

S-adenosilmetionina y el hígado

JOSÉ M. MATO Y M. LUZ MARTÍNEZ-CHANTAR
CIC bioGUNE. Unidad de Metabólica.
Parque Tecnológico de Bizkaia. Derio. Bizkaia. España.

La S-adenosilmetionina (SAME) fue descubierta hace 50 años y desde entonces se ha demostrado que regula funciones esenciales, tales como la diferenciación, la proliferación y la apoptosis celular. El contenido anormal de SAME se ha asociado al desarrollo de enfermedades hepáticas, tanto en humanos como en animales, lo que ha llevado a examinar el efecto de la administración de SAME en modelos experimentales y en pacientes con enfermedad hepática. En este artículo se revisa: *a)* la bioquímica y las funciones de la SAME; *b)* la deficiencia de SAME en la enfermedad hepática, y *c)* el tratamiento con SAME en la enfermedad hepática.

S-adenosilmetionina: descripción general

La S-adenosil-L-metionina –también conocida como 5'-(3-amino-3-carboxipropil)-metilsulfonio)-5'-deoadenosina y S-(5'-desoadenosin-5-il)-metionina– tiene la fórmula química $[C_{15}H_{23}N_6O_5S]^+$. En la literatura científica aparece abreviada como SAM, SAME o AdoMet. En los primeros estudios que se realizaron, antes de la identificación de su estructura, la SAME era conocida como “metionina activa”. Aunque la SAME fue descubierta hace 50 años por Giulio Cantoni, su historia comienza en 1890 con Wilhelm His, quien consiguió aislar N-metilpiridina de la orina de perros a los que se les había administrado piridina. His hizo énfasis en la necesidad de demostrar tanto el origen del grupo metilo, como el mecanismo de su incorporación a la piridina¹. Ambas cuestiones fueron abordadas por Vincent du Vigneaud, quien, a finales de los años treinta del siglo pasado, demostró que el átomo de azufre de la metionina era transferido a la cisteína a través de la ruta de la “transulfuración”, y descubrió, asimismo, la ruta de la “transmetilación”, que es el intercambio de grupos metilo entre metionina, colina, betaína, y creatina. En 1951, Cantoni demostró que un homogenizado de hígado suplementado con adenosín trifosfato (ATP) y metionina convertía la nicotinamida a N-metilnicotinamida. Dos años más tarde, estableció que la metionina y el ATP reaccio-

Puntos clave

- Todos los pacientes cirróticos, con independencia de su etiología, presentan una marcada deficiencia en la síntesis hepática de la S-adenosilmetionina (SAME).
- Los ratones que muestran deficiencias en la síntesis hepática de SAME desarrollan, de forma espontánea, esteatohepatitis y carcinoma hepatocelular.
- La SAME no debe emplearse fuera de los ensayos clínicos controlados, excepto en el caso de la colestasis hepática en la que ha demostrado disminuir la bilirrubina y el prurito.
- Se necesitan más estudios para confirmar un posible efecto del tratamiento con SAME, reduciendo la mortalidad en pacientes con cirrosis alcohólica.

naban entre sí para formar un producto, que originalmente llamó “metionina activa”, capaz de transferir su grupo metilo a la nicotinamida y al ácido guanidoacético para formar N-metilnicotinamida o creatina en ausencia de ATP. Después de la determinación de su estructura, recibió el nombre de SAME. Posteriormente, Cantoni y sus colegas descubrieron la metionina adenosiltransferasa (MAT) –la enzima que sintetiza la SAME–, la S-adenosilhomocisteína (SAH) –el producto de las reacciones de transmetilación– y la SAH-hidrolasa –la enzima que convierte la SAH a adenosina y homocisteína (Hcy)–. Aproximadamente al mismo tiempo, Bennett descubrió que el folato y la vitamina B₁₂ podían remplazar la colina como fuente de grupos metilo en ratas mantenidas en una dieta que contenía Hcy en lugar de metionina, una observación que llevó al descubrimiento de la enzima metionina sintasa. En 1961, Tabor demostró que la mitad de propilamino de la SAME se convertía, mediante una serie de reacciones enzimáticas, en espermidina y espermina. En la biosíntesis de poliaminas, la 5'-deoxi-5'-metiladenosina (MTA) se identificó como un producto final. Finalmente, a comienzos de los años sesenta del siglo pasado, el grupo de Laster fue capaz de proporcionar una visión integrada del metabolismo de la metionina, similar a la que aparece representada en la figura 1, combinando las rutas de transmetilación y transulfuración con la síntesis de poliaminas.

