

Citoquinas profibrogénicas y angiotensina II en la patogenia de la esclerosis renal

J. Egido, M. Ruiz Ortega, C. Bustos, D. Gómez Garre, S. González, C. Gómez Guerrero, M. J. López Armada y A. Ortiz

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.

INTRODUCCION

En condiciones normales, los tejidos se encuentran en un estado quiescente con un mínimo reemplazamiento celular. Muchas formas de agresión, desde la inflamación a cambios físicos o metabólicos, pueden perturbar el sistema y activar una cascada de reacciones que pueden conducir a la formación excesiva de tejido conectivo^{1,2}.

En los vertebrados inferiores, que son capaces de regenerar los tejidos dañados incluyendo miembros y órganos, la destrucción tisular conduce a una serie de reacciones secuenciales que comienzan con la desdiferenciación de células maduras, migración al sitio del daño tisular, proliferación y diferenciación de las células encargadas de regenerar el tejido en particular. Este proceso suele durar, en ocasiones, varios meses. En los organismos superiores, los procesos reparativos son más rápidos y simples, y la regeneración funcional está a menudo ausente. La secuencia reparativa comienza con una rápida infiltración de neutrofilos, seguida de un influxo de macrófagos y, posteriormente, de linfocitos. Esto marca el inicio de inflamación crónica, que es de mayor duración y en la cual también participan las células residentes^{1,2}.

En el glomérulo, las células implicadas en el acúmulo de matriz son fundamentalmente las mesangiales y las células epiteliales. Estudios de inmunofluorescencia han demostrado que los mayores constituyentes de la matriz mesangial son los colágenos tipo IV y V, las glicoproteínas laminina y fibronectina y los proteoglicanos heparan sulfato (perlecan y condroitin/dermatan sulfatos) (versican, decorina y biglicanos), todos ellos sintetizados por

células mesangiales en cultivo. En algunas condiciones de cultivo, y en situaciones patológicas, las células mesangiales también sintetizan cantidades relativamente grandes de colágenos intersticiales (tipos I y III). A nivel intersticial, las células más importantes en los procesos reparativos y de progresión son los fibroblastos^{3,4}.

Aunque los mecanismos precisos que conducen a la expansión de la matriz y fibrosis a nivel glomerular e intersticial no son aún bien conocidos, diversos datos sugieren que las citoquinas, los factores de crecimiento y las hormonas vasoactivas pueden jugar un papel importante (tabla I).

CITOQUINAS Y FIBROSIS RENAL

Las citoquinas son mediadores polipeptídicos segregados por una variedad amplia de células, que se unen a receptores específicos de numerosas células (pleiotropismo) y modifican su conducta de una manera autocrina, paracrina o endocrina⁵. Las citoquinas pueden ser producidas a nivel renal por las células de sangre periférica que invaden el órgano, así como por las células intrínsecas glomerulares (células endoteliales, mesangiales y epiteliales) y tubulointersticiales (células epiteliales, tubulares y fibroblastos)⁶⁻⁸.

En los últimos años existe un amplio número de publicaciones demostrando la participación de las citoquinas en el daño renal *in vivo*⁶⁻⁸. La expresión de los genes y la síntesis de diversas citoquinas se ha demostrado en glomérulos aislados y en biopsias renales. La inyección sistémica de algunas citoquinas causa daño glomerular y modula las manifestaciones de glomerulonefritis experimentales. *In vitro*, las citoquinas modifican la conducta de diversas células renales. Además, la producción glomerular de citoquinas se ha relacionado con la severidad de la enfermedad renal. El tratamiento con fármacos que modifican las lesiones renales se asocia con una disminución en los niveles de citoquinas glomerulares y

Correspondencia: Jesús Egido.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Tabla I. Citoquinas, sustancias vasoactivas y producción de matriz extracelular

- Citoquinas profibrogénicas: IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , PDGF, FGF y TGF- β
- Sustancias vasoactivas: Ang II, ET-1, TxB₂ y PAF.

