

EDITORIALES

La transmetilación a los cien años de su descubrimiento

J. M. Mato, I. Varela y P. Ortiz

En 1884, Wilhelm His¹, entonces un estudiante postgraduado en la Universidad de Estrasburgo, observó la presencia de metilpiridina en la orina de perros tratados con acetato de piridina. De esta manera, hace cien años, se descubrió la formación enzimática de un compuesto metilado, así como un nuevo mecanismo de detoxificación. En 1912, Abelin y Ackermann² descubrieron la presencia de otros dos compuestos metilados, la trigonelina y el ácido nicotínico, en la orina de perros tratados con ácido nicotínico. Durante las siguientes décadas, la lista de compuestos metilados fue creciendo lentamente. Durante los años cuarenta, los trabajos del grupo de Du Vigneaud³, con metionina radiactiva, demostraban que era esta molécula la fuente del grupo metilo en diversas reacciones de transmetilación.

Borsook y Dubnoff⁴ demostraron en 1947 que la reacción ácido guanidinoacético → creatina requería metionina y ATP. Se acuñó entonces el término metionina activa para referirse al donante de grupos metilo que resultaba de la interacción metionina + ATP. La estructura de la metionina activa se mantuvo sin resolver hasta 1952, en que Antoni⁵ la identificó como la S-adenosil-L-metionina (SAM). A partir de este momento, los estudios sobre transmetilación progresan rápidamente.

Un gran número de pequeñas moléculas (incluidos los fosfolípidos), proteínas y ácidos nucleicos han sido identificados como aceptores de grupos metilo, cedidos por la SAM⁶⁻⁹. La metilación de fosfolípidos —conversión de fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina— parece jugar un papel esencial durante la activación celular. Numerosos ligandos, incluidas hormonas, factores de crecimiento, quimioatrayentes, etc., producen una estimulación rápida y transitoria de la reacción de metilación de fosfolípidos¹⁰. Dicha reacción ha sido relacionada, entre otros, con el transporte de sodio y calcio y con la secreción de histamina¹¹. La complejidad de este sistema y el pequeño número de moléculas de fosfatidiletanolamina que se transforman durante la activación de esta reacción hacen del estudio de la transmetilación de fosfolípidos un área de enorme dificultad experimental.

La gran importancia de las reacciones de transmetilación en biomedicina queda de manifiesto al examinar el gran número de respuestas biológicas que se alteran por la adición de inhibidores de la transmetilación. El mejor estudiado de estos inhibidores es la 3-deazadenosina (C³-Ado). La C³-Ado disminuye la relación SAM/S-adenosil-homocisteína (SAHO), siendo la SAHO un potente inhibidor competitivo de todas las reacciones de transmetilación examinadas hasta la fecha.

La adición de C³-Ado altera, entre otras, la quimiotaxis en neutrófilos, la secreción de histamina por basófilos, la secreción de insulina por islotes pancreáticos, el transporte de sodio mediado por aldosterona y la diferenciación y crecimiento de diversas células¹¹.

El concepto de que las reacciones de transmetilación están relacionadas con la patología apareció en 1962, al observarse una relación entre metilación anormal de ácidos nucleicos y el desarrollo de ciertos tumores¹². Posteriormente, Horowitz y cols.¹³ demostraron una gran dificultad en el hígado humano cirrótico para metabolizar una sobrecarga de metionina. Estas diferencias en el aclaramiento de metionina entre el hígado cirrótico y el normal pueden deberse bien a un defecto en la actividad SAM-sintetasa hepática o a una disminución del transporte de metionina al interior del hepatocito. En ambos casos, el resultado sería una deficiencia en la síntesis de SAM en el hígado cirrótico.

Por otra parte, la actividad fosfolípido-metiltransferasa (FMTasa) hepática está inhibida en la fracción microsomal de ratas diabéticas¹⁴ y en ratas alimentadas con etanol¹⁵. En estas últimas, la adición de glucagón, que en hepatocitos aislados de ratas normales produce una rápida estimulación de la metilación de fosfatidiletanolamina¹⁶, no produjo ningún cambio en la metilación de fosfolípidos¹⁵. La importancia que puede tener este desbalance en la síntesis de SAM y/o reacciones de transmetilación en la fisiología del hepatocito motivaron el ensayo de la administración exógena de SAM en una variedad de intoxicaciones experimentales por sustancias hepatotóxicas. La administración de SAM a dosis elevadas (20-30 mg SAM/kg peso) ha demostrado tener un efecto citoprotector en diversos modelos de intoxicación hepática, incluida la intoxicación por paracetamol¹⁷, galactosamina¹⁸ y etinil estradiol¹⁹. El mecanismo(s) de acción de la SAM, administrada

Metabolismo, Nutrición y Hormonas.
Fundación Jiménez Díaz.
Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid

de manera exógena, aún no ha sido aclarado. Mientras que algunos autores opinan que la membrana plasmática del hepatocito no es permeable a la SAM presente en el medio de incubación^{20, 21}, otros indican la presencia de un mecanismo de transporte para la SAM^{22, 23}. En hepatocitos de rata incubados en presencia de C³-Ado para inhibir la metilación de fosfolípidos, la adición de 1 mM SAM al medio de incubación restauró la síntesis fosfatidilcolina por la vía de la transmetilación²⁴. Estos resultados pueden explicarse si admitimos que a concentraciones elevadas entra suficiente SAM dentro de la célula hepática como para restaurar la relación SAM/SAHO a niveles normales.

