

# MELATONINA EN OVINS



**Berta Camprubí Torrent**

Tutoritzat per Bartomeu Casellas

i Jordi Lagares

2n Batxillerat

INS Pla de l'Estany

4 d'octubre de 2022



## **AGRAÏMENTS:**

Inicialment, m'agradaria donar les gràcies als professors, Jordi Lagares i Bartomeu Casellas, tutors del meu treball de recerca, pel suport, la disposició, l'orientació i l'ajuda aportada durant tota la realització d'aquest treball.

Seguidament, m'agradaria agrair la increïble oportunitat que em va oferir l'empresa Clinobs alhora de l'elaboració del marc pràctic compartint la seva passió per la recerca i ficant al meu abast eines d'investigació professionals. Concretament, m'agradaria fer menció al veterinari Jaume Bosch i agrair-li tot el temps, l'ajuda i la implicació que em va oferir per guiar-me durant tot l'experiment.

Finalment, volia agrair a la meua família, amics i gent propera que també m'han aconsellat sobre el treball i han intentat ajudar-me en tots els aspectes possibles.

## **RESUM:**

La melatonina és una hormona que segrega de forma natural el nostre cos, a la glàndula pineal. La seva funció és regular el cicle de la son. Aquesta característica fa que sigui un potent hipnòtic i és utilitzada en la medicina humana per combatre patologies com l'insomni.

Tanmateix, la melatonina també té aplicacions molt útils en animals. Una de les aplicacions més importants de la melatonina consisteix a evitar els períodes de repòs sexual dels animals, fet que pot ser molt beneficiós pels ramaders, ja que suposaria un augment en la capacitat de reproducció del bestiar molt important.

L'objectiu del meu treball serà verificar aquesta teoria. Seleccionaré un conjunt d'ovelles per intentar augmentar el nombre de parts totals del ramat amb l'ajuda del subministrament d'un implant de melatonina, administrat per via subcutània. A més a més, l'experiment constarà d'una segona part on científics experts en veterinària crearan variacions de l'implant de melatonina de referència per intentar millorar els seus efectes.

Un cop realitzat aquest experiment, s'ha observat un resultat òptim del primer concepte de la part pràctica. S'ha pogut confirmar que el subministrament d'aquesta hormona serveix per evitar el període de repòs sexual, s'ha pogut arribar a aquesta conclusió perquè els parts obtinguts durant aquesta època de l'any s'han incrementat en comparació als parts del grup d'ovelles que no se'ls hi havia proporcionat melatonina.

La segona part de l'experiment el vam poder efectuar amb èxit, però els resultats aconseguits no van ser els esperats. Aquest nou implant creat ha millorat el nombre de parts, però no ha assolit tants bons resultats com l'implant amb la melatonina de referència. La recerca és bastant complexa i no sempre es pot obtenir el resultat desitjat de primeres. M'hauria agradat poder repetir aquest experiment, però per culpa de les limitacions de temps, el resoldré més endavant.

## **RESUMEN:**

La melatonina es una hormona que produce de forma natural nuestro cuerpo, en la glándula pineal. Su función es regular el ciclo del sueño. Esta característica hace que sea un potente hipnótico y es utilizada en la medicina humana para combatir patologías como el insomnio.

Sin embargo, la melatonina también tiene aplicaciones muy útiles en animales. Una de las aplicaciones más importantes de la melatonina consiste en evitar los períodos de reposo sexual de los animales, lo que puede ser muy beneficioso para los ganaderos, ya que supondría un aumento en la capacidad de reproducción del ganado muy importante.

El objetivo de mi trabajo será verificar esa teoría. Voy a seleccionar un conjunto de ovejas para intentar aumentar el número de partos totales del rebaño con la ayuda del suministro de un implante de melatonina. Además, el experimento constará de una segunda parte en la que científicos expertos en veterinaria crearán variaciones del implante de melatonina de referencia para intentar mejorar sus efectos.

Una vez realizado este experimento, se ha observado un óptimo resultado del primer concepto de la parte práctica. He podido confirmar que el suministro de esta hormona ha evitado el período de reposo sexual, he podido llegar a esta conclusión porque los partos obtenidos durante esta época del año han sido mayores en comparación con los partos de las ovejas que no se les había proporcionado melatonina.

La segunda parte del experimento pudimos efectuarla con éxito, pero los resultados logrados no fueron los esperados. Este nuevo implante creado mejoró el número de partos, pero no ha logrado tan buenos resultados como los del implante con la melatonina de referencia. La investigación es bastante compleja y no siempre se puede lograr el resultado deseado de primeras. Me hubiera gustado poder repetir este experimento, pero debido a las limitaciones de tiempo, lo resolveré más adelante.

## **ABSTRACT:**

Melatonin is a hormone released by the pineal gland in the brain at night, and has long been associated with control of the sleep–wake cycle. It is used as a dietary supplement and medication in the treatment of sleep disorders such as insomnia.

Melatonin has also shown useful applications in animals. In seasonal breeders that do not have long gestation periods, the melatonin signal can reduce the seasonal anestrus in their sexual cycle. This discovery can be very beneficial for farmers, as it would mean an increase in animal production.

The goal of my investigation will be to verify that theory. I will select a group of sheep and I will supply them with an implant of melatonin to try to increase the number of lambing. In addition, there will be a second part of my experiment. It will consist of creating a variation of the referential melatonin implant to try to improve its effects.

Once the first part of this experiment has been performed, the results have been as expected. The theory has been confirmed; the supply of this hormone avoid sexual rest period. This conclusion can be reached because the number of lambing during this time of year is higher than the group of sheep which had not been treated with melatonin.

The second part of the experiment was successful, but the results were not as expected. The new implant improved the number of farrowings, but have not achieved as good results as the implant with the reference melatonin. The research is quite complex, and you can not always get the result at first, I would have liked to be able to repeat this experiment, but due to time constraints, I will solve it later.

# ÍNDEX

<b>0. INTRODUCCIÓ</b>	<b>1</b>
<b>PART TEÒRICA</b>	<b>3</b>
<b>1. MELATONINA</b>	<b>3</b>
1.1. Definició específica	3
1.2. Producció	4
1.3. Descobriment	5
1.4. Influència de la llum / foscor	6
1.5. Variacions fisiològiques	8
1.6. Beneficis de la melatonina en humans	9
1.7. Fonts exògenes de melatonina	10
1.8. Efectes secundaris	11
1.9. Eliminació de la melatonina	12
<b>2. MELATONINA EN ANIMALS</b>	<b>13</b>
2.1. Funcions de la melatonina en animals	13
2.2. Alternances en la reproducció dels ovins	13
2.3. Fotoperíode	14
2.4. Cicle estral	14
2.5. Anestre	14
2.6. Objectiu del ramader	15
2.7. Injecció melatonina i efectes	15
2.8. Beneficis de l'ús de melatonina en la producció d'ovins	15
2.9. Mètodes no farmacològics de control sexual	16
<b>PART PRÀCTICA</b>	<b>17</b>
<b>3. PARAULES CLAU PER L'EXPERIMENT</b>	<b>17</b>
3.1. Ovella	17
3.2. Sèrum	18
3.3. Anticoagulants i tipus	19
3.4. Melovine®	19
3.5. Prototips utilitzats	20
3.6. Excipient	20
<b>4. INTRODUCCIÓ EXPERIMENT</b>	<b>21</b>
4.1. Variable dependent	21
4.2. Variable independent	21
4.3. Grup control	21
4.4. Rèpliques	21
4.5. Objectius del treball	21
4.6. Preguntes	22
4.7. Hipòtesis	22

4.8. Material i mètodes	23
<b>5. EXPERIMENT</b>	<b>24</b>
5.1. Selecció del prototip de melatonina més afectiu	24
5.2. Comparació del grup Melovine amb el grup prototip 1	31
<b>6. CONCLUSIONS</b>	<b>33</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>35</b>



## 0. INTRODUCCIÓ

Des del principi de batxillerat, tenia clar que el meu Treball de Recerca havia d'estar relacionat amb la ciència, en concret, amb l'experimentació, ja que és un àmbit que em sembla molt interessant. També un altre factor que vaig tenir en compte era que hi hagués una relació amb els animals, que des de petita he tingut clar que m'apassionen. Per aquesta raó vaig decidir fer aquest treball, en el qual està implícitament connectat els dos factors que he mencionat anteriorment. Gràcies a que se'm va brindar l'oportunitat d'utilitzar els recursos dels quals dispo del meu pare, que és ramader, i els d'en Jaume Bosch, un veterinari amic de la família, vaig poder acabar de definir quin seria l'àmbit que treballaria i el tema en el qual em centraria.

Quan va començar aquesta experiència no estava molt motivada. A l'inici, quan em van proposar el tema del TdR, estudiar l'efecte de la melatonina en ovins, no m'acabava d'interessar, ja que no sabia com participar en l'experiment i si era un tema que es pogués adaptar amb el projecte que tenia en ment. Un cop en Jaume em va començar a introduir la melatonina i les aplicacions que estudiaríem més endavant, el meu pensament va canviar immediatament. Em vaig sentir privilegiada per poder dur a terme aquest tema i per tots els recursos que podria utilitzar, tenia moltíssimes ganes d'aprendre aquests conceptes nous, i sobretot de poder participar de forma tan directa en aquest experiment.

Em feia molt feliç poder recórrer a experts per guiar-me en aquesta experiència i també poder fer servir els recursos únics que disposava directament del meu pare, poder experimentar amb les ovelles. Tenia la sensació que podria fer un molt bon treball. Un cop vam fixar el tema, calia concretar com es realitzaria i quins serien els objectius. Al final, vam acordar que la finalitat del meu TdR seria experimentar amb la melatonina per aconseguir confirmar la teoria que ja existia sobre aquesta hormona mitjançant la següent hipòtesi: "Potser la melatonina exògena pot evitar el període d'inactivitat sexual de les ovelles".

