

# NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS EN LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA DOMINANTE

Dra Roser Torra  
Enfermedades Renales Hereditarias  
Servicio de Nefrología  
Fundació Puigvert  
Cartagena 340-350  
08025 BARCELONA  
Tel 93 4169700  
Fax 93 4169730  
rtorra@fundacio-puigvert.es

## RESUMEN

Actualmente no existe un tratamiento específico para la poliquistosis renal autosómica dominante pero los progresos en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad han permitido proponer esperanzadores avances.

En este artículo se revisan las siguientes propuestas terapéuticas: los antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina, los inhibidores de mTOR, los análogos de la somatostatina, los inhibidores del EGFR, la roscovitina, las moléculas pequeñas, el triptolide, los inhibidores del VEGF y los IECA/ARAI. El volumen renal medido a través de RNM se ha convertido en el parámetro más preciso para evaluar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Quedan muchas preguntas por contestar pero, el gran número de ensayos clínicos en marcha, hace pensar que a medio plazo dispondremos de tratamientos efectivos para esta grave enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es una causa frecuente de IRCT en adultos. Actualmente no tiene un tratamiento específico pero en los últimos años se han hecho grandes progresos en el conocimiento del proceso de quistogénesis y en la comprensión de la patogenia de la enfermedad. Existen claras evidencias que apoyan un papel preponderante de la proliferación de las células epiteliales, de la secreción de fluido transepitelial así como del remodelaje de la matriz extracelular. Basándose en estas evidencias y utilizando como parámetro

de eficacia, la progresión del volumen renal, se están ensayando diversas aproximaciones terapéuticas para la PQRAD.

## TABLA 1: PROPUESTAS TERAPEUTICAS ACTUALES PARA LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Probado solo en modelos murinos:

Roscovitina  
Triptolide  
Moléculas pequeñas  
Inhibidores de VEGF  
Inhibidores de EGFR

Alguna evidencia en humanos:

Antagonistas V2 de la vasopresina  
Rapamicina  
Análogos de la somatostatina  
IECA/ARAI

## ALTERACIONES FENOTÍPICAS DE LA CÉLULA EPITELIAL POLIQUISTICA QUE CONSTITUYEN NUEVAS DIANAS TERAPEUTICAS

Las alteraciones descritas en la célula epitelial poliquística son múltiples, a pesar de ello queda aun bastante por conocer. Nos centraremos solo en aquellas alteraciones que redundan en posibilidades terapéuticas.

Las poliquistinas 1 y 2 (PQ1, PQ2) se han localizado, entre otros lugares, en los cilios primarios. Se ha sugerido que estos cilios actúan como sensores de flujo en el túbulo renal, y como respuesta al flujo, provocan una entrada de calcio a la célula mediado por la PQ2, la cual actúa como un canal catiónico. Una PQ2 anómala (o una PQ1 anómala, debido a la interacción entre ambas) daría lugar a una reducción del calcio intracelular. Por otra parte, es una evidencia que los niveles de AMPc están elevados en esta enfermedad. En la PQRAD existe un defecto de concentración precoz, antes de la desestructuración renal por

los quistes. Utilizando ratas knock out para el gen de la vasopresina y cruzándolos con ratas poliquísticas han demostrado que las ratas poliquísticas sin vasopresina no desarrollan prácticamente la enfermedad, mientras que si se les administra vasopresina exógena desarrollan poliquistosis. Esta observación apoya el papel clave de la vasopresina en la quistogénesis.

### **EL VOLUMEN RENAL COMO MEDIDA DE LA EFICACIA DE UN TRATAMIENTO PARA LA PQRAD**

El lento deterioro de la función renal en la PQRAD así como la probable ineficacia del tratamiento en fases de insuficiencia renal avanzada, han hecho necesario validar una medida objetiva de progresión de la enfermedad. El NIH ha auspiciado un amplio estudio multicéntrico norteamericano con este fin: CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of PKD). El resultado más relevante ha sido la evidencia que la RNM es la mejor técnica para estimar los cambios de volumen quístico y renal en esta enfermedad, en caso de periodos de seguimiento cortos. Se ha visto que la tasa de "crecimiento" renal permanece constante para un paciente determinado, que a una edad determinada progresa más rápido el paciente con unos riñones de mayor volumen y que un volumen renal superior a 750cc es un factor de mal pronóstico para la progresión de la enfermedad.

### **PROPUESTAS TERAPÉUTICAS**

Antagonistas del receptor de la vasopresina.

Inicialmente se utilizó el antagonista V2: OPC-31260 en modelos animales de poliquistosis dominante, recesiva y de nefronoptosis con resultados alentadores. Posteriormente se utilizó el antagonista OPC-41061 (Tolvaptan), por ser el de mayor afinidad con los receptores V2 humanos, en ratas PCK. Se demostró su gran eficacia en reducir los niveles de AMPc, el peso renal, el volumen quístico, la fibrosis y los índices apoptótico y mitótico. Al no haber receptores V2 en el hígado, no se objetivó ninguna mejoría de la patología quística hepática.

