



Papel del TGF- β_1 en la progresión de la Nefropatía Crónica del Injerto renal. Efecto del Bloqueo de la Angiotensina II

J. M. Campistol

Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

El rechazo crónico o la nefropatía crónica del Injerto (NCI) renal representa la causa principal de pérdida del injerto renal después del primer año post-trasplante, con una incidencia anual de 3-5% de pacientes trasplantados renales. La NCI se caracteriza por una pérdida progresiva de función renal de forma asintomática acompañada con frecuencia de proteinuria e hipertensión arterial y evolucionando inevitablemente a la insuficiencia renal crónica terminal, no existiendo hasta la fecha ningún tratamiento efectivo. La lesión histológica típica de la NCI es la endarteritis proliferativa, que de forma progresiva va ocluyendo la luz del vaso (arterias de mediano calibre) provocando lesiones isquémicas del parénquima renal, que se traducirán en una fibrosis intersticial progresiva, atrofia tubular y glomerulosclerosis.

El mecanismo etiopatogénico de la NCI no está del todo esclarecido, relacionándose su desarrollo con la interacción de diversos factores inmunológicos y no inmunológicos. Dentro de los factores no inmunológicos, cada vez con mayor importancia, debemos destacar, factores hemodinámicos (hipertensión arterial), metabólicos, nefrotóxicos (CNIs), infecciosos (CMV), lesiones crónicas del donante y lesiones secundarias al síndrome de isquemia-reperfusión. En el desarrollo del rechazo crónico existen dos circunstancias esenciales y simultáneas: la proliferación endotelial y la fibrosis intersticial. Los diversos factores etiopatogénicos involucrados en su desarrollo actuarían a través de uno de estos dos fenómenos iniciando la NCI y estableciéndose un círculo cerrado de lesión-factores etiopatogénicos que perpetuaría el rechazo crónico de forma progresiva y evolucionando a la insuficiencia renal crónica terminal. Finalmente, el Transforming Growth Factor (TGF-beta) de síntesis linfocitaria, macrofágica y mesangial representa un factor clave en el desarrollo de fibrosis intersticial y de endarteritis proliferativa.

El TGF- β representa el factor fibrogenético más importante en patología humana, con diversas acciones biológicas conocidas:

– Estimula la transcripción de genes y la producción de colágeno I, III, IV y VI, fibronectina, tena-

soina, osteonectina, osteopondina, trombospondina y glicosaminglicanos de la matriz por su unión con el factor nuclear 1 (NF-1).

– Provoca el ensamblaje de fibras, fibronectina y proteoglicanos para producir el estroma intersticial.

– Inhibe la transcripción de colagenasa y de estromalina.

– Estimula la síntesis de metaloproteinasas.

– Potente acción inmunosupresora local al disminuir la actividad de los linfocitos T y la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, salvo la Ig A cuya síntesis estimula.

– Induce la síntesis de endotelina, mecanismo fundamental por el que la activación plaquetaria y la subsiguiente secreción de TGF-beta provoca la vasoconstricción que acompaña con frecuencia al daño vascular e induce hipertensión arterial.

El TGF- β representa uno de los factores con mayor capacidad de generación de fibrosis, existiendo evidencias *in vitro* e *in vivo* de inducir la síntesis de procolágeno y colágeno, la generación de matriz extracelular-intersticial e inhibir la degradación del colágeno por medio de la activación del PAI-1 (activador/inhibidor del plasminógeno). Esto se consigue a través de señales extracelulares que llegan al núcleo vehiculizadas por un tipo de proteínas conocidas como Smads (2 y 4) fosforiladas, produciéndose la activación de la transcripción de determinados genes. En patología humana se ha relacionado el TGF- β con el desarrollo de diversos procesos patológicos en los cuales existe una fibrosis aumentada, como la esclerodermia sistémica, la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar y la fibrosis intraocular con ceguera. En patología renal está perfectamente establecido el papel patogénico del TGF- β en el incremento de matriz mesangial en diversas variedades de glomerulonefritis crónica.

