

## Comentario sobre el artículo publicado por Russel Reiter y Daniel Cardinali y sus colaboradores: “Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection”

Comente o artigo publicado por Russel Reiter e Daniel Cardinali e seus colaboradores: “Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection”

82

Commentary on the article published by Russel Reiter and Daniel Cardinali and their collaborators: “Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection”

*María Eugenia Pasqualini*<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Prof. Dra.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud; Argentina.

Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología

Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas. Instituto de Biología Celular

Correo de contacto: [eugepasqualini@gmail.com](mailto:eugepasqualini@gmail.com)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8748-5415>

Fecha de Recepción: 2022-03-16 Aceptado: 2022-03-21



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2022 Pinelatinoamericana

### Cita del artículo:

Reiter, R. J., Sharma, R., Simko, F., Dominguez-Rodriguez, A., Tesarik, J., Neel, R. L., Slominski, A. T., Kleszczynski, K., Martin-Gimenez, V. M., Manucha, W., & Cardinali, D. P. (2022). Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 79(3), 143. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04102-3>

En el artículo objeto de este comentario, Reiter y col. realizan una revisión y una propuesta muy estimulante respecto a los mecanismos moleculares a través de los cuales la melatonina cumple un papel importante en los procesos inflamatorios que se desencadenan luego de infecciones virales o bacterianas que afectan el sistema respiratorio, como el que provoca la infección con el virus SARS-COVID-19.

La melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, es una neurohormona que se encuentra en casi todos los organismos vivos y actúa como mensajero químico pleiotrópico en diversos procesos sistémicos; en particular, la inflamación. En vertebrados y

especialmente en mamíferos además de la producción local en varios tejidos, la melatonina es sintetizada y liberada centralmente por la glándula pineal (Amaral et al., 2018). También está presente en una amplia variedad de vegetales comestibles, donde su concentración es mucho mayor que en tejidos de mamíferos, como manzanas, tomates, cerezas, frutillas, pimientos, nueces, almendras, semillas de girasol y otros (Paredes et. al., 2009; Arnao et. al., 2018). En mamíferos, la melatonina desencadena procesos de señalización a través de la activación de receptores expresados en la membrana plasmática, también presentes en el citoplasma y núcleo de las células. Sin embargo, muchas acciones de la melatonina son independientes de receptores, atrapando los radicales libres dañinos de manera directa (Tamura et. al., 2012). Varias investigaciones experimentales han mostrado que la melatonina además, tiene propiedades antimutagénicas, y anticancerígenas (García et. al., 2015) y antivirales (Bahrapour Juybari et. al., 2020). En estos procesos patológicos la melatonina demostró su actividad regulando la respuesta del sistema inmunológico a través de la modulación de la interleuquina-6 (IL-6), del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la expresión del receptor tipo toll-4 (TLR-4) (Cardinali et. al., 2008). También se puso en evidencia su eficacia a través de la regulación de la actividad de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias que pueden ser responsables de algunas de sus acciones beneficiosas (Mauriz, et. al., 2013). Uno de sus mecanismos moleculares se basa en su unión a dos proteínas acopladas a proteínas G de alta afinidad, designados como receptores MT1 y MT2 (Dubocovich et. al., 2005). Estos receptores además interactúan con varios sistemas efectores como adenilato ciclasa, fosfolipasas C y A<sub>2</sub> (PLC y PLA<sub>2</sub>) las que participan en diversos procesos inflamatorios (Reiter, et. al., 2007). Una vez que las PLC y PLA<sub>2</sub> son activadas, se desencadena la liberación masiva de los precursores de los derivados lipídicos bioactivos (BLs), originando así diversos eicosanoides por medio de las enzimas ciclooxigenasas (COXs) y lipoxigenasas (LOXs) (ver artículo de U.N. Das en éste número; (García et. al., 2015; Radogna et. al., 2009). Por lo tanto, la melatonina no solo actúa a través de varias vías de señalización celular de naturaleza proteica sino también regulando la liberación de moléculas originadas a través del metabolismo lipídico como son los BLs.

A los mencionados efectos favorables de la melatonina discutidos antes, se suman los valiosos y originales aportes de Reiter y sus colaboradores quienes en trabajos previos ahondaron sobre los efectos antivirales de esta hormona capaz de reducir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y los niveles de IL-6, moléculas con intensas potencialidades proinflamatorias. Observaron que la melatonina disminuye la gravedad de las infecciones virales tanto en animales como en pacientes infectados con numerosos virus diferentes, incluidos tres variedades de coronavirus. Previamente habían investigado comparativamente los compuestos antivirales utilizados para tratar el SARS-CoV-2 en humanos, concluyendo que la melatonina sería un compuesto natural muy eficaz para prevenir/tratar COVID-19 (Zhang et. al., 2020).

