

Síntesis de interleucina-6 por células mononucleares de sangre periférica en la nefropatía IgA idiopática

F. Rivera, A. Campos*, M. Parera, C. Rodrigo*, J. Egido** y J. Olivares

Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Alicante. * Centro de Transfusiones (SVS), Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina. Alicante. ** Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

La interleucina-2 participa en la regulación de la respuesta inmune celular en la nefropatía IgA idiopática. Sin embargo, el papel de otras interleucinas es menos conocido. El objetivo de este trabajo es estudiar la síntesis de interleucina-6 por células mononucleares en pacientes con nefropatía IgA. Hemos seleccionado 23 pacientes en fase inactiva de la nefropatía (ausencia de hematuria macroscópica o deterioro agudo de función renal) y 11 controles sanos. La interleucina-6 se ha cuantificado, mediante ELISA, en suero y en sobrenadante del cultivo de células mononucleares de sangre periférica. La producción basal de interleucina-6 es similar en los pacientes y en los controles, y ambos grupos aumentan de forma significativa la producción de interleucina-6. No obstante, tras el estímulo con mitógenos (sobre todo fitohemaglutinina), las células mononucleares de sangre periférica sintetizan más interleucina que los controles. No hemos encontrado correlación entre datos clínicos y analíticos (proteinuria, hematuria y función renal) con los niveles de esta interleucina. Tampoco apreciamos relación entre las subpoblaciones linfocitarias o interleucina-2 con los niveles de interleucina-6 en sangre y en el sobrenadante de cultivo. Concluimos que la interleucina-6 participa de forma inespecífica en la respuesta inmune sistémica de la nefropatía IgA idiopática, especialmente tras ciertos estímulos antigénicos, incluso en períodos de aparente inactividad clínica.

Palabras clave: **Nefropatía IgA. Interleucina-6.**

INTERLEUKYNE SYNTHESIS IN MONONUCLEAR CELLS FROM PERIPHERIC BLOOD IN PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY

SUMMARY

Interleukin-2 is involved in the cellular immunoregulation of idiopathic IgA nephropathy; there is some evidence for the participation of other cytokines. The

Recibido: 14-VI-96.
En versión definitiva: 26-VIII-96.
Aceptado: 6-IX-96.

Correspondencia: Dr. F. Rivera.
Facultad de Medicina.
Departamento de Medicina.
Campus de San Juan.
Apartado de Correos 374.
03080 San Juan. Alicante.

aim of this study was to examine peripheral blood mononuclear cell production of interleukin-6 in patients with IgA nephropathy. We studied 23 inactive patients and 11 controls. Interleukin-6 was measured by ELISA in serum and in supernatants of peripheral blood mononuclear cell cultures. We found that although basal production of interleukin-6 is the same in patients and in controls the mononuclear cells from IgA patients responded with an increased production of interleukin-6 to phytohaemagglutinin. We found no correlation between clinical or immunobiological data (lymphocyte subsets, levels of IL-2) and levels of interleukin-6. We conclude that interleukin-6 participates in the systemic immune response of idiopathic IgA nephropathy, especially after antigenic exposure, even in periods of inactive disease.

Key words: IgA nephropathy. Interleukin-6.

INTRODUCCION

Aunque la nefropatía IgA idiopática (NIgA) es la glomerulonefritis primaria más frecuente en casi todo el mundo¹, y por tanto la más estudiada, existen muchos datos de su patogenia que son desconocidos o contradictorios. Dado que es una entidad bien definida, pero con múltiples mecanismos, los progresos más interesantes se han realizado al estudiar aspectos parciales de sus mecanismos. Entre otros muchos, se ha descrito activación de células T², con participación de la interleucina-2 (IL-2) y de otras interleucinas inmunorreguladoras³⁻⁵.