Se han realizado diversas experiencias clínicas en relación con el efecto de la administración exógena de SAM en hepatopatías. Diversos estudios han demostrado un efecto farmacológico de la SAM en la esteatosis hepática²⁵⁻²⁸, así como su utilidad en la colostasis gravídica²⁹. Aunque existen diversos estudios sobre el efecto de la administración exógena de SAM en la cirrosis, dichos estudios han sido realizados con un número relativamente reducido de pacientes y durante períodos cortos de tiempo.

Para poder valorar objetivamente los efectos de la administración de SAM en la cirrosis serán necesarias nuevas experiencias, en las que el tamaño de la muestra y la duración del estudio sean seleccionados cuidadosamente.

Por otro lado, las reacciones de transmetilación tienen un papel fundamental en el metabolismo de los neurotransmisores. Así, la noradrenalina se transforma en adrenalina mediante una reacción de metilación catalizada por la fenil-N-metil-transferasa³⁰. Igualmente, la serotonina, después de acetilarse, se metila para formar melatonina³¹. En ambas reacciones, la SAM actúa como donador de metilos. Se han descrito alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores en los trastornos depresivos, y una gran variedad de drogas, de reconocida eficacia en el tratamiento del síndrome depresivo (tricíclicos, IMAOS, etc.), han sido seleccionadas por su capacidad para alterar el turnover de diversos neurotransmisores. La adición de SAM estimula el turnover de serotonina en la rata³². Carney y cols.³³ han confirmado estos resultados en el hombre, al demostrar una elevación de ácido 5-hidroxi-iodolacético (5-HIAA) (un metabolito de la serotonina) en el LCR de pacientes tratados con SAM. Se han realizado diversos ensayos clínicos, cuyos resultados indican una acción antidepresiva de la SAM³⁴⁻³⁶. Alvarez y cols.³⁷, aunque no encuentran un efecto antidepresivo al administrar SAM, sí observan un acortamiento del período de latencia que requieren los tricíclicos para manifestar su acción antidepresiva³⁸.

En conclusión, a los cien años de su descubrimiento, el estudio de las reacciones de transmetila-

ción tiene un enorme interés, tanto en sus aspectos básicos como en investigación clínica.

Bibliografía

1. His W: *Arch Exp Pathol Pharmacol* 22:253-260, 1884.
2. Abelin J y Ackermann D: *Zeitschr F Biologie* 59:17-22, 1912.
3. Du Vigneaud V, Chandler JP, Simmonds S, Moyer AW y Chohn M: The role of dimethyl and monomethylamino-ethanol in transmethylation reactions in vivo. *J Biol Chem* 164:603-613, 1946.
4. Borsook H y Dubnoff JW: Biological methylation. *J Biol Chem* 171:363-375, 1947.
5. Cantoni GL: S-Adenosylmethionine: a new intermediate formed enzymatically from L-Methionine and Adenosinetriphosphate. *J Biol Chem* 204:403-416, 1953.
6. Shapiro SK y Schlenk F: *Transmethylation and Methionine Biosynthesis*. The University of Chicago Press, 1965.
7. Salvatore F, Borek E, Zappia V, Williams-Ashman HG y Schlenk F eds: *The Biochemistry of Adenosylmethionine*. Columbia University Press, 1977.
8. Usdin E, Borchardt RT y Creveling CR eds: *Transmethylation*. Elsevier/North-Holland, 1979.
9. Usdin E, Borchardt RT y Creveling CR eds: *Biochemistry of S-Adenosylmethionine and Related Compounds*. Macmillan Press, 1982.
10. Mato JM y Alemany S: What is the function of phospholipid N-methylation? *Biochem J* 213:1-10, 1983.
11. Mato JM: Regulation of phospholipid methylation and its effect on membrane proteins. *Progress in Protein-Lipid Interactions*, vol. 2 (de Pont JHHM, Walls A, eds). Elsevier/North-Holland. En prensa, 1985.
12. Bergquist PL y Matthews REF: Occurrence and distribution of methylated purines in the ribonucleic acids of subcellular fractions. *Biochem J* 85:305-313, 1962.
13. Horowitz JH; Rypins EB y cols.: Evidence for impairment of transsulfuration pathway in cirrhosis. *Gastroenterology* 81:668-675, 1981.
14. Hoffman DR, Haning JA y Cornatzer WE: Effect of Alloxan diabetes on phosphatidylcholine biosynthetic enzymes. *Proc Soc for Experimental Biology and Medicine* 167:143-146, 1981.
15. Moscat Guillén J: Propiedades de la membrana de hepatocitos en el modelo experimental de esteatosis etílica. Tesis doctoral. Universidad Complutense, Facultad de Ciencias Químicas, págs 7-33. Madrid, junio 1984.
16. Castaño JC, Alemany S, Nieto A y Mato JM: Activation of phospholipid methyl transferas by glucagon in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 255:9041-9043, 1980.
17. Stramentinoli G y Pezzoli C: Protective role of S-Adenosyl-L-Methionine against acetaminophen induced mortality and hepatotoxicity in mice. *Biochem Pharmacol* 28:3567-3571, 1979.
18. Stramentinoli G, Gualano M e Ideo G: Protective role of S-Adenosyl-L-Methionine on liver injury induced by D-Galactosamine in rats. *Biochem Pharmacol* 27:1431-1433, 1978.
19. Stramentinoli G, Di Padova C, Gualano M, Rovagnati P y Galli-Kienle M: Ethynyl-estradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: Protective effects of S-Adenosyl-L-Methionine and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 80:154-158, 1981.
20. Hoffman DR, Marion DW, Cornatzer WE y Duerre JA: S-Adenosylmethionine and S-Adenosylhomocysteine metabolism in isolated rat-liver. *J Biol Chem* 255:10822-10827, 1980.
21. Van Phi L y Soling HD: Methyl group transfer from exogenous S-Adenosyl-Methionine onto plasma membrane phospholipid without cellular uptake in isolated hepatocytes. *Biochem J* 206:481-487, 1982.

