

REVISIÓN

Mecanismos inflamatorios y fibróticos en la enfermedad renal. Protagonistas y terapéutica



Laura Salanova Villanueva*, Begoña Santos Sánchez-Rey y Marta Sanz Sainz

Servicio de Nefrología, Hospital La Princesa, Madrid, España

Recibido el 28 de junio de 2017; aceptado el 13 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 9 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Fibrosis;
Inflamación;
Daño renal

Resumen La enfermedad renal es un problema de salud pública por su incidencia, prevalencia y morbilidad. La inflamación y fibrosis son el motor de toda alteración del daño renal, independientemente de su origen. El proceso inflamatorio y fibrótico se caracteriza por infiltración de células inflamatorias, liberación de citoquinas, activación de fibroblastos, de señales químicas y vías de señalización. Este proceso conlleva la generación de células efectoras productoras de matriz extracelular o de complejos de ataque que desemboca en el daño orgánico. Ninguna terapia ha demostrado eficacia total frente al daño inflamatorio o fibrótico. Muchos fármacos, en desarrollo experimental, ejercen su inmunomodulación a través de la regulación de la actividad de muchos tipos de células inmunes y presentan un perfil antiinflamatorio y fibrótico. El objetivo es ser conocedores de la importancia de los procesos que son capaces de provocar el proceso inflamatorio y fibrótico dado que podría tratarse de marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fibrosis;
inflammation;
Kidney damage

Inflammatory and fibrotic process in kidney disease. Protagonists and therapy

Abstract Chronic kidney disease is a serious public health problem, due to its high incidence and prevalence, as well as its significant morbidity and mortality. Inflammation and fibrosis are the final step in renal failure. The inflammatory and fibrotic process is highlighted by infiltration by inflammatory cells, cytokine release, fibroblast accumulation, and activation of numerous chemical signals. Those processes involve the generating of immunomodulatory cells that produce an extracellular matrix and attack complex, leading to organ damage. There is no an effective therapy against fibrotic and inflammatory damage. There are different drugs that

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aelita.sv@gmail.com (L. Salanova Villanueva).

have shown to be beneficial over inflammation and fibrosis in experimental and *in vitro* studies. The aim is to be aware of the processes that are able to trigger fibrosis and inflammation, given that they could be used as diagnostic markers and therapeutic targets.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La nefrona es la unidad funcional del riñón; se compone del corpúsculo renal (glomérulo y cápsula de Bowman), la red tubular, el intersticio, aparato yuxtaglomerular y un entretejido vascular. El glomérulo se encarga de la formación de un ultrafiltrado a partir del plasma que pasa por los capilares glomerulares, la membrana basal y los podocitos con su hendidura de filtración compuesta por un complejo de diversas proteínas altamente especializadas, como la nefrina, esenciales en la permeabilidad glomerular¹. El entramado túbulo-intersticial representa el 80% del volumen renal y se compone de¹:

- Células intersticiales tipo I: fibroblastos like encargadas de la síntesis y degradación de matriz extracelular (MEC).
- Células intersticiales tipo II: monocitos derivados de macrófagos y células dendríticas presentadoras de antígenos.
- MEC: colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas, fluido intersticial.
- Células tubulares: encargadas del transporte de sustancias.
- Células especializadas: productoras de renina, vitamina D activa, eritropoyetina, Klotho.

Ante una agresión se produce una respuesta reparadora inflamatoria que, si se perpetúa en el tiempo, deriva en una respuesta fibrótica conllevando el daño y el fallo orgánico. El tejido renal sufrirá una serie de eventos: activación de células residentes con capacidad de secreción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, aumento de la permeabilidad vascular, rarefacción vascular, generación de MEC y el proceso de transición epitelio mesenquimal (TEM)²⁻⁶.

El riñón lesionado es incapaz de depurar estas sustancias proinflamatorias perpetuándose el daño; a eso hemos de añadir las comorbilidades del paciente con enfermedad renal crónica (ERC) o aguda y las de las técnicas de sustitución renal (tabla 1) generándose una alteración estructural y funcional permanente. Convendría conocer los pasos del daño tisular para así obtener métodos diagnósticos precoces y dianas terapéuticas que reviertan el proceso.

Mecanismos de lesión en el fallo renal

La agresión renal, independientemente de su etiología o que sea aguda o crónica, tienen nexos en común derivados de su fisiopatología. Este vínculo es el proceso inflamatorio y fibrótico, ambos relacionados con la mortalidad en el fallo renal. La inflamación es un proceso tisular constituido por fenómenos moleculares, celulares y vasculares con

finalidad defensiva frente a agresiones; conlleva la liberación de mediadores bioquímicos con diversas funciones y finalmente la reparación^{3,4}. Si esta respuesta inflamatoria se mantiene conlleva la respuesta fibrótica consistente en la formación excesiva de tejido conectivo como consecuencia de un proceso reparativo, reactivo o inflamatorio crónico^{3,4}. Los hallazgos anatomopatológicos de la fibrosis renal se caracterizan por glomeruloesclerosis, fibrosis tubulointersticial, infiltración inflamatoria, y la pérdida de parénquima renal caracterizado por atrofia tubular, pérdida capilar y agotamiento podocitario.

Las células con mayor relevancia en el proceso de fibrosis son el fibroblasto y el miofibroblasto. Ambas proceden del tejido conectivo; el miofibroblasto ha desarrollado algunas características de las células musculares lisas que pueden adaptar marcadores de otras células mesenquimales^{3,7}. Secretan proteínas, colágeno, procolágeno, tropoelastina y proteoglicanos para formar parte de la MEC⁷ y presentan receptores para estrógenos, esteroides, hormona tiroidea, vitamina D, factores del crecimiento, y a nivel renal, podrían expresar eritropoyetina⁷. Su origen, en el proceso fibrótico, es diverso y ha sido objeto de debate en la literatura científica; así LeBleu et al.⁸, en un modelo de fibrosis renal en ratones manipulados genéticamente, demostraron las diversas fuentes de los miofibroblastos: el 50% provenían de fibroblastos residentes, un 35% de células madre mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea y tan solo un 15% del proceso de TEM o de la transdiferenciación endotelio-mesenquimal. Estudios como el de Zeisberg et al.⁹ o Inoue et al.¹⁰ dan más relevancia al origen del fibroblastos y miofibroblastos a la TEM; este proceso consiste en que células epiteliales sufren, bajo circunstancias proinflamatorias, una transformación a células mesenquimales (ej. fibroblastos) adquiriendo sus marcadores bioquímicos^{9,10} (α -SMA [actina del músculo liso], vimentina, CD31, colágeno I, fibronectina), sus funciones y aumentan la producción de MEC; también pierden sus marcadores epiteliales^{9,10} (E-Cadherina, Zonula ocludens-1). Otras posibles fuentes de miofibroblastos son los pericitos vasculares^{11,12} y, como ya hemos mencionado, la médula ósea^{13,14}.

