

# Citoquinas en patología glomerular

J. Egido y R. Alcázar

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Con frecuencia, el riñón dañado tiende a deteriorarse progresivamente, a pesar del cese de la agresión original<sup>1</sup>. Numerosas nefropatías evolucionan a un cuadro histológico común, la esclerosis renal, caracterizada por la existencia de glomerulosclerosis (fibrosis glomerular), fibrosis intersticial y atrofia tubular. En los últimos años se ha ampliado el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares involucrados en el daño inicial al glomérulo y en su progresión a la glomerulosclerosis, si bien quedan muchas cuestiones por resolver. Las respuestas de las células glomerulares intrínsecas y de las células infiltrantes pueden estar interrelacionadas y, juntas, iniciar una cascada de sucesos que evolucione a la esclerosis renal<sup>2</sup>.

En el daño glomerular participan distintos tipos de células como neutrófilos, linfocitos T, macrófagos y plaquetas, así como el complemento, factores de la coagulación, eicosanoides, radicales de oxígeno y enzimas proteolíticas<sup>3</sup>. La disponibilidad de técnicas de biología celular (que permiten aislar, cultivar y caracterizar diversos tipos celulares) y de biología molecular (hibridación por sustracción, estudios de librerías de cDNA) han permitido reconocer la participación de una nueva generación de mediadores proteicos como citoquinas y factores de crecimiento y, más recientemente, de las intercrinas o pequeñas citoquinas, que modulan el comportamiento de las células intrínsecas e infiltrantes glomerulares y pueden participar en el daño renal<sup>2, 4-8</sup>.

En este artículo vamos a revisar de forma somera el papel de estos mediadores en el daño renal, haciendo énfasis en una citoquina, el TNF, y una intercrina, el IP-10, que han sido estudiadas en nuestro laboratorio en los últimos años.

## Citoquinas y riñón

El término citoquina, en su acepción más amplia, incluye polipéptidos secretados por diferentes estirpes celulares, que actúan sobre numerosas células (pleiotropismo) mediante mecanismos autocrinos y paracrinos, a través de la unión a receptores específicos de membrana, mo-

dulando diversas actividades de la célula diana (proliferación, diferenciación, liberación de sustancias, entre otros)<sup>9</sup>. La lista de citoquinas está en constante aumento, siendo el TNF, IL-1, IL-6, TGF- $\alpha$  y  $\beta$ , GM-CSF y PGDF las más estudiadas por su implicación en el daño glomerular.

En los últimos años se ha acumulado evidencia suficiente del importante papel de las citoquinas en las nefropatías humanas y experimentales<sup>10</sup>. Así, se ha demostrado un incremento de la síntesis y expresión glomerular de las mismas en varias enfermedades renales. La administración de endotoxina bacteriana (que aumenta la secreción endógena de varias citoquinas) indujo daño renal. Del mismo modo, la administración sistémica de citoquinas moduló la gravedad renal, y los anticuerpos anticitoquinas disminuyeron la lesión glomerular. En este contexto, el TNF es probablemente una de las citoquinas que más han sido estudiadas, y a la que nos referiremos a continuación. La participación de otras citoquinas en la patogenia de la inflamación y fibrosis renal queda fuera del objetivo de esta revisión y ya ha sido puesta de manifiesto en otras partes de esta monografía.

### *Algunos aspectos generales del tumor necrosis factor (TNF)*

El TNF está considerado como un mediador primario tanto en la patogenia de la infección e inflamación como en los procesos beneficiosos de la defensa del huésped<sup>11-13</sup>.

Es una proteína de 157 aminoácidos, con peso molecular medio de unos 17.000 kD, y es sintetizada fundamentalmente por monocitos/macrófagos, pero también por células intrínsecas glomerulares y otras estirpes celulares<sup>4, 13</sup>. Entre las características del TNF destaca el pleiotropismo de sus acciones, resultado de su capacidad para activar múltiples señales de transducción intracelular y una gran cantidad de genes en multitud de células diana<sup>12, 13</sup>.