Llavors també va sorgir la idea d'intentar experimentar amb aquesta hormona a l'engròs, mitjançant la creació de tres implants de melatonina nous per conèixer la seva eficàcia i intentar millorar els efectes de l'implant ja creat en les ovelles.

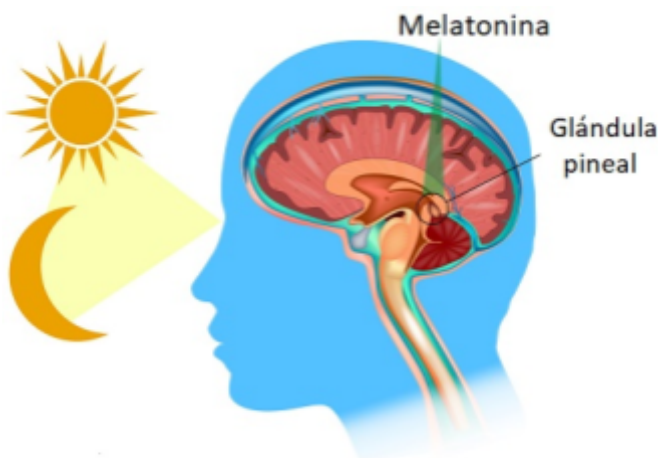
Per tant, finalment el propòsit de la meva recerca ha acabat sent la fusió de les dues idees, l'intent de millorar l'eficiència reproductiva dels ovins i, a la vegada, intentar extreure'n millors resultats que la melatonina de referència.

Altres objectius de l'experiència han sigut: Aprendre sobre el món de la investigació, introduir-me en l'àmbit d'un laboratori professional i conèixer els mètodes d'estudi en l'experimentació en animals.

Per aconseguir els objectius plantejats i validar o refusar les hipòtesis he seguit una pauta de treball. Inicialment, vaig cercar informació sobre tots els conceptes relacionats amb l'experiment i vaig consultar amb en Jaume tots els dubtes que m'anaven sorgint. Em vaig centrar a buscar informació sobre la melatonina i les seves aplicacions, principalment en animals. Gairebé tots els conceptes eren nous per a mi, i per aquesta raó el marc teòric del treball és força extens. Per poder resoldre la hipòtesi vam acordar que mitjançant el subministrament dels diferents tipus d'implant i veient el nombre de parts de cada grup podríem saber el grau de la seva eficàcia. Un cop vaig entendre com es realitzaria l'experiment i la seva finalitat, vaig participar en ell principalment realitzant alguna extracció de sang i, al laboratori, separant el sèrum de la sang per poder analitzar-lo. Finalment, he pogut afirmar la teoria ja creada i veure els efectes del nou prototip de melatonina.

**PART TEÒRICA****1. MELATONINA**

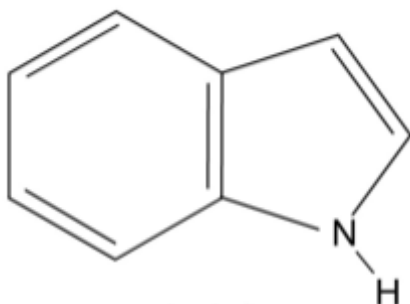
És una hormona que es troba de forma natural al nostre cos. El seu nom científic és *N-acetil-5-metoxitriptamina* i es produeix a partir de l'aminoàcid essencial Triptòfan que prové dels aliments, mitjançant la transformació de serotonina a melatonina en la glàndula pineal (la qual està a la base del cervell), aquesta hormona creada és capaç de regular el cicle de la son.



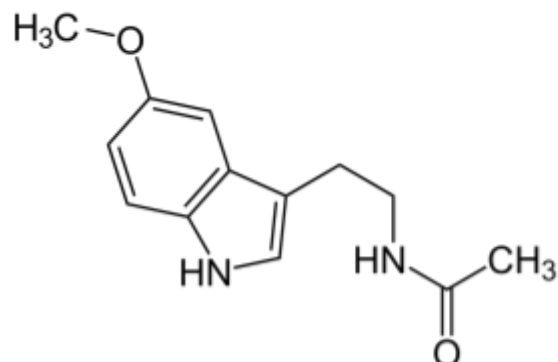
**Figura 1:** Localització de la melatonina i la glàndula pineal.

**1.1. Definició específica**

El seu nom es compon de “mela”, a causa del seu efecte blanquejant, i “tonina”, perquè deriva de la serotonina. La seva fórmula química és  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  i el seu pes molecular és 232.278 g/mol. És una indolamina, és a dir, un compost que té un grup amino i que deriva de l'indol, un hidrocarbur que té un anell hexagonal unit a un de pentagonal. Concretament, pertany a la família dels metoxiindols, els quals són sintetitzats a partir del triptòfan.



**Figura 2:** Estructura de l'indol.



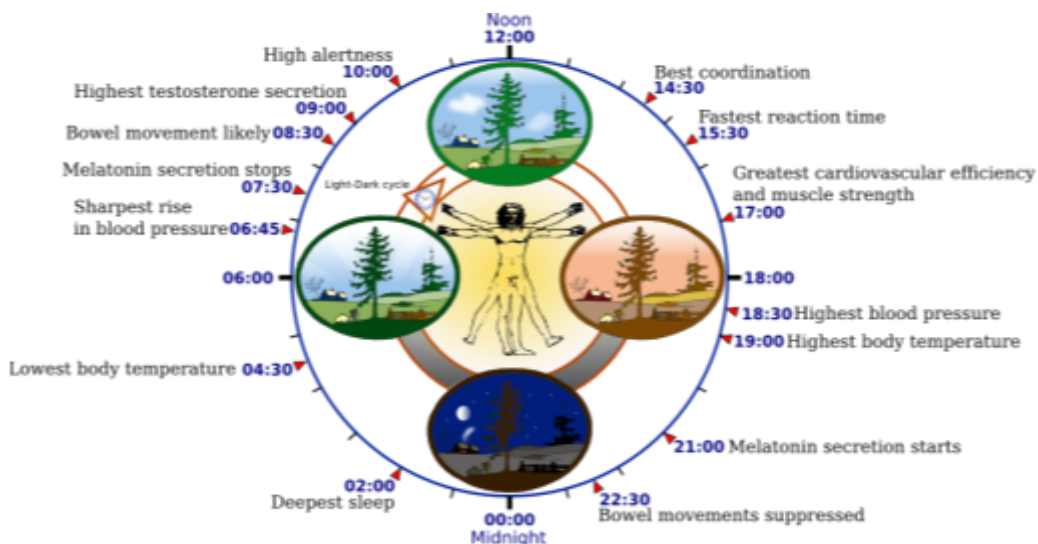
**Figura 3:** Estructura de la melatonina.

## 1.2. Producció

La seva síntesi es produeix com a resposta al cicle llum-fosc, trobant-se la màxima producció de melatonina a les hores de fosc i la mínima a les hores de llum, segueix, doncs, un **ritme circadiari**<sup>1</sup>.

La melatonina és produïda principalment per la glàndula pineal durant la nit. La seva secreció nocturna es produeix a causa d'un grup de cèl·lules que actuen com a **rellotge biològic**<sup>2</sup>. Aquest ens determina que hem de dormir de nit i estar desperts de dia. La falta de llum durant la nit activa el nostre rellotge biològic produint melatonina.

Un cop formada la melatonina, s'allibera al sistema vascular per un mecanisme de difusió simple i es dirigeix a les cèl·lules, teixits blancs com el cervell, i fluids com la saliva, l'orina... La melatonina arriba a tots els teixits del cos en un interval de temps molt curt. Aquesta circula en el plasma unida en un 80% a l'albumina i la resta en forma lliure.



**Figura 4:** Ritme cronobiològic humà, ritme circadiari amb diversos paràmetres fisiològics.

<sup>1</sup> És un conjunt de canvis físics, mentals i conductuals que segueixen un cicle de 24 hores. Solen respondre a la llum i la fosc, i afecten la majoria d'éssers vius.

<sup>2</sup> És el mecanisme intern dels éssers vius que els permet tenir una orientació temporal per regular els cicles circadiaris.

### 1.3. Descobriment

La melatonina va ser aïllada i identificada per primera vegada el 1958 per Aaron Lerner encara que ja es coneixia com a compost químic dècades abans. Al principi es va relacionar la melatonina amb l'aclariment de la pell de les granotes, d'aquí el nom, "melatonina", ja que contrau els melanòfors de la pell dels amfibis.



**Figura 5:** Científic que va descobrir la melatonina.

Poc després Hoffman i Reiter van observar que les fluctuacions en la capacitat reproductiva dels mamífers en funció de l'estació de l'any podrien estar relacionades amb la durada dels nivells elevats de melatonina en sang.

Van veure que quan les nits eren més llargues a l'hivern, es produïa una durada d'altres concentracions de melatonina; quan les nits eren més curtes a estiu, la durada d'elevades concentracions de melatonina era menor. Des de llavors s'han anat descrivint d'altres funcions d'aquesta molècula, com la sincronització circadiana, la regulació del ritme somni-vigília, immunomodulació, etc.

