

TGF- β y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica

Jorge Fernando Topete-Reyes.

Autor para correspondencia

Jorge Fernando Topete Reyes, Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

Contacto al correo electrónico: fernando.topete@live.com.mx

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, fibrosis, miofibroblastos, nefropatía, TGF-B.

Keywords: Chronic renal disease, fibrosis, mio-fibroblasts, nephropathy, TGF-B.



TGF- β y otras moléculas profibróticas en enfermedad renal crónica

Topete-Reyes JF

Resumen

La fibrosis renal se caracteriza por la sustitución del tejido intersticial por colágeno, que se produce a partir de diferentes células, principalmente miofibroblastos cuyo origen no se ha logrado determinar con absoluta certeza, pero los candidatos mas probables son pericitos y fibroblastos, que cambian su fenotipo por la participación de moléculas como factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento de tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico y angiotensina II. Estas moléculas comparten vías de señalización intracelular y pueden amplificar mutuamente sus efectos. Se ha mostrado su participación en entidades como nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA, enfermedades glomerulares con formación de medias lunas, glomerulonefritis membranoproliferativa e incluso en la nefroangioesclerosis hipertensiva. Se pretende el diseño de nuevos fármacos capaces de bloquearlas y retardar así la progresión del daño renal.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, fibrosis, miofibroblastos, nefropatía, TGF- β .

TGF- β and other profibrotic molecules in Chronic Kidney Disease

Abstract

Renal fibrosis is characterized by the substitution of the interstitial tissue for collagen produced from a variety of cells, mainly mio-fibroblasts from an undetermined origin. The most probable candidates are the pericytes and fibroblasts which change their phenotype on the participation of molecules as a transforming growth factor β , connective tissue growth factor, platelet-derived growth factor, epidermal growth factor and angiotensin II. These molecules share intracellular signaling pathways and are able to amplify their effects mutually. Their participation has been proven in entities as diabetic nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, IgA nephropathy, crescent glomerular diseases, membranoproliferative glomerulonephritis or even the hypertensive nephroangiosclerosis. It is pretended to design new medications capable of blocking and delaying the progression of renal damage.

Key words: Chronic renal disease, fibrosis, mio-fibroblasts, nephropathy, TGF- β .

Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia:

Jorge Fernando Topete Reyes, Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.
Contacto al correo electrónico: fernando.topete@live.com.mx

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por una tasa de filtración glomerular menor de 60 ml/min/1.73 m² durante más de tres meses. Es una condición con elevada prevalencia a nivel mundial; se estima en 10 a 14% de la población general.¹ Las causas que llevan a este padecimiento son diversas, sin embargo los mecanismos patogénicos, en muchos casos son compartidos, de forma inicial provocan inflamación posteriormente favorecen fibrosis, en consecuencia deterioro de la función renal.

Fibrosis, implica la expansión del tejido conectivo intersticial normal por incremento en los depósitos de colágeno, generalmente de tipo I y III, se hace evidente en las biopsias mediante la tinción tricrómica, se suele acompañar de atrofia tubular y esclerosis glomerular.² La magnitud de fibrosis guarda relación directa con la severidad de la enfermedad y con el pronóstico, inclusive los esfuerzos terapéuticos están dirigidos a limitarla y en la medida de lo posible revertirla. Hay varias citocinas con un papel importantes en el establecimiento y progresión de la fibrosis en especial: a) factor de crecimiento transformante β (TGF- β), b) factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), c) factor de crecimiento epidérmico (EGF) d) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), e) componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{3,4}

Factor de crecimiento transformante β

El TGF- β es una familia con tres miembros: 1, 2 y 3 que se sintetizan como precursores con un péptido señal y un péptido asociado a latencia (LAP), el desplazamiento del péptido señal permite el paso de la molécula al retículo endoplásmico donde forma homodímeros. El LAP puede constituir complejos con una familia de proteínas llamadas proteínas de unión a TGF- β latente (LTBPs), cuando la molécula es secretada interacciona con matriz extracelular principalmente con fibrilina.⁵

