



# La Metiltioadenosina. Prevención eficaz y curación de la esclerosis múltiple

**El ensayo clínico**, de carácter multicéntrico e internacional, podría comenzar en dos años, y, si todo fuese bien, acabaría en 5 ó 6 años.

**CUN ■** La molécula metiltioadenosina ha sido objeto de una investigación conjunta de los laboratorios de Neurología y Hepatología del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) desde 2003, y que en la actualidad se encuentra inmersa en los estudios preclínicos. De ella se desprenden resultados esperanzadores: podría mejorar o curar el curso clínico de la esclerosis múltiple.

El estudio nació para analizar la incidencia de la molécula metiltioadenosina en los papeles de regeneración hepática y, más recientemente, en mecanismos de inflamación, explican los doctores Matías Ávila y Fernando Corrales, del laboratorio de Hepatología del CIMA. El doctor Pablo Villoslada, del departamento de Neurología de la Clínica,

trabaja el campo de las enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, por lo que le pareció interesante poder testar si esta molécula podía evitar la cascada inflamatoria analizando el modelo animal de la esclerosis múltiple, que se llama encefalitis autoinmune experimental y que se realiza en roedores.

“Nos interesaba especialmente porque esta molécula parecía que podía tener una muy buena tolerancia, algo positivo, ya que importa que los medicamentos, aparte de ser eficaces, sean seguros”, explica. Por ello, el equipo que dirige este especialista decidió probar esta molécula en el modelo de encefalitis autoinmune experimental aguda a través de un tratamiento de prevención: aplicarlo al tiempo que se induce la enfermedad

## **OTRAS ENFERMEDADES.**

**El estudio abarca también modelos de Diabetes tipo 1 y artritis reumatoide, así como en rechazo de trasplantes.**

## **EL FUTURO. Los resultados arrojados hacen**

**creer a este equipo que el medicamento podría probarse en pacientes con la enfermedad más evolucionada, y no sólo en primeras fases.**

para conseguir abortarla. Al cabo de dos semanas de ser inducida la enfermedad, los roedores sin tratamiento desarrollaron un brote parecido a la esclerosis múltiple, con parálisis de la cola y de las patas. Y los que tenían tratamiento, prácticamente no enfermaron. Al analizar las lesiones en el cerebro, este equipo comprobó que tenían muchas menos y que había una menor inflamación de linfocitos y macrófagos, menos daño de axones y menos mediadores tóxicos de inflamación, como es el óxido nítrico, agrega este especialista. El Dr. Villoslada constata que ésa es “la primera evidencia” de que este tratamiento podía bloquear la activación de los linfocitos T, que son los causantes iniciales del brote.

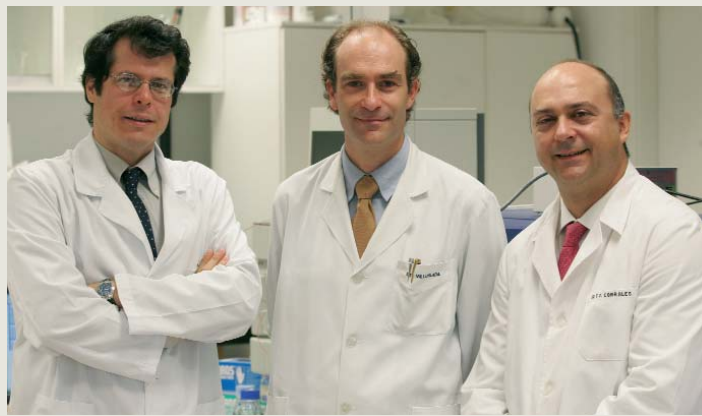
Por interés de su desarrollo clínico, este grupo se planteó

que dado que en los pacientes no se consigue aplicar el tratamiento antes de que haya comenzado la enfermedad era necesario evaluar su eficacia en animales con la enfermedad crónica, empezando el tratamiento después del primer brote. Por ello, utilizaron otra variedad del modelo, en la que los animales van haciendo varios brotes. Empezaron el tratamiento cuando había aparecido el primero, como ocurre con los pacientes, a quienes, en esos casos, se les realiza una resonancia y se les diagnostica en la Clínica Universitaria. Es cuando se han recuperado de esta primera aparición de la enfermedad cuando se inicia el tratamiento.

