



Localizador: 13056

Melatonina y fisiología capilar: razones y datos de eficacia clínica como tratamiento tópico de la alopecia androgénica

Melatonin and hair physiology: reasons and clinical efficacy data as a topical treatment of androgenic alopecia

Massimo Milani,* Tobias W. Fischer[†]

Palabras clave:

Melatonina, folículo piloso, alopecia androgénica, acción antiandrogénica.

Key words:

Melatonin, hair follicle, androgenetic alopecia, anti-androgen action.

* Departamento Médico de ISDIN Milán, Italia, y Asesor Médico Corporativo de ISDIN Barcelona, España.

[†] Departamento de Dermatología, Universidad de Lübeck, 23538 Lübeck, Alemania.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido: 04/Diciembre/2013.
 Aceptado: 05/Marzo/2014.



RESUMEN

Hasta hace muy poco, la melatonina había sido considerada exclusivamente una hormona que regula el ritmo circadiano de día/noche y los biorritmos estacionales. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que la melatonina tiene múltiples actividades que incluyen efectos antioxidantes y antiinflamatorios. En particular, la piel humana no sólo es un objetivo de la bioactividad de la melatonina, sino también una importante región extrapineal para su síntesis, regulación y metabolismo. La piel expresa el aparato enzimático completo necesario para la biosíntesis de la melatonina. Por lo tanto, la piel se considera ahora una zona extrapineal relevante para la producción local de melatonina. Además, la piel puede crear una barrera antioxidante contra los factores estresantes del entorno a través de su sistema melatoninérgico antioxidante. Los receptores de melatonina se expresan en los queratinocitos, melanocitos y fibroblastos. Por último, la melatonina cutánea está implicada en la regulación del crecimiento capilar y la función de barrera de la piel. En el cabello, en concreto en el cuero cabelludo, la melatonina puede mediar en varias acciones positivas para el crecimiento normal del pelo; por ejemplo, promover la fase anágena. Además, la melatonina puede tener propiedades antiapoptóticas sobre las células residuales del folículo piloso mediante la atenuación del estrés oxidativo. Los estudios clínicos han demostrado que la melatonina también puede contrarrestar la acción celular inducida por la testosterona. Por lo tanto, existen fuertes razones para el uso clínico de la melatonina en el manejo terapéutico de la alopecia. La melatonina tópica formulada en loción ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de la alopecia androgénica, tanto en hombres como en mujeres. En esta revisión, se destaca el papel de la melatonina en la fisiología de la piel y, en particular, en el folículo piloso, así como la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la melatonina tópica en la alopecia androgénica.

ABSTRACT

Until quite recently, melatonin has been considered exclusively a hormone that regulates the circadian day-night rhythm and seasonal biorhythms. However, recent investigations have shown that melatonin has multiple activities, including antioxidant and anti-inflammatory effects. In particular, human skin is not only a target of melatonin bioactivity, but also an important extra-pineal site of its synthesis, regulation and metabolism. Skin expresses the complete enzymatic apparatus necessary for melatonin biosynthesis. Therefore, the skin is now considered a relevant extra-pineal site of melatonin local production. Furthermore, the skin is able to build an antioxidant barrier against stressors from the environment through its melatonergic antioxidative system. Melatonin receptors are expressed in keratinocytes, melanocytes, and fibroblasts. Finally, cutaneous melatonin is implicated in hair growth regulation and skin barrier function. On the scalp hair, melatonin can mediate several positive actions on normal hair growth, e. g. promoting the anagen phase. Furthermore, melatonin may have anti-apoptotic properties for residual hair follicle cells by attenuation of oxidative stress. Clinical studies have shown that melatonin can also counteract testosterone-induced cell actions. Therefore, there is a strong rationale for the clinical use of melatonin in the management of alopecia treatments. Topical melatonin in a lotion formulation has shown to be beneficial in the treatment of androgenetic alopecia in both men and women. In this review, we emphasize the role of melatonin in skin physiology and, in particular, at the hair follicle level, as well as the available clinical evidence regarding the efficacy of topical melatonin in androgenetic alopecia.

