



Revisión

Tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante



Roser Torra

Enfermedades Renales Hereditarias, Fundación Puigvert, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2013
 Aceptado el 12 de septiembre de 2013
 On-line el 15 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Poliquistosis renal autosómica dominante
 Tratamiento
 Patogénesis
 Poliquistosis renal autosómica dominante

RESUMEN

La poliquistosis renal autosómica dominante es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Carece de un tratamiento específico. Su prevalencia es de 1/800 y provoca la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en un 8-10% de los pacientes en diálisis o trasplante renal. Está causada por mutaciones en los genes *PKD1* y *PKD2*, que condicionan una serie de alteraciones en la célula poliquística, las cuales se han convertido en dianas terapéuticas. Existen muchas moléculas que están siendo testadas para contrarrestar las alteraciones de estas dianas. Hay estudios en todas las fases de investigación, desde la fase I a la IV. Algunas de las moléculas objeto de estudio son el tolvaptán, los inhibidores de mTOR y los análogos de la somatostatina, entre muchos otros. De acuerdo con la experiencia acumulada, el objetivo primario de los ensayos es el enlentecimiento del aumento del volumen renal. Pero se hacen necesarios otros objetivos tales como función renal, hipertensión, etc.

Es de prever que en los próximos años podamos disponer de fármacos específicos, bien tolerados, eficaces y de un coste asumible para el tratamiento de esta enfermedad.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease

A B S T R A C T

Autosomal dominant polycystic kidney disease is the most frequent hereditary kidney disease. However it lacks a specific treatment. Its prevalence is 1/800 and causes the need for renal replacement therapy in 8-10% of patients on dialysis or kidney transplant. It is caused by mutations in the *PKD1* and *PKD2* genes, which cause a series of alterations in the polycystic cells, which have become therapeutic targets. There are many molecules that are being tested to counteract the alterations of these therapeutic targets. There are studies in all phases of research, from phase I to phase IV. Some of the molecules being tested are tolvaptan, mTOR inhibitors and, among many other, somatostatin analogues. These drugs are extensively reviewed in this article. Based on the accumulated experience the primary objective of the trials is the slowing of the increase in renal volume. Yet other renal end points such as renal function and hypertension are necessary.

It is expected that in the coming years we can have specific, well tolerated, effective and affordable drugs for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Autosomal dominant polycystic kidney disease
 Treatment
 Pathogenesis
 Autosomal dominant polycystic kidney disease

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia estimada es de un caso por cada 800-1.000 habitantes¹, no pudiendo considerarse, por lo tanto, en términos de prevalencia, como una enfermedad rara o minoritaria. Está causada por mutaciones en uno de estos 2 genes: *PKD1*, en el 85% de los casos, y *PKD2*, en el 15% restante², que codifican la poliquistina 1 y la

poliquistina 2, respectivamente. La alteración de estas proteínas da lugar a la formación y al crecimiento de quistes renales que pueden llegar a condicionar una enfermedad renal crónica (ERC) terminal. La PQRAD es la responsable del 7 al 10% de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS)³. Además, se asocia con hipertensión en el 75-90% de los casos, y con otras alteraciones sistémicas: quistes hepáticos, quistes pancreáticos, quistes en vías seminales, aneurismas cerebrales, anomalías valvulares y divertículos de colon⁴.

La progresión de la ERC en la PQRAD depende de factores genéticos y, en menor grado, de factores ambientales^{5,6}. Es bien conocido que la ERC es más precoz en los casos de mutación en el

Correo electrónico: rtorra@fundacio-puigvert.es

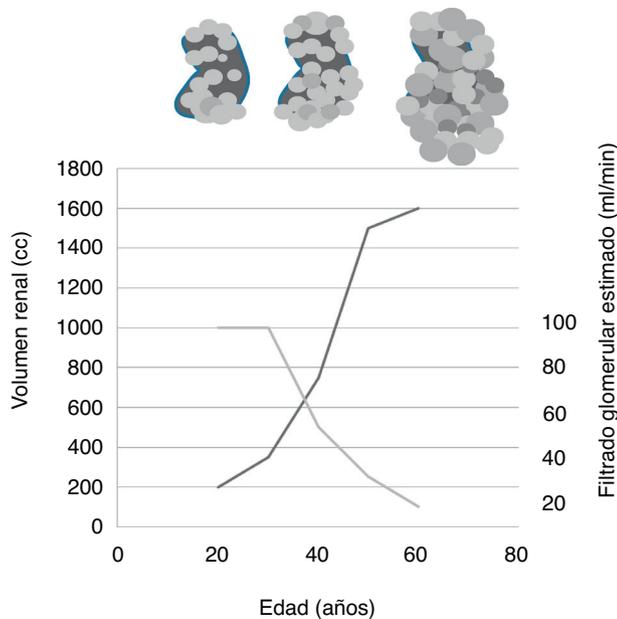


Figura 1. Gráfico representativo de la relación inversa entre el volumen renal y el filtrado glomerular estimado.

gen *PKD1*, iniciando los pacientes TRS con 53-56 años de media frente a los 74 años en casos con mutaciones en el gen *PKD2*^{2,7,8}. Patogénicamente la PQRAD se caracteriza por el progresivo desarrollo de quistes y el crecimiento de los riñones secundario a este hecho. El crecimiento de los quistes reemplaza progresivamente el parénquima normal y distorsiona la arquitectura renal. A pesar de la presencia de incontables quistes, la tasa de filtración glomerular se mantiene preservada generalmente hasta la cuarta o quinta década de la vida. La función renal generalmente sufre un relativamente rápido declive entre los 40 y los 70 años, de manera que el 50% de los pacientes están en TRS a los 70 años (fig. 1).

