

Ensayo Expositivo

El gas metano: del efecto invernadero al tratamiento de enfermedades humanas

Methane gas: from the greenhouse effect to the treatment of human diseases

Juan Carlos Gallardo Pérez^{1*}, Ricardo Jasso Chávez², Diana Xochiquetzal Robledo Cadena²
Laura Gabriela Sánchez Lozada¹, Edilia Tapia Rodríguez¹

¹Departamento de Fisiopatología Cardio-Renal

²Departamento de Bioquímica

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Autor de correspondencia:

*jcgallardo@ciencias.unam.mx

Recibido: 31-05-2022 Aceptado: 28-02-2023 (Artículo Arbitrado)

Resumen

El metano es una de las moléculas más antiguas y simples que existen en la naturaleza. Esta simplicidad no es impedimento para ser empleado en el tratamiento de padecimientos que aquejan a la humanidad y que van desde el asma hasta las enfermedades renales, cardiovasculares o el cáncer. El uso del gas metano como alternativa terapéutica es poco conocida, y aún se encuentra en etapas preclínicas. Sin embargo, los datos obtenidos hasta el momento sugieren un potencial uso como terapia metanogénica. En este artículo se recopila la información actual del uso del gas metano como posible terapia en diferentes enfermedades, así como algunos mecanismos moleculares involucrados.

Palabras clave: Cáncer, enfermedad renal, gas metano, tratamiento.

Abstract

Methane is one of the oldest and simplest molecules that exist in nature. This simplicity does not impede its use in treating conditions that afflict humanity, ranging from asthma to kidney and cardiovascular diseases or cancer. The use of methane gas as a therapeutic alternative is little known, and it is still in the preclinical stages. However, the data obtained so far suggest a potential use as methanogenic therapy. This article compiles current information on using methane gas as a possible therapy for different diseases and some molecular mechanisms involved.

Keywords: Cancer, kidney disease, methane gas, treatment.

El gas metano, el efecto invernadero y los microorganismos que lo producen

El metano (CH₄) es un gas que promueve el efecto invernadero ya que permanece en la atmósfera de 9 a 15 años y es 20 veces más efectivo que el dióxido de carbono (CO₂) en atrapar el calor. Este gas junto con otros (vapor de agua, el dióxido de azufre (SO₂) y el ozono) ayudan a mantener el calor en la superficie terrestre a una temperatura adecuada para la vida, por lo que el efecto invernadero es un fenómeno natural y benéfico. Sin embargo, el abuso en las actividades antropogénicas ha generado un aumento desmedido en las cantidades del metano y CO₂ lo que lleva al calentamiento global y cambio climático. Además, el

metano es el principal constituyente del gas natural y una importante fuente de energía pura y limpia utilizada por muchos países desarrollados (Mohammad et al., 2021). Como resultado, se han realizado los esfuerzos necesarios para emplear fuentes alternativas que permitan generar emisiones de metano y proveer beneficios energéticos, económicos, de salud y ambientales de manera significativa.

Existen fuentes biológicas para la producción de metano, incluidos algunos microorganismos metanogénicos (que producen metano en condiciones sin oxígeno) como los metanosarcinales que son ar-

queas (microorganismos procariontes al igual que las bacterias) anaerobias, es decir, que viven en condiciones de ausencia de oxígeno, responsables del 75% de todo el metano producido biológicamente, por ejemplo, el género *Methanosarcina* que contribuye en gran medida a este porcentaje (Ferry y Lessner, 2008).

Origen de los Metanogénicos

Los organismos pertenecientes al dominio *Archaea* (como los metanogénicos) son procariontes unicelulares y tienen una historia evolutiva independiente y presentan muchas diferencias en su bioquímica con las otras formas de vida clasificadas dentro de los dominios *Bacteria* y *Eukarya*. Del dominio *Archaea*, los principales filos por ser los más estudiados son los *Crenarchaeota* y *Euryarchaeota*. Los metanogénicos se clasifican de acuerdo con la vía de producción de metano que utilizan para generar los gradientes de iones Na^+ y H^+ necesarios para la síntesis de ATP para la duplicación celular: i) los hidrogenotróficos que utilizan $\text{H}_2 + \text{CO}_2$; ii) los metilotróficos que utilizan metanol, metilaminas y otros compuestos metilados y iii) acetoclásticos que utilizan acetato (Kaesler y Schönheit, 1988).

Muchas arqueas son clasificadas por habitar en ambientes extremófilos como altas temperaturas ($>80^\circ\text{C}$), alta salinidad ($>2 \text{ M NaCl}$) y pH alcalino ($\text{pH}>9$) así como la ausencia completa de oxígeno

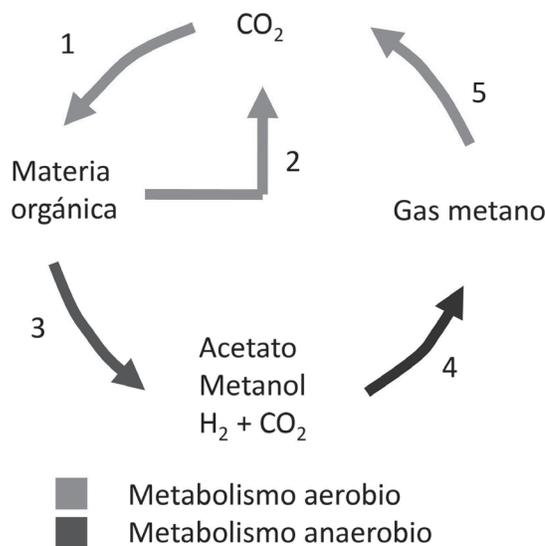


Figura 1. En el ciclo del carbono: La degradación completa de la materia orgánica se lleva principalmente en el océano bajo condiciones anaerobias.

