

## FACTOR TRANSFORMADOR DE CRECIMIENTO $\beta$ : Rol en la enfermedad renal progresiva.

Dres. Alejandro Balestracci y María Gracia Caletti

### INTRODUCCION

El evento central en la reparación de tejidos es la liberación de citoquinas en respuesta a la injuria<sup>1</sup>. Normalmente, cuando la integridad y la funcionalidad tisular luego de una injuria ha sido restaurada el proceso de reparación finaliza<sup>2</sup>. El proceso de fibrosis es una condición patológica producida por la acumulación excesiva de matriz extracelular (MEC) entre el tejido sano y representa un exceso del proceso normal de reparación que sigue a la injuria. Tanto el proceso de reparación normal como el de fibrosis están regulados por el mismo grupo de moléculas<sup>3</sup>.

El proceso de fibrosis renal se caracteriza por glomeruloesclerosis y fibrosis túbulointersticial y es la manifestación común de una amplia variedad de enfermedades renales crónicas. Independientemente de la injuria inicial la vía final es común, con destrucción completa del parénquima que desemboca en insuficiencia renal crónica (IRC), necesidad de diálisis y trasplante<sup>4</sup>. El conocimiento de este proceso no sólo permitirá conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad renal progresiva sino que también hará posible el desarrollo de nuevos tratamientos.

### Etapas en el proceso de reparación post-injuria renal

Los eventos moleculares destinados a reparar el daño luego de una injuria pueden resumirse en cuatro etapas.

#### 1. Fase de activación celular

Luego de la injuria se produce activación de células residentes del riñón con liberación de citoquinas y proteínas del complemento (C3a y C5a) que atraen monocitos, macrófagos y leucocitos con amplificación de la respuesta inflamatoria<sup>4,5</sup>.

La presencia de proteinuria permite el contacto entre las proteínas plasmáticas y las células tubulares. La exposición a albúmina o transferrina tiene efecto tóxico sobre las células del túbulo proximal e induce la expresión de citoquinas proinflamatorias. Además estimula la síntesis de endotelina 1 y angiotensina II que producen vasoconstricción intensa con isquemia que propaga el daño tubular<sup>6</sup>.

#### 2. Fase de la señal fibrogénica

En respuesta a los eventos celulares de la Fase 1 se liberan distintas citoquinas (factor transformador de crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de tejido conectivo, angiotensina II (AngII), endotelina 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleuquina I que estimulan la síntesis de MEC. Al mismo tiempo se generan factores destinados a contrarrestar estos efectos y detener esta etapa (interferón  $\gamma$ , factor de crecimiento derivado de hepatocito (HGF) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1))<sup>5</sup>.

#### 3. Fase fibrogénica

Las citoquinas liberadas en la fase previa producen activación de células mesangiales y de fibroblastos, en primer término, y luego la transición de células del epitelio tubular a células me-

Servicio de Nefrología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

senquimáticas<sup>4</sup>. Esta activación celular induce el depósito de proteínas de MEC en el espacio intersticial. Se considera que la excesiva acumulación de MEC que causa daño renal progresivo es consecuencia de dos procesos que ocurren en paralelo: aumento de su síntesis y disminución de su degradación<sup>5</sup>.

Al inicio se deposita colágeno I, III, IV, V, VII, XV, fibronectina y laminina secretados por miofibroblastos intersticiales y secundariamente por células tubulares y otras células intersticiales; esta matriz depositada es inestable y susceptible de degradación. Posteriormente se producen cambios enzimáticos y de componentes de matriz (se incorporan proteoglicanos, polisacáridos y glicoproteínas) que le confieren estabilidad y resistencia a la actividad proteolítica<sup>3,5</sup>.

Por otro lado la inhibición de los mecanismos que degradan la MEC también juega un rol preponderante en el proceso de fibrosis. Dos sistemas proteolíticos cumplen esta función: las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y el sistema de activación del plasminógeno<sup>7</sup>.

La plasmina, principal enzima con acción fibrinolítica, es liberada de su proenzima plasminógeno por dos activadores del plasminógeno: tipo urokinasa (uPA) y tipo tisular (tPA). La generación de plasmina es fuertemente regulada por el inhibidor de activación del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) que es el principal inhibidor de la activación del plasminógeno y regula el proceso de fibrinólisis y la activación mediada por la plasmina de las MMPs. PAI-1 no se expresa en el riñón sano pero es fuertemente inducido en distintas enfermedades renales con desarrollo de fibrosis. Oda et al compararon ratones con obstrucción ureteropíeica con y sin déficit de PAI-1 observando en los primeros menor fibrosis<sup>8</sup>. Trombina, Ag II y TGFβ son potentes inductores de la síntesis de PAI-17 (Figura 1).

