

Citoquinas y patología renal

P. Rojo, J. Bover, V. Moreno, J. A. Ruiz-Ginés, M. Rodríguez-Puyol, D. Rodríguez-Puyol* y R. J. Bosch**
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá. *Sección Nefrología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid. **Servicio de Nefrología, Ciudad Sanitaria Princesa d'Espanya, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

INTRODUCCION

El estudio de los mecanismos que controlan la proliferación celular es de gran interés en la fisiopatología renal. Por ello, los factores de crecimiento y las citoquinas, como péptidos que poseen la capacidad de inducir o inhibir el crecimiento y la proliferación, han sido objeto de múltiples estudios durante los últimos años¹. Los factores de crecimiento y las citoquinas pueden además ser considerados como importantes mediadores de la inflamación y de la respuesta inmune, procesos ambos íntimamente relacionados con los mecanismos de daño y cicatrización tisular. Buena prueba de ello es que éstos han sido involucrados en procesos que presentan de forma característica, en alguna fase de su desarrollo, una marcada proliferación celular como la necrosis tubular aguda², diversas formas de glomerulonefritis³, la hipertrofia renal compensadora^{4,5}, la nefropatía diabética⁶, el riñón poliquístico⁷ y las nefropatías intersticiales⁸. Del mismo modo, estos péptidos han sido involucrados en los mecanismos de progresión a la insuficiencia renal crónica terminal⁸.

Fruto del interés que los factores de crecimiento y citoquinas han despertado en los últimos años es el cúmulo de información que prueba la importancia de diversas citoquinas y factores de crecimiento en la patología renal. Sin embargo, es importante destacar que su sola presencia en el parénquima renal no implica *per se* un papel fisiopatológico, puesto que las citoquinas pueden originarse *in situ* en el riñón⁹, o por las células que lo infiltran¹. Por lo tanto, para considerar una de estas sustancias como mediadora de lesión renal se han propuesto una serie de criterios que deberían ser tenidos en cuenta y que son: a) comprobar *in vitro* ciertas acciones de las citoquinas en la célula diana, b) demostrar la existencia de una correlación entre la producción de citoquinas y el efecto o lesión propuesta, c) probar que la inhibición *in vivo* de la ci-

toquina bloquea el efecto o atenúa la lesión propuesta, d) constatar que la administración del péptido (o su sobreexpresión en animales transgénicos) reproducen los efectos biológicos postulados^{3,10}. Estos criterios son parcialmente cumplidos por algunas citoquinas como el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas 1 y 6, entre otras. En muchos casos la evidencia es, en gran parte descriptiva, basada en la asociación de un aumento o disminución de la expresión de un determinado factor durante el curso de la enfermedad.

El interés de las citoquinas en relación a la nefrología en general va más allá de la patogenia de las enfermedades renales. Así, en los últimos años se las ha involucrado no sólo en la patología renal, sino en las complicaciones derivadas del tratamiento en hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante. En esta revisión se describirán: 1) las citoquinas directamente relacionadas con la patología renal; 2) se analizará su papel como mediadores de daño tisular y su participación en los mecanismos de progresión a la insuficiencia renal crónica terminal; 3) se describirán las posibles implicaciones terapéuticas.

CITOQUINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Los términos citoquina y factor de crecimiento están siendo usados indistintamente. Sin embargo, dado que este último término conlleva la presencia de un efecto mitógeno que no poseen muchas citoquinas, sería preferible usar el término citoquina al tratarse de una expresión más genérica y que no presupone un efecto específico¹¹. Sus nombres comunes son un reflejo de la actividad u origen que permitió su descripción inicial (tabla I). Desde el punto de vista químico, las citoquinas son péptidos multifuncionales producidos por una gran variedad de células, especialmente sanguíneas. Su pluripotencialidad queda puesta de manifiesto si tenemos en cuenta que una citoquina o factor de crecimiento determinado podría estimular la proliferación de ciertos tipos de células e inhibir la proliferación de otras.

Correspondencia: Dr. Ricardo J. Bosch.
Departamento de Fisiología.
Universidad de Alcalá, Campus Universitario.
28871 Alcalá de Henares (Madrid).

Tabla I.

Citoquina fisiológicos	Lugar de producción más relevante	Efectos
F. básico de crecimiento fibroblástico (bFGF)		Estimula la Síntesis de Matriz Extracelular. Estimula Angiogénesis. Vasodilatador ²⁴
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	General	Mitógeno en tejidos derivados de endodermo y ectodermo ²
Factor de crecimiento semejante a insulina (IGF-I)	Hígado y riñón	Medidor de los de la GH ^{63,65}
Factor de crecimiento transformador β , (TGF- β)	Células epiteliales tubulares y mensajales. Plaquetas	Quimiotáctico para macrófagos y monocitos. Estimula producción de IgA por linfocitos B. Inhibe producción de otras citoquinas ¹⁹ . Estimula síntesis de matriz extracelular
Factor de crecimiento derivado de de plaquetas (PDGF)	Músculo liso y fibroblastos	Modula metabolismo de la matriz extracelular ^{22,26,66} . Estimula proliferación celular
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Monocitos macrófagos	Lisis de células tumorales. Activa polimorfonucleados. Activa neutrófilos. Actividad antiviral. Induce expresión de IL-1 ^{28,101}
IL-1 Interleuquina-1 (IL-1)	Macrófagos. Células mesangiales	Respuestas inflamatoria en infecciones. Enfermedades autoinmunes ^{19,69} . Estimula proliferación celular ^{28,101}
IL-2 Interleuquina-2 (IL-2)	Linfocitos T «Helper»	Estimula la proliferación de linfocitos T y B ⁷⁰
IL-6 Interleuquina-6 (IL-6)	Osteoblastos carcinomas renales	Proliferación de células plasmáticas, timocitos y granulocitos/macrófagos ^{35,36} . Generación de C. citotóxicas.

() = Siglas inglesas.

Además, las distintas citoquinas frecuentemente actúan acopladas para producir un efecto celular específico^{1,12}.

