

# Anticuerpos monoclonales anti/-TGF- $\beta$ (transforming growth factor tipo beta) para prevenir la nefropatía diabética

J. Vargas S.,\* Gregorio Skromne-Kadlubik,\*\* Ricardo Hidalgo-Rico\*\*

## RESUMEN

Se obtuvieron anticuerpos anti-TGF-beta (transforming growth factor-tipo beta) marcados con los métodos descritos en una publicación previa. En dos grupos homogéneos de 12 pacientes cada uno de diabetes mellitus tipo 2 se probó su uso en un grupo vs. otro sin anticuerpos. Se aplicó prueba "t" de Student a ambos grupos con los valores de perfiles renales seriados, obteniéndose una probabilidad de 0.01 a favor de que los anticuerpos anti-TGF-beta son protectores de la función renal en los pacientes con prenefropatía diabética y sin ningún efecto adverso hasta la fecha en seis meses de control clínico y laboratorial de este grupo piloto.

**Palabras clave:** Nefropatía diabética, anticuerpos antitransforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ).

## ABSTRACT

We obtained antibodies against transforming growth factor-beta type (TGF- $\beta$ ) with the method described in a previous publication. In two homogeneous groups of diabetes mellitus type II (previously of diabetic nephropathy) we use this antibodies in one group and compared in the other group the results in six months of clinical and laboratorial follow-up using renal profiles with an statistical results of 0.01 for the use of antibodies against TGF that protect the patients from diabetic nephropathy in an harmless form.

**Key words:** Diabetic nephropathy, antibodies anti-transforming, growth-factor-beta type (TGF- $\beta$ ).

## INTRODUCCIÓN

En 1936 Kimmelstiel y Wilson describieron las primeras observaciones de lesiones glomerulares en las autopsias de ocho pacientes diabéticos dando nombre a la glomerulosclerosis nodular de Kimmelsteiel-Wilson, considerada por décadas como una lesión patognomónica de diabetes.<sup>1</sup> En la actualidad sabemos que la nefropatía diabética está constituida por un conjunto de alteraciones de glomérulos, túbulos, vasos e intersticios renales que en forma aislada no son específicas de la diabetes, ya que pueden verse en otras patologías<sup>2</sup> aunque en conjunto permiten caracterizar la sospecha y el diagnóstico de afectación renal por la diabetes mellitus.<sup>2</sup> La TGF-beta (transforming growth factor-tipo beta) es uno de los principales mediadores del daño renal de la diabetes, por ser una poderosa citosina y por tanto su inhibición sería un tratamiento importante en la insuficiencia renal de los diabéticos mellitus.<sup>3</sup> Esto nos dio la idea de

producir anticuerpos monoclonales radiactivos para prevenir la insuficiencia renal en estos casos (contra TGF- $\beta$ ) y los resultados, presentes en este reporte, son sumamente alentadores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se constituyeron dos grupos homogéneos de doce pacientes diabéticos "mellitus" en fase preinsuficiencia renal. Un primer grupo recibió el tratamiento clásico para este tipo de enfermos y el segundo grupo, además del tratamiento clásico, recibió anticuerpos monoclonales anti-TGF-beta. Ambos grupos fueron controlados clínica y laboratorialmente por seis meses y a los resultados del control se les aplicó la prueba "t" de Student para grupos homogéneos.<sup>4</sup>

Los anticuerpos anti-TGF-beta fueron fabricados de acuerdo con los métodos presentados por nosotros en una publicación previa.<sup>5</sup>

\* Hospital 1º. de Octubre, ISSSTE.

\*\* Laboratorio de Radionúclidos, Hospital Juárez de México y Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM.

## RESULTADOS

La Fig. 1 presenta un perfil renal en paciente con diabetes mellitus que NO CAYÓ en insuficiencia renal. La Fig. 2 presenta otro paciente de otro grupo que sí cayó en insuficiencia renal por la evolución de la diabetes.

La prueba "t" de Student resultó de probabilidad 0.01 entre ambos grupos comparando las filtraciones glomerulares de perfiles renales de pacientes con anticuerpos anti-TGF-beta y sin anticuerpos anti-TGF-beta (Figs. 1 y 2).

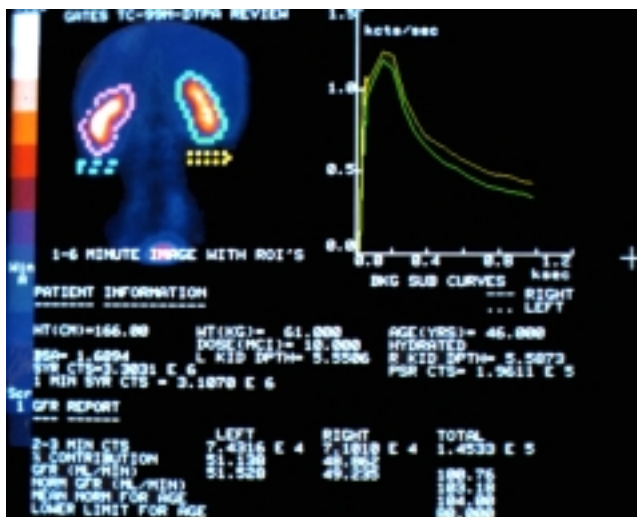


Figura 1. Perfil renal en pacientes sin insuficiencia renal.