Existen dos tipos de receptores de membrana para el TNF (tipo A, de 75/80 kD, y tipo B, de 55/60 kD)<sup>14</sup>, que también existen en forma soluble, aparentemente derivados de la forma de la superficie celular y que compiten con los mismos, bloqueando las acciones del TNF, pudiendo, asimismo, estabilizar la estructura del TNF y preservar su actividad<sup>15</sup>.

Resulta difícil individualizar las acciones del TNF, ya que forma parte de una compleja red de interacciones entre citoquinas. Así, por ejemplo, en monocitos/macrófagos

Correspondencia: Dr. J. Egido.  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
28040 Madrid (España).

el mRNA de TNF es inducido por la IL-2 y el GM-CSF; y el TNF, a su vez, aumenta la producción de GM-CSF, M-CSF e IL-1 en estas y otras células. Otra posible vía de sinergismo viene representada por la capacidad de diversas citoquinas para aumentar la expresión de receptores de superficie del TNF<sup>4, 12, 15, 16</sup>.

#### Efectos del TNF sobre células glomerulares intrínsecas

El TNF es capaz de interactuar con todas las células residentes glomerulares (endoteliales, mesangiales, epitelia-

les), con efectos muy diversos, como puede verse en la tabla I.

#### Participación del TNF en el daño glomerular

Hoy día resulta incuestionable la participación del TNF en la patogenia de las glomerulonefritis, tanto proliferativas como no proliferativas (tabla II). Aunque su papel en el origen de la proteinuria no ha sido determinado, existe evidencia reciente a favor de ello. En un modelo de nefritis nefrotóxica, el pretratamiento con TNF recombinan-

**Tabla I.** Efectos del TNF sobre células renales *in vitro*

#### **Células endoteliales \*** (sobre células endoteliales no renales):

Induce la expresión de factor coagulante tisular.  
Reduce la expresión de trombosmodulina.  
Aumenta la secreción de inhibidor de la activación del plasminógeno.  
Aumenta la capacidad de síntesis de PGI<sub>2</sub>.  
Induce la expresión de los receptores ICAM-1 y ELAM-1.  
Aumenta la adhesión de leucocitos a las células endoteliales.  
Induce la secreción de citoquinas: IL-1, IL-6, G-CSF, MCP-1, PDGF.  
Aumenta la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase I.

#### **Células mesangiales \*:**

Contracción celular.  
Citotoxicidad.  
¿Proliferación?  
Efectos metabólicos:  
5' nucleotidasa, fosfolipasa A2, cAMP, cGMP, NO, proteinaquinasas.

#### Receptores de superficie:

ICAM-1, MHC II \*\*\*, MHC I.

#### Citoquinas y factores de crecimiento:

IL-1, IL-6, MCP-1, GM-CSF, M-CSF, IL-8, IP-10, PDGF, factor de crecimiento neural \*\*\*\*.

#### Mediadores lipídicos:

PGE<sub>2</sub>, PAF.

#### Factores de la coagulación:

Factor procoagulante tisular, inhibidor del activador del plasminógeno.

#### Anión superóxido.

#### **Células epiteliales glomerulares:**

Citotoxicidad.  
Activador del plasminógeno.  
IP-10.

#### **Células epiteliales tubulares:**

Regula procesos de transporte.  
Expresión de ICAM-1.  
Endotelina 1.  
Rantes.

El efecto es estimulador si no se especifica lo contrario.

\* Resumido de Cotran y Pober: Effects of cytokines on vascular endothelium: Their role in vascular and immune injury. *Kidney Int*, 35:969-975, 1989.

\*\* Modificado de Egido J, Gómez-Chiarri M, Ortiz A y cols.: The role of tumor necrosis factor in the pathogenesis of glomerular diseases. *Kidney Int*, 1993 (en prensa).

\*\*\* En combinación con IFN- $\tau$ .

\*\*\*\* En combinación con IL-1.

**Tabla II.** TNF en fisiopatología renal**1. Expresión o producción de TNF en enfermedades glomerulares**

Glomerulonefritis de origen inmune:

Nefritis nefrotóxica.  
Nefritis murina lúpica.

Tanto niveles de TNF altos y bajos se han asociado al desarrollo de nefritis.