Las citoquinas están implicadas en una amplia variedad de efectos biológicos, fisiológicos y patológicos, entre los que cabría enumerar la embriogénesis, el crecimiento y desarrollo, la hematopoyesis, la respuesta inmune, los fenómenos inflamatorios, la reparación de tejidos, la arteriosclerosis y la transformación celular maligna propia de los procesos cancerosos. Desde un punto de vista nefrológico se han reconocido acciones a nivel renal de numerosas citoquinas (tabla II). Fisiológicamente, las citoquinas tienen la función de mantener la homeostasis tisular y, recientemente, se han acumulado numerosas pruebas que sugieren que su disregulación favorecería el desarrollo de enfermedades de tipo autoinmune, así como enfermedades degenerativas, proliferativas y fibróticas^{1,12}.

Mientras algunas citoquinas como el TNF, el EGF y el IGF-I y las interleuquinas 1 y 6, se pueden detectar en la circulación sistémica, la mayor parte de los efectos de las citoquinas no se derivan de una

función endocrina, propiamente dicha, sino más bien de una actividad autocrina o paracrina; esto es, producen sus efectos en las propias células donde se originan (efecto autocrino) o en su vecindad (efecto paracrino). En este sentido, algunas citoquinas como el EGF actúan en un área más amplia entre células adyacentes (efecto yuxtacrino), jugando un importante papel en la comunicación intercelular¹¹.

MECANISMOS GENERALES DE ACCION DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas actúan sobre la mitosis celular mediante la activación de señales de transducción transmembrana. Así, una vez liberadas de las células de origen, estos péptidos se unen a receptores específicos en la membrana celular de las células diana. De forma esquemática, la unión citoquina-receptor es seguida de un complejo sistema de transducción citoplasmático que se traduce en un rápido incremento del flujo iónico, la formación de ino-

Tabla II.

Citoquina	Efectos renales
Factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF)	Mitógeno en células mesangiales. Dilatador de la vasculatura renal ⁷¹
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Contracción de la arteriola aferente y eferente. Disminuye FPR, Kuf y el filtrado ² glomerular ^{88,191}
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I)	Incrementa el FPR y el filtrado glomerular ^{99,141} . Capacidad mitogénica en células renales ^{65,74}
Factor de crecimiento transformador β , (TGF- β)	Inhibición de la proliferación en células mesangiales, glomerulares, endoteliales y epiteliales ^{85,162} . Modulación síntesis de matriz ^{25,29}
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	Mitógeno en células mesangiales ⁴¹ . Reduce el Kuf y el filtrado glomerular ^{77,23}
Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)	Mitógeno en células mesangiales ²⁰⁴ . Reduce el Kuf
Interleuquina-1 (IL-1)	Mitógeno en células mesangiales ^{33,34}
Interleuquina-6 (IL-6)	Mitógeno en células mesangiales ^{35,37}

() = Siglas inglesas.

sitol fosfatos, la activación de proteín-quinasa, la expresión de oncogenes y culmina con la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y la división celular. Así, por ejemplo, el PDGF es capaz de estimular de forma rápida (minutos a una a dos horas) diversos oncogenes como el c-myc y el c-fos. En este sentido, se especula que la estimulación génica tanto de un oncogen u otros genes es una característica común de las citoquinas^{10,12,13}.

Si bien es importante destacar que aún no se conoce toda la cadena de eventos que produce la unión citoquina-receptor, existen pruebas de la existencia de múltiples señales de transducción y segundos mensajeros que explicarían los efectos diversos de las citoquinas¹⁰. De hecho, recientemente han sido clonados los genes correspondientes a los receptores del EGF¹¹, el IGF-I¹⁴, habiéndose deducido además su estructura y funcionamiento. Para su descripción analizaremos las señales de transducción del PDGF y el IGF-I por ser los más conocidos. La unión de estas citoquinas a su receptor activa proteínas con actividad tirosín-quinasa que producen tanto la autofosforilación del receptor como la fosforilación de otras proteínas que determinarán sus efectos celulares. El PDGF es capaz de estimular la fosfolipasa C originando la

hidrólisis de los fosfatidilinositoles 4,5 bifosfato para formar inositol trifosfato y diacilglicerol. Estos dos segundos mensajeros pueden producir la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares y estimular la proteín-quinasa C, un reconocido agente mitógeno, afectando además a un gran número de reacciones celulares. La posterior hidrólisis del diacilglicerol por la fosfolipasa A2, libera ácido araquidónico que puede conducir a la producción de prostaglandinas y leucotrienos con sus consiguientes efectos.

El AMP cíclico es otro conocido segundo mensajero de diversas sustancias, entre las que cabría citar al PDGF y al bFGF, con propiedades mitógenas sobre una gran variedad de células. Así, diversos agentes capaces de incrementar la concentración intracelular de este nucleótido cíclico como la prostaglandina E, el agonista de la adenosina 5' etilencarboxiadenosina y la toxina del cólera, estimulan la síntesis de ADN y de esta forma pueden actuar de forma sinérgica con la insulina y los ésteres del forbol¹⁵.

Siguiendo a Rozengut¹⁰, tanto el AMP cíclico como la proteín-quinasa C pueden funcionar independientemente; esto es, ambas vías pueden promover estímulos mitógenos al núcleo celular. De este modo, en presencia de insulina, la activación de proteín-quinasa C estimula la síntesis de ADN aún sin incrementos en el AMP cíclico. Asimismo, incrementos en la concentración citosólica de AMP cíclico pueden inducir mitogénesis en ausencia de activación de la proteín-quinasa C o de un incremento en la concentración de calcio intracelular. Estos hechos enfatizan la existencia de múltiples vías capaces de inducir mitosis. Así, la insulina en dosis suficientes para estimular los receptores del IGF-I actúa de forma sinérgica con la proteín-quinasa C y el AMP cíclico y puede potenciar la respuesta del PDGF. Dado que la insulina no es capaz de activar la proteín-quinasa C ni el AMP cíclico, se ha sugerido la existencia de otras señales de transducción. La existencia de vías alternativas, con la capacidad de actuar sinérgicamente, explicaría la diversidad y la especificidad de la respuesta mitógena en los diferentes tejidos del organismo^{13,16}.