Otro evento destacable en el daño renal es la pérdida de microvasculatura renal y su densidad que se correlaciona con la severidad de fibrosis en los pacientes con ERC y fallo renal agudo⁶ (FRA). Esta alteración conlleva hipoxia tisular que desencadena una respuesta inflamatoria y fibrótica¹⁵⁻¹⁷. La hipoxia estimularía la producción de factores proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular¹⁸ (VEGF), o el factor inducido por hipoxia el cual en situaciones de hipoxemia evita su prolifil hidroxilación y promovería la angiogénesis pero también es conocido que vía factor de crecimiento transformante β (TGF- β) promueve la expansión de la MEC en el intersticio y la degeneración vascular^{19,20}.

Tabla 1 Causas y mantenimiento de la inflamación en la enfermedad renal

Enfermedad renal	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Disminución del aclaramiento de citoquinas	Infección del acceso vascular	Peritonitis
Acumulación de PGA, citoquinas etc.	Bioincompatibilidad diálisis	Bioincompatibilidad diálisis
Comorbilidades	Exposición a endotoxinas del dializado	Exposición a endotoxinas del dializado
	Comorbilidades	Comorbilidades

PGA: productos de glicación avanzada.

Presumiblemente el daño capilar comienza con una alteración de la mitocondria endotelial con imposibilidad de generar ATP¹⁵ lo que conlleva la pérdida de uniones entre las células endoteliales y finalmente su apoptosis²¹ y necrosis; también la pérdida de sirtuina podría influir al dificultarse la angiogénesis²², y de factores de supervivencia endotelial como VEGF. Como consecuencia se aumenta la permeabilidad capilar y el edema intersticial. Todo ello conllevaría isquemia tisular que agrava más la degeneración endotelial, el daño microvascular^{6,15} y la respuesta inflamatoria y fibrótica^{6,15,17,18}.

No hemos de olvidar mencionar el proceso de apoptosis celular y su papel en el daño renal. La apoptosis promueve la pérdida celular tanto en el FRA como en la ERC, pero también presenta un efecto beneficioso dado que evita las respuestas proliferativas celulares exacerbadas²³. En las zonas de lesión compiten factores de supervivencia celular (factor de crecimiento hepático, ciclina, nefrina) con factores letales (Bad, Bax) expresados por las propias células residentes u otro tipo de células que son atraídas ante la lesión^{21,23}. Pero el proceso apoptótico se podría perpetuar al promoverse las señales proapoptóticas e inflamatorias con una exacerbación del daño tisular. Señalar que la apoptosis puede generar necrosis si las células apoptóticas no son eliminadas o bien ante la ausencia de generar energía²¹.

Lo que diferencia un proceso reparativo «sano» y el proceso inflamatorio-fibrótico sigue estando a debate en la comunidad científica. Una diferencia importante es la duración del daño: una lesión aguda provoca una reacción inflamatoria y activación de fibroblastos similar a la hallada en la ERC. Pero, a diferencia del fallo crónico, en el fallo agudo se produce una reparación debida a la regeneración tubular y el remodelado de la matriz. Si el daño se prolonga el tejido reacciona de una manera anómala con la sobreproducción de MEC. Una posible explicación podría ser que en el daño crónico la cascada de eventos mencionados se ve amplificada. Las consecuencias clínicas del proceso de inflamación y fibrosis son: a nivel glomerular el paso de proteínas a la red tubular (proteinuria) generando toxicidad celular^{3,10}; a nivel tubulointersticial puede provocar alteraciones del manejo hidroelectrolítico y de determinados solutos (fig. 1).

Factores relevantes en la inflamación y la fibrosis

Distintas citoquinas, factores de crecimiento, y partículas con efecto inflamatorio y fibrótico se han visto implicados en el desarrollo de la enfermedad renal. A continuación resumiremos brevemente los más relevantes:

- **Proteasas²⁴**: enzimas secretadas por monocitos y macrófagos. Digieren componentes de la membrana basal glomerular alterando su permeabilidad y provocando hematuria.
- **Sistema del complemento²⁵**: sistema proteico constituido por 26 elementos. Su activación se produce por la vía alterna (por lipopolisacáridos bacterianos), la vía clásica (por complejos inmunes, endotoxinas y ARN de algunos virus) o por la vía de las lectinas. Este sistema participa en la eliminación de complejos inmunes y modulando la respuesta humoral y celular. Algunos de sus fragmentos son mediadores inflamatorios (C3b y C5a); a nivel renal el denominado complejo de ataque de membrana (C5-C9) puede producir lesión lítica cuando la formación de complejos inmunes ocurre sobre la membrana celular; o lesión sublítica donde se producen trastornos en el funcionamiento normal de la célula, que incluyen síntesis de citocinas y mediadores que la célula normalmente no produce. Tiene relevancia en la patogenia de glomerulopatía C3 o en microangiopatía trombótica.
- **Radicales libres de oxígeno²⁶ (ROS)**: moléculas químicamente inestables producidas en pequeñas cantidades por el organismo; son muy reactivas produciendo oxidación celular, alteraciones en el ADN y cambios que aceleran el envejecimiento. Su producción se debe a distintas células infiltrantes: polimorfonucleares y macrófagos. Estimulan el NF-κB (nuclear factor-κBeta) y con ello la cascada inflamatoria con la producción de citocinas y quimiocinas. Alteran la permeabilidad y potencian la degradación de la membrana basal glomerular. A su vez provocan alteraciones en la hemodinámica renal con reducción del filtrado glomerular (FG).
- **Factores de coagulación**: en determinadas entidades de daño renal (microangiopatía trombótica, glomerulopatía rápidamente progresiva, lupus eritematoso sistémico) se ha objetivado un desbalance entre el sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico²⁷; de hecho en biopsias renales se ha comprobado la presencia de fibrina. Al haber disfunción endotelial se activa la cascada de la coagulación: el factor Von Willebrand favorecería la adhesión plaquetaria y la formación de coágulos. Además diferentes estirpes celulares podrían liberar citocinas con efecto procoagulante²⁷. Mención especial merece el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); a nivel renal participa en el reclutamiento y proliferación de células mesenquimales y podría tratarse de un biomarcador de determinadas patologías renales como la nefropatía IgA²⁸.
- **Eicosanoides²⁹**: compuestos derivados de ácidos grasos que actúan como mediadores locales. Son sintetizados por diferentes estirpes celulares (macrófagos, plaquetas, células residentes activadas). Engloban prostaglandinas,

