



## P130 - Mecanismo de acción de metotrexato en células del sistema inmune innato

A. Puig Kröger<sup>1</sup>, S. Fuentelsaz-Romero<sup>1</sup>, R. García Campos<sup>1</sup>, M. Román Martínez<sup>2</sup>, F. Abad Santos<sup>2</sup> r I. <sup>3</sup>González Álvaro

<sup>1</sup>Unidad de Inmunometabolismo e Inflamación. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Farmacología Clínica; <sup>3</sup>Servicio de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de La Princesa. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

### Resumen

**Introducción:** El metotrexato (MTX) es el fármaco antirreumático de primera elección en la terapia de artritis reumatoide (AR). A pesar de su amplia utilización, el mecanismo de la acción anti-inflamatoria de MTX no es completamente conocido. Nuestro grupo ha demostrado previamente que la respuesta a MTX depende del estado de polarización de macrófagos, células que tienen un papel crítico en la patología de AR, y en las que MTX, *in vitro*, establece un estado de tolerancia (*inmunidad entrenada*) contra estímulos proinflamatorios.

**Objetivos:** Analizar el tiempo/respuesta de los efectos inmunológicos y de inmunidad entrenada de una sola dosis de MTX en voluntarios sanos.

**Métodos:** Se diseñó un ensayo clínico fase I (*Estudio de la acción tolerogénica de metotrexato sobre macrófagos como mecanismo de acción en enfermedades mediadas por mecanismos inmunes*, EudraCT 2017-002902-11) en el que se administraron 20 mg de MTX por vía oral a seis sujetos sanos y se extrajeron 100 ml de sangre periférica a tiempo 0 (basal) y a 3h, 24h y 120h tras la toma de MTX. En dichas muestras se determinó: a) la producción de citoquinas (IL-6, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL10) *ex vivo* en respuesta a estímulos inflamatorios en sangre total, monocitos y macrófagos; b) el perfil transcriptómico de monocitos mediante RNAseq y c) la farmacocinética de MTX.

**Resultados:** Se detectó a) una reducción significativa de la producción de citoquinas, tanto en sangre total como en monocitos, a las 24 h (IL6) y 120 h (IL6, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL10) tras la toma de MTX respecto a las muestras basales, b) un perfil transcriptómico con menor carga inflamatoria y más sesgado hacia funciones profibróticas/reparadoras en monocitos recogidos 120 h tras la toma de MTX, c) una concentración plasmática de MTX máxima a las 1-2 h e indetectable en plasma a partir de las 24 h.

**Conclusiones:** MTX promueve inmunidad entrenada *in vivo*. Los resultados han permitido planificar un estudio observacional en pacientes de AR que inicien tratamiento con MTX en los que se estudiará la relación entre los niveles de poliglutamatos de MTX (MTX-Pg, parámetro que refleja la retención intracelular de MTX), el estado inflamatorio de los monocitos y la eficacia clínica de MTX.

Código EUDRACT: 2017-002902-11.