Fuente: Modificado de Ferry y Kaestad, 2007.

(anaerobiosis); estas condiciones se encuentran en ambientes de difícil acceso para el humano por lo que el conocimiento acerca de la fisiología y la bioquímica de estas arqueas es muy reducido. Sin embargo, las condiciones ambientales en donde la característica principal es la ausencia de oxígeno se encuentran fácilmente en la naturaleza como en los cultivos de arrozales, artificialmente en biodigestores y, de manera interesante, en los intestinos de rumiantes y otros animales (Horz y Conrads, 2010). Dentro del filo Euryarchaeota el grupo más importante por su uso biotecnológico y de interés médico son los metanogénicos, que a pesar de que se encuentran restringidos a ambientes anaerobios, pueden habitar en diversos ambientes estableciendo consorcios microbianos (ver la Figura 1).

¿Un gas de efecto invernadero dentro de los humanos?

Como se mencionó anteriormente el efecto invernadero es un fenómeno natural y benéfico; los principales gases que hacen posible este fenómeno son el metano, el CO_2 , el vapor de agua, el SO_2 y el ozono. De esta forma estos gases han interactuado con la vida terrestre a través de los años en menor o mayor grado, por lo que mantener la relación de estos gases para que no aumenten puede ser benéfico para la salud humana. El vapor de agua (humedad) es tal vez el gas que más interacción tiene con los seres vivos; de igual forma, el CO_2 es un gas esencial para la vida ya que algunos microorganismos y plantas lo fijan y lo utilizan como fuente de carbono, en el ser humano el CO_2 es un metabolito secundario y es esencial para mantener amortiguado el pH de la sangre ya que este gas en forma de bicarbonato (NaHCO_3) se mantiene en equilibrio con el ácido carbónico ($\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$). Aunque existe evidencia que la interacción del ozono afecta la salud humana, ya que es un gas prooxidante (por la formación de subproductos del oxígeno que pueden dañar las células) en la atmósfera, es benéfico para la vida terrestre al favorecer la protección por los rayos ultravioleta del sol (Lucas et al., 2019).

En el caso del metano empieza a surgir información muy importante de cómo este gas, a bajas concentraciones, podría beneficiar la salud del ser humano. Debido a su importancia ecológica, su potencial aplicación biotecnológica para la producción de biogás y recientemente para el tratamiento de

enfermedades humanas, la vía metanogénica de los metanosarcinales ha sido extensamente estudiada y sus componentes enzimáticos, cofactores e intermediarios metabólicos han sido casi dilucidados por completo. De los 3 tipos diferentes de metanogénicos (clasificación dada por las vías de producción de metano), existen especies de cada una de ellas en el tracto digestivo humano en diferentes proporciones (Gaci et al., 2014) y esto podría depender de la clase de dieta y de la salud del hospedero.

En el tracto gastrointestinal (TGI) del humano la diversidad de arqueas es mucho menor que de bacterias y en general los organismos monogástricos presentan menor diversidad de microbioma que los mamíferos rumiantes que tienen hasta 4 estómagos, necesarios para digerir la pared celular de las plantas que consumen. En ambos tipos de hospedero el género *Methanobrevibacter sp.* es de los metanogénicos más predominantes seguidos por *Methanosphaera sp.* (Ishaq et al., 2016), aunque otros autores también han identificado otros grupos de metanogénicos como *Methanomassilococcus Methanocellales*, *Methanomicrobiales* y *Methanosarcinales* (Gaci et al., 2014). La amplia diversidad de lugares donde se encuentran tanto *Methanobrevibacter* y *Methanosarcina* sugiere una gran adaptación tanto metabólica como ambiental, no es de extrañar que estos dos metanogénicos presentan la mayor batería de genes codificantes para enzimas involucradas en la resistencia al estrés oxidativo (Jasso-Chávez et al., 2015).

Se ha sugerido que la falta de diversidad de arqueas en el TGI se debe en gran parte a diferentes tipos de dieta o a la presencia/ausencia de otros microorganismos, lo que podría tener un papel importante en la disbiosis intestinal humana (un desequilibrio en la comunidad microbiana intestinal asociada con enfermedades) (Ishaq et al., 2016), mientras que otros autores sugieren que los metanogénicos están implicados en un TGI sano debido al consumo de metil-aminas (presentes en productos farmacéuticos, combustibles, agentes de limpieza, tintes, etc) cuya acumulación podría conducir a presentar trimetilaminuria (o síndrome de olor a pescado) y al desarrollo de enfermedades cardiovasculares debido a su propiedad pro-aterogénica (desarrollo de aterosclerosis) de la metil-amina oxidada generada en el hígado (Gaci et al., 2014).

La necesidad de saber si estos organismos pueden ser benéficos o potencialmente patógenos bajo ciertas condiciones en el hospedero, obligan a investigar su fisiología, metabolismo, determinar cómo podría ser su interacción con consorcios microbianos y la relación entre hospedero-huésped.