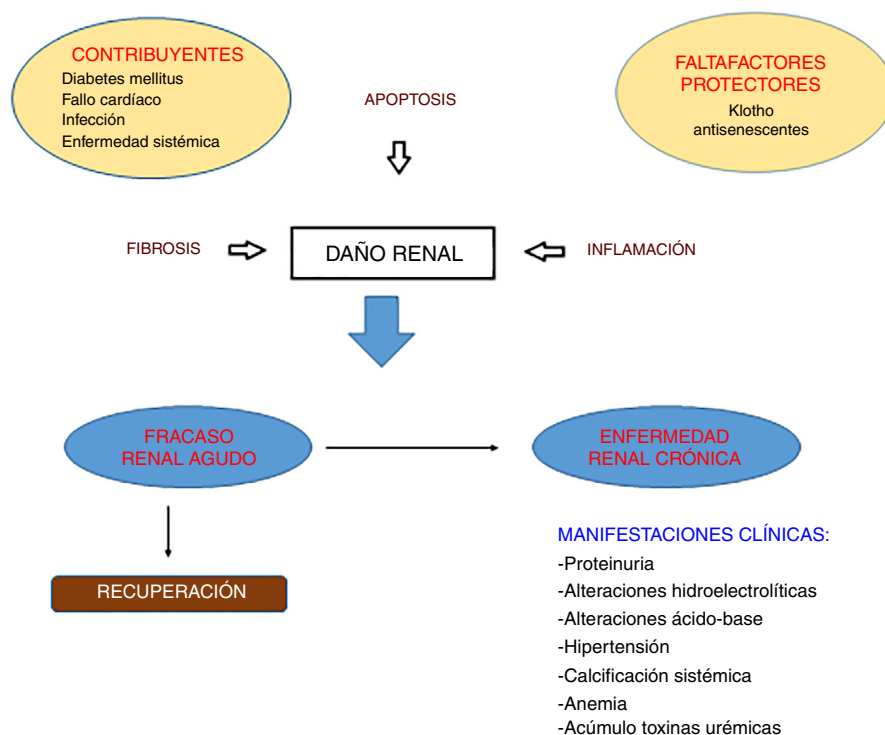


Figura 1 Esquema del desarrollo del fallo renal debido al proceso inflamatorio y fibrótico y sus consecuencias.

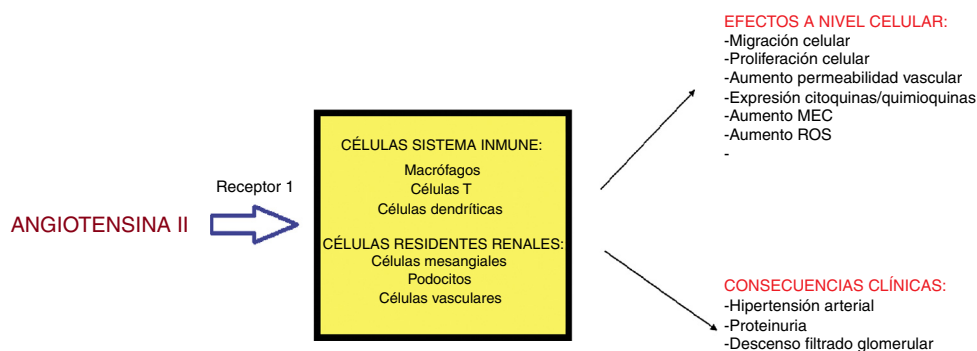


Figura 2 Efectos de la angiotensina II a nivel celular y clínico. MEC: matriz extracelular; ROS: radicales libres de oxígeno.

leucotrienos, tromboxanos y lipoxinas; sus efectos incluyen: proliferación de células mesangiales y endoteliales, aumento en la producción de MEC y moléculas de adhesión, aumento en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, efecto proinflamatorio y quimiotáctico.

- Angiotensina II (A-II): hormona peptídica derivada del angiotensinógeno perteneciente al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). El estímulo de renina conlleva la síntesis de A-II en el pulmón; esta actúa a través de 2 receptores: tipo 1 (efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y fibrótico) y el tipo 2 con efectos antagónicos³⁰. Sus acciones incluyen: estímulo en la síntesis de la hormona antidiurética a nivel hipofisario, de la sed, del sistema nervioso simpático y la absorción de sodio y agua en el túbulo proximal; los efectos hemodinámicos de la A-II conllevan vasoconstricción periférica³⁰; este mismo efecto vasoconstrictor se produce sobre la

arteriola eferente renal en un intento de mejorar el FG pero a la larga puede provocar la vasoconstricción de la arteriola aferente con el efecto contrario³⁰. El riñón presenta un «sistema RAAS local» con efectos proinflamatorios, proliferativos y profibróticos actuando sobre distintas estirpes celulares (fig. 2). Así, la A-II promueve la activación de ROS, la migración celular, el remodelado de la matriz y puede activar señales intracelulares que conllevan daño tisular³¹. También favorece el reclutamiento de células inflamatorias al inducir producción de quimioquinas³⁰. La mayoría de estos efectos son a través de su receptor tipo I. La aldosterona presenta funciones proinflamatorias similares²⁹. Su papel en el desarrollo de proteinuria (nociva y tóxica celular) sería el siguiente: en el fallo renal, al disminuir el número de nefronas, se produce hipertensión glomerular aumentando la presión hidrostática mediado, en parte, por la A-II. Este estrés mecánico incrementa los receptores tipo 1 y aumenta

Tabla 2 Esquema de las acciones de diferentes citoquinas con papel relevante en la injuria renal

Molécula	Expresión	Acciones	Efecto renal
NF- κ B	-Múltiples estirpes celulares	-Respuesta inmune -Respuesta inflamatoria -Regulación citoquinas	Transcripción genes inflamatorios por distintas células
TNF- α /TWEAK	-Monocito, macrófagos, células T -Células mesangiales, glomerulares y tubulares renales	-Apoptosis -Proliferación celular -Respuesta inflamatoria	-Apoptosis -Proliferación celular -Respuesta inflamatoria
TGF- β *	-Múltiples estirpes celulares -Células glomerulares, intersticiales y tubulares renales	Señal Smad 2,3 -Apoptosis -Proliferación celular -TEM - Antiinflamatorio/profibrótico -Descenso señales antifibróticas	-Génesis MEC -Apoptosis -Proliferación celular -TEM glomerular intersticial -Fibrosis
IL-17	-Células T helper	-Relación con enfermedades autoinmunes e inflamatorias	-Efecto inflamatorio -Producción de MEC
CTGF	-Fibroblastos -Epitelio glomerular y túbulo proximal	-Producción citoquinas -Quimiotáctico -Proinflamatorio -Profibrótico -Estímulo NF- κ B	-Proliferación celular -Generación MEC -Fibrosis -Quimiotáctico
VEGF	-Múltiples estirpes celulares -Endotelio	-Angiogénesis -Quimiotáctico	-Quimiotáctico -Alteración permeabilidad vascular

MEC: matriz extracelular; TEM: transición epitelio mesenquimal.