Otras citoquinas proinflamatorias, como la IL-6, IL-8, MCP-1, IP-10 y otras, pueden participar también en el incremento de matriz extracelular a través del reclutamiento de células mononucleares en el tejido dañado.

tubulointersticiales. En algunos casos, un efecto protector de diversas estrategias anticitoquinas ha sido demostrado^{6,7}.

Aunque el listado de citoquinas implicadas en la patogenia renal es importante: factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor transformante del crecimiento (TGF α), entre otros, en esta revisión solamente nos centraremos en aquellos en los que existe una evidencia más firme.

TNF α Y DAÑO RENAL

Tras la exposición al lipopolisacárido bacteriano (LPS), diversas células renales expresan y sintetizan TNF α . El TNF α , a su vez, ejerce una amplia variedad de reacciones proinflamatorias sobre células glomerulares, así como sobre células epiteliales tubulares, incluyendo citotoxicidad/apoptosis y síntesis de otras citoquinas, mediadores lipídicos, enzimas proteolíticos, matriz extracelular y radicales de oxígeno. Además, el TNF α activa el endotelio, favoreciendo el influjo de leucocitos al tejido dañado⁹⁻¹².

La participación del TNF α en los mecanismos del daño glomerular en diversas enfermedades renales experimentales ha sido bien demostrado en los últimos años. Los glomérulos aislados de ratas con nefritis nefrotóxica, nefritis crónica inmune y nefrosis por puromicina y adriamicina expresan y producen más TNF α que los animales controles. En general, la mayor síntesis glomerular de esta citoquina coincidió con el pico de proteinuria y lesiones morfológicas renales⁹⁻¹³. En algunos de estos modelos también se observó una excreción urinaria elevada de TNF α ¹⁵. Los estudios en patología humana son más escasos. Una expresión aumentada del TNF α mRNA ha sido observada en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Una atención particular merecen los estudios de TNF α y nefropatía de cambios mínimos y sus variantes¹⁴⁻¹⁶. Los mecanismos de proteinuria en estas enfermedades no están completamente definidos, aun-

que desde hace varios años se ha especulado que un factor circulante podría dañar la célula epitelial glomerular. En estudios *in vitro* hemos observado que la adriamicina y la puromicina, fármacos empleados para inducir nefrosis experimental, inducen citotoxicidad en células epiteliales glomerulares, que disminuyó en presencia de anticuerpos anti-TNF α ¹⁴. *In vivo*, la máxima producción glomerular de TNF α y su excreción urinaria en ambos modelos coincidió con la mayor proteinuria. La administración de ciclosporina o una dieta hipoproteica, que disminuyen el daño renal, indujeron simultáneamente una disminución en la producción glomerular y en la eliminación urinaria de esta citoquina^{15,16}.

Nuestro grupo ha demostrado que las células mononucleares de niños con nefrosis activa expresan y producen cantidades mayores de TNF α que los niños controles¹⁷. Además, los pacientes en remisión y/o tratados con ciclosporina o esteroides, o ambos, tenían bajos niveles de producción de TNF α . En un grupo de pacientes estudiados de manera seriada, la máxima producción de TNF α coincidió con la recaída de la enfermedad¹⁷. *In vitro*, el TNF α disminuye la producción de proteoglicanos por células epiteliales glomerulares¹⁵. Puesto que la pérdida de estas sustancias a nivel glomerular es, en parte, responsable de la disminución de la electronegatividad de la membrana basal glomerular, esta citoquina podría ser una de las responsables del daño renal en la nefrosis experimental y humana. La ciclosporina incrementó la producción de proteoglicanos, sugiriendo un nuevo mecanismo de acción de este fármaco en el tratamiento de esta enfermedad¹⁵.

TGF β Y FIBROSIS

Entre los diversos factores de crecimiento, el TGF β tiene un papel clave en la regulación del turnover de la matriz extracelular¹⁸. El TGF β -1 estimula la síntesis de matriz proteica (fibronectina, colágenos y laminina) e inhibe la liberación de matriz, incrementando la actividad de los inhibidores de proteasas y disminuyendo la síntesis de proteasas. Además, estimula la síntesis de receptores de matriz proteica tales como las integrinas¹⁸. El TGF β es también un factor atrayente de fibroblastos y estimula la proliferación de estas células.