22. Zappia V, Galletti P y Porcelli M: Uptake of Adenosylmethionine and related sulfur compounds by isolated rat liver. *Febs Letters* 90:331-335, 1978.
23. Giulidori P, Galli-Kienle M, Catto E y Stramentinoli G: Transmethylation, transsulfuration and aminopropylation reactions of S-Adenosyl-L-Methionine in vivo. *J Biol Chem*. Admitido para publicación 1983.
24. Traver J, Varela I y Mato JM: Effect of exogenous S-Adenosyl-L-Methionine on phosphatidylcholine synthesis by isolated rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 33:1562-1564, 1984.
25. Fiaccadori F, Castino E, Di Padova C y cols: Indirizzi terapeutici. La steatosi epatica da alcohol, págs. 47-58, 1981. (Piccin ed.).
26. Micali M, Chiti D y Balestra V: Sperimentazione clinica controllata in doppio cieco della SAME per os nelle epatopatie croniche. *Curr Ther Res* 33:1004-1013, 1983.
27. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale F y Giusti F: S-Adenosyl-Methionine in patients with chronic active hepatitis treated with steroids. *Ital J Gastroenterol* 14:186-188, 1982.
28. Mazzanti R, Arcangeli A, Salvadori G, Smorlesi C, Di Perri T, Auteri A, Boggiano CA, Pippi L, Toti M, Boncompagni P, Angiolo D, Caramani M, Magnolfi F, Camarri E, Motta R, Forconi A, Tommasi AC, Lomi M y Soldi A: S-Adenosyl-L-Methionine: Antisteatotic effects in various chronic hepatopathies (multicentre study). *Curr Ther Res* 25:25-34, 1979.
29. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G y Di Padova C: Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) administration. *Hepatology* 4:274-278, 1984.
30. Greenberg DM: Biological methylation. *Adv Enzymol* 25:395-431, 1963.
31. Wurtman RJ y Axelrod J: The formation, metabolism, and physiologic effects of melatonin. *Adv Pharmacol* 6A:141-151, 1968.
32. Curcio M, Catto E, Stramentinoli G y Algeri S: Effect of S-Adenosyl-L-Methionine on serotonin metabolism in rat brain. *Prog. Neuropsychopharm* 2:65-71, 1978.
33. Carney MWP, Reynolds EH, Toone B, Martin R y Nissenbaum H: Folic acid, S-Adenosyl Methionine and affective disorder. *Clin Neuropharmacol* 7 (suplemento 1):102-103, 1984.
34. Agnoli A, Martucci N y Manna V: On the antidepressant effect of SAME: Clinical and pharmac-EEG study with SAME alone and in association with a beta-2 stimulant drug, phenoterole. *Clin Neuropharmacol* 7(supl 1):104-105, 1984.
35. Lipinski JF, Cohen BM, Frankenburg F, Tohen M, Waternaux Ch, Altesman R, Jones B y Harris P: Open trial of S-Adenosylmethionine for treatment of depression. *Am J Psych* 141(3):448-450, 1984.
36. Küfferle B y Grünberger J: Early clinical double-blind study with S-Adenosyl-L-Methionine. A new potential antidepressant. Typical and Atypical Antidepressants. Ed. E Costa y G Racagni vol 32, págs 175-180. Raven Press. New York, 1982.
37. Alvarez E, Udina C, Guillamat R, Ordóñez J, Rodríguez J, Gimferrer E y Casas M: Estudio doble ciego sobre la efectividad antidepressiva de la SAME; factores clínicos y biológicos. *Rev Dpto Fac Med Barcelona* 11:275-288, 1984.
38. Guillamat R, Torrén M, García-Ribera C, Pinet C, Alvarez E, Udina C y Casas M: Asociación de S-Adenosil-Metionina y Mianserina en el tratamiento de la depresión. I Congreso de la Soc Esp de Psiq Biol. Barcelona, octubre 1984.