* Ver [tabla 3](#)

la producción de A-II en los podocitos. La pérdida del contacto directo entre los podocitos y la mayor permeabilidad a la albúmina provoca la fuga de esta a la luz tubular³⁰. Además, A-II disminuye la expresión de nefrina o podocina glomerular perpetuándose el paso de proteínas a la red tubular.

- Citoquinas y quimiocinas: proteínas sintetizadas por distintas estirpes celulares. Presentan efectos paracrin, yuxtacrin y autocrin regulando la inflamación y la respuesta inmune⁴. Pueden estimular células mesangiales, epiteliales y fibroblastos provocando un cambio en ellas que conlleva el acúmulo de MEC^{4,10}. A continuación mencionaremos algunas de las más relevantes ([tabla 2](#)).
- NF- κ B³²: factor de transcripción, de distintas estirpes celulares, compuesto por proteínas dimericas que pertenecen a la familia Rel. En reposo se encuentra unido a su fracción I κ B, que al fosforilarse sufre una translocación al núcleo. Numerosas zonas de ADN de genes inflamatorios, citoquinas, glucosa y virus tienen zonas de unión con NF- κ B. Sus genes de transcripción tienen un papel relevante

en la inflamación y respuesta inmune: proteína atrayente de monocitos (MCP-1), molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), interleucina (IL) 8 etc.

- *Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)*³³: producido por monocitos, macrófagos, células T, células mesangiales, glomerulares y tubulares renales como respuesta a un daño celular. Induce apoptosis, síntesis y secreción de otras citoquinas; es clave en la respuesta inflamatoria. TWEAK (*TNF like weak inducer of apoptosis*), está encargado de la apoptosis, proliferación y proceso inflamatorio en las células tubulares renales en presencia de citoquinas proinflamatorias.
- TGF- β : la superfamilia TGF- β consiste en péptidos secretados, donde las tres isoformas de TGF- β (TGF- β 1, 2, y 3), activinas y proteínas morfogénicas óseas (BMP) son las más estudiadas. TGF- β está expresado ampliamente a nivel celular y actúa, sobre todos los tipos de células debido a la participación de una cascada de señalización intracelular de proteínas de la familia Smad³⁴. La señal de TGF- β es transducida a través de su receptor de membrana celular

Tabla 3 Efectos de TGF- β sobre el riñón

TGF β	Glomérulo	<i>Apoptosis podocitaria:</i> -Deplección podocitaria -Adhesión penacho celular -Menor supervivencia cel. endotelial <i>Apoptosis cel. endotelial:</i> -Menor supervivencia célula endotelial -Pérdida capilar glomerular <i>Activación cel mesangiales:</i> -Acúmulo MEC	Glomeruloesclerosis
	Túbulo intersticio	<i>Apoptosis cel. epitelial:</i> -Degeneración tubular -Atrofia tubular <i>TEM:</i> -Degeneración tubular -Activación fibroblastos <i>Activación fibroblastos:</i> -Aumento MEC <i>Degeneración tubular:</i> -Menor supervivencia cel. endotelial -Atrofia tubular -Pérdida capilar tubular	Fibrosis tubulointersticial

Tabla 4 Mecanismo de lesión renal por riñón añoso

Factor	Mecanismo acción	Consecuencia
Edad	-Pérdida funcional	-Susceptibilidad fallo renal - >respuesta inflamatoria -Menor capacidad reparativa
Klotho descendido	-Aumento unión NF- κ B -Aumento IGF y WnT -Aumento TNF- α -Aumento TGF- β -Descenso HSP70	-Menor vida media celular -Calcificación -Fibrosis -Inflamación
Aumento señal WnT	-Promueve genes fibrosis -Aumenta al descender Klotho	-Fibrosis -Calcificación vascular
Descenso sirtuína	-Oxidación	-Inflamación -Fibrosis -Apoptosis -Rarefacción vascular
PPAR- γ reducido	-Estrés oxidativo -Fallo endotelial	-Envejecimiento renal
Senescencia celular	-Arresto ciclo celular	-Fibrosis
Descenso pericitos	-Cambio a miofibroblastos	-Fibrosis
Telómero corto	-Reparación ADN sin límite -Desprotección material genético -Respuesta celular al estrés aumentada	-Senescencia celular -Apoptosis -Evento cardiovascular

tipo I y tipo II serina/treonina quinasa; esto desencadena la fosforilación y la activación de Smad-2 y Smad-3³⁴. En el núcleo la señal Smad, unida al receptor, participa directamente en la activación transcripcional de los genes diana relacionados con el proceso de fibrosis³⁴. A su vez TGF- β y Smad-7, sinérgicamente, inducen apoptosis in vitro³⁴. Muchas de las acciones de TGF- β pueden ser independientes de la señal Smad, actuando a través de otras señales como la proteína RhoA (gen homólogo Ras, familia A), proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK)³⁵ etc. TGF- β se encuentra aumentado en ERC^{34,35}; se considera un importante regulador de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, respuesta inmune y generación de MEC; también posee acciones antiinflamatorias^{2,34}. Además es esencial en el proceso de TEM^{2,34} y en la activación de miofibroblastos sobre distintas estirpes celulares³⁶, así como de otras vías de señalización que perpetúan el daño renal (tabla 3). La expresión de TGF- β está regulada al alza por leptina, distintas citoquinas, IL-1 (aumenta sus acciones no su expresión)³⁴ y es inhibido por vitamina D y sus análogos, celecoxib, BMP-7, el factor de crecimiento hepático entre otros³⁴.

- **Células T helper 17 (CTH17)/IL-17 y otras IL:** las CTH17 representan un subconjunto de células que secretan IL-17 A y F, IL-6 e IL-22; siendo IL-17 la que presenta mayor efecto inflamatorio y promueve la síntesis de colágeno en distintos modelos de fibrosis, incluido el renal^{37,38}. Las CTH17 se han relacionado con diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas³⁹. Hay un equilibrio entre las células CTH17 y las células T reguladoras que depende del factor de transcripción del ácido retinoico relacionado al receptor γ t, Stat 3 y 5 (transducción de señal y activador transcripción 3 y 5) y el factor de transcripción FoxP3. De esta manera se regula la respuesta inmune mediante la secreción de citoquinas pro y antiinflamatorias³⁷. Las citoquinas principales que regulan el balance de las CTH17 y células T reguladoras son TGF- β e IL-6³⁸. Las células T reguladoras, descendidas en la ERC, son esenciales en prevenir la acumulación de fibroblastos y su bloqueo podría aumentar el acúmulo de fibrosis y el daño orgánico⁴⁰. Otras IL destacables son la IL-1 e IL-8 con efecto quimiotáctico, IL-6 podría actuar como factor de crecimiento celular y proinflamatorio²⁹.

