

Mecanismos moleculares en la progresión de la fibrosis intersticial en nefropatías crónicas

Molecular mechanism in the progression of kidney interstitial fibrosis

GARCÍA DEL MORAL, R.; RAMÍREZ TORTOSA, C.; OLMO SEVILLA, A.;
AGUILAR PEÑA, M. y O'VALLE RAVASSA, F.

Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina y Hospital Universitario de Granada. Avda de Madrid, 11. 18012 Granada. Telefax: 958/243510.

RESUMEN

La fibrosis intersticial del riñón está asociada a las enfermedades glomerulares crónicas y la nefrotoxicidad farmacológica, esencialmente por ciclosporina A y tacrolimus en pacientes trasplantados, y constituye el factor más importante en el desarrollo de la insuficiencia renal progresiva que acompaña a las enfermedades renales. Aunque el aumento intrarrenal de endotelina 1 es conocido que provoca isquemia crónica que puede ser importante en el desarrollo de la fibrosis intersticial, otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y mediadores vasculares como la angiotensina II han sido implicados en el proceso. En este artículo se revisa la histología normal del intersticio renal y el papel que juegan la lesión tubular y de la matriz extracelular en la génesis de la fibrosis intersticial del riñón así como su regulación por mecanismos paracrinos y autocrinos vinculados a las endotelinas y TGF- β .

Palabras clave: Fibrosis intersticial. Endotelinas. TGF- β . Angiotensina II. Matriz intersticial.

ABSTRACT

Interstitial renal fibrosis is associated to chronic glomerular diseases and nephrotoxicity caused by drugs, essentially cyclosporin A and Tacrolimus (FK506) in transplanted patients and it is the most important factor by progressive renal insufficiency. Although increased endothelin (Et) is known to induce chronic ischemia, and may be important in the genesis of interstitial fibrosis, other mediators of fibrogenesis have been implicated, eg, transforming growth factor beta (TGF- β) and angiotensin II. In this article we review the normal histology of renal interstitium and the role of tubular lesion and extracellular matrix in the genesis of renal fibrosis. Moreover its regulation by paracrine and autocrine mechanisms linked to endothelins and TGF- β is reviewed.

Keywords: Interstitial fibrosis. Endothelins. TGF- β . Angiotensin II. Interstitial matrix.

Recibido: 15-01-97.

Aceptado: 21-02-97.

BIBLID [0004-2927(1997) 38:2-3; 151-163]

INTRODUCCIÓN

La esclerosis intersticial creciente por depósito de matriz extracelular y fibras de colágena constituye la lesión fundamental que determina la progresión de la mayoría de enfermedades renales entre las que se cuentan procesos de origen inmunológico (glomerulonefritis, reacción de rechazo del injerto renal), tóxico (nefropatías crónicas inducidas por fármacos), infeccioso (pielonefritis crónicas), genético (enfermedad de Alport, nefronoptosis, etc.) e incluso el envejecimiento (1-5).

Los mecanismos responsables de la fibrosis intersticial no se conocen completamente en la actualidad. En general, las distintas evidencias experimentales coinciden en afirmar que los cambios en la velocidad de proliferación de las células residentes en el intersticio (6,7) así como la modificación en los patrones de síntesis/degradación de las distintas proteínas de la matriz (8-10), constituyen el substrato fisiopatológico sobre el que se desarrolla la esclerosis. Esto ha sido demostrado, con mayor o menor profundidad, en diversos modelos experimentales de glomerulonefritis y nefritis intersticial. No obstante, y aún aceptando la gran importancia de los dos fenómenos anteriormente enumerados, lo que se desconoce realmente es el mecanismo íntimo que determina los cambios en la proliferación celular y en la síntesis de matriz.