FISIOLOGÍA DE LA MELATONINA

La melatonina, un derivado del aminoácido triptófano, se aisló por primera vez a partir de glándulas pineales bovinas, y su estructura fue identificada en 1958.¹ La melatonina es una molécula evolutiva altamente conservada y está presente en prácticamente todos los organismos vivos, desde los procariotas hasta los seres humanos.² Químicamente, la melatonina es un indol con un anillo de fenoles con doble unión, que ejerce, por tanto, una fuerte capacidad limpiadora (*scavenger*) de electrones. Marczynski³ demostró en 1964 que la melatonina es un promotor del sueño.⁴ La síntesis de la melatonina en la glándula pineal está controlada por la luz,⁵ sigue el ritmo circadiano –produciéndose, principalmente, durante la noche y, en cambio, muestra una inhibición con la exposición a la luz durante el día–.⁶ Por estos motivos, la producción pineal de melatonina y los niveles circulantes en sangre aumentan durante la noche.⁷ La glándula pineal segrega melatonina en la circulación sanguínea para realizar diversas funciones fisiológicas bien documentadas.⁴ Hasta ahora, la melatonina se había considerado exclusivamente una hormona que regulaba el ritmo circadiano diurno-nocturno y los biorritmos estacionales.⁸ Sin embargo, la melatonina desempeña múltiples actividades con efectos antioxidantes^{9,10} y antiinflamatorios.¹¹ La melatonina ejerce funciones pleiotrópicas biorreguladoras en numerosos y muy diversos sistemas biológicos, que comprenden desde células únicas hasta organismos muy complejos, como el ser humano¹² (Figura 1). De hecho, la melatonina puede realizar acciones hormonales, de neurotransmisión, inmunomoduladoras y de modificación biológica.¹³ Estos efectos de la melatonina están mediados por los receptores específicos de alta y baja afinidad ubicados en las membranas plasmáticas y acoplados a la proteína de unión al GTP (receptores MT1 y MT2).¹⁴ Además, la melatonina puede actuar también a nivel intracelular y nuclear a través de los receptores nucleares de la familia RORalfa.^{15,16} Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la melatonina puede considerarse una potente molécula tipo *scavenger* o limpiadora.^{10,17} Además, la acción limpiadora de radicales libres de la melatonina es más potente que la de otros antioxidantes conocidos, como el glutatión, la vitamina E¹⁸ y la vitamina C.^{19,20} La melatonina es una sustancia altamente lipofílica²¹ que, por tanto, penetra fácilmente en las membranas orgánicas y, por ello, es capaz de proteger importantes estructuras intracelulares como las mitocondrias,²² el ADN, ante los daños oxidativos, allí, directamente, donde ocurren dichos daños.²³ La melatonina estimula la expresión de los

genes antioxidantes y desintoxicantes, y actúa a su vez como refuerzo del sistema del glutatión.^{24,25} La melatonina puede, además, ejercer efectos biológicos específicos que aumentan la función inmunológica.²⁶ En los linfocitos T se han descrito receptores de alta afinidad de la melatonina.²⁷ La melatonina podría inducir la síntesis de interleucina-4 y, además, ejercer una potente acción antiapoptótica.²⁸ La melatonina tiene propiedades antiinflamatorias mediante la regulación a la baja de citoquinas proinflamatorias.²⁹ Aparte de la glándula pineal, la melatonina se sintetiza también en cantidades muy elevadas en la retina, la médula ósea, los linfocitos, el sistema gastrointestinal^{27,30} y la piel,³³ en particular, en el folículo piloso.³⁹ La degradación de la melatonina circulante ocurre principalmente en el hígado³¹ a través del sistema del citocromo P450.

EL SISTEMA MELATONINÉRGICO CUTÁNEO

La piel no es únicamente el objetivo de la bioactividad de la melatonina, sino también una importante región extrapineal de su síntesis, regulación y metabolismo.^{32,33} La piel expresa el aparato enzimático completo necesario para la síntesis de la melatonina;³⁴ por tanto, ahora la piel se considera una importante fuente extrapineal de síntesis de melatonina.³⁴ La piel muestra abundantes concentraciones de moléculas precursoras necesarias para la síntesis de la melatonina.³⁵ La piel humana puede producir serotonina y transformarla en melatonina.³⁶ Los receptores de serotonina y melatonina se expresan en los queratinocitos, los melanocitos, y los fibroblastos.³⁷ Además, se han identificado recientemente transcritores específicos del receptor de membrana MT2 de la melatonina y, por tanto, expresión de proteínas como las de mRNA para un punto de unión nuclear específico de la melatonina [receptor retinoide huérfano alfa (RORa)] en las células de los folículos pilosos.^{38,39} Además de las acciones mediadas por los receptores, la melatonina en la piel ejerce también efectos independientes de los receptores, como la activación de vías protectoras contra el estrés oxidativo⁴⁰ y la modificación del metabolismo celular.⁴¹ El sistema melatoninérgico cutáneo está diseñado para responder a una estimulación continua, en contraste con la glándula pineal que, como hemos visto (al estar aislada del entorno), responde a la activación discontinua del reloj circadiano. En cultivos de órganos, los folículos pilosos del cuero cabelludo humano son capaces de producir elevadas cantidades de melatonina.⁴² Los datos disponibles sugieren que el sistema cutáneo melatoninérgico es importante para preservar la integridad biológica del órgano y mantener su homeostasis.^{43,44} La melatonina de la piel está implicada en el ciclo de crecimiento del pelo y las funciones de barrera

