18º CONGRESO SCT SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT BARCELONA
UNIVERSITAT POMPEU FABRA
26-28 MARZO 2025

Clínic Barcelona

IDIBAPS Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

RICORS2040

ESTUDIO DEL EFECTO DE CILASTATINA EN LA PROTECCIÓN DEL DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSION EN UN MODELO DE TRASPLANTE RENAL EN RATA

Alícia Molina Andújar

Hospital Clínic de Barcelona

Alícia Molina-Andújar[1,2], Jordi Rovira[2], Marta Lazo[2], María Ángeles González-Nicolas [3], Maria José Ramírez [2] , Elisenda Bañon [2]Alberto Lázaro[3], Fritz Diekmann[1,2]

[1] Servicio de Nefrología y trasplante renal. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

[2]Laboratori Experimental de Nefrologia i Trasplantament (LENIT).

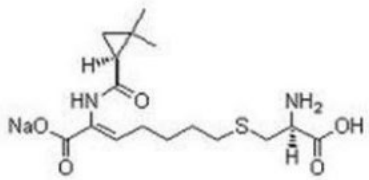
[3]Laboratorio de fisiopatología renal. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

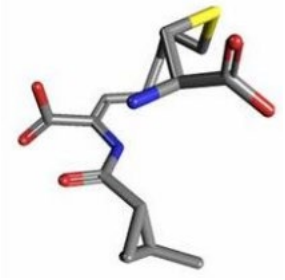
SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT

FUNDACIÓ CATALANA DE TRASPLANTAMENT

INTRODUCCIÓN

Cilastatina, un inhibidor de la deshidropeptidasa I de la membrana apical del epitelio tubular, protege frente al daño nefrotóxico mediante la estabilización de las balsas de colesterol y la reducción de las vías apoptóticas.

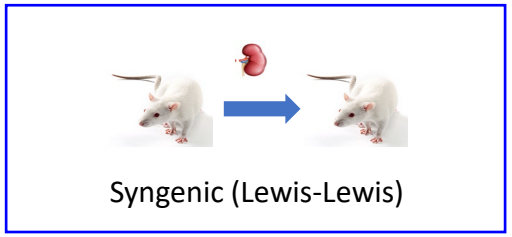




Nos propusimos evaluar la capacidad nefroprotectora de cilastatina frente al daño por isquemia fría y reperfusión en un modelo de trasplante renal en rata.

MÉTODOS

- Modelo de trasplante renal Lewis-Lewis (ratas genéticamente idénticas) con el fin de evaluar lesiones por I/R sin la interferencia del rechazo.



- Tiempo de isquemia fría previsto: **29 horas**
- Tiempo de isquemia templada previsto (tiempo quirúrgico): 20 minutos.
- Dos grupos de ratas, tratadas con Cilastatina (14) y sin tratamiento (9)

- Dosis de cilastatina a administrar:

- Rata donante: 150mg **24h** antes de la extracción y 150mg **30min antes** de la extracción.
- Rata receptora: 150mg **en el momento del trasplante** y posteriormente 150mg/**24h** hasta el final del estudio

-Modo de administración de la Cilastatina: inyección intravenosa durante intervención y intraperitoneal cuando no haya intervención quirúrgica.

-Se obtuviron muestras de sangre para medir BUN y creatinina, Na^+, K^+ y Cl^-.

-Tras 47 horas postrasplante se sacrificaron las ratas y se procesaron los injertos renales para su análisis histológico. También se obtubieron muestras séricas para análisis de la expresión génica.

