



Efecto nefrotóxico causado por cisplatino mediante su acumulación a través de proteínas transportadoras

Migdalia Ricaurte Sarabia ¹ .
Jacobó Villalobos ² .

¹Estudiante del Doctorado en Farmacología, Facultad de Farmacia, UCV.
Licenciada en Biología, mención Biología Celular, Facultad de Ciencias,
UCV. Profesor Instructor de la Cátedra de Bioquímica, Escuela de Medicina
José María Vargas, Facultad de Medicina, migda.ricaurte@gmail.com

²Doctor en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, UCV. Magister
Scienciarum en Bioética, Facultad de Medicina, UCV. Médico Cirujano,
Escuela de Medicina Luis Razetti, UCV, Especialista en Medicina Interna,
Hospital Jesús Yerena, y en Nefrología, Hospi villazu@gmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 03 de Enero del 2019 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

El cisplatino es bien conocido como un fármaco oncológico utilizado en la mayoría de los tratamientos de quimioterapia para tumores sólidos o hematológicos, ya que tiene una alta efectividad en diversos tipos de cáncer. Sin embargo, este fármaco posee importantes efectos adversos entre los cuales resalta la nefrotoxicidad, pues afecta a las células epiteliales del

segmento S3 del túbulo proximal, observándose el deterioro de la función renal en el 40% de los pacientes tratados. Esto es debido a su acumulación a través de la entrada rápida a la célula por el transportador OCT-2 y su salida lenta a través del transportador MATE-1. Es por ello que, en esta revisión se exponen algunos estudios que resaltan la nefrotoxicidad causada por el cisplatino a través de proteínas transportadoras y las diversas estrategias implementadas que tienen como blanco estas proteínas transportadoras con el fin de disminuir la nefrotoxicidad causada por este antineoplásico.

PALABRAS CLAVE: Cisplatino, cáncer, nefrotoxicidad, OCT-2, MATE-1, acumulación.

NEPHROTOXIC EFFECT CAUSED BY CISPLATIN THROUGH ITS ACCUMULATION BY CARRIER PROTEINS

SUMMARY

Cisplatin is well known as an oncological drug used in most chemotherapy treatments for solid or hematological tumors, as it has high effectiveness in several types of cancer. However, this drug has important adverse effects, among which nephrotoxicity stands out, since it affects the epithelial cells of the S3 segment of the proximal tubule, with renal function deterioration being observed in 40% of treated patients. This is due to its accumulation through rapid entry into the cell by the OCT-2 transporter and its slow exit through the MATE-1 transporter. That is why, in this review some studies are highlighted that highlight the nephrotoxicity caused by cisplatin through carrier proteins and the different strategies implemented that target these transporter proteins in order to reduce the nephrotoxicity caused by this antineoplastic.

KEY WORDS: Cisplatin, cancer, nephrotoxicity, OCT-2, MATE-1, accumulation.

EFFECTO NEFROTÓXICO CAUSADO POR CISPLATINO MEDIANTE SU ACUMULACIÓN A TRAVÉS DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

INTRODUCCIÓN

El cisplatino (cis-diaminadichloroplatino II-CDDP) es un fármaco oncológico incluido en la mayoría de los tratamientos de quimioterapia para tumores sólidos o hematológicos, pues es altamente efectiva en cáncer de ovario, testículos, vejiga, cervical, cabeza y cuello, además de pequeños tumores en pulmón^{1,2}. Fue descubierto accidentalmente por el biofísico Barnett Rosenberg y sus colaboradores, cuando estudiaban los efectos de los campos eléctricos sobre el crecimiento de *Escherichia coli* y observaron que los electrodos de platino producían mediante reacciones redox algunos complejos de platino que provocaban la inhibición completa del crecimiento de la cepas bacterianas¹. Si bien el cisplatino es un fármaco que ha logrado aumentar la supervivencia por 5 años más en aproximadamente un 5% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y ha sido eficaz como tratamiento de primera línea en combinación con algunos fármacos antineoplásicos tales como paclitaxel (cáncer de mama, ovario y adenocarcinoma gástrico), doxorubicina (carcinoma de glándulas salivares), ifosfamida y vinblastina (cáncer testicular)², también posee importantes efectos adversos entre los cuales se pueden mencionar: neurotoxicidad,

ototoxicidad, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, por lo que la dosis aplicada a los pacientes debe ser limitada. Se administra vía intravenosa debido a su limitada solubilidad acuosa. Su mecanismo de acción se centra básicamente en la unión de este fármaco al ADN genómico en el núcleo de las células, donde los sitios más accesibles y nucleofílicos son los átomos de nitrógeno en la posición 7 (N7) de las bases de guanina y adenina que se encuentran en el surco mayor de la doble hélice, inhibiendo así los mecanismos de replicación y transcripción del ADN de células tumorales y no tumorales, entre ellas las células del túbulo proximal del riñón³.