En el trasplante renal se han aportado últimamente evidencias en animales de experimentación que indican el posible papel patogénico del TGF- β_1 en el desarrollo de la nefrotoxicidad por ciclosporina A, especialmente en la fibrosis intersticial, y en el desarrollo de la nefropatía crónica del injerto renal. El TGF- β_1 actuaría activando la proliferación

endotelial e incrementando la síntesis de matriz extracelular (colágeno) y el desarrollo de fibrosis intersticial. Shihab y cols. observan el incremento en la expresión del TGF- β_1 y en la síntesis de proteínas de matriz en animales de experimentación con rechazo crónico del injerto renal. La síntesis incrementada de TGF- β_1 en el injerto renal estaría condicionada por dos factores, la angiotensina II y el tratamiento inmunosupresor. Está claramente establecido que la angiotensina II modula la síntesis del TGF- β_1 , incrementando la expresión del mRNA-TGF- β_1 , y la presencia de activación local del sistema renina-angiotensina en el injerto renal con hiperplasia de las células yuxtglomerulares y niveles elevados intrarenales de angiotensina II. También se ha determinado el papel del tratamiento inmunosupresor en la síntesis-generación de TGF- β_1 de origen macrófagico y linfocitario. Así, mientras la ciclosporina A y el tacrolimus incrementarían la síntesis de TGF- β_1 , la expresión tisular renal (mRNA) de TGF- β_1 y los niveles circulantes de TGF- β_1 , el mofetil micofenolato y la rapamicina disminuirían su síntesis.

Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que el bloqueo selectivo de la Angiotensina II con Losartan consigue disminuir más de un 50% los niveles plasmáticos circulantes de TGF- β_1 en pacientes trasplantados renales con NCI, y normalizar el TGF- β_1 en pacientes con normofunción renal. Este efecto observado con Losartan no se pudo demostrar con la utilización de un calcio antagonistas (amiodipino) a pesar de un correcto control tensional. La dismi-

nución en la expresión del TGF- β_1 a nivel renal podría tener un efecto beneficioso en la prevención y tratamiento de la nefropatía crónica del injerto renal. Estudios prospectivos con Losartan (AAllograft), administrado desde el momento de trasplante, podrían confirmar esta hipótesis y contribuir de manera decisiva a prolongar la supervivencia del injerto renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Border WA, Noble NA: Cytokines in kidney disease: The role of TGF- β . *Am J Kid Dis* 22: 105-113, 1993.
- Border WA, Noble NA: TGF- β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 331: 1286-1295, 1994.
- Campistol JM, Iñigo P, Jiménez W, Lario S, Ciesca PH, Oppenheimer F, Rivera F: Losartan decreases plasma levels of TGF-beta1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int*. Aug; 56(2): 714-9, 1999.
- Eddy A: Molecular insights into renal interstitial fibrosis *J Am Soc Nephrol* 7: 2495-2508, 1996.
- Horvath LZ, Friess H, Schilling M y cols.: Altered expression of TGF- β in chronic renal rejection. *Kidney Int* 50: 489-498, 1996.
- Pankewycz OG, Miao L, Isaacs R y cols.: Increased renal tubular expression of TGF- β in human allografts correlates with cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 50: 1634-1640, 1996.
- Sharma VK, Bologa RM, Xu GP y cols.: Intragraft TGF- β_1 mRNA: A correlate of interstitial fibrosis and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 49: 1297-1303, 1996.
- Shihab F, Tanner AM, Shao y cols.: Expression of TGF- β_1 and matrix proteins is elevated in rats with chronic rejection. *Kidney Int* 59: 313-318, 1996.
- Shihab F, Andoh T: Role of TGF- β_1 in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 49: 1141-1151, 1996.