Alteraciones fenotípicas de la célula epitelial poliquística que constituyen dianas terapéuticas

Hace ya más de 20 años que se identificó el gen *PKD1*, y poco después el gen *PKD2*^{9,10}. Sin embargo, aún no se conoce bien la función de las poliquistinas, proteínas para las que codifican estos genes. Las poliquistinas 1 y 2 (PQ1, PQ2) se han localizado, entre otros lugares, en los cilios primarios¹¹. Se ha indicado que estos cilios actúan como quimiosensores o mecanosensores en el túbulo renal, y como respuesta al flujo, provocan una entrada de calcio a la célula mediada 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. La PQ1 se une a proteínas G, las cuales normalmente actúan sobre receptores unidos a proteínas que tienen como función inhibir el *cyclic adenosine monophosphate* (AMPc, «monofosfato cíclico de adenosina») ¹². Por lo tanto, un déficit de PQ1 o una PQ1 anómala condiciona un aumento del AMPc. El calcio bajo intracelular puede causar una respuesta proliferativa a los niveles elevados de AMPc, el cual se comporta como antiproliferativo en una célula epitelial normal. También se ha demostrado que el AMPc elevado tiene un papel importante en la secreción de fluido¹³. Este AMPc, seguramente a través de un defecto en la despolimerización de la actina F, facilita la migración de acuaporina 2 a la membrana apical, aumentando la permeabilidad osmótica de la membrana (fig. 2). También la activación del canal *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, «regulador de la conductabilidad

transmembrana de la fibrosis quística») favorece la expansión quística en esta enfermedad¹⁴.

Wang et al. han demostrado el papel deletéreo de la vasopresina en los riñones poliquísticos. Utilizando ratas *knock-out* para el gen de la vasopresina y cruzándolas con ratas poliquísticas han demostrado que estas últimas sin vasopresina no desarrollan prácticamente la enfermedad, mientras que si se les administra vasopresina exógena desarrollan poliquistosis¹⁵. Esta observación apoya el papel clave de la vasopresina en la quistogénesis.

La tuberina es la proteína codificada por el gen *TSC2*, causante de una de las 2 formas de esclerosis tuberosa. La PQ1 regula la *mammalian target of rapamycin* (mTOR, «diana de rapamicina en células de mamífero») a través de la MAP y Ser cinasas¹⁶. mTOR estimula el crecimiento y proliferación celular y, por otra parte, la inhibición de mTOR favorece la apoptosis. El complejo tuberina-hamartina (proteína codificada por el gen *TSC1*) mantiene inhibida mTOR. Existen evidencias que demuestran que la PQ1 interactúa con la tuberina, pero también con mTOR directamente (fig. 2). De esta manera, la disfunción de la PQ1 daría lugar a una activación de mTOR. Las células epiteliales renales muestran una elevada actividad de mTOR en el desarrollo posnatal, mientras que este está prácticamente inactivo en la edad adulta, estando solo activado en casos de «reparación» renal (por ejemplo, hipertrofia renal compensadora, obstrucción renal, etc.). La activación de mTOR en riñones poliquísticos hace pensar que se trata de un mecanismo continuo de reparación «inútil», favoreciendo el depósito de matriz extracelular, la proliferación y la fibrosis¹⁷.

En la célula poliquística hay muchas otras alteraciones: moléculas sobreexpresadas o infraexpresadas que se han convertido en dianas terapéuticas para esta enfermedad (fig. 2).

Evaluación de la progresión de la enfermedad

Para la mayoría de las enfermedades renales la tasa de deterioro del filtrado glomerular es el patrón oro para determinar la progresión de la misma. Pero debido a la enorme capacidad que tienen las nefronas intactas de compensar la pérdida de parénquima funcional, el mantenimiento de un filtrado glomerular normal no es sinónimo de un parénquima renal sano. Dalgaard hizo su tesis doctoral sobre PQRAD y publicó en 1957 su experiencia en 284 individuos con PQRAD y sus familias¹⁸. Ya en aquel momento destacó que los individuos jóvenes con PQRAD y función renal normal tenían a menudo grandes masas renales palpables, concluyendo que el aumento del tamaño de los riñones precede a la insuficiencia renal. Actualmente sabemos bien que el aumento del volumen renal precede en muchos años al deterioro del filtrado glomerular y es un paso previo e imprescindible para la aparición de insuficiencia renal¹⁹ (fig. 1).

Teniendo en cuenta la gran distorsión del parénquima renal en el momento de la aparición de la insuficiencia renal, es lógico pensar que la función renal no será un objetivo terapéutico adecuado, pues la reversibilidad del daño renal en ese momento parece imposible. El estudio *Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease* ha demostrado que el aumento del volumen renal es relativamente constante en el tiempo y que se correlaciona bien con el pronóstico renal. Así pues, volúmenes renales globales superiores a 750 cc tienen un mal pronóstico y se espera evolucionen relativamente rápido a insuficiencia renal crónica terminal²⁰. En dicho estudio demostraron que el volumen renal aumenta una media (DE) de 5,3 (3,9) % por año.

En base a estas evidencias, se ha estimado que el volumen renal debería ser el mejor objetivo para un ensayo clínico en la PQRAD²¹. A pesar de la lógica de esta asunción, las agencias reguladoras del medicamento se muestran algo reacias a aceptar el volumen renal como objetivo de tratamiento y desean otros más clásicos, como una reducción en un 50% de la función renal o una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797840>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797840>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)