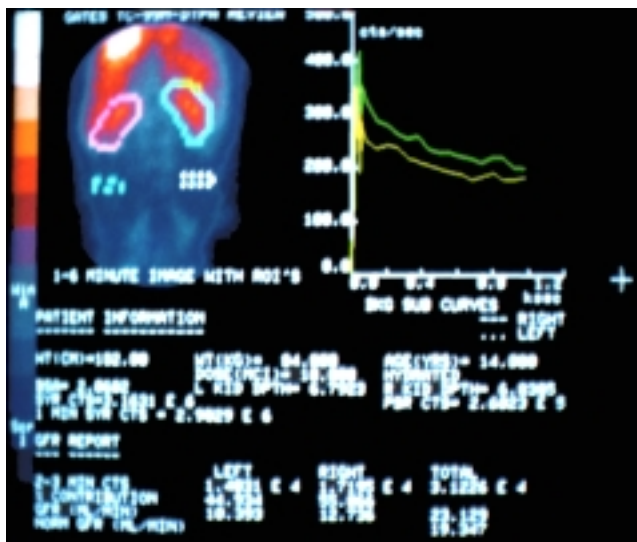


Figura 2. Perfil renal en pacientes con insuficiencia renal (compare ambas figuras).

## DISCUSIÓN

La TGF-beta (transforming growth factor tipo beta) es el miembro prototipo de una familia de factores de crecimiento celular importantes en el desarrollo embrionario, la proliferación celular, la inflamación, la reparación de tejidos y la respuesta inmune.<sup>3</sup> La TGF- $\beta$  inhibe la división en muchos tipos celulares de origen epitelial, endotelial y hematopoyético actuando en el ciclo celular al detener a las células de la fase G1 mediante la represión de c-myc (factor transcripcional mitogénico) e induciendo los inhibidores de las cdk-8s (cyclin dependent kinases), que junto con las ciclinas son el motor del ciclo celular, por lo que se le da el rango de supresor de tumores.<sup>3</sup> La TGF- $\beta$  también regula la respuesta inmune al suprimir la proliferación y diferenciación de células B y T antagonizando los efectos de IL-1B y TNF-alfa (citocinas) que participan en la inflamación bloqueando la producción de superóxido y óxido nítrico en los macrófagos.<sup>3</sup> Al bloquear la TGF- $\beta$  con anticuerpos monoclonales radiactivos específicos logramos detener el deterioro renal en todos los casos de pacientes con diabetes mellitus en prefase de glomeruloesclerosis nodular de Kimmelsteil Wilson; y en cambio los pacientes de grupo homogéneo que NO recibieron anticuerpos anti-TGF- $\beta$  todos cayeron en insuficiencia renal, siendo la probabilidad de "t" de prueba estadística de Students de 0.01 en favor de que los anticuerpos anti-TGF- $\beta$  son protectores de función renal en pacientes diabéticos, por lo que la proponemos para estudios más amplios en nefrología y endocrinología, dado lo alentador de los resultados obtenidos en este grupo piloto control.

## CONCLUSIONES

1. Se obtuvieron anticuerpos anti-TGF-beta (transforming growth factor-tipo beta) de acuerdo con los métodos descritos por nosotros en una publicación previa.<sup>5</sup>
2. Se aplicaron estos anticuerpos anti-TGF-beta a un grupo control de diabéticos mellitus tipo 2 en fase prenefropatía diabética.
3. Otro grupo homogéneo de 12 pacientes NO recibió los anticuerpos; aunque el resto del tratamiento fue igual.
4. Ambos grupos fueron controlados clínica y laboratorialmente por seis meses con perfiles renales seriados.
5. Se realizó la prueba "t" de Student que resultó con una probabilidad de 0.01 a favor de que los anticuerpos anti-TGF-beta son protectores de la función renal en pacientes diabéticos y sin ningún efecto adverso.



6. Se propone el uso de anticuerpos anti-TGF-beta en los pacientes diabéticos prenefropatía para su protección.

#### REFERENCIAS

1. Reeves WB, Androlite E. Transforming growth factor  $\beta$  contributes to progressive diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 7667-9.
2. Sharina K, Zyadeh FN. The emerging role of transforming growth factor  $\beta$  in kidney disease. Am J Physiol 1994; 266: 829-92.
3. Massague J. The transforming growth factor  $\beta$  family. Anna Rev Cell Biol 1990; 6: 597-641.

4. Davenport HW. The ABC of acid-base chemistry. University of Chicago Press 1994.
5. Alvarez CJ, Skromne-Kadlubik G. Label of DDD-I-131. j. Inter Applied Isotopes 1973; 24: 187.

#### Solicitud de sobretiros:

Dr. Gregorio Skromne-Kadlubik  
Laboratorio de Radionúclidos,  
Hospital Juárez de México  
Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160  
Col. Magdalena de las Salinas  
Deleg. Gustavo A. Madero  
C.P. 07360, México, D.F.  
Tel: 5747-7560