

Título: CILASTATINA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL FRACASO RENAL AGUDO PARENQUIMATOSO DE ORIGEN ENDOTÓXICO: SEPSIS Y RABDOMIÓLISIS.

Nombre: GONZÁLEZ NICOLÁS GONZÁLEZ, MARÍA ÁNGELES

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Departamento: Comisión Académica del Programa

Fecha de lectura: 27/04/2022

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Bioquímica, Biología Molecular y Biomedicina por la Universidad Complutense de Madrid

Dirección:

> **Director:** ALBERTO LÁZARO FERNÁNDEZ

Tribunal:

> **presidente:** ÓSCAR PALOMARES GRACIA

> **secretario:** MARIA DE LOS ANGELES GOICOECHEA DIEZHANDINO

> **vocal:** PABLO MARTÍN VASALLO

> **vocal:** RICARDO JOSÉ BOSCH MARTÍNEZ

> **vocal:** SONIA CAMAÑO PAEZ

Descriptor:

> BIOQUIMICA MOLECULAR

> ENDOTOXINAS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> <https://eprints.ucm.es/id/eprint/75374/>

Localización: E-PRINTS COMPLUTENSE

Resumen: El fracaso renal agudo (FRA) parenquimatoso se define como un síndrome clínico secundario a múltiples causas caracterizado por un deterioro brusco de las funciones renales, alterando la homeostasis y la composición del medio interno. La sepsis y la rabdomiólisis son dos síndromes incluidos dentro del FRA parenquimatoso endotóxico debido a que el daño es producido por el lipopolisacárido y la mioglobina, que se comportan como endotoxinas. Ambos producen daño por vasoconstricción renal, inflamación, estrés oxidativo (EO), muerte celular y obstrucción tubular. Actualmente no existe ningún fármaco específico para la prevención o el tratamiento del FRA, por lo que la búsqueda de novedosas estrategias protectoras es una tarea prioritaria. Cilastatina, un inhibidor competitivo de la enzima renal dehidropeptidasa-I (DHP-I) localizada en las balsas de colesterol (BDC) de las células epiteliales del túbulo proximal, ha demostrado tener un efecto protector en estudios previos de nuestro grupo. En modelos de FRA inducido por diferentes nefrotóxicos, el efecto protector de cilastatina era debido en parte a la interferencia con las BDC que cancelaba pasos clave de la señalización auto y paracrina de la ruta extrínseca de la apoptosis. Esto llevó al desarrollo de nuestra hipótesis en la cual

FRA endotóxicos pueden también beneficiarse del mismo tipo de protección con cilastatina. El objetivo es la demostración de que la inhibición de la DHP-I con el fármaco cilastatina, es una alternativa terapéutica segura y eficaz para reducir el daño renal provocado por un FRA endotóxico, como el inducido por sepsis y rabiomólisis. Para ello se llevaron a cabo dos modelos experimentales en rata, uno de FRA inducido por sepsis mediante ligadura y punción cecal, y otro inducido por rabiomólisis mediante la administración de glicerol. Para valorar el efecto de cilastatina como nefroprotector, analizamos la morfología tisular, la capacidad antiapoptótica y antioxidante, así como mecanismos de daño inflamatorios y profibróticos. También determinamos la interferencia sobre las BDC y su efecto sobre los receptores localizados en ellas.

Cilastatina fue capaz de recuperar la función renal y la morfología tisular tras el daño producido en ambos modelos. También fue capaz de reducir los mediadores apoptóticos y de EO, así como la respuesta inflamatoria interfiriendo en la activación del inflamasoma. Evitó la síntesis de mediadores profibróticos que aparecen de manera precoz amplificando la señal de daño hacia el desarrollo de fracaso renal crónico (FRC). El análisis específico de vías de señalización apoptóticas, inflamatorias e inductoras de daño que parten de las BDC mostró que cilastatina era capaz de bloquear pasos claves en las mismas, específicamente a nivel del receptor Fas, los TLR y megalina, disminuyendo respectivamente la activación de la vía extrínseca de la apoptosis, la activación de las vías inflamatorias, la entrada de mioglobina al interior celular, que en conjunto protegen a las células tubulares proximales.

El tratamiento con cilastatina es capaz de prevenir y proteger del FRA inducido por sepsis y rabiomólisis, por interferencia con las vías apoptóticas, oxidativas e inflamatorias de daño. Además, evita el desarrollo de fibrosis impidiendo la transición hacia el FRC en etapas muy precoces del FRA. El mecanismo de protección ejercido por cilastatina ocurre en parte tras su unión con la DHP-I a nivel de las BDC, proceso que altera la membrana a nivel de estas estructuras interfiriendo en la acción de los receptores localizados en ellas quedando por tanto bloqueados. Nuestros resultados muestran que cilastatina es un fármaco seguro que puede representar una importante alternativa terapéutica, eficaz y prometedora en el tratamiento del FRA de origen endotóxico como los inducidos por sepsis y rabiomólisis, dos de las complicaciones más graves del FRA parenquimatoso.