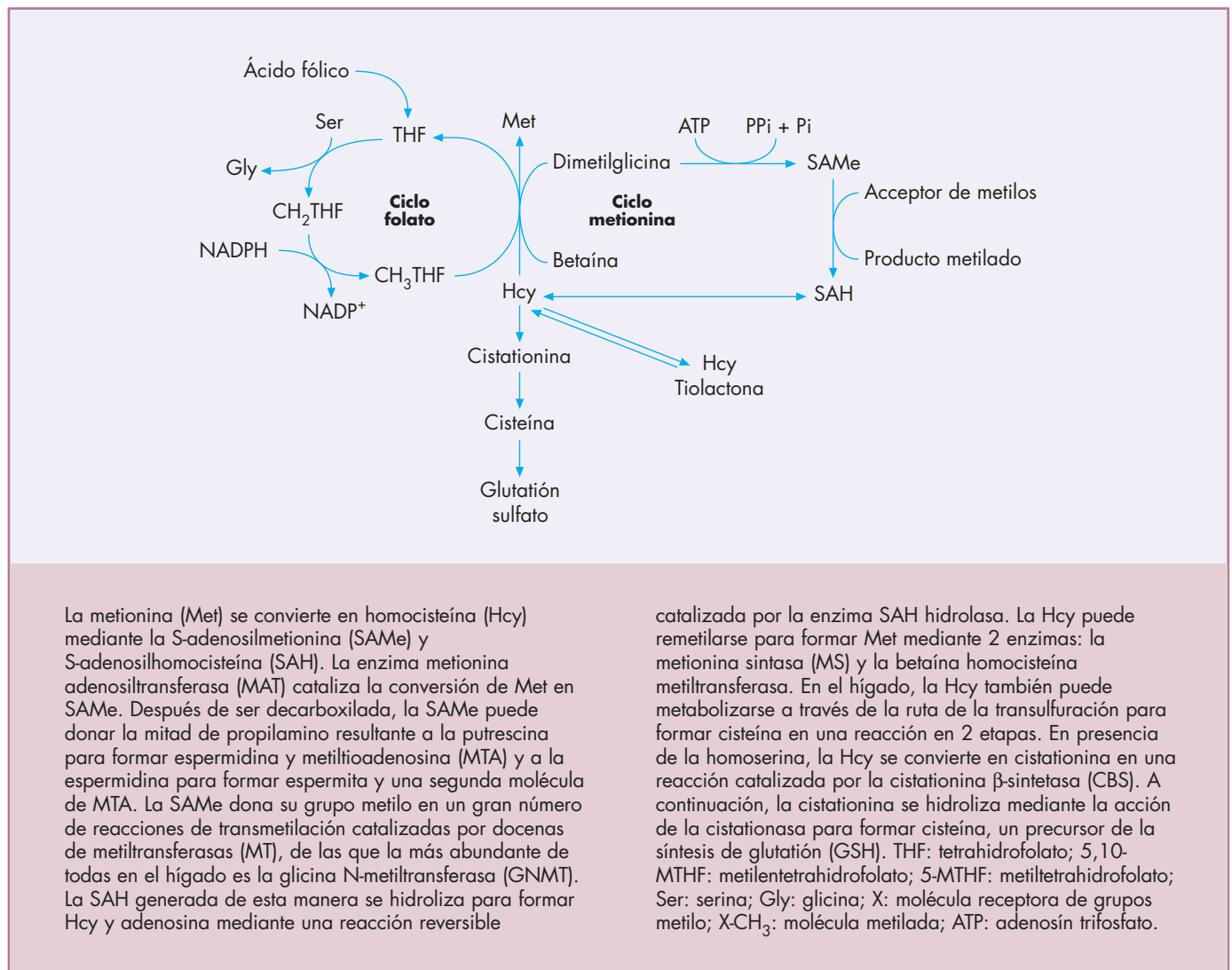


Figura 1. Metabolismo hepático de la S-adenosilmetionina.