Las tres isoformas son altamente homólogas, la que más se expresa en el sistema inmune es TGF- β 1. Tienen participación en la respuesta inflamatoria para lo cual se requiere de activar la señalización que implica la participación de dos receptores tipo I (TGF- β RI) y dos tipo II (TGF- β RII) constituyen una estructura tetramérica. Al unirse molécula y receptores se fosforilan Smad 2 y 3 que después forman un trímero con Smad 4, se translocan a núcleo para activar o bloquear la expresión de genes por la unión a regiones regulatorias, este complejo puede incrementar la transcripción de p15 y p21. Varios mecanismos modulan la intensidad y duración de las señales intracelulares, Smad 7 es la más importante e impide la unión de Smad 2/3 para prevenir el establecimiento de un asa de retroalimentación positiva. Existe señalización de TGF- β independientemente de Smad y por medio de MAP cinasas, PI3 cinasa y Rho GTPasas.⁵

La activación de TGF- β latente puede ocurrir en respuesta a una amplia variedad estímulos como calentamiento, estados ácidos o alcalinos, radiación, especies reactivas de oxígeno (ROS), proteasas, catepsinas, calpaína, metaloproteinasas de matriz 2 y 9, proteólisis.⁶

Los niveles fisiológicos de TGF- β son necesarios para la reparación tisular, en riñones se ha documentado que impiden la mitogénesis, respuesta a citocinas en células glomerulares y limita la infiltración de células inflamatorias,⁷ sin embargo en estados patológicos, cuando existe afectación de podocitos la señalización de TGF- β /Smad está acentuada, incrementa la expresión de p15 y p21; por otro lado bloquea a Smad 7, se limita así la apoptosis, se favorece la supervivencia celular y mayor producción de matriz extracelular, de forma que desempeña un papel relevante en entidades caracterizadas por proliferación.⁸

Algunas enfermedades en que participa esta citocina son: a) nefropatía diabética, b) glomeruloesclerosis focal y segmentaria, c) glomerulonefritis con medias lunas d) nefropatía membranosa y e) nefropatía por IgA. Existe evidencia de sobreexpresión de los receptores y de las tres isoformas tanto en glomérulos como en túbulos e intersticio. Algunos de los efectos descritos son:

Acumulación de matriz extracelular, debido a mayor producción a partir de células mesangiales y menor degradación de la misma por bloqueo enzimático.⁹

Transición epitelial-mesenquimatosa (EMT), que consiste en que las células epiteliales que se caracterizan por fuertes uniones célula-célula y por polaridad, pierden estas propiedades adquieren morfología fibroblástica y movilidad. Proliferación de células de origen mesenquimal e inhibición de las epiteliales.¹⁰

La fuente de producción y los efectos de TGF- β no se limitan únicamente a los podocitos, también ocurre en células mesangiales, epitelio tubular y capilares del intersticio,³ (Figura 1). En seguida se describe el papel que desempeña en las enfermedades renales, posteriormente la participación de las diferentes estructuras en el establecimiento de la fibrosis y finalmente los mecanismos que involucran otras moléculas profibróticas trascendentes en la patología renal.

Nefropatía diabética

La participación de factores como hiperglucemia, glucosilación no enzimática de proteínas, síntesis de diacilglicerol, producción de proteína cinasa C y agentes vasoactivos entre los cuales están: angiotensina II (Ang II), endotelinas y tromboxano incrementan la producción de TGF- β , importante para la síntesis de colágeno IV, laminina y fibronectina. En podocitos la isoforma TGF- β 1 actúa mediante el bloqueo de NF- κ B de manera que se impide su translocación a núcleo y se limita la supervivencia celular así que los lleva a apoptosis y debido a la imposibilidad para producir nuevas células se disminuye el número total de podocitos.¹¹

Las concentraciones elevadas de glucosa intracelular son el estímulo inicial para el incremento de TGF- β a nivel renal, en las células epiteliales tubulares, el manejo de glucosa se lleva a cabo mediante sus transportadores (GLUTs) en las membranas basolaterales y por el cotransportador sodio/glucosa (SGLT) en el lado apical. Experimentos han mostrado que la aplicación de glucosa en el lado basolateral estimula la síntesis de TGF- β por medio de PDGF, pero no hay respuesta cuando es en el lado apical. Así que disminuir la disposición de glucosa en la polaridad luminal del epitelio tubular no afecta los niveles de TGF- β , por otra parte el