Los efectos adversos del cisplatino a nivel renal afectan específicamente a las células epiteliales del segmento S3 del túbulo proximal y subsecuentemente al aparato yuxtaglomerular y túbulo distal; este efecto ocurre en el 40% de los pacientes a pesar de las medidas profilácticas utilizadas. Además, se ha reportado que el deterioro de la función renal se ha visto en el 25 al 30% de los pacientes tratados con una única dosis de cisplatino, seguidamente se puede observar la disminución del 20 al 40% de la filtración glomerular luego de 10 días de la administración intravenosa del tratamiento junto con incremento de los niveles de creatinina, reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG), hipomagnesia e hipocalcemia. Todo esto se atribuye mayormente a diversas causas como: altas concentraciones de cisplatino en los riñones y el impacto adverso sobre el sistema de transporte renal, pues este fármaco es mayormente excretado por la vía renal, ya que las células epiteliales proximales son las encargadas de mediar la excreción de xenobióticos y metabolitos y reabsorber proteínas de bajo peso molecular que son filtradas por el glomérulo. Para tal fin, las células epiteliales del túbulo proximal expresan diferentes proteínas de transporte que median el flujo de entrada y salida de las moléculas³.

Para que la nefrotoxicidad del cisplatino se produzca, este debe ser metabolizado a su correspondiente metabolito nefrotóxico en el túbulo proximal, por lo que es conjugado con glutatión y luego es metabolizado a través de la enzima γ -glutamyl transpeptidasa y una vía dependiente de β -liasa y cisteína-S-conjugada dando como producto un reactivo aniónico tipo tiol, que es una nefrotoxina potente⁴.

Durante muchos años se han estado estudiando los mecanismos bioquímicos y moleculares para entender un poco más a fondo la nefrotoxicidad causada por el cisplatino. Se ha reportado que un conjunto de factores se encuentran interconectados y están involucrados en el daño tubular del riñón causado por cisplatino, entre ellos: la acumulación de cisplatino a través de los transportadores de membrana, la conversión a nefrotoxinas, el daño en el ADN genómico, la disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, activación de transductores de señales y mensajeros intracelulares y activación de vías apoptóticas¹. Cada uno de estos factores ha sido estudiado por separado y aún siguen en estudio a fines de disminuir el daño renal. Es por ello, que este trabajo tiene como objetivo exponer algunos estudios realizados acerca de la acumulación de cisplatino mediante los transportadores de membrana, su contribución a la nefrotoxicidad, así como posibles estrategias para la reducción de este efecto tóxico, esto con el fin de proporcionar una perspectiva actualizada de lo que hasta hoy en día se ha reportado respecto a este tema en particular.

TRANSPORTE DE CISPLATINO EN EL RIÑÓN A TRAVÉS DE LOS TRANSPORTADORES

El cisplatino como se describió anteriormente posee una alta actividad nefrotóxica, que frecuentemente se manifiesta con desórdenes de agua y electrolitos e injuria renal aguda en forma de necrosis tubular. Si el tratamiento con cisplatino es prolongado puede producirse injuria intersticial secundaria, que lleva finalmente a enfermedad renal crónica.

A nivel renal, el cisplatino primeramente penetra en las células del segmento S3 del túbulo proximal, sitio más afectado por este fármaco. El túbulo proximal al perder el epitelio, que es el encargado de favorecer el flujo de sustancias en las células, genera un aumento en la concentración de la orina y a su vez se incrementa el potencial tóxico en el fluido tubular y la difusión pasiva de toxinas a la célula tubular, por lo que el cisplatino puede ser transportado fácilmente a la célula tubular ya sea por difusión pasiva o por difusión facilitada por transportadores⁴.

La entrada del cisplatino a estas células es mediada principalmente por el transportador de cationes orgánicos 2 (del inglés organic cation transporter 2 -OCT2) codificado por el gen SLC22A2, perteneciente a la familia de transportadores de solutos (SLC) también llamados transportadores de cationes orgánicos (OCT), que tienen un rol importante en la captación de fármacos catiónicos en los tejidos. Se han descrito hasta la fecha tres isoformas OCT: OCT1/SLC22A1, en humanos expresado en la membrana sinusoidal del hígado pero no en riñón; OCT-2, aislado por primera vez de riñón de rata y luego localizado en la membrana basolateral del epitelio del túbulo proximal en humanos y OCT-3/SLC22A3, predominantemente expresado en placenta pero además en el intestino y riñón. Además se puede encontrar dentro de la familia de los SLC, al transportador de cobre 1 (CTR1) que es codificado por el gen SLC31A1, cuya estructura es tipo canal y está localizado también en hígado y riñón, específicamente en la membrana basolateral del epitelio del túbulo proximal⁵. Este transportador tiene importancia relevante sobre los efectos anticancerígenos de agentes con platino y en el transporte de cisplatino hacia las células tubulares. Por otro lado, OCT es un transportador activo cuya fuerza motriz es un potencial de membrana negativo interno y la captación celular mediada por este tipo de transportador es concentradora, es decir tiende a acumularse mayor cantidad de sustrato en la célula, mientras que el transporte mediado por CRT1 es equilibrado⁵. Por estas características funcionales se pudiera decir que la actividad de OCT es más fuerte que la de CRT1.