Desde entonces se ha demostrado que la SAME cede: *a*) su grupo metilo a una gran variedad de moléculas receptoras que incluyen el ácido desoxirribonucleico, el ácido ribonucleico, los fosfolípidos y las proteínas; *b*) su átomo de azufre, mediante una serie de reacciones, a la cisteína y glutatión (GSH), uno de los principales antioxidantes celulares; *c*) su grupo propilamino a las poliaminas, que son necesarias para el crecimiento celular, y *d*) su mitad MTA, vía un complejo grupo de reacciones conocidas como la “ruta de salvación de la metionina”, para la síntesis de este aminoácido. Estas reacciones pueden afectar a un amplio espectro de procesos biológicos que van desde la detoxificación de metales y el metabolismo de las catecolaminas, a la fluidez de las membranas, la expresión génica, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular², para establecer lo que Cantoni denominó el “imperio de la SAME”.

S-adenosilmetionina: síntesis

En los mamíferos, hay 3 enzimas diferentes que sintetizan en la SAME: MATI, MATII y MATIII. MATI y MATIII son los productos del gen *MAT1A*, mientras que MATII es el producto del gen *MAT2A*². En adultos, *MAT1A* se expresa exclusivamente en el hígado y el páncreas, mientras que

MAT2A se expresa en todos los tejidos, incluyendo el hígado. En el hígado fetal de la rata, la expresión de *MAT1A* incrementa progresivamente desde el día 20 de la gestación, aumenta 10 veces inmediatamente después del nacimiento, y alcanza un máximo a los 10 días de edad, y en la edad adulta decrece ligeramente. Contrariamente, la expresión de *MAT2A* disminuye drásticamente después del nacimiento hasta alcanzar un mínimo en el hígado adulto (aproximadamente el 5% de la expresión de *MAT1A*). Debido a diferencias en las propiedades cinéticas y reguladoras de las diversas MAT, MATII no puede mantener los mismos valores elevados de SAME que la combinación MATI y MATIII². Consecuentemente, en los ratones *knockout MAT1A* (*MAT1A-KO*), a pesar de producirse un incremento en la expresión de *MAT2A*, el contenido hepático de SAME se encuentra reducido unas 3 veces desde el nacimiento, cuando en los animales normales se produce el cambio de expresión de *MAT2A* a *MAT1A*².

S-adenosilmetionina: deficiencia en las enfermedades hepáticas

Los ratones *MAT1A-KO* tienen hiperplasia hepática y desarrollan de forma espontánea esteatohepatitis no-alcohólica

(NASH) y carcinoma hepatocelular (HCC)². Asimismo, se sabe bien que cuando se administra una dieta deficiente en grupos metilo (colina, metionina, folato y vitamina B₁₂) a ratas y ratones, el hígado desarrolla esteatosis en unos pocos días³. Si la dieta continúa, se desarrolla NASH, fibrosis hepática y cirrosis, y algunos animales desarrollan HCC. Numerosos estudios nutricionales han demostrado que una dieta deficiente en grupos metilo causa una reducción en el contenido hepático de SAME, un incremento en la concentración de SAH, y una elevación de los valores plasmáticos de Hcy. Se ha demostrado, por ejemplo, que la disrupción del gen que codifica la 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR-KO) –que sintetiza 5-metiltetrahidrofolato, necesario para la remetilación de la Hcy a metionina (fig. 1)– lleva a la elevación de los valores plasmáticos de Hcy y a la reducción de los valores hepáticos de betaína, glicerol-fosfocolina y fosfocolina (los depósitos intracelulares de colina), así como a un aumento de la SAH y una disminución de la SAME. Asimismo, mientras que los animales MTHFR-KO alimentados con una dieta control desarrollan esteatosis grave, los alimentados con una dieta suplementada con betaína desarrollan sólo esteatosis moderada. De modo parecido, la hiperhomocisteinemia moderada asociada a una deficiencia en MTHFR se correlaciona con la esteatosis y la fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica³.