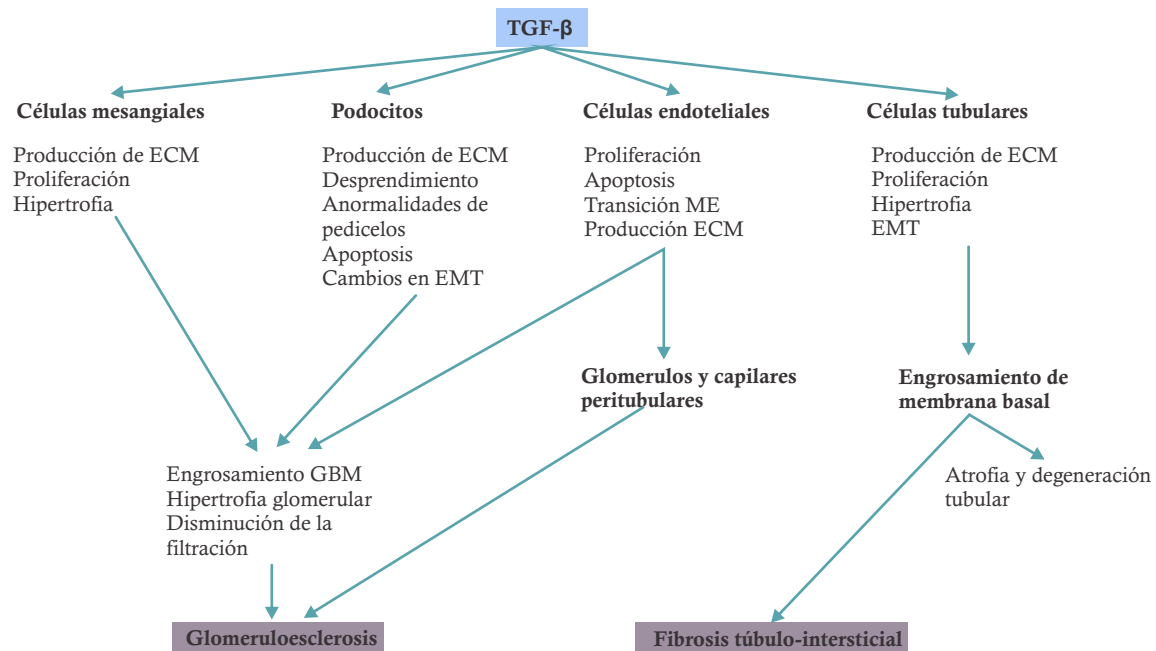


Figura 1. Mecanismos por los que TGF- β lleva a glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial. El engrosamiento de la membrana basal se presenta por la estimulación de células productoras de ECM. Los cambios en las células renales como hipertrofia apoptosis y anomalías de podocitos conducen a disminución de la tasa de filtración glomerular y pérdida de capilares glomerulares e intersticiales, atrofia tubular y fibrosis intersticial, por ello la disfunción es permanente. ECM, matriz extracelular; EMT, transición epitelial a mesenquimal; ME, endotelial a mesenquimal. Modificado de Loeffler, I. et al. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29 Suppl 1: p. i37-445.

empleo de terapia anti-SGLT puede reducir la expresión de TGF- β de forma indirecta pues la concentración sérica de glucosa es menor.¹²

El tratamiento de pacientes con nefropatía diabética mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como captopril, mostró reducción del 21% en la concentración urinaria de TGF- β 1, el seguimiento a dos años puso de manifiesto mejor preservación de la tasa de filtración glomerular en comparación con el grupo que recibió placebo.¹³

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS) es una enfermedad que afecta principalmente a los podocitos, que son las células epiteliales viscerales de los glomérulos, están altamente diferenciados y no suelen proliferar debido a la intensa expresión de inhibidores cinasas dependientes de ciclinas, pero ante la lesión pueden multiplicarse por bloquear a p27 y p57.¹⁴ Esta condición se caracteriza por intensa proteinuria que se debe al pasaje transcápilar de las proteínas, se activa así la señalización en los podocitos afectados, incluso hay hiperplasia de los mismos y constituyen la fuente de producción de TGF- β .