El gas metano en el tratamiento de enfermedades humanas

El uso del gas metano como alternativa terapéutica es poco conocido. Sin embargo, en diversos estudios experimentales se ha demostrado un efecto benéfico en varios modelos de enfermedades humanas tales como daño por isquemia/reperfusión (intestino, hígado, ojo y corazón), inflamación (choque endotóxico y sepsis) y por lesión neurológica (envenenamiento por monóxido de carbono y disfunción cognitiva post cirugía), pulmón (daño pulmonar agudo), sistema nervioso central (daño por isquemia y reperfusión de la médula espinal, daño inducido por envenenamiento con monóxido de carbono), y sistema gastrointestinal (síndrome de intestino irritable, daño por isquemia y reperfusión y pancreatitis aguda) (Jia et al., 2020).

Se han descrito al menos tres mecanismos potenciales por los cuales el metano ofrece su ventaja terapéutica: anti-oxidante, anti-inflamatorio y previniendo la muerte celular programada o apoptosis. Por lo tanto, estos hallazgos son prometedores para poder establecer terapias con metano para tratar estas enfermedades en el mediano plazo (Ye et al., 2020) (ver la Figura 2). Aunque la interacción exacta que el metano pueda tener con el DNA o las proteínas aún se desconoce, es evidente que los mecanismos anti-inflamatorios que induce, están relacionados con la inhibición de marcadores como TNF- α , interleucina-6 o interleucina-10. Asimismo, es probable que estos marcadores no sean el blanco directo del metano sino las vías de señalización río arriba que controlan la expresión de estos marcadores anti-inflamatorios, como MAPcinastas, PI3K/Akt, Jak 1 o Stat-3 (Ye et al., 2020). Nuevamente, la interacción exacta del metano con estas proteínas es desconocida y representa un campo fértil de investigación novedosa. Los mecanismos adicionales de inhibición o activación de proteínas relacionadas con la inflamación, apoptosis o estrés oxidante, hasta ahora descritos, están representados en la Figura 2.

Enfermedades renales

Las enfermedades renales se dividen en: 1) las que son generadas por un evento que disminuye la función renal de forma abrupta (insuficiencia renal aguda, IRA) tales como los eventos de isquemia/reperfusión, hipovolemia severa, toxicidad por algunos medicamentos, obstrucción ureteral, etc., esta forma de la enfermedad renal suele ser reversible y 2) la que resulta de enfermedades crónicas incurables tales como la diabetes y la hipertensión arterial por lo que cursa de forma insidiosa e irreversible a lo largo del tiempo (insuficiencia renal crónica, IRC) hasta que se pierde la función renal y los pacientes tienen que ser tratados con terapia de reemplazo, como es la diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria) o trasplante renal. Recientemente se ha reportado que uno o varios eventos de IRA pueden progresar a IRC. Desafortunadamente el progreso de la IRC es silencioso y generalmente se diagnostica en etapas tardías y por otro lado el costo de las terapias sustitutivas es muy elevado. Por lo tanto, es necesario tanto un diagnóstico más temprano, así como encontrar terapias que prevengan la IRC y tratamientos que coadyuven a retrasar o detengan la progresión de la IRC (Bindroo et al., 2022).

La isquemia es la restricción del flujo sanguíneo a los tejidos del cuerpo, generando una disminución de nutrientes y oxígeno, donde las células se ven seriamente afectadas. La obstrucción de los vasos sanguíneos puede desbloquearse, lo que ocasiona el reingreso de sangre al área isquémica. Lo anterior se conoce como reperfusión y puede ocasionar daños adicionales a los tejidos a causa de la producción de especies reactivas de oxígeno, inducción de la apoptosis y activación de la respuesta inflamatoria. La isquemia-reperfusión renal es la responsable de casi el 50% de casos de falla renal aguda, una condición en la cual los riñones son incapaces de filtrar los desechos de la sangre (Rojas-Morales et al., 2020). En la actualidad existen algunas estrategias para tratar la isquemia-reperfusión renal pero no son tan exitosas ya que pueden presentar efectos secundarios no deseables, baja especificidad o bien, son eficientes, pero no lo suficiente para prevenir el daño, por lo que nuevas estrategias dirigidas, multisitio y sin efectos laterales se están evaluando. En este sentido, se ha encontrado que el metano, el compuesto orgánico más simple y entre otras cosas producto de la descomposición de materia orgánica, no es tóxico para los humanos en cantidades limitadas (Basseri et al., 2012).

