



«MECANISMOS DE LA LESIÓN RENAL PRODUCIDA POR LA HIPERTENSIÓN»

Papel de los receptores no señalizantes de TGF- β en la fibrosis renal asociada a hipertensión

J. M. López Novoa

Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica, Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca.

La progresión del daño renal a insuficiencia renal crónica es el estado terminal común en el que convergen patologías renales de distintos orígenes (glomerulonefritis, diabetes, hipertensión) y que una vez iniciada, no tiene mecanismos posibles de cura, a pesar de que el tratamiento pueda enlentecer dicha progresión. La progresión de la insuficiencia renal se caracteriza por una deposición progresiva de matriz extracelular tanto en el glomérulo (esclerosis glomerular) como en el intersticio tubular (fibrosis tubulo-intersticial), por un mecanismo en parte común para las distintas patologías y en el que juegan un papel clave la acción de mediadores autocrinos y paracrinos tales como la Angiotensina II, y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β). El sistema de receptores del TGF- β está compuesto por los receptores para TGF- β tipos I y II (serina/treonina cinasas) involucrados en la transducción de la señal, el receptor tipo III (betaglicano) y la endogлина como receptores no señalizantes. La endogлина es una glicoproteína de membrana que se une a las isoformas I y III de TGF- β y es capaz de formar complejos con los receptores de tipo I y II. Esto indica que la endogлина puede actuar como un modulador de las interacciones del TGF- β con sus receptores señalizantes. Nuestro objetivo ha sido analizar el posible papel de la endogлина en la fibrosis renal asociada a la insuficiencia renal crónica. La obstrucción de las vías urinarias produce en el riñón, fibrosis túbulo-intersticial e infiltración de macrófagos en el intersticio. Esta fibrosis se caracteriza por una acumulación de proteínas de la matriz extracelular, con depósitos de colágeno I, III y IV, y fibronectina. La expansión de la matriz extra-

celular provoca atrofia tubular y reducción de los capilares peritubulares. En ratas con fibrosis túbulo-intersticial inducida por la ligadura unilateral de uréter, se ha observado un aumento de la expresión de TGF- β y de endogлина, pero en el caso de la endogлина, el aumento de mRNA detectado por northern blot no se corresponde con un aumento en la expresión de la proteína, detectada por western blot. En ratones C59 con ligadura unilateral de uréter durante 15 días, se ha observado un aumento en la expresión de endogлина detectada tanto por western blot como por northern blot. En estudios *in vitro* la incubación de células mesangiales de rata con TGF- β induce un marcado aumento de la expresión de endogлина. Este aumento no se observó cuando las células se incubaron con otros mediadores fibrogénicos como PDGF y angiotensina II. Resultados similares se observaron con mioblastos en cultivo. Además, los mioblastos transfectados con endogлина humana, y que poseen una mayor cantidad de endogлина en su membrana plasmática, sintetizan y acumulan en la matriz extracelular cantidades significativamente menores de colágeno que los mioblastos transfectados con un vector vacío. Asimismo, los mioblastos transfectados presentan una menor acumulación de colágeno en respuesta a TGF- β que los controles. La diferencia en la respuesta no se observó cuando ambos tipos de células se incubaron con un anticuerpo monoclonal anti endogлина humana.

Estos resultados sugieren que la endogлина se hiperexpresa en proesos de fibrosis renal, y que su papel biológico parece ser modular el efecto fibrótico del TGF- β .