CITOQUINAS MAS IMPORTANTES A NIVEL RENAL

En los últimos años se ha demostrado la participación de diversas citoquinas en patología renal, incluyendo enfermedades glomerulares, en los mecanismos de progresión hacia la insuficiencia renal crónica y la nefropatía diabética. Igualmente, se ha

evaluado el potencial uso terapéutico de estas sustancias en la necrosis tubular aguda.

Debe destacarse además, que ciertas hormonas vasoactivas como la angiotensina II, aunque no consideradas inicialmente como factores de crecimiento, y que resulta hoy claro que pueden ser considerados como tales, no serán incluidos en esta revisión (tema recientemente revisado por el Dr. Egido¹⁷).

Factor de crecimiento transformante- β (TGF- β)

El TGF- β es sintetizado fisiológicamente tanto en el glomérulo como en el intersticio renal. Sin embargo, en condiciones patológicas, como en glomerulonefritis humanas y experimentales, se ha demostrado la sobreexpresión de esta citoquina. El papel central del TGF- β en el proceso de remodelación de los tejidos puede comprenderse claramente al analizar sus acciones sobre la matriz extracelular donde: 1) estimula su síntesis; 2) inhibe su degradación; 3) modula la expresión de los receptores de las integrinas en su superficie, efecto que incrementa la adhesión de células a la matriz extracelular^{18,19}.

Se ha demostrado su papel como mediador en diversas formas de glomerulonefritis experimental. En la glomerulonefritis mesangial, inducida por anticuerpos que presentan una reacción cruzada con las células mesangiales renales (anticuerpos anti Th1), el TGF- β juega un importante papel como mediador del daño renal. En este modelo experimental Border y col.²⁰ en un trabajo que puede ya considerarse «clásico», demostraron que el uso de anticuerpos anti-TGF- β , son capaces de prevenir el daño tisular y las alteraciones funcionales. Además, el TGF- β ha sido implicado en la nefropatía diabética y en el mecanismo de progresión a la insuficiencia renal crónica terminal^{18,19} (tabla III).

Recientemente, Ruiz-Torres y col.²¹ han sugerido el papel del TGF- β en el proceso de envejecimiento renal en la rata. En este estudio, se demostró un incremento del ARN mensajero de TGF- β y de su proteína en el riñón de ratas viejas. Se observó, además, la existencia de una correlación entre la expresión de la citoquina y la presencia de fibrosis intersticial. Es interesante destacar que el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina se acompañó de una disminución en el ARN mensajero del TGF- β y de los índices de fibrosis del intersticio renal, dato éste que daría una explicación molecular al conocido efecto protector de la función renal de estas drogas.

Tabla III.

Citoquina	Implicación renal
Factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF)	Glomerulosclerosis ²³
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Acelera la recuperación en la necrosis tubular aguda ^{53,93} . Poliquistosis renal ^{52,79-81}
Factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I)	Acelera la recuperación en la necrosis tubular aguda ^{63,82} . Induce hipertrofia renal en la nefropatía diabética ¹³ . Glomerulosclerosis ^{16,83} . Fibrosis intersticial
Factor de crecimiento transformador- β , (TGF- β)	Mediador en la glomerulonefritis. Mediador en la progresión de la insuficiencia renal crónica. Nefropatía diabética ^{84,85}
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	Mediador en la glomerulonefritis. Mediador en la nefropatía diabética ²²
Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)	Mediador en la glomerulonefritis ^{11,82,87} . Mediador en la nefropatía diabética ³²
Interleuquina-1 (IL-1)	Mediador en glomerulonefritis ^{33,34}
Interleuquina-2 (IL-2)	Patología del trasplante renal. Nefropatía diabética ³²
Interleuquina-6 (IL-6)	Mediador en las nefrologías IgA y lúpica ^{36,37}

() = Siglas inglesas.

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Es sabido que el PDGF se expresa en condiciones fisiológicas en el riñón, siendo su papel biológico más importante la inducción de proliferación en células mesenquimales, como fibroblastos, células musculares lisas y células mesangiales renales. Experimentalmente, tanto la infusión directa de PDGF como su sobreexpresión mediante la transfección del gen del PDGF es capaz de inducir la proliferación glomerular y el desarrollo de glomerulosclerosis.

En los últimos años se han acumulado pruebas del papel del PDGF como mediador de daño tisular en nefropatías experimentales, así como en algunas formas de glomerulonefritis humana y en la nefropatía diabética (tabla III). Johnson y cols.²² demostraron el papel mediador del PDGF en la glomerulonefritis mesangial inducida por anticuerpos anti Th1 en la rata, donde el uso de anticuerpos contra el PDGF

es capaz de prevenir en forma significativa la evolución de la enfermedad.

Finalmente, el PDGF posee además importantes acciones hemodinámicas, entre las que cabe destacar un potente efecto vasoconstrictor *in vitro* sobre anillos aórticos y células mesangiales glomerulares, lo que conduciría a la reducción del coeficiente de ultrafiltración y a la disminución del filtrado glomerular. Asimismo, el PDGF incrementa la resistencia en la arteriola eferente glomerular, reduce el flujo sanguíneo renal, concluyendo en la reducción del filtrado glomerular²³.

Factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF)

Estudios *in vitro* sugieren que los receptores del bFGF están expresados en las células mesangiales, el endotelio glomerular, el epitelio glomerular y las células del epitelio tubular, donde posee un efecto mitógeno²⁴. En ratas, la infusión del bFGF es capaz de inducir la acumulación de matriz extracelular, aunque en este sentido presenta un efecto menor que el TGF- β . Estos datos apoyarían la hipótesis de un papel de bFGF en la patogénesis de la glomerulosclerosis. Según Floege²⁵⁻²⁷ es posible que entre el PDGF y el bFGF pudiera existir un efecto sinérgico; así, en presencia de TGF- β , sus acciones predominantes son la mitogénesis y la angiogénesis, respectivamente. Por otra parte, recientemente se ha observado que el bFGF estimula la producción de la enzima convertidora de angiotensina en el músculo liso vascular, hecho que sugiere su mediación en la respuesta reparadora de las lesiones vasculares²⁸.

Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)

Recientemente, trabajos de Egido y Ortiz^{29,30} han demostrado que el TNF- α puede contribuir como mediador en la patogénesis de diversas formas de nefropatías experimental. Así, se ha involucrado esta citoquina con el desarrollo del síndrome nefrótico inducido con puromicina. En esta nefropatía se ha demostrado la presencia de TNF- α en la fase aguda de la nefritis y su posterior disminución tras la remisión inducida por esteroides. Además, la producción glomerular de TNF- α aumentó junto a la esclerosis glomerular, hecho que sugiere que la síntesis local de TNF- α podría estar asimismo relacionada con la progresión de la fibrosis³¹. Existen finalmente algunos datos que sugieren que esta citoquina podría jugar un papel como mediador de daño tisular en la nefropatía diabética³².

Interleuquinas

Comúnmente definidas como proteínas solubles secretadas por células de hematopoyéticas ante una variedad de respuestas fisiológicas, particularmente de origen inmune, se reserva hoy en día esta terminología para las citoquinas producidas específicamente por los linfocitos. En general, estas sustancias modulan la respuesta inmune; así, por ejemplo, la IL-2 es un factor de crecimiento para los linfocitos T, mientras que la IL-4 lo es para los linfocitos B.

La observación de que la IL-1 estimula la proliferación de células mesangiales en cultivo sugirió el posible papel de la IL-1 en las glomerulonefritis con proliferación mesangial como la glomerulonefritis mesangiocapilar. En este sentido, en un estudio reciente se ha señalado que la administración de un antagonista del receptor de la IL-1 fue capaz de mejorar la evolución de una forma experimental de glomerulonefritis anti-membrana basal glomerular en ratas^{33,34} (tabla III).

Ratones manipulados genéticamente para producir IL-6 en gran cantidad (transgénicos) desarrollaron severo daño mesangial con proliferación y aumento de la matriz extracelular^{35,36}.

Dohi y cols.³⁷ sugieren que la IL-6 podría ser considerada como un mediador de la proliferación mesangial en pacientes con nefropatía IgA y lúpica. Señalan además que la cuantificación urinaria de esta citoquina podría ser un indicador útil para evaluar la actividad de estas nefropatías^{36,37} (tabla III). Se trata de hallazgos interesantes, no obstante, se requerirán futuros estudios para evaluar el potencial uso clínico de estos hallazgos.

CITOQUINAS EN PATOLOGÍA RENAL

Citoquinas y nefropatía diabética

La hipertrofia renal es una característica de la nefropatía diabética, estado que persiste aún en fases avanzadas de la afectación renal. Este hecho contrasta con otras formas de enfermedad renal en las cuales la progresiva destrucción de nefronas conduce a la atrofia y la consiguiente disminución del tamaño renal. Resulta claro, por lo tanto, la existencia de cambios importantes en el control del crecimiento tubular en el riñón diabético^{38,39}.

Si bien los niveles circulantes del IGF-I no guardan relación con la evolución de la nefropatía diabética, se especula que la producción local de la citoquina (efecto paracrino) sea al menos parcialmente responsable de las alteraciones del control del crecimiento del riñón diabético. Además, dado que la diabetes mal controlada cursa con niveles circulan-

tes elevados de hormona del crecimiento, estado caracterizado por una producción periférica de IGF-I (hígado, riñón), es razonable especular que la hipertrofia renal esté al menos parcialmente inducida por la secreción de IGF-I⁴⁰. Recientes estudios con animales transgénicos apoyan estos postulados. Animales que sobreproducen hormona del crecimiento, desarrollan hipertrofia renal y evolucionan a glomeruloesclerosis e insuficiencia renal, mientras que los animales transgénicos para el IGF-I desarrollan hipertrofia renal, pero no evolucionan ni a la glomeruloesclerosis ni a la uremia⁴¹.

Recientes investigaciones sugieren que el TGF- β está involucrado en la nefropatía diabética. En efecto, en ratas diabéticas por medio de la administración de estreptozotocina, se ha observado que presentan una elevación progresiva de esta citoquina en el glomérulo que disminuye con el tratamiento con insulina. En el glomérulo diabético también se demostró un aumento de los componentes de la matriz extracelular indicando que la elevada producción de TGF- β era biológicamente activa. La relevancia de estos hallazgos en la nefropatía diabética humana han sido recientemente demostrados. Los estudios de Yamamoto y cols.⁴² han permitido observar una elevación del TGF- β así como de componentes específicos de la matriz extracelular en glomérulos de enfermos diabéticos. Por el contrario, glomérulos de sujetos normales, así como glomérulos de pacientes con enfermedades que no progresan hacia la glomerulosclerosis, como la nefropatía de cambios mínimos y la enfermedad con membrana basal delgada, presentan cantidades apenas detectables, o no presentan, expresión del TGF- β . Es por lo tanto razonable especular que el TGF- β podría ser responsable de la acumulación de matriz extracelular en el riñón, tanto en nefropatías de origen inmunológico como en el riñón diabético.

Aunque de tipo indirecto, existen datos *in vitro* que sugieren un papel del PDGF como mediador de la expresión elevada de colágeno tipo IV en respuesta al aumento de los productos glucosilados. Finalmente, son también indirectas las pruebas de la posible participación del TNF e IL-1 en el desarrollo de la nefropatía diabética. En efecto, en ratas diabéticas por medio de estreptozotocina, la membrana basal glomerular es capaz de estimular la síntesis de TNF e IL-1 en los macrófagos³².

Progresión de las enfermedades renales: glomerulosclerosis y fibrosis intersticial

En general se acepta que, independientemente de su clasificación esencial, las enfermedades glomeru-

lares comparten un mecanismo común en la progresión a la insuficiencia renal que se caracteriza por 1) proliferación de las células glomerulares; 2) esclerosis focal o segmentaria; 3) fibrosis intersticial; y 4) proteinuria⁸.