Datos recientes, obtenidos fundamentalmente en un modelo de nefritis mesangial por anticuerpos anti-Thy-1, han demostrado que el TGF β es un factor crítico en el acúmulo de matriz *in vivo*^{19,20}. En este modelo se observó un incremento en la expresión génica y en la bioactividad del TGF β glomerular asociado a un aumento en la síntesis de proteoglicanos y

fibronectina. La administración de anticuerpos anti-TGF β -1 suprimió la producción de matriz extracelular y las lesiones histológicas. Además, la decorina, un proteoglicano liberado tras estimulación con TGF β y que neutraliza la actividad de esta citoquina, disminuyó el daño renal en este modelo de nefritis mesangial^{19, 20}. En el modelo de nefritis nefrotóxica en el conejo por anticuerpos antimembrana basal glomerular, la síntesis renal de TGF β y su excreción urinaria se correlacionó con la síntesis de colágeno cortical renal y el desarrollo de fibrosis²¹.

En un modelo de daño intersticial se observó una estrecha correlación entre la expresión génica del TGF β en monocitos-macrófagos intersticiales y la expresión de proteínas de matriz extracelular²². En nefritis proliferativas mesangiales en humanos también se ha observado un incremento en la expresión del TGF β , sugiriendo que esta citoquina puede jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad renal crónica. En conjunto, estos resultados sugieren que esta citoquina puede participar en la fibrosis glomerular e intersticial. Por último, utilizando la transfección génica *in vivo* en riñón, Isaka y cols.²³ han demostrado de manera firme que el TGF β es un determinante crítico del acúmulo de matriz *in vivo*.

ANGIOTENSINA II Y ESCLEROSIS RENAL

En los últimos años se ha especulado con que las hormonas vasoconstrictoras como la Ang II y la endotelina, en ciertas condiciones, podrían tener un comportamiento similar a los factores de crecimiento²⁴⁻²⁸. La utilización desde hace varios años de los inhibidores del enzima convertidor de la Ang I (ECA) en patología experimental y humana ha centrado la atención de la Ang II como un factor potencial del crecimiento celular y de la producción de matriz extracelular²⁴⁻²⁸. La mayoría de nuestro conocimiento acerca del papel de la Ang II en el crecimiento celular se ha obtenido de estudios *in vitro* en células musculares lisas procedentes de vasos. En células mesangiales, dependiendo de las condiciones de cultivo, la Ang II puede inducir hiperplasia o hipertrofia, mientras que en células tubulares fundamentalmente induce hipertrofia. Muchas de estas acciones se realizan a través de la liberación de diversos factores de crecimiento como el PDGF, TGF β y otros como la IL-6, PAF y derivados del ácido araquidónico. La Ang II también induce la expresión de diversos protooncogenes en células mesangiales, tubulares, epiteliales y fibroblastos²⁴⁻²⁸.

Diversos estudios han demostrado que la Ang II estimula la síntesis de componentes estructurales de la matriz extracelular en células mesangiales y células musculares lisas. Un incremento en el acúmulo glo-

merular de fibronectina y colágenos se ha observado en diversas situaciones asociadas con proliferación mesangial. La mayoría de estos estudios, incluidos los nuestros, han demostrado que la Ang II incrementa la expresión y síntesis de fibronectina de manera dosis y tiempo dependiente. En células mesangiales murinas en cultivo, la Ang II también estimula la transcripción y síntesis de colágeno tipo I, pero no el tipo IV. Sin embargo, las células mesangiales de rata producen grandes cantidades de colágeno tipo IV cuando se incuban con Ang II²⁹. Dosis subpresoras de Ang II también estimulan la síntesis de glicosaminoglicanos vasculares.