La interleucina-6 (IL-6) es un péptido sintetizado por monocitos, células T activadas y fibroblastos⁶. Entre las múltiples funciones de esta interleucina destaca su capacidad para estimular la diferenciación y maduración de las células B⁷. Por otro lado, la IL-6 es quimiotáctica y facilita el crecimiento de células germinales hemopoyéticas; finalmente, también es capaz de estimular la diferenciación de células T, aumentar la síntesis de IL-2⁸ y de otros mediadores proinflamatorios⁹⁻¹¹. En el riñón, las células endoteliales y mesangiales^{12,13} también son capaces de producir IL-6. A su vez, esta interleucina tiene propiedades paracrina y autocrinas como factor de crecimiento para las propias células mesangiales¹²⁻¹⁴. Estos datos tienen su correspondencia con algunas observaciones clínicas que han encontrado relación entre los niveles de IL-6 en orina con la intensidad de las lesiones histológicas y con la evolución de la función renal, tanto en la NIgA como en otras nefritis mesangioproliferativas¹⁵⁻¹⁷.

El objetivo de este trabajo es estudiar, en un grupo de pacientes con NIgA aparentemente inactiva (ausencia de hematuria macroscópica o deterioro agudo de función renal), si la síntesis de IL-6 por células mononucleares de sangre periférica

(CMSP) está alterada y su relación con datos clínicos y analíticos. En un trabajo previo³ demostramos que en la NIgA existía activación linfocitaria y aumento de la síntesis de IL-2. Por este motivo hemos investigado la relación entre la síntesis de IL-6 y estos hallazgos.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes y controles

Hemos estudiado 23 pacientes (17 varones y 6 hembras) con NIgA confirmada histológicamente, sin enfermedad sistémica, cuya edad en el momento del estudio era 34 ± 3 años. Diez pacientes habían cursado con clínica de hematuria macroscópica recidivante y los 13 restantes con alteraciones urinarias asintomáticas. Sin embargo, en el momento del estudio ningún paciente tenía datos de actividad como hematuria macroscópica o deterioro agudo de función renal. Tampoco existía infección simultánea. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico histológico hasta la realización del estudio fue de 58 ± 11 meses (intervalo 2-168). La creatinina sérica era $1,8 \pm 0,3$ mg/dl (intervalo 0,5-9). Doce pacientes tenían función renal normal (creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl o CCr > 80 ml/m), 8 casos presentaban insuficiencia renal moderada (creatinina entre 1,5-3 mg/dl) y 3 tenían creatinina sérica > 3 mg/dl; ningún paciente estaba en diálisis. La concentración sérica de la IgA sérica medida mediante inmunonefelometría fue de 329 ± 36 mg/dl (intervalo 54-941). La proteinuria media fue $1,0 \pm 0,2$ g/24 horas y ninguno presentaba valores nefróticos. La media de hematíes en el sedimento urinario fue de 20 ± 5 por campo. Ningún paciente recibía esteroides, inmunosupresores o análogos de la vitamina D. Once recibían

tratamiento antihipertensivo, con cifras de presión arterial inferiores a 140/90 mmHg.

Los controles sanos eran 11 voluntarios (8 varones y 3 hembras) cuya edad era de $26,8 \pm 1,7$ años. No encontramos diferencias estadísticas en la edad y sexo entre los pacientes y controles.

El estudio se realizó tras extracción de sangre en ayunas con dieta previa convencional.

Determinación del IL-6 y de IL-2

Realizamos determinaciones cuantitativas de IL-6 en suero y en el sobrenadante del cultivo de CMSP, mediante ELISA (IT-6, Genzyme Corp). La sensibilidad del ensayo de IL-6 fue de 0,005 ng/ml. Las CMSP se separaron de sangre venosa heparinizada con Lymphoprep (Nyegaard) y posteriormente fueron lavadas y cultivadas a una densidad de $1,3 \times 10^6$ /ml en RPMI 1640 (Serva), suplementado con L-glutamina (10 mM), gentamicina (0,05 mg/dl) y 10% de suero de ternera fetal (Flow). A los cultivos se les añadió fitohemaglutinina (PHA) (Gibco) (4 mcg/ml), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (Sigma) (2.000 U/ml) o IL-2. Posteriormente se incubaron a 37 °C en aire con CO₂ al 5% durante 24 horas. Tras la incubación las células se centrifugaron y los sobrenadantes se separaron y filtraron para almacenarlos a -80 °C hasta el estudio. Las concentraciones de IL-2 y del factor soluble del receptor de IL-2 se midieron mediante ELISA, según hemos descrito en un trabajo previo³.