- **Factor de crecimiento del tejido conectivo⁴¹ (CTGF):** proteína rica en cisteína aumentada en los estados profibróticos. Eleva otras citoquinas y quimioquinas: MCP-1, RANTES (citoquina expresada y secretada por el linfocito T normal), IL-6, interferón α , y reduce señales antiinflamatorias como la IL-10. Potencia la actividad del factor NF- κ B y es factor de atracción para monocitos, macrófagos y células T en la zona tubulointersticial renal.

- **VEGF^{6,42}:** regulador de la óxido nítrico sintetasa endotelial. Se ha relacionado con las alteraciones podocitarias y endoteliales en la nefropatía diabética. Los niveles de VEGF en la ERC son variables: disminuidos se asocian con deficiencia de la angiogénesis y apoptosis celular y aumentados con el reclutamiento de macrófagos en ratones con déficit de óxido nítrico sintetasa.

• **Leptina/adiponectina⁴³:** adiponectina es una proteína que aumenta la sensibilidad a la insulina y posee acciones

antiinflamatorias y antiaterogénicas. La leptina se considera proaterogénica y fibrogénica, estimula a las células endoteliales renales y produce un aumento de la producción de TGF- β y de colágeno tipo IV. Ambas aumentan en la ERC por disminución de su aclaramiento.

- **Nanopartículas calcioproteicas:** su acúmulo en la ERC se debe al desbalance del metabolismo fosfocálcico que se origina en la enfermedad óseo-mineral. Su internalización por células macrófagos-like provoca una respuesta proinflamatoria⁴⁴.
- **Envejecimiento renal:** el riñón añoso sufre una serie de cambios estructurales que trastocan la hemodinámica, el comportamiento fisiológico renal y su respuesta frente a las agresiones. Estos cambios perjudican la capacidad renal para recuperarse de una lesión con mayor susceptibilidad al fallo renal, a una mala recuperación y tendencia a la progresión de la enfermedad⁴⁵. Hasta el 73% de los pacientes mayores de 70 años donantes renales presentan algún grado de esclerosis⁴⁵. Diversos mecanismos son los que hacen proclive al fallo renal al riñón añoso por métodos relacionados con la inflamación y fibrosis⁴⁶ (tabla 4): descenso de Klotho, aumento de la señal Wnt, descenso de sirtuina, descenso de PPAR γ , descenso de pericitos a favor de fibroblastos, telómero corto etc.
- **Otros^{42,47}:** MCP-1 (recluta monocitos y macrófagos en el proceso de inflamación renal), productos de glicación avanzada, B-catenina (inhibe nefrina provocando proteinuria masiva²), oncostatina M, acúmulo y síntesis renal de lípidos (expresión de TGF- β), inhibidor de plasmínógeno, quininas e histaminas (efectos vasomotores y de alteración en la permeabilidad vascular); micro-ARN (presentan capacidad de regular la expresión de otros genes; los hay negativos frente a la fibrosis); vía de señalización *Janus kinase/Signaling transducers and activation of transcription*, regula la expresión génica de mediadores proinflamatorios, de diferenciación celular y activación TGF- β , producción de colágeno tipo IV y fibronectina; vía Snail1 (promotor de TEM).

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad renal viene determinado por una historia y anamnesis detallada. Los parámetros bioquímicos clásicos renales (creatinina, FG, proteinuria) nos aportan una idea de la cuantía del daño renal así como su clasificación en grados. Si se sospecha un mecanismo inmunológico relacionado con enfermedades sistémicas deberemos de solicitar parámetros asociados como autoanticuerpos: ANA, anticuerpos anti-DNA, ANCA, inmunoglobulinas, complemento etc. Muchas veces es prioritario un diagnóstico temprano de la disfunción renal; los marcadores clásicos, como creatinina (influenciada por el estado nutricional, peso, sexo etc.), fallan en este sentido, sin embargo los denominados «nuevos biomarcadores» (NGAL, KIM 1, LFABP etc.) están ganando cada día más terreno especialmente en el FRA⁴⁸.

Muchas de las moléculas mencionadas anteriormente servirían para aproximarnos al proceso que acontece en el riñón; especialmente las relacionadas con la fibrosis. La determinación de CTGF urinario se postula como un biomarcador que nos daría una idea del proceso de fibrosis

a nivel renal⁴¹; otro ejemplo sería el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el propio factor (EGF)⁴⁹. Este desempeña un papel importante en la regeneración tubular durante el FRA con reducción de sus niveles. Por otro lado, la expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico es mayor en condiciones como nefropatía crónica de injerto y glomerulonefritis con medias lunas, lo que sugiere que ligandos distintos a EGF, como CTGF, pueden activar la señalización por este receptor; constituye por lo tanto un objetivo terapéutico en los casos de ERC pero no en el FRA.

Para determinar de una manera certera qué es lo que está ocurriendo a nivel celular en el daño renal tendríamos la práctica de la biopsia renal.

Medidas terapéuticas frente a la fibrosis y progresión de fallo renal

No existe un arsenal terapéutico eficaz al 100% en el fallo renal. En este apartado queremos profundizar sobre medidas terapéuticas dirigidas específicamente frente al evento inflamatorio y fibrótico o eventos relacionados con la progresión de la injuria renal.

