

ENFERMEDADES RARAS LA MOLÉCULA REDUCE LA PRESENCIA DE MGLUR5 EN EL CEREBRO

La metilación de FMR1 mide la respuesta de la terapia en SXF

► El grado de metilación de la proteína FMR1, que causa el síndrome X frágil, determina la respuesta a una nueva terapia que reduce la activi-

dad de mGluR5. Feliciano Ramos, de la Universidad de Zaragoza, participa en el trabajo, que se publica en *Science Translational Medicine*.

■ José A. Plaza

Un estudio multicéntrico europeo y estadounidense ha definido una huella genética en la proteína FMR1, causante del síndrome del X frágil (SXF), que determina si los afectados pueden beneficiarse de un nuevo fármaco. Feliciano Ramos, de la Universidad de Zaragoza y presidente de la Asociación Española de Genética Humana, ha participado en el estudio, en el que está implicada la compañía farmacéutica Novartis.

El síndrome del X frágil está causado por una mutación en el gen FMR1, que provoca repeticiones en la secuencia de ADN y una elongación genética distinta en cada afectado. Los pacientes que cuentan con la mutación completa tienen el FMR1 totalmente metilado y sufren defectos neurológicos ligados al retraso mental.

mGluR5 sobreactivada

Los investigadores publican en el último número de *Science Translational Medicine* el uso de una nueva molécula que reduce la actividad de mGluR5 en el cerebro. Esta proteína, ya conocida, pertenece a una familia de receptores de mGlu5 y es esencial para un funcionamiento cerebral correcto. En X frágil, la ausencia de FMR1 causa una sobreactivación de mGluR5, que finalmente desemboca en los síntomas patológicos.

La investigación, que ha estado coordinada por Sebastian Jacquemont, del Hospital Universitario Vaudois, de Lausana, en Suiza, ha trabajado sobre 30 pa-



Feliciano Ramos, de la Universidad de Zaragoza.

Quienes cuentan con la expresión de la proteína totalmente ausente responden mejor al tratamiento en comparación con el grupo placebo

cientes. Ramos ha explicado a DIARIO MÉDICO que en un primer momento no se observaron diferencias significativas entre el grupo tratado con el inhibidor y el grupo placebo: "Tras este primer análisis, se subdividieron los pacientes en más grupos según la metilación

de la proteína, que fue previamente determinada para cada participante con estudios de ARN mensajero".

Gracias a este paso se ha alcanzado la principal conclusión del trabajo: "Quienes contaban con la expresión de la proteína totalmente ausente, metilada y sin función, respondían al tratamiento de forma mucho más significativa en comparación con el grupo placebo".

Centrarse en desentrañar la función biológica de la proteína ha permitido dar con la clave de la respuesta terapéutica: "El tratamiento sólo va a ser efectivo en un

determinado grupo de pacientes".

La nueva molécula "no cura el retraso mental", pero Ramos explica que sí mejora sustancialmente aspectos comportamentales claves en la enfermedad, como la hiperactividad y la irritabilidad. Aunque, de nuevo, los primeros test no arrojaron datos significativos, una segunda tanda de pruebas permitió a los investigadores determinar que todos los pacientes del grupo con promotores de FMR1 totalmente metilados mostraron mejoras en su comportamiento, mientras que en los afectados con promotores parcialmente metilados no se observaron cambios.

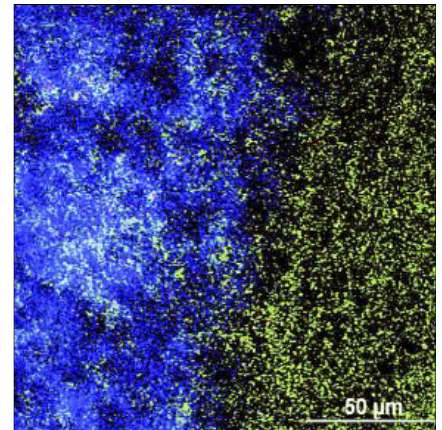
Efectos adversos leves

Para Ramos, el hecho de que la nueva molécula incida sobre la hiperactividad es básico, ya que es una de las principales causas de los defectos en el aprendizaje: "Hemos dado en la diana, aunque se trata de un estudio con pocos pacientes que será necesario replicar". Es importante destacar que la investigación se ha llevado a cabo en adultos de entre 18 y 45 años, por lo que "el siguiente paso será hacer un ensayo con menores. Es posible que el fármaco tenga algo que decir en otros tipos de retraso mental".