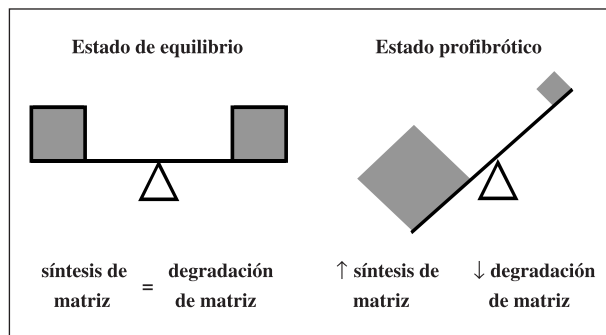


Figura 1: Fase fibrogénica.

#### 4. Fase destructiva

Con la acumulación progresiva de MEC se al-

tera la arquitectura renal con obliteración de los capilares peritubulares y atrofia tubular que conduce a IRC<sup>5</sup>.

#### Factor transformador de crecimiento β: rol en el proceso de fibrosis renal

Si bien más de una docena de factores profibróticos han sido documentados (incluyendo citoquinas, hormonas, factores metabólicos y hemodinámicos) existe amplia evidencia de que el TGF-β es la principal citoquina profibrótica: es responsable del inicio y finalización de la reparación de tejido y su producción excesiva o sostenida es el paso central para el desarrollo de fibrosis<sup>1</sup>. La presencia de regulación positiva de TGF-β es un hallazgo universal en todos los tipos de enfermedad renal crónica, tanto en animales como en humanos<sup>4</sup>.

El TGF-β fue caracterizado por primera vez en el año 1984<sup>9</sup>. Es producido por células del epitelio tubular y por fibroblastos y macrófagos atraídos al intersticio fibrótico<sup>10,11</sup>. Numerosos factores estimulan su síntesis: Ag II, endotelina 1, isquemia, glucosa, insulina, shear stress, IGF-1, péptido natriurético atrial, factor activador de plaquetas, tromboxano y ciclosporina. A su vez, el mismo TGF-β puede inducir su propia expresión<sup>5,12</sup>.

Es sintetizado en forma inactiva como un complejo de alto peso molecular asociado a un péptido de latencia siendo convertido a su forma activa mediante el clivaje del mismo en el aparato de Golgi. Sin embargo el péptido de latencia permanece unido en forma no covalente a la molécula de TGF-β previniendo que se una a sus receptores<sup>1,13</sup>. Luego de ser secretado, se almacena en la MEC y el complejo TGF-β-péptido de latencia es activado por distintos factores entre los que se destaca la plasmina<sup>12,13</sup>. Se reconocen tres isoformas de TGF-β: 1, 2 y 3. In vitro sus propiedades biológicas son prácticamente idénticas pero in vivo la isoforma 1 (TGF-β1) es la mayormente implicada en el proceso de fibrosis<sup>2,9</sup>.

Una vez transformado a su forma activa se une a receptores de membrana. Se reconocen tres tipos de receptores. El receptor tipo I media en la síntesis y depósito de MEC, en tanto el tipo II lo hace en el crecimiento y proliferación celular<sup>1,14</sup>. El TGF-β se une primero al receptor tipo III, el cual presenta al TGF-β al receptor tipo II o se une directamente a dicho receptor. Posteriormente el receptor tipo I se une a los receptores II y III formando un complejo que se fosforila y la fosforilación del receptor tipo I activa a una familia de proteínas llamada Smad que traducen la señal inducida por el TGF-β<sup>13</sup>. Luego de la activación, los mediadores Smad 2 y 3 se unen a un mensajero común denominado Smad 4 que se transloca al interior del núcleo donde estimula la transcrip-

ción de genes<sup>4</sup>. Alternativamente pueden unirse tres co-represores de la señal Smad (SnoN, Ski y TG-IF) formando complejos inactivos que limitan la acción del TGF- $\beta$ 1. Por lo tanto los niveles de co-represores determinan la respuesta final de TGF- $\beta$ 1<sup>14,15</sup>.

Después de la injuria el pico de TGF- $\beta$ 1 ocurre a los 7 días y luego cae paulatinamente hasta niveles normales en 4 semanas<sup>3,16</sup>. El TGF- $\beta$ 1 se une a proteoglicanos en la matriz o próximo a la superficie celular, y dicha unión actúa como señal para finalizar la producción de tejido luego de completada la reparación tisular<sup>1</sup>. Con la caída de los niveles de TGF- $\beta$ 1 disminuye la síntesis de MEC, la actividad de plasmina retorna a lo normal y el número de receptores de integrina en los glomérulos disminuye. Con estos eventos el glomérulo vuelve a tomar su apariencia normal<sup>3</sup>.