En un estudio en fase II en pacientes poliquísticos con función renal normal se demostró una

excelente tolerancia y eficacia con dosis entre 60 y 480 mg al día. El volumen de diuresis, la frecuencia de la nicturia, la osmolaridad en orina de 24h y la natremia se correlacionaron con la dosis de Tolvaptán administrada.

En la actualidad se está llevando a cabo el ensayo clínico TEMPO III/IV (Tolvaptan Efficacy and safety in Management of Polycystic kidney disease and its Outcomes). Se trata de ver el efecto sobre el volumen renal, medido por RNM, a los 3 años de tratamiento, con una escalada de dosis de 60 a 120 mg de Tolvaptan. El estudio es multicéntrico (125 hospitales de Europa, Norte y Sudamérica, Australia y Japón) y prevé reclutar 1500 pacientes adultos (entre 18 y 50 años) con filtrado glomerular superior a 60 ml/min y evidencia de rápida progresión de la enfermedad (volumen renal > 750 cc). La primera inclusión fue en Marzo del 2007 y se espera finalizar durante el 2011. España quedó excluida de este ensayo clínico por un desacuerdo del laboratorio promotor (OTSUKA) con un aspecto legal de los ensayos clínicos en nuestro país.

Análogos de la somatostatina.

La somatostatina es un péptido cíclico de 14 aminoácidos secretado por las células D de los islotes pancreáticos, del tracto gastrointestinal, del sistema nervioso y de la glándula tiroides. La evidencia de que la somatostatina disminuye el AMPc junto a la observación de la disminución tamaño renal de un paciente poliquístico con un adenoma de hipófisis que recibía somatostatina sugirió su posible utilidad en la PQRAD. A diferencia de los antagonistas de la vasopresina, los análogos de la somatostatina sí tienen acción sobre la poliquistosis hepática.

En un estudio realizado por Ruggeneti et al en 12 pacientes se demostró una clara eficacia del tratamiento con Octreotide en la reducción del volumen renal.

Actualmente existen 2 ensayos clínicos con Octeotride en marcha: Fase III en el Instituto Mario Negri para evaluar la eficacia en el enlentecimiento del deterioro renal y Fase II/III en la Clínica Mayo para valorar la eficacia en la poliquistosis hepática masiva.

### Inhibidores de mTOR

Debido a la evidencia de la activación de mTOR en las células poliquísticas, los inhibidores de esta molécula se han convertido en una atractiva opción terapéutica para la PQRAD.

El Sirolimus es una lactona macrocíclica aislada del *Streptomyces hygroscopicus*, desarrollada como agente inmunosupresor para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos de bajo a moderado riesgo inmunológico, que reciben un trasplante renal.

hay 3 ensayos clínicos en marcha con Sirolimus para frenar la progresión de la enfermedad renal: Fase I y II, en Cleveland Clinic (30 pacientes), Fase III en Universidad de Zurich (100 pacientes), Fase II en el Instituto Mario Negri (16 pacientes) y uno con Everolimus patrocinado por Novartis, Alemania (430 pacientes).

### ROSCOVITINA

Bukanov NO et al demostraron que la roscovitina (CYC202), inhibidor de la quinasa ciclín dependiente, frena la progresión de la enfermedad poliquística en ratones JCK y CPK. Así mismo se ha demostrado esta efectividad en quistes originados desde cualquier segmento de la nefrona, a diferencia de los antagonistas V2 que actúan sobre el túbulo colector.

Curiosamente se ha evidenciado que la roscovitina disminuye el AMPc y la aquaporina 2, potenciando así su acción en la poliquistosis renal.

Este fármaco está siendo actualmente utilizado en ensayos clínicos como anticancerígeno a dosis superiores a las estimadas para la poliquistosis.

### Moléculas pequeñas (Small molecules)

Se trata de unos nuevos fármacos, muy prometedores con capacidad de tratar algunas enfermedades hasta ahora sin tratamiento.

Hay que estudiar la utilidad real que tendrán estas moléculas pequeñas, candidatas a mejorar el pronóstico de la PQRAD.

### Triptolide

Leuenroth SJ et al han demostrado recientemente la utilidad del triptolide en el tratamiento de la PQRAD. Se trata de una hierba tradicional china utilizada durante siglos en procesos neoplásicos

y autoinmunes. También actúa inhibiendo muchas proteínas implicadas en los procesos inflamatorios y en el crecimiento celular. Los autores demuestran la eficacia del triptolide al aumentar la liberación de calcio a través de la PQ2, detener el crecimiento celular y reducir la progresión de la poliquistosis en un modelo animal.