MÉTODOS

Análisis histológico:

a) Análisis morfológico mediante tinción de hematoxilina-eosina (H/E)

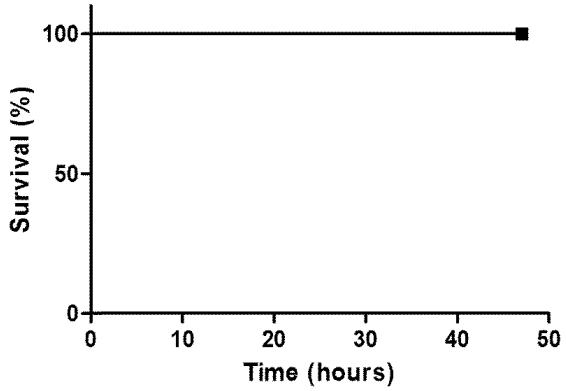
b) Inmunohistoquímica (IHQ) para KIM-1 (marcador de daño renal), caspasa 3 (marcador de apoptosis) y CD68 (marcador de macrófagos).

Análisis de expresión génica con PCR en tiempo real para Bcl2 y caspasa 3, KIM1, NGAL, PAI1 ,MCP1 y CD68.

RESULTADOS

SUPERVIVENCIA

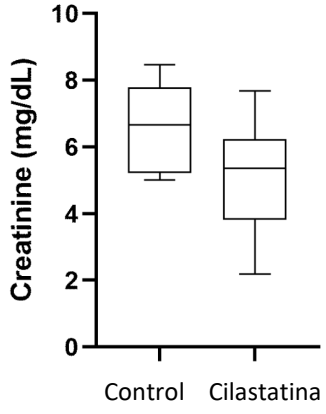
Todas las ratas sobrevivieron hasta el final del estudio.



**2 receptoras murieron en la cirugía/pericirugía antes de despertar, por lo que no se han considerado para el estudio.*

BIOQUÍMICA

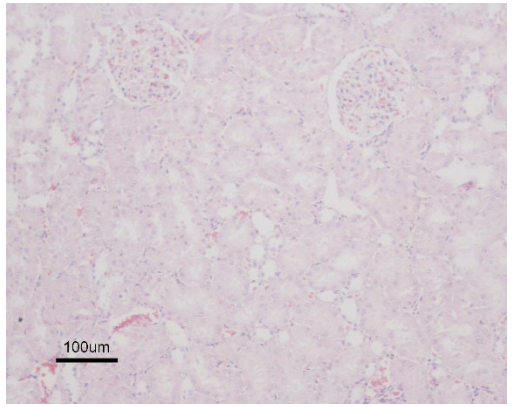
El tratamiento con Cilastatina redujo significativamente la creatinina (6,61±0,48 vs 5,21±0,40, P=0,0436).



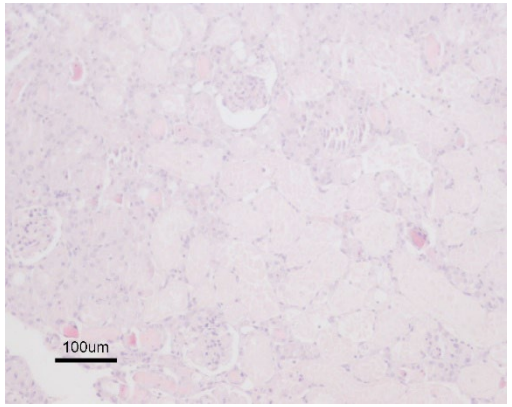
RESULTADOS

ANÁLISIS HISTOLÓGICO SEMICUANTITATICO DE DAÑO RENAL (Hematoxilina/Eosina)