En los diez últimos años se ha profundizado progresivamente en el conocimiento de determinadas moléculas peptídicas, conocidas de forma genérica como factores de crecimiento. Estas moléculas juegan un papel fundamental en la regulación del crecimiento celular, así como en la modulación de su funcionalidad, en particular en lo que respecta a la síntesis y degradación de proteínas de matriz. En el riñón, las que han recibido una atención más detallada han sido el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (11) y el factor de crecimiento transformante β (TGF β) (12,13). Pero junto a ellas, también se ha ido comprobando que otros moduladores bien conocidos de la función renal y considerados únicamente hace años como simples hormonas vasoactivas, caso de las endotelinas (14,15) o los polipéptidos implicados en el sistema renina-angiotensina (16), también podían jugar un papel muy significativo como moduladores del crecimiento celular y de la síntesis de matriz.

En relación con la síntesis de los posibles mediadores de fibrosis intersticial, desde muy antiguo se ha enfatizado el papel como agente productor de mediadores de fibrosis del infiltrado inflamatorio que de forma constante se asocia a los procesos anteriormente citados; hecho que parece absolutamente demostrado en el caso del macrófago, una célula que es capaz de sintetizar tanto endotelina (17) como factor de crecimiento transformante β (18).

Menos estudiado se encuentra el papel que los fenómenos vasoactivos tienen en todo el proceso fibrogénico y asimismo, la función que las endotelinas,

bien de forma directa o indirecta a través de su acción vascular, llevan a cabo en el conjunto de los procesos reparativos y fibrosantes observados en los estadios finales de las enfermedades renales crónicas.

El objetivo de este trabajo es revisar los principales aspectos relativos al papel, probablemente sinérgico, que juegan las citocinas, sobre todo TGF- β , y mediadores vasoactivos (endotelina y angiotensina II) y el TGF- β en la progresión de las lesiones tubulointersticiales a lo largo de la fibrosis intersticial que caracteriza a las nefropatías crónicas.

ASPECTOS BÁSICOS SOBRE EL INTERSTICIO RENAL

El intersticio cortical del riñón se compone de los siguientes elementos (19): a) el lecho vascular formado en su mayor parte por capilares de paredes fenestradas; b) dos tipos celulares, los fibroblastos intersticiales que además de en la síntesis de la matriz extracelular, parecen implicados en la producción de la eritropoyetina de origen renal (20), y las células mononucleares de origen hematopoyético y c) el armazón o matriz extracelular (MEC) compuesta al igual que en otros órganos, por colágenos de tipo I y III en el hombre a los que se suma el colágeno V en la rata (21), glicoproteínas estructurales como la fibronectina, tenascina, trombospondina, osteonectina, vitronectina, etc y proteoglicanos de la matriz (22).

Aunque de forma estricta no pertenecen a la matriz intersticial, deben mencionarse por sus estrechas relaciones con la misma, las membranas basales tubulares y de la cápsula de Bowman, ricas en colágenos IV y V, lamininas, nidógeno, fibulina, fibronectina, proteoglicanos del heparán sulfato y diferentes glicoproteínas (23).

La matriz extracelular se ha considerado tradicionalmente como un mero soporte físico de las células y tejidos. Sin embargo de dos décadas a esta parte, este concepto ha cambiado de forma muy substancial, principalmente en base a los siguientes hechos (22):

- 1) El progresivo conocimiento de su gran complejidad estructural ya que la MEC esta formada por diversas familias de moléculas codificadas en genes de copia única y de gran selectividad para cada una de las especies animales.
- 2) La distribución orgánica tan específica que muestran sus distintos constituyentes (por ejemplo, colágeno II en tejido cartilaginoso, colágeno IV en membranas basales, proteoglicano NG2 en tejidos neurales, etc), lo cual se relaciona muy específicamente con la particular biología de cada tejido en lo que respecta a su desarrollo embriológico y función.
- 3) La demostración de receptores específicos para unir las células a la matriz extracelular, lo cual habla de una estrecha relación funcional entre ambos.

