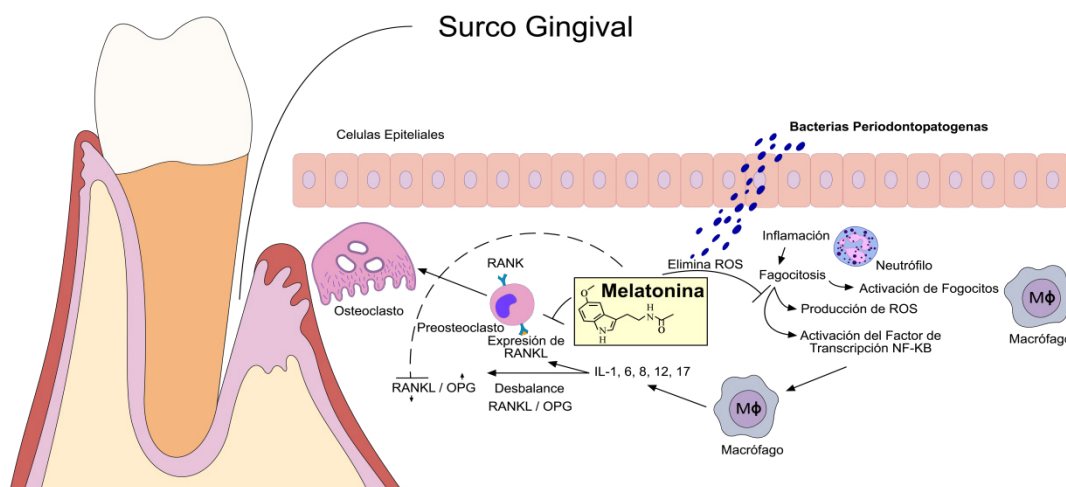


Figura 1. Posible mecanismo de acción de la MLT en la PC.

Entre los principales efectos inmunoreguladores de La MLT en la periodontitis crónica se encuentran: bloqueo de la producción de ROS, bloqueo de la activación del NF-κB. Así mismo la MLT bloquea la expresión de RANKL. Por otro lado la hormona aumenta la producción de OPG, contribuyendo esta proteína a inhibir la activación del RANKL evitando la osteoclastogénesis.

REFERENCIAS

1. Ishikawa I. Host responses in periodontal disease: a preview. *Periodontol* 2007; 43: 9-13.
2. Brunamonti P, Bufolli B, Merigo D, Labanca M. Inflammatory mediators and oxidative stress in periodontal disease. Nova Science Publishers 2011; 107-120.
3. Wey P, Ho K, Ho y, Wu Y, Yang Y, Tsai C. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, Myeloperoxidase and interleukin-1β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal disease. *J. Periodont. Res* 2004; 39, 287-293.
4. Canakci C, Canakci V, Tatar A, Eltas A, Sezer U, Cicek Y, Oztas S. Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. *Immunol. Ther. Exp* 2000; 57: 205-211.
5. Zdarilova A, Rajnochova S, vobodova A, Chytilova K, Simanek V, Ulrikova, J. Polyphenolic fraction of *Lonicera cerulea* L. Fruits reduces oxidative stress and inflammatory markers induced by lipopolysaccharide in gingival fibroblast. *Food and Chem. Toxicol* 2010; 48: 1555-1561.
6. Permuy M, López M, Gonzalez A, Fernando M. Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Dental Diseases. *Int. J. Mol* 2017; 18: 865.
7. Schaefer M, Hardeland R. The melatonin metabolite N1- acetyl-5-methoxy kynuramine is a potent singlet oxygen scavenger. *J Pineal Res* 2009; 46(1):49-52.
8. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V. Regulation of antioxidant enzymes a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36:1-9.
9. Acuña-Castroviejo D, Martín M, Macías M, Escames G, León J, Khaldy H. Melatonin, mitochondria and cellular bioenergetics. *J Pineal Res* 2001; 30:65-74.
10. Cutando A, Aneiros J, López-Valverde A. A new perspective in oral health: potential importance

and actions of melatonin receptors MT1, MT2, MT3, and RZR/ROR in the oral cavity. *Arch Oral Biol* 2011; 56:944.