Nefritis proliferativa aguda (enfermedad del suero del conejo).  
Nefritis proliferativa crónica (enfermedad del suero de la rata).

Nefropatías no inmunes:

Nefrosis por adriamicina.  
Nefrosis por puromicina.  
Nefropatía diabética.

**2. Efecto del TNF exógeno o la administración de Ac anti-TNF en las enfermedades glomerulares**

TNF empeora y anti-TNF protege de la nefritis nefrotóxica.  
TNF puede empeorar o retrasar la nefritis murina lúpica.  
TNF incrementa el daño de la nefritis proliferativa aguda.

Modificado de Egidio J, Gómez-Chiarri M, Ortiz A y cols.: The role of tumor necrosis factor in the pathogenesis of glomerular diseases. *Kidney Int*, 1993 (en prensa).

te humano incrementó la proteinuria y la intensidad de trombos en los capilares glomerulares<sup>17</sup>. Igualmente, la administración crónica de TNF aumentó el daño glomerular en un modelo murino de nefritis lúpica<sup>18</sup>. En este mismo modelo, el tratamiento con anticuerpos anti-TNF disminuyó la proteinuria y las lesiones histológicas<sup>19</sup>. Sin embargo, no se ha detectado proteinuria al administrar TNF a ratas o conejos normales, lo que induce a pensar en la necesidad de la acción simultánea de otros mediadores.

Recientemente, en nuestro laboratorio hemos demostrado la participación del TNF en un modelo de nefritis crónica proliferativa inducida por inyecciones repetidas de ovalbúmina, que recuerda a la glomerulonefritis lúpica del hombre. En este modelo, la producción glomerular y la expresión del mRNA del TNF fue máxima, coincidiendo con el pico de proteinuria, infiltración leucocitaria y proliferación celular<sup>20</sup>. El tratamiento con 6-metil prednisolona (que inhibe la producción del TNF mediante mecanismos transcripcionales y postranscripcionales)<sup>21</sup> disminuyó de forma significativa la proteinuria, la inflamación glomerular e intersticial y la síntesis glomerular de TNF respecto a los animales no tratados (sometido a publicación).

En otro modelo experimental, la administración de adriamicina o puromicina a ratas induce proteinuria intensa y alteraciones glomerulares muy similares a la enfermedad por cambios mínimos en el hombre, probablemente por la liberación de determinados mediadores que provocan defectos en la carga y el tamaño de la membrana de filtración glomerular<sup>22</sup>. Dado que las células mesangiales y epiteliales glomerulares de rata sintetizan y liberan TNF, hemos estudiado en nuestro laboratorio el papel de esta citoquina en este modelo de nefrosis experi-

mental, en el que no existe infiltración glomerular de células inflamatorias<sup>23</sup>. La producción glomerular de TNF aumentó de forma significativa, coincidiendo con la aparición de la proteinuria, siendo máxima su producción cuando la proteinuria y las lesiones histológicas eran más acusadas. El tratamiento con antagonistas del PAF a ratas con nefrosis evitó la proteinuria y redujo la producción glomerular de TNF, confirmándose la estrecha relación existente entre el TNF y el PAF<sup>24</sup>.

En los últimos años se han demostrado los efectos beneficiosos de la dieta hipoproteica en la intensidad de la proteinuria y de las lesiones glomerulares en varias nefropatías humanas y experimentales<sup>25-28</sup>. En nuestra experiencia, la administración de dieta hipoproteica a ratas con nefrosis por adriamicina disminuyó la proteinuria, la expresión glomerular de mRNA de TNF y su producción<sup>29</sup>.

Finalmente, existe evidencia de que el TNF podría participar en la fibrosis renal. Así, la inyección de TNF en la hipodermis estimula el crecimiento de fibroblastos e induce el incremento de los depósitos locales de colágeno<sup>30</sup>. Del mismo modo, las lesiones de fibrosis pulmonar inducidas experimentalmente por la inyección de bleomicina se asocian con niveles altos de mRNA del TNF y se previenen con la administración conjunta de anticuerpos anti-TNF<sup>31</sup>.