En suma puede decirse que del estado de la matriz extracelular depende en gran medida, el crecimiento, diferenciación, desarrollo y capacidad de respuesta metabólica de las células parenquimatosas del riñón. Estos fenómenos están vinculados por lo general, a la estimulación de receptores de superficie pertenecientes a las familias de las integrinas (24) y del proteoglicano *síndecán (22) presentes de forma importante a nivel de las células y MEC del riñón.*

Por otra parte, la MEC está producida por las células que con ella se relacionan a través del influjo de multitud de factores de crecimiento y citocinas (25), hormonas y vitaminas y contactos célula a célula, de forma que se genera un complejo sistema de control mutuo que se representa en la figura 1 modificada de Haralson y Hasell (1995).

Las respuestas celulares del riñón a los estímulos procedentes de la MEC son muy numerosas y diversas: cambios en el citoesqueleto y forma celular, inducción de polaridad y diferenciación, estimulación de la proliferación y migración y de forma muy destacada, cambios en la adhesión entre estructuras. Así, la mayoría de las células renales se unen a más de una molécula de la matriz; por ejemplo, la mayoría de los fibroblastos e incluso las células epiteliales, se unen a fibronectina, colágeno, vitronectina y algunos también a laminina, aunque la unión a esta última fuera inicialmente descrita como exclusiva de las segundas (26). De igual modo otros componentes como tenascina o trombospondina antagonizan este fenómeno (27). En ambos casos, la fijación depende no sólo de las interacciones entre las glicoproteínas de la superficie celular y el sustrato a través de un mecanismo puramente extracelular sino que también intervienen de forma trascendental, receptores transmembrana correspondientes a moléculas de adhesión de la familia de las integrinas y los proteoglicanos de la superficie celular (28).

Precisamente el término de "integrina" fue propuesto para describir a una familia de receptores de membrana que se consideraban con la capacidad de unir o "integrar" el citoesqueleto de una célula con el de otra célula o con la matriz extracelular transfiriendo información en ambas direcciones. Así, la interacción de las integrinas con sus ligandos producen señales intracelulares que inducen cambios en la expresión génica, morfología y proliferación celular (29).

Algunas integrinas funcionan como receptores de la matriz extracelular y se unen a proteínas tales como colágeno, fibrinógeno, fibronectina, laminina, trombospondina, vitronectina y factor de Von Willebrand. Otras participan en la adhesión célula-célula por ejemplo LFA-1, Gp150/95 y algunas como VLA-4 ó Mac-1 participan en las dos funciones (30).

En contraste con los mecanismos de adhesión vinculados a las integrinas, los dependientes de los proteoglicanos de la superficie celular son mucho menos conocidos. A este respecto, se ha demostrado que dependen de fenó-

menos de atracción electrostática entre los dominios heparán de carga fuertemente positiva presentes en la fibronectina y en menor medida, en la vitronectina, y los proteoglicanos de tipo sindecán de la membrana plasmática de los fibroblastos y que dicha interacción provoca activación de la proteína cinasa C e incremento de la adhesión celular (26).

Ya se ha mencionado que tanto en su estado normal como durante el desarrollo, la matriz intersticial es el resultado de un perfecto ensamblaje entre tres tipos de macromoléculas: colágenos, glicoproteínas y proteoglicanos que en el caso de las membranas basales, permanecen unidos por la actuación de ciertas proteínas aglutinadoras como el nidógeno y la entactina y en el del tejido conjuntivo por osteonectina, vitronectina y fibronectina.

Dado que esta estructura macromolecular se constituye de forma estable cuando están presentes determinadas proporciones de cada uno de sus componentes y que la estructura tiene el carácter de un polímero homogéneo y repetitivo para todas las membranas basales del organismo, esta unidad elemental de asociación ha sido denominada matrisoma (31)-Figura 2-.

De forma general, los espacios matriciales producidos de este modo pueden ser clasificados en espacios de matriz estructural, como serían las redes de soporte conectivo, tendones, huesos, etc y espacios de matriz interactiva, en cierto modo opuestos a los anteriores, situados entre poblaciones celulares y que tienen por objeto facilitar el tránsito de las correspondientes señales de amplificación o parada que constituyen los mensajes transtisulares (31) y de entre los cuales un ejemplo característico es el intersticio renal.

