

REVISAR

Acceso abierto



El papel y el mecanismo del TSC en las enfermedades renales: una revisión de la literatura

Qiulin Luo^{1,2†}, Xinguo Zheng^{1,2†}, Ye Xu³, Yuxi Fan^{1,2}, Hedong Zhang², Tengfang Li², Xiangqi Zhang^{1,2}, Longkai Peng², Xin Jiang⁴ y Helong Dai^{2*}

Abstracto

Antecedentes: El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante que se caracteriza por afectación multisistémica, causada principalmente por mutaciones con pérdida de función en los genes TSC1 o TSC2. El CET es un integrador clave de la señalización metabólica y el estrés celular, y se ha convertido en un importante regulador en diversas enfermedades renales.

Resumen: TSC1 y TSC2 pueden utilizarse no solo como marcadores genéticos para el diagnóstico de enfermedades, sino también como posibles dianas inmunoterapéuticas para la enfermedad renal. Estudios recientes sobre la patogénesis de la TSC podrían orientar el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para las enfermedades renales.

Mensajes clave. Por lo tanto, revisamos sistemáticamente la biología molecular de las CET y su vía de señalización, la regulación del metabolismo celular y la respuesta inmunitaria en la lesión renal aguda, la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, los quistes renales, los tumores intrarrenales benignos y malignos, y los angiomiolipomas renales. También resumimos la eficacia y los efectos adversos de los inhibidores de mTOR en el tratamiento de las enfermedades renales relacionadas con las CET.

Palabras clave: Complejo de esclerosis tuberosa, Enfermedades renales, Inhibidores de mTOR, Inmunoterapia

Introducción

El riñón desempeña un papel central en las funciones metabólicas, excretoras y endocrinas para mantener el equilibrio de líquidos [1]. La enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia renal contribuyen considerablemente a la creciente carga de salud mundial [2]. La progresión de la mayoría de las enfermedades renales está determinada por mecanismos inmunitarios; una de las causas inmediatas es una respuesta inflamatoria persistente y excesiva, que provoca daño tisular [3]. La inflamación causada por las células inmunitarias desempeña un papel importante en la aparición y el desarrollo de las enfermedades renales [4].

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones con pérdida de función en uno de dos genes, TSC1 o TSC2, que afecta a múltiples órganos [5, 6]. El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un integrador clave de las señales metabólicas y el estrés celular. Las enfermedades causadas por mutaciones del TSC incluyen tumores extensos de...

[†]Qiulin Luo y Xinguo Zheng contribuyeron por igual a este trabajo y son coautores principales.

*Correspondencia:

Helong Dai
helong68888@163.com

¹Departamento de Inmunología, Facultad de Ciencias Médicas Básicas, Central Universidad del Sur, Changsha, Hunan 410013, China

²Departamento de Trasplante de Riñón, Centro de Trasplante de Órganos, El Segundo Hospital Xiangya de la Universidad Central del Sur, Changsha, Hunan 410011, China

³Facultad de Medicina de la Universidad de Guangxi, Nanning 530004, China

⁴Departamento de Trasplante de Órganos, Quinta Facultad de Medicina Clínica de Henan, Universidad de Medicina China (Hospital Popular de Zhengzhou), Zhengzhou 450000, China



La proteína TSC2 tiene un peso molecular de 198 KDa y está compuesta por 1784 aminoácidos, con un contenido sustancial

Homología con la proteína Rap1-GAP. La tuberina puede inhibir la familia de proteínas G pequeñas asociadas con Ras [16]. Además, se ha encontrado un sitio de unión a la calmodulina en el extremo carboxilo terminal de la tuberina, que desempeña un papel clave en las vías de transducción de señales dependientes de Ca²⁺ y participa en diversas vías de transducción de señales intracelulares, además de regular el crecimiento y el metabolismo celular mediante la modulación del efecto inhibitorio de TSC2 sobre mTORC1 [17, 18].

Ambos genes TSC son supresores de tumores, y el complejo TSC juega un papel importante en la regulación negativa de las proteínas dependientes de la diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos, inhibiendo así el crecimiento de células tumorales al prolongar o estancar la fase G1 [19].

Vías de señalización de TSC y su respuesta inmune

Moléculas aguas arriba que afectan al TSC

El complejo TSC se encuentra en el citoplasma y numerosas vías de señalización lo afectan, lo que a su vez afecta el metabolismo, el crecimiento y la muerte celular. Las vías PI3K-Akt y mTOR son vías importantes que afectan la síntesis de proteínas y el crecimiento celular, y el complejo TSC es una molécula clave que conecta estas dos vías. La regulación celular implica la activación de PI3K por factores de crecimiento. Esta activación conduce a la generación de fosfatidilinositol (3,4)-bisfosfato (PIP3), una molécula que interactúa con Akt y PDK1, y facilita la fosforilación y posterior activación de Akt por PDK1. Akt ejerce su efecto inhibitorio sobre el complejo TSC, mediante la fosforilación multifacética de la subunidad TSC2, modulando así las vías celulares (Fig. 2) [20, 21]. Además, durante la autofagia, la proteína quinasa activada por adenosina 5' - monofosfato (AMPK) y mTOR se unen a la quinasa tipo unc-51 1 (ULK1) y regulan la producción de fosfatina inositol 3-fosfato (PI3P), que es mediada por la proteína que interactúa con fosfoinosítidos del dominio de repetición WD (WIP1) para la formación del autofagosoma (Fig. 2). Además, WIP1 se une al complejo TSC activado por AMPK en los lisosomas, regulando mTOR [22]. La proteína 5 de dedo de zinc tipo CXXC (CXXC5) se clasifica como parte de la familia CXXC, caracterizada por sus motivos de dedo de zinc, que son esenciales para su función en las interacciones proteína-ADN. TSC1 puede ser inhibido transcripcionalmente por el complejo CXXC5-CRL4B-NURD, promoviendo así las células tumorales [23].

Vía de señalización TSC1/mTOR

El complejo TSC integra señales de múltiples vías, como la recepción de la señalización de insulina-Akt que activa TSC1 en la señalización de TGFβ-Smad2/3 [24]. El complejo TSC es un inhibidor ascendente reconocido de mTOR, lo que se logra inhibiendo el homólogo ras enriquecido en

Cerebro (Rheb) (Fig. 2) [25, 26]. Rheb es un componente crítico en la vía de señalización de mTOR y actúa como diana descendente para el dominio de activación de la GTPasa de TSC2. Al unirse a GTP, Rheb desencadena la activación del complejo mecánico de la rapamicina 1 (mTORC1), que posteriormente inicia una serie de reacciones de fosforilación. Esto resulta en la activación de la proteína quinasa ribosomal S6 de 70 kDa (p70S6K) y la fosforilación tanto de la proteína ribosomal S6 como de la proteína de unión a eIF4E 1 (4EBP1), lo que afecta la síntesis de proteínas (Fig. 2) [5]. Posteriormente, la vía de mTOR, que responde a los niveles de aminoácidos, facilita la activación de S6K, un evento crucial para iniciar la traducción e impulsar la proliferación celular (Fig. 2) [27].

Otra vía de señalización de TSC1

Además, en condiciones nutricionales adecuadas, mTOR promueve la inhibición de la autofagia mediante la fosforilación e inactivación del iniciador de la autofagia, ULK1 [28]. TSC1 ejerce un efecto inhibitorio sobre la polarización de M1 al impedir la cascada de señalización Ras-Raf1-MEK-ERK. Por el contrario, TSC1 fomenta las características de M2 mediante la activación dependiente de mTOR de la vía CCAAT/proteína de unión al potenciador-β (C/EBP-β) [29]. En un modelo murino de lesión hepática por isquemia/reperfusión, la pérdida de TSC1 mieloide-específica inhibe la fosforilación de AKT y MST1 y reduce la acumulación de NRF2, a la vez que activa la vía TLR4/NF-κB, lo que provoca un aumento de la inflamación hepática [30]. Los osteoclastos deficientes en TSC1 liberaron altos niveles de interleucina-34 (IL-34), que podrían inducir eficazmente la diferenciación de células de leucemia mieloide aguda y prevenir su progresión [31].

Papel del TSC en las enfermedades relacionadas con los riñones

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) suele desencadenarse por una disminución pronunciada de la función renal en un período corto, lo que provoca la acumulación de productos metabólicos de desecho. Este fenómeno se asocia con un riesgo significativamente mayor de morbilidad y mortalidad [32].

Se ha demostrado que los fibroblastos renales ejercen una influencia sustancial en la supervivencia de las células tubulares y el pronóstico de la IRA. Sin embargo, el mecanismo preciso por el cual esto ocurre aún no está claro. Gui et al. demostraron que los fibroblastos en un modelo de lesión por isquemia-reperfusión renal (IRI) en ratones mostraron un aumento sustancial en la abundancia de p-Akt y p-S6 6 y 24 h después de la IRI, según lo determinado por Western blot. Esto sugiere que, tras la IRI en riñones de ratones, se activa la señalización de mTORC1 y mTORC2 (Fig. 3) [33]. Pérdida de TSC1.

La señalización o activación de la señalización mTORC1 puede ayudar a proteger las células tubulares renales de lesiones agudas, y se espera que la vía mTORC1 sea un objetivo potencial para el tratamiento de la lesión renal aguda (LRA).

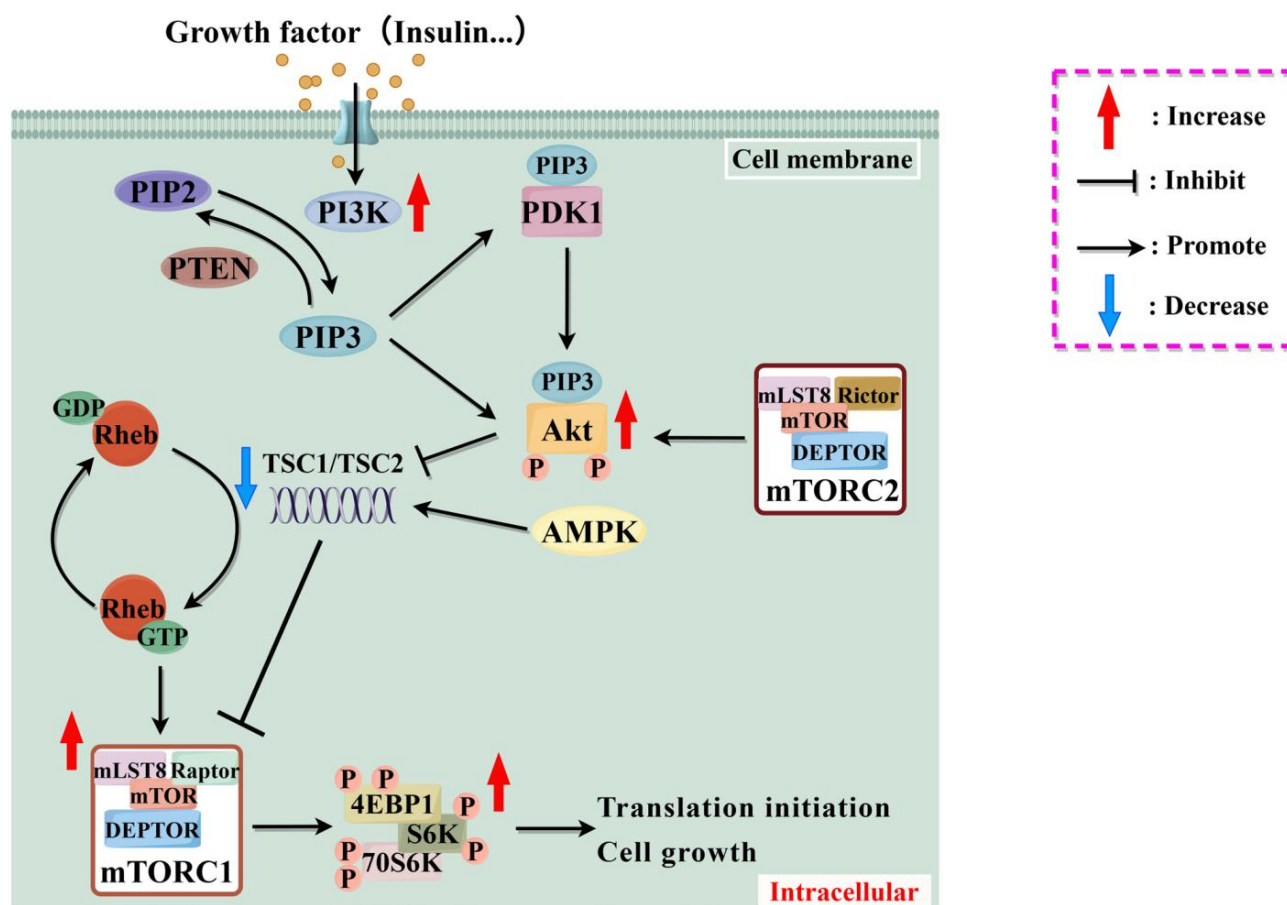


Fig. 2. Diagrama esquemático de la vía de señalización TSC1/2 (Figdraw). Los genes TSC se localizan en el citoplasma y sirven como un centro molecular crucial que integra las vías de señalización PI3K-Akt y mTOR. Durante la regulación celular, factores de crecimiento, como la insulina, activan PI3K. PI3K fosforila PIP2 a PIP3. PIP3 fosforila y activa Akt mediante la acción intermedia de la quinasa PDK1. La actividad de PI3K es modulada negativamente por PTEN, una fosfatasa que desfosforila PIP3 a PIP2. Akt regula la función de TSC mediante la fosforilación de múltiples sitios en la subunidad TSC2, inhibiendo así su efecto supresor sobre mTORC1. Además, TSC regula negativamente mTORC1 al inhibir Rheb, un activador de mTORC1. AMPK activa TSC, potenciando así su efecto inhibitorio sobre mTOR. Tras la unión a GTP, Rheb desencadena la activación de mTORC1, que inicia una serie de reacciones de fosforilación. Esto conduce a la activación de p70S6K y la fosforilación de 4EBP1, promoviendo la síntesis de proteínas y la proliferación celular. PI3K: Fosfoinositido 3-quinasa; PIP2: Fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfato; PIP3: Fosfatidilinositol (3,4)-bisfosfato; PTEN: Homólogo de fosfatasa y tensina; PDK1: Piruvato deshidrogenasa quinasa 1; Akt: Proteína quinasa B; Rheb: Homólogo de Ras enriquecido en el cerebro; GDP: Guanosina difosfato; GTP: Guanosina trifosfato; AMPK: Proteína quinasa activada por AMP; TSC1/TSC2: Complejo de esclerosis tuberosa 1/2; mTORC1/2: Diana mecánica del complejo de rapamicina 1/2; 4EBP1: proteína de unión al factor de iniciación eucariota 4E 1; S6K: quinasa ribosómica S6; 70S6K: quinasa ribosómica S6 de 70 kDa; P: fosforilación

TSC1 es una proteína activadora de GTPasa de Rheb, que inhibe la activación de la señalización de Rheb y mTORC1 (Fig. 2) [34]. Esto fue corroborado por Gui et al., quienes descubrieron que la ablación de TSC1 resultó en la activación de la señalización de Rheb/mTORC1 en fibroblastos. Esta activación ejerció un efecto protector contra la LRA y la muerte de células epiteliales tubulares en riñones de ratones sometidos a IRI (Fig. 3) [33]. Como diana en la vía de señalización de la rapamicina, se ha demostrado que la hamartina, el producto génico de TSC1, está involucrada en la hipoxia y la neuroprotección hipóxica. La vía de señalización de mTOR se activa en fibroblastos de los riñones de ratones con IRI, y la ablación de TSC1 en fibroblastos previene la muerte de células del túbulo renal y la IRI en ratones [33]. Posteriormente, Lu et al. investigaron más a fondo el mecanismo protector de Rheb contra

LRA. En un modelo murino de LRA inducida por cisplatino, la eliminación de la señalización de Rheb1 en las células tubulares renales provocó la muerte de estas células, defectos mitocondriales y agravamiento de la LRA. Esto sugiere que Rheb1 en los túbulos renales ejerce sus efectos protectores contra la LRA y las células tubulares renales al mantener la homeostasis mitocondrial (Fig. 3). [35]. La activación del mTORC1 en fibroblastos tras la supresión específica de fibroblastos del TSC1. Se ha observado que mejora la función renal en un modelo murino de IRA inducida por LPS. Estos hallazgos sugieren que la señalización de mTORC1 en fibroblastos renales desempeña un papel en la IRA infecciosa. Shen et al. demostraron que mTORC1- La sobreexpresión de ECE1 dependiente de JNK mejoró la función renal en ratones TSC1/AKI con fibroblastos inducidos por LPS. Este mecanismo implica la sobreexpresión de EDN1 en el riñón.