- Terapia frente a la apoptosis: actuar sobre la vía de las caspasas podría ser una alternativa en la injuria renal. El uso del inhibidor de las caspasas IDN-6556 ha disminuido la lisis hepatocitaria en la hepatitis C⁵⁰. También pifitrina, inhibidor de p53 (supresor tumoral), protege a las células del daño sobre el ADN que provocan agentes de quimio y radioterapia y es nefroprotector en modelos de isquemia-reperfusión y cisplatino⁵¹. Otras medidas: uso de inhibidores de Apaf-1 (factor activador de apoptosis)⁵².
- Terapia frente al infiltrado celular: el acúmulo celular intersticial se debe a la interacción entre quimiocinas y receptores de membrana de los leucocitos⁵³. Una vez producida esa interacción los leucocitos producirían gran cantidad de sustancias proinflamatorias y profibróticas⁴². El actuar sobre receptores de quimiocinas podría evitar el reclutamiento celular. El bloqueo de CCR1, 2 y 5 (C-C chemokine receptor type 1, 2, 5), esenciales en la migración leucocitaria intersticial y la infiltración glomerular⁵⁴, ha tenido un impacto significativo en el acúmulo leucocitario, fibrosis intersticial, lesión tubular y mejoría de la función renal en modelos animales⁵⁵. También se han desarrollado terapias frente a quimiocinas como MCP-1: emapticap pegol que lo neutraliza⁵⁶. Otro fármaco que actúa en decremento del acúmulo de estirpes celulares sería micoferolato mofetilo (inhibe la síntesis de purinas al inhibir la enzima inosin monofosfato deshidrogenasa) que disminuye la proliferación de linfocitos T⁵⁷. Micoferolato se ha empleado con éxito en nefropatía IgA, membranosa, lúpica y en trasplante renal⁵⁷.
- Terapia frente a citoquinas: entre las posibles terapias cuyo target son citoquinas proinflamatorias o fibróticas encontramos la inhibición de PDGF con trapidil que provocaría un descenso en la proliferación y la acumulación de MEC⁵⁸. Otra arma terapéutica sería el bloqueo de determinadas IL proinflamatorias como la IL-2 mediante el uso de anticuerpos monoclonales (basiliximab) especialmente indicado en trasplante renal⁵⁹. La inhibición de NF- κ B podría resultar interesante; no obstante, su

inhibición total podría ser perjudicial⁶⁰. De manera parcial puede ser inhibido con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, inhibidores de la calcineurina, LF15-0195⁶⁰. Otro bloqueo importante sería el de TGF- β bien con anticuerpos como 1D11 o SB-505124⁶¹ (reducen los niveles de Smad 2, 3), Bendavia¹⁵ (protector de la mitocondria tubular) o con determinadas moléculas (Klotho o BMP-7) como veremos posteriormente.

- Antisenescentes: una de las moléculas con un futuro prometedor en evitar la progresión de la disfunción renal es Klotho⁶² (síntesis predominantemente renal). Posee efectos antioxidantes, antisenescentes, antiinflamatorios, antifibróticos (inhibe TGF- β) y anticalcificantes⁶²⁻⁶⁴. Zhao et al.⁶³ demostraron que Klotho podría ser un modulador de la inflamación, actuando negativamente sobre NF- κ B en un modelo de ratones diabéticos; y Liu et al.⁶⁴ comprobaron que suprime el gen 1 de ácido retinoico con lo que se disminuía la expresión de IL-6 e IL-18 *in vitro* e *in vivo*. En modelos experimentales de FRA, se ha demostrado el descenso de Klotho y, por tanto, su papel como posible biomarcador⁶⁵. Su reposición podría conllevar la recuperación del daño renal⁶⁵.
- Moléculas con efecto antiinflamatorio o fibrótico: el uso de IL-4, IL-3, IL-10 podrían mitigar los efectos inflamatorios en la patología renal en modelos experimentales⁶⁶. Otros como los PPAR γ inhiben la diferenciación de CTH17 y descienden la producción de IL-17⁶⁶. Los inhibidores COX-2 son moduladores negativos de la cascada inflamatoria con menor respuesta fibrótica⁶⁶. La pentoxifilina tiene un efecto frente a CTGF, MCP-1, TNF- α y TGF- β .⁶⁶ Los inhibidores de mTOR (de amplio uso en trasplante renal) podrían tener un papel relevante como antifibróticos, habiendo demostrado un descenso de la inflamación y de la fibrosis en modelos experimentales de nefropatía membranosa⁶⁷. Mención aparte supone el efecto de BMP-7; de síntesis predominantemente renal regula negativamente el proceso fibrótico en distintos modelos de enfermedad renal, hepática o cardíaca^{66,68}. En general se mantiene un equilibrio entre TGF- β y BMP-7 en el control del proceso fibrótico⁶⁸; ambas moléculas se unen a receptores tipo I serintreonina kinasa que desencadenan diferentes señales intracelulares mediadas por las proteínas Smad. La adición de BMP-7 exógeno bloquearía la señal TGF- β aminorándose el proceso fibrótico⁶⁸.
- Terapia frente a la rarefacción vascular: ya comentamos la relación que hay entre la pérdida de densidad capilar y el deterioro de la función renal^{6,15-17}. Diferentes estudios han investigado el uso de medidas a la hora de mitigar este evento que además podrían tener otros efectos beneficiosos. Tal es el caso de Bendavia (protector mitocondrial); así Liu et al.¹⁵ sobre un modelo de fallo renal isquémico en ratas demostró que el tratamiento con Bendavia promovía la angiogénesis con una reducción de la rarefacción vascular, además presentaba propiedades antifibróticas y antiinflamatorias (descenso TGF- β y TNF- α) con mejoría de la función renal. Este mismo grupo ya había demostrado la protección de este fármaco sobre células tubulares⁶⁹. Las células estromales adiposas también han resultado ser una excelente terapia en la mejora de la rarefacción vascular en modelo de fallo renal animal isquémico⁷⁰. Estas células además de poseer efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos, presentan efectos proangiogénicos. En

el estudio de Collet et al.⁷⁰ se demostró una reducción de la respuesta inflamatoria y aumento de la actividad vascular y de su densidad. También se ha empleado el uso de factores de crecimiento como VEGF⁷¹, de stem cells endoteliales⁷² o la activación de sirtuina²².

- Fármacos o técnicas empleados en la enfermedad renal que podrían influir sobre el estado inflamatorio:

- 1) Inhibidores RAAS: el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de A-II, y los inhibidores de la aldosterona presentan un efecto antiproteinúrico demostrado⁷³. No obstante el efecto nefroprotector de los inhibidores del eje RAAS van más allá; provocan un descenso en la proliferación y fibrosis dependiente de citocinas asociadas a la activación de NF- κ B y, en consecuencia, disminución de la progresión de daño renal⁷⁴. Si tenemos en cuenta todos los efectos nocivos de A-II (ya expuestos anteriormente) es de prever que su inhibición es beneficiosa en la progresión del fallo renal al aminorar el evento inflamatorio y fibrótico^{31,74}.
 - 2) Vitamina D/análogos: tienen un papel esencial en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. Pero los efectos pleiotrópicos de vitamina D activa han abierto una estrategia terapéutica prometedora. En modelos experimentales de lesión renal vitamina D/análogos han demostrado^{75,76} inhibir el gen de la renina y NF- κ B; inhibir la infiltración inflamatoria y fibrótica; regresar la TEM y el acúmulo de MEC; inhibir RANTES, TNF- α , TGF- β , NF- κ B y otras citoquinas; incrementar el receptor para endotelina B; disminuir la proteinuria. En distintos modelos de fibrosis se ha demostrado que la expresión del receptor de vitamina D queda abolido casi por completo⁷⁷ por lo que su suplementación podría implicar mejora del daño renal y de la fibrosis. Tan et al.⁷⁷, en un modelo animal de uropatía obstructiva e in vitro en células tubulares humanas, comprobaron una reducción de los depósitos de fibronectina y colágeno e inhibición de la señal TGF- β tras la adición de paricalcitol (análogo de vitamina D). No obstante muchos de estos efectos son a nivel experimental animal o in vitro sin modelo humano comprobado.
 - 3) Captadores del fósforo⁶⁶: sevelámero presenta acciones de mejoría del perfil lipídico, descenso de parámetros inflamatorios, descenso de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y aumento de Klotho.
 - 4) Diálisis: la biocompatibilidad en diálisis ha conseguido controlar la respuesta inflamatoria en los pacientes de diálisis peritoneal y hemodiálisis⁷⁸. No obstante estos efectos no han sido estudiados a nivel del proceso de deterioro de la función renal, pero podría tratarse de un posible beneficio en el FRA o en mantener la función renal residual.
- Stem cells (SC): el riñón tiene cierta capacidad de regeneración celular. Existen SC a nivel glomerular y porción S3 del túbulo proximal con capacidad de regenerar podocitos⁷⁹; no obstante la autorregeneración renal es baja y a veces puede ser errática⁷⁹. También SC procedentes de la médula ósea se han hallado en zonas de lesión renales y son capaces de diferenciarse en