En el ser humano, los estudios para conocer la participación del TNF en las glomerulonefritis son lógicamente limitados, dada la dificultad para obtener células renales humanas. Los datos disponibles provienen de estudios de monocitos en sangre periférica y del empleo de anticuerpos o hibridación *in situ* en biopsias renales. En este sentido se ha demostrado un incremento del mRNA del TNF en monocitos de enfermos con panarteritis nodosa y gra-

nulomatosis de Wegener, comparados con pacientes sanos o con asma bronquial<sup>32</sup>. Recientemente abordamos la hipótesis de que el TNF podría participar, de forma directa o indirecta, en la lesión renal del síndrome nefrótico de cambios mínimos humano. Los 22 pacientes estudiados durante el brote tuvieron niveles plasmáticos de TNF elevados, y las células mononucleares de sangre periférica expresaron más mRNA de TNF y secretaron más TNF que los controles. Por el contrario, estos parámetros fueron normales en pacientes en remisión o tratados con corticoides o ciclosporina<sup>33</sup>.

### Intercrinas y riñón

Las intercrinas constituyen una nueva superfamilia de pequeñas citoquinas. Son proteínas con una importante homología en su secuencia de aminoácidos, al compartir cuatro cisteínas, y se clasifican en dos subfamilias en función de la disposición de estos aminoácidos comunes. Las intercrinas son sintetizadas y expresadas por diversos tipos celulares, tales como células mesangiales, células del epitelio tubular renal, plaquetas, fibroblastos, células endoteliales, monocitos, macrófagos, linfocitos T y células tumorales, en respuesta a una amplia variedad de estímulos endógenos y exógenos, de los que las propias citoquinas, como TNF, IFN $\gamma$ , IL-1 y PGDF, son los más potentes. La expresión de las intercrinas se regula a nivel trans-

cripcional, presumiblemente bajo el control de proteínas represoras lábiles, ya que son superinducidas por la cicloheximida (inhibidor de la síntesis proteica). Actualmente se considera que desempeñan funciones proinflamatorias y/o reparadoras<sup>34-38</sup>. En la tabla III se enumeran las intercrinas conocidas hasta ahora, siendo la IL-8 la más estudiada.

La IL-8 presenta gran actividad quimiotáctica para neutrófilos y linfocitos, pero no para los monocitos<sup>39,40</sup>. Su liberación se induce por el lipopolisacárido bacteriano (LPS) y citoquinas como la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y TNF, que, del mismo modo, aumentan la expresión del mRNA de la IL-8 en células mesangiales humanas<sup>7</sup>. Recientemente se ha descrito la síntesis de una isoforma de la IL-8 por células endoteliales humanas con gran actividad inhibitoria de la adhesión de los neutrófilos al endotelio, lo que sugiere un papel moderador de la interacción endotelio-leucocitos<sup>41</sup>.

### IP-10 en patología renal

En nuestro laboratorio hemos tenido la oportunidad de estudiar la participación del IP-10, intercrina de la subfamilia  $\alpha$ , en el daño glomerular de diversos modelos de nefritis experimentales. Esta intercrina se sintetiza por diversos tipos celulares (células mesangiales, epiteliales glomerulares, endoteliales y fibroblastos de ratón; células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos humanos) en res-

**Tabla III.** Las intercrinas en el riñón

	Célula origen	Estímulo	Función
PF4	Plaquetas	Activadores plaquetarios	Quimiotáctico para leucocitos y monocitos. Se une a polianiones glomerulares.
NAP/IL8	Células mesangiales humanas y epitelio tubular renal.	TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , LPS	Quimiotáctico para neutrófilos.
IP-10	Expresado por células mesangiales de rata y ratón. Células epiteliales glomerulares de rata.	IFN $\gamma$ , LPS, TNF, ICs	Desconocidas. Se expresan por el glomérulo de ratas con nefrosis experimental.
MCP-1	Células mesangiales humanas.	IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$	Quimiotáctico para monocitos.
RANTES	Epitelio tubular murino.	TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$	Quimiotáctico para linfocitos CD4 y monocitos.
CINC	Rata NRK-52E (célula epitelioide renal).	IL-1 $\beta$	Quimiotáctico para neutrófilos.

Modificado de Gómez Chiarri y cols.: The intercrine superfamily and renal disease. *Kidney Int*, 1993 (en prensa).