En los últimos años se han acumulado gran número de pruebas que relacionan diversas citoquinas con la modulación del crecimiento y cicatrización celular que siguen a diversos tipos de lesiones. Tanto células glomerulares —mesangiales y de la matriz extracelular— como intersticiales —fibroblastos—, presentan receptores y responden al estímulo de varias citoquinas, fundamentalmente TGF- β y PDGF^{19,43,44}. Aunque la composición exacta del material hialino presente en el glomérulo esclerótico —glomeruloesclerosis— no es completamente conocido, estudios recientes han señalado que contiene varios componentes normales de la matriz extracelular. Entre ellos cabe citar: colágeno tipo IV (los colágenos tipo I y II no están presentes en condiciones fisiológicas), laminina, fibronectina, heparán-sulfatos y proteoglicanos³.

Por otra parte, si bien es conocida la participación del sistema inmunológico en la patogenia de las enfermedades glomerulares, se desconocen los mecanismos involucrados en la evolución de éstas hacia la fibrosis glomerular e intersticial, y la consiguiente glomeruloesclerosis. ¿Cuál es el mecanismo por el cual una lesión inmunológica evoluciona hacia la fibrosis? Hoy, gracias a los enormes avances en biología molecular, existen pruebas de que la interacción entre diversas citoquinas producidas ante el daño inmunológico, en un intento de cicatrización reparadora, median las lesiones tisulares^{12,27,44-47}. Es lo que se ha denominado el lado oscuro de la cicatrización. Así, el TGF- β y el PDGF han sido incriminados en las patogénesis de la glomerulosclerosis que no es más que la lesión terminal común de diversas nefropatías^{44,47}.

En este sentido, Okuda y cols.⁴⁸, usando un modelo experimental de glomerulonefritis mesangial, demostraron que una dieta baja en proteínas disminuye la producción de TGF- β así como el depósito de matriz extracelular en el glomérulo. Este hallazgo sugiere un mecanismo molecular al conocido efecto protector de las dietas hipoproteicas en la progresión de las enfermedades renales.

Existen también datos recientes que demuestran que la sobreproducción de TGF- β juega también un papel en la evolución a la fibrosis en otros tejidos, p. ej.: pulmón, hígado, corazón, piel, ojo, médula ósea y cerebro³². Además, las acciones del PDGF y FGF podrían ser sinérgicas en presencia de TGF- β ; siendo, al parecer, sus efectos predominantes la mitogénesis y la angiogénesis, respectivamente¹⁹.

Existen además numerosas pruebas de que esta forma de lesión tisular, capaz de evolucionar hacia la insuficiencia renal terminal, no es una característica exclusiva de las nefropatías glomerulares. En efecto, extensos estudios de Bohle y cols.^{49,50} han revelado que las alteraciones tútubo-intersticiales son las lesiones histológicas que mejor se correlacionan con la función renal. Este hecho acontece incluso en el contexto de las nefropatías glomerulares. Las alteraciones del compartimento intersticial parecen pues reflejar la naturaleza progresiva de la enfermedad mejor que los cambios glomerulares. ¿Por qué esto es así? Es una pregunta de difícil respuesta. Se ha especulado que las mismas citoquinas relacionadas con la patogenia del daño glomerular podrían también afectar a los capilares peritubulares produciendo isquemia y la expresión de citoquinas en el intersticio renal⁸.

Hoy sabemos que, tras un daño inmunológico inicial, existe una producción anómala de citoquinas, fundamentalmente TGF- β y PDGF, que podrían ser responsables tanto de la proliferación celular como de la fibrosis progresiva que afecta al riñón. El PDGF es además producido por las células del epitelio del tútulo colector. En este sentido, es importante destacar que los fibroblastos del intersticio renal son sensibles al PDGF, hecho que sugiere la existencia de un sistema paracrino en el intersticio renal. Es posible, por lo tanto, que el progresivo daño isquémico promueva, junto a la consiguiente atrofia, la producción local de citoquinas. Finalmente, esta exagerada producción de citoquinas puede originar una respuesta fibrótica —nefroesclerosis— agravando aún más las lesiones preexistentes, pudiendo hacer evolucionar la nefropatía hacia sus estadios terminales. De este modo, se ha especulado que éste puede ser uno de los mecanismos más importantes a la hora de intentar explicar los mecanismos de progresión de las nefropatías a la insuficiencia renal terminal⁸.

PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS

Una consecuencia importante de los nuevos conocimientos derivados del estudio de las citoquinas y los avances en las técnicas de biología molecular es la oportunidad que proporcionan para desarrollar terapias que permitan bloquear la producción de las citoquinas mediadoras de lesión tisular. Así, por una parte, existen situaciones donde las propiedades mitógenas de las citoquinas serían potencialmente útiles en los procesos de cicatrización del daño tisular. Y por otra, existen situaciones donde su producción en exceso ocasionaría daño tisular o cicatrización defectuosa (fibrosis) de donde la supresión de su síntesis sería potencialmente terapéutica. Este sería el caso de las glomerulonefritis y de diversas formas evolutivas a la insuficiencia renal crónica terminal.

Necrosis tubular aguda

Es el sustrato anatomopatológico del fracaso renal agudo. En su forma clásica la necrosis tubular es seguida de un período de intensa replicación del epitelio tubular, mecanismo que posibilita el «restituto ad integrum» anatómico y funcional del riñón.

Dado el potente efecto mitógeno de ciertas citoquinas como el EGF y el IGF-I, se ha especulado que podrían poseer un efecto terapéutico potencial en patologías caracterizadas por la presencia de necrosis y que requieren de una intensa mitosis celular para reemplazar el tejido dañado.