células de estirpe renal⁸⁰. Las SC que se transdiferencian son capaces de generar un microambiente apropiado con la secreción de determinadas sustancias/citocinas y factores que promueven la reparación renal aunque puedan tener también efectos deletéreos. Partiendo de esa base, el uso de SC podría resultar útil en la reparación del daño orgánico. En modelos animales de FRA el trasplante de SC mesenquimales procedentes de médula ósea injertaron con éxito en células epiteliales tubulares con mejoría de la función renal⁸¹. La fuente externa de SC podrían ser las células embrionarias (derivadas de los blastocitos) y las SC pluripotenciales^{66,81,82}; no obstante el uso de células embrionarias no diferenciadas puede provocar teratomas. Las SC pluripotenciales (provenientes de células somáticas adultas) podrían ser una alternativa válida⁸².

Conclusiones

El proceso de injuria renal es extremadamente complejo debido al proceso inflamatorio y fibrótico; no solo por la cantidad de eventos celulares y moleculares que tienen lugar sino porque el propio daño renal perpetúa esta cascada de señales proinflamatorias y fibróticas y disminuye las antagonistas de estos efectos. El conocimiento del proceso celular de daño renal debido a la inflamación y fibrosis representa una diana tanto diagnóstica como terapéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egidio J, Lamas S, et al. Nefrología Clínica. 3.ª edición. Madrid: Panamericana; p. 1-21.
2. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:212-22.
3. Strutz F, Zeisberg M. Renal Fibroblasts and myofibroblast in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2992-8.
4. Chung AC, Lan HY. Chemokines in renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:802-9.
5. Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, Knipe N, Mang H, Leonard EC, et al. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300:F721-33.
6. Kida Y, Tchao BN, Yamaguchi I. Peritubular capillary rarefaction: A new therapeutic target in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:333-42.
7. Boor P, Floegel J. The renal (myo-)Fibroblast: A heterogeneous group of cells. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012;27:3027-36.
8. LeBleu V, Taduri G, O'Connell J, Teng Y, Cooke VG, Woda C, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med*. 2013;19:1047-53.
9. Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts emerge via epithelial-mesenchymal transition in chronic kidney fibrosis. *Front Biosci*. 2008;13:6991-8.
10. Inoue T, Umezawa A, Takenaka T, Suzuki H, Okada H. The contribution of epithelial-mesenchymal transition to renal fibrosis differs among kidney disease model. *Kidney Int*. 2015;87:233-8.
11. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, Hudson TE, Nowlin B, Bonventre J, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not

- epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol.* 2010;176:85–97.
12. Lin SL, Kisseleva T, Brenner DA, Duffield JS. Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney. *Am J Pathol.* 2008;173:1617–27.
 13. Broekema M, Harmsen MC, van Luyn MJ, Koerts JA, Petersen AH, van Kooten TG, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the renal interstitial myofibroblast population and produce procollagen I after ischemia/reperfusion in rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:165–75.
 14. Li J, Deane JA, Campanale NV, Bertram JF, Ricardo SD. The contribution of bone marrow-derived cells to the development of renal interstitial fibrosis. *Stem cells.* 2007;25:697–706.
 15. Liu S, Soong Y, Seshan S, Szeto H. Novel cardioprotective protects endothelial mitochondria during renal ischemia and mitigates microvascular rarefaction, inflammation, and fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F970–80.
 16. Guerrot D, Dussaule JC, Kavvadas P, Boffa JJ, Chadchichristos CE, Chatziantoniou C. Progression of renal fibrosis: The underestimated role of endothelial alterations. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5:S15.
 17. Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J. Advances in understanding ischemic acute kidney injury. *BMC Med.* 2011;9:11.
 18. Dagher PC, Mai EM, Hato T, Lee SY, Anderson MD, Karozos SC, et al. The p53 inhibitor pifithrin- α stimulates fibrosis in a rat model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302:F284–91.
 19. Kimura K, Iwano M, Higgins DF, Yamaguchi Y, Nakatani K, Harada K, et al. Stable expression of HIF-1 α in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295:F1023–9.
 20. Hanna C, Hubchak SC, Liang X, Rozen-Zvi B, Schumacker PT, Hayashida T, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α and TGF- β signaling interact to promote normoxic glomerular fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305:F1323–31.
 21. Sanz AB, Santamaria B, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1634–42.
 22. Kida Y, Zullo J, Goligorsky. Endothelial sirtuin 1 inactivation enhances capillary rarefaction and fibrosis following kidney injury through Notch activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;478:1074–9.
 23. Shimizu A, Yamanaka N. Apoptosis and cell desquamation in repair process of ischemic tubular necrosis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1993;64:171–80.
 24. Holdsworth SR, Neale TJ, Wilson CB. Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbits. *J Clin Invest.* 1981;68:686–98.
 25. Parra G, Mosquera J, Rodríguez-Iturbe B. Participación del complemento en glomerulonefritis experimental. *Invest Clin.* 1991;2:91–105.
 26. Brady HR. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int.* 1994;27:530–7.
 27. Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron.* 1995;70:271–81.
 28. Boor P, Ostendorf T, Floege J. PDGF and the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:i45–54.
 29. Parra G. Mecanismos en la patogénesis de las glomerulonefritis y su aplicación terapéutica. *Arch Latin Nefr Ped.* 2002;2:72–85.
 30. Harrison-Bernard L. The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ.* 2009;33:270–4.
 31. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010;2:247–57.
 32. Sanz AB, Sánchez MD, Ramos A, Moreno JA, Santamaria B, Ruiz-Ortega M, et al. NF- κ B in Renal Inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1254–62.
 33. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell.* 2001;104:487–501.
 34. Böttinger E, Bitzer M. TGF β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2600–10.
 35. Schnaper HW, Hayashida T, Hubchak SC, Poncelet AC. TGF- β signal transduction and mesangial cell fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:F243–52.
 36. Grande MT, Pérez-Barriocanal F, López-Novoa JM. Role of inflammation in tubulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J. Inflamm.* 2010;7:19.
 37. Ivanov I, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell.* 2006;126:1121–33.
 38. Mi S, Li Z, Yang HZ, Liu H, Wang JP, Ma YG, et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF β 1-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol.* 2011;187:3003–14.
 39. Waite JC, Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflamm.* 2012;10. Article ID819467.
 40. Veldhoen M, Hocking R, Atkins C, Locksley RM, Stockinger B. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.* 2006;24:179–89.
 41. Sánchez López E, Rayego S, Rodríguez D, Rodríguez JS, Rodríguez-Díez R, Rodríguez-Vita J, et al. CTGF Promotes inflammatory cell infiltration of the renal interstitium by activating NF- κ B. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1513–26.
 42. Johnson RJ. Cytokines, growth factors and renal injury: where do we go now? *Kidney Int Suppl.* 1997;63:S2–6.
 43. Teta D, Maillard M, Halabi G, Burnier M. The leptin/adiponectin ratio: potential implications for peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2008;73:S112–8.
 44. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS ONE.* 2013;8:e60904.
 45. Rule A, Amer H, Cornell L, Taler S, Cosio F, Kremers W, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010;152:561–7.
 46. O'Sullivan E, Hughes J, Ferenbach D. Renal aging: Causes and consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:407–20.
 47. Ortiz-Munoz G, Lopez-Parra V, Lopez-Franco O, Fernández P, Mallavia B, Flores C, et al. Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:763–77.
 48. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:810–20.
 49. Chen XM, Qi W, Pollock CA. CTGF and chronic kidney fibrosis. *Front Biosci (Schol Ed).* 2009;1:132–41.
 50. Pockros P, Schiff E, Shiffman ML. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007;46:324–9.
 51. Shen YL, Sun L, Hu YJ, Liu HJ, Kuang XY, Niu XL, et al. P53 inhibitor pifithrin- α prevents the renal tubular epithelial cells against injury. *Am J Transl Res.* 2016;8:4040–53.
 52. Vicent MJ, Pérez-Paya E. Poly-L-glutamic acid (PGA) aided inhibitors of apoptotic protease activating factor 1 (Apaf-1): An antiapoptotic polymeric nanomedicine. *J Med Chem.* 2006;49:3763–5.
 53. Nomiya H, Yoshie O. Functional roles of evolutionary conserved motifs and residues in vertebrate chemokine receptors. *J Leukoc Biol.* 2015;97:39–47.
 54. Eis V, Luckow B, Vielhauer V, Siveke JT, Linde Y, Segerer S, et al. Chemokine receptor CCR1 but not CCR5 mediates leukocyte

- recruitment and subsequent renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:337–47.
55. Anders HJ, Ninichuk V, Schlöndorff D. Progression of kidney disease: blocking leukocyte recruitment with chemokine receptor CCR1 antagonists. *Kidney Int.* 2006;69:29–32.
 56. Menne J, Eulberg D, Beyer D, Baumann M, Saudek F, Valkusz Z, et al. C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:307–15.
 57. Rodríguez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Nefrología.* 2011;31:251–5.
 58. Floege J, Ostendorf T, Janssen U, Burg M, Radeke HH, Vargeese C, et al. Novel approach to specific growth factor inhibition in vivo: Antagonism of platelet-derived growth factor in glomerulonephritis by aptamer. *Am J Pathol.* 1999;154:169–79.
 59. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP, et al. Randomized trial of Basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet.* 1997;350:1193–8.
 60. Guijarro C, Egido J. Transcription factor NF- κ B and renal disease. *Kidney Int.* 2000;59:415–24.
 61. Kretzschmar M, Massague J. SMADs: mediators and regulators of TGF- β signaling. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8:103–11.
 62. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390:45–51.
 63. Zhao Y, Banerjee S, Dey N, LeJeune WS, Sarkar PS, Brobey R, et al. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine) 536 phosphorylation. *Diabetes.* 2011;60:1907–16.
 64. Liu F, Wu S, Ren H, Gu J. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nat Cell Biol.* 2011;13:254–62.
 65. Hu MC, Moe OW. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:423–9.
 66. Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Stop chronic kidney disease progression: Time is approaching. *World J Nephrol.* 2016;5:258–73.
 67. Bonegio RG, Fuhro R, Wang Z, Valeri CR, Andry C, Salant DJ, et al. Rapamycin ameliorates proteinuria associated-tubulointerstitial inflammation and fibrosis in experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2063–72.
 68. Zeisberg M, Kalluri R. Reversal of experimental renal fibrosis by BMP7 provides insight into novel therapeutic strategies for chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1395–8.
 69. Szeto HH, Liu S, Soong Y, Wu D, Darrah SF, Cheng FY, et al. Mitochondria-targeted peptide accelerates ATP recovery and reduces ischemic kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1041–52.
 70. Collet JA, Traktuev D, Mehrotra P, Crone A, Merfeld-Clauss S, March K, et al. Human adipose stromal cell therapy improves survival and reduces renal inflammation and capillary rarefaction in acute kidney injury. *J Cell Mol Med.* 2017;21:1420–30.
 71. Kang DH, Hughes J, Mazzali M, Schreiner GF, Johnson RJ. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1448–57.
 72. Chade AR, Zhu X, Lavi R, Krier JD, Pislaru S, Simari RD, et al. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease. *Circulation.* 2009;119:547–57.
 73. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2641–50.
 74. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J. ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists-beyond haemodynamic effect. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:561–5.
 75. Rojas-Rivera J, de La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Ejido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2850–65.
 76. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:321–8.
 77. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3382–93.
 78. Merino A, Portolés J, Selgas R, Ojeda R, Buendia P, Ocaña J, et al. Effect of different dialysis modalities on microinflammatory status and endothelial damage. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:227–34.
 79. Lasagni L, Romagnani P. Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1612–9.
 80. Poulosom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, Ryan E, Wyles S, Navaratnasah S, et al. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol.* 2001;195:229–35.
 81. Morigi M, Imberti B, Zoja C, Corna D, Tomasoni S, Abbate M, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1794–804.
 82. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663–76.