

Factores de crecimiento y regeneración renal

M. Flaquer¹, P. Romagnani², J.M. Cruzado³

¹Laboratori de Nefrologia Experimental. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

²Excellence Centre for Research, Transfer and High Education for the Development of DE NOVO Therapies (DENOTHE). University of Florence. Florencia (Italia)

³Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Nefrologia 2010;30(4):385-93

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10463

RESUMEN

Cuando se produce un daño en un tejido adulto, el proceso de renovación celular continuada es crítico y crucial para la reparación del mismo y, en determinados órganos, se facilita por la presencia de células madre o progenitoras. El riñón, a diferencia de otros órganos como el hígado, es de regeneración lenta. Incluso ha sido considerado durante años como incapaz de regenerarse. Sin embargo, varios estudios han demostrado que existen posibles nichos de células madre renales en la papila renal, progenitores tubulares o progenitores renales CD24+CD133+ localizados en el polo urinario de la cápsula de Bowman. Estas células podrían participar teóricamente en la reparación de la lesión renal. Sin embargo, todavía no se ha demostrado de forma precisa cuál sería su papel ni cómo actuarían después del daño. Aún así, estas células madre renales podrían ser dianas terapéuticas para el remodelado del tejido renal dañado. Por otro lado, se ha postulado que las células madre derivadas de la médula ósea podrían participar en la regeneración renal, especialmente las de estirpe mesenquimal. Sin embargo, tampoco se conoce con exactitud el modo en que actuarían. Hay estudios que sugieren la existencia de fusión celular entre estas células y células residentes, otros apuntan a su diferenciación en células renales, mientras que otros sugieren una acción paracrina responsable del efecto reparador a través de la secreción de factores de crecimiento como HGF, VEGF y IGF-1. Todas estas moléculas secretadas proporcionarían un entorno regenerativo que limitaría el área del daño y que facilitaría la migración de las células madre.

Palabras clave: Regeneración renal, Células madre, Factor de crecimiento de los hepatocitos, Médula ósea.

Correspondencia: José María Cruzado Garrit
Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. IDIBELL.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
Tel: +34 93 2607602
jmcruzado@bellvitgehospital.cat

Growth factors and renal regeneration

ABSTRACT

Cell replenishment is critical for adult tissue repair after damage. In some organs this process is facilitated by stem cells. In contrast to the liver, the kidney has limited capacity for regeneration. Nevertheless, there are several recent studies suggesting the presence of stem cells in the adult kidney. Stem cell renal niches have been identified in the renal papilla in animals as well as in the urinary pole of the Bowman capsule in humans (CD24 + CD133 + stem cells). Although these cells may contribute to organ regeneration, how these cells exert this effect and their role after kidney damage is not known. Nevertheless, renal stem cells may be therapeutic targets for treatment of renal diseases. On the other hand, bone marrow derived stem cells may also contribute in renal repair, particularly mesenchymal stem cells. However, the mechanism for producing such effect has not been elucidated. Some studies suggest there is cell fusion between bone marrow and resident tubular cells; others suggest bone marrow cells are able to differentiate in resident cells, while some authors propose bone marrow cells facilitate organ regeneration by a paracrine action; that is by secreting growth factors as hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor and insulin growth factor 1. All these secreted molecules would provide a regenerative milieu able to constrain renal damage and to amplify migration of stem cells to the damaged organ.

Key words: Renal regeneration, Stem cells, Hepatocyte growth factor, Bone marrow.

INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) continúa aumentando de tal modo que se considera una amenaza mundial para la salud pública^{1,2}. Muchos enfer-

mos con nefropatía crónica acaban desarrollando insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), siendo la diabetes la causa más frecuente tanto en España como en la mayoría de países occidentales. La progresión de la enfermedad renal crónica hacia la pérdida de función y la esclerosis renal, aunque con diferente velocidad de progresión, aparece también en otras muchas nefropatías crónicas tanto glomerulares o intersticiales como vasculares. En el fondo se considera que, una vez perdida una cantidad suficiente de masa renal, las nefronas residuales sufren hipertensión intraglomerular, fenómeno que activa localmente, entre otros, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) induciendo TGF-beta1 y producción de matriz extracelular que acaba amplificando el fenómeno de pérdida de masa renal. Este concepto fisiopatológico, conocido como teoría de la hiperfiltración³, ha sido la base para testar en clínica la utilidad del bloqueo SRAA tanto en nefropatía diabética como en otras nefropatías crónicas. Sin embargo, a pesar del gran avance que han supuesto estos tratamientos (son capaces de reducir o estabilizar la pendiente de pérdida de función renal), el número de pacientes incidentes que requieren tratamiento sustitutivo renal, ya sea diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal, continúa en aumento. En este contexto de escasez de tratamientos o estrategias capaces de inducir regresión de la nefropatía crónica, el estudio de los mecanismos de regeneración renal cobra un enorme interés^{4,5}.