Los podocitos dan el sostén estructural a la membrana basal y sintetizan sus componentes como colágeno IV, heparán sulfato, laminina, fibronectina e incluso metaloproteinasas de matriz (MM9) importantes para su remodelamiento. La esclerosis se presenta por su desprendimiento y caída hacia el espacio urinario. Tal pérdida de adhesión se debe a la menor expresión de la integrina α 3 β 1 causada por TGF- β , ocurre entonces la podocitopenia característica. Otros factores que contribuyen son apoptosis temprana por vía de caspasa 3 y p38, debido a la capacidad limitada para proliferar, la

membrana basal glomerular denudada se puede adherir a la cápsula de Bowman y formar sinequias.¹⁵

TGF- β disminuye la expresión de las proteínas del diafragma de hendidura como P-cadherina, zonula occludens-1 y nefrina, lo que contribuye a la dediferenciación y transición epitelial-mesenquimal (EMT), también induce a la cinasa vinculada a integrina (ILK) que es importante en la EMT e incluso en la formación de medias lunas celulares.¹⁶ Dichos mecanismos son importantes en otras glomerulopatías con esta expresión histológica que se define como proliferación extracápilar de más de dos capas de células que ocupan el 25% o más de la circunferencia de la cápsula glomerular.¹⁷

Nefropatía membranosa

La expresión clínica más frecuente es proteinuria nefrótica. Se caracteriza por el engrosamiento de la membrana basal debido a la presencia de depósitos subepiteliales que llegan a constituir espículas. La evidencia muestra mayor producción de TGF- β 1, colágeno IV (cadena α 4), laminina y fibronectina. En el 43 % de los casos se identifican lesiones de esclerosis focal y segmentaria, en ellos la expansión mesangial y el engrosamiento de la membrana basal es significativamente mayor.⁸

Nefropatía por IgA

Es la glomerulopatía primaria mas frecuente en todo el mundo, que se caracteriza por los depósitos de inmunoglobulina A en el mesangio y desde el punto de vista clínico se suele observar hematuria. Las células mesangiales activadas por la presencia de complejos inmunes son fuente importante de Ang II y TGF- β que participan en incrementar la permeabilidad glomerular y la lesión túbulo-intersticial.

Otro efecto importante de estas moléculas es inducir menor expresión de proteínas de los podocitos como podocina y nefrina. También se genera TGF- β a partir de células tubulares que favorece sobreproducción de matriz extracelular con la consecuente fibrosis.¹⁸

Células inflamatorias en fibrosis

Los macrófagos son células derivadas de serie mielocítica desde médula ósea, independientemente de la etiología, en todos los casos de enfermedad renal crónica infiltran el intersticio, producen factores de crecimiento y citocinas: TGF- β , PDGF, factor de crecimiento fibroblástico, factor de necrosis tumoral α , factor de crecimiento de hepatocitos; enzimas e inhibidores: ECA, activadores de plasminógeno, inhibidor de activación de plasminógeno-1, inhibidor de metaloproteinasas; otras moléculas: factores del complemento, factores de coagulación, especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico. Todas en conjunto participan en la progresión del daño renal, su papel es tan significativo que su número se correlaciona con la magnitud de fibrosis.¹⁹

Pueden tener al menos dos fenotipos diferentes que dependen de los estímulos en el microambiente al que son sometidos de manera que en presencia de: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, interferón γ , lipopolisacáridos y factor de necrosis tumoral se produce el perfil M1 que se asocia con la lesión tisular; Interleucinas 4, 10 y 13, corticoesteroides, factor estimulante de colonias de macrófagos, vitamina D y TGF- β inducen M2 que de forma contraria promueven la reparación tisular y resolución del daño.