Marcadores linfocitarios de superficie

El porcentaje de linfocitos T para los marcadores CD2, CD25, HLA-DR (Royal Free, London), CD4, CD8, CD19 (Coulter), CD11b, CD16 (Beckton Dickinson) se determinaron mediante inmunofluorescencia indirecta. Las células se analizaron en un citómetro de flujo (Epics Profile II, Coulter Electronics), según metodología descrita en un trabajo previo³.

Análisis estadístico

Los datos se procesaron mediante el programa SPSS/PC+, usando test paramétricos y no paramétricos según la normalidad de las variables cuantitativas. El nivel de significación estadística fue de $p < 0,05$ en prueba bilateral. Todos los resultados numéricos se expresan como media \pm sem (error estándar de la media).

RESULTADOS

La síntesis de IL-6 por las CMSP aumentó de forma significativa en los pacientes y en los controles tras el estímulo con los tres mitógenos empleados (test de Student emparejado, $p < 0,05$). Al comparar las concentraciones de IL-6 en suero y sobrenadante no estimulado no apreciamos diferencias significativas. No obstante, después de añadir PHA, TNF e IL-2, las CMSP de los pacientes sintetizaron más IL-6 en relación con los controles, especialmente tras el estímulo de PHA (tabla I).

Tabla I. Niveles de IL-6[§] en la NIgA

| IL-6 | Controles (n = 11) | Pacientes (n = 23) | P* |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Suero | 0,7 \pm 0,1 | 0,5 \pm 0,1 | NS |
| Sobrenadante CMSP | | | |
| Basal | 2,3 \pm 0,08 | 6,5 \pm 4,6 | NS |
| + PHA | 24,1 \pm 5,8** | 52,4 \pm 8,1** | 0,009 |
| + TNF | 14,9 \pm 6** | 21,4 \pm 5,8** | NS |
| + IL-2 | 12,3 \pm 4,0** | 17,2 \pm 5,6** | NS |

§ Media \pm error estándar (ng/ml).

* t-test de Student (controles vs pacientes).

** $p < 0,05$ (t-test Student emparejado), IL-6 estimulada vs sobrenadante basal.

Los niveles de IL-6 en suero y en sobrenadante fueron similares en los pacientes con alteraciones urinarias asintomáticas comparados con el grupo de pacientes con historia previa de hematuria macroscópica recidivante (tabla II). No obstante, los incrementos en la síntesis de IL-6 fueron superiores en el grupo de pacientes con historia previa de hematuria.

Tabla II. Niveles de IL-6[§] En pacientes con NIgA según el cuadro clínico

| | Alteraciones urinarias (13) | Hematuria recidivante (10) | P* |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----|
| IL-6 (suero) | 0,5 \pm 0,1 | 0,5 \pm 0,1 | NS |
| IL-6 (sobrenadante basal) | 10,8 \pm 8,8 | 1,7 \pm 1,0 | NS |
| IL-6 (sobrenadante + PHA) .. | 48,1 \pm 9,8 | 57,2 \pm 13,6 | NS |
| IL-6 (sobrenadante + TNF) ... | 18,9 \pm 6,3 | 23,4 \pm 9,5 | NS |
| IL-6 (sobrenadante + IL-2) | 17,9 \pm 9,8 | 16,4 \pm 5,5 | NS |

§ Media \pm error estándar (ng/ml).

* t-test de Student (alt. urinarias vs hematuria recidivante).