Según señala el Dr. Villoslada, los animales sin tratamiento o con placebo tienen un segundo brote, que es más grave, mientras que de los que reciben tratamiento, la mayoría no sufre este segundo brote y, si lo tienen, es mucho más suave. Analizados a nivel histológico, los animales padecen menos lesiones, y cuando se cuantifican registran menos infiltración inflamatoria de linfocitos T, de macrófagos y menos daño de axones, que es "importante" para las secuelas, fundamentalmente la discapacidad. También muestran menos mediadores inflamatorios.

Tras analizar el nivel clínico e histológico, este equipo de investigadores constató que el medicamento era efectivo en la prevención y en la curación. A partir de aquí, analizaron en linfocitos de animales sanos y enfermos qué modificación del sistema inmune se estaba produciendo, y vieron que la metiltioadenosina, de una forma dosis-dependiente, inhibe la activación de los linfocitos.

**SUPRIMIR LO PROINFLAMATORIO.** Asimismo, observaron que los animales tratados pro-



Los Dres. Matías Ávila, Pablo Villoslada y Fernando Corrales.

ducían menos citocinas proinflamatorias (moléculas que miden la inflamación). "No estamos haciendo una inmunosupresión sino una inmunomodulación, eliminando lo proinflamatorio y aumentando lo antiinflamatorio, que siempre es más adecuado y se asocia con tener menos efectos tóxicos", expone el Dr. Villoslada. Estudiando el nivel molecular en el laboratorio

con linfocitos de animales, este equipo encontró una molécula "clave" para la respuesta inflamatoria; NF-Kappa Beta, que recibe todas las señales en el linfocito y las envía a los cromosomas para promover la respuesta inflamatoria. "Observamos en los ensayos in vitro que cuando estimulamos a la célula se estimula mucho la molécula, pero cuando le damos el medica-

mento (metiltioadenosina) suprime mucho la activación del NF-Kappa Beta, bloqueando la activación de los linfocitos".

Los genes que se activan en respuesta al NF-Kappa Beta, al ser tratados con el medicamento, "también están suprimidos". Así, la metiltioadenosina inhibe la activación de los linfocitos, bloqueando algunos de los mecanismos de señalización claves, como el NF-KB.

Los experimentos de este equipo investigador sugieren de forma indirecta que uno de los mecanismos por los que actúa este medicamento es inhibiendo las metilaciones, que regulan las proteínas en las cascadas de señalización y que son "claves. Si las inhibimos es una forma de evitar que una célula propague esta señalización, y de frenar un proceso de activación del sistema inmune", afirma este experto.

## EFICACIA EN HUMANOS

### Opciones en Parkinson y Alzheimer

El último paso fue evaluar si este medicamento podría ser efectivo en pacientes haciéndolo in vitro, es decir, con linfocitos de personas sanas y de pacientes, analizando si al aplicar este medicamento se conseguía suprimir la respuesta inflamatoria. Midieron la actividad de la proteína mediadora de la inflamación y observaron que de forma dosis-dependiente la metiltioadenosina conseguía suprimir la activación de esta proteína, "sugiriendo que en humanos probablemente podría funcionar de forma similar". Además, en los pacientes encontraron que de forma basal tenían unos niveles más altos de esta proteína NF-KB, lo que se corresponde con que tienen una situación proinflamatoria y, al darles la medica-

ción in vitro, disminuían dichos niveles. Como estos mecanismos de acción podían ser extrapolables a otro tipo de enfermedades, lo valoraron en modelos de Diabetes tipo 1 y artritis reumatoide, y los resultados preliminares "también sugieren que podría ser activo en otras enfermedades autoinmunes, y tal vez en rechazo de trasplantes, donde el mecanismo de acción es parecido". En estos momentos, se están realizando todos los estudios preclínicos para completar la información de este medicamento. "Todos los resultados muestran que es seguro", apunta el Dr. Villoslada. Tras comprobar que no es tóxico, que la seguridad es buena y que se consigue una formulación oral con rango adecuado, que podría es-

tar concluido en un año, estima el doctor Villoslada, se pasará a los ensayos clínicos de seguridad y tolerancia en personas sanas y, si fuesen positivos, a demostrar la eficacia en pacientes con esclerosis múltiple para encontrar la dosis y parámetros más adecuados. Si todo fuese como lo previsto, se pasaría a realizar un estudio multicéntrico internacional y a contactar con una compañía farmacéutica que pueda desarrollar este medicamento. "El ensayo clínico llegará en dos años, y si todo fuese bien, acabaría en 5-6 años". Este equipo estudiará con un grupo de la Universidad de Munich, la capacidad neuroprotectora de este medicamento, que es "muy importante" para fases progresivas y para otras enfermedades neurológicas como Parkinson y Alzheimer.