



# POTENCIAL USO DE LA MELATONINA EN EL TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES POR AGENTES QUÍMICOS DE GUERRA

<sup>1</sup>Romero Martínez, A.; <sup>2</sup>Patino Meijide, P.; <sup>3</sup>Marco-Contelles, J.; <sup>4</sup>Pita Pita, R.

<sup>1</sup>Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28048 Madrid. <sup>3</sup>Laboratorio de Química Médica, Instituto de Química Orgánica General (CSIC), C/ Juan de la Cierva 3, 28008 Madrid. <sup>4</sup>Departamento de Defensa Química, Escuela Militar de Defensa NBQ, 28240 Hoyo de Manzanares (Madrid).

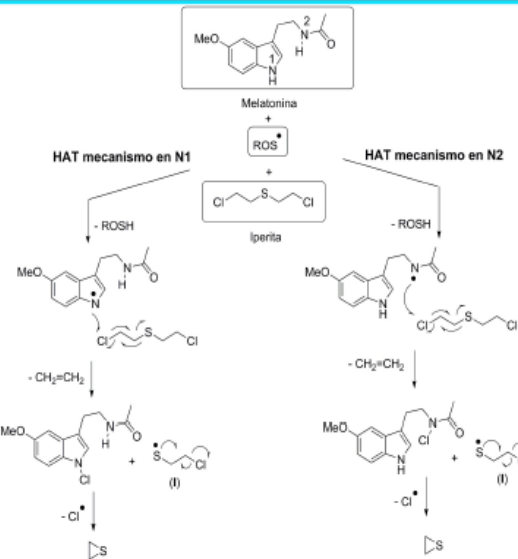


**INTRODUCCIÓN:** Los agentes químicos de guerra son sustancias utilizadas para matar, dañar o incapacitar al enemigo en operaciones militares, aunque también pueden ser empleados en atentados terroristas. Muchos de estos agentes son capaces de generar especies radicalarias que reaccionan con macromoléculas celulares y de causar procesos de excitotoxicidad e inflamación que, como consecuencia, pueden inducir daño en diferentes órganos y sistemas, incluido el Sistema Nervioso Central. Actualmente, no se disponen de tratamientos ni se han desarrollado antidotos de amplio espectro que contrarresten y eliminen todos los efectos dañinos de estos agentes químicos, así como la incapacidad posterior que producen. Pensamos que una estrategia terapéutica novedosa giraría en torno a la utilización de la melatonina, una molécula multipotente, con una elevada eficacia en reducir el daño oxidativo, los procesos excitotóxicos e inflamatorios y regulando múltiples vías de señalización celular implicadas en numerosos procesos biológicos.

Mostaza azufrada (H, HS or HD)	Mostaza Nitrogenada-3 <sup>o</sup> (HN3)	Lewisita (L)	Oxima de Fosgeno (CX)
<chem>SCC(Cl)CC(Cl)C</chem>	<chem>CCN(C)CC(Cl)C</chem>	<chem>ClC(Cl)C(Cl)C</chem>	<chem>ClC(=O)N</chem>
<b>Tabun (GA)</b>	<b>Sarin (GB)</b>	<b>Soman (GD)</b>	<b>VX</b>
<chem>CC(C)OP(=O)(C)N(C)C</chem>	<chem>CC(C)OP(=O)(C)F</chem>	<chem>CC(C)OP(=O)(C)F</chem>	<chem>CC(C)OP(=O)(C)S</chem>
<b>Fosgeno (CG)</b>	<b>Difosgeno (DP)</b>	<b>Cloro</b>	
<chem>ClC(=O)Cl</chem>	<chem>ClC(=O)OP(=O)(Cl)Cl</chem>	<chem>Cl2</chem>	

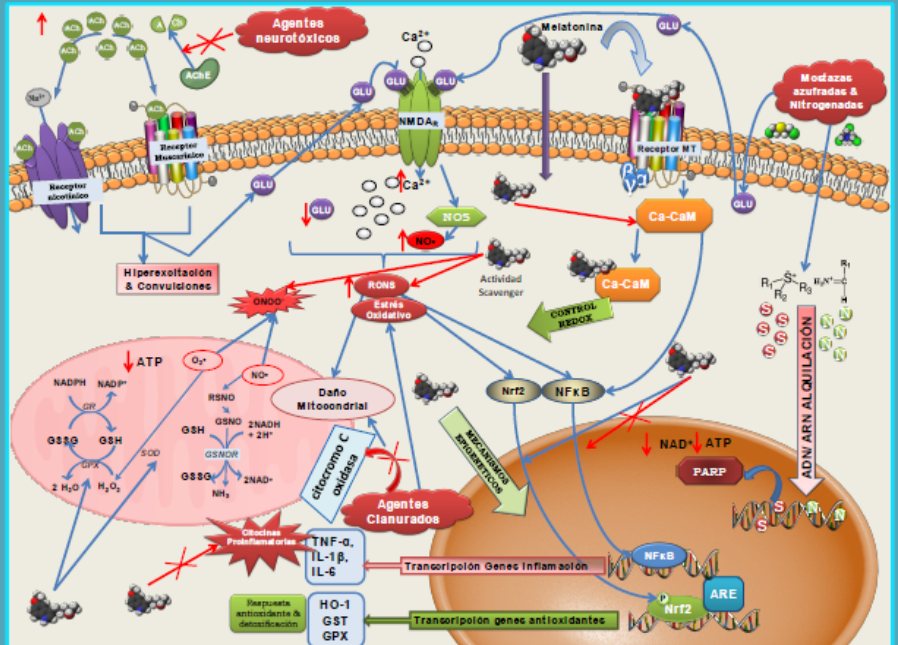
<sup>1</sup>HN3: Tris (2-cloroetil) amina; mostaza nitrogenada más destacada y sintetizada para fines militares.