No encontramos diferencias en la síntesis de IL-6 en los pacientes con función renal conservada comparados con los que tenían deterioro crónico de la

función renal (tabla III). No obstante, los incrementos de la síntesis de IL-6 fueron algo superiores en los pacientes con función renal conservada.

Tabla III. Niveles de IL-6[§] y función renal en la NIgA

| IL-6 | Cr < 1,5 mg/dl (n = 12) | Cr > 1,5 mg/dl (n = 11) | P* |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----|
| Suero | 0,5 ± 0,1 | 0,5 ± 0,1 | NS |
| Sobrenadante CMSP: | | | |
| Basal | 2,9 ± 1,3 | 10,3 ± 9,7 | NS |
| + PHA | 55,9 ± 12,4 | 48,7 ± 10,8 | NS |
| + TNF | 27,1 ± 8,5 | 12,5 ± 6,3 | NS |
| + IL-2 | 16,8 ± 5,0 | 17,6 ± 10,7 | NS |

§ Media ± error estándar (ng/ml).

* t-test de Student.

Tampoco hemos encontrado relación entre niveles séricos de IgA, cifras de presión arterial media, proteinuria, microhematuria, poblaciones linfocitarias (CD2, CD4, CD8, CD11b, CD16, CD19, CD25, HLA-DR), concentraciones de IL-2 (en suero y sobrenadante), niveles séricos del factor soluble del receptor de la IL-2 y concentraciones de IL-6 tanto en suero como el sobrenadante basal o tras los estímulos antigénicos.

DISCUSION

Entre las alteraciones de la respuesta inmune apreciadas en la NIgA destaca la participación de la IL-2, así como de otros mediadores, entre ellos la IL-6^{2, 3, 18, 19}. En uno de los primeros trabajos sobre este terreno, ciertos ratones transgénicos con capacidad para sintetizar grandes cantidades de IL-6 por las células mesangiales desarrollaron, a su vez, proliferación mesangial¹⁴. En nuestro estudio, realizado en pacientes con NIgA en fase inactiva, el resultado más interesante es la presencia de unos niveles elevados de IL-6 en el sobrenadante de cultivo de CMSP tras ser estimuladas con PHA, significativamente superiores a los hallados en los controles sanos. No obstante, la capacidad para sintetizar IL-6 en respuesta a los diversos estímulos antigénicos es similar en ambos grupos. De estos resultados deducimos que la IL-6 participa en la patogenia de la NIgA de forma inespecífica, pero posiblemente con una respuesta más activa en los pacientes ante ciertos estímulos antigénicos. El aumento de la síntesis de IL-6 en la NIgA también se ha descrito por otros autores²⁰ e incluso se ha detectado, mediante técnicas de biología molecular, un aumento de la ex-

presión de los genes de IL-6 y de TGFb-1 en las CMSP²¹. *In vivo*, no se conocen los mecanismos de este estímulo, pero se ha especulado que podría existir un factor sérico de la familia de las lectinas²⁰. No obstante, otros investigadores no han encontrado aumento de la síntesis de IL-6^{18, 22}. Estos resultados, aparentemente contradictorios, pueden explicarse por la aplicación de diferentes métodos de laboratorio, entre ellos la preparación de los cultivos celulares y, por otro lado, la heterogeneidad de la NIgA. La elección del momento de estudio también puede influir en la disparidad de estos resultados, algo que también ocurre al estudiar otros aspectos patogénicos de esta glomerulonefritis.

Aunque no hemos encontrado relación aparente entre la síntesis de IL-6 y los datos clínicos, otros autores han descrito una estrecha correlación entre la concentración de IL-6 en orina y la evolución de la función renal^{16, 17}. No obstante, otros autores atribuyen esta relación al aumento de IL-6 que aparece en la insuficiencia renal independientemente de su origen²³. En nuestro trabajo, la concentración en sangre de IL-6 no está relacionada con el grado de función renal; incluso parece haber más incremento en los casos con función renal preservada, por lo que las alteraciones de su síntesis guardarían relación con las alteraciones de la respuesta inmune y no con la función renal. Por otro lado, el incremento de la síntesis de IL-6 fue algo superior en los pacientes con antecedentes de hematuria macroscópica. Este subgrupo de pacientes tienen en general mejor evolución de función renal que los pacientes con alteraciones urinarias, por lo que indirectamente podemos explicar esta posible asociación.