Desde el punto de vista funcional, el primer hecho observado en la fase de depósito de matriz que acompaña a todo proceso reparativo es la síntesis de fibronectina y otras glicoproteínas (32), que actúan de molde para organizar la matriz; posteriormente se produce un aumento diferencial de la síntesis de colágeno del tipo III en detrimento del tipo I aunque en los procesos que tienden a la resolución, ambas proporciones tienden a igualarse con el paso del tiempo (33). Como posteriormente se analiza, todo este proceso está sometido a una compleja regulación por mediadores bioquímicos y factores de crecimiento.

Hasta este momento se ha puesto especial énfasis en la acumulación de colágeno tisular por incremento de su síntesis aunque tanta o más importancia tiene su aumento por un defecto en la degradación del mismo.

La degradación del colágeno y de las restantes proteínas de la matriz extracelular se lleva a cabo por dos sistemas enzimáticos específicos: las metaloproteinasas (34), cuya actividad depende de la presencia de iones de zinc y el sistema del plasminógeno-plasmina (35) aunque también pueden intervenir otras proteasas de acción no específica como la elastasa de los granulocitos, la catepsina D y las cininas.

La familia de las metaloproteinasas está formada por las colagenasas

intersticiales que degradan el colágeno fibrilar, las gelatinasas o colagenasas de tipo IV que degradan el colágeno no fibrilar y la fibronectina y las estromalisinas que actúan sobre diversos componentes de la matriz como proteoglicanos, laminina y fibronectina (34).

La plasmina puede degradar de forma directa colágenos de tipo III, IV y V así como fibronectina, laminina y proteoglicanos aunque no tiene prácticamente acción sobre el colágeno I. Sin embargo y de forma indirecta, la plasmina actúa convirtiendo las metaloproteinasas a su forma activa por escisión de sus precursores.

Las metaloproteinasas son sintetizadas por diversos tipos celulares como fibroblastos, macrófagos, granulocitos neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales y su secreción está inducida por diferentes estímulos como algunos factores de crecimiento (PDGF, FGF), citocinas (IL-1, interferón-alfa) y estímulos fagocitarios y son bloqueadas por el TGF- β (36).

En condiciones fisiológicas, las colagenasas degradan el colágeno separando la triple hélice en dos fragmentos de tamaño diferente que son susceptibles de degradación por otras proteasas como la plasmina. Para evitar un exceso de acción de las metaloproteinasas, las células mesenquimales producen inhibidores específicos de las mismas (TIMP-1 y 2), que además son producidos de forma intrínseca por las células mesangiales del riñón (37).

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PAPEL DE LA LESIÓN TUBULOINTERSTICIAL

De forma general, la patología de la esclerosis intersticial progresiva que acompaña a numerosos procesos se caracteriza por el carácter heterogéneo de los depósitos de matriz intersticial ya desde las fases tempranas de la enfermedad. Ejemplos clásicos de esta evolución son las enfermedades hepáticas fibrosantes y los tumores malignos escirrosos donde el comportamiento de la fibrosis en cada paciente es muy peculiar lo que aboga por la existencia de una gran heterogeneidad en la constitución de los diferentes matrisomas.

Precisamente este concepto de heterogeneidad matrisomial que permite explicar tanto la cambiante composición del estroma orgánico como la diversidad de lesiones fibrosas dependiendo de las distintas entidades patológicas e incluso de cada paciente (esquema 3), se basa en la combinación de cuatro factores (31):

- 1) La proporción relativa de cada isotipo de colágeno (fibrilar, amorfo e incluso, globular).
- 2) La cantidad y tipo de las glicoproteínas y proteoglicanos que constituyen los matrisomas.
- 3) Su modo de organización para constituir la red tridimensional.