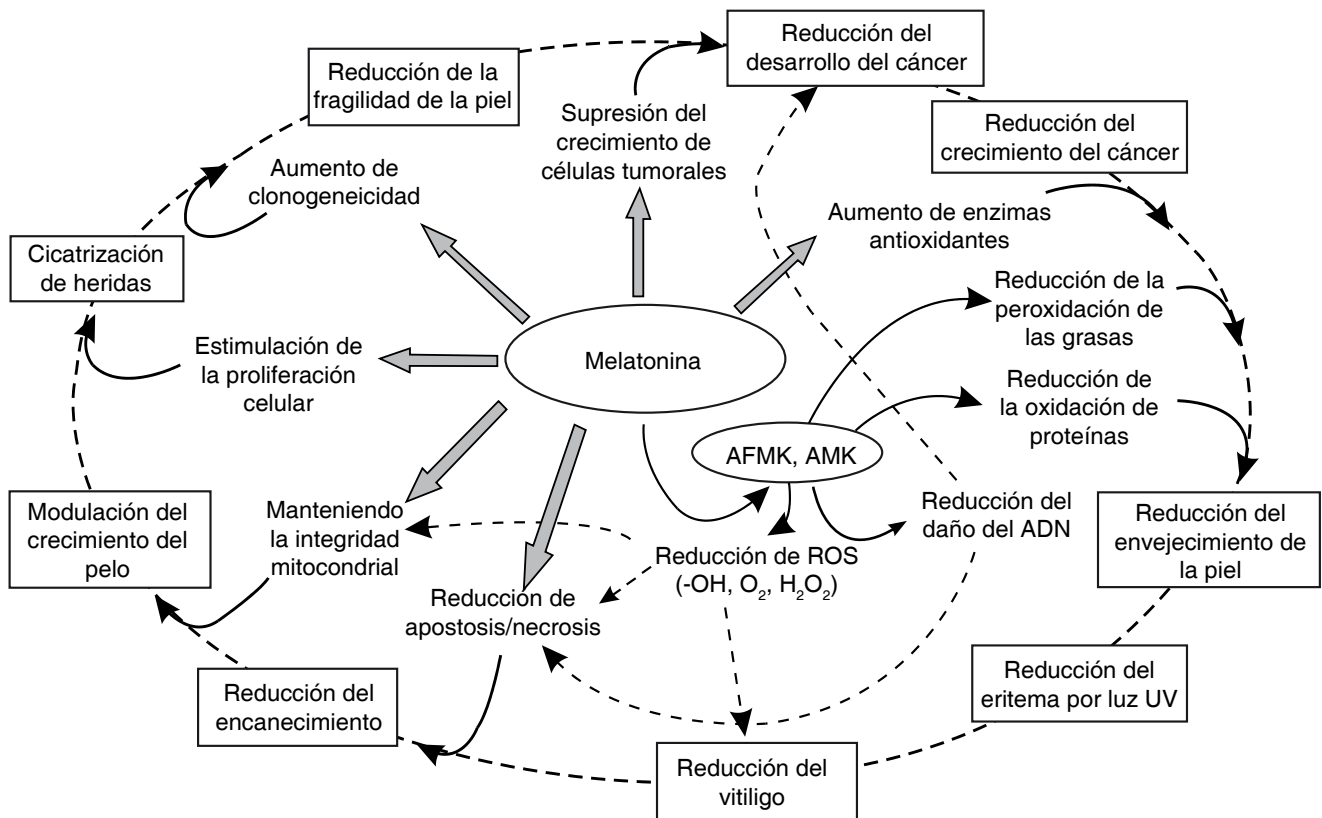


Figura 1. Visión general de los efectos pleiotrópicos de la melatonina como importante protector cutáneo. La melatonina actúa como un potente limpiador de radicales (de Fischer et al.,³⁹ con su permiso).