Los efectos de las interleucinas y otros mediadores de la proliferación mesangial se encuentran enmarcados en una complicada red, con múltiples interacciones. En un trabajo previo³ comprobamos que en la NIgAI existía aumento de células CD4+ (fundamentalmente linfocitos T colaboradores) y de células CD25+ (células T activadas), así como de un aumento en la síntesis de IL-2 por las CMSP y unos niveles séricos elevados del receptor soluble de IL-2. Para conocer si estos datos guardaban alguna relación, los cruzamos con los resultados de este trabajo, puesto que se trataba de los mismos pacientes, sin encontrar asociación estadística alguna. Por tanto, podemos deducir que ambos mediadores (IL-2 e IL-6) actúan de forma diferente y con poca relación entre sí.

La IL-6 interviene en los procesos de proliferación y esclerosis mesangial en varias nefropatías glomerulares, especialmente en la nefropatía lúpica y otras glomerulonefritis mesangioproliferativas. En estas nefropatías, el aumento de las células mesangiales

y la expansión de la matriz extracelular está mediada por varios factores, entre los que se encuentra la IL-6^{5, 24-29}. Estos mediadores, con propiedades paracrinas y autocrinas, son capaces de atraer y activar varias células como leucocitos, plaquetas y macrófagos y además estimular la proliferación mesangial^{13, 14, 30-35}. En la mayoría de los casos, el estímulo original para esta síntesis es desconocido. No obstante, en un modelo experimental de NlgA, la IgA polimérica es capaz de inducir la síntesis de IL-6 por las células mesangiales³⁶. Por otro lado, la IgA agregada estimula *in vitro* la proliferación de células mesangiales de rata y favorece la síntesis y liberación de IL-6 y de TNF- α ³⁷. Muy posiblemente, en la NlgA la IL-6 se sintetiza en las células mesangiales¹², y a su vez esta interleucina estimula la proliferación mesangial⁸, bien aisladamente³⁸ o con el sinergismo de otras interleucinas como la IL-1³⁹. La elevación de la IL-6 en orina que a veces se ha detectado en los pacientes con NlgA sería el resultado de un aumento de su síntesis por las células mesangiales tras su interacción con la IgA depositada¹⁵⁻¹⁷.

Como ocurre en otros campos de la inmunopatología, la relación entre las alteraciones detectadas en sangre periférica y los cambios estructurales en el riñón son difíciles de establecer y, según nuestros resultados, no podemos deducir que exista relación entre la síntesis de IL-6 y las alteraciones glomerulares expresadas por la proteinuria, hematuria y grado de función renal. Sin embargo, si extrapolamos los resultados obtenidos al cultivar células de sangre periférica como las CMSP, que contienen fundamentalmente linfocitos y monocitos, podemos deducir que las células mesangiales o las células que infiltran el área mesangial sintetizan cantidades anormalmente elevadas tras su interacción con diversos estímulos antigénicos. Si este estímulo está formado por una IgA anómala o en forma de inmunocomplejos o bien es un antígeno (externo o interno), localizado en el mesangio, es algo que de momento no se ha logrado demostrar.

Concluimos que la IL-6 participa de forma inespecífica en la respuesta sistémica inmune de la NlgA, incluso en períodos inactivos, especialmente tras ciertos estímulos antigénicos. La producción de IL-6 no parece guardar relación con los datos clínicos o evolutivos. Tampoco parece existir relación entre la activación linfocitaria y la síntesis de IL-6.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado con ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FISS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (90/0882).