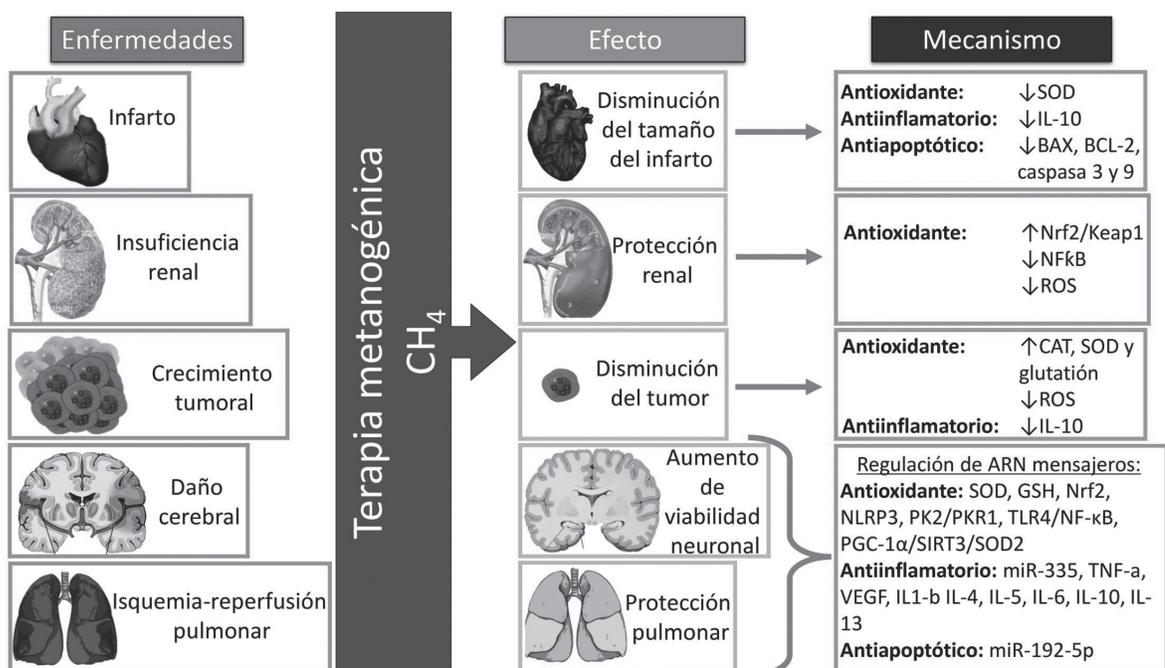


Figura 2. Efecto del metano en el posible tratamiento de algunas enfermedades humanas. La terapia metanogénica está basada en sus propiedades anti-oxidantes, anti-inflamatorias o anti-apoptóticas en la célula, investigadas en modelos experimentales. En la columna de “enfermedades” se encuentran algunos padecimientos humanos por órganos, mientras que la siguiente columna de “efecto” son los mismos órganos sanos luego de la protección/efecto de la terapia metanogénica. Los últimos cuadros “Mecanismo” indican los mecanismos moleculares involucrados descubiertos hasta la fecha. **Fuente:** Elaboración propia.

Por otra parte, es recomendable que la protección por isquemia-reperusión sea lograda por medios no invasivos y con menores efectos laterales. El metano no es tóxico a los humanos y no es peligroso cuando se inhala en cantidades limitadas, incluso, existe un test de respiración de metano, usado en la práctica clínica, para el diagnóstico de ciertas condiciones gastrointestinales (de Lacy Costello et al., 2013). No se debe confundir con la exposición directa del gas metano en espacios cerrados en donde si puede resultar tóxico a los seres humanos (Jo et al., 2013). Se ha sugerido que el protocolo de administración del metano, sea directamente en bebidas (por ejemplo, dosificarlo en soluciones burbujeadas con el gas) o en soluciones inyectables o en píldoras (Ye et al., 2020). Así, se han establecido modelos en rata en donde se les administra (intraperitonealmente) solución salina burbujeada con gas metano, la cual no resulta tóxica a los sujetos de estudio y favorece la disminución de la apoptosis luego del daño por isquemia-reperusión renal (Meng et al., 2018). Asimismo, se ha investigado exhaustivamente la seguridad del metano disuelto en solución salina y se han descartado posibles efectos secundarios, lo que garantiza la seguridad de futuras investigaciones (Meng et al., 2018). El metano ejerció un efecto protector renal en un modelo de daño renal agudo en ratón, disminuyendo significativamente los niveles de creatinina (CRE) y nitrógeno ureico en sangre (BUN), el estrés oxidativo y la apoptosis (provocados por la isquemia-reperusión del órgano). Aunque hasta la fecha no se han realizado estudios clínicos en humanos, la administración exógena de metano en cerdos vietnamitas, sujetos a procedimientos quirúrgicos cardíacos, redujo la respuesta inflamatoria sistémica e incrementó el flujo sanguíneo renal, debido a lo cual se considera una estrategia novedosa para modular los efectos inflamatorios en esta condición (Bari et al., 2019). Estos resultados confirman el efecto protector del metano y favorecen su uso en lesiones por isquemia-reperusión (Jia et al., 2018; Meng et al., 2018).

Debido a la naturaleza polar del metano, este gas es capaz de penetrar la membrana plasmática celular y de esa forma ejercer varios efectos en diversas vías de señalización. Anteriormente se ha reportado que el metano interactúa con vías que inducen inflamación por medio de la activación o inactivación (a nivel

de ARN o proteínas, aunque la interacción directa de estas moléculas con el metano requiere más investigación) de vías maestras tales como la del factor nuclear relacionado con el factor eritroide 2 (Nrf2)/Proteína 1 Asociada a ECH Tipo Kelch (Keap1) o la del factor nuclear kappa B (NF-kB), respectivamente (Zhang et al., 2016). La activación o inactivación de estas vías inducen por un lado la estimulación de una respuesta anti-oxidante orquestada, que incluye la expresión de varias enzimas anti-oxidantes, así como la facilitación de la producción y secreción de citocinas anti-inflamatorias (Nrf2/Keap1). Por otro lado, la inactivación de la vía maestra NF-kB, previene que se expresen citocinas proinflamatorias, promoviendo a su vez la síntesis y secreción de factores anti-inflamatorios (Poles et al., 2019).

