



**PAPEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN LA FIBROSIS RENAL: EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE LA INTOXICACIÓN CON ADENINA**

Vázquez-Méndez Estefanía, Palacios-Posadas Sheila, Esquivel-Solís Hugo, Gálvez-Gastélum Javier, Huerta-Olvera Selene, Díaz-Martínez Emmanuel, Canales-Aguirre Alejandro, Padilla-Camberos Eduardo, Márquez-Aguirre Ana Laura, Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco CIATEJ, Guadalajara, Jalisco, 44270, México. [amarquez@ciatej.mx](mailto:amarquez@ciatej.mx)

*Adenina, Hiperuricemia, Fibrosis renal.*

**Introducción.** La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en la Enfermedad Renal Crónica debido a la disminución del aclaramiento del ácido úrico. La adenina es una base purina, por lo que su catabolismo da origen al ácido úrico, a través de la acción de la xantina oxidasa.

Por lo que el objetivo de este trabajo fue estudiar la contribución del ácido úrico para el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica a través de la intoxicación por adenina en ratas.

**Metodología.** Ratas macho de la cepa Wistar recibieron una dosis de Adenina (100 mg/kg/día vía oral) durante 30 días. 24 horas antes del sacrificio se colectó orina de 24 horas y al sacrificio se tomaron muestras de sangre y tejido renal. Se realizaron determinaciones bioquímicas en suero y orina para cuantificar urea, creatinina y nitrógeno. Adicionalmente se realizó una BH para cuantificar los niveles de Hb. Finalmente, se colectaron muestras de tejido renal para realizar un el análisis histopatológico así como la expresión de genes profibrogénicos y antioxidantes mediante qPCR.

**Resultados.** La intoxicación con Adenina incrementó significativamente los niveles de urea y creatinina en suero y disminuyó la concentración de dichos metabolitos en orina. Los animales mostraron hiperplasia renal e hiperfiltración. Se encontró una disminución en la concentración de hemoglobina y pérdida de peso. Finalmente, se encontró fibrosis e infiltrado inflamatorio en el tejido renal y un incremento de los mRNA de Col-1a, TGF- $\beta$ , HOX-1; así como una disminución del mRNA de SOD y CAT

**Tabla 1.** Expresión de genes antioxidantes y fibrogénicos

Gen	Grupo						Veces de cambio
	Vehículo			Adenina			
	DCT	DS	2-DDCT	DCT	DS	2-DDCT	
Col-1a	17.94 ± 1.1	1	13.1 ± 1.0	23.7	↑	23.7 *	
TGF- $\beta$	16.1 ± 0.6	1	13.12 ± 1.0	6.3	↑	6.3*	
HOX-1	19.5 ± 0.7	1	15.69 ± 0.9	11.3	↑	11.3*	
SOD	8.42 ± 2.7	1	10.57 ± 2.5	0.22	↓	4.54	
CAT	9.1 ± 2.5	1	13.51 ± 2.4	0.05	↓	20*	

Se muestra el promedio del DCT y desviación estándar de tres corridas en duplicado para cada uno de los genes utilizando al gen normalizador 18S. Así como el promedio del -2DDCT de tres corridas en duplicado utilizando el grupo vehículo como calibrador. \* p<0.05

**Tabla 2.** Biomarcadores de función renal

Parámetro	Vehículo	Adenina	Cambio
Urea en suero (mg/dL)	37.940 ± 2.3	228.10 ± 12.1 *	↑
Urea en orina (mg/dL)	3859 ± 637.0	869.3 ± 78.8 *	↓
Creatinina en suero (mg/dL)	0.180 ± 0.03	3.40 ± 0.4 *	↑
Creatinina en orina (mg/dL)	57.50 ± 9.3	9.533 ± 1.6 *	↓
Nitrógeno ureico en suero (mg/dL)	17.720 ± 1.1	106.7 ± 5.4*	↑
Nitrógeno Ureico en orina (mg/dL)	1802 ± 297.5	406.3 ± 36.8 *	↓
Hemoglobina (g/dL)	15.43 ± 0.4	13.57 ± 0.2 *	↓
Hematocrito (%)	45.50 ± 3.2	42.27 ± 0.4	
Volumen urinario (ml) en 24 h	14.4 ± 3.4	50 ± 8 *	↑
Tasa Filtración Glomerular	3.878 mg/ml/min ± 0.9054	0.0900 mg/ml/min ± 0.0100 *	↓

Valores de las medias ± desviación estándar. \*Diferencia significativa p<0.05

**Conclusiones.** Nuestros resultados demuestran que el ácido úrico puede contribuir en la fibrosis renal mediante la inducción de la inflamación y el estrés oxidativo. Además, la hiperuricemia induce alteraciones tisulares que contribuyen a la aparición de fibrosis renal. Por lo que inhibidores de la xantina oxidasa y/o fármacos con efecto antioxidante podrían prevenir el daño renal a través de la reducción de ácido úrico y el estrés oxidativo.

**Agradecimiento.** Fondo CB-SEP-CONACYT 2014 (proyecto 243118)

**Bibliografía.**

Diwan V et al. Adenine-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats. *J Pharm Toxicol Meth* 68 (2013) 197–207  
 Kim J, Vaziri N, Contribution of impaired Nrf-2 Keap 1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Renal Physiol.* 2010; (298): F662-F671.  
 Krinkle G. *The Laboratory Rat (Handbook of experimental Animals.* Chapter 19 The Urinary Tract. Academic Press 2000.