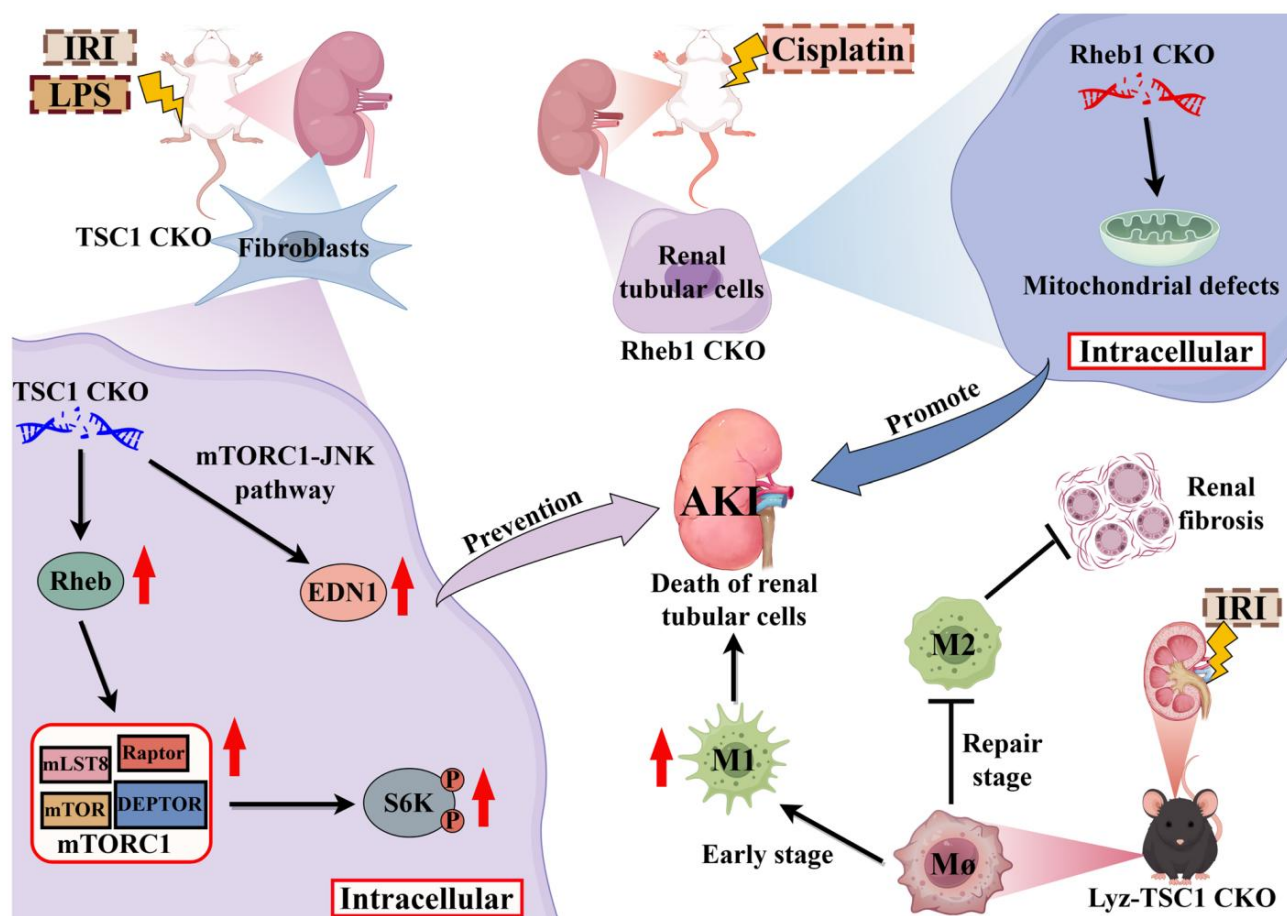


Fig. 3. Ilustración esquemática de las interacciones moleculares y las vías de señalización implicadas en la asociación entre TSC y el desarrollo de lesión renal aguda (Figdraw). En riñones de ratón sometidos a IRI o lesión inducida por LPS, la delección de TSC1 en fibroblastos provocó la activación de Rheb, que a su vez activó la vía de señalización de mTORC1, lo que provocó un aumento significativo en la abundancia de p-S6 aguas abajo y, en consecuencia, protegió a las células tubulares renales de la lesión aguda. Mientras tanto, EDN1 se sobreexpresó en fibroblastos renales tras la inhibición de TSC1 y fue dependiente de la vía mTORC1-JNK, lo que mejoró la función renal en ratones con IRA inducida por LPS. En un modelo murino de IRA inducida con cisplatino, la delección de la señalización de Rheb1 en las células tubulares renales provocó muerte celular tubular, defectos mitocondriales y empeoramiento de la IRA. En el modelo murino Lyz-TSC1 CKO, la delección de TSC1 promovió la polarización de macrófagos hacia M1 en etapas tempranas de la enfermedad, lo que condujo a un aumento del deterioro renal después de IRI. Por el contrario, durante la fase de reparación de IRI, la deficiencia de TSC1 condujo a una reducción en la polarización de macrófagos hacia el tipo M2, que atenuó la fibrosis renal. IRI: lesión por isquemia-reperfusión; LPS: lipopolisacáridos; TSC1: complejo de esclerótica tuberosa 1; Rheb: homólogo de Ras enriquecido en cerebro; p-S6: fosfo-S6; mTORC1: diana mecánica del complejo 1 de rapamicina; EDN1: endotelina-1; mTORC1-JNK: diana mecánica de la quinasa N-terminal del complejo 1 de rapamicina-c-Jun; IRA: lesión renal aguda; Lyz-TSC1 CKO: knockout específico de células mieloides de TSC1; Rheb1: Homólogo de Ras enriquecido en el cerebro 1

fibroblastos después de la inhibición de TSC1 y depende de la vía mTORC1-JNK (Fig. 3) [36]. En general, TSC1 La eliminación condujo a la activación de la señalización Rheb/mTORC1 en fibroblastos, lo que tuvo un efecto protector contra la IRA y la muerte de las células epiteliales tubulares.

La IRI renal suele ir acompañada de muerte de células tubulares por necrosis y apoptosis, y el sistema inmunitario desempeña un papel crucial en la promoción del proceso de IRI renal [37]. Tras la IRI renal, se produce un aumento del reclutamiento de monocitos y neutrófilos, lo que provoca el desarrollo de IRA [38]. El nivel de TSC1

Se ha demostrado que la expresión en macrófagos ejerce una influencia sustancial en el desarrollo de IRI.

En el modelo de ratón Lyz-TSC1 CKO (knock-out específico de células mieloides de TSC1), se ha detectado la eliminación de TSC1.

Se ha observado que promueve la polarización de los macrófagos hacia M1. En las etapas iniciales de la enfermedad, la delección de TSC1 provoca un aumento de la disfunción renal tras la IRI. Por el contrario, en la etapa reparativa de la IRI, la deficiencia de TSC1 disminuye la polarización de los macrófagos hacia M2, atenuando así la fibrosis renal. Por lo tanto, TSC1 influye en los procesos renales de IRI regulando la polarización de los macrófagos (Fig. 3) [39]. Al regular la polarización de los macrófagos, especialmente la acción de TSC1, se puede mejorar la respuesta inmunitaria y el proceso de reparación renal. Futuras estrategias terapéuticas podrían mejorar el entorno inmunitario de la IRI renal, reducir la fibrosis renal y promover la recuperación de la función renal mediante la regulación de TSC1.

La rapamicina tiene un buen efecto preventivo en la IRA inducida por cisplatino. En un estudio donde

Se preinyectaron nanopartículas de perfluorocarbono de rapamicina (PFC NP) en ratones para prevenir la IRA inducida por cisplatino. La estructura y función renal de los ratones se mantuvieron 48 h después de la lesión inducida por cisplatino. De igual manera, la pérdida de peso de los ratones también se ralentizó. Entre ellos, la rapamicina desempeña un papel preventivo en la IRA al regular positivamente la autofagia y reducir la expresión de la proteína apoptótica Bax para inhibir la apoptosis [40]. Durante el tratamiento de la IRA, la rapamicina también puede contribuir al alivio de los síntomas. Se ha confirmado que la rapamicina puede mejorar la lesión renal inducida por ioxanol en ratas diabéticas, regular positivamente la autofagia y regular negativamente la proteína apoptótica Bax a través de la vía de señalización mTOR/p70S6K. Mientras tanto, regula positivamente la proteína antiapoptótica BCL-2 e inhibe la apoptosis [41]. La rapamicina no solo alivia la gravedad de la IRA al regular la autofagia y la apoptosis, sino que también inhibe la respuesta inflamatoria durante la IRA al reducir la proporción de células inmunitarias. Cuando se utiliza rapamicina para tratar la IRA causada por isquemia-reperfusión en ratones Balb/c, la proporción de células NKT en el bazo disminuye significativamente y la proporción de células NKT en la sangre periférica y los riñones aumenta significativamente. Además, las células NKT CXCR3+ en los riñones del grupo de tratamiento con rapamicina aumentaron significativamente. Las quimiocinas CXCL9 y CXCL10, como ligandos de CXCR3, también aumentaron en los riñones tratados con rapamicina [42]. Casualmente, se reprogramó el metabolismo mitocondrial en las células dendríticas tratadas con rapamicina y se produjo un fenotipo de tolerancia que inhibe la inflamación, aliviando así la IRA [43]. En general, el inhibidor de mTOR logra efectos terapéuticos sobre la IRA regulando la autofagia y la apoptosis de las células renales y alterando la función de los linfocitos.

Fibrosis renal y enfermedad renal crónica

Aproximadamente 700 millones de personas en todo el mundo padecen ERC, un problema de salud que ha atraído la atención mundial. La ERC a menudo conlleva una serie de complicaciones graves, como enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal terminal, trastornos metabólicos, anemia y mortalidad prematura [44–46]. La fibrosis renal, definida como la acumulación de cicatrices en el parénquima renal, representa la vía final común de la mayoría de las enfermedades renales crónicas y progresivas, y finalmente conduce a la enfermedad renal terminal [47, 48]. La vía mTOR es una de las vías reguladoras

más importantes implicadas en la fibrosis renal. En un estudio, la sobreexpresión de TRIM6 conduce a mayores niveles de ubiquitinación de TSC1 y TSC2, lo que promueve la degradación dependiente del proteasoma de ambas proteínas y conduce a la activación de la vía mTORC1, exacerbando así la fibrosis renal (Fig. 4) [49]. Además, otro estudio informa que la señalización de mTORC1 asociada a TSC1 media

La progresión de la fibrosis intersticial renal mediante la regulación de la glucólisis de las células epiteliales tubulares renales proximales (RTE) (Fig. 4) [50]. En particular, la proteína ribosómica fosforilada S6 (rpS6) inhibe la fibrosis y la citogenénesis en riñones con delección de TSC1 [51]. La activación de la vía de señalización TSC1/mTOR por anti-let-7i-5p exosomal derivado de células madre mesenquimales (MSC) se demostró a través de un modelo in vitro de fibrosis renal inducida por TGF- β , que resultó en la atenuación de la fibrosis renal.

Además, se identificó a TSC1 como un objetivo de unión para los exosomas anti-let-7i-5p en la fibrosis renal inducida por obstrucción ureteral unilateral (UUO) in vivo (Fig. 4) [52]. TSC1 afecta significativamente la progresión de la fibrosis renal al regular la vía mTORC1, y la intervención de esta vía podría convertirse en una nueva estrategia para el tratamiento de la fibrosis renal. La infiltración de macrófagos es común en casos de fibrosis renal. En un estudio previo, Hu et al. demostraron que los ratones Lyz-TSC1 CKO presentaron niveles reducidos de fibrosis renal y de marcadores M2 durante la fase de reparación de la IRI (Fig. 4) [39].

Esto implica que TSC1 podría estar involucrado en el proceso de fibrosis mediada por células inmunitarias. Al regular la función de las células inmunitarias, especialmente la de TSC1, podría ayudar a ralentizar o revertir la fibrosis renal.

Los pacientes con CET desarrollan ERC antes y con mayor frecuencia que la población general [53]. Además, los estudios han reportado una fuerte correlación entre el tamaño de los angiomiolipomas (AML) y la ERC [53, 54]. Cuando una lesión grande afecta el parénquima renal, a menudo conduce a una disminución de la función renal o el paciente desarrolla una hemorragia renal por AML e intervenciones posteriores (embolización, nefrectomía, etc.) [53, 55]. Everolimus es un inhibidor de mTOR-I que se ha desarrollado en un inmunosupresor disponible comercialmente. Amplia evidencia clínica y experimental demuestra que mTOR-I exhibe sus efectos terapéuticos beneficiosos en una amplia gama de enfermedades [56, 57]. Kronick et al. informaron sobre 2 pacientes con disminución concomitante de la tasa de filtración glomerular (TFG) en ausencia de AML voluminosa y la presencia de un fenotipo de variante nefrótica de CET observado bajo microscopía.