#### Abreviaturas:

TNF: Factor de necrosis tumoral.  
 IL: Interleucina.  
 TGF: Factor de crecimiento transformador.  
 PGDF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.  
 GM-CSF: Factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos y monocitos.  
 M-CSF: Factor estimulador de la formación de colonias de monocitos.  
 PAF: Factor activador plaquetario.  
 IFN: Interferón.

puesta a diversos estímulos, fundamentalmente LPS, INF y TNF $\alpha$ <sup>42-45</sup>.

En el modelo de nefrosis por adriamicina hemos demostrado un incremento del mRNA del IP-10, coincidiendo con la máxima proteinuria, expresión glomerular del TNF y daño epitelial. En el modelo de nefritis crónica proliferativa, inducida por inyecciones repetidas de ovalbúmina, la máxima expresión del mRNA del IP-10 precedió a la aparición de la máxima proteinuria, infiltrado inflamatorio glomerular e intersticial. Todos estos datos sugieren la participación del IP-10, de forma muy precoz, en el inicio del daño glomerular, probablemente promoviendo la quimiotaxis de células mononucleares al foco inflamatorio.

### Comentarios generales

Esta breve exposición sobre el papel de varias citoquinas en la patogenia de algunos modelos de nefropatías pretende llamar la atención sobre la gran complejidad de la respuesta inflamatoria glomerular, en la que todos los componentes renales participan de forma activa, tanto células intrínsecas (endoteliales, epiteliales, mesangiales) como extrínsecas (polimorfonucleares, monocitos/macrófagos), como la matriz extracelular glomerular, cuyas proteínas estructurales (fibronectina, colágeno, etc.) se están reconociendo en los últimos años como importantísimos moduladores del comportamiento de las células que las rodean. En este contexto, las citoquinas serían las señales que ponen en comunicación a todos estos componentes, modulando la respuesta inflamatoria. Según esto, no resulta difícil imaginar un microambiente celular en el que el daño renal inducido por diversos agentes (inmunocomplejos, toxinas, etc.) produciría una respuesta celular específica que consistiría, entre otros elementos, en la secreción de diversas citoquinas. Estas proteínas interactuarían con células intrínsecas y extrínsecas del entorno a través de la unión a receptores específicos, induciendo la expresión de genes determinados que alterarían el crecimiento celular, la síntesis de matriz extracelular y de nuevas citoquinas, multiplicando la respuesta inflamatoria y favoreciendo, directamente o a través de las intercrinas, el reclutamiento de células infiltrantes (leucocitos, monocitos), que potenciarían con nuevos mediadores la respuesta inflamatoria. Todos estos mecanismos conducirían finalmente a la fibrosis tubulointersticial que se observa en la mayoría de las glomerulonefritis evolucionadas.

El reto de los próximos años consistiría en intentar integrar toda la información, cada vez más compleja, existente sobre las citoquinas individuales en esquemas de interacción entre las diversas citoquinas en el riñón, que permitan conocer con exactitud toda la cronología del proceso inflamatorio renal.

Esta información abriría el camino al empleo de fármacos que modulen las acciones de las citoquinas o sus interacciones, lo que representaría un cambio radical en el abordaje terapéutico de las glomerulonefritis humanas.

### Agradecimientos

Los trabajos de los autores citados en el texto han sido financiados por el Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) (PM 89/0065), Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (91/0162; 92/592, 972) y Fundación Iñigo Alvarez de Toledo.