Una pregunta central ante la injuria renal es saber que causa la diferencia entre el desarrollo de un proceso de reparación normal o el de una respuesta fibrótica. Una causa es la duración de la injuria, si la misma es transitoria se desencadena la misma respuesta que en las enfermedades renales crónicas pero el daño es reparado vía regeneración tubular y remodelamiento de matriz.

En caso de injuria repetida o sostenida se produce un defecto en la regulación o una continua autoinducción del TGF- $\beta$ 1 que origina un círculo vicioso de sobreproducción de TGF- $\beta$  y fibrosis<sup>1</sup>. Yamamoto y colaboradores testearon esta hipótesis comparando un modelo experimental de glomerulonefritis inducida por una inyección única de anticuerpo anti-células mesangiales versus un modelo de dos inyecciones secuenciales. En el modelo de inyección única la expresión de TGF- $\beta$ 1 y el aumento de matriz glomerular, alcanzó un pico a las 2 semanas retornando a niveles basales al mes. En paralelo al descenso de TGF- $\beta$ 1 el glomérulo retornó a su histología normal. En cambio, en el modelo secuencial observaron expresión sostenida de TGF- $\beta$ 1 con desarrollo de fibrosis renal a las 18 semanas. Este hallazgo apoya la idea de que la injuria repetida resulta en una permanente sobreproducción de TGF- $\beta$ 1, mientras que con una dosis, la respuesta de TGF- $\beta$ 1 termina cuando la reparación de tejido es completada<sup>17</sup>.

Una explicación por la que un mismo tejido interpreta de manera distinta una injuria aguda de una crónica podría ser porque en esta última la señal fibrogénica es continuamente amplificadas debido a la pérdida progresiva de los antagonistas Smad<sup>14</sup>.

En el riñón normal, hay abundante cantidad de antagonistas Smad (denominados SnoN y Ski) presentes en el núcleo de las células renales, lo cual resguarda y previene de la respuesta no deseada de TGF- $\beta$ 1. Por otro lado en el riñón fibrótico

hay hiperactividad del sistema TGF- $\beta$ /Smad: la expresión del TGF- $\beta$ 1 está inducida, hay aumento de activación postranscripcional, activación de complejos latentes e inducción de sus receptores<sup>4</sup>. Al mismo tiempo los correpresores SnoN y Ski están marcadamente reducidos lo que sensibiliza el epitelio renal al estímulo del TGF- $\beta$ 1 sugiriendo que la pérdida de inhibidores es un mecanismo que amplifica la señal de TGF- $\beta$ 1<sup>4,14</sup>.

Otros factores antifibróticos endógenos que limitan la acción del TGF- $\beta$ 1 son el HGF y la proteína-7 ósea morfogenética (BMP-7). HGF inhibe la activación de miofibroblastos, bloquea la transición de células tubulares a mesenquimáticas mediada por TGF- $\beta$ 1, bloquea la translocación nuclear de Smad 2/3, estimula al correpresor de Smad TGIF e induce expresión de SnoN en las células del epitelio tubular. BMP-7 antagoniza al TGF- $\beta$ 1 y también bloquea la transición de células tubulares a mesenquimáticas mediada por TGF- $\beta$ 1<sup>14,18</sup>.

Las acciones del TGF- $\beta$ 1 en el proceso fibrótico pueden agruparse en aumento de la síntesis y disminución de la degradación de la MEC (Figura 2). Se detallan a continuación:

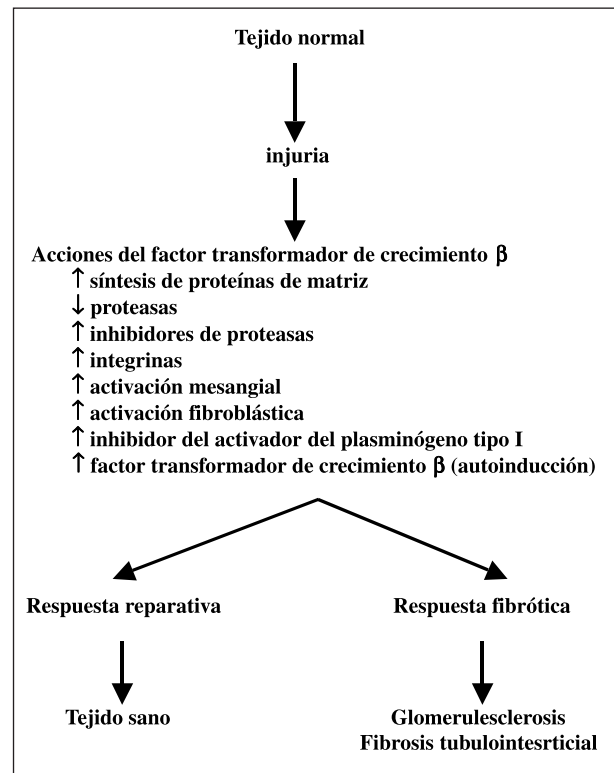


Figura 2: Respuestas posibles ante la injuria renal y rol del factor transformador de crecimiento  $\beta$ .