Así, varios investigadores han señalado que el EGF es capaz de acelerar la cicatrización de las heridas, habiéndose demostrado recientemente en animales de experimentación que la administración exógena de EGF es capaz de acelerar la recuperación histológica y funcional de diversas formas de necrosis tubular aguda experimental^{2,51,52}. En este sentido, los resultados obtenidos con el IGF-I han sido aún más demostrativos que con el EGF^{53,54}. El IGF-I posee además un potente efecto anabólico, con posible potencialidad terapéutica en condiciones patológicas caracterizadas por la presencia de emaciación y balances nitrogenados negativos, procesos frecuentes en la insuficiencia renal aguda⁵³⁻⁵⁵ (tabla III).

El origen multifactorial del fracaso renal agudo humano tal vez sea la causa de que estos prometedoros resultados de la experimentación animal sean de difícil demostración en la clínica nefrológica. No obstante estas dificultades, recientemente Franklin y cols.⁵⁶ estudiaron el potencial efecto terapéutico de IGF-I en pacientes sometidos a cirugía de aorta que requerían clampaje de la arteria renal. Si bien en este estudio ninguno de los pacientes estudiados presentó un cuadro de fracaso renal severo, se observó la preservación de la función renal en el período del postoperatorio en los pacientes que recibieron el IGF-I en forma subcutánea.

Patología glomerular

Como ya ha sido analizado, la supresión o mejora de algunas formas de glomerulonefritis experimentales tras el uso de anticuerpos específicos demuestra, por una parte, el papel de estas citoquinas

en la patología renal y, por otra, abre un amplio horizonte de posibilidades terapéuticas.

En este sentido, la reciente demostración de la posibilidad de incorporar genes de forma específica en el tejido renal nos aproxima a la posibilidad de introducir la terapéutica genética en el campo de la nefrología^{39, 57-59}. Así, mediante técnicas de ingeniería genética, se han creado vectores virales que incluyen un gen de interés en su genoma. De esta forma, la infección controlada con el vector viral permite la incorporación de éste en el genoma de la célula huésped.

Es importante señalar que la terapia génica no abarca sólo técnicas de incorporación de genes, sino además que permiten suprimir la expresión de genes con potencialidad patógena. Así, recientemente se han desarrollado dos técnicas que permiten suprimir la expresión génica. En primer lugar la técnica denominada del «antisense» donde el empleo de secuencias complementarias en sentido opuesto de ácidos nucleicos son capaces de unirse a la secuencia homóloga del genoma celular impidiendo de esta forma la expresión genética. Y en segundo lugar, la transfección o empleo de enzimas con capacidad de degradar moléculas específicas de ARN, conocidas como ribozimas, que permiten suprimir la expresión del gen por el cual codifican.

Entre las patologías que podrían beneficiarse de técnicas basadas en la supresión de la expresión de genes se encuentran las ya citadas formas experimentales de glomerulonefritis (tabla III). Pero a corto plazo, es posible en el área de la oncología, donde la terapéutica genética puede ofrecer interesantes resultados. Las células tumorales en fase de alta replicación ofrecen la posibilidad de emplear vectores retrovirales específicos. Así la transfección de interleuquina 2 a células tumorales de ratones ha demostrado ser efectiva para que éstas sean reconocidas y destruidas por el propio sistema inmunológico⁶⁰.

Finalmente, es fácil vislumbrar que, en un futuro, la nefrología pudiera engrosar la lista de proyectos de investigación en terapia génica humana, de los cuales existen ya 58 en el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos⁶¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Segal R, Fine LG: Polypeptide growth factors and the kidney. *Kidney Int* 36 (Supl. 27): S2-S10, 1989.
2. Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM, Messana JM, Galvao C: Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 84: 1757-1761, 1989.
3. Johnson RJ: Cytokine networks and the pathogenesis of glomerulonephritis. *J Lab Clin Med* 121: 190-192, 1993.
4. Kujubu DA, Norman JT, Herschman HR, Fine LG: Primary response gene expression in renal hypertrophy and hyperplasia: evidence for different growth initiation processes. *Am J Physiol* 260: F823-F827, 1991.
5. Wolf G: Changing concepts of compensatory renal growth: from humoral pathology to molecular biology. *Am J Nephrol* 12: 369-373, 1992.
6. Kartha S, Bradham DM, Grotendorst GR, Toback FG: Kidney epithelial cells express c-sis protooncogene and secrete PDGF-like protein. *Am J Physiol* 255: F800-F806, 1988.
7. Report of a meeting of physicians and scientists. University College and Middlesex School of Medicine L: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 339: 1146-1149, 1992.
8. Fine LG, Ong CM, Norman JT: Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 23: 259-265, 1993.
9. Frank J, Engler-Blum G, Rodeman HP, Muller G: Human renal tubular cells as a cytokine source: PDGF-B, GN-CSF, and IL-6 mRNA expression in vitro. *Exp Nephrol* 1: 26-35, 1993.
10. Rozengurt E: Neuropeptides as cellular growth factors: role of multiple signalling pathways. *Eur J Clin Invest* 21: 123-134, 1991.
11. Toback FG: Regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int* 41: 226-246, 1992.
12. Sporn MB, Roberts AB: Peptide growth factors and inflammation, tissue repair, and cancer. *J Clin Invest* 78: 329-332, 1986.
13. Rozengurt E: Signal transduction pathways in mitogenesis. *British Med Bull* 45: 515-528, 1989.
14. O'Shea M, Miller SB, Hammerman MR: Insulin-like growth factor I and the kidney. *Seminars in Nephrology* 13: 96-108, 1993.
15. Ihle JN, Witthuhn B, Tang B, Quelle FW: Cytokine receptors signal transduction. *Baillines Clin Haematol* 7: 48-94, 1994.
16. McDonald N, Murray-Rust J, Blundel T: Structure-function relationship of growth factors and their receptors. *British Med Bull* 45: 554-569, 1989.
17. Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-597, 1996.
18. Riser BL, Cortes P, Zhao X, Bernstein J, Dumler F, Narins RG: Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 90: 1932-1943, 1992.
19. Sharma K, Ziyadeh FN: The transforming growth factor- β system and the kidney. *Seminars in Nephrology* 13: 116-128, 1993.
20. Border WA, Okuda S, Languino LR, Sporn MB, Ruoslahti E: Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor β 1. *Nature* 346: 371-374, 1990.
21. Ruiz MP, Bosch RJ, O'Valle F, García del Moral R, Ramírez C, Maseroli M, Pérez-Caballero C, Iglesias MC, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D: Age-related increased expression of TGF- β in the rat kidney. Relationship to morphological changes. *J Am Soc Nephrol* (en prensa) 1998.
22. Johnson RJ, Raines EW, Floege J y cols.: Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix expansion in glomerulonephritis in the rat by antibody to platelet-derived growth factor. *J Exp Med* 175: 1413-1416, 1992.
23. Sager S, Bosch RJ, Pelayo JC: Distinct modulatory action of platelet-derived growth factor (PDGF) on the rat renal microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2: 526 (Abstract), 1991.
24. Francki A, Uciechowski P, Floege J, Von der Ohe J, Resch K, Radeke HH: Autocrine growth regulation of human glomerular mesangial cells is primarily mediated by basic fibroblast growth factor. *Am J Pathol* 147: 1372-1382, 1995.