11. Srinath R, Acharya A, Thakur S. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2010; 81:2.

12. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J. Clin. Investig* 1990; 85: 632-639.

13. Dong Y, Fan C, Hu W. Melatonin attenuated early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage viaregulating NLRP3 inflammasome and apoptosis signaling. *Journal of Pineal Research* 2016; 60: 253-262.

14. Galano A, Tan DX, Reiter R J. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination, *Journal of Pineal Research* 2011; 51: 1-16.

15. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego A. review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives, *Journal of Pineal Research* 2013; 54: 1-14.

16. Baeuerle A, Baltimore D. NF-kappa B: ten years after, *Cell* 1996; 87: 13-20.

17. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan D. X. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation, *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917: 376-386.

18. Cuzzocrea S, Reiter R J. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury, *European Journal of Pharmacology* 2001; 426: 1-10.

19. Vriend J, Reiter J. Melatonin as a proteasome inhibitor. Is there any clinical evidence? *Life Sciences* 2014; 115: 8-14.

20. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi, SM. Melatonin and respiratory diseases: a review, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2017-;17: 467-488.

21. Yu GM, Kubota H, Okita M, Maeda T. The anti-inflammatory and antioxidant effects of melatonin on LPS stimulated bovine mammary epithelial cells. *PLoS One* 2017; 12 (5): 3-12.

22. Carrillo- Vico A, García-Mauriño S, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *The FASEB Journal* 2003; 17: 755-757.

23. Cuzzocrea S, Misko T P, Costantino, G. Beneficial effects of peroxynitrite decomposition catalyst in a rat model of splanchnic artery occlusion and reperfusion *The FASEB Journal* 2000; 14:1061-1072.

24. Cuzzocrea , Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2002; 2: 153-165.

25. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin – a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology* 2011; 93: 350-384.

26. Lloyd JK. The importance of vitamin E in human nutrition. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1990; 79: 6-11.

27. Cutando A, Calvo J, Guardia J. La melatonina, aspectos clínicos en odontología. *JADA* 2009; 4(5): 244-249.

28. Costa E, Lopes R, Lamy M. Permeability of pure lipid bilayers to melatonin. *J Pineal Res* 1995; 19:123-126.

29. Reiter, RJ, Tan D, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech. Ageing Dev.* 2002; 123: 1007-1019.

30. Rodríguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera F, Martín V y col. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal Res* 2004; 36: 1-9.

31. Acuña-Castroviejo D, Martín M, Macías M, Escames G, León J, Khaldy H y col Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. *J. Pineal Res* 2001; 30 65-74.

32. Reyes Toso C, Ricci C, Reyes P, Linares LM, Albornoz LE, Cardinali DP y col In vitro effect of melatonin on oxygen consumption in live mitochondria of rats. *Neuroendocrinol. Lett* 2003; 24: 341-344.