La salida de cisplatino de la célula tubular está regulada a través de los transportadores de expulsión multidrogas y toxinas 1 (MATE-1) codificado por el gen SLC47A1, también perteneciente a la familia de transportadores SLC; fue identificado por primera vez en el año 2005 por Otsuka y colaboradores y localizado en riñón, hígado, músculo y varios tejidos. Más tarde, su homólogo riñón específico MATE-2/SLC47A2 fue clonado. Ambos se localizan en los bordes en cepillo de la membrana apical de las células del túbulo proximal de los riñones y median la salida de fármacos catiónicos a través de un gradiente opuesto de protones que actúan como fuerza motriz, generando un transporte antiporte⁵. En la Tabla 1 se muestran algunas características de los transportadores OCT y MATE.

Tabla 1. Características de los OCT y los transportadores antiportes de cationes orgánicos/ H⁺.

	Distribución tisular	Localización en la membrana	Fuerza conductora	Agentes de platino preferidos	Otros sustratos
OCT1/SLAC22A1	Hígado	Membrana basolateral	Potencial de membrana	Cisplatino (débil)	Cimetidina, TEA, metformina, MPP, etc.
OCT2/SLAC22A2	Riñón.	Membrana basolateral	Potencial de membrana	Cisplatino, oxaliplatino.	
OCT3/SLAC22A3	Ubicua.	Membrana basolateral	Potencial de membrana	Oxaliplatino (débil).	
MATE-1/ SLC47A1	Riñón, hígado, etc.	Membrana de borde en cepillo	Gradiente opuesto de H ⁺	Cisplatino (débil), oxaliplatino.	
MATE-2/ SLC47A2	Riñón.	Membrana de borde en cepillo	Gradiente opuesto de H ⁺	Oxaliplatino	
Ctr1/SLC31A1	Ubicua.	Membrana basolateral	Tipo canal	Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, etc.	Cobre

OCT, Transportador de cationes orgánicos; MATE, Expulsor multidrogas y toxinas; TEA, tetraetilamonio, MPP, 1-metil-4-fenilpiridina.

Tomada y modificada de Yonesawa y col. 2011.

Otro transportador que está involucrado en la salida de cisplatino de la célula es la proteína de resistencia multidrogas 2 (MRP2), que también está localizado en la membrana apical del riñón. Es una proteína perteneciente a la superfamilia de transportadores de eflujo de unión a ATP (superfamilia ABC). Se han identificado aproximadamente 50 miembros de esta familia en humanos, que se dividen en 7 subfamilias (de la A hasta la G), de las cuales tres de ellas tienen gran relevancia en la defensa contra los xenobióticos: la glicoproteína P MDR1 (subfamilia ABCB1), el MRP2 (subfamilia ABCC2), ya descrito previamente y la proteína relacionada al cáncer de mama (BCRP; ABCG2). El MRP2 se expresa tanto en tejidos malignos como no malignos y posee un rol importante en el transporte de diversos fármacos, agentes anticancerígenos, entre los cuales destaca el cisplatino y toxinas, incluyendo conjugados de glucoronato, sulfato y glutatión (GSH). Esta proteína puede realizar cotransporte o transporte simple pero siempre es dependiente de la hidrólisis de ATP6 . Es así como la actividad de la entrada y salida mediada por los transportadores descritos determina la cantidad acumulada de cisplatino en el riñón, la cual se correlaciona positivamente con la nefrotoxicidad causada por el fármaco⁷.

NEFROTOXICIDAD DEL CISPLATINO CAUSADA POR LA ACUMULACIÓN DEL FÁRMACO.