Bibliografía

1. D'Amico G: The commonest primary glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 245: 709-727, 1987.
2. Lai KN: The cellular immunity and nature of IgA molecules in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 104: 99-111, 1993.
3. Parera M, Rivera F, Egidio J y Campos A: The Role of Interleukin 2 (IL-2) and Serum-Soluble IL-2 Receptor Cells in Idiopathic IgA Nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 63: 196-199, 1992.
4. Nigel Wardle E: Cytokine growth factors and glomerulonephritis. *Nephron* 57: 257-261, 1991.
5. Floege J y Johnson RJ: Cytokines in renal inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 449-457, 1993.
6. Ming JE y Granelli-Piperno A: Distinctive production of IL-6 by human T cells. *Cell Immunol* 130: 437-445, 1990.
7. McGhee JR, Mestecky J, Elson CO y Kiyono H: Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. *J Clin Immunol* 9: 175-199, 1989.
8. Noronha IL, Niemir Z, Stein H y Waldherr R: Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 10: 775-786, 1995.
9. Ramsay AJ, Husband AJ, Ramshaw IA, Bao S, Matthaei KI, Koehler G y Kopf M: The role of interleukin-6 in mucosal IgA antibody responses in vivo. *Science* 264: 561-563, 1994.
10. Van den Wall Blake AW, Crowley-Nowick PA, Kulhavy R, Hermans J, Jackson S, Julian BA y Mestecky J: Cytokine induced immunoglobulin production in primary IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* XX: 611-617, 1992.
11. Wolf HM, Fischer MB, Pühringer H, Samstag A, Vogel E y Eibl MM: Human serum IgA downregulates the release of inflammatory cytokines (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6) in human monocytes. *Blood* 83: 1278-1288, 1994.
12. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M, Matsuda T, Hirayama T, Yamada H, Fujii Y, Dohi K, Ishikawa H, Ohmoto Y, Yoshikazi K, Hirano T y Kishimoto T: Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 143: 3949-3955, 1989.
13. Coleman DL y Ruef C: Interleukin-6: an autocrine regulator of mesangial cell growth. *Kidney Int* 41: 604-606, 1992.
14. Suematsu S, Matsuda M, Aozasa K, Akira S, Nakano S, Ohno S, Miyazaki J, Yamamura K, Hirano T y Kishimoto T: IgG1 plasmocytosis in interleukin-6 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 7547-7551, 1989.
15. Horii Y, Iwano M, Hirata E, Shiiki H, Fujii Y, Dohi K y Ishikawa H: Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 43 (suppl 39): S71-S75, 1993.
16. Dohi K, Iwano M, Muraguchi A, Horii Y, Hirayama T, Ogawa S, Shiiki S, Hirano T, Kishimoto T y Ishikawa H: The prognostic significance of urinary interleukin-6 in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 35: 1-5, 1991.
17. Tomino Y, Funabiki K, Ohmuro H, Shimizu M, Yokoyama K, Shirato I, Shirai T, Takahashi M y Koide H: Urinary levels of interleukin-6 and disease activity in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 11: 459-464, 1991.
18. Lai KN, Leung JCK, Li PKT y Sui SF: Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 85: 240-245, 1991.
19. Lai KN, Ho RTH, Lai CKW, Chan CHS y Li PKT: Increase of both circulating Th1 and Th2 T lymphocyte subsets in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 96: 116-121, 1994.
20. Rampino, T, Libetta C, Palumbo G, Memoli B y Dal Canton A: Interleukin-6 production induced in peripheral blood mononuclear cells by a serum factor from IgA nephropathy patients is inhibited *in vitro* by specific sugars. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1560-1563, 1994.