Miofibroblastos

Son las únicas células que aparecen *de novo* en los casos de fibrosis, la característica más significativa es la expresión de α -actinina de músculo liso (α SMC), que les confiere movilidad, son también importantes productores de matriz extracelular, sin embargo existe controversia en cuanto a la fuente de esta estirpe, se proponen a pericitos microvasculares y fibroblastos residentes.²⁰

Epitelio tubular

Su participación en la fibrosis radica en producción de quimiocinas y especies reactivas de oxígeno. La activación de estas células se debe a la presencia de factores del complemento en la luz tubular que encuentran a sus receptores en la membrana apical, otro mecanismo propuesto es la albúmina urinaria modificada en su estructura bioquímica que interacciona con megalina para la endocitosis y señalización intracelular que lleva a la producción de moléculas como IL-8, TGF- β y endotelina, se permite así la diferenciación de las células epiteliales a un fenotipo productor de α SMA, que disminuye su capacidad regenerativa. Se han sugerido otras vías de fibrosis como estrés de retículo endoplásmico, falla de autofagia y pérdida de señales de regeneración.²² La disminución de túbulos funcionales es un marcador importante de la severidad del daño renal de forma que el área de células tubulares se correlaciona con la función.²³

Capilares intersticiales

Uno de los eventos más significativos en la enfermedad renal crónica es el incremento de la permeabilidad de la microvasculatura del intersticio de forma que se fugan proteínas como albúmina y fibrinógeno, lo que activa respuestas inflamatorias que generan ROS, aunado a deficiencia de los mecanismos de antioxidación propician su acumulación y así pueden activar cascadas de señalización profibróticas, sin embargo no se ha logrado dilucidar con certeza cuáles son los objetivos moleculares involucrados.²⁴ Se presenta además, falla para la reparación vascular y angiogénesis; de manera que es un estado de isquemia persistente,²⁵ lo que activa en células del epitelio tubular a los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF), sin embargo incluso en condiciones de normo-oxemia se ha mostrado su participación por vía de TGF- β . El efecto final es la mayor producción de colágeno en células mesangiales, incluso se ha demostrado que la isoforma HIF-2 α es más importante en los casos que se acompañan de esclerosis glomerular.²⁶

Factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF)

Tiene 4 dominios que pueden interactuar con proteínas extracelulares por ejemplo factores de crecimiento, integrinas, proteínas de matriz como fibronectina y proteoglicanos. Participa en apoptosis, angiogénesis, adhesión celular y migración. En los riñones normales se expresa en fibroblastos intersticiales, epitelio glomerular y túbulo proximal. Permite la señalización de NF- κ B y quimiocina CC2 e incrementa la unión de TGF- β al receptor tipo 2, además inhibe a Smad 7. Así amplifica los efectos profibróticos.²⁷ Ang II favorece la sobreexpresión de CTGF que puede ser medida por TGF- β , a través de Smad 2/3 pero también por otras vías como ERK/p38. Se ha logrado su inhibición mediante el empleo de pentoxifilina que lo bloquea por interferir con Smad.²⁸ Puede servir como biomarcador de enfermedad renal crónica dado que la elevación de los niveles urinarios indican disfunción e incremento en la producción tubular en el contexto de fibrosis renal, además tiene efectos tóxicos para el epitelio lo que limita su capacidad de regeneración.²⁹

Receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)

EGFR es miembro de familia de receptores tirosina cinasa transmembranales. La unión al ligando permite la autofosforilación y según la combinación ligando-receptor pueden activarse diferentes cascadas de señalización: MAPK/ERK, PI3K/Akt y JAK/STAT. Desempeña un papel importante en la regeneración tubular durante los episodios de falla renal aguda. Los principales ligandos son el factor de crecimiento semejante a EGF unido a heparina (HB-EGF) y TGF- β . Ambos son activados por Ang II.³⁰ La excreción urinaria de EGF podría ser un marcador pronóstico, de hecho, se ha mostrado reducción en sus niveles

urinarios en los casos de falla renal aguda y en nefropatía por IgA, además se ha indetificado una correlación inversa entre su expresión y excreción urinaria con la progresión de la enfermedad renal.³¹ Por otro lado la expresión de EGFR es mayor en condiciones como nefropatía crónica de injerto y glomerulonefritis con medias lunas, lo que sugiere que ligandos distintos a EGF como CTGF pueden activar la señalización por este receptor,²⁷ constituye por lo tanto un objetivo terapéutico en los casos de enfermedad renal crónica pero no en los de fracaso agudo donde el bloqueo de este eje tendría efectos deletéreos.²⁷