Estudios farmacocinéticos han demostrado que la acumulación de cisplatino es más elevada en el riñón que en otros tejidos o en el plasma 5,8 . Gran parte de esta nefrotoxicidad viene dada como se describió en el apartado anterior por la actividad de los transportadores OCT, MATE1 y 2 y MRP2. Se ha reportado ampliamente que los transportadores OCT-2 y MATE-1

son los responsables de generar la acumulación de cisplatino en las células epiteliales del túbulo proximal del riñón, lo que produce el efecto nefrotóxico e induce la muerte celular vía apoptosis 9,10 . Un estudio determinó que la citotoxicidad del cisplatino medida a través de la liberación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) al medio en respuesta al tratamiento en células embrionarias de riñón (HEK293) a las cuales se les transfeció el gen del OCT-2 humano (hOCT2), se incrementó de forma dosis dependiente al igual que la acumulación de platino en las mismas, al ser comparadas con células transfectadas con los transportadores OCT-1 y OCT-3. Por otro lado, el transporte de agentes con platino como cisplatino en la membrana apical fue mediado en forma mayoritaria por el transportador hMATE-1, que fue también transfectado en células HEK293, sin embargo el efecto citotóxico del cisplatino a través de la expresión de este transportador no se modificó. Esto indicó que el cisplatino efectivamente es transportado desde la membrana basolateral de la célula tubular por el transportador OCT-2 y expulsado hacia la membrana apical por MATE-1, produciéndose acumulación en la célula tubular¹¹ . Esquemáticamente, en la figura 1 se puede observar como el cisplatino es débilmente expulsado de la célula tubular en comparación con otros agentes platinos como el oxaliplatino.

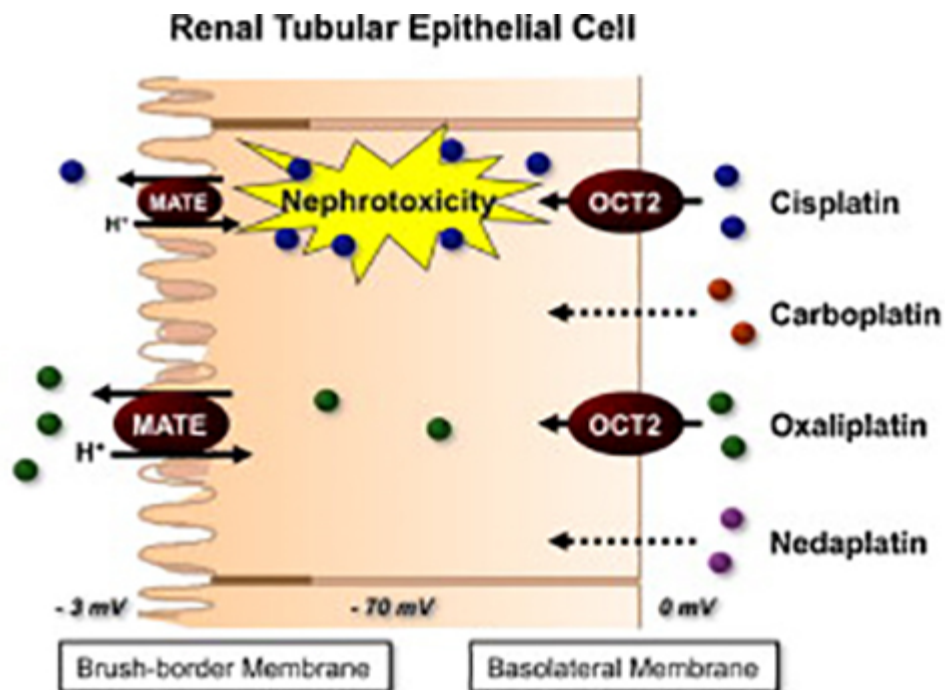


Figura 1. Transporte renal de cisplatino en la célula epitelial del túbulo proximal. El cisplatino al igual que el oxaliplatino es transportado al interior celular mediante OCT2, aunque en mayor concentración. Sin embargo, el cisplatino se acumula en la célula debido a que su salida a través de MATE-1 es débil en comparación a oxaliplatino, lo que produce el efecto nefrotóxico. Tomada de Yonesawa y col. 2011.

Estos estudios además de reportar la importancia de los transportadores OCT-2 y MATE-1 en las células epiteliales del túbulo proximal sobre la nefrotoxicidad del cisplatino, sugerían que estas proteínas podían llegar a ser blancos terapéuticos para disminuir la nefrotoxicidad del cisplatino. Es así como se determinó que la cimetidina podía competir con el cisplatino e