4) El grado de reticulación (formación de puentes interfibrilares) de los tipos principales de colágeno.

La progresión del fracaso renal crónico está caracterizado histológicamente por glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial progresiva y hialinosis y esclerosis de las paredes vasculares (38). Durante las décadas 70 y 80, los mayores recursos de investigación se han destinado al proceso de progresión de la glomeruloesclerosis mientras que el interés por los mecanismos que hacen progresar la fibrosis túbulointersticial, esencialmente mediadores bioquímicos, han cobrado especial relevancia sólo a partir de la década de los 90 (3).

En este sentido, recientemente se ha propuesto el término de crinopectinas para designar a un grupo de moléculas que son segregadas (crino-) e inmediatamente adsorbidas o adheridas (pectinas) a estructuras pericelulares específicas como la matriz extracelular, las superficies celulares o los proteoglicanos, donde son secuestradas en forma de moléculas latentes subsidiarias de transformación en moléculas activas bajo el estímulo adecuado (39). El mecanismo por el cual las células regulan la biodisponibilidad de las crinopectinas se ha denominado por los mismos autores como crinopexia.

Las crinopectinas más importantes son los factores de crecimiento fibroblástico ácido y básico (FGF-1 y FGF-2 respectivamente (40), el factor de crecimiento endotelial, los factores de crecimiento transformantes alfa y β -1 (quizás el más potente estimulador de la proliferación de fibroblastos (12, 13), factores de crecimiento transformantes β 2 y 3, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que segregado por el endotelio de la microvasculatura renal es un potente quimiotáctico para los fibroblastos y fibras musculares lisas (41, 42).

Aunque la lesión intersticial crónica con fibrosis puede ser el resultado de una agresión tóxica o de otros orígenes, es mucho más común que sea el resultado de un proceso inflamatorio de naturaleza inmunológica como ocurre en las glomerulonefritis y reacción de rechazo del injerto renal, lo cual plantea interesantes hipótesis al respecto. Como mecanismos patogénicos para estas lesiones se han propuesto de forma aislada o en combinación variable, los siguientes (43): a) La lesión vascular crónica; b) La lesión tubular progresiva; c) La infiltración inflamatoria por células mononucleares; d) La existencia de un fenotipo fibroblástico alterado y e) anomalías en las interacciones entre fibroblastos intersticiales y células tubulares.

Tras la demostración de que en las enfermedades glomerulares se observa de forma frecuente una obliteración de la red microvascular peritubular postglomerular (2, 43, 44), el papel de la isquemia y consiguiente hipoxia tubular ha ido ganando interés como posible desencadenante de las lesiones intersticiales. Aunque no se conoce con exactitud el origen de esta alteración capilar, parece que la hipertensión arterial que suele asociarse a las glomerulopatías

y a muchos casos de trasplante podría ser el mecanismo desencadenante de la hipertensión postcapilar descrita ya sea de forma directa o lo que es más probable, estimulando la secreción de determinados mediadores por parte de los túbulos renales como el factor de crecimiento de las plaquetas -PDGF- que además de un mitógeno sobre fibroblastos es un potente vasoconstrictor (11); la endotelina (14) o la angiotensina II (16), que juegan además un importante papel en la isquemia glomerulointersticial observada en el trasplante renal y la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina A (45).

Como es sabido, la CsA bloquea la activación de células T y la liberación por estas células de factores que controlan la proliferación celular (46), por lo cual si se acepta el papel inductor de las citocinas segregadas por linfocitos y macrófagos, la acción fibrogénica de este fármaco tendría un carácter relativamente paradójico (47). Sin embargo, en sería posible que el depósito excesivo de fibras colágenas fuese la consecuencia de una acción directa de la CsA sobre los fibroblastos, tal y como se ha descrito a nivel gingival (48) aunque en un trabajo previo, nuestro grupo no ha podido demostrar este hecho sobre cultivos de la línea permanente VERO obtenida de fibroblastos de estroma renal (49).