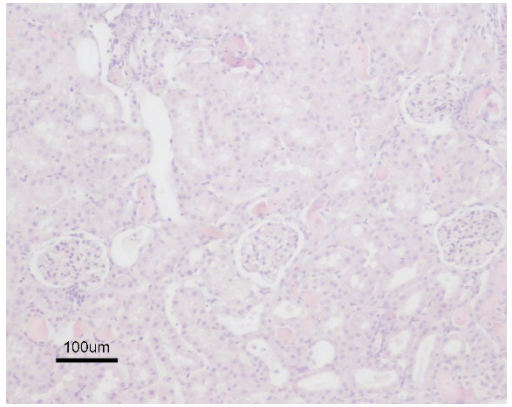
Riñon sano

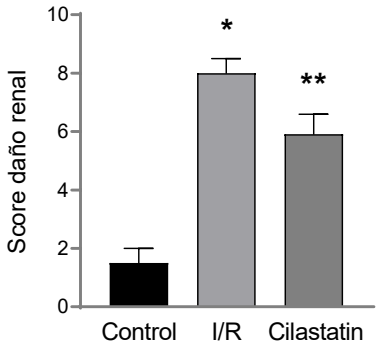


Control I/R



CIL





*p < 0,02 vs. control
**p < 0,0072 vs. Control group

Semiquantitative index: 0, no changes; 1, focal changes that involve 25% of the sample; 2, changes affecting >25 to 50%; 3, changes involving >50 to 75%; 4, lesions affecting >75%.

El score de daño se calcula con la suma de los puntos para el compartimento glomerular, tubulointersticial (atrofia o dilatación tubular), fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio intersticial. El score es valorado por dos patólogos ciegos.

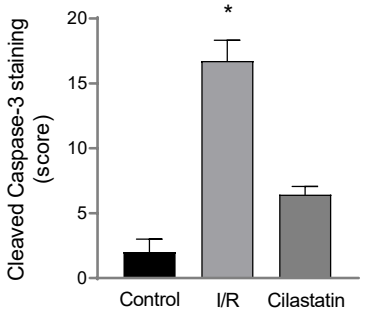
Lazaro A, Gallego-Delgado J, Justo P et al. Long-term blood pressure control prevents oxidative renal injury. Antioxid Redox Signal 2005; 7: 1285–1293.

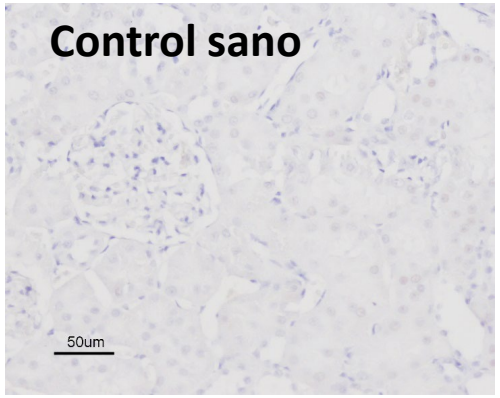
RESULTADOS

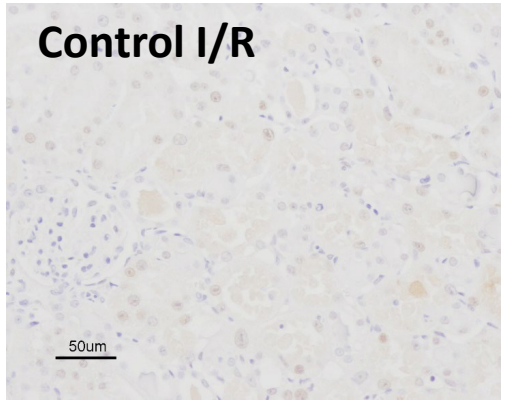
ANÁLISIS HISTOLÓGICO CON INMUNOHISTOQUÍMICA

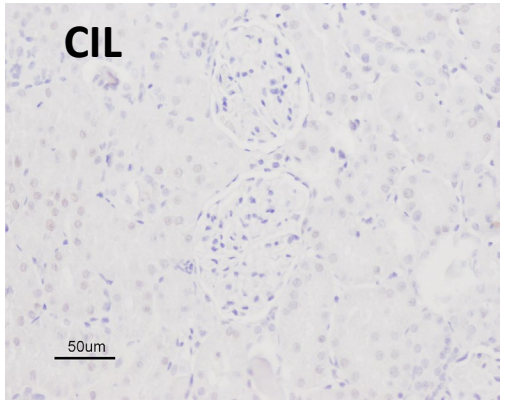
La IHQ mostró una reducción significativa de caspasa 3 y CD68 en las ratas tratadas con Cilastatina, así como una tendencia con el marcaje de KIM1.