inhibir la muerte celular por apoptosis, lo que disminuía la nefrotoxicidad inducida por cisplatino¹⁰. Más tarde, se reportó que en ratones con ausencia de los transportadores OCT1 y OCT2 (Oct1/2(-/-)) que fueron tratados con cisplatino, se observó la disminución de la proporción de la depuración renal y la tasa de filtración glomerular (TFG) comparada con la de ratones silvestres, lo que indicó que la secreción tubular de platino fue completamente eliminada en comparación con los tipo silvestres. Además, en este mismo estudio se observó que la excreción urinaria de N-Acetil-β-D-glucosamina (NAG) en los ratones con la mutación disminuyó significativamente en comparación con los ratones silvestres, en los cuales se encontraba elevada. Esto contribuyó a resaltar la importancia de NAG como biomarcador de nefrotoxicidad inducida por cisplatino, la cual posteriormente fue utilizada para evaluar el potencial renoprotector que posee la cimetidina, un inhibidor de diferentes isoformas del intercambiador Na⁺ /H⁺ en ratones tanto silvestres como mutados tratados con cisplatino. Se observó que la actividad de NAG urinario disminuyó significativamente en los ratones Oct1/2(-/-) y ligeramente en los silvestres¹². Esto indica una vez más que la cimetidina puede ser utilizada como inhibidor competitivo del cisplatino para disminuir sus efectos nefrotóxicos.

En el túbulo proximal además del transporte de cationes orgánicos se produce transporte de aniones orgánicos, a través de la familia de transportadores aniónicos orgánicos (OAT), uno de ellos, OAT5 (SLC22a19) es exclusivamente expresado en los riñones, específicamente en la membrana apical de los segmentos S2 y S3 del túbulo proximal y ha sido caracterizado e implicado como posible biomarcador en la injuria renal aguda (IRA) isquémica, debido a que se ha observado un incremento de esta proteína en orina. Basado en esto, Bulacio y col. en 2013¹³ evaluaron la importancia de Oat5 como biomarcador de la nefrotoxicidad del cisplatino comparado con los marcadores tradicionales de IRA. Estos investigadores reportaron que en ratas, los niveles de excreción urinaria de Oat5 son significativamente más elevados con todas las dosis de cisplatino utilizadas al ser comparadas con los animales control, comprobándose que a la dosis más alta de cisplatino, ocurría el daño renal más grave, esto fue determinado a través de glucosa y proteínas en orina, donde a la dosis más alta de cisplatino estos parámetros estaban incrementados significativamente respecto a las dosis más bajas y animales control. A su vez, determinaron que la expresión de este transportador en la membrana apical del riñón de estos animales disminuía progresivamente de forma dosis dependiente, lo que sugirió una disminución en su síntesis o aumento en su degradación debido al daño tubular causado por cisplatino.

Esto indicó que el transportador Oat5 también es un posible biomarcador en la nefrotoxicidad causada por cisplatino, el cual tiende a ser más sensible que los marcadores de la injuria renal.

A través de los transportadores de expulsión de fármacos también se han estudiado mecanismos por los cuales ocurre la nefrotoxicidad del cisplatino, mediante la modificación de expresión genética de estas proteínas. En este caso, se determinó que en ratones donde se suprimía el gen para la expresión del transportador MRP2 hubo un incremento dos veces más elevado de los marcadores renales (BUN y creatinina sérica) y cuatro veces más alto de la expresión del ARNm de proteínas de daño renal (molécula-1, metalotioneína-1 y hemooxigenasa-1) a los 4 días luego de la aplicación de cisplatino, al compararse con ratones

tipo silvestre. De igual forma, las concentraciones de platino en los riñones fueron cuatro veces más altas en estos ratones mutantes que en los silvestres a las 48 horas de aplicado el tratamiento y en el hígado a las 72 horas. Además, la expresión de los transportadores OCT-2, MATE-1 y CTR-1 fue similar en ambos genotipos. Al generar un ratón transgénico con el gen MRP2 humano insertado en los ratones que carecían del gen, se observó disminución de la nefrotoxicidad que se había generado anteriormente¹⁴.

Todo esto indica que no solo la expresión del transportador MATE-1 sino también MRP2 es crucial en la producción de la nefrotoxicidad del cisplatino, pues su ausencia incrementa la aparición de este efecto tóxico.

ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA NEFROTOXICIDAD DEL CISPLATINO A TRAVÉS DE LOS TRANSPORTADORES

Luego de determinar que moléculas como la cimetidina podían reducir la nefrotoxicidad del cisplatino mediante la inhibición competitiva de los transportadores OCT-2 y con base a los estudios realizados en ratones knockout para los transportadores OCT1 y 2 (Oct1/2(-/-))¹⁵, diversas estrategias para reducir por completo la nefrotoxicidad del cisplatino se han evaluado, pues a pesar que la inhibición de estos transportadores reduce el daño tubular, esto no es eliminado por completo.