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Inicialmente se identificó por su liberación a partir de plaquetas, esta compuesto por 5 dímeros (PDGF-AA, AB, BB, CC y DD) con diferente afinidad por los receptores, a nivel renal participa en el reclutamiento y proliferación de células mesenquimales como fibroblastos, mesangiales, pericitos y las de músculo liso, su receptor es PDGFR el cual tiene dos cadenas: α y β que se pueden dimerizar y constituir tres tipos de receptores PDGFR $\alpha\alpha$, PDGFR $\beta\beta$, y PDGFR $\alpha\beta$.³²

La señalización aberrante de PDGFR induce la transformación de pericitos a miofibroblastos, se puede presentar en consecuencia a los efectos del factor de crecimiento de hepatocitos y de TGF- β ya que favorecen la sobreproducción de PDGF en las células del epitelio tubular.³³

En glomerulonefritis membrano-proliferativa se ha señalado una participación importante: a) sobreexpresión del receptor y sus ligandos, b) proliferación de células mesangiales c) modelos experimentales en ratones muestran que la sobreexpresión en podocitos lleva a la enfermedad, d) el bloqueo de los ligandos impide el establecimiento y desarrollo de esta entidad.³⁴ Incluso los niveles séricos de PDGF-DD llegan a ser 1000 veces mayores que en personas sanas por lo que puede constituir un biomarcador.³⁵

En otros procesos patológicos también tiene un papel importante:

En nefropatía por IgA la expresión de PDGF-BB guarda relación con la severidad

En nefropatía hipertensiva son factores esenciales en arterioesclerosis, remodelamiento vascular y daño renal pero los efectos en la presión sistólica sistémica son poco significativos.

En glomerulopatías con presencia de medias lunas regula el flujo de macrófagos al interior de los glomérulos lo que acentúa la extensión de la lesión.³⁴

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Su participación es más significativa cuando se han iniciado los mecanismos de adaptación ante la enfermedad renal crónica. En los casos de pérdida de masa nefronal se presenta hipertensión glomerular que causa deterioro de las nefronas restantes, el incremento en la presión hidráulica produce un mayor número de los poros no selectivos en la membrana

basal glomerular, este mecanismo es mediado por Ang II. El estrés mecánico resultante incrementa los receptores tipo 1 (AT1R) y aumenta la producción de Ang II en los podocitos. La pérdida del contacto directo entre los podocitos y la mayor permeabilidad a la albúmina (fuga a la luz tubular, albuminuria) participa en la extensión de la enfermedad al compartimento túbulo-intersticial.³⁶

Las proteínas que se filtran de forma anómala tienen efectos tóxicos en los túbulos como la mayor apoptosis del epitelio debido a la limitada capacidad de reabsorción que muestran pues Ang II disminuye la expresión de megalina que participa en tal proceso, por otra parte incrementan la producción de moléculas proinflamatorias como MCP-1/CCL2, RANTES/CCL5 y fractalina/CX3CL1, con efectos quimioatrayentes para monocitos y linfocitos T que son fuentes de citocinas proinflamatorias inicialmente y después de moléculas profibróticas.³⁶

La albúmina induce la sobreproducción de TGF- β y además sensibiliza a las células tubulares para acentuar sus efectos, esto es potenciado por Ang II que estimula la mayor transcripción de TGF- β cuya señalización puede ser por vía Smad o independiente de Smad, en lo que se involucra la cascada del EGF activada por presencia de especies reactivas de oxígeno y Src. Ambas vías contribuyen a la fibrosis renal.³⁷

Se ha documentado la participación del microRNA miR-324-3p en la fibrosis renal, su objetivo es prolil endopeptidasa (Prep) que está involucrada en el metabolismo de AngI/AngII a Ang (1-7) y en la síntesis del péptido antifibrótico Ac-SDKP, lo que confiere un fenotipo más sensible a TGF- β , se puede minimizar esta condición mediante el tratamiento con IECAs, que restablecen el desbalance; de manera que atenúa la fibrosis.³⁸ Smad 3, activado por la señalización de Ang II también se sobreexpresa en respuesta a otro microRNA, miR-21 y promueve de esta manera la producción de proteínas de matriz extracelular, colágeno 1, fibronectina y α SMA, esto es válido en los casos de uropatía obstructiva y nefropatía diabética,³⁹ incluso se ha mostrado asociación de los niveles circulantes de miR-21 con la severidad de la fibrosis y la declinación de la función renal en trasplantados.⁴⁰