- Estimula a las células mesangiales y fibroblastos intersticiales a la síntesis de proteínas de MEC como colágenos, fibronectina y proteoglicanos<sup>4</sup>.

- Estimula la transición de células del epitelio tubular a células mesenquimáticas que inducen el depósito de MEC<sup>4</sup>.
- Transforma fibroblastos quiescentes en miofibroblastos activados que son las principales células productoras de MEC<sup>10</sup>. En el riñón normal no hay miofibroblastos pero el proceso de fibrogénesis requiere de los mismos. La proliferación de fibroblastos está regulada por el TGF- $\beta$ 1 y el PDGF<sup>18</sup>.
- Aumenta la síntesis y expresión de receptores de integrinas expresados en la superficie glomerular que se unen a sus respectivos ligandos de matriz facilitando el ensamble de la misma con acumulación y expansión de la matriz glomerular<sup>3</sup>.
- Estimula la liberación del factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) a partir de las células del túbulo proximal, esta citoquina estimula la mitosis de células mesangiales y de las células epiteliales del túbulo proximal; también estimula a las células mesangiales a la producción de MEC<sup>19</sup>.
- Induce proliferación de fibroblastos renales por medio del estímulo del bFGF<sup>20</sup>.
- Es un potente quimiotáctico para neutrófilos, células T, monocitos y fibroblastos. Asimismo activa los monocitos y modula la citotoxicidad de macrófagos suprimiendo la producción de superóxido y de óxido nítrico<sup>1</sup>.
- Disminuye la degradación de proteínas de MEC suprimiendo la expresión de proteasas y aumentando la producción de inhibidores de las mismas como el inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) y los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP)<sup>7</sup>. El TGF- $\beta$ 1 al disminuir la secreción de activadores de plasminógeno y aumentar la producción de PAI-1 juega un rol crítico porque bloquea completamente la generación de plasmina impidiendo la degradación de matriz en el glomérulo lesionado. A su vez estimula la producción de TIMPs, las que disminuyen la actividad de las proteasas y bloquean aún más la degradación de MEC<sup>3,5,21</sup>.
- Autoinduce su propia producción, lo que amplifica sus acciones biológicas<sup>22</sup>.

### Interrelación entre el TGF- $\beta$ y la Ag II en el proceso de fibrosis renal

Si bien la Ag II clásicamente ha sido considerada en términos de homeostasis de sal, agua y vasoconstricción, el efecto renoprotector superior de los inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) respecto de otros agentes antihipertensivos ha sugerido que tiene efectos no hemodinámicos en el deterioro renal progresivo<sup>23</sup>. En concordancia con esto, distintos estudios han de-

mostrado que el uso de IECAs o de bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRAs) en modelos experimentales de enfermedad renal reducen la producción de TGF- $\beta$ 1 atenuando la fibrosis intersticial renal. Aún más, ratones genéticamente deficientes de Ag II desarrollan menos fibrosis renal secundaria a obstrucción unilateral ureteral<sup>5</sup>. Está comprobado que los fármacos que interactúan con el sistema renina angiotensina, son capaces de modificar la evolución de la enfermedad renal progresiva<sup>24</sup>.

Las acciones de la Ag II en el proceso de fibrosis son múltiples:

- Induce la liberación de TGF- $\beta$ <sup>23,24</sup>.
- Promueve la conversión del TGF- $\beta$  a su forma activa<sup>25</sup>.
- Induce la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos<sup>24</sup>.
- Induce la síntesis de PAI-1, molécula de acción profibrótica<sup>6,23</sup>.
- Induce crecimiento celular y acumulación de matriz vía receptor AT1<sup>25</sup>.
- Induce PDGF, citoquina profibrótica cuyo efecto principal es estimular la proliferación celular<sup>25</sup>.
- Induce la activación e infiltración macrofágica<sup>6</sup>.
- Estimula la producción adrenal de aldosterona, hormona que contribuye a la lesión renal. La aldosterona amplifica algunos efectos de la Ag II y contribuye a la disfunción endotelial<sup>6</sup>.