Una de estas estrategias fue un estudio realizado por Sprowl y col. en el año 2014¹⁶, quienes estudiaron vías alternas que estuviesen involucradas en el daño tubular observado en ratones Oct1/2(-/-). Al tratar con cisplatino a ratones tanto silvestres como mutados observaron que la expresión de genes asociados con la vía de señalización dependiente de p53 se veían significativamente alterados, entre ellos Ccng2 (Ciclina G1), Trp53 (p53), Cdkn1a (p21), entre otros, los cuales están asociados a muerte celular. Por otro lado, al suprimir los genes que codifican para p53 en ratones Oct1/2(-/-) se observó la eliminación completa de la nefrotoxicidad inducida por cisplatino, efecto que se reprodujo al tratar con pifitrina- α (inhibidor de p53) a células HEK293 transfectadas con OCT-1/2 que fueron previamente tratadas con cisplatino. En este caso pifitrina- α funcionó como inhibidor de OCT-2 además de eliminar la nefrotoxicidad por inhibición de p53. Estos resultados sugieren que la reducción casi completa de la nefrotoxicidad no solo es mediada por OCT-2 sino también en gran medida por p53.

Con base al estudio anterior¹⁵, sería interesante implementar el desarrollo de moléculas con inhibición dual de OCT-2 y p53 con el fin observar si existe una reducción potenciada de la nefrotoxicidad causada por cisplatino.

A nivel clínico también se ha evaluado la contribución de mutaciones en el gen que expresa el transportador OCT-2 (codificado por el gen SLC22A2) como estrategia para reducir la nefrotoxicidad del cisplatino. Se ha reportado que modificaciones epigenéticas en genes que codifican para los transportadores OCT pueden reducir el efecto nefrotóxico del cisplatino. Un estudio reveló que de 123 pacientes chinos que padecían cáncer y eran tratados con cisplatino, en 33 de ellos se encontró un polimorfismo del gen SLC22A2 en la posición 808

que se asociaba a un cambio del aminoácido Alanina por Serina, conocido como polimorfismo 808G/T, cambio de una guanina (G) por una timina (T) (GG a GT). Este polimorfismo se asoció a la reducción de la nefrotoxicidad del cisplatino, pues a pesar que la medición de los principales marcadores de función renal (BUN y creatinina sérica) no arrojaron diferencias significativas al ser comparados con pacientes con genotipo silvestre, los cambios en los niveles de cistatina C (otro marcador de la función renal) se vieron afectados por esta mutación; los niveles de cistatina C fueron significativamente más bajos en este grupo de pacientes y en aquellos que fueron tratados con cimetidina en comparación con el grupo del genotipo silvestre, este estudio indicó que este polimorfismo puede contribuir a la disminución de la nefrotoxicidad del cisplatino, probablemente por la reducción de la expresión del ARNm de OCT-2. Sin embargo, al tratar a los pacientes con el polimorfismo con cimetidina, no se observó efecto favorable sobre los niveles de los marcadores de función renal, por lo que se puede indagar que la cimetidina en pacientes con polimorfismos en el gen SLC22A2 pudiera revertir el efecto renoprotector; a través de este estudio se pudo evidenciar la relevancia de las modificaciones epigenéticas en la predicción y protección contra efectos adversos de agentes quimioterapéuticos como el cisplatino ¹⁷.

Algunas investigaciones involucran a la familia de transportadores OAT en la reducción de la sensibilidad a la toxicidad del cisplatino. Un estudio demostró que en un modelo de células epiteliales humanas del túbulo proximal, la expresión de los transportadores OAT1 y OAT3 reduce la sensibilidad a cisplatino, observando disminución en la mortalidad de estas células, sin embargo esto era independiente de la actividad de estos dos transportadores y de la actividad de MATE-1, que como bien se sabe es la involucrada en la expulsión de cisplatino de la célula tubular. Se determinó que la capacidad de introducción de solutos del OCT-2 disminuyó solo en las células que expresaban OAT-1 y OAT-3, por lo que se llegó a la conclusión que la expresión de estos transportadores de aniones orgánicos reducen la sensibilidad a los fármacos que son transportados por los OCT, ya que influyen su capacidad de captación¹⁷.

Desde el año 2013, la dosis utilizada de cisplatino en pacientes con insuficiencia renal debe ser reducida y ajustada según la depuración de creatinina (ClCr) que presente el paciente. En pacientes con una función renal normal la dosis de cisplatino empleada es 20-50mg/m² ; en los pacientes con una ClCr entre 100-50 ml/min se administra el 100% de la dosis, si la ClCr se encuentra entre 50-10 ml/min se administra el 75% de la dosis y si la ClCr es menor a 10 ml/min se administra el 50% de la dosis empleada¹⁸.