CASPASA-3 ACTIVA

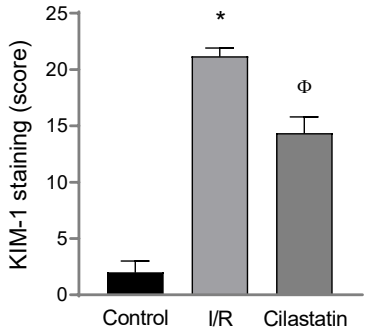


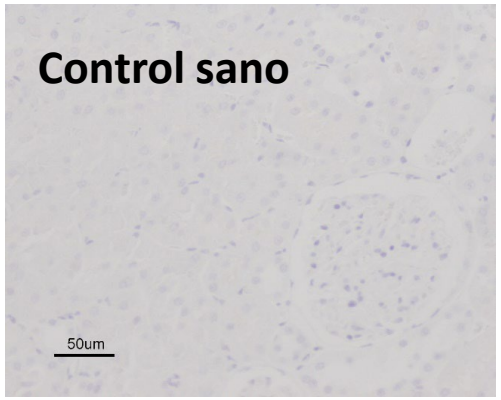


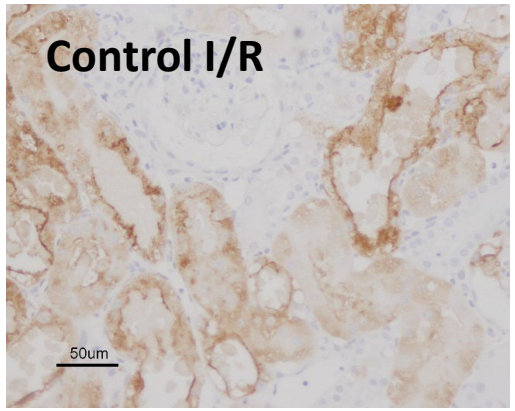


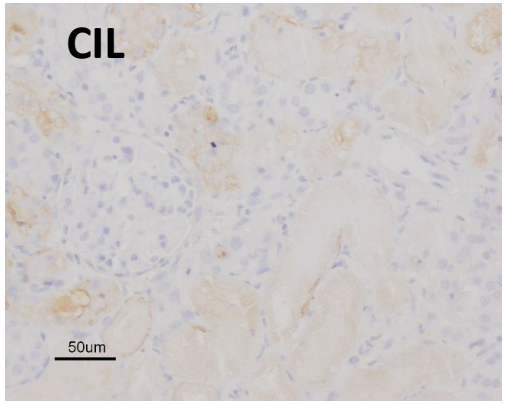


KIM-1







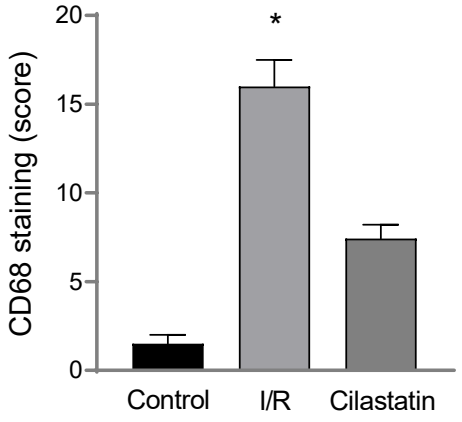


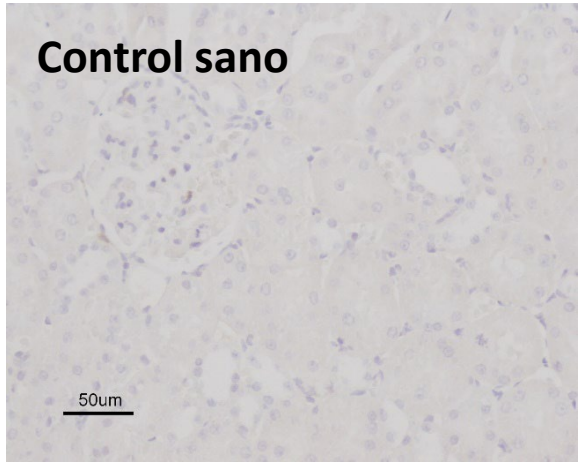