El efecto de la Ag II en el proceso de fibrosis renal tiene relevancia clínica debido a la posibilidad de inhibirla con drogas orales<sup>24</sup>. En humanos con nefropatía diabética o rechazo crónico del trasplante, el bloqueo farmacológico de la Ag II disminuye los niveles plasmáticos de TGF- $\beta$ , efecto que se correlaciona con preservación de la función renal<sup>5</sup>.

### TGF- $\beta$ como blanco terapéutico en el tratamiento de la fibrosis renal

Entretener o detener la enfermedad renal progresiva es el mayor desafío al que se enfrenta la nefrología actual para minimizar el impacto clínico, social y económico de la IRC.

El conocimiento y la identificación de las vías moleculares que conducen al depósito de MEC, nos permite considerar a las mismas como opciones de futuros tratamientos. Entendiendo que el TGF- $\beta$  es el factor clave en el proceso de fibrogénesis se convierte en un blanco para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

Se observó que en enfermedades glomerulares progresivas hay aumento de TGF- $\beta$  así como una correlación positiva entre la cantidad de dicha citoquina presente en la biopsia renal y el grado de fibrosis. Por otro lado, la expresión de TGF- $\beta$  no se relaciona con el tipo de enfermedad glo-

merular, sino con el grado de fibrosis intersticial y el deterioro de la función renal<sup>3,10</sup>.

En el trasplante renal se observó aumento de TGF- $\beta$  tanto en el rechazo agudo como crónico pero mayor en el crónico. A su vez se encontró un aumento de la expresión de TGF- $\beta$  y PAI-1 en riñones de animales tratados con ciclosporina. Esto sugiere que la producción de TGF- $\beta$ , inducida por ciclosporina, juega un rol en la nefrotoxicidad de esta droga<sup>3</sup>.

Finalmente, los niveles urinarios de TGF- $\beta$  se correlacionan significativamente con el grado de fibrosis intersticial y su grado de reducción es un útil marcador de la terapia antifibrótica, lo que lo convierte en un parámetro no invasivo para monitorear la respuesta al tratamiento<sup>10,26-28</sup>.

Existen múltiples opciones terapéuticas para inhibir la síntesis de TGF- $\beta$ , entre las que se destaca el uso de IECAs y BRAs por su fácil disponibilidad y la mayor experiencia clínica en el uso de estas drogas. Las mismas se consideran a continuación:

### **Dieta**

Una ingesta baja en proteínas disminuye la expresión de TGF- $\beta$  en ratas con glomerulonefritis aguda, este hallazgo ayuda a comprender el efecto beneficioso de la dieta baja en proteínas en varias enfermedades renales<sup>1</sup>. Se ha demostrado que la L-arginina media en el proceso de fibrosis renal debido a que es precursor de óxido nítrico, de poliaminas y de prolina. La reducción de la ingesta de L-arginina disminuye la proteinuria, la expresión de mRNA TGF- $\beta$ 1 y el depósito de MEC, sugiriendo que la restricción de L-arginina es el componente principal del beneficio inducido por la dieta baja en proteínas<sup>29,30</sup>.

### **IECAs y BRAs**

Está demostrado que los IECAs y BRAs disminuyen la proteinuria, reducen la hipertensión arterial sistémica y glomerular y previenen el desarrollo de fibrosis renal.

Si bien la hipertensión arterial glomerular y sistémica es un factor importante en la injuria renal, hay evidencia que sugiere que el efecto terapéutico del bloqueo de la Ag II es parcialmente independiente de sus efectos hemodinámicos. Esto lo demuestra el hecho de que los IECAs enlentecen la progresión de la falla renal aún en ausencia de hipertensión arterial<sup>28</sup>.

Diversos estudios mostraron que el bloqueo de la Ag II disminuye la expresión del TGF- $\beta$  y la acumulación de MEC, sugiriendo que el efecto antifibrótico es mediado a través de la reducción de dicha citoquina fibrogénica<sup>28</sup>.

Estudios tanto en modelos animales como en humanos avalan esta teoría. Zoja y colaboradores

demonstraron en ratas con glomerulonefritis experimental que los IECAs y BRAs produjeron reducción de la atracción de monocitos estimulados por TGF- $\beta$  así como su mRNA en el riñón con normalización del exceso de TGF- $\beta$  urinario<sup>31</sup>. De manera similar, Khalil y colaboradores demostraron que el losartan reduce la expresión de TGF- $\beta$  en riñones de ratones con pielonefritis inducida en tanto que Monterio de Freitas observó en ratas con ablación renal subtotal que el enalapril reduce la producción renal de TGF- $\beta$  y su tasa de excreción urinaria<sup>27,32</sup>.