Reiter y colaboradores en el artículo "*Melatonin: highlighting its use as a potential treatment for SARS-CoV-2 infection*" realizaron una revisión novedosa sobre los mecanismos moleculares en los cuales la melatonina interviene como agente agonista de los procesos inflamatorios que se desencadenan luego de infecciones virales o bacterianas que afectan el sistema respiratorio tal como lo provoca el virus

SARS-COVID-19, y en los cuales están involucrados no solo la activación de factores de transcripción claves como el NFκB y el HIF-1 alfa, sino “balanceando” la diferenciación celular y molecular de macrófagos: de actividad anti-inflamatoria como el M1, cambiándolos al fenotipo de macrófagos de actividad pro-inflamatoria, el M2. A su vez Cardinali y su grupo explican claramente como la melatonina, de actividad fuertemente antioxidante, puede inhibir la liberación de los perjudiciales radicales libres (ROS) que se generan luego de la replicación viral a consecuencia de la cual se lisan las membranas celulares de los alveolos pulmonares ricas en fosfolípidos, incrementándose la inflamación, activándose la glicolisis con profusa liberación de citoquinas inflamatoria con la consecuente activación del factor HIF-1 alfa. En el artículo que se comenta, se plantea que la melatonina puede inhibir el efecto del metabolismo glucolítico del tipo Warburg que se desencadena en células inmunes hiperactivas luego de la infección viral. Además, los autores proponen que sería importante emplear melatonina como inhibidora de la activación de una fosfolipasa en particular, la PLA<sub>2</sub>, cuya sobre-expresión está inducida durante los procesos inflamatorios virales. La sobre-expresión de PLA<sub>2</sub> produce una exacerbación de la liberación de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) provenientes de los fosfolípidos de las membranas celulares dañadas. A continuación, los PUFA liberados son los sustratos de enzimas como las ciclooxigenasas (COXs) responsables de la producción de eicosanoides proinflamatorios como tromboxanos, prostaglandinas y otros eicosanoides. Así, de acuerdo a lo propuesto por Reiter y colaboradores, sumado a los resultados de otros investigadores, se concluye que la melatonina debería reconsiderarse como un nutraceutico natural de gran capacidad antioxidante, que sin ejercer efectos colaterales sería muy útil para el tratamiento contra el SARS-COVID-19 y otras enfermedades virales y bacterianas. Es pertinente destacar que la melatonina tiene un alto perfil de seguridad en un amplio rango de dosis *per os* y carece de toxicidad significativa. Finalmente, los pacientes gravemente infectados con COVID-19 podrían ser tratados con melatonina, ya sea sola o en combinación con otros medicamentos. De tal modo se podría reducir la gravedad de la infección por COVID 19 y su tasa de letalidad, acortando la duración de la hospitalización

## Bibliografía

Amaral, F. G., y Cipolla-Neto, J. (2018). A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62(4), 472–479. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066>

Arnao, M. B., y Hernández-Ruiz, J. (2018). The Potential of Phytomelatonin as

a Nutraceutical. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(1), 238. <https://doi.org/10.3390/molecules23010238>

Bahrampour Juybari, K., Pourhanifeh, M. H., Hosseinzadeh, A., Hemati, K., y Mehrzadi, S. (2020). Melatonin potentials against viral infections including COVID-

19: Current evidence and new findings. *Virus research*, 287, 198108. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>

Cardinali, D. P., Esquifino, A. I., Srinivasan, V., y Pandi-Perumal, S. R. (2008). Melatonin and the immune system in aging. *Neuroimmunomodulation*, 15(4-6), 272–278. <https://doi.org/10.1159/000156470>

Dubocovich, M. L., y Markowska, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, 27(2), 101–110. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:101>

García, C. P., Lamarque, A. L., Comba, A., Berra, M. A., Silva, R. A., Labuckas, D. O., Das, U. N., Eynard, A. R., y Pasqualini, M. E. (2015). Synergistic anti-tumor effects of melatonin and PUFAs from walnuts in a murine mammary adenocarcinoma model. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 31(4), 570–577. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.001>

Mauriz, J. L., Collado, P. S., Veneroso, C., Reiter, R. J., y González-Gallego, J. (2013). A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of pineal research*, 54(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x>

Paredes, S. D., Korkmaz, A., Manchester, L. C., Tan, D. X., y Reiter, R. J. (2009). Phytomelatonin: a review. *Journal of experimental botany*, 60(1), 57–69. <https://doi.org/10.1093/jxb/ern284>

Radogna, F., Sestili, P., Martinelli, C., Paolillo, M., Paternoster, L., Albertini, M. C., Accorsi, A., Gualandi, G., y Ghibelli, L. (2009). Lipoxygenase-mediated pro-radical effect of melatonin via stimulation of arachidonic acid metabolism. *Toxicology and applied pharmacology*,

238(2), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.05.011>

Reiter, R. J., Tan, D. X., Manchester, L. C., Pilar Terron, M., Flores, L. J., y Koppisevi, S. (2007). Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Advances in medical sciences*, 52, 11–28.

Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Aasada, H., Yamagata, Y., y Sugino, N. (2012). The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of ovarian research*, 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>

Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., Liu, C., y Reiter, R. J. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life sciences*, 250, 117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>

#### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora

#### Conflicto de interés:

Ninguno

#### Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

#### Originalidad del trabajo:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

#### Cesión de derechos:

La autora de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana*.

#### Contribución de los autores:

La autora se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.