

APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA HEPÁTICA (PLD) EN MODELOS ANIMALES PARA LA ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL (PKD)

Cordido A.¹; Lamas González O.¹; M. Bañales J.²; Barcia de La Iglesia A. M.¹; Watnick T.³; G. Germino G.⁴; Díaz C.¹; García González M. A.¹

Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS), Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS)¹; Biodonostia Health Research Institute - Donostia University Hospital²; University Of Maryland School Of Medicine³; Department Of Medicine, Johns Hopkins University School Of Medicine⁴

Introducción: La Enfermedad Poliquística Hepática (PLD) es un conjunto de desórdenes genéticos que se pueden manifestar en su forma recesiva o dominante, y que se puede manifestar en solitario o como principal manifestación extrarrenal asociada a la Poliquistosis Renal Autómica Dominante (PQRDA o ADPKD). La PLD se caracteriza por la dilatación del ducto biliar y/o desarrollo de quistes derivados de células epiteliales del ducto biliar y/o colangiocitos, los cuales progresivamente se hacen más severos resultando en una alta morbilidad y mortalidad debido a la ausencia de tratamientos efectivos.

Materiales y métodos: Utilizamos un modelo animal para la PKD como medio para testar diferentes aproximaciones terapéuticas. Dicho modelo es el ratón knockout condicionado Pkd1 cond/cond Cre que se considera el modelo animal de referencia para el estudio de la PKD, lo cual en parte es debido a que mimetiza las manifestaciones renales y extrarrenales presentes en humanos, como la PLD.

En base a estudios derivados de proteómica diferencia en riñón poliquístico (ASN/SEN 2015) profundizamos en el efecto fisiopatológico, histológico y funcional de varias aproximaciones terapéuticas, inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MTT) e inhibidores de la vasopresina (Tolvaptan).

Resultados: Observamos que el MTT, un inhibidor específico de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) tiene un efecto beneficioso a nivel hepático a diferentes dosis (1-10 mg/kg), lo cual se manifiesta en una regresión completa de la cystogénesis y la restauración de la función hepática- Recientemente se ha aprobado en distintos países el uso de la primera terapia para la PKD, el Tolvaptan, un inhibidos de la vasopresina.

Tras el uso combinado de ambas terapias, MTT+Tolvaptan, observamos una mejora aditiva a nivel fisiológico como funcional revirtiéndose el fenotipo quístico de manera todavía más significativa que ambas drogas por separado. Dicha terapia combinada se convierte en una esperanza para el tratamiento definitivo de la PLD y PKD.

Conclusiones: Nuestro trabajo demuestra que la terapia combinada de Tolvaptan y MMT tiene el efecto más potente demostrado hasta el momento inhibiendo la cystogénesis y restaurando por completo la función hepática (y renal). Esta terapia combinada da luz a una nueva opción terapéutica y poniendo de manifiesto el rol clave de las metaloproteinasas y vasopresina en el desarrollo cystogénico.

Palabras clave: PLD, PKD, Tolvaptan, MTT, cystogénesis