RESULTADOS

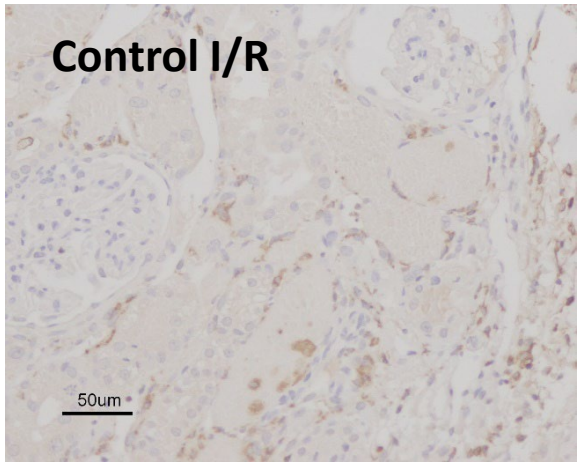
ANÁLISIS HISTOLÓGICO CON INMUNOHISTOQUÍMICA

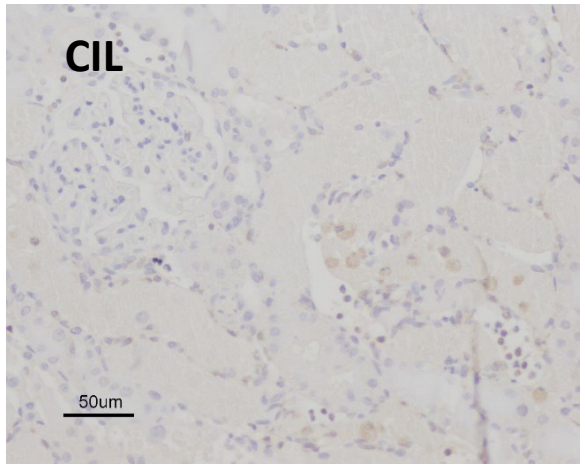
La IHQ mostró una reducción significativa de caspasa 3 y CD68 en las ratas tratadas con Cilastatina, así como una tendencia con el marcaje de KIM1.