cutánea.^{42,44} El sistema melatoninérgico antioxidante (SMA) de la piel puede contrarrestar los efectos de los agresores ambientales para conservar la integridad funcional y mantener la homeostasis de la piel y el cabello.^{29,45}

La melatonina como sustancia relevante para controlar y promover el ciclo capilar

El folículo piloso sintetiza melatonina y expresa los receptores funcionales de la melatonina. La inmunorreacción similar a la melatonina en el cuero cabelludo humano fue observada por Kobayashi y Slominski.³² La melatonina está presente en concentraciones elevadas (mucho más altas que los niveles sanguíneos; aproximadamente 100 veces más) en la vaina radicular externa del folículo piloso humano.³² Se sabe también que la melatonina modula el crecimiento capilar de los ratones.⁴⁶ La melatonina desempeña, también, un papel en la regulación del ciclo capilar porque inhibe la apoptosis de los queratinocitos.^{47,48} Esto sugiere que la melatonina podría actuar durante todas las

fases del ciclo capilar, incluyendo también la fase catágena, reduciendo la apoptosis de los queratinocitos de la matriz capilar. La melatonina es capaz de inducir la estimulación del alargamiento de la vaina capilar en folículos pilosos humanos *in vitro* a bajas concentraciones y la inhibición a altas concentraciones.⁴⁹ La melatonina puede, además, desempeñar un papel en el control del ciclo capilar, ya que regula a la baja la expresión del receptor de estrógeno α , y modula la expresión de MT2 y ROR α de forma dependiente del ciclo capilar.⁴⁶

MELATONINA Y TESTOSTERONA

La melatonina no sólo interactúa con sus receptores, sino que puede interactuar también con vías de señalización⁵¹ mediadas por receptores de andrógenos y estrógenos.⁵⁰ Esto puede ser de gran relevancia dada la importancia fundamental de los andrógenos y los estrógenos en el control del crecimiento capilar. Los estudios clínicos han mostrado⁵² que la melatonina contrarresta la acción celular

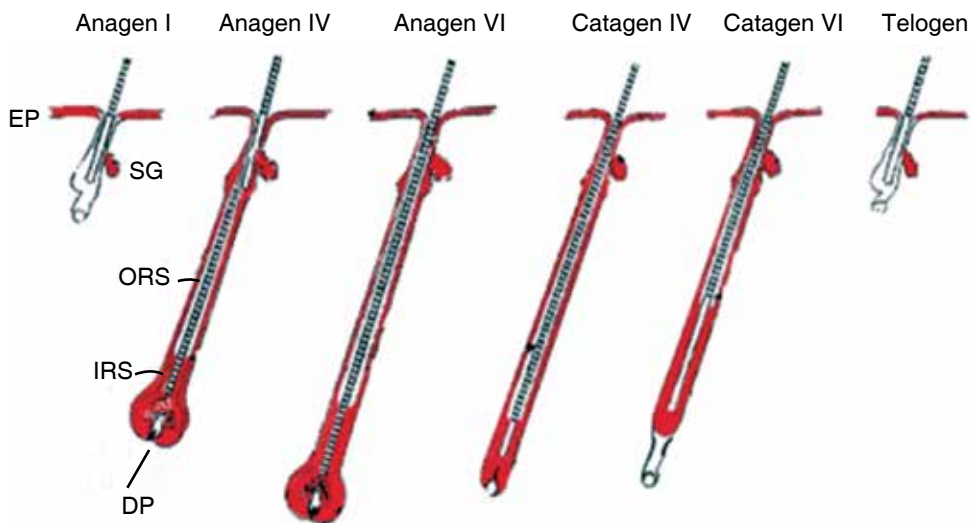


Figura 2.

Presencia de reactividad inmunológica similar a melatonina en folículos pilosos de ratones y de cuero cabelludo humano (de Kobayashi H et al.,⁴² con su permiso).

inducida por la testosterona. Rimler y colaboradores⁵³ han demostrado que la melatonina atenúa el crecimiento dependiente de andrógenos de las células epiteliales prostáticas benignas y cancerígenas *in vitro*. En concreto, la melatonina interactúa con el receptor andrógeno nuclear y contrarresta sus efectos de estimulación del crecimiento facilitando la translocación del receptor del núcleo al citoplasma. Los efectos antiandrogénicos de la melatonina podrían expresarse también en la piel y los folículos pilosos.⁵⁴ La melatonina puede actuar también como antagonista de la dihidrotestosterona (DHT), desplazándola de su receptor. Este mecanismo explicaría los efectos clínicamente observados de anticaída del cabello de la melatonina en la alopecia androgénica (AGA), justificando el uso de melatonina, especialmente en formulaciones tópicas, para esta dolencia. Todos estos datos experimentales sugieren que la melatonina juega un papel esencial y significativo en la fisiología capilar y, además, mediante una acción antiandrogénica.⁵⁵