Ramos también se ha referido a uno de los mayores problemas de las terapias: los efectos secundarios. Hace años, los fármacos provocaban "que los afectados quedarán parados, adormilados, con lo que casi era peor el remedio que la enfermedad. Ahora, la tercera y cuarta generación de fármacos contra la hiperactividad soluciona en buena medida el problema".

En el caso de este nuevo fármaco, los efectos adversos son poco significativos y se caracterizan por dolor de cabeza y fatiga: "No se ha demostrado por completo su relación con el fármaco; aunque parece que sí hay causa-efecto, también aparecen en el grupo placebo. En todo caso, son leves y nada preocupantes".

■ (*Sci Trans Med* 2010; 3 (64): 1-10).



El fármaco, doce horas después de la inyección.

NANOTECNOLOGÍA MODIFICACIÓN QUÍMICA

Utilizan micelas, moléculas del jabón, para la liberación de fármacos antitumorales

■ DM

Un trabajo que se publica en el último número de *Science Translational Medicine* sugiere un uso biomédico de unas moléculas que forman parte del jabón. Cuando entra en contacto con el agua, el jabón se asocia en estructuras conocidas como micelas, que separan la grasa de los tejidos. Un equipo de la Universidad de Tokio afirma que, modificando químicamente estas micelas, pueden utilizarse en la liberación de moléculas anticancerígenas dirigidas a células tumorales.

Mami Murakami, uno de los autores, ha diseñado junto a su equipo micelas capaces de liberar un fármaco, basado en platino, que actúa contra el ADN celular. Provocar que estas micelas actúen sobre el endosoma mejora sus posibilidades como liberadores farmacológicos, solucionando en parte problemas derivados de la resistencia terapéutica, uno de los principales problemas en el uso de nanotecnologías en cáncer.

La clave está en el autoensamblaje de las micelas, que cuentan con una parte externa polar y una interna no polar. Durante este proceso, las micelas pueden atrapar fármacos quimioterápicos y transportarlos hasta los tumores.

Murakami y su grupo han trabajado en el desarrollo de estructuras de micelas formadas a partir de bloques de copolímeros. Gracias al uso de señales fluorescentes colocadas tanto en la cabeza como en la cola de las micelas,

los investigadores han podido comprobar si los nanotransportadores conducen con éxito el fármaco hasta el interior de la célula tumoral.

Con pruebas de microscopía por láser, han comprobado en modelo animal que las micelas son captadas por células tumorales colorrectales y transportadas hacia el interior del endosoma celular. Una vez que la micela se adapta a las condiciones del endosoma, el núcleo de la micela se dispersa, liberando el fármaco.



Liberación en vasos sanguíneos de tumores sólidos.

MÁS EFICAZ

Los autores han querido cerciorarse de que esta liberación en pleno núcleo celular mejora la efectividad del fármaco. Murakami ha comprobado que las células tumorales quedan eliminadas de forma más eficaz gracias a la liberación mediada por micelas, ya que este método evade las proteínas de defensa del citoplasma celular, que normalmente desactiva el fármaco antes de que pueda dañar el ADN.

UN AVANCE QUE SIGUE A OTROS RECIENTES

Con este estudio, el inicio de 2011 sigue la tónica de 2010, año en el que se publicaron diversos trabajos sobre mejoras en el conocimiento del síndrome del X frágil. Por ejemplo, Mara Dierssen, del Centro de Regulación Genómica (CRG) de Barcelona, descubrió que la molécula CNF1, activadora de la vía de señalización de Rho GTPasas, muestra un efecto de remodelación del citoesqueleto de actina neuronal, que se traduce en unas mejoras en la neurotransmisión que abren la puerta a potenciales terapias (ver DM del 14-V-

2010). Otros dos trabajos (ver DM del 4-V-2010 y del 12-II-2010) desvelaron, respectivamente, que en los primeros dos meses de vida se dibujan los cambios cerebrales que explican el retraso mental y que la enfermedad se relaciona con un retraso del desarrollo de la corteza sensorial. Feliciano Ramos, por su parte, complementa con esta publicación otros trabajos propios en los que, por ejemplo, ha revelado que la L-acetilcarnitina controla la hiperactividad en el SXF (ver DM del 20-XII-2006).