P. ROJO y cols.

25. Floege J, Alpers CE, Burns MW y cols.: Glomerular cells, extracellular matrix accumulation, and the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Lab Invest* 66: 485-497, 1992.
26. Floege J, Burns MW, Alpers CE y cols.: Glomerular cell proliferation and PDGF expression precede glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 41: 297-309, 1992.
27. Floege J, Eng E, Young BA, Johnson RJ: Factors involved in the regulation of mesangial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* 43 (Supl. 39): S47-S54, 1993.
28. Fishel RS, Thourani V, Eisenberg SJ y cols.: Fibroblast growth factor stimulates angiotensin converting enzyme expression in vascular smooth muscle cells. Possible mediator of the response to vascular injury. *J Clin Invest* 95: 377-387, 1995.
29. Egido J, Gómez-Chiarri M, Ortiz A y cols.: Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of glomerular diseases. *Kidney Int* 43 (Supl. 39): S59-S64, 1993.
30. Ortiz A, Bustos C, Alonso J y cols.: Role du tumor necrosis factor dans la pathogénie des glomerulonéphrites humaines et expérimentales. In: *Actualités Néphrologiques*. Hospitale Necker, ed. París: *Actualités Néphrologiques* 51-75, 1994.
31. Nakamura T, Ebihara I, Fukui M, Takahashi T, Tomino Y, Koide H: Altered glomerular steady-state levels of tumour necrosis factor- α mRNA during nephrotic and sclerotic phases of puromycin aminonucleoside nephrosis in rats. *Clin Sci* 84: 349-356, 1993.
32. Abboud HE: Growth factors in glomerulonephritis. *Kidney Int* 43: 252-267, 1993.
33. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Zarama M, Vannice JL, Atkins RC: Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist. *Kidney Int* 43: 479-485, 1993.
34. Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP: Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature* 343: 336-340, 1990.
35. Horii Y, Iwano M, Suematsu S y cols.: Interleukin-6 and mesangial proliferation: Generation and differentiation of IL-6 transgenic mice. In: *Pathogenesis of IgA Nephropathy*. Sakai H, Sakai O, Nomoto Y, eds. Japan: *Harcourt Brace Javanovich* 127-143, 1990.
36. Horii Y, Iwano M, Hirata E y cols.: Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 43 (Supl. 39): S71-S75, 1993.
37. Dohi K, Iwano M, Muraguchi A y cols.: The prognostic significance of urinary interleukin 6 in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 35: 1-5, 1991.
38. Schwieger J, Fine LG: Renal hypertrophy, growth factors and nephropathy in diabetes mellitus. *Seminars in Nephrology* 10: 242-253, 1990.
39. Woolf AS, Bosch RJ, Fine LG: Growth factors in the pathogenesis of renovascular complication of diabetes mellitus. *J Hypertension* 10: S11-S16, 1992.
40. Ahmed NS, Muchaneta-Kubara EC, Besbas N, Shortland J, Cope GH, El Nahas AM: Insulin-like growth factor-I and experimental diabetic kidney diseases. *Exp Nephrol* 1: 364-371, 1993.
41. Doi T, Striker LJ, Quaipe C y cols.: Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin-like growth factor-1. *Am J Pathol* 131: 398-403, 1988.
42. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA: Expression of transforming growth factor b is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 1814-1818, 1993.
43. Border WA, Ruoslahti E: Transforming growth factor-b in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 90: 1-7, 1992.
44. Mustoe TA, Pierce GF, Morishima C, Deuel TF: Growth factor-induced acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. *J Clin Invest* 87: 694-703, 1991.
45. Sterzel RB, Schulze-Lohoff E, Marx M: Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int* 43 (Supl. 39): S26-S31, 1993.
46. Sedor JR, Konieczkowski M, Huang S y cols.: Cytokines, mesangial cell activation and glomerular injury. *Kidney Int* 43 (Supl. 39): S65-S70, 1993.
47. Border WA, Noble NA: Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Eng J Med* 331: 1286-1292, 1991.
48. Okuda S, Nakamura T, Yamamoto T, Ruoslahti E, Border WA: Dietary protein restriction rapidly reduces transforming growth factor B1 expression in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 9765-9769, 1991.
49. Bohle A, Christ H, Grund KE, Mackenses A: The role of tubulointerstitium of the renal cortex in renal diseases. *Contrib Nephrol* 16: 109-114, 1979.
50. Wehrman M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendiorra H, Pressler H: Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 33: 115-122, 1990.
51. Coimbra TM, Cieslinski DA, Humes HD: Epidermal growth factor accelerates renal repair in mercuric chloride nephrotoxicity. *Am J Physiol* 259: F438-F443, 1990.
52. Nonclercq D, Toubeau G, Lambrecht P, Heuson-Stiennon J, Laurent G: Redistribution of epidermal growth factor immunoreactivity in renal tissue after nephrotoxin-induced tubular injury. *Nephron* 57: 210-215, 1991.
53. Ding H, Kopple JD, Cohen A, Hirschberg R: Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 91: 2281-2287, 1993.
54. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler H: Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 43: 387-397, 1993.
55. Kopple JD: The rationale for the use of growth hormone or insulin-like growth factor I in adult patients with renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 18: 269-275, 1992.
56. Franklin S, Moulton M, Simard L, Hammerman MR, Miller SB: Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol* 272: F257-F259 (Abstract), 1997.
57. Woolf AS, Bosch RJ, Fine LG: Gene transfer into the mammalian kidney: first steps toward renal gene therapy. *Kidney Int* 43: S116-S119, 1993.
58. Woolf AS, Bosch RJ, Fine LG: Gene transfer into the mammalian kidney: Microtransplantation of retrovirus-transduced methanephric tissue. *Exp Nephrol* 1: 41-48, 1993.
59. Bosch RJ: Nefrología y terapia génica: ciencia básica para el clínico. *Medicina (Bs As)* 56: 313-316, 1996.
60. Golumbek PT, Lazemby AJ, Levitsky HI y cols.: Treatment of established renal cancer by tumor cells engineered to secrete interleukin-4. *Science* 254: 713-716, 1991.
61. Clinical protocols. *Human Gene Therapy* 5: 270-280, 1994.
62. Hamm LL, Hering-Smith KS, Vehashkari VM: Epidermal growth factor and the kidney. *Seminars in Nephrology* 13: 109-115, 1993.
63. Poelstra K, Brouwer E, Baller JFW, Hardonk MJ, Bakker WW: Attenuation of anti-Thy1 glomerulonephritis in the rat by anti-inflammatory platelet-inhibiting agents. *Am J Pathol* 142: 441-450, 1993.
64. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Uzan M, Zingraff J: Hemodialysis-membrane-induced phagocyte oxidative metabolism activation and interleukin-1 production. *Life Supp Sys* 4: 349-353, 1986.
65. Okusawa S, Dinarello CA, Yancey KBe: C5a induction of