Tras el tratamiento con everolimus, el primer paciente logró una mejoría de la función renal, pasando del estadio G4 al estadio G3b, que se mantuvo estable durante 5 años tras el inicio del tratamiento con everolimus [58]. Esto sugiere que los estudios futuros deberían centrarse en las características fisiopatológicas de la ERC en pacientes con CET, la prevalencia de la micronefropatía en esta población de pacientes y los efectos terapéuticos de los inhibidores de mTOR, más allá de las indicaciones actuales, en una población de pacientes más amplia.

enfermedad renal diabética

La enfermedad renal diabética (ERD), un contribuyente sustancial a la enfermedad renal terminal, es una preocupación frecuente tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados [59]. La incidencia

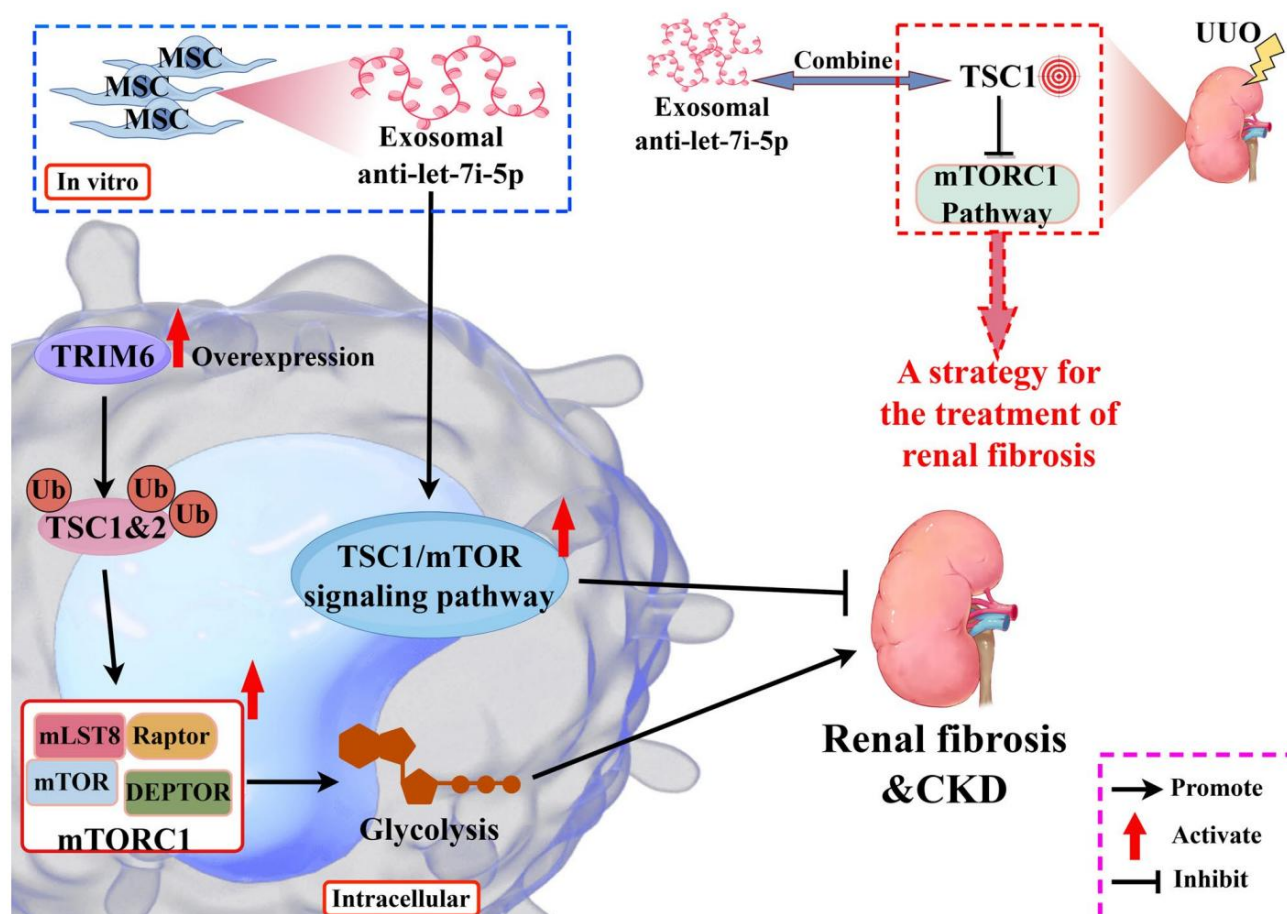


Fig. 4. Ilustración esquemática de las interacciones moleculares y las vías de señalización implicadas en la asociación entre TSC y la fibrosis renal, así como en el desarrollo de ERC (Figdraw). La sobreexpresión de TRIM6 aumenta los niveles de ubiquitinación de TSC1 y TSC2, lo que promueve la activación de la vía mTORC1 y agrava la fibrosis renal. Además, la señalización de mTORC1 relacionada con TSC1 media la progresión de la fibrosis intersticial renal regulando la glucólisis en las células RTE. Cabe destacar que, en un modelo in vitro de fibrosis renal inducida por TGF-β, los exosomas derivados de células madre mesenquimales (MSC) portadoras de anti-let-7i-5p activan la vía de señalización TSC1/mTOR, aliviando así la fibrosis renal. Además, en un modelo de fibrosis renal inducida por UUO, TSC1 actúa como diana de unión para los exosomas anti-let-7i-5p. TSC1 influye significativamente en la progresión de la fibrosis renal al regular la vía mTORC1, y actuar sobre esta vía podría ofrecer una nueva estrategia terapéutica para la fibrosis renal. TRIM6: Motivo Tripartito que Contiene 6; TSC1/TSC2: Complejo de Esclerosis Tuberosa 1/2; mTORC1: Diana Mecánica del Complejo 1 de Rapamicina; RET: Epitelio Tubular Proximal; TGF-β: Factor de Crecimiento Transformante β; UUO: Obstrucción Ureteral Unilateral; ERC: Enfermedad Renal Crónica; TSC1&2 Ub: Ubiquitinación de TSC1&2

La incidencia de complicaciones microvasculares causadas por la enfermedad renal diabética es alta, lo que aumenta considerablemente la mortalidad de los pacientes [60]. La enfermedad renal diabética es la principal causa de enfermedad renal en pacientes que inician terapia de reemplazo renal, afectando aproximadamente al 40% de las personas con diabetes tipo 1 y 2, y aumenta el riesgo de muerte [61].

La TSC es un supresor clave de mTORC1, y la activación anormal de mTORC1 en los podocitos glomerulares conduce a una disfunción glomerular y puede contribuir al desarrollo de enfermedades glomerulares, incluida la DKD (Fig. 5).

[62]. La activación constitutiva de la vía mTORC1 se ha identificado como uno de los mecanismos clave de la resistencia a la insulina. TSC1-2 es esencial para mantener la señalización de PI3K mediada por insulina. En sistemas de cultivo celular, cuando la función de TSC1-2 se ve afectada, la señalización de PI3K-Akt inducida por insulina se atenúa en las células tumorales, lo que provoca...

Tendencia a un bajo potencial de malignidad. Esto podría deberse a la incapacidad de las células TSC mutantes para activar PI3K y sus proteínas efectoras dependientes. Esta supresión puede revertirse mediante el tratamiento con rapamicina (Fig. 5) [63, 64].

Las mutaciones en TSC y la activación de mTOR han Se ha implicado en la patogénesis de múltiples enfermedades renales, como la enfermedad renal diabética (ERD) (Fig. 5) [65-67]. La diabetes puede activar la señalización TSC-mTOR al inactivar la AMPK, inhibiendo así el complejo de la quinasa ULK y previniendo el inicio de la autofagia. La autofagia se induce reduciendo la expresión de mTOR y estimulando la expresión de TSC1 y LC3 (Fig. 5) [68]. Sin embargo, los efectos del transportador de glucosa 1 (GLUT1) sobre la actividad de mTOR persisten en células que carecen de TSC2 funcional, como lo demostraron Buller et al., lo que indica que los efectos de

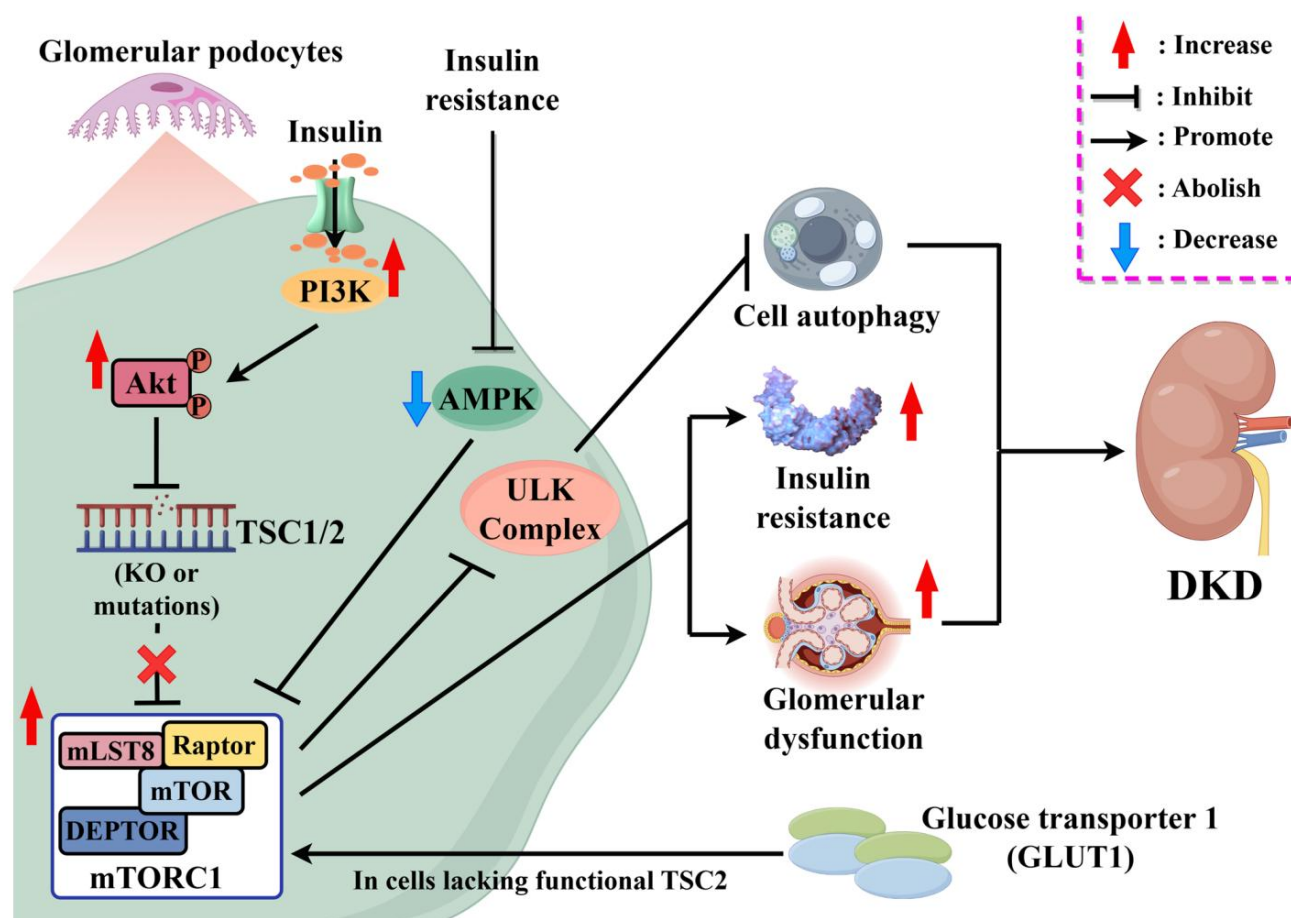


Fig. 5 Ilustración esquemática de las interacciones moleculares y vías de señalización implicadas en la asociación entre TSC y el desarrollo de la enfermedad renal diabética (por Figdraw). TSC es un inhibidor clave de mTORC1. La activación anormal de mTORC1 en los podocitos glomerulares conduce a la disfunción glomerular, así como a la inducción de resistencia a la insulina y puede promover la progresión de la enfermedad renal diabética. In vitro, la activación inducida por insulina de la señalización de PI3K-Akt inhibe la señalización de TSC1 o TSC2, lo que promueve la activación de la vía mTORC1. Además, en células con TSC1 o TSC2 knock out, la vía mTORC1 se activó significativamente, lo que llevó a la progresión de la enfermedad renal diabética. Cuando la vía AMPK se inactiva, activa la vía de señalización TSC-mTOR, que inhibe el complejo de la quinasa ULK y previene el inicio de la autofagia, exacerbando así la enfermedad renal diabética. TSC: complejo de esclerosis tuberosa; mTORC1: Complejo diana mecánica de la rapamicina 1; PI3K-Akt: Fosfoinosítido 3-quinasa-Proteína quinasa B; TSC1/TSC2: Complejo de esclerosis tuberosa 1/2; AMPK: Proteína quinasa activada por AMP; ULK: Quinasa activadora de la autofagia similar a Unc-51; DKD: Enfermedad renal diabética

Los GLUT1 no están mediados por las células T [69]. Las células T actúan como un inhibidor crucial de mTORC1, y su activación aberrante en los podocitos glomerulares puede provocar disfunción glomerular. Simultáneamente, la sobreexpresión de mTORC1 inhibe los complejos de la quinasa ULK y obstruye el inicio de la autofagia, lo que agrava la enfermedad renal diabética.

La diabetes puede inducir la desregulación de la autofagia renal, lo que provoca daño renal. El tratamiento con rapamicina puede prevenir los cambios estructurales renales tempranos en ratas de experimentación diabéticas, previniendo así las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad renal diabética. El bloqueo de mTOR puede ser beneficioso para el tratamiento de la enfermedad renal diabética. El tratamiento con rapamicina redujo la albuminuria, el agrandamiento glomerular, el engrosamiento de la membrana basal glomerular, el reclutamiento de macrófagos renales y los niveles de expresión renal de ARNm de células proliferantes.

Antígeno nuclear, factor de crecimiento transformante $\beta 1$, factor de crecimiento endotelial vascular y proteína quimioatrayente de monocitos 1 en ratas diabéticas experimentales [70]. Se considera que la activación excesiva de la vía mTOR y el estrés oxidativo influyen en el desequilibrio de la autofagia inducido por la diabetes [71]. Por lo tanto, como inhibidor de mTOR, la rapamicina es un fármaco terapéutico para la nefropatía diabética con potencial valor clínico. En la nefropatía diabética, el deterioro de la función podocitaria es una patogénesis importante. Un estudio sobre la transformación fenotípica y la lesión de los podocitos en la diabetes indicó que la activación de mTORC1 en los podocitos es un evento clave en la inducción de la nefropatía diabética, y la reducción de la actividad de mTORC1 en los podocitos es una posible estrategia terapéutica para prevenir la nefropatía diabética [72]. En general, los inhibidores de mTOR potencian la autofagia al inhibir la vía mTOR en

células renales, especialmente podocitos, reduciendo así la gravedad de la enfermedad renal diabética.

Quistes renales y enfermedad renal poliquística

Los quistes y las masas renales son complicaciones frecuentes en pacientes con CET, y su prevalencia aumenta considerablemente con la edad [73]. Cabe destacar que los quistes renales son más frecuentes que las angiomiolipomas en niños [55, 74].

En pacientes con esclerosis tuberosa, los tumores benignos pueden manifestarse no sólo en el cerebro y la piel, sino también en los riñones, donde pueden conducir a la formación de quistes [75].

La delección de TSC1 tiende a ejercer su efecto en el riñón mediante la activación de la señalización de mTOR y puede revertirse parcialmente con rapamicina. Sin embargo, la haploinsuficiencia de TSC1, sin la activación de la señalización de mTOR, también induce con éxito la formación de quistes en el riñón de ratón [76]. Por lo tanto, el mecanismo específico de TSC1...

La eliminación de genes en el desarrollo de quistes renales requiere más investigación.

En un estudio realizado por Fang et al., el túbulo proximal renal TSC1- Los ratones con deficiencia específica (TSC1^{pt} KO) mostraron proliferación e hipertrofia de las células del túbulo proximal renal, acompañadas de degeneración quística. In vivo, el tratamiento con metformina resultó en un aumento de la fosforilación de AMPK; la activación de los factores proapoptóticos BAD y la caspasa-3 escindida; y el bloqueo del factor prosupervivencia Akt. Esto inhibió la proliferación renal aberrante inducida por la delección de TSC1. Sin embargo, el efecto de la metformina fue revertido por el inhibidor de AMPK dosomorfina (Fig. 6).

[77]. El papel de la señalización de AMPK en el tratamiento con metformina ofrece nuevas ideas para el tratamiento de los quistes renales inducidos por la delección de TSC1. La activación de AMPK inhibe la proliferación anormal y ralentiza la formación de quistes renales.