TGF- β disminuye la expresión de la familia miR29 que incluye miR-29 a, miR-29 b y miR29 c en podocitos, células mesangiales y las epiteliales tubulares lo que conduce a mayor producción de colágeno I, III y IV, pero el tratamiento con bloqueadores AT2 es capaz de restablecer los niveles y aminorar los efectos profibróticos.⁴¹

La producción de ROS es una vía importante por la cual Ang II induce EMT y apoptosis que finalmente llevan a la fibrosis. En las células tubulares promueve la activación de la cinasa Src que fosforila al receptor EGF permitiendo así la EMT, esta vía es inhibida por Nox4 que se produce en mitocondria. La presencia de ROS también esta implicada en la activación de HIF-1 un factor de transcripción heterodimérico que responde a diferentes concentraciones celulares de oxígeno, en condiciones de oxemia normal la subunidad HIF-1 α es hidroxilada y sometida a degradación en proteasoma, pero en presencia de Ang II hay mayor traducción de HIF-1 α que permite expresión de α SMA en células del intersticio medular renal.⁴²

La pérdida de los capilares peritubulares por Ang II se asocia a fibrosis túbulo-intersticial que guarda relación directa con la función residual en pacientes con ERC, de modo que el bloqueo de Ang II disminuye la hipoxia e inflamación tubular, el incremento de la pO_2 y el menor consumo de oxígeno limitan la producción de ROS así que son mecanismos adicionales de renoprotección.³⁶

En la etapa de fibrogénesis las fuentes principales de matriz extracelular son fibroblastos proliferantes y miofibroblastos, los primeros provienen de médula ósea y migran a riñones por efecto de quimiocinas,⁴³ los segundos se generan a partir de pericitos microvasculares en este efecto participa Ang II por medio de AT1R y son mediadores importantes PDGF-BB y TGF- β 1, mecanismo que también se logra bloquear con IECAs.⁴⁴

Conclusión

La fibrosis es la expresión fenotípica común de diferentes enfermedades en las que subyacen mecanismos patogénicos compartidos. TGF- β es la molécula mas relevante, capaz de iniciar y perpetuar el proceso a través de efectos como incremento en síntesis de colágeno y el cambio de fenotipo que lleva a la mayor expresión de α SMA y menor de cadherinas, que es característico de la EMT. Establece mecanismos de retroalimentación con las vías de otros factores de crecimiento con PDGF, EGF y CTGF, lo que maximiza sus efectos. Es cardinal la participación de Ang II en incrementar la transcripción de TGF- β , así que el bloqueo del SRAA brinda efectos renoprotectores al limitar en varios niveles las citocinas profibróticas.