Sharma y colaboradores demostraron en pacientes con nefropatía diabética que la administración de captopril durante 6 meses produjo una disminución significativa de TGF- $\beta$  en suero así como una fuerte correlación inversa entre dicho descenso y los cambios en el filtrado glomerular a los 2 años de seguimiento<sup>33</sup>. Por su parte, Campistol observó una reducción de los niveles plasmáticos de TGF- $\beta$  luego de la administración de IECAs o BRAs<sup>34</sup>. Hallazgos similares fueron reportados por Agarwal y col quienes agregaron BRAs a la terapia máxima con IECA con reducción de los niveles urinarios de TGF- $\beta$  en pacientes con glomerulopatías crónicas y por Wasilewska en pacientes con síndrome nefrótico<sup>35,36</sup>.

Finalmente se observó que los IECAs no son igualmente efectivos en todos los estadios de fibrosis, se produjo deterioro progresivo en los glomerulos con fibrosis más avanzada mientras que la progresión fue inhibida en los glomerulos con estadios más tempranos con menor fibrosis, esto demuestra diferentes potenciales de respuesta al tratamiento y remodelado<sup>23</sup>.

Más alentador aún es que con la inhibición de la expresión de TGF- $\beta$  y la disminución de la cantidad de PAI-1, la plasmina proteasa puede recuperar su función normal y degradar la matriz<sup>37</sup>. Sin embargo las dosis de IECAs y BRAs son usadas en función de los cambios en la tensión arterial y el filtrado glomerular en vez de en base a sus efectos antifibróticos, situación que deberá reconsiderarse a la luz de una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad renal progresiva<sup>9</sup>.

### **Estatinas**

Hay evidencia muy limitada en modelos experimentales de que la simvastatina reduce la activación del factor de crecimiento de tejido conectivo inducido por TGF- $\beta$ . Si esto se confirma, las estatinas tendrían otra indicación en las enfermedades renales<sup>18</sup>.

### **Calcitriol**

Se reportó que el calcitriol induce la expresión del gen de HGF en células mesangiales y fibroblastos intersticiales. De esta manera la inducción de



la expresión del antifibrótico HGF tiene efecto renoprotector. De esta forma el calcitriol podría tener efectos renoprotectores<sup>4</sup>.

### **Anticuerpos anti-TGF- $\beta$**

Inhiben el proceso fibrótico mediante reducción de la expresión del mRNA del TGF- $\beta$ , del infiltrado por macrófagos y de PAI-1, así como por aumento de la actividad de MMP-9<sup>11</sup>.

En modelos animales la inyección de anticuerpo anti-TGF- $\beta$  durante 6 días permitió observar que el riñón tenía un 80% menos de proteínas de matriz en comparación con glomérulos normales. A su vez fue demostrado que el bloqueo de TGF- $\beta$  no altera el proceso de reparación normal pero previene la producción celular exuberante y el depósito excesivo de MEC<sup>1,3</sup>.

### **Decorina recombinante humana**

Decorina es un proteoglicano rico en leucina que se encuentra normalmente en la matriz intersticial, se une al TGF- $\beta$  y bloquea sus acciones biológicas.

El TGF- $\beta$  induce la síntesis y el depósito de colágeno tipo 1 en la matriz, el glomérulo normal no contiene colágeno tipo 1: la decorina forma un complejo con el colágeno tipo 1 y el TGF- $\beta$  que, por mecanismo desconocido, detienen la expresión de TGF- $\beta$ .

Se demostró que en el día 7 postinjuría, cuando se produce el pico de TGF- $\beta$ , la decorina es prácticamente indetectable en el glomérulo. A su vez cuando caen los niveles de TGF- $\beta$  la decorina es nuevamente detectable en la matriz glomerular. Por lo tanto en el pico de la acción fibrogénica de TGF- $\beta$  hay una deficiencia de decorina en los tejidos. La administración de decorina exógena suprime la expresión de TGF- $\beta$  y el depósito de matriz en el glomérulo lesionado. Experimentos en ratas demostraron que la administración de decorina recombinante humana por más de dos días disminuyó las manifestaciones de la enfermedad y los glomérulos adquirieron aspecto normal sin efectos adversos<sup>3</sup>.

### **Terapia génica con decorina**

Se realizó transferencia del gen de decorina en células musculares de ratas con glomerulonefritis inducida en forma experimental. Se produjo aumento de decorina con atenuación marcada de las manifestaciones de la enfermedad. A los 14 días de la transferencia los glomérulos de las ratas tratadas con decorina no tenían diferencias significativas en relación a los controles normales<sup>3</sup>.