De este trabajo hay que destacar dos hechos prometedores: el potencial uso del triptolide como tratamiento bien tolerado en la PQRAD y por otra parte la evidencia de que la liberación de calcio mediada por la PQ2 puede ser una diana terapéutica, especialmente para las moléculas pequeñas.

### IECAS/ARA II

Aunque en la PQRAD está presente una activación del SRAA (sistema renina angiotensina), hay evidencias de un efecto renoprotector de los IECA o ARAII en la PQRAD. Para tratar de valorar el posible efecto beneficioso de la inhibición del SRAA (sistema renina angiotensina) en la PQRAD se está llevando a cabo un ensayo clínico, a doble ciego, aleatorizado, financiado por el NIH, con 1200 pacientes con poliquistosis temprana (TFG > 60 ml/min) o avanzada (TFG entre 30 y 60 ml/min). El objetivo es ver si el control estricto tensional con doble bloqueo del SRAA ofrece ventajas en cuanto a la progresión de la enfermedad poliquística (medida como aumento del volumen renal por RNM) respecto a los IECA solos. Se trata del estudio HALT.

### Conclusiones

El mejor conocimiento de la PQRAD permite proponer nuevos fármacos que pueden mejorar el curso natural de la enfermedad. De todas maneras, además de la efectividad por probar de los mismos, quedan muchas preguntas por contestar: ¿Serán todos los fármacos útiles tanto en pacientes PKD1 como en pacientes PKD2?, ¿Se debería tratar solo a aquellos individuos que tengan signos de crecimiento renal rápido?, ¿Deberán ser tratamientos para toda la vida o quizás un tratamiento corto puede proteger durante largo tiempo del crecimiento y de la proliferación quística?, ¿A que edad o en que fase de la enfermedad debería iniciarse

el tratamiento?, ¿Cuál será la combinación de medicamentos adecuada para tratar las manifestaciones sistémica de la enfermedad?, ¿Es posible que los antagonistas V2 pierdan eficacia con el tiempo por la “down regulation” de los receptores V2?, ¿Es asumible la toxicidad de algunos fármacos en individuos jóvenes tratados indefinidamente?

Todas estas preguntas deben ser respondidas antes no empecemos a tratar a pacientes con PQRAD. Por lo tanto, la perspectiva de tratamiento para una enfermedad renal tan devastadora como la PQRAD es alentadora pero

hay que ser cautos y no iniciar tratamientos con fármacos cuya efectividad, indicación y seguridad no han sido probadas para esta enfermedad en concreto.

Finalmente, nuestra especialidad debería congratularse por hallarse ante un fantástico ejemplo de traslación de la investigación básica a ensayos clínicos y a una muy probable terapia efectiva para la PQRAD.

Roser Torra es miembro del Independent Data Monitoring Committee del Estudio TEMPO <sup>3</sup>/<sub>4</sub> y de REDINREN (ISCIII).

## LA CISTINOSIS JUVENIL Y DEL ADULTO

**Dr. Aude Servais, Hôpital Nécker de Paris, Francia**

La cistinosis es una enfermedad autosómica recesiva ligada a una mutación en el gen CTNS, el cual codifica para una proteína llamada cistinosisina. Esta proteína permite transportar la cistina fuera de un orgánulo intracelular llamado lisosoma. En ausencia de cistinosisina, se observa un acúmulo de cistina en los lisosomas y la formación de cristales en múltiples órganos. Existe una forma infantil marcada por el daño tubular proximal, la cual, en ausencia de tratamiento conduce a una insuficiencia renal terminal a los 12 años aproximadamente. Existe otra forma llamada juvenil en la cual la insuficiencia renal aparece entre los 12 y los 18 años y una forma adulta, a veces tan solo con manifestaciones oculares. Estas últimas formas son muy raras, constituyendo solamente un 5% del total de casos de cistinosis. No existe descripción de estas formas clínicas ni de su evolución. Recientemente hemos analizado unos casos de este tipo seguidos en el Hospital Nécker.

A diferencia de la forma infantil, el inicio de los síntomas es más tardío: entre los 4 y los 30 años. La edad al diagnóstico de los pacientes que hemos estudiado se situaba entre los 6 y los 50 años. La afectación ocular es constante, pero a veces muy poco sintomática, y pasa desapercibida tanto por el paciente como por su médico: solo mediante el despistaje oftalmológico sistemático se consigue realizar el diagnóstico. La visualización de cristales en la córnea es típica.

El daño tubular proximal es menos severo y frecuentemente ausente. Y en caso de existir no condiciona el pronóstico vital. Rara vez precisan tratamientos con aportes de calcio, potasio y fósforo. La presencia de esta afectación renal permite hacer el diagnóstico a una edad más temprana. Puede encontrarse un cierto grado de proteinuria que refleja una anomalía a nivel del glomérulo renal. La insuficiencia renal puede aparecer a cualquier edad pero frecuentemente en edades avanzadas y puede no alcanzar la