F. RIVERA y cols.

21. De Caestecker MP, Bottomley M, Telfer BA, Hutchinson IV, Vose BM y Ballardie FW: Detection of abnormal peripheral blood mononuclear cell cytokine networks in human IgA nephropathy. *Kidney Int* 44: 1298-1308, 1993.
22. Scivittaro V, Gesualdo L, Ranieri E, Marfella C, Schewn SA y Emancipator SN: Profiles of immunoregulatory cytokine *in vitro* in patients with IgA nephropathy and their kindred. *Clin Exp Immunol* 96: 311-316, 1994.
23. Gordon C, Richards N, Howie AJ, Richardson K, Michael J, Adu D y Emery P: Urinary IL-6: a marker for mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 86: 145-149, 1991.
24. Montinaro V, Gesualdo L y Schena P: Primary IgA nephropathy: the relevance of experimental models in the understanding of human disease. *Nephron* 62: 373-381, 1992.
25. Morioka T, Narita I, Shimizu F y Oite T: Production by cultured human monocytes of mesangial cell proliferation factor(s) differing from interleukin-1 and interleukin-6. *Clin Exp Immunol* 83: 182-186, 1991.
26. Lai KN, Ho RTH, Leung JCK, Lai FM y Li PKT: Increased mRNA encoding for transforming factor- β in CD4+ cells from patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 46: 862-868, 1994.
27. Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, Okada M, Yagi K, Miyazato H, Matsushima K y Maki S: *In situ* expression of cytokines in IgA nephritis. *Kidney Int* 44: 825-833, 1993.
28. Roy-Chaudhury P, Wu B, Haites NE, Jones MC, MacLeod AM, Simpson JG y Power DA: Cytokines and adhesion molecules in the pathogenesis of mesangial proliferative glomerulonephritis (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 8: 1159, 1993.
29. Wada T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Naito T, Kobayashi N, Mukaida N y Matsushima K: Detection of urinary interleukin-8 in glomerular diseases. *Kidney Int* 46: 455-460, 1994.
30. Sterzel RB, Schulze-Lohoff E y Marx M: Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int* 43 (suppl 39): S26-S31, 1993.
31. Fukatsu A, Matsuo S, Tamai H, Sakamoto N, Matsuda N e Hirano T: Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney. *Lab Invest* 65: 61-66, 1991.
32. Ryffel B y Mihatsch M: Mesangial glomerulonephritis in rats induced by recombinant human interleukin-6. *Kidney Int* 42: 800, 1992.
33. Tsushima Y, Tomino Y, Shimizu M, Kuramoto T, Koide H, Eguchi K y Sakai H: Correlation between glomerular injuries and the existence of cytokines in glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 63: 110, 1993.
34. Abbott F, Ryan JJ, Ceska M, Matsushima K y Rees AJ: Interleukin-1 β stimulates human mesangial cells to synthesize and release interleukins-6 and 8. *Kidney Int* 40: 597-605, 1991.
35. Floege J, Eng E, Young BA y Johnson RJ: Factors involved in the regulation of mesangial cell proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Kidney Int* 43 (suppl 39): S47-S54, 1993.
36. Van den Dobbelaert MEA, Van der Woude FJ, Schroeijers WEM, Van den Wall Blake AWL, Van Es L y Daha MR: Binding of dimeric and polymeric IgA to rat mesangial cells enhances the release of interleukin-6. *Kidney Int* 46: 512-519, 1994.
37. Gómez-Guerrero C, López-Armada M[§], González E y Egido J: Soluble IgA and IgG aggregates are catabolized by cultured rat mesangial cells and induce production of TNF- α and IL-6, and proliferation. *J Immunol* 153: 5247-5255, 1994.
38. Ballardie FW, Gordon MT, Sharpe PT, Darvill AM y Cheng H: Intrarenal cytokine mRNA expression and location in normal IgA nephropathy tissue: TGF α , TGF β , IGF 1, IL-4 and IL-6. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1545-1552, 1994.
39. Montinaro V, Hevey K, Aventaggiato L, Fadden K, Esparza A, Chen A, Finbloom DS y Rifai A: Extrarenal cytokines modulate the glomerular response to IgA immune complexes. *Kidney Int* 42: 341-353, 1992.