Razones y efectos potenciales de la melatonina tópica en el crecimiento capilar

La melatonina actúa al nivel capilar a través de receptores específicos presentes en las membranas (MT2) y las células (ROR) de los queratinocitos.⁵⁶ En concreto, la melatonina podría interferir en los mecanismos de la apoptosis celular. Esto sugiere que la melatonina actúa durante todas las fases del ciclo capilar, incluyendo la fase catágena, reduciendo la apoptosis de las células pilosas. En realidad, la melatonina aumenta la fase

anágena.³⁷ Los efectos beneficiosos adicionales de la melatonina sobre el ciclo capilar podrían estar ligados al hecho de que la melatonina es una sustancia citoprotectora gracias a sus acciones pleiotrópicas (es decir, múltiples: eliminador de radicales, acción antiapoptótica, reparación de ADN⁴). Los receptores específicos de la melatonina, MT2 y ROR, se regulan al alza durante la fase anágena y la catágena.⁴² Esto significa que la melatonina podría tener efectos positivos durante estas dos fases del ciclo capilar. Como ya se ha indicado, la melatonina es una potente molécula antioxidante.¹¹ El estrés oxidativo puede inducir a la apoptosis de los queratinocitos de la matriz y podría estar implicado en la patogénesis de la alopecia androgénica.⁵⁷ Zang y colaboradores⁵⁸ han demostrado en un modelo animal que la melatonina puede tener una capacidad antiapoptótica en las células residuales del folículo piloso mediante la atenuación del estrés oxidativo. Asimismo, la melatonina inhibe la apoptosis espontánea de los queratinocitos del folículo, también en humanos. Gracias a su potente acción antirradicales, antiapoptótica y de reparación del ADN, la melatonina en la fase anágena podría ser sintetizada por el bulbo piloso *in situ*, como mecanismo citoprotector y supresor de la apoptosis. Para su aplicación en la dermatología clínica, la melatonina exógena debe utilizarse mejor por vía tópica que oral, puesto que la administración de melatonina por vía oral conlleva niveles relativamente bajos en sangre debido a la marcada degradación hepática de primer paso, limitando así su acceso a la piel. La administración tópica de melatonina puede evitar este problema.

Datos clínicos disponibles sobre la eficacia de la melatonina tópica en la alopecia androgénica

Se ha desarrollado una formulación tópica (loción) de melatonina para el tratamiento de la alopecia. Esta formulación busca ralentizar el proceso de envejecimiento del cabello y ser utilizada como tratamiento adyuvante de AGA o alopecia difusa. Además de melatonina, esta formulación también contiene ginkgo biloba, que cuenta con marcadas propiedades antioxidantes y un impacto positivo sobre el crecimiento capilar, proporcionándole a las raíces pilosas mejores nutrientes. Por último, la biotina es el tercer ingrediente, un importante micronutriente que refuerza las funciones celulares. Fischer y colaboradores⁵⁹ demostraron en un estudio controlado aleatorizado doble ciego de 40 mujeres con AGA que el uso tópico de una loción con melatonina durante un periodo de seis meses es capaz de aumentar significativamente la fase capilar anágena. En concreto, la melatonina resultó en una fase capilar anágena significativamente mayor en el cabello de la zona occipital en mujeres con alopecia androgénica, en comparación con placebo. En el cabello de la zona frontal, la melatonina logró un incremento significativo en el grupo con alopecia difusa. Baldari y su grupo⁶⁰ realizaron un estudio de seis meses con 31 hombres afectados por AGA utilizando esta loción tópica de melatonina. Evaluaron la eficacia valorando el recuento capilar del cabello terminal y velloso/cm² en la zona parietal y frontal. Tras el tratamiento con la loción de melatonina, la densidad capilar cambió significativamente de 119.4 ± 40.1 a 156.3 ± 29.0 cabellos/cm². En general, el 90% de los pacientes quedaron satisfechos con la eficacia y evaluación cosmética global. Varios estudios más con esta formulación han confirmado estos resultados.⁶¹ Una de estas investigaciones es un estudio abierto clínicamente controlado basado en el método TrichoScan[®] para determinar la eficacia y tolerabilidad de la solución capilar con melatonina que se aplicó al cuero cabelludo cada noche en 35 varones (con edades comprendidas entre los 18 y 41 años) con AGA de estadio I o II (escala Hamilton/Norwood) durante un periodo de seis meses.⁶² TrichoScan[®] es una técnica digital de epiluminiscencia con un programa informático para medir el recuento capilar (número de cabellos/0.7 cm²), densidad capilar (número de cabellos/cm²), diámetro capilar, proporción fase anágena/telógena y cabello velloso/cabello terminal. Los resultados de este estudio muestran un incremento en el recuento capilar (número de cabellos/0.7 cm²) en el 54.8% de los participantes tras tres y seis meses, respectivamente, y una mejor densidad