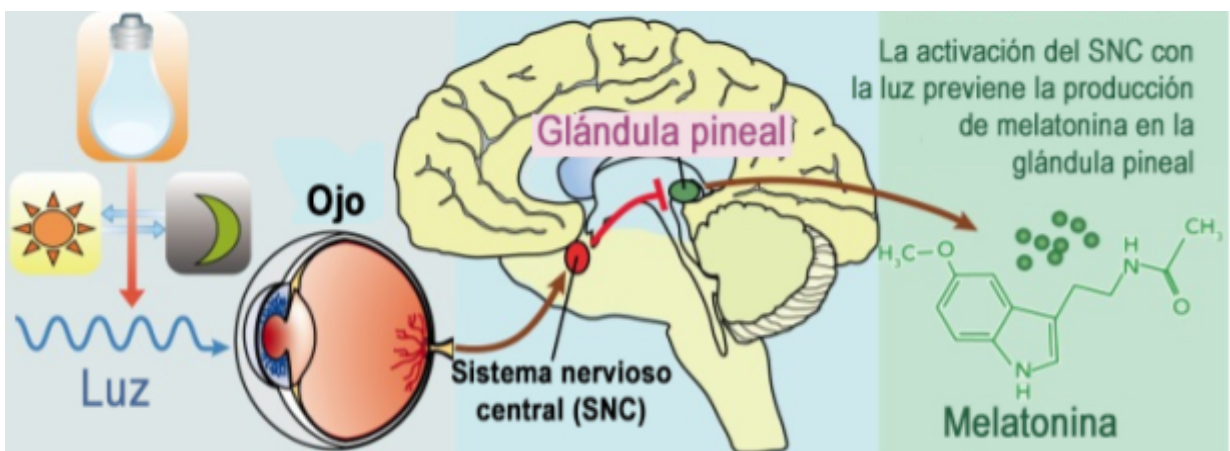
Des de llavors s'ha anat estudiant més aquesta hormona i han vist que a la majoria dels organismes els nivells de melatonina també fluctuen al llarg del dia, sent elevats durant la fase fosca i baixos durant la fase de llum.

No obstant això, hi ha organismes com el bacteri *Escherichia coli* o el llevat *Saccharomyces cerevisiae* en què la melatonina no segueix un ritme circadiari. En aquests casos podria tractar-se únicament de la pèrdua d'aquesta propietat, ja que en aquests organismes la variació circadiana no suposava un avantatge adaptatiu.

També s'ha pogut observar aquesta hormona en centenars d'espècies, incloses fruites, verdures i herbes. Sembla ser, a més, que els nivells de melatonina en plantes són molt més alts que les concentracions trobades en vertebrats. Això pot ser perquè les plantes no poden evitar activament els ambients hostils (fred o calor extrems, inundacions, radiació UV, o components tòxics del sòl). Així, els alts nivells de melatonina a plantes actuarien com a antioxidant, cosa que els hi cal per poder superar situacions ambientals desfavorables. Tot i que la bibliografia encara és escassa, també podria intervenir en la floració, la fotoperiodicitat i com a reguladora del creixement, però calen més estudis per confirmar les possibles funcions fisiològiques a les plantes.

#### 1.4. Influència de la llum / foscor

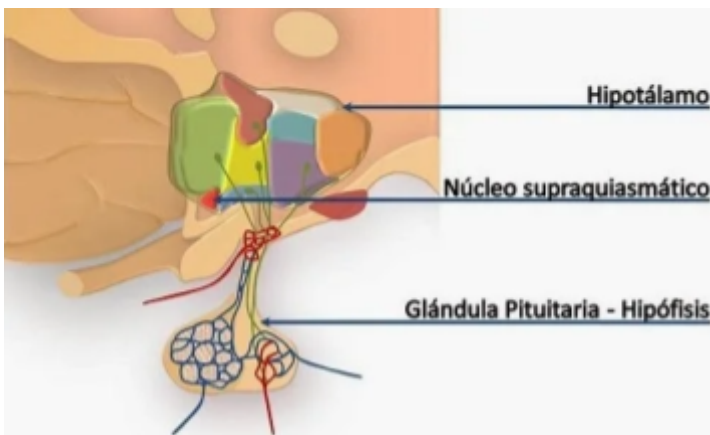
La quantitat de llum i foscor que el nostre ull percep està molt relacionada en la producció d'aquesta hormona. Quan la llum se'n va completament la glàndula pineal comença a fabricar melatonina i és llavors quan el nostre cervell està preparat per començar a dormir.



**Figura 6:** Relació de la quantitat de llum amb la secreció de melatonina.

De forma inversa, quan comença a aparèixer llum la glàndula pineal deixa de fabricar melatonina i el rellotge biològic ens indica que ens hem de despertar. Per això, si de nit estem exposats a gran quantitat de llum el nostre cervell no produirà la melatonina necessària i el nostre somni es redreçarà. I si en despertar-nos ens trobem en ambients foscos la melatonina no es deixarà de produir-se i ens costarà més llevar-nos.

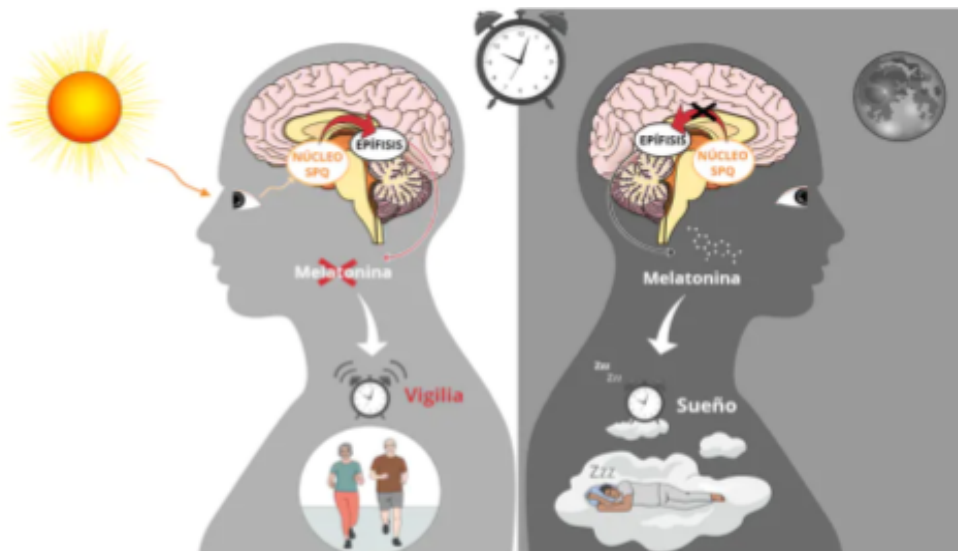
L'acció de la llum que regula la síntesi i la secreció es fa mitjançant les vies retino hipotalàmiques al nucli supraquiasmàtic i a la glàndula pineal.



**Figura 7:** Localització nucli supraquiasmàtic.

**1.4.1. Recomanació:**

Exposar-nos a molta llum en despertar-nos i fer esport a primera hora del matí. A les últimes hores de la tarda és millor que estiguem en ambients poc il·luminats i no mirar pantalles, per ajudar a la producció de melatonina.



**Figura 8:** Representació de l'importància de la melatonina en el nostre estat de son-vigília.

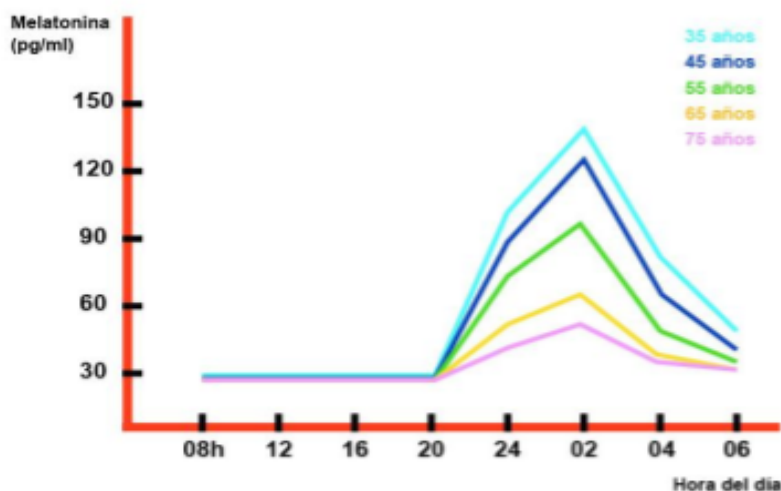
## 1.5. Variacions fisiològiques

Les alteracions del son no s'han de considerar com un problema independent, sinó com l'alteració del rellotge biològic central que no només afecta el ritme son-vigília, sinó molts altres ritmes metabòlics, endocrins, etc. Totes aquestes alteracions dels diferents ritmes són conseqüència de l'envelliment.

La melatonina presenta variacions fisiològiques segons l'edat de la persona. Fins als tres mesos de vida, el cervell humà produeix poques quantitats de melatonina. Posteriorment, la síntesi de l'hormona incrementa, podent assolir concentracions d'uns 325 pg/mL durant la infància. En adults o joves la concentració normal oscil·la entre els 10 i els 60 pg/mL i durant l'envelliment la producció de melatonina va descendint de forma progressiva i la quantitat és baixa a partir dels 65 anys. Per aquest motiu, les persones majors tenen més dificultats per a dormir que els joves. S'ha comprovat que les persones majors tenen un somni menys profund i entretallat.

A partir de la següent gràfica ens podem adonar de la relació que hi ha entre la producció de melatonina i la llum, ja que es veu clarament com la quantitat més gran de melatonina és produïda durant la nit.

També podem observar que la teoria que he dit anteriorment es confirma. Segons l'edat augmenta, la producció de melatonina disminueix.



**Figura 9:** Gràfica que relaciona la melatonina que produïm segons el moment del dia i l'edat on ens trobem.



## 1.6. Beneficis de la melatonina en humans

La melatonina a part de regular el cicle de la son també té una activitat hipnòtica molt potent, és a dir que ens fa adormir amb facilitat. Per això la melatonina es pot utilitzar com a medicament per combatre l'insomni.