Referencias bibliográficas

- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1-12.
- Tampe D, Zeisberg M. Potential approaches to reverse or repair renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Apr;10(4):226-37.
- Loeffler I, Wolf G. Transforming growth factor-beta and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014. 29 Suppl 1:i37-i45.
- Kok HM, Falke LL, Goldschmeding R, Nguyen TQ. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Dec;10(12):700-11.
- Travis, MA. and Sheppard D. TGF-beta activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014. 32:51-82.
- Schiffer M, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest*. 2001. 108(6):807-16.
- Kitamura M. and Suto TS. TGF-beta and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus prosclerotic actions. *Nephrol Dial Transplant*. 1997. 12(4):669-79.
- Lee, HS. Mechanisms and consequences of TGF-ss overexpression by podocytes in progressive podocyte disease. *Cell Tissue Res*. 2012. 347(1):129-40.
- Yamamoto T, et al., Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993. 90(5):1814-8.
- Pohlert D, et al. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta*. 2009. 1792(8):746-56.
- Schiffer M, Mundel P, Shaw AS, Böttinger EP. A novel role for the adaptor molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2004 Aug 27;279(35):37004-12.
- Diamond-Stanic MK, You YH, Sharma K. Sugar, sex, and TGF-beta in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. 2012 May;32(3):261-8.
- Townsend RR, Weir MR. Angiotensin II blockade after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):167-8.
- Wang S, et al. Cell-cycle mechanisms involved in podocyte proliferation in cellular lesion of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2004. 43(1): p. 19-27.
- Kriz W, and LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int*. 2005. 67(2):404-19.
- Kang YS, Li Y, Dai C, Kiss LP, Wu C, Liu Y. Inhibition of integrin-linked kinase blocks podocyte epithelial-mesenchymal transition and ameliorates proteinuria. *Kidney Int*. 2010 Aug;78(4):363-73.
- Kambham N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol*. 2012 Mar;19(2):111-24.
- Lai, K.N., Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2012. 8(5):275-83.
- Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2964-66.
- Wang, Y. and D.C. Harris. Macrophages in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011. 22(1):21-7.
- Eddy AA. The origin of scar-forming kidney myofibroblasts. *Nat Med*. 2013. 19(8): p. 964-6.
- Yang L, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*. 2010. 16(5):535-43, 1p following 143.
- Mackensen-Haen S, et al. The consequences for renal function of widening of the interstitium and changes in the tubular epithelium of the renal cortex and outer medulla in various renal diseases. *Clin Nephrol*. 1992. 37(2):70-7.
- Yamaguchi I, et al. Vascular endothelial cadherin modulates renal interstitial fibrosis. *Nephron Exp Nephrol*. 2012. 120(1):e20-31.
- Long DA, Norman JT, Fine LG. Restoring the renal microvasculature to treat chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2012. 8(4):244-50.
- Hanna C, et al. Hypoxia-inducible factor-2alpha and TGF-beta signaling interact to promote normoxic glomerular fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013. 305(9):F1323-31.
- Kok HM, et al. Targeting CTGF, EGF and PDGF pathways to prevent progression of kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014. 10(12): 700-711.
- Ruster C. and Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011. 22(7): 1189-99.
- Gerritsen KG, et al. Renal proximal tubular dysfunction is a major determinant of urinary connective tissue growth factor excretion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010. 298(6):F1457-64.
- Lautrette A, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med*. 2005. 11(8):867-74.
- Tsai Y. and Chen C. Urinary epidermal growth factor excretion in children with chronic renal failure. *Am J Nephrol*. 1999. 19(3):400-4.
- Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004. 15(4):197-204.
- Chen YT, et al. Platelet-derived growth factor receptor signaling activates pericyte-myofibroblast transition in obstructive and post-ischemic kidney fibrosis. *Kidney Int*. 2011. 80(11):1170-81.
- Boor P, Ostendorf T, Floege J. PDGF and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014. 29 Suppl 1:i45-i54.
- Ostendorf T, et al. A fully human monoclonal antibody (CR002) identifies PDGF-D as a novel mediator of mesangiolipidation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2003. 14(9):2237-47.
- Daniela M, Iuseppe R, Ariela B. Key fibrogenic mediators: old players. Renin-angiotensin system, *Kidney International Supplements* (2014) 4:58-64.
- Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins PJ. TGF-beta signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities. *Cell Signal*. 2013. 25(1):264-8.
- Macconi D, et al. MicroRNA-324-3p promotes renal fibrosis and is a target of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol*. 2012. 23(9): p. 1496-505.
- Zhong X, et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011. 22(9):1668-81.
- Glowacki F, et al. Increased circulating miR-21 levels are associated with kidney fibrosis. *PLoS One*. 2013. 8(2):e58014.
- Wang B, Komers R, Carew R, Winbanks CE, Xu B, Herman-Edelstein M, Koh P, Thomas M, Jandeleit-Dahm K, Gregorevic P, Cooper ME, Kantharidis P: Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;23(2):252-65.
- Wang Z, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha contributes to the profibrotic action of angiotensin II in renal medullary interstitial cells. *Kidney Int*. 2011. 79(3):300-10.
- Reich B, et al. Fibrocytes develop outside the kidney but contribute to renal fibrosis in a mouse model. *Kidney Int*. 2013. 84(1):78-89.
- Abbate M, et al. Proximal tubular cells promote fibrogenesis by TGF-beta1-mediated induction of peritubular myofibroblasts. *Kidney Int*. 2002. 61(6):2066-77.