Enfermedades cardíacas

En las enfermedades cardíacas, también llamadas enfermedades cardiovasculares (ECV), hay una falta de riego sanguíneo al músculo del corazón. Las ECV son un grupo amplio de padecimientos entre los que se incluyen la enfermedad de las arterias coronarias, el ataque cardíaco o infarto, la presión arterial alta o hipertensión, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad elevados, la angina de pecho, la insuficiencia o falla cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad arterial periférica, problemas en el ritmo cardíaco (arritmias como la fibrilación auricular), defectos cardíacos de nacimiento (defectos cardíacos congénitos), enfermedad de las válvulas del corazón, enfermedad del músculo del corazón, e infección del corazón (Walden y Tomlinson, 2011; Olvera et al., 2022).

Muchas ECV pueden prevenirse o tratarse con un estilo de vida saludable que incluye una alimentación balanceada, evitar el tabaquismo y hacer suficiente ejercicio lo cual permite controlar los factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial, los niveles elevados de colesterol, triglicéridos y el sobrepeso. El impacto de las enfermedades cardiovasculares es muy grande ya que es la principal causa de muerte en todo el mundo tanto en hombres como en mujeres (Walden y Tomlinson, 2011; Olvera et al., 2022).

Chen et al. (2016) demostraron los efectos protectores del metano en el miocardio sometido a isquemia y reperusión en ratas. Ellos administraron de manera intraperitoneal el metano disuelto en

solución salina. Se demostró que el efecto protector del metano se debió a sus actividades anti-oxidantes, anti-inflamatorias y anti-apoptóticas, al regular (a nivel de ARN y proteína) enzimas anti-oxidantes importantes como la SOD (superóxido dismutasa), la citocina anti-inflamatoria IL-10 y proteínas relacionadas con la apoptosis como BCL-2, BAX, caspasa 3 y 9.

En otro estudio, Jász y et al. (2021) demostraron que el metano ejerce efectos protectores en cardiomiocitos en cultivo sometidos a anoxia (sin oxígeno). El metano se adicionó junto con el aire durante la reoxigenación, y esta maniobra previno la disminución del consumo de oxígeno inducido por la anoxia en el complejo II de la cadena transportadora de electrones, la producción del peróxido de hidrógeno mitocondrial y no se afectó el potencial de membrana. El metano también atenuó la liberación de citocromo c y la apoptosis.

Enfermedades por tumores malignos

Recientemente los científicos han empezado a proponer que ciertas propiedades del metano son atractivas para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, en 2017 se publicó su efecto anti-inflamatorio en modelos murinos con daños en distintos órganos, en donde se observó que el metano es capaz de disminuir los niveles de diferentes moléculas (conocidas como citocinas) proinflamatorias e incrementar a IL-10 que es una citocina anti-inflamatoria (Wang et al., 2017; Jia et al., 2018). Esta propiedad anti-inflamatoria resulta de gran interés ya que la inflamación es uno de los “motores” que puede provocar el crecimiento de un tumor o en su defecto hacerlo más agresivo, de tal forma que la actividad de un agente anti-inflamatorio tiene efectos importantes no sólo en la prevención sino también en el tratamiento del cáncer en combinación con los antineoplásicos actuales de uso común en la clínica (Hou et al., 2021).

Otra propiedad interesante del metano es su efecto anti-oxidante, que se refiere al potencial de disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno conocidas como ROS y RNS (por sus siglas en inglés). Una pérdida de balance en esta respuesta celular puede ser una causa importante (aunque no la única) del inicio y la progresión del cáncer, ya que los ROS/RNS son moléculas altamente reactivas que pueden generar mutaciones en el DNA, alterando la expresión génica y por tanto el funcionamiento

de las células. En este sentido se ha encontrado que el metano puede proteger a la célula desde los dos flancos. Por un lado, puede incrementar la acción de enzimas anti-oxidantes conocidas como superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), así como los niveles de glutatión, mejor conocido como el “anti-oxidante maestro” de nuestro cuerpo (Jia et al., 2018; Wang et al., 2021). Por otro lado, existe evidencia experimental en modelos *in vivo* e *in vitro* de isquemia-reperfusión que demuestra que la administración de metano disminuye específicamente la producción de ROS/RNS, al aminorar por ejemplo la actividad de la xantina oxidoreductasa o XOR que participa en la formación de superóxido (O_2^-) y óxido nítrico (NO) en ciertas condiciones fisiopatológicas como la hipoxia (Boros y Kepler, 2019). La presencia de zonas hipóxicas en los tumores es una de las características más asociadas con la adquisición de fenotipos agresivos que contribuyen a la progresión del cáncer al activar diferentes vías de señalización que promueven la inflamación, la inestabilidad genómica y la metástasis (Gallardo-Pérez et al., 2017). Sin embargo, se tiene que considerar que dirigir una terapia antitumoral a un solo blanco podría traer consecuencias para el paciente como los efectos tóxicos y la reincidencia de la enfermedad; por lo tanto, se tiene que considerar el uso de la terapia del gas metano en combinación con otras estrategias antineoplásicas dirigidas y así poder hacer más eficientes a las terapias antineoplásicas. En este sentido se ha evaluado que la combinación de fármacos puede disminuir los efectos secundarios (Robledo-Cadena et al., 2020), no obstante esta terapia combinatoria aún no ha sido evaluada en conjunto con el metano.