Hi ha ocasions en què el tractament amb melatonina podria ser recomanable també en el cas del jet-lag, o per les persones cegues que no tenen fotorecepció circadiana, en què el senyal de la melatonina podria ser fonamental per sincronitzar el seu sistema circadiari.



**Figura 10:** Medicament per tractar l'insomni.

**1.- Regula el son:** L'acció més important de la melatonina és mantenir la qualitat de son. Consumir melatonina receptada per un metge està comprovat que ajuda a millorar el descans durant les nits.

**2.- Poderós efecte antioxidant:** El seu efecte antioxidant supera a la vitamina E i C regulant els nivells d'oxidació amb més eficàcia. Combat del creixement ràpid (proliferació) de radicals lliures beneficiant la salut de les cèl·lules i prevenint les possibilitats de tenir alguna malaltia.

**3.- Reforça el sistema immunitari:** Estimula la producció d'anticossos que combaten les infeccions bacterianes o víriques, com per exemple refredats o asma.

**4.- Possibilitat d'evitar el càncer:** El seu efecte antioxidant, antiinflamatori i modulador hormonal frena els processos que incrementen els diferents tipus de càncer. No només prevé l'aparició de les cèl·lules canceroses. També contribueix a eliminar-les completament sense fer malbé les cèl·lules sanes.

**5.- Contribueix a la salut del cor:** El consum de melatonina aporta un major funcionament del cor reduint el perill de patir un infart. Millora la circulació de la sang, l'oxigenació, el colesterol alt i baixa la glucosa.

**6.- Contra l'obesitat:** El sobrepès augmenta el perill de patir diabetis o qualsevol cardiopatia. La melatonina crema les calories en lloc d'emmagatzemar-les i regula la massa corporal gràcies a l'aparició de les grasses. L'organisme té tres tipus de cèl·lules grasses. Els adipòcits blancs (emmagatzemen l'energia) , els adipòcits marrons (regulen la temperatura) i els adipòcits beix (eliminen les reserves d'energia).

**7.- Augmenta l'estat d'ànim:** És un tractament que funciona com a antidepressiu. El dormir bé també s'atribueix a una aportació d'energia que millora l'estat d'ànim i augmenta les capacitats de memòria, concentració i atenció.

#### **1.6.1. Recomanació:**

Consultar a un professional que determini quines alteracions del son pot millorar la melatonina, la quantitat de les dosis i la duració del tractament.

No tots els tipus d'insomni es poden millorar amb melatonina.

#### **1.7. Fonts exògenes de melatonina**

La melatonina es pot obtenir de manera natural mitjançant alguns aliments, o en fonts artificials com medicaments o suplementes alimentaris:

##### **1.7.1. Fonts naturals:**

- Fruits secs: Nous.
- Vegetals: Tomàquets.
- Fruïtes: Plàtan i cireres.

- Cereals: En general tots contenen una quantitat important de melatonina. Però el blat de moro, la civada i l'arròs són alguns dels aliments amb més aportació.
- Ous
- Peix

### 1.7.2. Fonts artificials:

- Suplements alimentaris formats per melatonina.

Aquests ens poden oferir una aportació directa de melatonina, la major part ens proporcionen una absorció sublingual pel que passa directament al torrent sanguini, saltant-se les rutes metabòliques convencionals i oferint una biodisponibilitat més ràpida.



Figura 11: Diversos suplements alimentaris de melatonina.

### 1.8. Efectes secundaris

Encara que el cos genera melatonina de manera natural, algunes persones recorren a fonts externes per a la seva obtenció. Es poden prendre suplements de melatonina en forma líquida o en càpsules, aquests serveixen per a abordar problemes d'insomni.

No obstant això, és rellevant conèixer els possibles efectes secundaris que poden provocar aquests suplements de melatonina. S'han realitzat diversos estudis i assajos clínics, però encara no s'ha revelat cap efecte secundari greu.

En general, la melatonina és segura per a l'ús a curt termini.

A diferència del que passa amb molts medicaments per dormir, amb la melatonina és poc probable que et tornis depenent, que la teva resposta disminueixi després de l'ús repetit (habitució) o que experimentis un efecte de ressaca.

Els efectes secundaris més freqüents de la melatonina inclouen els següents:

- Mal de cap
- Marejos
- Nàusees
- Somnolència

Altres efectes secundaris menys freqüents de la melatonina podrien ser els sentiments depressius de curta durada, els tremolors lleus, l'ansietat lleu, els còlics, la irritabilitat, la reducció de l'estat d'alerta, la confusió o la desorientació i la pressió arterial anormalment baixa (hipotensió). La melatonina pot provocar somnolència durant el dia; per això, es recomana que no facis servir maquinària dins de les cinc hores posteriors al consum del suplement.

### **1.9. Eliminació de la melatonina**

La melatonina es desactiva al fetge i s'elimina per l'orina.

Si es produeix una ingesta del suplement de melatonina, la seva eliminació té lloc per excreció renal dels metabòlits, el 89% en forma de conjugats sulfatats i glucurònics de la 6-hidroximelatonina i el 2% en forma de melatonina (principi actiu inalterat).

## 2. MELATONINA EN ANIMALS

### 2.1. Funcions de la melatonina en animals

- ❑ Informa a la resta del cos de l'estat del rellotge biològic.
- ❑ **Altera la reproducció.**
- ❑ Regula la temperatura corporal i la son.
- ❑ És un potent antioxidant.
- ❑ Inhibeix el creixement de cèl·lules canceroses.

...

### 2.2. Alternances en la reproducció dels ovins

L'espècie ovina presenta una activitat reproductiva determinada pel fotoperíode, és a dir, per la durada del dia i de la nit i les seves variacions durant l'any, sent influïda, per tant, per la latitud on es troben els animals i l'època de l'any, com també per la raça i l'edat.

En resum, les variacions de llum marquen la seva activitat sexual. S'alterna un període de respòs sexual, a la primavera i a l'estiu, amb un període d'activitat reproductiva, a la tardor i l'hivern. Hem de tenir present que l'activitat sexual està directament relacionada amb la quantitat de melatonina que tinguin en sang les ovelles, ja que aquesta és la que produeix l'estat de zel en elles.

Durant l'any, la quantitat mitjana de melatonina en sang de les ovelles sol ser la següent:



Gràfic de la melatonina en sang que tenen les ovelles durant l'any.

Font: Pròpia

Com es pot veure al gràfic, hi ha una clara diferència entre els períodes d'activitat sexual amb els que estan en repòs reproductiu. Aquest període de repòs es caracteritza per un estat d'inactivitat sexual, associat a l'absència d'ovulació. Aquest existeix en totes les races. L'època d'activitat sexual es caracteritza per la successió de cicles sexuals cada 15-18 dies. L'objectiu fisiològic d'aquesta estacionalitat és que els zels es produeixin a la tardor i al començament d'hivern perquè els parts tinguin lloc a la primavera i l'estiu, quan les condicions de temperatura i disponibilitat d'aliment són més bones.

Injectant melatonina es poden fer variar aquests períodes per intentar controlar el repòs sexual.

### **2.3. Fotoperíode**

És el temps diari que un ésser viu s'exposa a la llum.

Les variacions estacionals del fotoperíode són les responsables de canvis biològics i de comportament en els animals. El fotoperíode provoca l'entrada en la hibernació de nombroses espècies.

Modifica igualment en tot el món els comportaments relatius a la reproducció, la recerca d'aliments, les migracions, les variacions morfològiques...

### **2.4. Cicle estral**

El cicle estral és un cicle de 20 dies que es caracteritza per l'aparició recurrent d'estre o zel. És quan es produeix l'ovulació.

El cicle consta de 4 fases: proestre, estre, metaestre i destre. Fora de l'estació reproductiva es diu que les ovelles estan en període d'anestre.

### **2.5. Anestre**

És el període d'inactivitat sexual de la femella d'alguns mamífers, en aquest cas les ovelles entre dos períodes de zel. En algunes èpoques de l'any aquest període d'inactivitat no es limita al període entre zels, sinó que pot durar alguns mesos a causa del fotoperíode creixent (primavera-estiu). Per tant, a aquest període d'inactivitat se'l coneix com a **anestre estacional**.

## **2.6. Objectiu del ramader**

Els ramaders quan administren melatonina exògena volen fer creure al bestiar oví que els dies s'estan escurçant perquè iniciïn la seva activitat sexual en el moment que més els interessi, d'aquesta manera podran intentar evitar o disminuir el període de repòs sexual.

## **2.7. Injecció melatonina i efectes**

S'injecta melatonina per via subcutània en forma d'implant. Aquest allibera melatonina durant un període de temps de manera constant, això fa que l'ovella interpreti que els dies s'estan reduint i, per tant, s'estimula el seu cicle reproductiu.

Hi ha una directa relació entre els dies/estacions, la quantitat de melatonina en sang i l'estat sexual de l'ovella.

La melatonina té uns efectes sorprenents en l'activitat sexual dels ovins, però els seus efectes no són immediats sinó que calen almenys 35 dies perquè l'ovella percebi la modificació del fotoperíode.

Com que és una hormona natural, no genera cap efecte perjudicial sobre l'animal, a més de no perdre eficàcia després de diversos tractaments. A Espanya s'han aplicat més de tres milions de tractaments amb implants des que van sortir al mercat.