La implicación de la Ang II en la glomerulosclerosis se ha basado fundamentalmente en los estudios realizados en animales con masa renal reducida tratados con inhibidores de la ECA o antagonistas AT1. Este modelo se caracteriza por proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva asociada a esclerosis glomerular. Diversos investigadores han observado que en las nefronas remanentes existe un incremento del flujo plasmático renal y de la presión capilar glomerular. En este modelo, los inhibidores de la ECA disminuyen la proteinuria y el porcentaje de glomérulos esclerosados coincidiendo con una normalización de la presión capilar glomerular, probablemente como resultado de la atenuación de los efectos de la Ang II sobre las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes. Algunos investigadores, pero no todos, concluyen que los inhibidores de la ECA son más efectivos en la prevención del daño en este modelo que el tratamiento convencional con triple terapia (reserpina, hidralacina e hidroclorotiacida) a pesar de una reducción equivalente en la presión arterial sistólica.

Los estudios anteriores no permitían, sin embargo, diferenciar los efectos de los inhibidores de la ECA sobre la hipertensión sistémica y glomerular de la interacción de la Ang II con células residentes renales. En los últimos años se ha demostrado que el sistema renina-angiotensina tisular puede actuar a nivel auto-

Tabla II. Efecto del inhibidor de la ECA quinapril en un modelo normotenso del daño renal

- Evita la aparición de proteinuria intensa.
 - Reduce las lesiones glomerulares y tubulointersticiales.
 - Disminuye el infiltrado renal de células mononucleares.
 - Reduce la expresión y síntesis de fibronectina, colágenos IV, I, III y TGF- β 1.
-

Tomado de Ruiz-Ortega y cols. *Kidney Int* 48:1778-1791, 1995.

crino y paracrino. Hoy sabemos que la actividad de la renina plasmática no refleja la producción intrarrenal de la Ang II. La concentración de esta hormona en el riñón es mil veces más alta que en el plasma. Los genes de los distintos componentes del sistema renina-angiotensina han sido clonados, y diversos estudios han mostrado la expresión génica de las diversas proteínas a nivel renal. Por tanto, es posible que la Ang II generada localmente, además de provocar constricción en las células mesangiales y en las arteriolas aferentes y eferentes, pueda modificar la conducta celular de las células residentes renales. Por ello, en un modelo normotenso de daño renal caracterizado por la presencia masiva de inmunocomplejos a nivel glomerular, estudiamos el efecto de un inhibidor de la ECA con alta fijación tisular como es el quinapril³⁰ (tabla II). La administración de este fármaco a ratas con proteinuria manifiesta (30-50 mg/24 h vs < 10 mg en controles) indujo un efecto beneficioso sobre las anomalías clínicas y morfológicas. Los animales no tratados desarrollaron síndrome nefrótico masivo e insuficiencia renal aproximadamente a las 3 semanas del comienzo de la proteinuria, mientras que los animales tratados con quinapril no presentaron aumento significativo en la proteinuria y la función renal estuvo preservada. Morfológicamente, los animales tratados presentaron menos hiperplasia glomerular, glomerulosclerosis y lesiones tubulointersticiales que los animales no tratados. La expresión génica de la fibronectina y de los colágenos IV, I y III en la corteza renal disminuyó entre 40-80 % en ratas tratadas con quinapril. La presión arterial permaneció en límites normales en los animales tratados y no tratados³⁰. Estos datos sugieren que la administración temprana de un inhibidor de la ECA previene el daño renal probablemente modulando el efecto de la Ang II sobre los factores de crecimiento y las proteínas de matriz.

Una cuestión importante en la inhibición farmacológica del sistema renina-angiotensina es si los antagonistas de la Ang II y los inhibidores de la ECA tienen efectos idénticos o pueden ser diferenciados. Teóricamente, los antagonistas AT-1 proporcionan un mejor bloqueo de las acciones de la Ang II. Por el contrario, los inhibidores de la ECA presentan acciones adicionales (incremento de la bradiquinina y óxido nítrico), además de la inhibición de la generación de la Ang II. Sin embargo, hasta la actualidad ambas clases de compuestos parecen ejercer similares efectos hemodinámicos y sistémicos sobre el riñón. Los antagonistas AT-1 también han sido eficaces en las enfermedades renales experimentales. En el modelo de masa renal reducida, el losartan disminuyó la proteinuria y las lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal de manera similar a los inhibidores de la ECA³¹.