CD68





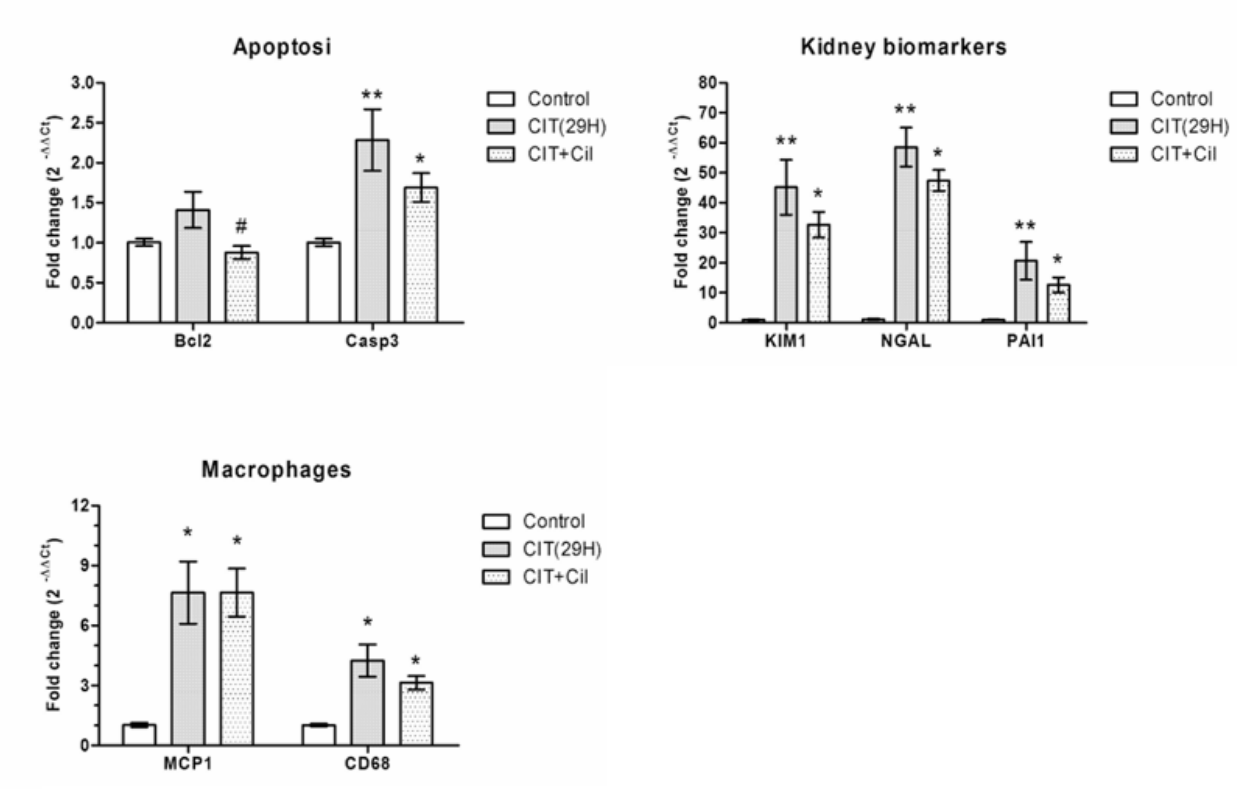




RESULTADOS

ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA

El análisis de la expresión génica demostró una tendencia a la reducción de las moléculas Bcl2, caspasa 3, KIM1, NGAL, PAI1 y CD68 en el grupo tratado con Cilastatina



* <0.05 compared with control group; ** p <0.01 with control group; # significant difference Cilastatine vs no-cilastatine

CONCLUSIONES

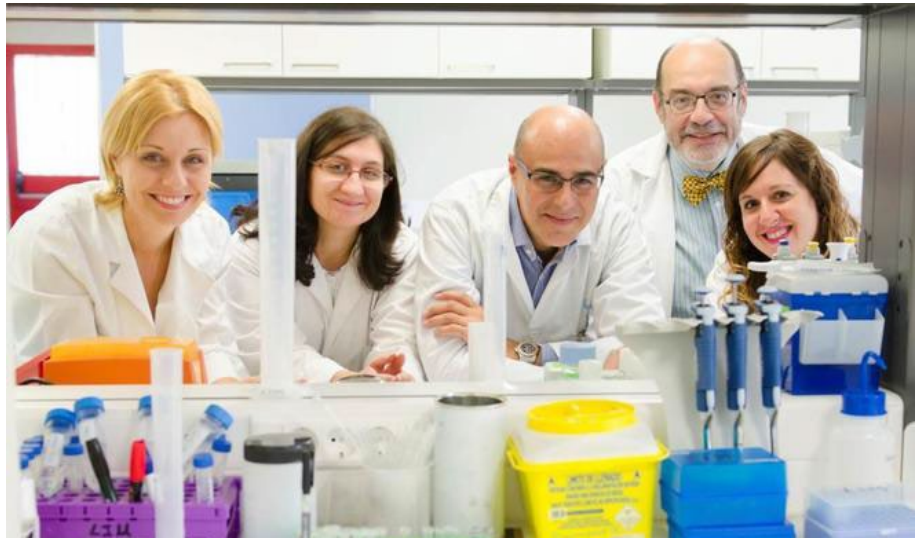
Existe una tendencia en la reducción del daño inducido por la isquemia fría prolongada y la reperfusión en nuestro modelo de trasplante renal en rata, aunque son necesarios más estudios para confirmar este hallazgo.

Será interesante valorar su efecto en modelo menos agresivo (ej.18 isquemia)

Clínic Barcelona

IDIBAPS
Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

RICORS2040



Moltes gràcies per la vostra atenció