**OBJETIVO:** El principal objetivo que nos planteamos es mostrar los múltiples beneficios y propiedades de la melatonina, que podrían servir como potencial tratamiento frente al daño inducido por los principales agentes químicos de guerra.



**Mecanismo propuesto de reacción química de la melatonina, en presencia de radicales libres, para neutralizar los efectos tóxicos inducidos por la iperita.** El proceso de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT) se ha evidenciado como uno de los más plausibles mecanismos "scavenger" de radicales libres por la melatonina. En la imagen se muestra el mecanismo HAT entre melatonina y la iperita en N1 y N2. Como se representa, la sustracción del hidrógeno por un ROS genérico debería conducir a un N radical centrado en N1, que tras la reacción con el átomo de Cl en la iperita inicia una reacción de fragmentación que resulta en la pérdida de etileno y forma una nueva especie de radical reactivo (I). Ésta, en un cambio intramolecular de reacción radical desplaza el segundo cloro radical y forma tirano, una molécula neutra y volátil. El mismo análisis se plantearía para N2.

**Mecanismo citoprotector de melatonina frente a agentes químicos de guerra.** Los agentes neurotóxicos inhiben la acetilcolinesterasa (AChE) aumentando los niveles de acetilcolina (ACh) en el medio extracelular. La acción de la ACh sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos produce hiperexcitación y convulsiones, siendo además capaz de modular la secreción de glutamato (GLU). El GLU se une al receptor NMDA (NMDAR) aumentando la [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> y NO<sup>•</sup>. Bajas [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> y NO<sup>•</sup> favorece la sobrecarga de RONS en la célula. El cianuro causa estrés oxidativo e inhibe la citocromo C oxidasa, lo que se traduce en daño mitocondrial. La melatonina actúa tanto como "scavenger" directo de radicales libres, regulando la sobrecarga de RONS, como un agente indirecto estimulando enzimas antioxidantes tales como la Glutacion peroxidasa (GPX) y la superóxido dismutasa (SOD). En esta línea, la melatonina mantiene la homeostasis mitocondrial y mejora la eficiencia energética celular. En respuesta al estrés oxidativo, el factor de transcripción proinflamatorio NFκB y el "regulador maestro" de la respuesta antioxidante Nrf2 se translocan al núcleo, regulando la respuesta celular antiinflamatoria y antioxidante respectivamente. La melatonina induce Nrf2 e inhibe NFκB a través de procesos epigenéticos. En la célula las mostazas azufradas y nitrogenadas se transforman en iones sulfonio e imonio respectivamente. Son potentes agentes alquilantes y la melatonina podría tener un efecto neutralizante sobre los mismos. Cabe destacar también que la melatonina ejerce un efecto modulador-Redox a través de sus receptores MT1 y MT2 acoplados a proteínas G, por unión directa al complejo Ca<sup>2+</sup>-Calmodulina (Ca-CaM).



## CONCLUSIONES

Actualmente, el tratamiento de las intoxicaciones por agentes químicos de guerra está limitado por la falta de antidotos de amplio espectro, totalmente eficaces y que eliminen la incapacidad y efectos posteriores a la fase de intoxicación aguda. En este complejo escenario, creemos que la melatonina, una molécula multipotente de amplio espectro, presenta unos mecanismos de acción con capacidad potencial para mejorar y complementar las estrategias de tratamiento actualmente disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Smith, M. Stone, W. Guo, R. Ward, F. Sunitrac, Z. Mulherjee, S. Das, S. Venkatesh and oxidative stress, in: J.J. Romano, B. Luleky, H. Salem (Eds.), Chemical warfare agents: chemistry, pharmacology, toxicology and therapeutics. Boca Raton: CRC Press, 2008, pp. 247-292.
- Raiter, R.J., Tan, D.X., Manchester, L.C., Qi, W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys* 54(2) (2001) 237-256.
- Collombat, J.M. (2011) Nerve agent intoxication: recent neuropathophysiological findings and subsequent impact on medical management prospects. *Toxicol Appl Pharmacol* 255:229-241.
- Korimaz, A., Yaran, H., Topal, T., Cinar, S. (2006) Molecular targets against mustard toxicity: implication of cell surface receptors, peroxynitrite production, and PARP activation. *Arch. Toxicol.* 90:660-670.
- Jafari, M. (2007) Dose- and time-dependent effects of sulfur mustard on antioxidant system in liver and brain of rat. *Toxicology* 231:80-89.
- Mauriz, J.L., Collado, P.S., Vazquez, C., Raiter, R.J., Gonzalez-Gallego, J. (2012) A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J. Pineal Res.* 54 (1):1-14.
- Pita, R., Marco-Contelles, J., Ramos, E. del Pino, J., Romero, A. (2013). Toxicity induced by chemical warfare agents: Insights on the protective role of melatonin. *Chemico-Biological Interactions* 206, 184-192.
- Pita, R., Marco-Contelles, J., Ramos, E. del Pino, J., Romero, A. (2014). Melatonin as potential candidate to prevent the toxicity induced by chemical warfare agents. *Archives of Toxicology* 88, 8-9.