Curiosamente, también se observa un entorno quístico localizado en ratones deficientes en Fnip1, donde la mayor infiltración de células inmunitarias y moléculas de adhesión celular potencia la tendencia de las células a formar estructuras esféricas durante la división. Este comportamiento celular promueve el desarrollo de la enfermedad renal poliquística (ERP). En células RTE de ratón, la delección de Fnip1 provocó una disminución de la actividad de AMPK y un aumento de la actividad de mTORC1. Cabe destacar que la vía de señalización de mTORC1 se activó sustancialmente cuando se co-delecionaron Fnip1 y TSC1, lo que condujo a una aceleración sustancial del desarrollo de la ERP en comparación con la delección de Fnip1 o TSC1 por separado (Fig. 6) [78].

Este estudio sugiere que mTORC1 desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la PKD y que mitigar su hiperactivación puede ayudar a retardar la progresión de la enfermedad.

Se necesitan más investigaciones para dilucidar la interacción entre la vía AMPK y la señalización de mTOR, así como para identificar otros mecanismos a través de los cuales la eliminación de TSC1 promueve la formación de quistes.

Además del papel de mTORC1, la PKD1, que codifica la policistina 1, también desempeña un papel crucial en la degeneración quística renal. Cuando se elimina la PKD1 en las células intersticiales renales, el riñón progresa hacia la degeneración quística (Fig. 6) [79]. Además, las mutaciones en TSC1 y PKD1 en las células mesangiales renales pueden inducir la secreción de factores promotores del crecimiento, promoviendo así la proliferación de células tubulares y acelerando el desarrollo de la degeneración quística renal (Fig. 6). Wu et al. produjeron un quiste a partir del asa de Henle tras marcar fibroblastos renales/células estromales con Prx1, un marcador de MSC, y eliminaron el gen TSC1 en estas células. Esto sugiere que las células estromales desempeñan un papel en el desarrollo de quistes renales en pacientes con TSC [80]. El papel de la señalización de AMPK en el tratamiento con metformina ofrece nuevas ideas para el tratamiento de los quistes renales causados por la pérdida de TSC1. Al activar AMPK, se puede inhibir la proliferación celular anormal, retardando así la formación de quistes renales.

Además, se observaron quistes corticales consistentes en células hiperproliferativas intercaladas de A en ratones deficientes en células principales específicas de TSC1. A diferencia de los ratones mutantes de PKD1, los ratones con TSC1-knockout (TSC1-KO) presentan niveles elevados del factor de transcripción forkhead 1 (Foxi1) en el epitelio quístico. Los análisis histológicos y de resonancia magnética de riñones de ratones con doble knockout (dKO) de TSC1/Foxi1 demostraron que la delección de Foxi1 resultó en la eliminación completa de la carga quística inducida por los ratones con TSC1-KO [8].

El gen Foxi1 desempeña un papel importante en la expresión de H⁺-ATPasa y la actividad de las células intercaladas A, la regulación y la expresión del transporte ácido-base, incluidas varias subunidades de H⁺-ATPasa vacuolar (V-H⁺-ATPasa) (por ejemplo, d2 y b1), la anhidrasa carbónica 2 (CAII) y AE-1 (Slc4a1).

[81–83]. Específicamente, Foxi1 y sus dianas posteriores, incluyendo la H⁺-ATPasa apical y la CAII, se expresaron fuertemente en las células epiteliales quísticas de TSC1- (o TSC2-). Ratones KO, pero no en ratones mutantes de PKD1. La delección de CAII desempeña un papel crucial en la activación de la H⁺-ATPasa, y los ratones CAII/TSC1-dKO presentan una carga quística sustancialmente menor y una mayor longevidad que los ratones TSC1-KO. Esto demostró el papel crucial de la activación de la H⁺-ATPasa en los cambios quísticos renales asociados a la TSC (Fig. 6) [8, 84]. Estos hallazgos brindan una nueva perspectiva para comprender mejor el papel de la pérdida de TSC1, la señalización de mTORC1, la vía AMPK y las mutaciones de PKD1 en los quistes renales y la enfermedad renal poliquística, y fundamentan futuras estrategias de tratamiento clínico.

La eficacia de los inhibidores de mTOR en el tratamiento de las complicaciones relacionadas con la CET, como las convulsiones, el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), la leucemia mieloide aguda (LMA) renal y el angiofibroma facial, se ha demostrado en estudios de cohortes previos [85–88]. Everolimus ha demostrado ser eficaz no solo en el tratamiento de la LMA renal, sino también en el tratamiento de la enfermedad renal quística, especialmente en pacientes pediátricos. En un informe de caso, tres pacientes pediátricos...

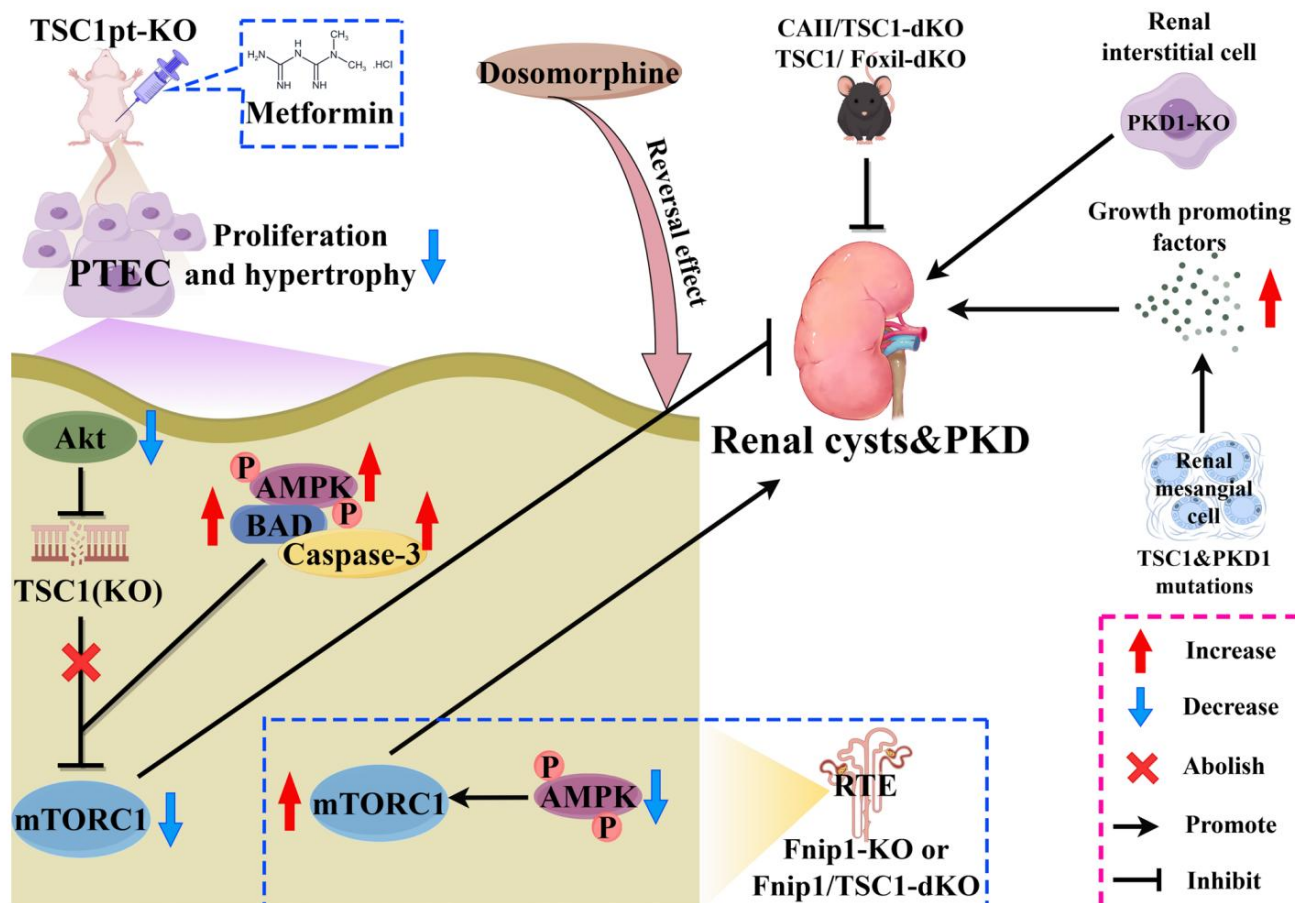


Fig. 6. Ilustración esquemática de las interacciones moleculares y las vías de señalización implicadas en la asociación entre la CET y los quistes renales, con el desarrollo de la enfermedad renal poliquística (Figdraw). Los ratones TSC1pt-KO mostraron proliferación e hipertrofia de las células del túbulo proximal renal con degeneración quística. In vivo, el tratamiento con metformina resultó en un aumento de la fosforilación de AMPK; la activación de los factores proapoptóticos BAD y la caspasa-3 escindida; y el bloqueo concomitante del factor prosupervivencia Akt. Esto inhibió la proliferación renal aberrante inducida por la delección de TSC1, que fue revertida por el inhibidor de AMPK dosomorfina. En las células RTE de ratón, la inhibición de Fnp1 resultó en una disminución de la actividad de AMPK y un aumento de la actividad de la vía mTORC1. Notablemente, cuando Fnp1 y TSC1 fueron codeleccionados, la vía de señalización mTORC1 fue activada masivamente, llevando a una aceleración significativa en el desarrollo de PKD comparado con la delección de Fnp1 o TSC1 solo. Cuando PKD1 fue derribado en células mesangiales renales, el riñón fue más propenso a progresar hacia la degeneración quística. Además, las mutaciones en TSC1 y PKD1 en células mesangiales glomerulares pueden exacerbar el desarrollo de la degeneración quística renal al inducir la secreción de factores promotores del crecimiento, lo que promueve la proliferación de células tubulares renales. Es notable que los ratones TSC1/Foxil-dKO y CAII/TSC1-dKO tienen una carga quística menor que los ratones TSC1-KO. TSC1pt-KO: knock out específico de TSC1 en túbulo proximal renal; AMPK: proteína quinasa activada por AMP; BAD: agonista asociado a Bcl-2 de muerte celular; Akt: proteína quinasa B; TSC1: complejo de esclerosis tuberosa 1; RTE: epitelio tubular renal proximal; Fnp1: proteína 1 que interactúa con la foliculina; mTORC1: complejo 1 de la diana mecanística de la rapamicina; PKD: enfermedad renal poliquística; PKD1: enfermedad renal poliquística 1; Foxil: factor de transcripción Forkhead 1; TSC1/Foxil-dKO: doble knock out de TSC1/Foxil; CAII: anhidrasa carbónica 2; CAII/TSC1-dKO: CAII/TSC1 doble nocaout; TSC1-KO: TSC1-nocaout

Se incluyeron pacientes con control de SEGA y convulsiones. Tras el tratamiento con everolimus, los quistes renales desaparecieron por completo en los pacientes 1 y 3, mientras que se redujo el número de quistes renales en el paciente 2. Cabe destacar que la función renal mejoró en los tres pacientes, y la TFGe mejoró, mientras que los niveles de creatinina volvieron a la normalidad [89]. Esto demuestra el valor clínico y las posibilidades de aplicación de everolimus en el tratamiento de pacientes con CET combinada con enfermedad renal quística y el mantenimiento de la función renal básica de los pacientes. Además, en un estudio con animales, ratas con enfermedad renal poliquística tratadas con everolimus redujeron significativamente el tamaño de los quistes renales en comparación con las ratas con enfermedad renal poliquística no tratadas.

período de pretratamiento, mientras que alivian su función renal en deterioro dentro de las 5 semanas [90].

carcinoma de células renales

La incidencia del carcinoma de células renales (CCR) está aumentando en todo el mundo, con más de 430.000 casos nuevos y 150.000 muertes para 2022 [91]. El cáncer de riñón tiene muchos subtipos moleculares diferentes que son impulsados por diferentes factores moleculares [92].

Recientemente, los tumores oncocíticos de bajo grado (LOT) del riñón se han considerado como posibles tumores nuevos.

Para el diagnóstico de la firma molecular de LOT, Williamson et al. analizaron 17 tumores que coincidían con la IHC

Características y morfología del oncocitoma renal mediante secuenciación de próxima generación de 324 de los genes asociados al cáncer y se encontró que todos los tumores tenían al menos una mutación en TSC1 (n = 7, 41 %), TSC2 (n = 2, 12 %), PIK3CA (n = 4, 24 %) o mTOR (n = 5, 29 %) [93]. Un análisis de Ricci et al. basado en los ocho estudios revisados y una cohorte agregada de 79 muestras de LOT encontró de manera similar que la mayoría (57/79 [72,1 %]) tenía al menos uno de los genes mutados, TSC1, TSC2 y mTOR. La persistencia de mutaciones en genes asociados con la vía de señalización TSC1/TSC2/mTOR en el LOT del riñón indica el potencial para considerarlo un tumor genético específico. Además, GATA3 desarrolla un patrón de expresión localizado o diferencial en el RCC cromóforo (chRCC) [94]. Además, en un estudio realizado por Ricci et al., se demostró que GATA3 mantiene una reactividad constante en todas las muestras de LOT. Estos hallazgos respaldan la

fiabilidad y validez de GATA3 como marcador molecular de LOT [93, 95]. En general, estos estudios sugieren que los LOT podrían representar un tipo de tumor impulsado por mutaciones en la vía de señalización TSC1/TSC2/mTOR, con GATA3 potencialmente servir como un marcador molecular confiable para el diagnóstico y diferenciación de LOT.

Se ha observado la formación de cistoadenomas renales en un modelo murino con una delección heterocigótica de TSC2 y la inactivación espontánea del segundo alelo. Algunos cistoadenomas se convierten en CCR oncocíticos de alto grado con la edad [96]. Por lo tanto, la delección del gen TSC2 es un posible factor de riesgo para el desarrollo de lesiones quísticas renales y CCR, especialmente en pacientes mayores, y es necesario vigilar la evolución del cistoadenoma renal a CCR más agresivos. Asrani et al. demostraron que la activación de mTORC1, desencadenada por la delección de TSC2, aumenta la actividad de TFE3 y TFEB (Fig. 7).