## **2.8. Beneficis de l'ús de melatonina en la producció d'ovins**

1. Permet augmentar la productivitat de les explotacions: L'ús d'implants millora la fertilitat i la prolificitat en ovelles implantades, augmentant els xais nascuts vius i, per tant, la venda de xais.
2. Com que el ramader té més maneig a l'hora de programar els parts, en produir-se els cobriments de forma menys concentrada, també s'aconsegueix que la paridora es distribueixi millor, cosa que permet racionalitzar la feina i atendre correctament tots els parts.

3. Efectes sobre la producció de llana: Els implants de melatonina milloren la qualitat de la llana a mitjà i llarg termini, ja que aquesta hormona també controla els mecanismes de variació estacional d'aquest producte.

## **2.9. Mètodes no farmacològics de control sexual**

Aquests mètodes que no contempnen l'ús d'hormones es basen en modificacions fisiològiques mitjançant la manipulació de l'ambient i l'entorn social dels animals.

Sunderland (1990) va estudiar l'efecte de la presència de mascles durant tot l'any. Es va veure que la presència de mascles vasectomitzats durant la temporada reproductiva, va aconseguir endarrerir al voltant de 3 setmanes el període d'inactivitat sexual i va avançar l'inici del següent període de zel, escurçant el període d'anestres al voltant de dos mesos.

Aquest mètode, però, no és sempre fiable. La resposta de les ovelles a la introducció dels mascles és diferent d'acord amb el període sexual que es trobin, la raça, el mes de l'any i la condició corporal. Com que és molt complicat poder controlar tots aquests factors, la majoria dels ramaders prefereixen utilitzar implants de melatonina, ja que són molt més precisos i eficaços.



## PART PRÀCTICA

# 3. PARAULES CLAU PER L'EXPERIMENT

### 3.1. Ovella

Les ovelles són mamífers quadrúpedes remugants, el seu nom científic és *Ovis aries* i pertanyen a la família dels bòvids. Els ovins van ser els primers animals a ser domesticats per a usos agrícoles i se'ls valora principalment per la seva llana i la seva carn.

Tenen un aspecte de cos robust i arrodonit recobert per llana generalment blanca i amb les quatre potes primes acabades amb 2 peülles. No tenen dents incisives al maxil·lar superior. La cua és llarga, però de joves sovint les tallen. Segons la raça, les ovelles poden no tenir banyes, tenir-les en ambdós sexes (com en les ovelles salvatges), o només en els mascles. La majoria de races amb banyes en tenen una única parella.

Les ovelles que usarem en l'experiment són de raça ripollesa. Aquestes es caracteritzen per tenir el cap allargat i pigmentat, les orelles lleugerament caigudes, la llana fina i blanca, i finalment per tenir les mamelles grosses.



**Figura 12:** Ovella ripollesa.

La seva alimentació sol ser herba, cereals, brots...

Normalment, un ramat de femelles sol ser fecundat per un únic marrà que sol ser triat pel ramader. La majoria d'ovelles es reproduïxen només en certes èpoques de l'any, tot i que algunes poden reproduir-se durant tot l'any.

Generalment, les femelles arriben a la maduresa sexual entre els sis i vuit mesos, mentre que els mascles hi arriben generalment entre els quatre i sis mesos. Després d'aparellar-se, les ovelles tenen una gestació que dura uns cinc mesos i un part normal pot durar entre una i tres hores.

### 3.2. Sèrum

El sèrum és el component de la sang resultant després de permetre la coagulació d'aquesta i eliminar el coàgul resultant (per centrifugació). Es podria pensar que el sèrum seria equivalent al plasma sanguini, però no és així, ja que el sèrum no conserva les proteïnes involucrades en la coagulació.

És a dir, hi ha una substància anomenada fibrinogen que és essencial en la coagulació de la sang. Bàsicament, el plasma encara conserva el fibrinogen que ajuda a la coagulació, mentre que el sèrum és la part de la sang que queda després de treure aquest fibrinogen.

És d'un color groc, una mica més intens que el plasma; que és de color groc palla. Per la nostra part pràctica utilitzarem el sèrum per detectar les quantitats en sang que tenim de melatonina.

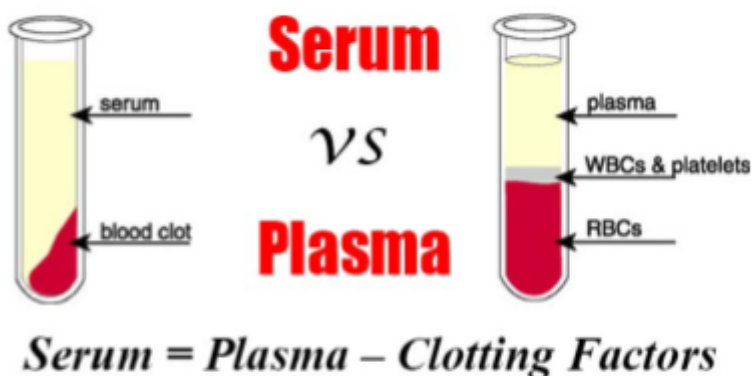


Figura 13: Diferència entre plasma i sèrum.

### 3.3. Anticoagulants i tipus

Els anticoagulants són fàrmacs que impedeixen la coagulació de la sang, la formació de coàguls, afavorint la seva dissolució per tal d'evitar taponaments que poden tenir conseqüències molt greus (ictus, infart, tromboembolisme pulmonar).

En general, podem parlar de tres tipus d'anticoagulants: els anticoagulants orals clàssics, les heparines de baix pes molecular que s'administren per via subcutània i els nous anticoagulants orals.

En el mercat podem trobar tubs destinats a l'extracció de mostres de sang, que contenen anticoagulants (Edta, Heparina de sodi, Heparina de Liti, o Citrat sòdic) i que s'utilitzen per obtenir el plasma, després d'un procés de centrifugació de la sang. En aquest treball, hem fet servir tubs amb Edta, per tal de poder aconseguir el plasma i poder determinar la presència de melatonina, en el laboratori.

### 3.4. Melovine ®

Melovine és el nom comercial del producte de referència a base de melatonina, actualment disponible en el mercat. És fabricat i distribuït per un laboratori farmacèutic, conservant per ara, la seva patent i exclusivitat comercial.

La melatonina que conté Melovine presenta una bona absorció després de la seva administració per via subcutània. La biodisponibilitat absoluta de la melatonina alliberada per l'implant és del 81% a partir dels resultats publicats sobre la farmacocinètica (nivells sanguinis del producte en el temps) de la melatonina després d'una administració intravenosa en ovelles.

En la meua part pràctica, les ovelles que són subministrades per implants de Melovine, també les podem anomenar com a les que formen part del grup referencial, ja que els proporcionem el medicament original, que s'ha creat després d'un llarg temps d'investigació i molta recerca.

### **3.5. Prototips utilitzats**

Per crear els nous implants de melatonina que faré servir posteriorment al meu experiment, un equip de personal tècnic agafa la melatonina de referència (Melovine) i analitzen la seva molècula activa. Llavors fan una còpia exacta (mida, color, quantitat de principi actiu...). Els tres prototips que han creat són químicament iguals al referencial.

### **3.6. Excipient**

En el meu experiment, serà necessari crear diferents tipus d'implants, prenent com a punt de partida, la còpia exacta del Melovine. Però fent servir aquests implants amb el mateix component químic com pot ser que els resultats no siguin els mateixos? A causa dels excipients.

Aquests causen un comportament particular, i són responsables que el principi actiu arribi amb més o menys facilitat al torrent sanguini i en conseqüència, actuï amb més o menys eficàcia.

La composició dels excipients són clau per l'èxit dels medicaments i a la vegada són una barrera per protegir-se de la còpia per part d'altres medicaments competidors. Com a exemple, podem citar aquells medicaments que són considerats una còpia d'un medicament de referència, i que es coneixen com a genèrics. En el nostre cas, el Melovine seria el producte referència i els implants que hem creat serien els genèrics, però com que l'excipient és secret i no en coneixem massa detalls, no és fàcil poder aconseguir i/o superar l'eficàcia.

En resum, depenent de la precisió de l'excipient, un prototip serà més eficaç que un altre, tot i tenir la mateixa composició en principi actiu.

## **4. INTRODUCCIÓ EXPERIMENT**

### **4.1. Variable dependent**

La variable dependent en aquest experiment és el nombre de parts totals (que demostren que les ovelles han estat en zel en període anestre).

### **4.2. Variable independent**

La variable independent és la subministració dels diferents prototips de melatonina a les ovelles.

### **4.3. Grup control**

Pràcticament, sempre és necessari definir un grup control, és a dir, una categoria que permet la comparació amb els resultats que s'obtenen en el grup experimental. En el grup control tots els factors s'han de mantenir constants excloent el factor que volem estudiar.

En aquest experiment és necessari que seleccionem un grup considerable d'ovelles i que no els injectem cap implant, d'aquesta manera podrem detectar que el factor que fa alterar els nivells de melatonina en sang són els implants que els injectem a les ovelles.

### **4.4. Rèpliques**

En qualsevol experiment és necessari que hi hagi rèpliques per eliminar els efectes de l'atzar als nostres resultats. En aquest experiment les rèpliques són el nombre important d'ovelles de cada grup.

### **4.5. Objectius del treball**

L'objectiu principal d'aquest experiment és trobar quin dels prototips que hem creat s'acosta o millora l'efecte que té la melatonina referencial (Melovine) a l'ovella per tal de poder evitar el màxim possible l'anestre estacional.

Per això, és important que abans d'iniciar l'experiment a l'engròs determini els efectes i la durada que té cada prototip en sang de tots els implants que he creat per poder seleccionar el millor. Llavors, començaré la segona part de l'experiment comparant aquest implant que he seleccionat amb el referencial (Melovine). Per finalment poder saber quin dels grups ha aconseguit evitar amb més eficàcia aquest anestre estacional, a partir del nombre de parts que tinguin les ovelles de cada grup podrem obtenir unes conclusions.