La observación de que los ratones MAT1A-KO tienen hiperplasia hepática, que son más susceptibles a desarrollar lesión hepática en respuesta a una dieta deficiente en colina, que presentan una regeneración hepática anormal después de la hepatectomía parcial y que de forma espontánea desarrollan NASH y HCC, sugiere de modo contundente que la reducción de los valores de SAME debe ser un componente esencial del mecanismo mediante el que una deficiencia en grupos metilo causa enfermedad hepática. Experimentos de genómica y proteómica, en los que se ha empleado muestras de hígado de ratones MAT1A-KO, indican que SAME regula la expresión de un grupo de genes amplio y diverso, mucho antes de que sea evidente la lesión hepática. Estos resultados sugieren que la deficiencia en SAME induce a la aparición de daño hepático y cáncer mediante la perturbación de múltiples rutas en el hepatocito. Las implicaciones clínicas de estas observaciones son obvias, ya que todos los pacientes cirróticos examinados, con independencia de su etiología, presentan una marcada reducción en la síntesis hepática de SAME².

Tratamiento con SAME: modelos animales de enfermedad hepática

La importancia que tiene el metabolismo de los grupos metilo, en general, y el de la SAME, en particular, en la fisiología hepática, unido a la imponente evidencia acumulada en la que se asocia la deficiencia en la síntesis de SAME con la enfermedad hepática en modelos experimentales y en humanos, han conducido al estudio del efecto del tratamiento con SAME en una variedad de modelos animales de enfermedad hepática. Así, la administración de SAME a ratas y babuinos alimentados con alcohol se ha observado que reduce la disminución de los valores de GSH y el daño hepático. Asimismo, la administración de SAME mejora la supervivencia

en modelos animales de intoxicación con galactosamina, paracetamol y tioacetamida, y reduce el daño hepático producido por la isquemia-reperfusión. El tratamiento con SAME también reduce la fibrosis en ratas tratadas con tetracloruro de carbono, así como los nódulos neoplásicos en modelos de HCC^{4,5}.

Tratamiento con SAME: humanos

La SAME ha sido utilizada durante los últimos 20 años para el tratamiento de la osteoartritis, la depresión y la enfermedad hepática en los humanos. En 2002, la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) revisó 102 ensayos clínicos con SAME⁶. De estos, 47 eran en depresión, 14, en osteoartritis, y 41, en enfermedades hepáticas. De los 41 estudios en enfermedades hepáticas, 9 fueron en colestasis del embarazo, 12, en otros tipos de colestasis, 7, en cirrosis, 8, en hepatitis crónica, y 4, en otros tipos de enfermedad crónica hepática.

Tratamiento con SAME: farmacocinética

La SAME administrada por vía oral tiene poca biodisponibilidad, presumiblemente debido a su degradación en el tracto gastrointestinal y al rápido metabolismo hepático. Las concentraciones plasmáticas obtenidas por vía oral son dosis dependientes, con un máximo de 0,5-1 mg/l alcanzados 3-5 h después de la administración de una única dosis de entre 400 a 1.000 mg de SAME⁶. Estas cifras recuperan valores basales dentro de las 24 h después de la administración de SAME. La unión de la SAME a proteínas plasmáticas es menor del 5%. LA SAME cruza la barrera hematoencefálica y se acumula lentamente en el líquido cefalorraquídeo. El SAME no metabolizado se elimina en la orina y las heces. La administración por vía parenteral de SAME tiene mucha mayor biodisponibilidad.

Tratamiento con SAME: enfermedades hepáticas

De los 41 estudios sobre enfermedades hepáticas analizados por la AHRQ, 8 fueron incluidos en un metaanálisis para determinar la eficacia de la SAME en la disminución del prurito y los valores séricos de bilirrubina asociados a la colestasis del embarazo. Comparado con el placebo, el tratamiento con SAME se asoció con una disminución significativa de los valores de bilirrubina. Se obtuvo resultados similares cuando se incluyó 6 estudios en un metaanálisis para determinar la eficacia de la SAME en la disminución del prurito y los valores séricos de la bilirrubina asociados a la colestasis causada por motivos diversos⁶.