33. Giannoulia-Karantana A, Vlachou A, Polychronopoulou S, Papassotiriou I, Chrousos GP. Melatonin and immunomodulation: connections and potential clinical applications. *Neuroimmunology* 2006; 13(3):133-144.
34. Colombo L, Chen GJ, López MC, Watson R. Melatonin induced increase in gamma interferon production by murine splenocytes. *Immunol. Lett* 1992; 33:123-126.
35. Adem K, Sumeyra A, Seckin O, Ummuhan T, Yıldırım Kalkan f, Cenk F y col. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental Periodontitis in rats. *Free Radical Biology and Medicine* 2013; 55 (2013)21-26.
36. Miller SC, Pandi PS, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJ. The role of melatonin in immunoenhancement: potential application in cancer. *Int J Exp Pathol* 2006;87:81-87.
37. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2012;41:7 36-40.
38. RJ, Meltz ML. Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation-induced chromosome damage. *Mutat Res Lett* 1995; 346:23-31.
39. Yeh CM, Lin CW, Yang JS, Yang WE, Su SC, Yang SF. Melatonin inhibits TPA-induced oral cancer cell migration by suppressing matrix metalloproteinase-9 activation through the histone acetylation. *Oncotarget* 2016.
40. Gülben K, Özdemir H, Berberoğlu U, Mersin H, Yrkin F, Cakır E y col "Melatonin modulates the severity of taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat," *Digestive Diseases and Sci* 2010. 55 (4) 941-946.
41. Wu WS, Chou MT, Chao CM, Chang CK, Lin MT, Chang CPMelatonin reduces acute lung inflammation, edema, and hemorrhage in heatstroke rats. *Acta Pharmacol* 2012.
42. Cutando A, López-Valverde A, Gómez-de-Diego R, Arias-Santiago S, de Vicente-Jiménez J. Effect of gingival application of melatonin on al-kaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013. Jul 1; 18 (4):657-63.
43. Permuy M, López M, Gonzalez A, Fernando M. Melatonin: A Review of Its Potential Functions and Effects on Dental Diseases. *Int. J.Mol* 2017; 18: 865.
44. Reiter RJ Mayo JC, Tan DX, Sainz M Alatorre-Jimenez M Qin, L. Melatoninas an antioxidant: under promises but over delivers. *J. Pineal Res*. 2016; 61 253-78.
45. Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, Reiter RJ, Khatami N, Yousefi B. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. *J. Pineal Res*. 2017 63 (1) 16-30.
46. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J. Clin. Investig*. 1990; 85: 632-639.
47. Koyama H, Nakade O, Takada Y, Kaku T, Lau K.H. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *J. Bone Miner. Res*. 2002; 17: 1219-1229.
48. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J. Biol. Chem* 1999; 274, 22041-22047.
49. Sethi S, Radio NM, Kotlarczyk MP, Chen CT, Wei YH, Jockers R y col. Determination of the minimal melatonin exposure required to induce osteoblast differentiation from human mesenchymal stem cells and these effects on downstream signaling pathways. *J. Pineal Res*. 2010; 49: 222-238.
50. Nakade O, Koyama H, Arijji H, Yajima A, Kaku T. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J. Pineal Res*. 1999; 27: 106-110.
51. Ponlatham C, Kirawut L, Worraneed W, Vilasinee V, Poramaporn K, Doosadee Hormdee y col. Biological functions of melatonin in relation to pathogenesis of oral lichen planus. *Medical Hypotheses*. 2017; 104: 40-44.
52. Herane A, Chaparro A, Quintero A, Sanz A, Hernández M, Gaedeche D y col. Expresión de citoquinas Th17 y su correlación con periodontopatógenos y el área periodontal inflamada en pacientes

Ciencia Odontológica

Vol. 15 N° 2 (Agosto-Diciembre 2018), pp. 86-87

con periodontitis crónica. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2013; 6(3):109-113.

53. Laine M, Loos B, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent* 2010: 1-22.

54. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC and Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *CellBiochemBiophys*. 2001; 34:237-256.

55. Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P y col. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J. Pineal Res*. 2005; 39:287-293.

56. Maldonado MD, Murillo-Cabezas F, Calvo JR, Lardone PJ, Tan DX, Guerrero JM y col. Melatonin as pharmacologic support in burn patients: a proposed solution to thermal injury-related lymphocytopenia and oxidative damage. *Crit. Care Med*. 2007. 35:1177-1185.

57. Ting-yi R, Yung-kai H, Sheng-wei F, Hsiao-wei W, Wei-fang L, Che-tong L y col Prophylactic Supplement with Melatonin Successfully Suppresses the Pathogenesis of Periodontitis through Normalizing RANKL/OPG Ratio and Depressing the TLR4/MyD88 Signaling Pathway. *Pharmacol Res* 2017; 125 224-231.

58. Javier M, Nansi L, María F, Antonio L. Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *J Clin Exp Dent*.2017; 9(9):1081-7.

59. Cutando A, Montero J, Rafael Gómez-de Diego, María-José Ferrera, Antonio Lopez-Valverde. Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(5):628-33.

60. Virto L, Haugen HJ, Fernández-Mateos P, Cano P, González J, Jiménez-Ortega y col. Melatonin expression in periodontitis and obesity: An experimental in-vivo investigation. *J Periodontal Res* 2018;00:1-7