Sin embargo, un hecho particularmente interesante de este trabajo fue que el tratamiento crónico de la línea con CsA indujo cambios en la secreción basal de endotelina con una tendencia al incremento de la misma, un hecho que ha sido demostrado también en células endoteliales (50) y fibroblastos (51). En base a este estudio y otros de la literatura es posible que la esclerosis intersticial producida por la CsA en modelos *in vivo* fuese consecuencia de un efecto indirecto dependiente de la secreción aumentada de endotelina.

En cuanto al papel fibrogénico de la endotelina en modelos clínicos, se ha demostrado un aumento significativo de los niveles plasmáticos de endotelina en el suero de pacientes con esclerodermia (52), pacientes afectados de fibrosis pulmonar idiopática (53) y sobre todo pacientes sometidos a trasplantes orgánicos (54).

Muy recientemente, un elegante trabajo experimental en ratas (45), ha demostrado que la fibrosis intersticial que acompaña a la nefrotoxicidad crónica por CsA en ratas está vinculada a un desbalance del sistema renina-angiotensina mientras que la endotelina sería más bien responsable del efecto funcional de vasoconstricción que indefectiblemente, se asocia a esta lesión. Aunque la relación entre fibrosis y angiotensina II ya ha sido demostrada en el caso de la miocardioclerosis asociada a hipertensión arterial (55) y como factor muy importante para la progresión de la lesión intersticial crónica a nivel del riñón (16), los vínculos funcionales tan importantes que mantiene la angiotensina II y el sistema de las endotelinas (56) hace difícil separar la acción de ambos mediadores.

Además, la endotelina en base al estudio anteriormente citado (45), cobra

protagonismo como el principal agente vasoconstrictor, de manera que la isquemia postcapilar mantenida podría jugar un papel tan importante a largo plazo, en la progresión de la fibrosis como el que parece jugar a corto plazo la angiotensina II.

Junto a los factores vasculares mencionados, el componente inflamatorio que invariablemente acompaña a la lesión tubulointersticial crónica juega un papel relevante en el desarrollo de la fibrosis. De este modo, el macrófago es una fuente esencial de crinopectinas (39), de manera que estas células son una de las principales fuentes de TGF- β (12, 13), un compuesto del que se describen tres isotipos (β 1, β 2 y β 3) con múltiples acciones, algunas de ellas contrapuestas entre sí. Por ejemplo, el TGF- β es un factor estimulante del crecimiento de células mesangiales, mientras que sobre células epiteliales es inhibidor del crecimiento; tiene acciones angiogénicas *in vivo* pero es un potente inhibidor de la neoangiogénesis *in vitro* (57).

En el caso del TGF- β de tipo 1, tres laboratorios diferentes han descrito la existencia de lugares específicos de unión en el colágeno IV (58), la fibronectina (59) y los proteoglicanos (60). Esta unión es independiente de los receptores que los fibroblastos presentan para este factor de crecimiento aunque su afinidad por el mismo es similar.

En cuanto a sus acciones biológicas, el TGF- β 1:

a) en general bloquea el crecimiento de las células epiteliales (61), aunque en el caso de los fibroblastos, su proliferación puede ser estimulada o inhibida dependiendo de su tipo (62). Este efecto antiproliferativo parece deberse a que el TGF- β mantiene los niveles de fosforilación de la proteína Rb por debajo de lo normal e inhibe la transcripción del ARNm de la proteína c-myc, todo lo cual afecta a la neosíntesis de ADN y de otras proteínas necesarias para la división celular (63).

b) estimula la transcripción de los genes y la producción de colágeno I, III, V y VI, fibronectina, tenascina, osteonectina, osteopontina, trombospondina y glicosaminoglicanos de la matriz (12), todo ello mediado por su unión al factor nuclear 1 (NF-1) (64).

c) provoca el ensamblaje de las fibras, la fibronectina y los proteoglicanos para constituir los matrisomas (65).