- human interleukin-1. Synergistic effect with endotoxin or interferon-gamma. *J Immunol* 139: 2635-2640, 1987.
66. Daniel TO, Kumjian DA: Platelet-derived growth factor in renal development and disease. *Seminars in Nephrology* 13: 87-95, 1993.
 67. Matsumoto K: Increased release of tumor necrosis factor- α by monocytes from patients with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 40: 148-154, 1993.
 68. Vilcek J, Lee TH: Tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 266: 7313-7316, 1991.
 69. Engstrom U, Engstrom A, Ernlund A, Westermark B, Heldin C: Identification of a peptide antagonist for platelet-derived growth factor. *J Biol Chem* 267: 16581-16587, 1992.
 70. Engelmann H, Aderka D, Rubinstein M, Rotman D, Wallach D: A tumor necrosis factor-binding protein purified to homogeneity from human urine protects cells from tumor necrosis factor toxicity. *J Biol Chem* 264: 11974-11800, 1989.
 71. Corpas E, Harman SM, Blackman MR: Human growth hormone and human aging. *Endocrine Rev* 14: 20-39, 1993.
 72. Dejana E, Breviario F, Erroi A y cols.: Modulation of endothelial cell functions by different molecular species of interleukin 1. *Blood* 69: 695-699, 1987.
 73. Pereira BJG, Dinarello CA: Production of cytokines and cytokine proteins in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 60-71, 1994.
 74. Dayer-Metroz MD, Wollheim CB, Seckinger P, Dayer JM: A natural interleukin 1 inhibitor counteracts the inhibitory effect of IL-1 on insulin production in cultured rat pancreatic islets. *J Autoimmu* 2: 163-171, 1989.
 75. Smith JW, Urba WJ, Curti BD y cols.: The toxic and hematologic effects of interleukin-1 α administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Onco* 10: 1141-1152, 1992.
 76. Miyasaka N, Sato K, Kitano Y, Nishioka K, Ohta K: Aberrant cytokine production from tonsynovium in dialysis associated amyloidosis. *Am Rheum Dis* 51: 797-802, 1992.
 77. Schwartz MM, Bidani AK: Role of glomerular epithelial cell injury in the pathogenesis of glomerular scarring in the rat remnant kidney model. *Am J Pathol* 142: 209-219, 1993.
 78. Balkwill FR: Tumor necrosis factor. *British Med Bull* 45: 389-400, 1989.
 79. Balavoine JF, Rochemonteix B, Williamson K, Seckinger P, Cruchaud A, Dayer JM: Prostaglandin E2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor(s). *J Clin Invest* 78: 1120-1124, 1986.
 80. Urena P, Gogusev J, Valdovinos R, Herbelin A, Druceke T: Transcriptional induction of TNF- α in uremic patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1: 380 (abs), 1990.
 81. Zaoui P, Hakim RM: The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 4: 1711-1718, 1994.
 82. Liao Z, Grimshaw RS, Rosenstreich DL: Identification of a specific interleukin-1 inhibitor in the urine of febrile patients. *J Exp Med* 159: 125-136, 1984.
 83. Ko Y, Nettekoven W, Christian R y cols.: Long-term insulin treatment of vascular smooth muscle cells from rat aorta attenuates the synergistic effect of insulin on angiotensin II and epidermal growth factor-induced DNA synthesis. *Clin Sci* 84: 435-440, 1993.
 84. Holmes C, Evans R, Ross D, Frankamp P: Plasma IL-1 and TNF levels during high flux hemodialysis with cellulose triacetate membranes. *Kidney Int* 37: 301 (abs), 1990.
 85. Callard RE: Cytokine regulation of B-cell growth and differentiation. *British Med Bull* 45: 371-388, 1989.
 86. Vlassara H: Advanced nonenzymatic tissue glycosylation: cell-mediated interactions implicated in the complications associated with diabetes and aging. *Blood Purif* 8: 223-232, 1990.
 87. Lonnemann G, Behme TC, Lencer Be: Permeability of dialyzer membranes to TNF α -inducing substances from water bacteria. *Kidney Int* 42: 61-68, 1992.