capilar (número de cabellos/cm²) en el 54.8 y 58.1% de los participantes tras tres y seis, respectivamente. El incremento en el recuento capilar fue del 29.2% (tres meses frente a cero meses) y 42.7% (seis meses frente a cero meses); ambos valores fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) (mes 0: 85.76 ± 27.0 ; mes 3: 110.82 ± 31.7 ; mes 6: 122.35 ± 40.5). En el caso de la densidad capilar, se observó un incremento del 29.1% y el 40.9% tras tres y seis meses, respectivamente (mes 0: 123.15 ± 39.0 ; mes 3: 159.03 ± 46.8 ; mes 6: 173.56 ± 58). Las diferencias entre los valores de la densidad capilar también fueron significativas ($p < 0.001$).

En conclusión, varios estudios han demostrado principalmente efectos positivos derivados de la aplicación tópica de una solución cosmética con melatonina que contiene también ginkgo biloba y biotina en mujeres y hombres con estadio inicial de AGA (fase I y II en las escalas de Hamilton y Ludwig, respectivamente) o caída general del cabello, con reducción parcial de la caída, así como nuevo crecimiento capilar en algunos casos. La solución tópica de melatonina ofrece una posible opción para retrasar el envejecimiento capilar, la caída del cabello en general, y para el tratamiento del estadio inicial de AGA en hombres y mujeres.

CONCLUSIONES

Según se ha demostrado en la literatura relativa a la melatonina y la fisiología capilar, se pueden identificar los siguientes puntos:

- La melatonina es una molécula altamente conservada y está presente en prácticamente todos los organismos vivos, desde procariontes a humanos e, incluso, plantas.
- La melatonina ejerce funciones biorreguladoras pleiotrópicas (hormonales, de neurotransmisión, inmunomoduladoras y de modificación biológica) en numerosos y enormemente diversos sistemas biológicos, que oscilan desde células únicas a organismos muy complejos, incluyendo los seres humanos.
- La melatonina se sintetiza no sólo en la glándula pineal, sino también en grandes cantidades en el sistema gastrointestinal y la piel, especialmente, en el folículo piloso.
- Un sistema melatoninérgico completo se expresa totalmente en la piel y en el cabello humano.
- La melatonina está presente en altas concentraciones (mucho más que en el nivel sanguíneo; aproximadamente 100 veces más) en la vaina radical externa del folículo piloso humano.
- El sistema melatoninérgico de la piel y el cabello podría contrarrestar los efectos de los agravantes ambientales

- preservando la integridad funcional y manteniendo la homeostasis de piel y cabello.
- La melatonina se considera una potente molécula limpiadora (*scavenger*) y citoprotectora.
 - La melatonina producida en el cabello y la piel podría controlar y promover el ciclo capilar, sobre todo en la fase anágena.
 - En la piel y el cabello, la melatonina podría antagonizar las acciones de la DHT.

- La melatonina tópica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la AGA tanto en hombres como en mujeres.

Correspondencia:

Laura Ríos

E-mail: laura.rios@isdin.com

BIBLIOGRAFÍA

- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958; 80: 2587.
- Malpoux B, Migaud M, Tricoire H, Chemineau P. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms.* 2001; 16: 336-347.
- Marczynski TJ, Yamaguchi N, Ling GM, Grodzinska L. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxytryptamine) to the hypothalamus in unrestrained cats. *Experientia.* 1964; 20: 435-437.
- Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol.* 1988; 29: 205-229.
- Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009; 61: 383-410.
- Hardeland R. Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. *Biofactors.* 2009; 35: 183-192.
- Reiter RJ. The melatonin rhythm: Both a clock and a calendar. *Experientia.* 1993; 49: 654-664.
- Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991; 12: 151-180.
- Bai J, Dong L, Song Z, Ge H, Cai X, Wang G et al. The role of melatonin as an antioxidant in human lens epithelial cells. *Free Radic Res.* 2013; 47: 635-642.
- Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.* 1993; 1: 57-60.
- Lowe DA, Almazan AM, Webster NR, Reid VL, Galley HF. Melatonin and structurally similar compounds have differing effects on inflammation and mitochondrial function in endothelial cells under conditions mimicking sepsis. *Br J Anaesth.* 2011; 107: 193-201.
- Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res.* 2007; 42: 28-42.
- Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res.* 2003; 34: 75-78.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008; 85: 335-353.
- Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, Andre E, Missbach M, Saurat JH et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J Biol Chem.* 1994; 269: 28531-28534.
- Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA, Wortsman J, Semak I, Zbytek B et al. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine.* 2005; 27: 137-148.
- Zhu HQ, Cheng XW, Xiao LL, Jiang ZK, Zhou Q, Gui SY et al. Melatonin prevents oxidized low-density lipoprotein-induced increase of myosin light chain kinase activation and expression in HUVEC through ERK/MAPK signal transduction. *J Pineal Res.* 2008; 45: 328-334.
- Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci.* 1994; 55: L271-L276.
- Lopez A, Garcia JA, Escames G, Venegas C, Ortiz F, Lopez LC et al. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production. *J Pineal Res.* 2009; 46: 188-198.
- Fischer TW, Scholz G, Knoll B, Hipler UC, Elsner P. Melatonin suppresses reactive oxygen species in UV-irradiated leukocytes more than vitamin C and trolox. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002; 15: 367-373.
- Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res.* 2011; 51: 1-16.
- Escames G, Lopez LC, Ortiz F, Lopez A, Garcia JA, Ros E et al. Attenuation of cardiac mitochondrial dysfunction by melatonin in septic mice. *FEBS J.* 2007; 274: 2135-2147.
- Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Guerrero JM. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor. *Neuroendocrinol Lett.* 1993; 15: 103-116.
- Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine.* 2005; 27: 119-130.
- Fischer TW, Kleszczynski K, Hardkop LH, Kruse N, Zillikens D. Melatonin enhances antioxidative enzyme gene expression (CAT, GPx, SOD), prevents their UVR-induced depletion, and protects against the formation of DNA damage (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) in *ex vivo* human skin. *J Pineal Res.* 2012; 54: 303-312.
- Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58 (Suppl 6): 115-124.
- Lardone PJ, Guerrero JM, Fernández-Santos JM, Rubio A, Martín-Lacave I, Carrillo-Vico A. Melatonin synthesized by T