d) inhibe la transcripción de la colagenasa y de la estromalisina (66).

e) estimula la síntesis del inhibidor de las metaloproteinasas (35).

f) posee fuerte acción inmunosupresora local disminuyendo la actividad de los linfocitos T (13, 61) y reduciendo la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B salvo en el caso de la IgA, cuya síntesis estimula (67).

g) induce la síntesis de endotelina por parte del endotelio, lo cual parece ser el mecanismo fundamental por el que la activación plaquetaria y la subsiguiente secreción de TGF- β por parte de las mismas provoca la vasoconstricción transitoria que acompaña a todo daño vascular (68).

Uno de los aspectos actualmente más novedosos es el papel que juega el tratamiento inmunosupresor con CsA en la progresión de la fibrosis intersticial de los pacientes con trasplante renal ya que se ha descrito que la CsA por sí misma, produce un incremento de la secreción de TGF β en linfocitos T normales (63) y que dicho aumento es un factor clave no sólo en el desarrollo de nefrotoxicidad crónica por CsA (69) sino también en el rechazo crónico del injerto renal (70, 71).

En lo que se refiere al papel de la endotelina y TGF- β en la fibrosis intersticial inducida por el tratamiento crónico con CsA, nuestro propio grupo ha desarrollado un modelo experimental de nefrotoxicidad por este fármaco en rata Sprague-Dawley con evaluación bioquímica, morfológica, inmunohistoquímica y molecular de endotelinas 1 y 3 y TGF- β y en el cual se ha demostrado: a) La administración crónica de CsA en este modelo provoca una nefropatía tubulointersticial con fibrosis progresiva; b) Esta nefropatía cursa con aumento de la secreción intrarrenal de endotelina, fundamentalmente a expensas de la de tipo 3 en el primer mes de administración y de la endotelina 1 en el segundo. Sobre todo el segundo hecho se relaciona con la intensidad de las lesiones observadas esencialmente isquemia glomerular y esclerosis intersticial; c) La fibrosis intersticial en los animales tratados no mostró relación con los depósitos de TGF- β demostrados mediante inmunohistoquímica si bien el procedimiento de RT-PCR demuestra un incremento relativo de los mismos y dependencia de las tasas intrarrenales de endotelina y d) La demostración del aumento de la actividad plasmática de renina durante el primer mes del modelo experimental con notable disminución en el segundo y su relación inversa con las tasas intrarrenales de endotelina 3, sugieren que este último mediador podría jugar un importante papel como agente vasodilatador para compensar la disfunción del eje renina-angiotensina.

Todas las citocinas y crinopectinas mencionadas actuarán básicamente sobre los fibroblastos tubulointersticiales que en respuesta secretan colágeno I, III, IV y V así como otras moléculas de la matriz. Un hecho interesante para explicar la distinta susceptibilidad orgánica a desarrollar fibrosis tras la lesión crónica parenquimatosas es que las distintas poblaciones de fibroblastos muestran una funcionalidad ligeramente distinta, de forma que los originados en el intersticio renal se comportan ante idénticos estímulos, de manera distinta a sus homólogos dérmicos con el mismo genotipo (72).

De forma complementaria, la secreción de mediadores bioquímicos puede afectar a las propias células tubulares del riñón que sintetizan los procolágenos tipos I, III y sobre todo el de tipo IV y la laminina que constituyen las membranas basales. Estas células también pueden expresar moléculas de HLA II en su superficie y comportarse como células presentadoras de antígenos a linfocitos T (73).