Más recientemente se están estudiando otros mecanismos protectores del metano, por ejemplo, en 2020 Ye et al., reportaron que el tratamiento de ratas diabéticas con una solución rica en metano promueve la sobreexpresión de una molécula de ARN (ácido ribonucleico) llamada miR-335, que está relacionada con la regulación de la inflamación y el estrés oxidativo. Los miARNs (microRNAs) son una familia de ARNs no codificantes que participan en la adquisición de diversas características malignas durante el proceso tumoral por lo que en el futuro será importante estudiar si el metano también modula la expresión de miARNs clave en distintos tipos de tumores. Hasta

la fecha no se ha determinado exactamente el mecanismo por el cual el metano induce la expresión de genes o microARNs. Nuevamente, este es un campo novedoso de estudio.

Otras enfermedades potenciales blancos de tratamiento del metano

Debido a la naturaleza anti-inflamatoria, anti-oxidante y anti-apoptótica del metano, su uso para el tratamiento de otras muy diversas enfermedades puede ampliarse. Este es el caso de enfermedades tan diferentes como la retinopatía diabética, daño cerebral, la orquitis aguda inducida por lipopolisacáridos, isquemia-reperfusión pulmonar, daño al hígado inducido por colestasis, asma alérgico, dolor inflamatorio crónico y en el choque hemorrágico. En estas enfermedades donde el estrés oxidativo y apoptosis es de los principales daños a los tejidos, se determinó que el metano puede funcionar como regulador de ARN mensajeros como: miR-192-5p (apoptosis y la vía de señalización de la tirosina quinasa) y miR-335 (proliferación, el estrés oxidativo y los leucocitos), además de algunas citocinas (TNF-a, VEGF, IL1-b IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, proteínas intracelulares (SOD, GSH, Nrf2, NLRP3) y vías de señalización involucradas con la respuesta anti-oxidante (PK2/PKR1, TLR4/NF-κB, PGC-1α/SIRT3/SOD2.). El efecto del metano en estos procesos resulta en la disminución de la apoptosis celular y la inflamación tisular, por lo tanto, los órganos pueden mejorar su funcionamiento y repercutir hasta en la tasa de supervivencia de los animales. (Wu et al., 2015; Zhou et al., 2018; Li et al., 2019; Tong et al., 2019; Zhang et al., 2019; Cui et al., 2020; Huang et al., 2020; Wang et al., 2020).

Perspectivas

El gasto actual en tratamientos farmacológicos resulta costoso tanto para los sistemas de salud como para los pacientes. Además, actualmente existe un problema de polifarmacia para el tratamiento de diversas enfermedades, y a la fecha todavía no se conocen todos los efectos a largo plazo de las interacciones medicamentosas. Por lo tanto, la búsqueda de terapias o coadyuvantes naturales, accesibles y económicos es imperativo. Los estudios experimentales con metano, un gas abundante y barato, son prometedores como terapia o para coadyuvar en el tratamiento de diversas enfermedades con curso inflamatorio. Muchos de los tratamientos actuales para las enfermedades de

importancia clínica, tienen efectos secundarios, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes; por lo tanto, es importante buscar nuevas estrategias terapéuticas. En este artículo, se exponen diferentes usos médicos que tiene el gas metano. El reposicionamiento de una molécula, que por muchos años fue catalogada como contaminante o desecho, descubre un nuevo campo biotecnológico y farmacéutico; donde los humanos pueden beneficiarse, así como, otras especies que padecen de enfermedades de difícil o costoso tratamiento. El estudio del gas metano como componente terapéutico sienta las bases necesarias para el análisis de otras partículas gaseosas y es donde toma su relevancia al ser el precursor de una nueva generación de medicamentos vaporizantes.

Así, el metano comprende un tópico de investigación importante y es requerido profundizar en los mecanismos protectores de este gas, así como en estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad, y en el mediano plazo establecer estudios clínicos en los que se pueda confirmar este efecto benéfico en humanos.

Conclusiones

El metano, un gas de efecto invernadero, presenta propiedades sorprendentes que le permiten ser propuesto en las estrategias terapéuticas de múltiples enfermedades. Lo anterior debido a sus efectos protectores en características patológicas comunes y compartidas por diferentes enfermedades a través de los mecanismos moleculares involucrados en los procesos anti-inflamatorios, anti-oxidantes y anti-apoptóticos. Es probable que la terapia metanogénica pueda disminuir las dosis de los tratamientos actuales de manera que se eviten los efectos laterales secundarios. Finalmente, el metano demuestra su efecto bifásico o de *hormésis* en la vida cotidiana, en donde a altas concentraciones causa daños ambientales severos en nuestro planeta, pero a bajas concentraciones puede ser un atenuante de diferentes enfermedades.

Referencias

Bari, G., Érces, D., Varga, G., Súzcs, S., Varga, Z., Bogáts, G. & Boros, M. (2019). Methane inhalation reduces the systemic inflammatory response in a large animal model of extracorporeal circulation. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 56. 135-142. doi: 10.1093/ejcts/ezy453.