- lymphocytes as a ligand of the retinoic acid-related orphan receptor. *J Pineal Res.* 2011; 51: 454-462.
28. Srinivasan V, Spence DW, Trakht I, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Maestroni GJ. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring diseases. *Neuroimmunomodulation.* 2008; 15: 93-101.
 29. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 917: 376-386.
 30. Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl 2): 33-51.
 31. Yeleswaram K, Vachharajani N, Santone K. Involvement of cytochrome P-450 isozymes in melatonin metabolism and clinical implications. *J Pineal Res.* 1999; 26: 190-191.
 32. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatoninergic system: securing a place under the sun. *FASEB J.* 2005; 19: 176-194.
 33. Fischer TW, Sweatman TW, Semak I, Sayre RM, Wortsman J, Slominski A. Constitutive and UV-induced metabolism of melatonin in keratinocytes and cell-free systems. *FASEB J.* 2006; 20: 1564-1566.
 34. Slominski A, Pisarchik A, Semak I. Serotonergic and melatoninergic systems are fully expressed in human skin. *FASEB J.* 2002; 16: 896-898.
 35. Maurer M, Metz M. The status quo and quo vadis of mast cells. *Exp Dermatol.* 2005; 14: 923-929.
 36. Slominski A, Pisarchik A, Johansson O, Jing C, Semak J, Slugocki G. Tryptophan hydroxylase expression in human skin cells. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1639: 80-86.
 37. Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin D J, Kauser S, Wortsman J. Functional activity of serotonergic and melatoninergic systems expressed in the skin. *J Cell Physiol.* 2003; 196: 144-153.
 38. Naji L, Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Calvo JR. Expression of membrane and nuclear melatonin receptors in mouse peripheral organs. *Life Sci.* 2004; 74: 2227-2236.
 39. Kobayashi H, Kromminga A, Dunlop TW, Tychsen B, Conrad F, Siuzuki N. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors. *FASEB J.* 2005; 19: 1710-1712.
 40. Lee KS, Lee WS, Suh SI, Kim SP, Lee SR, Ryoo YW et al. Melatonin reduces ultraviolet-B induced cell damages and polyamine levels in human skin fibroblasts in culture. *Exp Mol Med.* 2003; 35: 263-268.
 41. Fischer TW, Elsner P. The antioxidative potential of melatonin in the skin. *Curr Probl Dermatol.* 2001; 29: 165-174.
 42. Fischer TW, Slominski A, Tobin DJ, Paus R. Melatonin and the hair follicle. *J Pineal Res.* 2008; 44: 1-15.
 43. Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ, Paus R. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. *Exp Dermatol.* 2008; 17: 713-730.
 44. Kim TK, Kleszczynski K, Janjetovic Z, Sweatman T, Lin Z, Li W. Metabolism of melatonin and biological activity of intermediates of melatoninergic pathway in human skin cells. *FASEB J.* 2013; 27: 2742-2755.
 45. Ryoo YW, Suh SI, Mun KC, Kim BC, Lee KS. The effects of the melatonin on ultraviolet-B irradiated cultured dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2001; 27: 162-169.
 46. Houssay AB, Pazo JH, Epper CE. Effects of the pineal gland upon the hair cycles in mice. *J Invest Dermatol.* 1966; 47: 230-234.
 47. Radogna F, Paternoster L, Albertini MC, Cerella C, Accorsi A, Bucchini A et al. Melatonin antagonizes apoptosis via receptor interaction in U937 monocytic cells. *J Pineal Res.* 2007; 43: 154-162.
 48. Fischer TW, Zbytek B, Sayre RM, Apostolov EO, Basnakian AG, Sweatman TW et al. Melatonin increases survival of HaCaT keratinocytes by suppressing UV induced apoptosis. *J Pineal Res.* 2006; 14: 18-21.
 49. Fischer TW, Fischer A, Knoll B. Melatonin in low doses enhances *in vitro* human hair follicle proliferation and inhibits hair growth in high doses. *Arch Derm Res.* 2000; 292: 147.
 50. Cos S, Gonzalez A, Martinez-Campa C. Estrogen signaling pathway: a link between breast cancer and melatonin oncogenic actions. *Cancer Detect Prev.* 2006; 30: 118-128.
 51. Lerner AB, Nordlund JJ. Melatonin: clinical pharmacology. *J Neural Transm Suppl.* 1978; 13: 339-347.
 52. Alvarez-García V, González A, Martínez-Campa C, Alonso-González C, Cos S. Melatonin modulates aromatase activity and expression in endothelial cells. *Oncology Reports.* 2013; 29: 5.
 53. Rimler A, Culig Z, Lupowitz Z, Zisapel N. Nuclear exclusion of the androgen receptor by melatonin. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 81: 77-84.
 54. Del Rio B, Garcia PJM, Martinez-Campa C. Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor alpha via calmodulin. *J Biol Chem.* 2004; 279: 38294-38302.
 55. Fischer TW. The influence of melatonin on hair physiology. *Hautarzt.* 2009; 60: 962-972.
 56. Nixon AJ, Choy VJ, Parry AL. Fiber growth initiation in hair follicles of goats treated with melatonin. *J Exp Zool.* 1993; 267: 47-56.
 57. Trüeb RM. Oxidative stress in ageing of hair. *Int J Trichology.* 2009; 1: 6-14.
 58. Zhang J, Hu DH, Chen G, Bai XZ, Tang CW. Protective effect of melatonin on oxidative stress inducing hair follicle injury in scald rat. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2009; 25: 129-132.
 59. Fischer TW, Burmeister G, Schmidt HW, Elsner P. Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 341-345.
 60. Baldari M, Montinari M, Guarrera M. Topical melatonin in the treatment of early stages of male androgenetic alopecia. *G Ital Dermatol Venereol.* 2007; 142: 35-39.
 61. Fischer TW, Trüeb RM, Hänggi G, Innocenti M, Elsner P. Topical melatonin for treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichology.* 2012; 4: 236-245.
 62. Lorenzi S, Barbareschi M, Caputo R. *Efficacy and safety of a melatonin-containing cosmetic hair solution in the treatment of early stages of male androgenic alopecia. Open study with Trichoscan evaluation.* Report/Protocol. MEL-COS-AS03. Data on file. Asatona AG, Switzerland.