És necessari conèixer el cicle sexual de l'ovella i els factors que el modulen. (reduir l'anestre estacional). També les estratègies hormonals sintètiques, en especial l'ús de la melatonina exògena per poder modificar i controlar el cicle sexual de l'ovella amb la intenció de millorar la seva eficiència reproductiva.

#### **4.6. Preguntes**

- És veritat que el subministrament de melatonina evita el període d'inactivitat sexual en els ovins?
- Influeix el tipus de melatonina subministrada en el nombre de parts totals d'un grup d'ovelles concret?
- El nou implant creat millora els efectes de l'implant de melatonina referencial (Melovine)?

#### **4.7. Hipòtesis**

- Potser la injecció de melatonina exògena podria augmentar el nombre de xais nascuts en període d'anestre estacional.
- Potser el grup d'ovelles injectades amb el nou implant seleccionat podrien tenir més xais nascuts que el grup d'ovelles no injectades, el grup control.
- Potser amb la injecció del nou implant creat s'aconsegueix igualar o superar el nombre de xais de les ovelles injectades amb Melovine.

#### **4.8. Material i mètodes**

Caldrà disposar d'un gran nombre d'ovelles adultes i poder obtenir mostres de sang de totes elles. També serà necessari recollir dades relatives als seus paràmetres reproductius.

Caldrà disposar d'un laboratori i totes les eines necessàries per poder analitzar les extraccions de sang. També dels coneixements d'un veterinari expert en el tema per saber realitzar correctament tots els processos i perquè disposi de la pistola d'injecció de l'implant i tot el material necessari per tractar amb animals, com la vestimenta d'una granota. Usarem implants de 18 mg de melatonina cada un.

## 5. EXPERIMENT

### 5.1. Selecció del prototip de melatonina més afectiu

El primer amb el qual ens centrarem és en trobar quin dels prototips elaborats per un laboratori veterinari té el comportament més similar a Melovine, ja que és el medicament de marca comprovat científicament que és eficaç. Per veure els efectes de cada prototip i de la Melovine injectarem implants a les ovelles i analitzarem la quantitat de melatonina en sang que tenen dins d'un període de temps determinat.

Iniciarem aquest petit experiment previ seleccionant 5 grups de 10 ovelles cada un. Un d'aquests grups serà el control, per tant, les ovelles seleccionades per formar part d'aquest grup no seran injectades amb implants de melatonina. Dels altres, hi haurà un grup referencial, els injectarem implants de Melovine per via subcutània, i els altres 3 grups restants tindran un prototip amb diferent excipient cada un. Seran ovelles seleccionades aleatòriament del mateix ramat, per tant, totes estaran vivint en condicions similars.

Per controlar la quantitat i la duració de la melatonina en els vasos sanguinis, a les ovelles els hi farem extraccions de sang cada deu dies, i aquestes seran analitzades al laboratori.

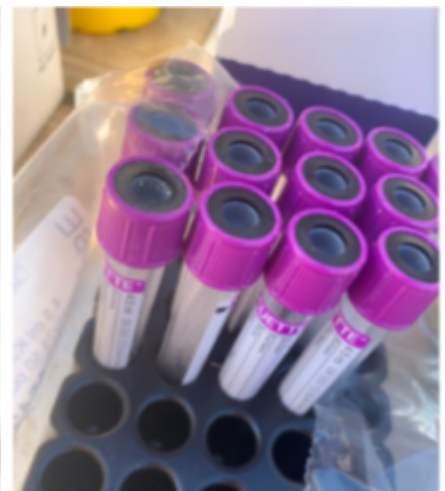
Per iniciar l'extracció necessitarem aquest material:



Agulles de seguretat.  
Font: Pròpia



Portatubs d'un sol ús.  
Font: Pròpia



Tubs per emmagatzemar la sang extreta.  
Font: Pròpia



El procediment que haurem de seguir serà el següent:

- 1.- Primer haurem d'usar guants de nitril i localitzar la vena on volem fer l'extracció.
- 2.- Seguidament, amb la mà que no realitzarem la punxada, haurem de pressionar amb força la vena perquè la sang tingui més dificultat a circular i el vas sanguini es pronunciï més.
- 3.- A continuació punxarem la vena seleccionada amb l'agulla i el porta-tubs i li introduïrem el tub perquè la sang es pugui emmagatzemar en el seu interior.



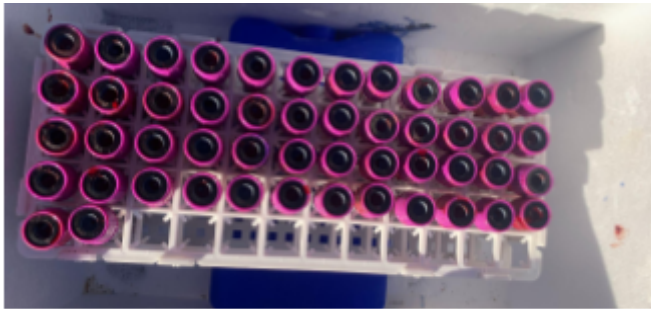
Realització d'una extracció de sang.  
**Font:** Pròpia

- 4.- Llavors a l'exterior del tub apuntarem el codi d'identificació de l'ovella per saber que la sang extreta és seva.



Sang extreta amb codi d'identificació de l'ovella.  
**Font:** Pròpia

5.- Per finalitzar la feina a la granja, emmagatzemarem les extraccions de sang adequadament.



Conjunt d'extraccions de sang.  
**Font:** Pròpia

Vídeo fent una extracció de sang en una ovella:



<https://youtube.com/shorts/OB35EieE600?feature=share>

Cap al laboratori...

Per analitzar la melatonina, és necessari separar el plasma de la sang, utilitzarem aquest material:



Pipeta de Pasteur

Font: <https://quercuslab.es/pipetas-pasteur/616-pipeta-pasteur-3-ml.html>



Tub on emmagatzemarem el sèrum.

Font: Pròpia



Centrifugadora.

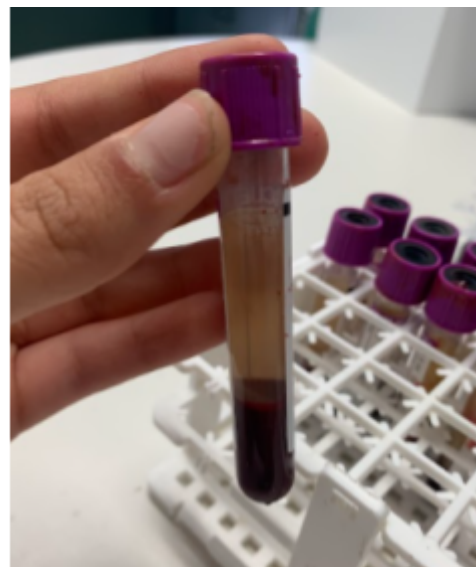
Font: Pròpia

1.- Primer, hem de separar el plasma sanguini de la resta de la sang. Per aconseguir això, introduïrem la sang dins la centrifugadora que farà 3500rpm durant 10 minuts i a 4 graus centígrads.



Sang abans de passar per la centrifugadora.

Font: Pròpia



Sang després de passar per la centrifugadora.

Font: Pròpia

2.- Un cop disposem d'una visió del plasma a ull nu, amb la pipeta de Pasteur extraiem aquest plasma amb molt de compte per no tocar el coàgul sanguini.



Extracció del plasma.  
**Font:** Pròpia

3.- A continuació, dipositem el plasma dins d'uns tubs que tenen una etiqueta informativa sobre el grup que pertany l'ovella de la qual se li ha extret el plasma, la data de l'extracció i el codi d'identificació de l'ovella.



Plasma amb etiqueta informativa.  
**Font:** Pròpia

4.- Finalment, guardem les mostres de plasma dins d'una nevera a -25 graus centígrads fins que siguin transportades als laboratoris per ser analitzades.



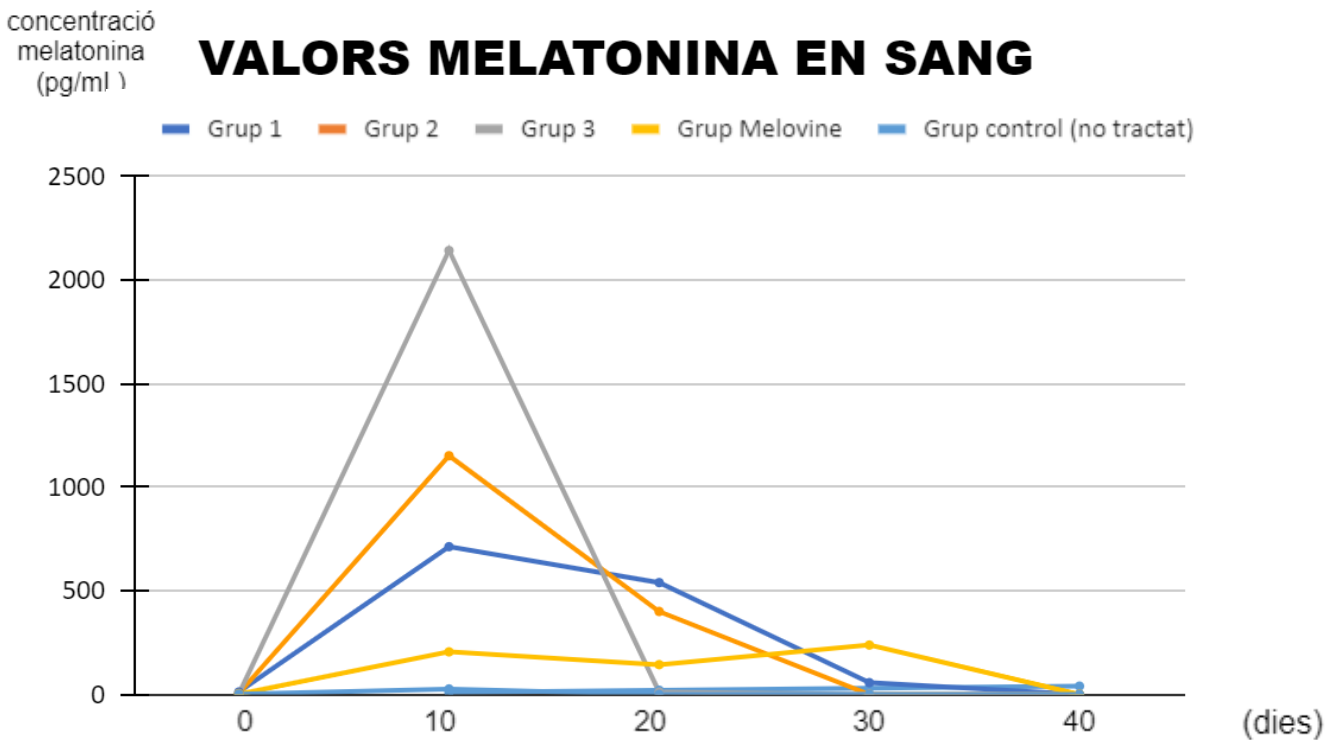
Mostres de plasma guardades a la nevera.  
**Font:** Pròpia