### **Administración de BMP7 recombinante humano**

BMP7 ha emergido recientemente como un

factor antifibrótico. Hallazgos recientes demostraron que disminuye las acciones fibróticas de TGF- $\beta$  inhibiendo la translocación al núcleo del Smad 2/3 fosforilado. También bloquea la transformación celular de epitelio a mesénquima y reduce el aumento de expresión de proteínas de MEC, ambas situaciones inducidas por TGF- $\beta$ . Finalmente reduce la infiltración macrófagica. La administración exógena de BMP7 recombinante reduce la fibrosis intersticial renal en nefropatía obstructiva y diabética experimental<sup>4,18</sup>. Aún no hay experiencia en humanos con este tipo de tratamiento<sup>4</sup>.

### **Administración de HGF**

HGF es un potente agente antifibrótico, sus efectos son opuestos al TGF- $\beta$ . In vitro inhibe la activación miofibroblástica a partir de células mesangiales glomerulares y de fibroblastos intersticiales y bloquea la transición de células del epitelio tubular a células mesenquimáticas mediadas por el TGF- $\beta$ . Bloquea la translocación nuclear de Smad 2/3 en fibroblastos intersticiales, estimula la transcripción del TGIF (co-represor de TGF- $\beta$ ) e induce la expresión en células tubulares epiteliales de SnoN. O sea que todos sus efectos convergen en una vía final común que es inhibir la señal Smad.

La administración de HGF o de su gen disminuye la fibrosis renal y preserva la función renal en distintos modelos animales de enfermedades renales crónicas<sup>4,18</sup>. Pese al remarcable efecto terapéutico de HGF en modelos animales, el traslado de estos prometedores resultados a humanos debe esperar<sup>4</sup>.

### **CONCLUSION**

Enlentecer o detener la enfermedad renal progresiva es el mayor desafío al que se enfrenta la nefrología actual, especialmente en el campo de la pediatría.

El proceso de fibrosis renal es la vía final común independientemente de la lesión inicial y conduce a destrucción completa del parénquima que desemboca en IRC con la necesidad de diálisis o trasplante.

El TGF- $\beta$  es la principal citoquina profibrótica y su producción sostenida es el paso central para el desarrollo de fibrosis. La inhibición de dicha citoquina provee una valiosa opción terapéutica para el tratamiento de las enfermedades renales con glomerulosclerosis y fibrosis.

Más alentador aún es que con la inhibición de la expresión de TGF- $\beta$  no sólo puede detenerse la progresión de la fibrosis sino también retrogradar, de esta forma se logrará un cambio radical en el pronóstico de las nefropatías crónicas.