Finalmente, el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos como estrategia para reducir la nefrotoxicidad del cisplatino, también ha sido investigado. Uno de estos hallazgos involucra a la formononetina, principal componente de las plantas de trébol rojo que pertenece a las hierbas a base de isoflavona. Recientemente se determinó que la formononetina posee un efecto renoprotector en ratas tratadas con cisplatino, debido a que los principales marcadores de la función renal (BUN y creatinina sérica) disminuyeron de forma dosis dependiente al administrar formononetina luego del tratamiento con cisplatino. Además se observó que la formononetina altera los niveles de ARNm de los transportadores OCT-2 y MRP2, los cuales disminuyeron y aumentaron respectivamente de forma dosis dependiente, esto indica que la formononetina puede disminuir la concentración de platino en las células tubulares a través

de la regulación negativa de la expresión de los transportadores que originan la acumulación del agente quimioterapéutico en los riñones, aún después de producirse daño renal agudo. A su vez se corroboró que p53 también está involucrada en la nefrotoxicidad del cisplatino, y que la formononetina también puede reducir el efecto nefrotóxico del cisplatino a través de la inhibición de p53, pues es regulado negativamente, ya que reguladores claves en la inhibición de p53 (MDM2 y MDMX) son activados¹⁹.

Hasta el momento no se han reportado nuevos compuestos o fármacos aparte de los nombrados en este trabajo que estén dirigidos hacia la modulación de la expresión o bloqueo de los transportadores involucrados en la acumulación de cisplatino en la célula tubular. Los avances más recientes en investigación y desarrollo de fármacos o moléculas que intentan reducir la nefrotoxicidad del cisplatino se han enfocado más que todo en la modulación de las vías de señalización que conducen a procesos de apoptosis y la generación del estrés oxidativo en las células tubulares. Estudios en ratones, han determinado que la necrostatina-1, atenúa el daño inducido por cisplatino en las células tubulares mediante la reducción de la apoptosis, inflamación y el estrés oxidativo, a partir de la inhibición de la activación del factor de transcripción NF-kB, de citoquinas pro-inflamatorias y la regulación ascendente de proteínas relacionadas con la autofagia²⁰. También la troxerutina, un flavonoide vegetal, ha demostrado tener un potencial efecto renoprotector mediante la reducción del estrés oxidativo evidenciado por el incremento de las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa²¹.

Sería de gran relevancia para la investigación y la clínica, el estudio y desarrollo de nuevas moléculas dirigidas contra los transportadores OCT-2, ya que según lo expuesto en este trabajo este transportador puede ser una diana terapéutica muy eficaz en la reducción de la nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

CONCLUSIONES

1. Los transportadores OCT-2, MATE-1 y MRP2 poseen un rol importante en la acumulación de cisplatino en el segmento S3 del túbulo proximal, lo que genera el potencial efecto nefrotóxico en los pacientes tratados con este agente quimioterapéutico, quienes llegan a padecer injuria renal aguda y en casos más severos enfermedad renal crónica.
2. Los estudios expuestos en este trabajo resaltan la importancia de estos transportadores como blancos terapéuticos en la reducción de la nefrotoxicidad del cisplatino y a partir de esto la implementación de estrategias para disminuir este efecto colateral del fármaco.
3. El estudio del perfil genético del transportador OCT-2 en el paciente tratado con cisplatino puede llegar a ser de gran relevancia para el desarrollo de compuestos o moléculas que induzcan la modulación negativa del ARNm de los transportadores OCT-2 o su bloqueo. Otras dianas terapéuticas pudiesen enfocarse hacia los transportadores MATE-1 o MRP2, donde se induzca regulación positiva de la expresión de estos transportadores con el fin de agilizar la salida de cisplatino.

4. A pesar de que los fármacos que se están estudiando para la disminución de la nefrotoxicidad del cisplatino se enfocan mayormente en erradicar la apoptosis a través de la inhibición de p53, sus efectos podrían ser aún más potente si se enfocaran también hacia el bloqueo o regulación negativa del transportador OCT-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batista LA, Dantas A. Acute Nephrotoxicity of Cisplatin: Molecular mechanism. [Internet]. J Bras Nefrol. 2013; 35(4):332-340. [citado 7 Abr 2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/259630140_Acute_nephrotoxicity_of_Cisplatin_Molecular_mechanisms.
2. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. [Internet]. Eur J Pharmacol. 2015; 5:364-378. [citado 27 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4146684/pdf/nihms-615599.pdf>.
3. Cepeda V, Fuertes M, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Pérez J. Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. [Internet]. Anti-Cancer Agent Med Chem. 2007; 7: 3- 18. [citado 8 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266502>.
4. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. [Internet]. Am J Med Sci. 2007;334:115-24. [citado 7 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915325040?via%3Dihub>.
5. Yonezawa A, Inui K. Organic cation transporter OCT/SLC22A and H⁺ /organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents. [Internet]. Biochem Pharmacol. 2011; 81: 563-568. [citado 13 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295210008415?via%3Dihub>.
6. Jedlitschky G, Hoffmann U, Kroemer H. Structure and function of the MRP2 (ABCC2) protein and its role in drug disposition. [Internet]. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006; 2(3):351-366. [citado 14 Abr 2018]. Disponible en: <http://sci-hub.tw/10.1517/17425255.2.3.351>.
7. Nieskens T, Peters J, Dabaghie D, Korte D, Jansen K, Van Asbeck A, et al. Expression of organic anion transporter 1 or 3 in human kidney proximal tubule cells reduces cisplatin sensitivity. [Internet]. ASPET J. 2018; 1-34. [citado 7 Abr 2018]. Disponible en: <http://dmd.aspetjournals.org/content/46/5/592.long>.
8. Litterst CL, Gram TE, Dedrick RL, Leroy AF, Guarino AM. Distribution and disposition of platinum following intravenous administration of cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875) to dogs. [Internet]. Cancer Res. 1976; 36: 2340-4. [citado 10 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1277140>.