Vídeo separant el plasma de la resta de la sang amb la pipeta Pasteur:



<https://youtube.com/shorts/3KvvVuteXIA?feature=share>

Aquestes extraccions de sang es van anar realitzant fins que tots els grups seleccionats d'ovelles ja no disposessin de melatonina en sang. Durant el període des del subministrament dels implants fins que cap dels grups d'ovelles tinguessin melatonina en sang, hem pogut elaborar aquesta gràfica:



Els nivells de melatonina en sang, serà el paràmetre que utilitzarem per decidir quin dels 3 prototips és més similar al Melovine.

El motiu del qual aquests prototips són menys efectius que Melovine és perquè els seus excipients són bastant diferents del de Melovine i en conseqüència, els nivells en sang i els efectes dels implants a les ovelles no són tan bons.

Podem veure a la gràfica com l'implant de Melovine provoca un nivell constant de melatonina en sang sense fluctuacions pronunciades durant un període de temps llarg.

En canvi, el prototip 3 durant els primers deu dies quadruplica els nivells de melatonina en sang que Melovine, però la seva durada és molt curta.

El prototip 2 durant els primers deu dies també incrementa considerablement els seus nivells de melatonina, triplica al grup Melovine. Però la seva durada també és inferior a la melatonina referencial.

Finalment, el prototip 1 es manté més constant que els altres dos prototips, però la seva durada no és tan llarga com el grup Melovine. Tanmateix, podem determinar que aquest és el més semblant a la melatonina de referència, per tant, el seleccionarem per realitzar la segona part de l'experiment.

## 5.2. Comparació del grup Melovine amb el grup prototip 1

Una vegada hem determinat el prototip que farem servir per fer l'experiment a l'engròs, l'utilitzarem per intentar millorar o igualar els efectes de la Melovine.

Iniciem la segona part de l'experiment...

1.- Primer de tot procedirem a fer tres grups amb totes les ovelles que disposem, 1677. El primer grup serà el control, hi haurà un número més reduït d'ovelles, però amb un nombre considerable per poder determinar que els implants de melatonina són els causants que les ovelles evitin l'anestre estacional, en el grup control hi haurà 334 ovelles. El grup de Melovine i el prototip 1 tindran un nombre similar d'ovelles, 671 i 672 respectivament.

2.- Un cop tenim clar els grups, injectem implants de 18 mg de melatonina a cada ovella. Aquest cop no ens farà falta fer extraccions de sang perquè amb les que hem fet anteriorment ja ens podem fer una idea de la durada dels dos tipus d'implants.

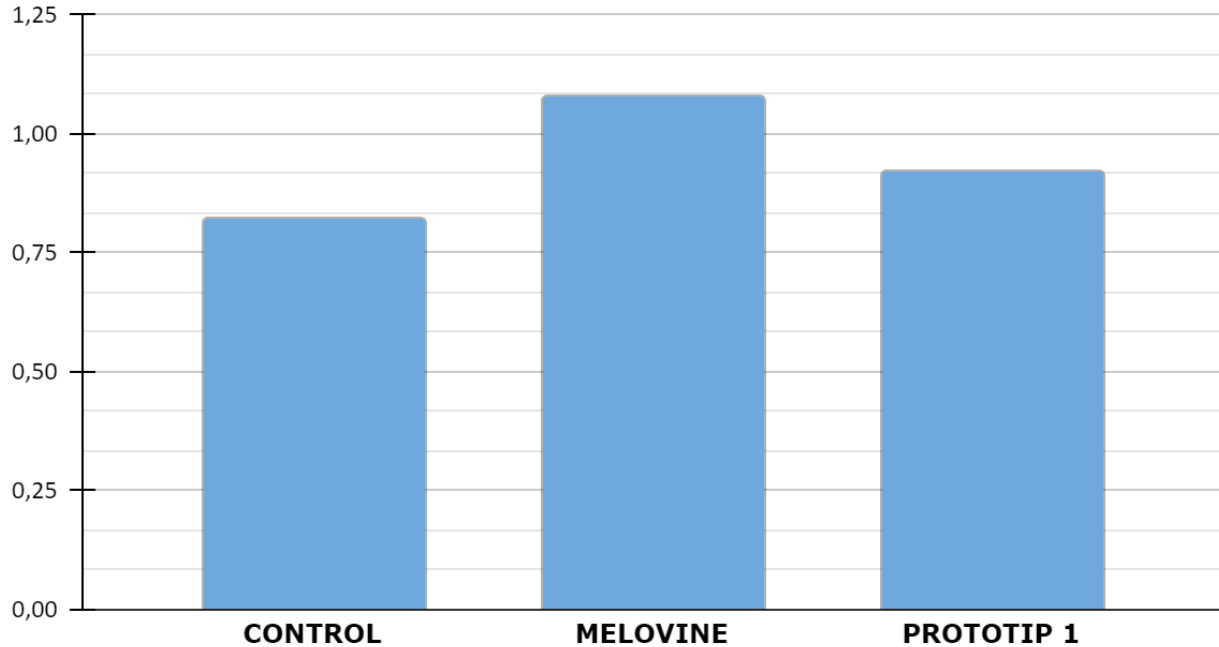
3.- Per poder extreure unes conclusions d'aquest segon experiment necessitarem esperar que les ovelles comencin a tenir parts (ja que només es produeixen parts si s'evita l'anestre estacional, que és el concepte que volem estudiar).

Sis mesos després...

Ja podem determinar el nombre de xais nascuts de cada grup i he elaborat un gràfic perquè sigui més senzill poder extreure'n alguna conclusió.

Grup	ovelles	parts	parts/ovelles
CONTROL	334	275	0,82
MELOVINE	671	724	1,08
PROTOTIP 1	672	618	0,92

## PARTS/OVELLES DE CADA GRUP DIFERENT



En aquest gràfic de barres es pot veure ràpidament quin dels grups seleccionats ha tingut més parts, el grup Melovine. Per tant, és l'implant que més ha aconseguit que les ovelles evitin l'anestre estacional.

A continuació, el grup Protoip 1 també ha superat el nombre de parts respecte al grup control posicionant-se com al segon implant amb millors resultats.

Finalment, trobem que el grup d'ovelles que no els hem administrat melatonina tenen un nombre de parts molt menor als altres dos grups.



## 6. CONCLUSIONS

Segons el gràfic que he elaborat, he pogut comprovar que la injecció de melatonina ha evitat l'anestre estacional i que, per tant, les ovelles que són injectades tenen més xais nascuts. Aquesta comprovació la podem veure a simple vista amb el gràfic de barres, ja que el grup control en comparació amb el grup Melovine i el grup Prototip 1 és el que té el nombre de parts menor. La teoria inicial que la melatonina evita el període d'inactivitat sexual ha sigut confirmada.

Una altra conclusió que podem extreure sobre l'implant Prototip 1 és que sí que ha sigut efectiu, pel fet que el grup d'ovelles que formen part d'aquest, tenen més parts que el grup control. En conclusió, la segona hipòtesi ha estat confirmada.

L'experiment, però, no ha acabat de ser del tot efectiu com vaig predir a la tercera hipòtesi perquè el nombre de parts del grup Prototip 1 no ha igualat ni millorat els que han tingut les ovelles injectades de Melovine. Per tant, la tercera hipòtesi ha sigut refutada, l'implant creat no ha sigut igual o més eficaç que l'implant ja existent. Doncs, les conclusions finals que en puc extreure són diverses.

Puc extreure'n de positives, que hem pogut demostrar la importància que té aquesta hormona i la seva relació amb el cicle reproductiu dels ovins. També hem extret conclusions no satisfactòries, ja que encara que el prototip creat tingui efectes positius de cara al nombre de parts, no són tan bons com esperava.

Per intentar confirmar totes les hipòtesis del meu TdR, proposo una continuació d'aquest assaig amb nous implants de melatonina, intentant cercar-ne de més precisos en la durada i constància de la melatonina en sang dels nous implants.