LA ANG II COMO MEDIADOR DE LA FIBROSIS INTERSTICIAL RENAL

La enfermedad renal progresiva se acompaña de un infiltrado intersticial de células mononucleares que precede y acompaña a la atrofia tubular y a la fibrosis intersticial³². De hecho, la progresión de la mayoría de las glomerulonefritis está determinada más por el grado del daño tubulointersticial que por la extensión de la afectación glomerular. Algunos investigadores habían sugerido que las células mononucleares, infiltrando el intersticio, inducirían la atrofia tubular y la fibrosis intersticial a través de la secreción de citoquinas y factores de crecimiento que actuarían sobre los fibroblastos, conduciendo a su proliferación y a la producción de proteínas de matriz.

Datos recientes sugieren que la Ang II circulante y local pueden jugar un papel importante en la fibrosis intersticial en el riñón. La infusión sistémica de Ang II durante 7-14 días se asoció con un influjo de monocitos/macrófagos al riñón, seguido por un aumento en la síntesis de la fibronectina y colágenos intersticiales por el riñón³³. Sin embargo, en esta situación también existe un cierto incremento en la presión sistémica y quizás no es un modelo apropiado para estudiar el papel de la Ang II en la fibrosis intersticial. La obstrucción ureteral crónica, que es seguida por una fibrosis intersticial renal, ha sido considerada recientemente como un buen modelo para estudiar este sistema³⁴⁻³⁶. Aunque varias sustancias vasoconstrictoras (tromboxano) y vasodilatorias (óxido nítrico y prostaciclina) se han implicado en las alteraciones hemodinámicas intrarrenales que ocurren tempranamente después de la ligadura ureteral, la Ang II parece estar implicada en la patogenia de la fibrosis. Así, a los cinco días de la obstrucción ureteral se observó un incremento a nivel de la corteza renal en la expresión génica de la renina, del TGFβ y del colágeno IV. Por el contrario, la expresión del receptor AT-1 estuvo disminuida. El tratamiento con enalapril durante cinco días disminuyó la expresión del TGFβ-1 y del colágeno IV en alrededor del 50 %. Estos datos sugieren que los inhibidores de la ECA podrían disminuir la fibrosis intersticial renal modificando la síntesis de TGFβ-1 inducida por la Ang II³⁴⁻³⁶. Las lesiones tubulointersticiales asociadas a la nefrosis por administración crónica de puomicina también fueron prevenidas por inhibidores de la ECA³⁷.

Aunque el fibroblasto intersticial es la principal célula implicada en el remodelamiento del intersticio renal, se ha prestado una atención escasa a la interacción Ang II-fibroblasto. Recientemente se ha demostrado que los fibroblastos cardíacos en ratas recién nacidas poseen receptores AT-1 funcionales. En esas células la Ang II indujo un aumento de la síntesis

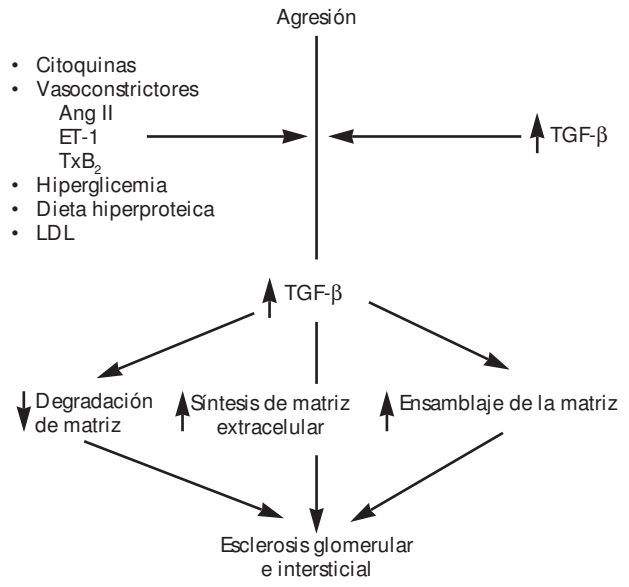
sis de DNA y de proteínas totales. Nuestro grupo ha demostrado que la exposición de fibroblastos intersticiales renales a la Ang II induce un incremento en la concentración de calcio intracelular y en la inducción de varios eventos metabólicos relacionados con el crecimiento, como la expresión del protooncogen c-fos y un aumento en el número de células³⁸. La Ang II indujo proliferación celular de manera, dosis y tiempo dependiente a través del receptor AT-1. También causó un aumento en la expresión de fibronectina y de colágeno intersticial tipo I. En conjunto, estos trabajos han demostrado que la Ang II, independientemente de la presión sistémica y glomerular, es capaz de participar en el remodelamiento/fibrosis renal actuando de manera directa sobre células implicadas en la producción de proteínas de matriz como las células mesangiales y los fibroblastos intersticiales.