- Basseri, R., Basseri, B., Pimentel, M., Chong, K., Youdim, A., Low, K., Hwang, L., Soffer, E., Chang, C. & Mathur, R. (2012). Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 8(1). 22-28.
- Bindroo, S., Quintanilla Rodriguez, B. S., & Challa, H. J. (2022). Renal Failure. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Boros, M. & Keppler, F. (2019). Methane Production and Bioactivity-A Link to Oxido-Reductive Stress. *Frontiers in Physiology*. 10. 1244. doi.org/10.3389/fphys.2019.01244.
- Chen, O., Ye, Z., Cao, Z., Manaenko, A., Ning, K., Zhai, X., Zhang, R., Zhang, T., Chen, X., Liu, W. & Sun, X. (2016). Methane attenuates myocardial ischemia injury in rats through anti-oxidative, anti-apoptotic and anti-inflammatory actions. *Free Radical Biology & Medicine*. 90. 1–11. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.017
- Cui, H., Li, Y., Cao, M., Liao, J., Liu, X., Miao, J., Fu, H., Song, R., Wen, W., Zhang, Z. & Wang, H. (2020). Untargeted Metabolomic Analysis of the Effects and Mechanism of Nuciferine Treatment on Rats With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 11. 858. doi.org/10.3389/fphar.2020.00858.
- de Lacy Costello, B., Ledochowski, M. & Ratcliffe, N. (2013). The importance of methane breath testing: a review. *Journal of Breath Research*. 7(2). 024001. doi.org/10.1088/1752-7155/7/2/024001.
- Ferry, J. G. & Lessner, D. J. (2008). Methanogenesis in marine sediments. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1125. 147–157. doi.org/10.1196/annals.1419.007.
- Ferry J. G. & Kaestad K. A. (2007). Methanogenesis. En Ricardo Cavicchioli (Ed.), *Archaea: Molecular and Cellular Biology*. ASM press, Washington, D.C.
- Gaci, N., Borrel, G., Tottey, W., O'Toole, P. & Brugère, J. (2014). Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World Journal of Gastroenterology*. 20(43). 16062–16078. doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16062.
- Gallardo-Pérez, J., Adán-Ladrón de Guevara, A., Marín-Hernández, A., Moreno-Sánchez, R. & Rodríguez-Enríquez, S. (2017). HPI/AMF inhibition halts the development of the aggressive phenotype of breast cancer stem cells. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research*. 1864(10). 1679–1690. doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.015.
- Horz, H. P., & Conrads, G. (2010). The discussion goes on: What is the role of Euryarchaeota in humans? *Archaea* (Vancouver, B.C.), 967271. doi.org/10.1155/2010/967271.
- Hou, J., Karin, M. & Sun, B. (2021). Targeting cancer-promoting inflammation - have anti-inflammatory therapies come of age? *Nature reviews. Clinical oncology*. 18(5). 261–279. doi.org/10.1038/s41571-020-00459-9.
- Huang, C., Zhang, W., Sun, A., Zhang, X., Guo, J., Ji, R., Qiao, L., Sun, X. & Zhao, D. (2020). Methane Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Orchitis by Anti-inflammatory, Antioxidative, and Antiapoptotic Effects via Regulation of the PK2/PKR1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. 7075836. doi.org/10.1155/2020/7075836.
- Ishaq, S.L., Moses, P.L., Wright A-D.G. (2016). In *The Gut Microbiome - Implications for Human Disease*, Cap 2. Ed. Intech.
- Jasso-Chávez, R., Santiago-Martínez, M., Lira-Silva, E., Pineda, E., Zepeda-Rodríguez, A., Belmont-Díaz, J., Encalada, R., Saavedra, E. & Moreno-Sánchez, R. (2015). Air-adapted Methanosarcina acetivorans shows high methane production and develops resistance against oxygen stress. *PLoS One*. 10(2). e0117331. doi.org/10.1371/journal.pone.0117331
- Jász, D., Szilágyi, Á., Tuboly, E., Baráth, B., Márton, A., Varga, P., Varga, G., Érces, D., Mohácsi, Á., Szabó, A., Bozó, R., Gömöri, K., Görbe, A., Boros, M. & Hartmann, P. (2021). Reduction in hypoxia-reoxygenation-induced myocardial mitochondrial damage with exogenous methane. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 25(11). 5113–5123. doi.org/10.1111/jcmm.16498.
- Jia, Y., Li, Z., Liu, C. & Zhang, J. (2018). Methane Medicine: A Rising Star Gas with Powerful Anti-Inflammation, Antioxidant, and Anti-apoptosis Properties. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. 1912746. doi.org/10.1155/2018/1912746.
- Jo, J., Kwon, Y., Lee, J., Park, J., Rho, B. & Choi, W. (2013). Acute respiratory distress due to methane inhalation. *Tuberculosis And Respiratory Diseases*. 74(3). 120–123. doi.org/10.4046/trd.2013.74.3.120.
- Kaesler, B., & Schönheit, P. (1988). Methanogenesis and ATP synthesis in methanogenic bacteria at low electrochemical proton potentials. An explanation for the apparent uncoupler insensitivity of ATP synthesis. *European journal of biochemistry*, 174(1), 189–197. doi.org/10.1111/j.1432-1033.1988.tb14081.x
- Li, Z., Chen, D., Jia, Y., Feng, Y., Wang, C., Tong, Y., Cui, R., Qu, K., Liu, C. & Zhang, J. (2019). Methane-Rich Saline Counteracts Cholestasis-Induced Liver Damage via Regulating the TLR4/NF-κB/NLRP3 Inflammasome Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. 6565283. doi.org/10.1155/2019/6565283
- Lucas, R. M., Yazar, S., Young, A. R., Norval, M., de Grujil, F. R., Takizawa, Y., Rhodes, L. E., Sinclair, C. A., & Neale, R. E. (2019). Human health in relation to exposure to solar ultraviolet radiation under changing stratospheric ozone and climate. *Photochemical & photobiological sciences: Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 18(3), 641–680. doi.org/10.1039/c8pp90060d
- Meng, Y., Jiang, Z., Li, N., Zhao, Z., Cheng, T., Yao, Y., Wang, L., Liu, Y. & Deng, X. (2018). Protective Effects of Methane-Rich Saline on Renal Ischemic-Reperfusion Injury in a Mouse Model. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 24. 7794–7801. doi.org/10.12659/MSM.911156
- Mohammad, N., Mohamad Ishak, W.W., Mustapa, S.I. & Ayodele, B.V. (2021). Natural Gas as a Key Alternative Energy Source in Sustainable Renewable Energy Transition: A Mini Review. *Frontiers in Energy Research*. 9. 625023. doi:10.3389/fenrg.2021.625023
- Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. [2022, Agosto 8]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022. Enero. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>
- Poles, M., Juhász, L. & Boros, M. (2019). Methane and Inflammation - A Review (Fight Fire with Fire). *Intensive Care Medicine Experimental*. 7(1). 68. doi.org/10.1186/s40635-019-0278-6