9. Ludwig T, Riethmuller C, Gekle M, Schwerdt G, Oberleithner H. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. [Internet]. *Kidney Int.* 2004; 66:196-202. [citado 10 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815500203?via%3Dihub>.
10. Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, Pavenstadt H, Koepsell H, Piechota HJ, et al. Cisplatin Nephrotoxicity Is Critically Mediated via the Human Organic Cation Transporter 2. [Internet]. *Amer J Pathol.* 2005; 167(6): 1477-1484. [citado 16 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1613191/>.
11. Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, Katsura T, Inui K. Cisplatin and Oxaliplatin, but Not Carboplatin and Nedaplatin, Are Substrates for Human Organic Cation Transporters (SLC22A1-3 and Multidrug and Toxin Extrusion Family). [Internet]. *J 22/10/2020 Pharmacol.* 2006; 319(2): 879-886. [citado 13 Abr 2018]. Disponible en: <http://jpet.aspetjournals.org/content/319/2/879.long>
12. Franke RM, Kosloske AM, Lancaster CS, Filipinski KK, Hu C, Zolk O, et al. Influence of Oct1/Oct2-Deficiency on Cisplatin-Induced Changes in Urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase. [Internet]. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(16): 4198-4206. [citado 7 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514415/>.
13. Bulacio RP, Torres AM. Organic anion transporter 5 (Oat5) renal expression and urinary excretion in rats treated with cisplatin: a potential biomarker of cisplatin-induced nephrotoxicity. [Internet]. *Arch Toxicol.* 2013; 87(11): 1953-1962. [Consulta 14 Abr 2018]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00204-013-1062-0>.
14. Wen X, Buckley B, McCandlish E, Goedken M, Syed S, Pelis R, Manautou J, et al. Transgenic Expression of the Human MRP2 Transporter Reduces Cisplatin Accumulation and Nephrotoxicity in Mrp2-Null Mice. [Internet]. *Am J Pathol.* 2014; 184:1299-1308. [citado 16 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000294401400100X?via%3Dihub>.
15. Filipinski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin induced nephrotoxicity. [Internet]. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(4): 396-402. [citado 10 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746866/>.
16. Sprowl S, Lancaster CS, Pabla N, Hermann E, Kosloske AM, Gibson AA, Li L, et al. Cisplatin-Induced Renal Injury is Independently Mediated by OCT2 and p53. [Internet]. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(15): 4026-4035. [citado 14 Abril 2018]. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/15/4026>.
17. Zhang J, Zhou W. Ameliorative effects of SLC22A2 gene polymorphism 808 G/T and cimetidine on cisplatin-induced nephrotoxicity in Chinese cancer patients. [Internet]. *Food*

Chem Toxicol. 2012; 2289-2293. [citado 16 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869151200261X?via%3Dihub>.

18. Álvarez MA. Ajuste de fármacos en la insuficiencia renal. [Internet]. Nefrol al día. 2013; 895-924. [citado 27 Oct 2019]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>.

19. Huang D, Wang C, Duan Y, Meng Q, Liu Z, Huo X, Sun H, et al. Targeting Oct2 and P53: Formononetin prevents cisplatin-induced acute kidney injury. [Internet]. Toxicol Ap Pharmacol. 2017; 326: 15-24. [citado 16 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X1730162X?via%3Dihub>.

20. Ning Y, Shi Y, Chen J, Song N, Cai J, Fang Y, et al. Necrostatin-1 Attenuates CisplatinInduced Nephrotoxicity Through Suppression of Apoptosis and Oxidative Stress and Retains Klotho Expression. [Internet]. Front Pharmacol. 2018; 9:1-9. [citado 8 May 2018]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00384/full>.

21. Dehnamaki F, Karimi A, Pilevarian A, Fatemi I, Hakimizadeh E, Kaeidi A, et al. Treatment with troxerutin protects against cisplatin-induced kidney injury in mice. [Internet]. Acta Chirur Belg. 2018; 1-7. [citado 10 May 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653502>.