

Teprasirán, nuevo ARN de interferencia pequeño para la prevención de la IRA postquirúrgica

Teprasiran, a Small Interfering RNA for the Prevention of postsurgical Acute Kidney Injury

Armando Luis Negri ¹

La insuficiencia renal aguda afecta al 30% de los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca a pesar de todos los avances en la técnica quirúrgica y los cuidados postoperatorios. El cuidado actual incluye el manejo adecuado de los líquidos, administrados en forma intravenosa y evitar el suministro de sustancias nefrotóxicas en los pacientes con comorbilidades que suponen alto riesgo, como aquellos con IRC, ICC y diabetes, edad avanzada y sexo femenino. El desarrollo de IRA conlleva un alto riesgo de morbimortalidad en el período postquirúrgico y de desarrollo de IRC en el más largo plazo.

Existe una variedad de mecanismos que contribuyen al desarrollo de IRA postoperatoria. El principal mecanismo es la isquemia renal con el posterior desarrollo de lesión por isquemia reperusión (LIR) a través de la apertura de los poros de transición de permeabilidad y el desarrollo de stress oxidativo, que lleva a la muerte celular. El p53, es un factor de transcripción que se une a ADN y activa genes responsables de la detención del crecimiento o muerte celular luego de ser expuestos a LIR. La activación de la detención del crecimiento versus la muerte celular depende de la magnitud del incremento del p53. En la LIR renal, la activación del p53 ocurre primariamente en las células del

túbulo proximal. Los estudios en animales indican que el knockout del gen p53 en las células del túbulo proximal es necesario y suficiente para atenuar el daño tubular proximal.

Esto llevó al desarrollo de un ARN de interferencia pequeño con el racional de que la inhibición temporaria del p53 protegiera a las células tubulares proximales de la LIR. La reducción de los niveles de p53 atenuaría la muerte celular y el subsecuente daño renal agudo, cambiando las vías inferiores a un modo daño – reparación, permitiendo a las células tubulares recuperarse.

El laboratorio Quark Pharmaceuticals hizo el desarrollo de un nuevo ARN de interferencia pequeño dirigido contra el p53, el Teprasirán. Con él, se desarrolló un estudio prospectivo multicéntrico doble ciego controlado de fase 2 que evaluó la eficacia y seguridad de una dosis única de este ARN de interferencia a una dosis de 10 mg/kg versus placebo, para reducir la incidencia, severidad y duración de la insuficiencia renal aguda en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardiovascular ⁽¹⁾. El punto principal de evaluación fue el desarrollo de IRA determinada por la creatinina sérica a los 5 días postcirugía. Otros puntos de evaluación fueron: la severidad y duración de la IRA y un end-point compuesto de eventos adversos renales mayores a los 90 días incluyendo

Correspondencia:

Armando Luis Negri
ORCID:
0000-0003-1243-6568
armando.negri@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-01-2024
Aceptado: 25-01-2024

1) *Cátedra de Fisiología, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina*

muerte, terapia de reemplazo renal y más del 25% de reducción de la TFGe.

Se randomizaron un total de 360 pacientes de una edad aproximada de 73 años y 72% varones. El desarrollo de IRA se produjo en el 37% de los pacientes con Teprasirán y 50% en los pacientes con placebo, una reducción del 12,8% del riesgo absoluto (Odds Ratio 0,58, 95%CI 0.37-0,92; $p=0,02$). La severidad y duración de la IRA también mejoraron: 2,5% con Teprasirán y 6,7% con placebo y grado 3 de IRA 7% con Teprasirán y 13% con placebo.

Este estudio es el primero en mostrar una reducción tan significativa de la incidencia, duración y severidad de la IRA en pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca. Ya está en curso un estudio de fase 3, del cual ya se ha completado el enrolamiento.

El silenciamiento génico vía interferencia de ARN (ARNi) mediada por pequeños ARNs de interferencia (siARNs), es una de las técnicas experimentales más utilizadas de los últimos años. En el área de la biología, el hecho de que las moléculas de ARN puedan regular la expresión

de genes es sin duda el hallazgo más importante en décadas. La razón de su éxito se debe a que es un mecanismo biológico conservado que se encuentra presente en las células de una gran cantidad de organismos, incluido el humano. Es de gran importancia el desarrollo de diferentes ARNi pequeños en un marco clínico, en donde es posible inhibir blancos génicos, susceptibles y no susceptibles a fármacos convencionales.

Cabe señalar que en el 2006 Andrew Z. Fire y Craig Mello fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos en torno al ARNi en células de animales, aunque el mecanismo ya se conocía en plantas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Thielmann M, Corteville D, Szabo G, Swaminathan M, Lamy A, Lehner LJ, Brown CD, Noiseux N, Atta MG, Squiers EC, Erlich S, Rothenstein D, Molitoris B, Mazer CD. Teprasiran, a Small Interfering RNA, for the Prevention of Acute Kidney Injury in High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Study. *Circulation*. 2021;144(14):1133-1144.