TGFβ: PUNTO DE ENCUENTRO DE LAS SEÑALES PROFIBROGENICAS A NIVEL RENAL

Como se ha comentado más arriba, la mayoría de los efectos de la TGFβ están mediados a través del incremento del turnover de la matriz extracelular. El riñón es una diana importante en las acciones del TGFβ. Este factor de crecimiento estimula a las células mesangiales, epiteliales y fibroblastos a sintetizar fibronectina y diversos proteoglicanos. La matriz extracelular inducida por TGFβ contiene componentes de la matriz como la tenascina e isoformas de la fibronectina que no están presentes en el tejido normal. Estos nuevos componentes de la matriz podrían ser de gran importancia en el reclutamiento de células mononucleares y en el control de la inflamación.

El TGFβ-1 es el mayor inductor de la síntesis de proteínas de matriz¹⁸. En estudios realizados en nuestro laboratorio hemos observado que en diversas células renales, obtenidas en cultivo primario o de líneas celulares, el TGFβ, a concentraciones similares, incrementa la síntesis de fibronectina de una manera superior a la realizada por otras citoquinas como el TNFβ, la IL-1 o la IL-6. Estudios recientes sugieren más bien que la mayoría de las acciones de diversas citoquinas y hormonas vasoactivas en la síntesis de proteína de matriz ocurre a través de la liberación de TGFβ³⁹⁻⁴³. Por ejemplo, en células musculares lisas y en células mesangiales, la Ang II incrementa los niveles del TGFβ mRNA y la producción de TGFβ en forma latente y bioactivo. La presencia de anticuerpos anti-TGFβ en el medio disminuyó la síntesis de matriz inducida en células mesangiales y en fibroblastos por la Ang II. Estos datos son consistentes con la hipótesis de que los efectos de la Ang II sobre la síntesis de matriz proteica son, en parte, indirectos y de-

Tabla III. TGF-β en el daño renal



penden de la secreción autocrina del TGFβ. En otras palabras, existiría una cascada molecular en la que la Ang II estimula la producción y secreción de TGFβ activo, que a su vez estimularía la síntesis y depósito de componentes de matriz proteica. Esta vía molecular es probablemente no exclusiva de la Ang II. Recientemente hemos demostrado que la activación de los receptores Fc en células mesangiales incrementa la expresión y síntesis de matriz proteica, que fue precedida por la expresión y síntesis de TGFβ-1. Este fenómeno también se ha observado con otros factores que aumentan la producción de TGFβ y matriz celular como el factor activador de plaquetas (PAF), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el tromboxano A₂ (tabla III). Estos datos han proporcionado una base racional, celular y molecular, al empleo de diversas maniobras terapéuticas en la práctica nefrológica. En otras palabras, el efecto beneficioso, conocido a nivel clínico, del control de la generación de la Ang II y de los niveles de glucosa séricos, del empleo de fármacos hipolipemiantes y de la dieta hipoproteica podría ser debido, entre otras acciones, a un descenso en la expresión y síntesis de TGFβ y de la matriz extracelular.

Conclusión

Los estudios comentados en este trabajo apoyan la idea de que los avances en el conocimiento de los

mediadores celulares, de los factores de crecimiento, de las hormonas vasoactivas y de la producción de la matriz extracelular pueden proporcionar nuevas perspectivas en el tratamiento de la mayoría de las enfermedades renales progresivas.