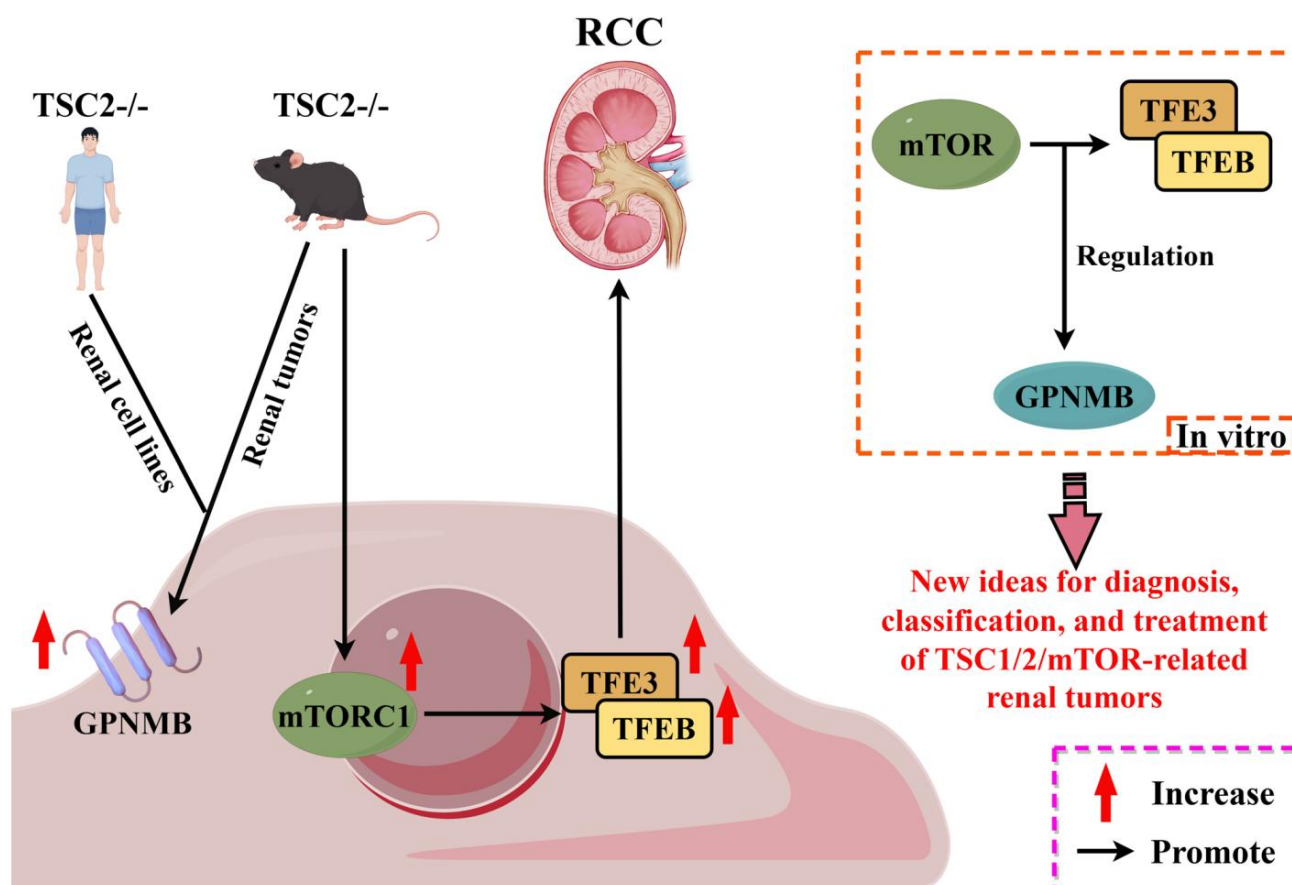


Fig. 7. Ilustración esquemática de las interacciones moleculares y las vías de señalización implicadas en la asociación entre el TSC y el desarrollo de carcinoma de células renales (Figdraw). En un modelo murino con delección heterocigótica de TSC2 e inactivación espontánea del segundo alelo, algunos cistoadenomas se transformaron en CCR eosinofílico de alto grado a medida que los ratones envejecían. La delección del gen TSC2 es un posible factor de riesgo para el desarrollo de lesiones quísticas renales y carcinomas de células renales, especialmente en pacientes de edad avanzada. La activación de mTORC1, desencadenada por la delección de TSC2, aumenta la actividad de TFE3 y TFEB. A nivel molecular, mTOR y TFE3/TFEB podrían estar ubicados en un bucle de señalización de prealimentación mutuamente impulsado. Además, GPNMB se expresó en gran medida en TSC2. Tumores renales murinos deficientes y líneas celulares renales humanas, y la expresión de GPNMB fue regulada por la quinasa mTOR y TFEB/TFE3 in vitro. Estos hallazgos aportan nuevas ideas para el diagnóstico, la tipificación y el tratamiento de los tumores renales asociados a TSC1/2/mTOR. TSC1/2: Complejo de esclerosis tuberosa 1/2; CCR: carcinoma de células renales; mTORC1: Diana mecánica del complejo 1 de rapamicina; TFE3: Factor de transcripción E3; TFEB: Factor de transcripción EB; GPNMB: Glicoproteína B no metastásica.

[97]. A nivel molecular, es posible que mTOR y TFE3/TFEB se encuentren en un circuito de señalización de retroalimentación mutua. Se ha observado que los RCC de translocación (tRCC) presentan niveles elevados de actividad de mTOR en comparación con los RCC de células claras (Fig. 7) [98]. En un estudio realizado por Salles et al., se descubrió que la glicoproteína B no metastásica (GPNMB) se expresa en gran medida en TSC2-

Tumores renales de ratón deficientes y líneas celulares renales humanas.

Además, la expresión de GPNMB está regulada *in vitro* por la cinasa mTOR y TFE3/TFEB (Fig. 7). Es evidente que el uso de TFE3/TFEB como marcadores diagnósticos secundarios para la tipificación de estos tumores puede ayudar a evitar la superposición fenotípica. Simultáneamente, GPNMB puede emplearse como marcador clínico para diferenciar los tumores renales asociados a la alteración de TSC1/2/mTOR del tRCC, lo que puede ayudar a distinguir estos tumores renales de otros subtipos convencionales prevalentes [99]. Estos hallazgos proporcionan nuevas ideas para el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento de los tumores renales relacionados con TSC1/2/mTOR. Mediante la monitorización de la activación de la señalización de mTORC1, la actividad de TFE3/TFEB y la expresión de GPNMB, se pueden distinguir eficazmente diferentes tipos de tumores renales, especialmente entre los tumores renales asociados a TSC y el tRCC, lo que proporciona un poderoso apoyo para el tratamiento individualizado.

Los pacientes con TSC tienden a desarrollar numerosos tumores malignos y benignos, que pueden presentarse en diferentes tejidos y órganos. Además, estudios han demostrado un mayor riesgo de CCR en pacientes con síndrome de TSC [100, 101]. Los inhibidores de mTOR han sido aprobados por la FDA estadounidense como agentes de primera y segunda línea para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado [102, 103]. Sin embargo, la eficacia y el tiempo de respuesta de los inhibidores de mTOR en pacientes con cáncer renal asociado a TSC no se han dilucidado con claridad. Alsadawi et al. describieron el caso de un paciente con cáncer renal metastásico asociado a TSC2 que albergaba las mutaciones H1620R e Y1650C, que recibió everolimus, lo que produjo una respuesta aberrante a la terapia de primera línea y continuó beneficiándose de un inhibidor de mTOR 2 años después de recibir el tratamiento [104]. De manera similar, en dos casos clínicos, una paciente con esclerosis tuberosa y CCR recurrente y un paciente con CET que progresó a fibromatosis de la pared torácica y CCR multifocal bilateral recibieron tratamiento con everolimus y sirolimus, respectivamente. Cabe destacar que los síntomas de la paciente relacionados con el CCR recurrente y la esclerosis tuberosa mejoraron simultáneamente tras el tratamiento con everolimus. Por otro lado, la fibromatosis y el CCR del paciente también se resolvieron significativamente en los 6 meses posteriores al tratamiento, con efectos adversos leves [105, 106].

Este artículo presenta un caso clínico y justifica el uso de inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), como everolimus, como opción de tratamiento de primera línea para el RCC asociado a TSC.

Aunque varios agentes dirigidos, incluyendo inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular e inhibidores de la proteína diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), han sido clínicamente aprobados para el tratamiento del RCC metastásico o avanzado [107, 108]. Sin embargo, se ha encontrado que el uso de inmunoterapias anti-PD-1 y agentes antiangiogénicos para el tratamiento de pacientes con cánceres renales asociados a TSC produce mayor eficacia terapéutica y beneficio clínico en comparación con los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) en estudios de casos clínicos recientes. Por ejemplo, entre los pacientes tratados con RCC avanzado, nivolumab tuvo una supervivencia general más larga y menos eventos adversos de grado 3 o 4 en comparación con everolimus [109]. Este resultado se confirmó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto, en el que 658 pacientes con carcinoma de células renales fueron aleatorizados en dos grupos para recibir everolimus y cabozantinib. Los resultados mostraron que cabozantinib mejoró la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer renal (7,4 meses frente a 3,8 meses). Cabe destacar que la tasa de remisión tumoral objetiva fue mayor en el grupo tratado con cabozantinib que en el grupo tratado con everolimus (21 % frente a 5 %) [110]. Esto demuestra que la inmunoterapia anti-PD-1 y los fármacos antiangiogénicos han demostrado efectos terapéuticos más potentes en pacientes con cáncer renal. Se espera que se conviertan en una terapia alternativa más eficaz, desempeñando un papel clínico importante en el tratamiento de pacientes con cáncer renal y mejorando su pronóstico.

angiomiolipomas renales

Los angiomiolipomas renales (RAML) son tumores benignos, pero potencialmente mortales. Consisten en una mezcla de diferentes células tumorales que se asemejan al músculo liso (mio-), grasa (lipo-) y vasos sanguíneos (angio-) a nivel molecular y tisular [111]. En un solo RAML, estas diferentes clases de células tumorales son clonales y capaces de diferenciarse en diferentes linajes, lo que sugiere una alta probabilidad de origen de células madre tumorales [112, 113].

La RAML es un factor de riesgo importante en pacientes con CET. En pacientes con mutaciones en TSC1, la RAML generalmente se desarrolla a una edad más avanzada, con un tamaño de lesión y un potencial de crecimiento relativamente pequeños, mientras que las mutaciones en TSC2 predisponen a los pacientes a la RAML a una edad temprana y presentan una mayor probabilidad de complicaciones hemorrágicas y hematurias (Fig. 8). La incidencia máxima de RAML de nueva aparición se observa entre los 18 y los 40 años, pero es necesario un seguimiento de por vida, ya que la RAML puede presentarse en etapas posteriores de la vida [74]. En pacientes con CET, hasta el 80 % de los pacientes desarrollan angiomiolipomas renales bilaterales secundarios y múltiples, lo que compromete gravemente su salud física y mental [114].

Gonçalves et al. utilizaron un enfoque de ingeniería tumoral inversa para estudiar el origen de las células RAML humanas y murinas. Se descubrió que algunas células y líneas celulares de RAML humanas presentan características moleculares de túbulo proximal.

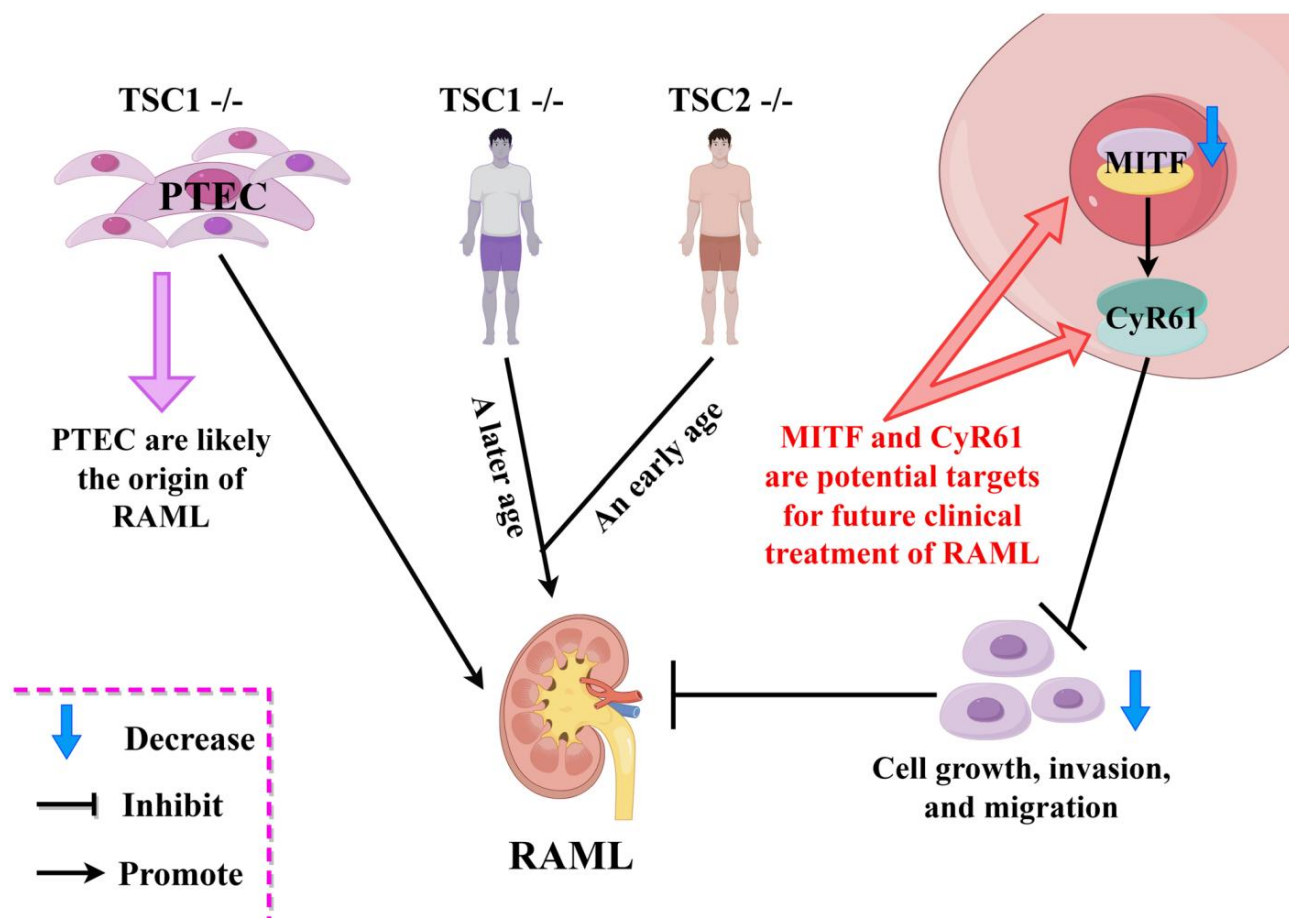


Fig. 8 Ilustración esquemática de las interacciones moleculares y vías de señalización implicadas en la asociación entre TSC y el desarrollo de angiomiolipomas renales (por Figdraw). En pacientes con mutaciones TSC1, RAML por lo general ocurre a una edad más tardía con un tamaño de lesión y potencial de crecimiento relativamente pequeños, mientras que los pacientes con mutaciones TSC2 están predispuestos a desarrollar RAML a una edad más temprana y tienen una mayor probabilidad de complicaciones de sangrado y hematuria. Los estudios sugieren que las células epiteliales tubulares renales proximales humanas pueden ser el origen de RAML. Curiosamente, la expresión reducida de MITF regula negativamente el desarrollo de RAML al inhibir el crecimiento celular, la invasión y la migración. Puede actuar regulando CyR61, lo que sugiere que CyR61 es un nuevo objetivo para MITF para regular la progresión de RAML, y se espera que tanto MITF como CyR61 sean objetivos potenciales para el futuro tratamiento clínico de RAML. TSC1/2: complejo de esclerosis tuberosa 1/2; RAML: angiomiolipomas renales; MITF: Factores de transcripción de microftalmia; CyR61: Proteína angiogénica rica en cisteína 61

Células epiteliales. Esto sugiere que las células epiteliales del túbulo proximal probablemente sean el origen de RAML (Fig. 8). Además, tras la delección específica de TSC1 en el epitelio renal (ya sea pura o heterocigótica), algunas células mostraron lesiones con marcadores de RAML detectables. Esto respalda la capacidad de las células epiteliales renales para transformarse potencialmente en RAML, lo que proporciona un modelo tumoral de RAML [115].

La RAML y los linfangiomas (LAM) son manifestaciones clínicas comunes y predominantes en pacientes con esclerosis tuberosa, y también pueden presentarse en pacientes con esclerosis no tuberosa. Se pueden detectar variantes genéticas de TSC1 o TSC2 en la RAML, pero la probabilidad de tener una mutación en TSC1 es mucho menor que la de tener una mutación en TSC2 [116, 117]. La LAM es muy poco frecuente y su etiología se desconoce actualmente. La LAM puede presentarse de forma independiente o asociada a la esclerosis tuberosa. La RAML se presenta en el 70 % de los pacientes con esclerosis tuberosa y en el 50 % de los pacientes.

con LAM. Smolarek et al. probaron el TSC1 y el TSC2.