Vaig consultar amb en Jaume els possibles factors que poden haver causat aquesta poca similitud entre els efectes dels nous implants creats amb l'implant de Melovine. Com he explicat anteriorment és degut a la falta de precisió en l'excipient, ja que l'excipient de Melovine no el sabem i intentar-nos aproximar a ell és bastant complex.

Però un altre factor que també és important per a regular l'absorció a part de l'excipient és la dimensió de la partícula de melatonina (principi actiu), que varia en micres. És la clau de la composició i la biodisponibilitat i sol ser molt complex de determinar.

Després d'haver extret aquestes conclusions del treball, més endavant es farà un segon experiment amb la mateixa estructura que aquest, però modificant els nous implants per tal d'intentar acostar-se més als efectes de l'implant de Melovine.

A causa de les limitacions de temps, aquest segon experiment no podrà formar part del meu treball. La recerca no és sempre senzilla i els resultats han sigut parcialment bons, és imprescindible que dins d'aquest món no es perdin les ganes d'investigar.

## 7. BIBLIOGRAFIA

### FOTOGRAFIES:

**Figura 1:** Rubio Bollinger, 2022. *La verdad sobre la melatonina y su efecto en el sueño*.

Extret de:

<https://www.tucanaldesalud.es/es/canalciencia/articulos/verdad-melatonina-efecto-sueno>

**Figura 2:** *Indolizidínicos*. Extret de:

<https://www.plantasyhongos.es/glosario/indolizidinicos.htm> (Sense data)

**Figura 3:** 2022, *Melatonina*. Fundación Wikimedia, Inc., Extret de:

<https://es.wikipedia.org/wiki/Melatonina>

**Figura 4:** 2020, *Cronobiología*. Viquipèdia. Extret de:

<https://ca.wikipedia.org/wiki/Cronobiologia>

**Figura 5:** Lewis Husk, Lee. 2002. *Aaron B. Lerner (1920-2007)* Oregon encyclopedia. Extret de:

[https://www.oregonencyclopedia.org/articles/lerner\\_aaron\\_b\\_1921\\_2007\\_/#.YxCCKnZBzIV](https://www.oregonencyclopedia.org/articles/lerner_aaron_b_1921_2007_/#.YxCCKnZBzIV)

**Figura 6:** Gratacós, Marcel. 2020. *Melatonina: estructura química, funcione y usos*.

Extret de: <https://www.lifeder.com/melatonina/>

**Figura 7:** Sabater, Valeria. 2020. *Núcleo supraquiasmático: nuestro centro circadiano de sueño-vigilia*. Extret de:

<https://lamenteesmaravillosa.com/nucleo-supraquiasmatico-nuestro-centro-circadiano-de-sueno-vigilia/>

**Figura 8:** Sanchez, Raquel. 2020. *La glándula pineal, el enigmático relojero del sueño*. Extret de:

<https://theconversation.com/la-glandula-pineal-el-enigmatico-relojero-del-sueno-156661>

**Figura 9:** *MELATONINA PARA TODOS · ¿QUÉ ES Y DÓNDE SE PRODUCE LA MELATONINA?* (Sense data ni autor). Extret de:

<https://reader.digitalbooks.pro/book/preview/35910/html69733/->

**Figura 10:** Pascual, Juan Antonio. 2016. *Melatonina, para qué sirve y por qué ayuda a dormir bien*. Extret de:

<https://computerhoy.com/noticias/life/melatonina-que-sirve-que-ayuda-dormir-bien-51188>

**Figura 11:** *MELATONINA PLUS - SOLGAR (30 CAPS)*, Iswari. Extret de: <https://www.iswari.com/es/tienda/melatonina-plus-solgar-30-caps-30caps>  
*MELATONINA 0,9 MG (100 CÁPSULAS)*, ProNutrición. Extret de: <https://maspronutricion.com/product/melatonin-09mg/>  
*Humana Melamil, Melatonina Al 99%, Ayuda A Conciliar El Sueño, Complemento Alimenticio En Gotas para Niños Y Adultos, 30 ml*, AMAZON. Extret de: <https://www.amazon.es/Humana-HUMANA-MELAMIL-30-ML/dp/B00M75GE4M>

**Figura 12:** *Ovella ripollesa*, Anna Bruguera. 2013. Flickr. Extret de: <https://www.flickr.com/photos/brug/10928162653>

**Figura 13:** *Difference between serum and plasma*, Sagar Aryal. 2022. Microbiology. Extret de: <https://microbiologyinfo.com/difference-between-serum-and-plasma/>

### **PÀGINES WEB:**

- Abad Pérez, Elena. *DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE MELATONINA EN LA EVOLUCIÓN DE LA SEPSIS NEONATAL*. 12/2014. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID FACULTAD DE MEDICINA Departamento de Pediatría. [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/661286/abad\\_perez\\_elena.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/661286/abad_perez_elena.pdf?sequence=1) Data de la consulta: 11/05/2022
- *Acabar amb l'insomni millorant l'aportació de melatonina*. 03/2021. Farmàcia Guerrero. <https://www.farmacia-guerrero.com/noticies/insomni-melatonina/> Data de consulta: 11/05/2022
- Agustín Silva, Manuel. *USO DE LA COMBINACIÓN DE MELATONINA Y PROSTAGLANDINAS PARA LA SINCRONIZACIÓN DEL ESTRO EN OVEJAS DE RAZA RASA ARAGONESA*. 05/2012. Master en Iniciación a la Investigación en Ciencias Veterinarias: Trabajo Final. Universidad Zaragoza. <https://core.ac.uk/download/pdf/289972465.pdf> Data de consulta: 12/06/2022

- Álvarez. *Influencia del fotoperiodo en la reproducción caprina*. 02/2012. Research Gate.  
[https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Influencia-del-fotoperiodo-en-la-reproduccion-caprina-Modificado-de-Alvarez-y\\_fig2\\_323003170](https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Influencia-del-fotoperiodo-en-la-reproduccion-caprina-Modificado-de-Alvarez-y_fig2_323003170) Data de consulta: 26/07/2022
- *Aplicaciones de la Melatonina*. 11/2012. SUPLEMENTS  
<https://consejos.suplments.com/aplicaciones-de-la-melatonina/> Data de consulta: 27/07/2022
- Argüelles, Raquel; Bonmatí, M<sup>a</sup> Ángeles. *Melatonina, la hormona de la noche*. 07/2015. Laboratorio de Cronobiología, Cronolab. Facultad de Biología, Universidad de Murcia.  
[https://www.um.es/eubacteria/cronobiologia\\_melatonina.pdf](https://www.um.es/eubacteria/cronobiologia_melatonina.pdf) Data de consulta: 22/04/2022
- Cardinali, Daniel; Brusco, Luis. *Aplicaciones de la melatonina en Psiconeuroinmunoendocrinología*. 02/2001. Aula Angelini.  
<https://psiquiatria.com/psicosomatica/aplicaciones-de-la-melatonina-en-psiconeuroinmunoendocrinologia/> Data de consulta: 15/04/2022
- Expósito, Luis Miguel. *Melatonina, funciones y sus efectos en reproducción de animales*. 11/2014. Animales y Biología. [Melatonina, funciones y sus efectos en reproducción de animales](#) Data de consulta: 15/07/2022
- *Ficha técnica*. Sense data. MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84967/FT\\_84967.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84967/FT_84967.pdf) Data de consulta: 20/02/2022

- *Ganado ovino: Cómo beneficia la melatonina en su reproducción.* 12/2021. CEVA  
<https://ruminants.ceva.pro/es/ganado-ovino> Data de consulta: 22/06/2022
- *¿La melatonina es un somnífero beneficioso? ¿Qué debo saber acerca de los efectos secundarios de la melatonina?.* 11/2022. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). [Efectos secundarios de la melatonina: ¿Cuáles son los riesgos?](#) Data de consulta: 20/06/2022
- *La melatonina exògena en els trastorns del son: eficàcia i seguretat.* 02/2018. [Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya \(AQuAS\)](#).  
[https://aquas.gencat.cat/ca/detall/article/melatonina\\_trastorns\\_son](https://aquas.gencat.cat/ca/detall/article/melatonina_trastorns_son) \* Data de consulta: 12/03/2022
- Pascual Estapé, Juan Antonio. *Melatonina, para qué sirve y por qué ayuda a dormir bien.* 10/2016. Computer Hoy.  
<https://computerhoy.com/noticias/life/melatonina-que-sirve-que-ayuda-dormir-bien-51188> Data de consulta: 30/01/2022
- López, Javier. *Ciclo estral en la oveja.* Sense data. R.Vet  
<https://www.reproduccionveterinaria.com/fisiologia-y-anatomia-obstetrica/fisiologia-obstetrica2/ciclo-estral/ciclo-estral-en-la-oveja/> Data de consulta: 10/05/2022
- Páramo, Myriam I. *MELATONINA: ¿QUÉ ES?.* 09/2015. NORMON.  
<https://www.normon.es/articulo-blog/melatonina-que-es> Data de consulta: 21/04/2022

- *QUÈ ÉS UN MEDICAMENT, UN PRINCIPI ACTIU I UN EXCIPIENT?*  
01/2018. Generalitat, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.  
<https://medicamentic.san.gva.es/que-es-un-medicamento-un-principio-activo-y-un-excipient> Data de consulta: 15/08/2022
- Ventoso García, Breixo. *Empleo de la melatonina en terapia nutricional anticancerígena*. 03/2017. ÁREA DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO, S.L.  
[https://www.3ciencias.com/wp-content/uploads/2017/05/3\\_Nutrici%C3%B3n-y-c%C3%A1ncer.pdf](https://www.3ciencias.com/wp-content/uploads/2017/05/3_Nutrici%C3%B3n-y-c%C3%A1ncer.pdf) Data de la consulta: 23/01/2022