Agradecimientos

Los trabajos del grupo mencionados en esta revisión han sido financiados parcialmente por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS, 94/370), Ministerio de Educación y Ciencia (PM 92/42; PM 94/211), Fundación Iñigo Alvarez de Toledo y Fundación Conchita Rábago.

Bibliografía

- Couchman JR, Beavan LA y McCarthy KJ: Glomerular matrix: Synthesis, turnover and role in mesangial expansion. *Kidney Int* 45:328-335, 1994.
- Kovacs EJ y Dipietro LA: Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J* 8:854-861, 1994.
- Klahr S, Schreiner G e Ichikawa J: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 318:1657-1666, 1988.
- Kopp JB, Bruggeman LA y Klotman PE: Extracellular matrix gene expression in experimental glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:609-617, 1993.
- Nathan C y Spron MB: Cytokines in context. *J Cell Biol* 113:981-986, 1991.
- Ortiz A, Alonso J y Egido J: Contribuciones de la biología celular y molecular al estudio de la patogenia de las glomerulonefritis. *Nefrología* 15 (supl 2):105-117, 1995.
- Ortiz A, Gómez-Chiarri M, Bustos C, Lerma JL, Alonso J, Gómez-Guerrero C, Guerra M, González E y Egido J: The potential role of inflammatory and fibrogenic cytokines in the pathogenesis of glomerular diseases. *J Lipid Mediator* 9:55-74, 1994.
- Gómez-Guerrero C, López-Armada MJ, González E y Egido J: Soluble IgA and IgG aggregates are catabolized by cultured rat mesangial cells and induce production of TNF and IL-6, and proliferation. *J Immunol* 153:5247-5255, 1994.
- Egido J, Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Bustos C, Alonso J, Gómez Guerrero C, Gómez Garre D, López Armada MJ, Plaza JJ y González E: The role of tumor necrosis factor α in the pathogenesis of glomerular disease. *Kidney Int* 43:S59-64, 1993.
- Ortiz A, Bustos C, Alonso J, Alcázar R, López-Armada MJ, González E y Egido J: Involvement of tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of experimental and human glomerulonephritis. *Adv Nephrol* 24:53-77, 1995.
- Ortiz A y Egido J: Tumor necrosis factor and glomerular damage. *J Nephrol* 8:27-34, 1995.
- Ortiz A y Egido J: Is there a role for specific anti-TNF strategies in glomerular diseases? *Nephrol Dial Transplant* 10:309-311, 1995.
- Ortiz A, Alonso J, Gómez-Chiarri M, Lerma JL, Serón D, Condom E, González E y Egido J: Fibronectin (FN) decreases glomerular lesions and synthesis of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), platelet-activating factor (PAF) and FN in proliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 101:334-340, 1995.
- Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Lerma JL, Mampaso F, González E y Egido J: Involvement of tumor necrosis factor and platelet activating factor in the pathogenesis of experimental nephrosis in rats. *Lab Invest* 74:449-460, 1994.
- Bustos C, González-Cuadrado S, Ruiz-Ortega M, Gómez Guerrero C, González E, Plaza JJ y Egido J: Cyclosporin A modulates production of inflammatory mediators and proteoglycans in experimental nephrosis. *Clin Exp Immunol* 102:608-613, 1995.
- Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Serón D, Emancipator SN, Hamilton TA, González E y Egido J: Interferon-inducible protein-10 (IP-10) mRNA is highly expressed in glomeruli of rats with experimental nephrosis. *Am J Pathol* 148:301-311, 1996.
- Bustos C, González E, Muley R, Alonso J y Egido J: Increase of tumor necrosis factor α synthesis and gene expression in peripheral blood mononuclear cells of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Clin Invest* 24:799-805, 1994.
- Roberts AB, McCune BK y Sporn MB: TGF- β : regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 41:557-559, 1993.
- Ketteler M, Noble NA y Border WA: Increased expression of transforming growth factor- β in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:446-452, 1994.
- Border AW, Noble NA, Yamamoto T, Tomooka S y Kagami S: Antagonists of transforming growth factor- β : a novel approach to treatment of glomerulonephritis and prevention of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 41:566-570, 1992.
- Noh JW, Wiggins RC y Pohan SH: Transforming growth factor β (TGF β) in urine predicts renal cortical scarring in rabbit anti-GBM disease. *J Am Soc Nephrol* 2:556A, 1991.
- Eddy AA y Giachelli CM: Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int* 47:1546-1557, 1995.
- Isaka Y, Fujiwara Y, Ueda N, Kaneda Y, Kamada T e Imai E: Glomerulosclerosis induced by in vivo transfection of transforming growth factor- β 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. *J Clin Invest* 92:2597-2601, 1993.
- Ichikawa I y Harris RC: Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 40:583-596, 1991.
- Wolf G y Neilson EG: Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 3:1531-1540, 1993.
- Wolf G y Neilson EG: Angiotensin II as a hypertrophogenic cytokine for proximal tubular cells. *Kidney Int* 43:S100-S107, 1993.
- Ruiz-Ortega M, Gómez-Garre D, Alcázar R, Palacios I, Bustos C, González S, Plaza JJ, González E y Egido J: Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens* 12:S51-S58, 1994.
- Egido J: Vasoactive hormones in glomerular extracellular matrix production (Nephrology Forum). *Kidney Int* 49:578-597, 1996.
- Gómez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M, López-Armada MJ, Largo R, Plaza JJ, González E y Egido J: Effects and interactions of angiotensin II and endothelin on mesangial cell growth and matrix protein expression and synthesis. *Hypertension* 27:1996 (April issue).
- Ruiz-Ortega M, González S, Serón D, Condom E, Bustos C, Largo R, González E y Egido J: ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 48, 1778-1791, 1995.
- Lafayette RA, Mayer G, Park SK y Meyer TW: Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 90:766-771, 1992.
- Gerald SK, Neilson EG y Haverty TP: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Kidney* 39:550-556, 1991.
- Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritz P, Floege J y Schwartz SM: Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 19:464-474, 1992.