Se analizaron los genes de RAML en 13 mujeres con LAM y se demostró que se presentaron delecciones heterocigóticas de TSC2 en siete (54%) pacientes con RAML y en ocho ganglios linfáticos retroperitoneales, lo que respalda la posibilidad de una base molecular común para la patogénesis de TSC, LAM y angiomiolipomas [118]. En resumen, estos hallazgos enfatizan el papel crítico de las mutaciones de TSC2 en el desarrollo de RAML y LAM, y sugieren un mecanismo molecular común subyacente a estos trastornos, particularmente en el contexto de la esclerosis tuberosa.

Curiosamente, Zarei et al. descubrieron que la expresión reducida de los factores de transcripción de la microftalmia (MITF) regula negativamente el desarrollo de angiomiolipomas renales al inhibir el crecimiento, la invasión y la migración celular. Esto se logró regulando CyR61 (Fig. 8) [119].

Esto sugiere que CyR61 es un nuevo objetivo para MITF en la regulación de la progresión de RAML y, tanto MITF como

Se espera que CyR61 sea un objetivo potencial para el futuro tratamiento clínico de la RAML. Estos estudios han revelado el mecanismo molecular de la RAML en pacientes con esclerosis no tuberosa y han destacado el papel crucial de TSC2. Las mutaciones genéticas en el desarrollo de estas lesiones también proporcionaron nuevas dianas terapéuticas (como MITF y CyR61) para la práctica clínica. Comprender las características clínicas de las diferentes mutaciones genéticas y el mecanismo molecular de la CET puede proporcionar una referencia importante para el diagnóstico precoz, el tratamiento personalizado y el seguimiento de la enfermedad en pacientes con esclerosis no tuberosa.

La preservación de la función renal y la prevención de otras complicaciones peligrosas, como el sangrado, representan los principales objetivos clínicos en el manejo de pacientes con LMA. En casos de LMA extensa, sintomática o hemorrágica, la embolización o la intervención quirúrgica se han considerado tradicionalmente opciones de tratamiento estándar. Sin embargo, los inhibidores de mTOR han surgido recientemente como una alternativa no invasiva para el tratamiento de estas afecciones [120]. En 2018, EE. UU.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó everolimus para el tratamiento de indicaciones relacionadas con TSC, incluidas SEGA, convulsiones parciales y angiomiolipoma renal en adultos y niños mayores de 2 años [121].

Un ensayo de fase III, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 107 pacientes con CET y angiomiolipoma renal, demostró una tasa de respuesta del 54 % tras el tratamiento con everolimus. La proporción de pacientes que logró una reducción del volumen del angiomiolipoma renal ≥ 30 % y ≥ 50 % aumentó con el tiempo, alcanzando el 81,6 % (62/76) y el 64,5 % (49/76), respectivamente, en la semana 96.

Cabe destacar que no se reportaron casos de hemorragia renal durante el tratamiento. La mayoría de los eventos adversos (EA) se clasificaron como leves a moderados (Grado 1/2), y la incidencia de EA nuevos o graves disminuyó con el tiempo [122]. Estos hallazgos indican que everolimus reduce eficazmente el volumen del angiomiolipoma renal en pacientes con CET y angiomiolipoma, mejorando así la evolución del paciente. Esta conclusión ha sido corroborada por numerosos ensayos clínicos unicéntricos y multicéntricos realizados en diversos países [123–128].

Además, una serie de casos clínicos que incluyó 5 años de tratamiento continuo con everolimus en pacientes con angiomiolipoma asociado a CET (CET-LMA) demostró que, entre 28 pacientes tratados, everolimus facilitó la regresión de la LMA en todos los pacientes que toleraron el tratamiento durante más de 6 meses. Además, la función renal basal se mantuvo estable durante un período de 3 años [129]. Este estudio corroboró la eficacia de everolimus en el tratamiento de la CET-LMA y proporcionó datos valiosos del mundo real sobre la tolerancia de los pacientes, lo cual tiene una relevancia clínica significativa. Cabe destacar que, en los estudios EXIST-1 y EXIST-2, los pacientes con CET y LMA mostraron una media estimada de glomerulonefritis (GML) estable.

Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a lo largo del tiempo tras el tratamiento con everolimus [130]. En consecuencia, el everolimus no parece presentar nefrotoxicidad y puede controlar eficazmente o incluso revertir el crecimiento renal, a la vez que preserva o mejora la función renal en pacientes con CET y LRAM [130, 131].

Otros estudios han demostrado que los inhibidores de mTOR sirven como una opción terapéutica eficaz para pacientes con angiomiolipoma epiteloide renal maligno agresivo (EAML). Se realizó un análisis retrospectivo de los datos clínicos de siete pacientes con EAML tratados con evero-limus. Tras tres meses de administración oral de everolimus (10 mg, una vez al día), cinco pacientes mostraron remisión parcial, mientras que dos pacientes mostraron enfermedad estable. El diámetro tumoral máximo medio disminuyó de 9,6 cm a 5,2 cm [132]. Además, se encontró que la respuesta a everolimus en pacientes con CET fue superior en comparación con pacientes sin CET [132, 133]. Tanto sirolimus como everolimus son clínicamente reconocidos como inhibidores de mTOR; sin embargo, se ha observado que en el tratamiento de pacientes con CET-LMA, el grupo de everolimus demostró una reducción más significativa en el volumen de CET-LMA tanto a los seis como a los doce meses en comparación con el grupo de sirolimus [134]. Estos hallazgos coinciden con los resultados de un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de evero-limus, que reveló que el 55% de los pacientes tratados con everolimus lograron una reducción ≥ 50 % en el volumen de la lesión de angiomiolimus objetivo desde el inicio, mientras que el 80% de los pacientes lograron una reducción ≥ 30 % [86].

Limitaciones de la terapia con inhibidores de mTOR

Durante el tratamiento de enfermedades, es necesario tener en cuenta las reacciones adversas de los medicamentos, ya que algunos deben tomarse durante un tiempo prolongado para lograr efectos terapéuticos. El tratamiento del síndrome de esclerosis tuberosa no es una excepción, ya que la retirada del fármaco provocará un crecimiento de rebote de los tumores (SEGA, RAML, rabdomiolioma cardíaco y lesiones cutáneas) en la mayoría de los pacientes [125, 135]. Los inhibidores de mTOR como la rapamicina y sus derivados son fármacos clave para el tratamiento del síndrome de esclerosis tuberosa. Sin embargo, el tratamiento oral con inhibidores de mTOR puede estar asociado a un mayor riesgo de infección. Las reacciones adversas más comunes son la inflamación oral. También se han descrito acné, amenorrea y anomalías de laboratorio [136, 137]. La mucositis oral es la toxicidad limitante de la dosis más común observada en los inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) en mamíferos (everolimus, tisirolimus y sirolimus). Se caracteriza por una lesión tipo avatar, muy diferente de las lesiones causadas por la quimioterapia y la radioterapia. Estas úlceras dolorosas superficiales, circulares, bien definidas, únicas o múltiples, se limitan únicamente a la mucosa no queratinizada y, ocasionalmente, están rodeadas de halos eritematosos [138]. Cabe destacar que el mecanismo por el cual la rapamicina agrava la neumonía puede

sea que agrava la neumonía por *Staphylococcus aureus* al aumentar el nivel inflamatorio de los macrófagos.

La inhibición de la vía mTOR-RPS6 aumenta la expresión de citocinas y quimiocinas en macrófagos, lo que aumenta la infiltración de células inflamatorias y exacerba el daño tisular [139]. Cuando se utiliza rapamicina para tratar la enfermedad renal poliquística, puede causar hiperlipidemia dependiente de la dosis (con un aumento del 30-72% en los triglicéridos) y trombocitopenia (con una incidencia del 10-20%). Es necesario controlar la concentración sanguínea del fármaco para reducir el riesgo [140]. Los inhibidores de mTOR sirolimus y everolimus, cuando se utilizan como inmunosupresores en el trasplante de órganos sólidos, pueden causar reacciones adversas graves. Sin embargo, en la neumonía intersticial, la tolerancia de everolimus parece ser superior a la de sirolimus [141]. Los eventos adversos graves asociados con sirolimus, según lo informado por Bissler [142], se atribuyeron a malas condiciones físicas preexistentes en los pacientes afectados. Esto resalta la necesidad de una aplicación clínica cautelosa de sirolimus en el manejo de enfermedades crónicas, asegurando una evaluación exhaustiva de la seguridad e idoneidad del fármaco con base en evaluaciones integrales de la salud del paciente. Finalmente, los inhibidores de mTOR pueden causar efectos secundarios sistémicos no nefropáticos, incluyendo úlceras orales, trastornos sanguíneos, supresión de la médula ósea, anomalías metabólicas, reacciones adversas cutáneas, linfedema y toxicidad para la fertilidad/gonadal [143, 144]. Es evidente que los inhibidores de mTOR aún pueden inducir reacciones adversas medicamentosas de leves a graves durante el tratamiento del CET asociado con diversas enfermedades renales. Esto resalta la necesidad de un monitoreo y manejo adecuados de los pacientes en la práctica clínica.

Simultáneamente, se debe hacer énfasis en el desarrollo de terapias dirigidas individualizadas para pacientes para optimizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios.

Conclusiones y perspectivas clínicas

La TSC es una molécula reguladora crucial que participa en la compleja red que controla el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular. Numerosos estudios han confirmado que la TSC desempeña un papel importante en diversas enfermedades renales. Las mutaciones con pérdida de función en los genes TSC1 o TSC2 provocan una activación anormal de la vía mTOR, que, si bien es esencial para el metabolismo celular y las respuestas al estrés, también está estrechamente relacionada con la patogénesis de la disfunción renal.

Cabe destacar que, en enfermedades renales asociadas a la CET, como la enfermedad renal diarreica (ERD), la leucemia mieloide aguda (LMA), el carcinoma de células renales (CCR), los quistes renales y la enfermedad renal crónica (ERC), la activación excesiva de la vía mTOR es una característica distintiva. Curiosamente, si bien mTOR promueve el crecimiento y la supervivencia celular en lesiones renales relacionadas con la CET, la activación desregulada de la vía provoca la progresión del daño renal, agravando así la insuficiencia renal.

Estudios exhaustivos en modelos animales han demostrado la activación de la vía mTOR en diversas enfermedades relacionadas con la TSC.

Enfermedades renales. Los inhibidores de mTOR, como la rapamicina y sus derivados, han demostrado potencial para detener la progresión de la enfermedad y prevenir mayor daño renal en estos modelos. En pacientes con CET, los inhibidores de mTOR han demostrado ser altamente efectivos para controlar el crecimiento de quistes renales, RAML y RCC. Numerosos ensayos clínicos han evaluado el potencial terapéutico de los inhibidores de mTOR en enfermedades renales asociadas a la CET, incluyendo RAML, RCC y quistes renales. Estos estudios resaltan la importancia clínica de los inhibidores de mTOR, como everolimus, en el tratamiento de la CET, demostrando su capacidad para ralentizar significativamente la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con CET.

En conclusión, nuestra comprensión de los mecanismos por los cuales la CET contribuye a la enfermedad renal ha avanzado considerablemente. El tratamiento dirigido a la vía mTOR proporciona un nuevo enfoque terapéutico para las enfermedades renales relacionadas con la CET.

A medida que avanza la investigación, es esencial explorar más a fondo los efectos a largo plazo y la seguridad de los inhibidores de mTOR, en particular en el tratamiento de la enfermedad renal crónica relacionada con la TSC y en la mejora del pronóstico de los pacientes.

Contribuciones del autor

QLL y XGZ diseñaron y escribieron el manuscrito. YX, YXF, HDZ, TFL, XQZ, LKP y XJ lo revisaron. HLD contribuyó a la concepción y el esquema del manuscrito, a su revisión y a la aprobación final de la versión para su publicación. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Fondos

Este trabajo fue apoyado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (82270796, 82070776, 82200849 y 82370761), el Programa de Innovación en Ciencia y Tecnología de la Provincia de Hunan (2022RC3071) y la Fundación de Ciencias Naturales de la Provincia de Hunan (2023JJ40872).

Disponibilidad de datos

No se generaron ni analizaron conjuntos de datos durante el presente estudio.

Declaraciones

Aprobación ética

No se requiere ninguno para las revisiones.

Consentimiento informado para participar

No se aplica a reseñas.

Intereses en competencia

Los autores declaran no tener intereses en conflicto.

Recibido: 20 de marzo de 2025 / Aceptado: 17 de junio de 2025

Published online: 01 July 2025

Referencias

- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolución de la importancia de la enfermedad renal: de la subespecialidad a la carga sanitaria global. The Lancet. 2013;382:158–69. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60439-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60439-0).
- Dare AJ, Fu SH, Patra J, Rodriguez PS, Thakur JS, Jha P. Muertes por insuficiencia renal y sus factores de riesgo en India 2001-2013: estimaciones representativas a nivel nacional del estudio del millón de muertes. Lancet Global Health. 2017;5:e89–95. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30308-4](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30308-4).

3.

Kurts C, Meyer-Schwesinger C. Protección del riñón contra la autoinmunidad y la inflamación. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:66–8. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0095-2>.

4.

Tang PM-K, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Macrófagos: actores versátiles en inflamación renal y fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:144–58. <https://doi.org/10.1016/j.144-58.org/10.1038/s41581-019-0110-2>.

5.

Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Reviews Disease Primers.* 2016;2:16035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.35>.

6.

Consortio ECTS. Identificación y caracterización de la esclerosis tuberosa. *Gen sis en el cromosoma 16. Cell.* 1993;75:1305–15. [https://doi.org/10.1016/092-8674\(93\)90618-z](https://doi.org/10.1016/092-8674(93)90618-z).

7.

Mallela K, Kumar A. Rol de TSC1 en fisiología y enfermedades. *Mol Cell Bio-chem.* 2021;476:2269–82. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04088-3>.

8.

Barone S, Zahedi K, Brooks M, Henske E, Yang Y, Zhang E, et al. Las células renales intercaladas y el factor de transcripción FOXI1 impulsan la citogénesis en el complejo de esclerosis tuberosa. *Proc Natl Acad Sci.* 2021;118(e2020190118). <https://doi.org/10.1073/pnas.2020190118>.

9.

Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causas de muerte en pacientes con esclerosis tuberosa. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:792–6. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)61196-3](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61196-3).

10.

Amin S, Lux A, Calder N, Laugharne M, Osborne J, O'Callaghan F. Causas de mortalidad en personas con complejo de esclerosis tuberosa. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:612–7. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13352>.

11.

Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *Lancet.* 2008;372:657–68. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61279-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61279-9).

Identificación del gen TSC1 de la esclerosis tuberosa en el cromosoma 9q34. *Science.* 1997;277:805–8. <https://doi.org/10.1126/science.277.5327.805>.

13.

Yasui S, Tsuzaki K, Ninomiya H, Floricel F, Asano Y, Maki H, et al. El producto del gen TSC1, Hamartin, interactúa con NADE. *Mol Cell Neurosci.* 2007;35:100–8. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.02.007>.

14.

Identificación y caracterización del gen de la esclerosis tuberosa en el cromosoma 16. *Cell.* 1993;75:1305–15. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90618-z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90618-z).

15.

Li Y, Inoki K, Guan KL. Caracterizaciones bioquímicas y funcionales de pequeñas Actividad de la GTPasa rheb y GAP de TSC2. *Mol Cell Biol.* 2004;24:7965–75. <https://doi.org/10.1128/mcb.24.18.7965-7975.2004>.

16.

Jozwiak J. Hamartin y tuberina: trabajando juntos para la supresión tumoral. *Int J Cancer.* 2006;118:1–5. <https://doi.org/10.1002/ijc.21542>.

17.

