

Poliquistosis Renal e Inhibidores mTOR

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad hereditaria renal más frecuente. Se caracteriza por el progresivo crecimiento y desarrollo de quistes renales que destruyen el parénquima funcional. Afecta aproximadamente a una de cada 1.000 - 4.000 personas y es responsable del 8 al 10% de los casos de insuficiencia renal terminal.

Es una enfermedad genéticamente heterogénea. En ella están implicados tres genes diferentes (PKD1 85% de los casos, PKD2 15%). La PQRAD asociada a mutaciones de PKD1, es la forma más grave.

Las proteínas codificadas por PKD1 (poliquistina -1 o PC1) y PKD2 (poliquistina -2 o PC2)

son proteínas asociadas a la membrana celular que actúan como receptores sensoriales y transductores de señales y regulan la proliferación, migración, diferenciación y maduración celular. Las mutaciones de estos genes dan lugar a proteínas defectuosas, que provocan la proliferación incontrolada del tejido y el acumulo de líquido en el interior de los quistes.

La PQRAD es una enfermedad multiorgánica con manifestaciones renales y extrarrenales, derivadas del progresivo desarrollo de quistes renales bilaterales y en ocasiones en otros órganos (Ej. Hígado, poliquistosis hepatorenal).

La progresión de esta enfermedad depende del desarrollo



y crecimiento de los quistes y secundariamente de la ruptura del tejido sano.

No se dispone actualmente de ningún tratamiento específico para su curación, por lo que la diálisis y el trasplante renal son los tratamientos viables cuando se produce insuficiencia renal terminal. En el momento actual, los tratamientos van dirigidos a limitar la morbi-mortalidad de las complicaciones secundarias a la enfermedad (control de la hipertensión arterial, tratamiento del dolor e infecciones urinarias...)

El desarrollo de la insuficiencia renal es muy variable, pero generalmente, cuando empieza a descender la función re-

nal, los riñones ya se encuentran muy desestructurados y presentan gran cantidad de quistes. Los resultados del estudio CRISP (consortium for radiologic imaging studies of polycystic disease) demostraron que la tasa de crecimiento del volumen renal es un excelente factor predictivo del deterioro de la función renal. Por este motivo, la mayoría de estudios en marcha, pretenden actuar en fases más tempranas de la enfermedad y tienen como objetivo primario, la reducción del volumen y quistes renales.

Se ha demostrado que la poliquistina 1 interacciona con otra proteína, la tuberina, que a su vez inhibe Rehb (un activador de la enzima M-TOR).

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es la enfermedad hereditaria renal más frecuente. Se caracteriza por el progresivo crecimiento y desarrollo de quistes renales que destruyen el parénquima funcional

Los inhibidores M-TOR utilizados son: Sirolimus (también conocido como Rapamicina), y su derivado el Everolimus



En la fotografía: Sirolimus

El defecto en la poliquistina conduce a la activación aberrante de la enzima mTOR en las células epiteliales de los túbulos renales. Se cree que la disregulación de la enzima mTOR podría promover la formación y crecimiento de los quistes.

Los inhibidores de mTOR son fármacos inmunosupresores usados con frecuencia en el tratamiento de pacientes trasplantados renales. Actúan inhibiendo de forma específica la enzima M-TOR, de este modo, bloquean la acción de factores de crecimiento necesarios para la activación y proliferación celular. Tienen un efecto anti-proliferativo que podría ser importante en la inhibición del crecimiento de los quistes en PQRAD.

Los inhibidores M-TOR utilizados son: Sirolimus (también

conocido como Rapamicina), y su derivado el Everolimus.

En modelos animales y estudios observacionales se ha demostrado que los inhibidores de la M-TOR son efectivos en la reducción de la quistogénesis renal y en el aumento del volumen renal total. Además en dos estudios retrospectivos de pacientes receptores de trasplante renal con PQRAD, se demostró una reducción significativa en el volumen de los riñones o hígados poliquísticos en pacientes tratados con estos fármacos.

Con los buenos resultados obtenidos en estudios previos y con el objetivo de demostrar la eficacia de los inhibidores mTOR en humanos, se pusieron en marcha hace 4 años dos ensayos clínicos, uno con Everoli-

6th International Cystinosis Conference

23 - 26 September 2010

Italy

Congress Village Ge.Tur. Viale Centrale, 29
// 33054 Lignano Sabbiadoro (UD) ITALY

More info:

http://www.quickline.it/docs/REGISTRATION_FORM_CYSTINOSIS_2010.pdf

*The Cystinosis Foundation



mus y otro con Sirolimus. Recientemente se han publicado sus resultados.

En el ensayo realizado con Sirolimus se estudiaron 100 pacientes diagnosticados de PQRAD con edades comprendidas entre 18-40 años y crecimiento mayor del 2% en el volumen renal total (medido por resonancia magnética) en un periodo de 6 meses. Se incluyeron pacientes en estadios precoces de insuficiencia renal (Filtrado glomerular > 60 ml/min).

En el realizado con Everolimus se estudiaron 433 pacientes diagnosticados de PQRAD y también estadios precoces de insuficiencia renal.

Lamentablemente los resultados en ambos estudios no fueron los esperados. Sólo en el realizado

con Everolimus se demostró un enlentecimiento del crecimiento renal, sin acompañarse de enlentecimiento en el deterioro de función renal. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en estudios preliminares en modelos animales.

La reducción del crecimiento de los quistes en modelos animales, así como su moderada reducción en humanos hacía pensar que probablemente los inhibidores de mTOR, podían llegar a ser un estrategia terapéutica en combinación con otros fármacos pero los resultados de los estudios recientes lo hacen menos probable. Probablemente hagan falta nuevos ensayos clínicos para determinar su verdadero efecto sobretodo en fases precoces de la enfermedad.

Lamentablemente los resultados en ambos estudios no fueron los esperados. Sólo en el realizado con Everolimus se demostró un enlentecimiento del crecimiento renal, sin acompañarse de enlentecimiento en el deterioro de función renal



BIBLIOGRAFÍA:

1. Serra A et al. Sirolimus and Kidney Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med (2010), Jun 26.
2. Walz G et al. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med (2010), Jun 26.
3. Serra A, Kistler A, Poster D, Krauer F, Senn O, Riana S, Pavik I, Rentsch K, Regener A, Weishaupt D and Wüthrich R. Safety and tolerability of sirolimus treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 3334-3342.
4. Shillingford J, Piontek K, Germino G, Weimbs T. Rapamycin ameliorates PKD resulting from conditional inactivation of Pkd1. J Am Soc Nephrol 2010. Jan 14.
5. Torres V et al. Prospects for mTOR Inhibitor use in patients with Polycystic Kidney disease and Hamartomatous diseases. Clin J Am Soc Nephrol (2010) 5.