34. Kaneto H, Morrissey Jy Klahr S: Increased expression of TGF- β 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. *Kidney Int* 44:313-321, 1993.
35. Pimentel J, Wang Sy Martínez-Maldonado M: Regulation of the renal angiotensin II receptor gene in acute unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 45:1614-1621, 1994.
36. Kaneto H, Morrissey J, McCracken R, Reyes A y Klahr S: Enalapril reduces collagen tye IV synthesis and expansion of the interstitium in the obstructed rat kidney. *Kidney Int* 45:1637-1647, 1994.
37. Diamond JR y Anderson S: Irreversible tubulointerstitial damage associated with chronic aminonucleoside nephrosis; amelioration by angiotensin I converting enzyme inhibition. *Am J Pathol* 137:1323-1331, 1990.
38. Ruiz-Ortega M, González Ey Egido J: Molecular characterization of angiotensin II effects on renal interstitial fibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 6:909, 1995 (A).
39. Kagami S, Border WA, Miller DE y Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 93:2431-2437, 1994.
40. López-Armada MJ, Gómez-Guerrero C, González Ey Egido J: Immune complexes stimulate the expression and synthesis of matrix proteins in cultured rat and human mesangial cells. Role of transforming growth factor β (abstract). *J Am Soc Nephrol* 25:812, 1994.
41. Ruiz-Ortega M, Largo R, Lopez-Armada MJ, Bustos C, Gómez Garre D, González Ey Egido J: Platelet activating factor stimulates gene expression and synthesis of matrix proteins in cultured rat and human mesangial cells. Role of transforming growth factor- β (submitted).
42. Studer RK, Negrete H, Craven PA y DeRubertis FR: Protein kinase C signals thromboxane induced increases in fibronectin synthesis and TGF- β bioactivity in mesangial cells. *Kidney Int* 48:422-430, 1995.
43. Ziyadeh FN, Sharma K, Ericksen M y Wolf G: Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by autocrine activation of transformation growth factor- β . *J Clin Invest* 93:536-542, 1994.