Krymskaya VP. Supresores tumorales: hamartina y tuberina: señalización intracelular. *Cell Signal.* 2003;15:729–39. [https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(03\)00040-8](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(03)00040-8).

18.

Noonan DJ, Lou D, Griffith N, Vanaman TC. Un sitio de unión de calmodulina en el producto del gen de la esclerosis tuberosa 2 es esencial para la regulación de los eventos de transcripción y se altera por mutaciones asociadas a la esclerosis tuberosa y la linfagoleiomiomatosis. *Arch Biochem Biophys.* 2002;398:132–40. <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2682>.

19.

Jozwiak J, Wlodarski P. Hamartin y la tuberina modulan la transcripción génica mediante beta-catenina. *J Neurooncol.* 2006;79:229–34. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9134-0>.

20.

Dibble CC, Cantley LC. Regulación de mTORC1 por la señalización de PI3K. *Trends Cell Biol.* 2015;25:545–55. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.06.002>.

21.

Lieberthal W, Levine JS. El papel de la diana mamífera de la rapamicina. (mTOR) en la enfermedad renal. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2493–502. <https://doi.org/10.1681/asn.2008111186>.

22.

Bakula D, Müller AJ, Zuleger T, Takacs Z, Franz-Wachtel M, Thost AK, et al. Las hélices β de WIPI3 y WIPI4 son andamiajes para los circuitos de señalización LKB1-AMPK-TSC en el control de la autofagia. *Nat Commun.* 2017;8:15637. <https://doi.org/10.1038/ncomms15637>.

23.

Wang W, Zhang Z, Zhao M, Wang Y, Ge Y, Shan L. La proteína de dedo de zinc CXXC5 promueve la carcinogénesis mamaria mediante la regulación de la vía de señalización TSC1/mTOR. *J Biol Chem.* 2023;299:102812. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102812>.

24.

Rehbein U, Prentzell MT, Cadena Sandoval M, Heberle AM, Henske EP, Opitz CA, et al. El eje complejo TSC-mTORC1: de los lisosomas a los gránulos de estrés y viceversa. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:751892. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.751892>.

25.

Dai H, Thomson AW. El otro complejo mTOR: nuevos conocimientos sobre mTORC2 Immunobiología y sus implicaciones. *Am J Transpl.* 2019;19:1614–21. <https://doi.org/10.1111/ajt.15320>.

26.

Dibble CC, Ellis W, Menon S, Qin W, Klekota J, Asara JM, et al. TBC1D7 es una tercera subunidad del complejo TSC1-TSC2 aguas arriba de mTORC1. *Mol Cell.* 2012;47:535–46. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.06.009>.

27.

Gao X, Zhang Y, Arrazola P, Hino O, Kobayashi T, Yeung RS, et al. Las proteínas supresoras de tumores Tsc antagonizan la señalización del aminoácido-TOR. *Nat Cell Biol.* 2002;4:699–704. <https://doi.org/10.1038/ncb847>.

28.

Xie Y, Zhao Y, Shi L, Li W, Chen K, Li M, et al. El TSC1/mTOR del epitelio intestinal controla la necroptosis dependiente de RIPK3 en la inflamación intestinal y el cáncer. *J Clin Invest.* 2020;130:2111–28. <https://doi.org/10.1172/jci133264>.

29.

Zhu L, Yang T, Li L, Sun L, Hou Y, Hu X, et al. TSC1 controla la polarización de los macrófagos para prevenir enfermedades inflamatorias. *Comuna Nacional.* 2014;5:4696. <https://doi.org/10.1038/ncomms5696>.

30.

Ni M, Qiu J, Liu G, Sun X, Zhu W, Wu P, et al. La pérdida de TSC1 en macrófagos exacerba la lesión hepática inflamatoria estéril mediante la inhibición de la vía de señalización AKT/MST1/NRF2. *Cell Death Dis.* 2024;15:146. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06538-4>.

31.

Xie X, Zhang W, Xiao M, Wei T, Qiu Y, Qiu J, et al. TREM2 actúa como receptor de IL-34 para suprimir la leucemia mieloide aguda en ratones. *Blood.* 2023;141:3184–98. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018619>.

32.

Almazmomi MA, Esmat A, Naeem A. Lesión renal aguda: definición, tratamiento y diana terapéutica prometedora. *Cureus.* 2023;15:e51228. <https://doi.org/10.1016/j.1444.org/10.7759/cureus.51228>.

33.

Gui Y, Lu Q, Gu M, Wang M, Liang Y, Zhu X, et al. El eje mTOR/PPARγ/HGF en fibroblastos protege contra la muerte celular tubular y la lesión renal aguda. *Cell Death Differ.* 2019;26:2774–89. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0336-3>.

34.

Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Los productos génicos del complejo de esclerosis tuberosa, tuberina y hamartina, controlan la señalización de mTOR al actuar como un complejo proteico activador de GTPasa hacia rheb. *Curr Biol.* 2003;13:1259–68. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00506-2](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00506-2).

35.

Lu Q, Wang M, Gui Y, Hou Q, Gu M, Liang Y, et al. Rheb1 protege contra Muerte celular tubular inducida por cisplatino y lesión renal aguda mediante el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial. *Cell Death Dis.* 2020;11:364. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2539-4>.

36.

Shen J, Cui ZK, Yao F, Li K, Zhang Y, Chen Z, et al. La delección de TSC1 en fibroblastos alivia la lesión renal aguda inducida por lipopolisacáridos. *Clin Sci (Londres).* 2018;132:2087–101. <https://doi.org/10.1042/cs20180348>.

37.

Pefanis A, Ierino FL, Murphy JM, Cowan PJ. Necrosis regulada en el riñón. Lesión por isquemia-reperusión. *Kidney Int.* 2019;96:291–301. <https://doi.org/10.1016/j.out.2019.02.009>.

38.

Lau A, Rahn JJ, Chappellaz M, Chung H, Benediktsson H, Bihan D, et al. La dipeptidasa-1 regula la inflamación renal durante la lesión por isquemia-reperusión. *Sci Adv.* 2022;8:eabm0142. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm0142>.

39.

Hu X, Xu Y, Zhang Z, Tang Z, Zhang J, Luo Y, et al. TSC1 afecta el proceso de lesión por isquemia-reperusión renal al controlar la polarización de los macrófagos. *Front Immunol.* 2021;12:637335. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637335>.

40.

Zhou Q, Quirk JD, Hu Y, Yan H, Gaut JP, Pham CTN, et al. La nanopartícula de perfluorocarbono de rapamicina mitiga la lesión renal aguda inducida por cisplatino. *Int J Mol Sci.* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms24076086>.

41.

Wang Y, Zhang H, Pang T, Zuo Z, Ren K. La rapamicina mejora la lesión renal inducida por yodixanol en ratas diabéticas al desactivar la vía de señalización mTOR/p70S6K. *Life Sci.* 2020;259:118284. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118284>.

42.

Zhang C, Zheng L, Li L, Wang L, Li L, Huang S, et al. La rapamicina protege riñón contra la lesión por isquemia-reperusión a través del reclutamiento de células NKT. *J Transl Med.* 2014;12:224. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0224-z>.

43.

Namwanje M, Bisunke B, Rousselle TV, Lamanilao GG, Sunder VS, Patterson EC, et al. La rapamicina modifica alternativamente la dinámica mitocondrial en células dendríticas para reducir la lesión por isquemia-reperusión renal. *Int J Mol Sci.* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22105386>.

44.

Cockwell P, Fisher LA. La carga global de la enfermedad renal crónica. *Lancet.* 2020;395:662–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32977-0).

45.

Global y regional. Incidencia, prevalencia y años de vida con discapacidad a nivel nacional para 354 enfermedades y lesiones en 195 países y territorios, 1990-2017: un análisis sistemático para el estudio de la carga mundial de enfermedad de 2017. *The Lancet.* 2018;392:1789–858. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7).

46.

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Enfermedad renal crónica y riesgos de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.

47.

Humphreys BD. Mecanismos de la fibrosis renal. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:309–26. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034227>.

48. Liu BC, Tang TT, Lv LL, Lan HY. Lesión del túbulo renal: una fuerza impulsora hacia enfermedad renal crónica. *Kidney Int.* 2018;93:568–79. <https://doi.org/10.1016/j.exim.2017.09.033>.

49. Liu W, Yi Y, Zhang C, Zhou B, Liao L, Liu W, et al. La expresión de TRIM6 activa la vía mTORC1 regulando la ubiquitinación de TSC1-TSC2 para promover la fibrosis renal. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:616747. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.616747>.

50. Cao H, Luo J, Zhang Y, Mao X, Wen P, Ding H, et al. La activación de mTORC1 mediada por la esclerosis tuberosa 1 (Tsc1) promueve la glucólisis en células epiteliales tubulares en la fibrosis renal. *Kidney Int.* 2020;98:686–98. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.035>.

51. Wu H, Chen J, Xu J, Dong Z, Meyuhas O, Chen JK. El bloqueo de la fosforilación de rpS6 exacerba el crecimiento renal inducido por la delección de Tsc1. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1145–58. <https://doi.org/10.1681/asn.2014121264>.

52. Jin J, Qian F, Zheng D, He W, Gong J, He Q. Las células madre mesenquimales atenúan la fibrosis renal mediante la administración del microARN Let-7f-5p Antagomir mediada por exosomas. *Int J Nanomed.* 2021;16:3565–78. <https://doi.org/10.2147/ijn.S299969>.

Afectación renal en el complejo de esclerosis tuberosa: impacto en el uso de recursos y costos de atención médica. *J Med Econ.* 2015;18:1060–70. <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1075995>.

Seguimiento a largo plazo para evaluar los patrones de tratamiento, la morbilidad y la mortalidad del angiomiolipoma renal: un estudio observacional en pacientes con esclerosis tuberosa compleja en los Países Bajos. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:638–45. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.016>.

55. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, De Rechter S, Claes KJ, Van de Perre E, et al. Factores de progresión renal en pacientes jóvenes con complejo de esclerosis tuberosa: un estudio de cohorte retrospectivo. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:2085–93. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4003-6>.

56. Franz DN. Everolimus: un inhibidor de mTOR para el tratamiento de la esclerosis tuberosa. *sis. Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:1181–92. <https://doi.org/10.1586/era.11.93>.

57. Franz DN. Everolimus en el tratamiento de astrocitomas subependimarios de células gigantes, angiomiolipomas y lesiones pulmonares y cutáneas asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa. *Biologics.* 2013;7:211–21. <https://doi.org/10.2147/btt.S25095>.

58. Kronick J, Gabril MY, House AA. Enfermedad renal microscópica en el complejo de esclerosis tuberosa y tratamiento con inhibición de mTOR. *Am J Kidney Dis.* 2023;82:772–5. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.016>.

59. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Clasificación y diagnóstico diferencial de nefropatía diabética. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8637138. <https://doi.org/10.1155/2017/8637138>.

60. Li X, Lu L, Hou W, Huang T, Chen X, Qi J, et al. Epigenética en la patogénesis de la nefropatía diabética. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2022;54:163–72. <https://doi.org/10.3724/abbs.2021016>.

61. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Nefropatía diabética: diagnóstico, prevención y tratamiento. *Diabetes Care.* 2005;28:164–76. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.164>.

62. Yao Y, Wang J, Yoshida S, Nada S, Okada M, Inoki K. Función del regulador en la regulación de la señalización de la diana mecanicista de la rapamicina en los podocitos y la función glomerular. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3653–65. <https://doi.org/10.1681/asn.2015010032>.

63. Inoki K. Función de la vía TSC-mTOR en la nefropatía diabética. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(Suppl. 1):S59–62. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.09.028>.

64. Harrington LS, Findlay GM, Gray A, Tolkacheva T, Wigfield S, Rebholz H, et al. El supresor tumoral TSC1-2 controla la señalización de insulina-PI3K mediante la regulación de las proteínas IRS. *J Cell Biol.* 2004;166:213–23. <https://doi.org/10.1083/jcb.200403069>.

65. Gödel M, Hartleben B, Herbach N, Liu S, Zschiedrich S, Lu S, et al. Papel de mTOR en la función podocitaria y la nefropatía diabética en humanos y ratones. *J Clin Invest.* 2011;121:2197–209. <https://doi.org/10.1172/jci44774>.

66. Zhou J, Brugarolas J, Parada LF. La pérdida de Tsc1, pero no de pten, en las células tubulares renales causa enfermedad renal poliquística mediante la activación de mTORC1. *Hum Mol Genet.* 2009;18:4428–41. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp398>.

67. Wu MJ, Wen MC, Chiu YT, Chiou YY, Shu KH, Tang MJ. La rapamicina atenúa la fibrosis renal inducida por obstrucción ureteral unilateral. *Kidney Int.* 2006;69:2029–36. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000161>.

68. Yao F, Zhang M, Chen L. La proteína quinasa activada por 5'-monofosfato (AMPK) mejora la actividad autofágica en la diabetes y sus complicaciones. *Acta Pharm Sin B.* 2016;6:20–5. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.009>.

69. Buller CL, Heilig CW, Brosius FC. 3.º. GLUT1 potencia la actividad de mTOR independientemente de TSC2 y AMPK. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2011;301:F588–596. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00472.2010>.

70. Yang Y, Wang J, Qin L, Shou Z, Zhao J, Wang H, et al. La rapamicina previene las primeras etapas del desarrollo de la nefropatía diabética en ratas. *Am J Nephrol.* 2007;27:495–502. <https://doi.org/10.1159/000106782>.

71. Abou Daher A, Alkhansa S, Azar WS, Rafeh R, Ghadieh HE, Eid AA. Traducción-Aspectos funcionales de los complejos diana de rapamicina en mamíferos en la nefropatía diabética. *Antioxid Redox Signal.* 2022;37:802–19. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0217>.

72. Inoki K, Mori H, Wang J, Suzuki T, Hong S, Yoshida S, et al. La activación de mTORC1 en los podocitos es un paso crítico en el desarrollo de la nefropatía diabética en ratones. *J Clin Invest.* 2011;121:2181–96. <https://doi.org/10.1172/jci44771>.

73. Gallo-Bernal S, Kilcoyne A, Gee MS, Paul E. Enfermedad renal quística en el complejo de esclerosis tuberosa: conocimiento actual y preguntas sin resolver. *Pediatr Nephrol.* 2023;38:3253–64. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05820-x>.

74. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos clave del análisis final del estudio TOSCA, centrado principalmente en los angiomiolipomas renales. *Front Neurol.* 2020;11:972. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00972>.

75. Huber TB, Walz G, Kuehn EW. mTOR y rapamicina en el riñón: señalización e implicaciones terapéuticas más allá de la inmunosupresión. *Kidney Int.* 2011;79:502–11. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.457>.

76. Wilson C, Bonnet C, Guy C, Idziaszyk S, Colley J, Humphreys V, et al. Tsc1 La haploinsuficiencia sin la activación de la rapamicina como diana en mamíferos es suficiente para la formación de quistes renales en ratones Tsc1+/- . *Cancer Res.* 2006;66:7934–8. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-06-1740>.

77. Fang Y, Li F, Qi C, Mao X, Wang F, Zhao Z, et al. La metformina trata eficazmente La delección de Tsc1 causó patología renal al aumentar la fosforilación de AMPK. *Cell Death Discov.* 2020;6:52. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0285-0>.

78. Centini R, Tsang M, Iwata T, Park H, Delrow J, Margineanu D, et al. La pérdida de Fnp1 altera el programa transcripcional del desarrollo renal y se sinergiza con la pérdida de TSC1 para promover la activación de mTORC1 y la formación de quistes renales. *PLoS ONE.* 2018;13:e0197973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197973>.