- Robledo-Cadena, D. X., Gallardo-Pérez, J. C., Dávila-Borja, V., Pacheco-Velázquez, S. C., Belmont-Díaz, J. A., Ralph, S. J., Blanco-Carpintero, B. A., Moreno-Sánchez, R., & Rodríguez-Enríquez, S. (2020). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Increase Cisplatin, Paclitaxel, and Doxorubicin Efficacy against Human Cervix Cancer Cells. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), *13*(12), 463. doi.org/10.3390/ph13120463
- Rojas-Morales, P., León-Contreras, J., Granados-Pineda, J., Hernández-Pando, R., Gonzaga, G., Sánchez-Lozada, L., Osorio-Alonso, H., Pedraza-Chaverri, J. & Tapia, E. (2020). Protection against renal ischemia and reperfusion injury by short-term time-restricted feeding involves the mitochondrial unfolded protein response. *Free Radical Biology & Medicine*. *154*. 75–83. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.025
- Tong, Y., Dong, Y., Feng, Y., Li, Z., Jia, Y., Zhang, X., Qu, K., Liu, C. & Zhang, J. (2019). Methane-Rich Saline: A Potential Resuscitation Fluid for Hemorrhagic Shock. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. *2019*. 1-10. doi.org/10.1155/2019/4929107
- Walden, R., & Tomlinson, B. (2011). Cardiovascular Disease. In I. F. F. Benzie (Eds.) et. al., *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. (2nd ed.). CRC Press/Taylor & Francis.
- Wang, F., Li, J., Zhai, X., Chen, R. & Wang, F. (2021). Methane-rich saline restores brain SOD activity and alleviates cognitive impairment in rats with traumatic brain injury. *Food Science and Technology*. *42*. 1-9. doi.org/10.1590/fst.54921
- Wang, F., Wang, F., Li, F., Wang, D., Li, H., He, X. & Zhang, J. (2020). Methane attenuates lung ischemia-reperfusion injury via regulating PI3K-AKT-NFκB signaling pathway. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. *40*(3). 209-217, doi.org/10.1080/10799893.2020.1727925
- Wang, L., Yao, Y., He, R., Meng, Y., Li, N., Zhang, D., Xu, J., Chen, O., Cui, J., Bian, J., Zhang, Y., Chen, G. & Deng, X. (2017). Methane ameliorates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats: Antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity mediated by Nrf2 activation. *Free Radical Biology and Medicine*. *103*. 69-86. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.014
- Wu, J., Wang, R., Ye, Z., Sun, X., Chen, Z., Xia, F., Sun, Q. & Liu, L. (2015). Protective effects of methane-rich saline on diabetic retinopathy via anti-inflammation in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. *466*(2). 155–161. doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.08.121
- Yao, Y., Wang, L., Jin, P., Li, N., Meng, Y., Wang, C., Xu, M., Zhang, Y., Bian, J. & Deng, X. (2017). Methane alleviates carbon tetrachloride induced liver injury in mice: anti-inflammatory action demonstrated by increased PI3K/Akt/GSK-3β-mediated IL-10 expression. *Journal of Molecular Histology*. *48*(4). 301–310. doi.org/10.1007/s10735-017-9728-1
- Ye, Z., Ning, K., Ander, B. & Sun, X. (2020). Therapeutic effect of methane and its mechanism in disease treatment. *Journal of Zhejiang University. Science. B*. *21*(8). 593–602. doi.org/10.1631/jzus.B1900629
- Zhang, N., Lu, H., Zhang, R., & Sun, X. (2019). Protective effects of methane-rich saline on mice with allergic asthma by inhibiting inflammatory response, oxidative stress and apoptosis. *Journal of Zhejiang University. Science. B*. *20*(10). 828–837. doi.org/10.1631/jzus.B1900195
- Zhang, X., Li, N., Shao, H., Meng, Y., Wang, L., Wu, Q., Yao, Y., Li, J., Bian, J., Zhang, Y., & Deng, X. (2016). Methane limit LPS-induced NF-κB/MAPKs signal in macrophages and suppress immune response in mice by enhancing PI3K/AKT/GSK-3β-mediated IL-10 expression. *Scientific reports*, *6*, 29359. doi.org/10.1038/srep29359
- Zhou, S., Zhou, Y., Ji, F., Li, H., Lv, H., Zhang, Y. & Xu, H. (2018). Analgesic Effect of Methane Rich Saline in a Rat Model of Chronic Inflammatory Pain. *Neurochemical Research*. *43*(4). 869–877. doi.org/10.1007/s11064-018-2490-2