### Bibliografía

1. Yee J, Kuncio GS y Neilson EG: Tubulointerstitial injury following glomerulonephritis. *Semin Nephrol*, 11:361-366, 1991.
2. Starzel RB y Lovett DM: Interactions of inflammatory and glomerular cells in the response to glomerular injury. En Wilson CB (ed.). *Immunopathology of Renal Disease*. New York, Churchill Livingstone, 137-173, 1988.
3. Wilson CB: The renal response to immunologic injury. En Brenner MB y Rector JC (eds.). *The Kidney*, 3 ed., 1062-11, 1991.
4. Baud L, Fouqueray B, Phillippe C y Amrani A: Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells. *Kidney Int*, 41:600-603, 1992.
5. Ortiz A y Egido J: PAF, citoquinas y factores de crecimiento en las enfermedades glomerulares (I). *Inflamación*, 93, 2:211-222, 1991.
6. Ortiz A y Egido J: PAF, citoquinas y factores de crecimiento en las enfermedades glomerulares (II). *Inflamación*, 93, 2:301-306, 1991.
7. Emancipator SN y Sedor JR: Cytokines and renal disease. En Remick DG y Kunkel SL (eds.). *Cytokines in Health and Disease: Physiology and Pathophysiology*. New York. Marcel Dekker, 467-488, 1992.
8. Sedor JR: Cytokines and growth factors in renal injury. *Semin Nephrol*, 12:428-440, 1992.
9. Nathan C y Sporn MB: Cytokines in context. *J Cell Biol*, 113: 981-986, 1991.
10. Ortiz A, Gómez-Chiarri M, Bustos C, Alonso J, Gómez-Guerrero C, González E y Egido J: The potential role of inflammatory mediators and fibrogenic cytokines in the pathogenesis of glomerular diseases. *J Lipid Med*, 1992 (en prensa).
11. Tracey KJ, Vlassara H y Cerami A: Cachectin/Tumor necrosis factor. *Lancet*, I:1122-1126, 1989.
12. Vilcek J y Lee TH: Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem*, 66: 7313-7316, 1991.
13. Jäättelä M: Biologic activities and mechanisms of action of tumor necrosis factor- $\alpha$ /cachectin. *Lab Invest*, 64:724-742, 1991.
14. Hohmann HP, Remy R, Brockhaus M y Van Loon APGM: Two different cell types have different major receptors for human tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ). *J Biol Chem*, 264:14927-14934, 1989.
15. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C y Wallach D: Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med*, 175:323-329, 1992.
16. Engelman HD, Aderka M, Rubinstein M, Rotman D y Wallach D: A tumor necrosis factor-binding protein purified to homogeneity from human urine protects cells from tumor necrosis factor toxicity. *J Biol Chem*, 264:11974-11980, 1989.
17. Tomosugi NI, Cashman SJ, Hay H y cols.: Modulation of antibody-mediated glomerular injury in vivo by bacterial lipopolysaccharide tumor necrosis factor and IL-1. *J Immunol*, 142:3470-3090, 1989.
18. Brennan DC, Yui MA, Wuthrich RP y Kelley VE: Tumor necrosis factor and IL-1 in New Zealand black/white mice. Enhanced gene expression and acceleration of renal injury. *J Immunol*, 143: 3470-3475, 1989.
19. Hruby ZW, Shirota K, Jothy S y Lowry RP: Antiserum against tumor necrosis factor alpha and protease inhibitor reduce immune glomerular injury. *Kidney Int*, 40:43-51, 1991.
20. Ortiz A, Gómez-Chiarri M, Quirós J, López-Armada MJ, Alonso J, González E y Egido J: Exogenous fibronectin modifies tumor necrosis factor and fibronectin gene expression and catabolism of immune complexes in proliferative glomerulonephritis (abstract). *Nephrol Dial Transplant*, 1992 (en prensa).
21. Han J, Thompson P y Beutler P: Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthe-

sis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med*, 172: 393-394, 1990.