79. Nie X, Arend LJ. La delección de Pkd1 en las células del estroma renal causa defectos en el compartimento estromal renal y citogénesis progresiva en el riñón. *Lab Invest.* 2017;97:1427–38. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.97>.

80. Wu Z, Wu H, Md S, Yu G, Habib SL, Li B, et al. La ablación de Tsc1 en los linajes Prx1 y Osterix causa citogénesis renal en ratones. *Sci Rep.* 2019;9:837. <https://doi.org/10.1016/j.1016.0rg/10.1038/s41598-018-37139-9>.

81. Blomqvist SR, Vidarsson H, Fitzgerald S, Johansson BR, Ollerstam A, Brown R, et al. Acidosis tubular renal distal en ratones que carecen del factor de transcripción forkhead Foxi1. *J Clin Invest.* 2004;113:1560–70. <https://doi.org/10.1172/jci20665>.

82. Lindgren D, Eriksson P, Krawczyk K, Nilsson H, Hansson J, Veerla S, et al. Los programas génicos específicos del tipo celular de la nefrona humana normal definen subtipos de cáncer de riñón. *Cell Rep.* 2017;20:1476–89. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.043>.

83. Vidarsson H, Westergren R, Heglind M, Blomqvist SR, Breton S, Enerbäck S. El factor de transcripción forkhead Foxi1 es un regulador maestro de las subunidades de la bomba de protones vacuolar H-ATPasa en el oído interno, el riñón y el epidídimo. *PLoS ONE.* 2009;4:e4471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004471>.

84. Soleimani M. No todos los quistes renales son iguales: un quiste renal distinto Mecanismo citogénico en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). *Front Physiol.* 2023;14:1289388. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1289388>.

85. Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, et al. Everolimus para la epilepsia y el trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: subestudio EXIST-3 en Japón. *Brain Dev.* 2019;41:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.07.003>.

86. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado con el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica (EXIST-2): un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *The Lancet.* 2013;381:817–24. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61767-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61767-x).

87. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, et al. Eficacia y seguridad de la terapia tópica con sirolimus para angiofibromas faciales en el complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Dermatol.* 2017;153:39–48. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3545>.

88. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Eficacia y seguridad del everolimus para el tratamiento de los astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (EXIST-1): ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de fase 3. *The Lancet*. 2013;381(9875):1016-1016. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61134-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61134-9).

89. Banerjee S, Feldenberg LR. Everolimus y la carga de enfermedad renal quística Reducción en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa: una serie de casos. *BMC Nephrol*. 2024;25:376. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03743-3>.

90. Wu M, Wahl PR, Le Hir M, Wackerle-Men Y, Wuthrich RP, Serra AL. El everolimus retarda el crecimiento de quistes y preserva la función renal en un modelo de roedores para la enfermedad renal poliquística. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30:253–9. <https://doi.org/10.1016/j.1016.org/10.1159/000104818>.

91. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Estadísticas mundiales de cáncer 2022: Estimaciones de GLOBOCAN sobre la incidencia y la mortalidad a nivel mundial para 36 tipos de cáncer en 185 países. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229–63. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.

92. Giles RH, Choueiri TK, Heng DY, Albiges L, Hsieh JJ, Linehan WM, et al. Recomendaciones para el manejo de cánceres renales raros. *Eur Urol*. 2017;72:974–83. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.040>.

93. Williamson SR, Hes O, Trpkov K, Aggarwal A, Satapathy A, Mishra S, et al. El tumor oncocítico renal de bajo grado se caracteriza por alteraciones genéticas de TSC1, TSC2, MTOR o PIK3CA y positividad consistente para GATA3. *Histopatología*. 2023;82:296–304. <https://doi.org/10.1111/his.14816>.

94. Ricci C, Ambrosi F, Franceschini T, Giunchi F, Grillini A, Franchini E, et al. Evaluación de una serie institucional de tumores oncocíticos de bajo grado (LOT) renales y revisión del panorama mutacional del LOT. *Virchows Arch*. 2023;483:687–98. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03673-9>.

95. Siegmund SE, Al-Obaidy KI, Tsai HK, Idrees MT, Akgul M, Acosta AM, et al. Concordancia de las mutaciones de la vía MTOR y el diagnóstico de tumor oncocítico renal de bajo grado (LOT). *Int J Surg Pathol*. 2024;32:316–30. <https://doi.org/10.1177/10668969231178032>.

96. Onda H, Lueck A, Marks PW, Warren HB, Kwiatkowski DJ. Ratones Tsc2(+/-) Desarrollan tumores en múltiples sitios que expresan gelsolina y están influenciados por el trasfondo genético. *J Clin Invest*. 1999;104:687–95. <https://doi.org/10.1172/jci7319>.

97. Asrani K, Murali S, Lam B, Na CH, Phatak P, Sood A, et al. retroalimentación mTORC1 para AKT modula la biogénesis lisosomal mediante la regulación mltf/e. *J Clin Invest*. 2019;129:5584–99. <https://doi.org/10.1172/jci128287>.

98. Argani P, Hicks J, De Marzo AM, Albadine R, Illei PB, Ladanyi M, et al. Xp11 Carcinoma de células renales por translocación (CCR): perfil inmunohistoquímico ampliado con énfasis en nuevos marcadores de CCR. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1295–303. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e8ce5b>.

99. Salles DC, Asrani K, Woo J, Vidotto T, Liu HB, Vidal I, et al. Expresión GPNMB Identifica neoplasias renales asociadas a TSC1/2/mTOR y a la translocación de la familia MT. *J Pathol*. 2022;257:158–71. <https://doi.org/10.1002/path.5875>.

100. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. Carcinoma de células renales asociado a esclerosis tuberosa. Características clínicas, patológicas y genéticas. *Am J Pathol*. 1996;149:1201–8.

101. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa: incidencia, pronóstico y factores predictivos. *Kidney Int*. 2006;70:1777–82. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001853>.

102. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferón alfa o ambos para el carcinoma renal avanzado. *N Engl J Med*. 2007;356:2271–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838>.

103. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Ensayo de fase 3 de everolimus para el carcinoma de células renales metastásico: resultados finales y Análisis de factores pronósticos. *Cáncer*. 2010;116:4256–65. <https://doi.org/10.1002/cncr.25219>.

104. Alsidawi S, Kasi PM. Respuesta excepcional a everolimus en un nuevo carcinoma de células renales metastásico asociado a una mutación del complejo 2 de esclerosis tuberosa. Estudio de caso de Mol de Cold Spring Harb. 2018;4. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002220>.

105. Kim HS, Kim ST, Kang SH, Sung DJ, Kim CH, Shin SW, et al. Uso de everolimus para inhibir las vías carcinogénicas en un paciente con carcinoma de células renales y complejo de esclerosis tuberosa: reporte de un caso. *J Med Case Rep*. 2014;8:95. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-95>.

106. Pressey JG, Wright JM, Geller JI, Joseph DB, Pressey CS, Kelly DR. Terapia con sirolimus para la fibromatosis y el carcinoma multifocal de células renales en un niño con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:1035–7. <https://doi.org/10.1035/10357.org/10.1002/pbc.22401>.

107. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Cáncer de riñón, versión 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:151–9. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0022>.

108. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal Carcinoma de células falciformes: Guía de práctica clínica de la ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann Oncol*. 2014;25(Supl. 3):iii49–56. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndu259>.

109. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus en carcinoma de células renales avanzado. *N Engl J Med*. 2015;373:1803–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.

110. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus en carcinoma renal avanzado. *N Engl J Med*. 2015;373:1814–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510016>.

111. Martignoni G, Pea M, Zampini C, Brunelli M, Segala D, Zamboni G, et al. PEComas del riñón y del tracto genitourinario. *Semin Diagn Pathol*. 2015;32:140–59. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2015.02.006>.

112. Karbowiczek M, Yu J, Henske EP. Los angiomiolipomas renales de pacientes con linfangiomatosis esporádica contienen estructuras vasculares neoplásicas y no neoplásicas. *Am J Pathol*. 2003;162:491–500. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63843-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63843-6).

113. Paradis V, Laurendeau I, Vieillefond A, Blanchet P, Eschwege P, Benoit G, et al. Análisis clonal de angiomiolipomas renales esporádicos. *Hum Pathol*. 1998;29:1063–7. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90414-2](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90414-2).

114. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulski K, Jozwiak S. Complejo de esclerosis tuberosa: tumores y tumorigénesis. *Int J Dermatol*. 2011;50:13–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04727.x>.

115. Gonçalves AF, Adlesic M, Brandt S, Hejhal T, Harlander S, Sommer L, et al. Evidencia de células madre neoplásicas de angiomiolipoma renal que surgen de células epiteliales renales. *Nat Commun*. 2017;8:1466. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01514-3>.

116. Giannikou K, Malinowska IA, Pugh TJ, Yan R, Tseng YY, Oh C, et al. La secuenciación completa del exoma identifica la pérdida bialélica de TSC1/TSC2 como el factor desencadenante principal y suficiente para el desarrollo del angiomiolipoma renal. *PLoS Genet*. 2016;12:e1006242. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006242>.

117. Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, Shih J, Au KS, Dittenhafer-Reed KE, et al. El panorama genómico del complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Commun*. 2017;8:15816. <https://doi.org/10.1038/ncomms15816>.

118. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidencia de que la linfangiomatosis es causada por mutaciones en TSC2: pérdida de heterocigosidad del cromosoma 16p13 en angiomiolipomas y ganglios linfáticos de mujeres con linfangiomatosis. *Am J Hum Genet*. 1998;62:810–5. <https://doi.org/10.1086/301804>.

119. Zarei M, Giannikou K, Du H, Liu HJ, Duarte M, Johnson S, et al. MITF es un oncogén conductor y una posible diana terapéutica en angiomiolipomas renales mediante la regulación transcripcional de CYR61. *Oncogene*. 2021;40:112–26. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01504-8>.

120. Krueger DA, Northrup H. Vigilancia del complejo de esclerosis tuberosa y Manejo: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol*. 2013;49:255–65. <https://doi.org/10.1377/spanish.rg/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002>.

121. Theegarten D, Hager T. [Linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM)]. *Patólogo*. 2021;42:35–9. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00901-w>.

122. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica: extensión de un ensayo controlado aleatorizado. *Nephrol Dial Transpl*. 2016;31:111–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv249>.

123. Wang W, Guo G, Shi G, Wei X, Hu Z, Li H, et al. Estudio multicéntrico que evalúa la seguridad y eficacia de everolimus en pacientes adultos chinos con angiomiolipomas renales asociados al complejo de esclerosis tuberosa. *Front Oncol*. 2022;12:871723. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.871723>.

124. Guo G, Gu L, Zhang X. Aplicación de everolimus en la terapia neoadyuvante preoperatoria del complejo de esclerosis tuberosa asociado a angiomiolipoma renal: Informe de 5 casos en un solo centro. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17:e1099–103. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.07.005>.

125. Cai Y, Guo H, Wang W, Li H, Sun H, Shi B, et al. Evaluación de los resultados de everolimus en el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa en China: un ensayo de dos años. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:43. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0781-y>.

126. Li S, Zhang Y, Wei J, Zhang X. Análisis clínico y genético del angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa en genealogías chinas. *Oncol Lett*. 2017;14:7085–90. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7079>.

127. Cockerell I, Christensen J, Hoei-Hansen CE, Holst L, Grenaa Frederiksen M, Issa-Epe AI, et al. Efectividad y seguridad del tratamiento con everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa en la práctica clínica real. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:377. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02982-1>.
 128. Robles NR, Peces R, Gómez-Ferrer Á, Villacampa F, Álvarez-Ossorio JL, Pérez-Segura P, et al. Seguridad y eficacia de everolimus en angiomiolipomas renales asociados al complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo español de acceso expandido. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:128. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0517-9>.
 129. Chung NKX, Metherall P, McCormick JA, Simms RJ, Ong. AC M. El tratamiento individualizado con everolimus para el angiomiolipoma asociado a esclerosis tuberosa promueve la adherencia y la respuesta al tratamiento. *Clin Kidney J.* 2022;15:1160–8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac037>.
 130. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Efecto del everolimus en la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. *Nephrol Dial Transpl.* 2019;34:1000–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy132>.
- [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 131. Zonnenberg BA, Neary MP, Duh MS, Ionescu-Iltu R, Fortier J, Vekeman F. 2010. 2013-2014. Estudio observacional de las características y los resultados clínicos de pacientes neerlandeses con complejo de esclerosis tuberosa y angiomiolipoma renal tratados con everolimus. *PLoS ONE.* 2018;13:e0204646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204646>.
132. Guo G, Gu L, Zhang X. Everolimus en el carcinoma epitelioide renal maligno invasivo Angiomiolipoma. *Front Oncol.* 2020;10:610858. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.610858>.
 133. Su R, Huang T, Gu L, Bao Y, Liu Z, Dao P, et al. Everolimus neoadyuvante en angiomiolipoma renal con o sin complejo de esclerosis tuberosa: resultados de un estudio multicéntrico retrospectivo. *Cancer Med.* 2024;13:e70181. <https://doi.org/10.1002/cam4.70181>.
 134. Luo C, Zhang YS, Zhang MX, Chen MF, Li Y, Qi L, et al. Everolimus versus Sirolimus para el angiomiolipoma asociado al complejo de esclerosis tuberosa: un estudio retrospectivo multiinstitucional en China. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:299. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01932-z>.
 135. Nathan N, Wang JA, Li S, Cowen EW, Haughey M, Moss J, et al. Mejoría de los tumores cutáneos del complejo de esclerosis tuberosa (CET) durante el tratamiento a largo plazo con sirolimus oral. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:802–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.018>.
 136. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado M. Complejo de esclerosis tuberosa: revisión basada en nuevos criterios diagnósticos. *Bras Dermatol.* 2018;93:323–31. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>.
 137. Zou L, Liu Y, Pang L, Ju J, Shi Z, Zhang J, et al. [Eficacia y seguridad de la rapamicina en el tratamiento de niños con epilepsia complicada con esclerosis tuberosa]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014;52:812–6.
 138. Lacouture M. Efectos secundarios tóxicos de terapias dirigidas e inmunoterapias que afectan la piel, la mucosa oral, el cabello y las uñas. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:31–9. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0384-3>.
 139. Yu FY, Zheng K, Wu YF, Gao SW, Weng QY, Zhu C, et al. La rapamicina exacerba la neumonía por *Staphylococcus aureus* al inhibir mTOR-RPS6 en macrófagos. *J Inflamm Res.* 2023;16:5715–28. <https://doi.org/10.2147/jir.S434483>.
 140. Canaud G, Knebelmann B, Harris PC, Vrtovsni F, Correias JM, Pallet N, et al. Inhibición terapéutica de mTOR en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante: ¿cuál es la concentración sérica adecuada? *Am J Transpl.* 2010;10:1701–6. <http://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03152.x>.
 141. Molas-Ferrer G, Soy-Muner D, Anglada-Martínez H, Riu-Viladoms G, Estefanell-Tejero A, Ribas-Sala J. Neumonitis intersticial como reacción adversa a los inhibidores de mTOR. *Nefrología.* 2013;33:297–300. <https://doi.org/10.3265/Nefrología.pr.e2013.Ene.11439>.
 142. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus para el angiomiolipoma en el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:140–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063564>.
 143. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Efectos adversos sistémicos y no renales en pacientes con trasplante renal tratados con inhibidores de mTOR. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:403280. <https://doi.org/10.1155/2013/403280>.
 144. MacKeigan JP, Krueger DA. Diferenciación de los inhibidores de mTOR everolimus y sirolimus en el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa. *Neuro Oncol.* 2015;17:1550–9. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov152>.

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.