En resumen, puede decirse que el reclutamiento de las células inflamatorias y sus factores de secreción, pueden tanto estimular como inhibir la

proliferación y motilidad de los fibroblastos lo que probablemente crearía una respuesta variable, dependiente en gran manera tanto de los niveles cuantitativos de mediadores como de sus efectos particulares. De este modo, un adecuado balance entre tales factores puede permitir una reparación bien regulada del tejido o, por el contrario, desarrollarse fibrosis progresiva. Como la mayoría de estos factores actúan a corta distancia (crinopexia), los gradientes locales podrían alterar significativamente las condiciones y resultados finales en cada caso (3, 39).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) RISDON, R. A., SLOPER, J. C., DE WARDENER, H. E.: *Lancet* (1968), 1:363-366.
- (2) BOHLE, A., MACKENSEN-HAEN, S., GISE, H., GRUND, K. E., WEHRMANN, M., BATZ, C.: "The consequences of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies". *Tubulo-Interstitial Nephropathies* (1991), pp 29-40. A. Amerio, P. Cortelli y SE Massry. Boston, Dordrecht, London: Kuwer.
- (3) KUNCIO, G. S., NEILSON, E. G., HAVERTY, T.: *Kidney Int* (1991), 39:550-556.
- (4) BOHLE, A., MULLER, G. A., WEHRMANN, M., MACKENSENHAEN, S., XIAO, J. C.: *Kidney Int* (1996), 49:S2-S9.
- (5) CROKER, B. P., RAMOS, E. L.: "Pathology of the renal allograft". *Renal Pathology. With Clinical and Functional Correlations*, 2th Ed. Vol II, 1591-1640. Tisher CC, Brenner BM. Philadelphia, Lippincot Co.
- (6) RODEMANN, H. P., MÜLLER, G. A.: *Proc Soc Exp Biol Med* (1990), 195:57-63.
- (7) RODEMANN, H. P., MÜLLER, G. A.: *Am J Kidney Dis* (1991), 17:684-686.
- (8) JONES, C. L., FECONDO, J., KELYNACK, K., FROBES, J., WALKER, R., BECKER, G.: *Exp Nephrol* (1995), 3:80-86.
- (9) ARDAILLOU, R., RONCO, P., RONDEAU, E.: Biology of renal cells in culture. *The Kidney* (1995), 5th Ed. pp 99-192. BM Brenner. W.B. Saunders Co. Philadelphia
- (10) LEMSTRÖM, K., KOSKINEN, P., HÄYRY, P.: *Kidney Int* (1995), 48:S2-S10.
- (11) KNECHT, A., FINE, L. G., KLEINMAN, K. S., RODEMANN, H. P., MULLER, G. A., WOO, D. D. L., NORMAN, J. T.: *Am J Physiol* (1991), 261:F292-F299.
- (12) BORDER, W. A., NOBLE, N. A.: *N Eng J Med* (1994), 331:1286-1292.
- (13) LAWRENCE, D. A.: *Kidney Int* (1995), 47:S19-S23.
- (14) ONG, A. C. M., JOWETT, T. P., FIRTH, J. D., BURTON, S., KARET, F. E, FINE, L. G.: *Kidney Int* (1995), 48:390-401.
- (15) BENIGNI, A., REMUZZI, G.: *Miner Electrol Metab* (1995) 21:283-291.
- (16) HARRIS, R. C., MARTÍNEZ-MALDONADO, M.: *Miner Electrol Metab* (1995), 21:328-335.
- (17) KRUM, H., ITESCU, S.: *Physiol* (1994), 21:311-313.
- (18) EDDY, A. A.: *Exp Nephrol* (1995), 3:76-79.
- (19) TISHER, C. C., MADSEN, K. M.: "Anatomy of the Kidney". *The Kidney* (1995), 5th edition, p.p 3-71. Brenner BM. W.B. Saunders Co, Philadelphia.
- (20) BACHMANN, S., LE HIR, M., ECKARDT, K. U.: *J Histochem Cytochem* (1993), 41:335-341.
- (21) MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, A., GAY, S., MILLER, E. J.: *J Cell Biol* (1982), 92:343-358.
- (22) HARALSON, M. A., HASELL, J. R.: "The extracellular matrix: an overview". *Extracellular Ars Pharmaceutica*, 38:2-3;151-163, 1997