En 2001, el Cochrane Hepato-Biliary Group analizó 8 ensayos clínicos sobre el tratamiento con SAME de la enfermedad hepática alcohólica que incluía a 330 pacientes⁷. En este metaanálisis se descubrió que la SAME reducía la mortalidad total y la mortalidad relacionada al hígado. Sin embargo, debido a que muchos de estos estudios eran pequeños y su calidad experimental variable, el Cochrane Hepato-Biliary Group concluyó que: "SAME should not be used for alcoholic liver disease outside randomized clinical trials". El AHRQ llegó a

una conclusión similar⁶: "For liver conditions other than cholestasis, additional smaller trials should be conducted to ascertain which patient populations would benefit more from SAME, and what interventions (dose and route of administration) are most effective". El Cochrane Hepato-Biliary Group también concluyó que sólo un ensayo que implicaba a 123 pacientes con cirrosis alcohólica empleaba una metodología adecuada e informaba con claridad sobre la mortalidad y el trasplante hepático. En este estudio⁸, la mortalidad se redujo desde el 30%, en el grupo placebo, al 16%, en el grupo tratado con SAME. Cuando los pacientes con cirrosis más avanzada (punción de Child C) fueron excluidos del análisis (un total de 8 pacientes), la mortalidad fue significativamente menor en el grupo tratado con SAME (12%) frente al grupo placebo (25%, $p < 0,025$). En este estudio, se administró 1.200 mg al día de SAME.

Tratamiento con SAME: efectos adversos

Los riesgos asociados con el tratamiento con SAME son mínimos. En Europa se ha empleado durante los últimos 20 años; en Italia, España, el Reino Unido y Canadá está disponible mediante prescripción médica, y en Estados Unidos como suplemento dietético sin prescripción médica. Los efectos secundarios más comunes son náuseas y molestias gastrointestinales, que ocurren en menos del 15% de los individuos tratados⁸.

Conclusiones

Aunque la evidencia que une un contenido anormalmente reducido de SAME con el desarrollo de enfermedad hepática en modelos experimentales y en humanos es concluyente, los resultados de los estudios clínicos con SAME no son decisivos. Por lo tanto, la SAME no debe emplearse fuera de los ensayos clínicos controlados, excepto en el caso de la colestasis hepática. Debería llevarse a cabo un nuevo ensayo clínico con un número mayor de pacientes para confirmar que la SAME reduce la mortalidad en la cirrosis de origen alcohólico. Esto es importante, ya que, si la SAME reduce la mortalidad en la cirrosis alcohólica, sería el único tratamiento disponible para los pacientes con cirrosis alcohólica.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

1. Finkelstein JD. Homocysteine: a history in progress. *Nutr Rev.* 2000;58:193-204.
2. ● Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J.* 2002;16:15-26.
3. Mato JM, Lu SC. Homocysteine, the bad thiol. *Hepatology.* 2005;41:976-9.
4. Mato JM, Álvarez L, Ortiz P, et al. S-Adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther.* 1997;73:265-80.
5. Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J.* 2001;15:1335-49.
6. ●● Agency for Healthcare Research and Quality. S-Adenosyl-L-methionine for treatments of depression, osteoarthritis, and liver disease. Evidence Report/Technology Assessment No 64 <http://www.ahrq.gov/clinic/tpsametp.htm>
7. ●● Rambaldi A, Gluud C. S-Adenosyl-L-methionine for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD002235.
8. ●● Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo-controlled, double blind, multicentre trial. *J Hepatol.* 1999;30:1081-9.

Bibliografía recomendada

Duce AM, Ortiz P, Cabrero C, Mato JM. S-Adenosylmethionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis. *Hepatology.* 1988;8:65-8.

En este estudio pionero, todos los pacientes cirróticos examinados, con independencia de su etiología, presentan una marcada reducción en la síntesis hepática de la SAME.

Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo-controlled, double blind, multicentre trial. *J Hepatol.* 1999;30:1081-9. (ECC)

Se trata de un estudio clínico en el que se analiza el efecto del tratamiento con la SAME durante 24 meses sobre la mortalidad en 123 pacientes con cirrosis alcohólica.

Lu SC, Álvarez L, Huang ZZ, Chen LX, An W, Corrales FJ, et al. Methionine adenosyltransferase 1A knockout mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5560-5.

En este trabajo se describe la generación de ratones deficientes en la síntesis hepática de la SAME. Los ratones así generados desarrollaron esteatohepatitis de forma espontánea.

Martínez-Chantar ML, Corrales FJ, Martínez-Cruz A, García-Trevijano ER, Huang ZZ, Chen LX, et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. *FASEB J.* 2002;16:1292-4.

En este trabajo se describe la aparición espontánea de carcinoma hepatocelular en ratones deficientes en la síntesis hepática de la SAME.