## REFERENCIAS

1. Border W, Noble N. Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis. *NEJM* 1994; 10: 1286-1292.
2. Border W, Noble N. Fibrosis linked to TGF- $\beta$  in yet another disease. *J Clin Invest* 1995; 96:655-656.
3. Border W, Noble N. TGF- $\beta$  in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 1997; 51:1388-1396.
4. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69:213-217.
5. Eddy A. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:290-301.
6. Remuzzi G, Perico N, Macia M et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 99:S57-65.
7. Rerolle J, Hertig A, Nguyen G et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 2000; 58:1841-1850.
8. Oda T, Jung Y, Kim H et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 30:587-596.
9. Noble N, Border W. Angiotensin II in renal fibrosis: should TGF- $\beta$  rather than blood pressure be the therapeutic target? *Seminars in Nephrology* 1997; 17 (5): 455-466.
10. Goumenos D, Tsamandas A, Oldroyd S et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 and myofibroblasts: a potential pathway towards renal scarring in human glomerular disease. *Nephron* 2001; 87:240-248.
11. Ma L, Jha S, Ling H, Pozzi A et al. Divergent effects of low versus high dose anti-TGF- $\beta$  antibody in puromycin aminonucleoside nephropathy in rats *Kidney Int* 2004; 65:106-115.
12. Border W, Noble N. Evidence that TGF- $\beta$  should be a therapeutic target in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54:1390-1391.
13. Huang Y, Border W, Noble N. Perspectives on blockade of TGF- $\beta$  overexpression. *Kidney Int* 2006; 69:1713-1714.
14. Yang J, Zhang X, Li Y et al. Downregulation of Smad transcriptional corepressors SnoN and Ski in the fibrotic kidney: an amplification mechanism for TGF- $\beta$ 1 signaling. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3167-3177.
15. Fukasawa H, Yamamoto T, Togawa A et al. Ubiquitin-dependent degradation of SnoN and Ski is increased in renal fibrosis induced by obstructive injury. *Kidney Int* 2006; 69:1733-1740.
16. Okuda S, Languino L, Ruoslahti E et al. Elevated expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and proteoglycan production in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1990; 86:453-462.
17. Yamamoto T, Noble N, Miller D et al. Sustained expression of TGF- $\beta$ 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. *Kidney Int* 1994; 45:916-927.
18. Hirschberg R. Wound healing in the kidney: complex interactions in renal interstitial fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:9-11.
19. Jones S, Morrissy K, Williams J et al. TGF- $\beta$ 1 stimulates the release of pre-formed bFGF from renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 1999; 56: 83-91.
20. Strutz F, Zeisberg M, Renzelhausen A et al. TGF- $\beta$ 1 induces proliferation in human renal fibroblasts via induction of basic fibroblast growth factor (FGF-2). *Kidney Int* 2001; 59:579-592.
21. Krag S, Danielsen C, Carmeliet P et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene deficiency attenuates TGF- $\beta$ 1-induced kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:2651-2666.
22. Obberghen-Schilling E, Roche N, Flanders K et al. Transforming growth factor TGF  $\beta$  1 positively regulates its own expression in normal and transformed cells. *J Biol Chem* 1988; 263:7741-7746.
23. Fogo A. The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *AJKD* 2000; 35 (2):179-188.
24. Tobilli J. Sistema renina angiotensina y daño túbulointerstial. *Nefrología Argentina* 2005; 2 (III): 47-52.
25. Ma L, Fogo A. Role of angiotensin II in glomerular injury. *Seminars in Nephrology* 2001; 21 (6): 544-553.
26. Murakami K, Takemura T, Hino S et al. Urinary transforming growth factor- $\beta$  in patients with glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:334-336.
27. Monteiro de Freitas A, Coimbra T, Costa R, et al. Urinary transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) excretion and renal production of TGF- $\beta$  in rats with subtotal renal ablation: effect of enalapril and nifedipine. *Nephron* 1998; 78:302-309.
28. Peters H, Border W, Noble N. Targeting overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 1998; 54:1570-1580.
29. Narita I, Border W, Ketteler M et al. L-Arginine may mediate the therapeutic effects of low protein diets. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:4552-4556.
30. Peters H, Border W, Noble N. Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57:1493-1501.
31. Zoja C, Abbate M, Corna D et al. Pharmacologic control of angiotensin II ameliorates renal disease while reducing renal TGF- $\beta$  in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *AJKD* 1998; 31 (3): 453-463.
32. Khalil A, Tullus K, Bakhiet M et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist (Losartan) down-regulates transforming growth factor- $\beta$  in experimental acute pyelonephritis. *J Urol* 2000; 164: 186-191.
33. Sharma K, Eltayeb B, McGowan T et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor- $\beta$ 1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *AJKD* 1999; 34 (5): 818-823.
34. Campistol J, Inigo P, Jimenez W et al. Losartan decreases plasma levels of TGF- $\beta$ 1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:714-719.
35. Agarwal R, Siva S, Dunn S et al. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor- $\beta$  levels. *AJKD* 2002; 39 (3):486-492.
36. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W. Transforming growth factor- $\beta$ 1 in nephrotic syndrome treated with cyclosporine and ACE inhibitors. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1349-1353.
37. Ma L, Nakamura S, Whitsitt J et al. Regression of esclerosis in aging by an angiotensin inhibition-induced decrease in PAI-1. *Kidney Int* 2000; 58:2425-2436.

## Glosario

<b>MEC:</b>	matriz extracelular.	<b>PAI-1:</b>	inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1.
<b>IRC:</b>	insuficiencia renal crónica.	<b>SnoN:</b>	ski-related novel gene, non Alu-containing.
<b>TGF-<math>\beta</math>:</b>	factor de transformador de crecimiento $\beta$ .	<b>Ski:</b>	Sloan-Kettering Institute proto-oncogene.
<b>Ag II:</b>	angiotensina II.	<b>TG-IF:</b>	TG interacting factor.
<b>PDGF:</b>	factor de crecimiento derivado de plaquetas.	<b>BMP-7:</b>	proteína-7 ósea morfogenética.
<b>HGF:</b>	factor de crecimiento derivado de hepatocito.	<b>bFGF:</b>	factor básico de crecimiento fibroblástico.
<b>IGF-1:</b>	factor de crecimiento símil insulina tipo 1.	<b>TIMP:</b>	inhibidores tisulares de metaloproteinas.
<b>MMPs:</b>	metaloproteinasas de matriz.	<b>IECA:</b>	inhibidor de la enzima de conversión.
<b>uPA:</b>	activador del plasminógeno tipo urokinasa.	<b>BRA:</b>	bloqueante del receptor de Angiotensina AT 1.
<b>tPA:</b>	activador del plasminógeno tipo tisular.		