22. Bertani T, Poggi A, Rozzoni R, Delaini F, Sacchi G, Thona O, Meca C, Remuzzi G y Donato MB: Adriamycin induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events. *Lab Invest*, 46:16-23, 1982.
23. Mampaso FM, Egido J, Martínez Montero JC, Bricio T, González E, Cobo ME, Pirotzky E, Braquet P y Hernando L: Interstitial mononuclear cell infiltrates in experimental nephrosis: Effect of PAF antagonist. *Nephrol Dial Transplant*, 4:1037-1044, 1989.
24. Egido J, Robles A, Ortiz A, Ramirez F, González E, Mampaso F, Sánchez Crespo M, Braquet P y Hernando L: Role of platelet activating factor in adriamycin-induced nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol*, 138:119-123, 1987.
25. Remuzzi G, Zoja C, Remuzzi A y cols.: Low protein diet prevents glomerular damage in adriamycin-treated rats. *Kidney Int*, 28:21-37, 1985.
26. Agus D, Mann R, Cohn D, Michaud L, Kelly C, Clayman M y Neilson E: Inhibitory role of dietary protein restriction of the development and expression of immune-mediated anti-tubular basement membrane-induced tubulointerstitial nephritis in rats. *J Clin Invest*, 76:930-936, 1985.
27. Diamond Jr y Karnovsky MJ: Ameliorative effects of dietary protein restriction in chronic aminonucleoside nephrosis. *J Lab Clin Med*, 109:538-544, 1987.
28. Mansy H, Goodship TJH, Tapson JS, Hartley TH, Keavey P y Wilkinson R: Effecto of a High protein diet in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Sci*, 77:445-451, 1989.
29. Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Lerma JL, González E y Egido J: Low protein diet modifies proteinuria and glomerular production of inflammatory mediators in an experimental model of nephrosis. *J Am Soc Nephrol*, 2:542(A), 1991.
30. Dayer JM, Beutler B y Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E<sub>2</sub> production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med*, 162:2163-2168, 1985.
31. Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Kapanci Y y Vassalli P: Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis. *J Exp Med*, 170:655-663, 1989.
32. Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y y cols.: Pathogenesis of anti-myeloperoxidase antibodies related crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2:262(A), 1991.
33. Bustos C, Gómez-Chiarri M, González E, Muley R y Egido J: Increased plasma levels and monocytes production of tumor necrosis factor (TNF) in patients with idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2:263(A), 1991.
34. Heeger PS, Wolf G, Meyers CM y cols.: Isolation and characterization of cDNA from renal tubular epithelial cells encoding murine rantes. *Kidney Int*, 41:220-225, 1992.
35. Watanabe K, Konishi K, Fujioka M, Kinoshita S y Nakagawa J: The neutrophil chemoattractant produced by the rat kidney epithelial cell line NRK-52E is a protein related to the KC/gro protein. *J Biol Chem*, 264:19559-19563, 1989.
36. Kusner DJ, Luebbers EL, Nowinski RJ, Konieczkowski M, King CH y Sedor JR: Cytokine and LPS-induced synthesis of interleukin-8 from human mesangial cells. *Kidney Int*, 39:1240-1248, 1991.
37. Abbot F, Ryan JJ, Ceska M, Matsushima K, Sarraf CE y Rees A: Interleukin-1 $\beta$  stimulates human mesangial cells to synthesize and release interleukins-6 and -8. *Kidney Int*, 40:597-605, 1991.
38. Schmouder RL, Strieter RM, Wiggins RC, Chensue SW y Kunkel SL: In vitro and in vivo interleukin-8 production in human renal cortical epithelia. *Kidney Int*, 41:191-198, 1992.
39. Larsen CG, Anderson AU, Appella E, Oppenheim JJ y Matsushima K: The neutrophil activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science*, 243:1464-1466, 1989.
40. Baglioni M, Walz A y Kunkel SL: Neutrophil-activating-peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest*, 84:1045-1049, 1989.
41. Hetchman DH, Cybulsky MI, Fuchs HJ, Baker JB y Gimbrone MA Jr: Intravascular IL-8. Inhibitor of polymorphonuclear leukocyte accumulation at sites of acute inflammation. *J Immunol*, 147:883-892, 1991.
42. Ohmory Y y Hamilton TA: A macrophage LPS-inducible early gene encodes the murine homologue of IP-10. *Biochem Biophys Res Comm*, 168:1261-1267, 1991.
43. Tannenbaum CS, Koerner TJ, Jansen MM y Hamilton TA: Characterización of lipopolysaccharide-induced macrophage gene expression. *J Immunol*, 140:3640-3645, 1990.
44. Luster AD, Unkeless JC y Ravetch JV: Gamma-interferon transcriptionally regulates and early-response gene containing homology to platelet protein. *Nature (London)*, 315:672-676, 1985.
45. Luster AD y Ravetch JV: Biochemical characterization of a gamma-interferon inducible cytokine (IP-10). *J Exp Med*, 166:1084-1097, 1987.