REGENERACIÓN RENAL

Cuando se produce un daño en un tejido adulto, el proceso de renovación celular continuada es crucial para su mantenimiento y, en determinados órganos, se consigue por la presencia de células madre/progenitoras. Las células madre permiten la renovación celular periódica o la regeneración cuando se produce algún daño tisular, tienen la capacidad de autorrenovación mediante divisiones mitóticas o de diferenciarse en los linajes celulares del órgano correspondiente. Además, algunas células madre adultas procedentes de la médula ósea son capaces de diferenciarse en más de un tipo celular (mesenquimales y hematopoyéticas). En general, las células madre adultas son una población celular que se mantiene por sí sola: son células quiescentes que, durante la regeneración del tejido, se dividen asimétricamente, por una parte, en células madre y, por otra, en células amplificadoras en tránsito (*transit-amplifying cells*) que proliferan, se diferencian y, finalmente, reconstituyen el tejido dañado⁶. Una de las maneras para identificar células madre en órganos sólidos es el marcaje con bromodeoxiuridina (BrdU). Las células quiescentes, que no se dividen, mantienen niveles altos de BrdU depositada en el genoma, mientras que las células que se dividen son células más diferenciadas que van diluyendo constantemente la BrdU depositada en su genoma a medida que van proliferando.

El riñón está considerado clásicamente como un órgano incapaz de regenerarse. Aun así, posee un cierto grado de rege-

neración que varía según la especie. Algunos peces cartilaginosos forman nefronas durante su vida adulta, aunque los mamíferos han perdido esta capacidad. De hecho, en humanos, no se forman nuevas nefronas después de 36 semanas de gestación⁷. El riñón es uno de los pocos órganos que sufre una transición de mesénquima a epitelio (MET) durante el desarrollo⁸. Este proceso está gobernado por factores de crecimiento tales como *hepatocyte growth factor* (HGF) y *bone marrow protein-7* (BMP-7), entre muchos otros. Por tanto, el desarrollo renal en los mamíferos requiere de un proceso de conversión de las células del mesénquima metanéfrico en células epiteliales polarizadas⁹. Tal como ya hemos mencionado, cuando independientemente de la causa se produce un daño renal crónico lo suficientemente extenso, la función renal va empeorando de forma inexorable hasta llegar a la IRCT, sin que existan tratamientos capaces de revertir el proceso¹⁰. Uno de los procesos que intervienen en la progresión de las nefropatías es la transición de epitelio a mesénquima capaz de producir matriz extracelular. Precisamente, se trata del proceso inverso al que se produce durante el desarrollo fetal del riñón.

La regeneración renal podría abordarse a partir de diferentes estrategias, como la administración de factores de crecimiento capaces de revertir la transición de epitelio mesénquima e incluso a partir de la movilización o infusión de células madre endógenas (propias del riñón) o exógenas (derivadas de la médula ósea). Sin embargo, el reto resulta de enorme dificultad. El riñón tiene una arquitectura muy compleja, una gran heterogeneidad celular y es de renovación celular lenta. Contiene más de 24 tipos de células maduras distribuidas en compartimentos vasculares, intersticiales, glomerulares y tubulares⁸. Todo esto complica la búsqueda de células madre adultas¹¹ capaces de reparar el riñón reemplazando las células dañadas. En cualquier caso, la regeneración renal requeriría de mecanismos muy precisos capaces de gobernar la reparación de cada uno de los compartimentos renales dañados. Se han realizado estudios que apoyan la presencia de células madre en el riñón adulto, evidenciando una función intrínseca para estas células. Sin embargo, no es tan clara la participación de las células madre derivadas de la médula ósea¹²⁻¹⁷ (tabla 1).

CÉLULAS MADRE Y REGENERACIÓN RENAL

Células madre renales

El riñón tiene una estructura muy compleja y un grado de regeneración muy bajo en comparación con otros órganos. Esto hace difícil estudiar la existencia de nichos de células madre renales e investigar su participación en la reparación del órgano. Superando estas dificultades con diferentes estrategias, se ha propuesto la existencia de algunos nichos de células madre en diferentes compartimentos renales. Maeshima, et al.¹² describieron una población de progenitores tubulares con propiedades regenerativas, que proliferarían y se diferenciarían en células epiteliales durante la regeneración tubular. De he-

Tabla 1. Participación de las células madre endógenas (renales) o exógenas (derivadas de la médula ósea) en la regeneración del tejido renal

Célula dañada	Célula madre	Mecanismo de reparación	Autor y referencia
Células tubulares	Renal	Proliferación y diferenciación en células epiteliales	Maeshima, et al. ¹² Duffield, et al. ¹³ Lin, et al. ¹⁴ Humphreys, et al. ¹⁷
Células de la papila	Renal	Nicho celular	Oliver, et al. ¹⁵
Células de la cápsula de Bowman	Renal	Nicho celular	Sagrinati, et al. ¹⁶
Células tubulares	BMDC	Fusión celular	Held, et al. ³³
Células mesangiales	BMDC	Diferenciación celular	Imasawa, et al. ⁷¹
Células mesangiales	BMDC (HSC)	Formación de células mesangiales	Masuya, et al. ⁷²
Células endoteliales glomerulares	BMDC	Integración glomerular y reparación microvascular	Rookmaaker, et al. ⁷³

Varios autores describen diferentes tipos celulares renales que serían los que participarían en la regeneración renal y describen además que existe un nicho de células madre en la papila renal y también en la cápsula de Bowman. Contrariamente, otros estudios muestran cómo las BMDCs son las que tienen un papel en el mantenimiento y reparación tubular, del mesangio y endotelio renal, tanto por mecanismos de fusión como de diferenciación celular.

cho, se desconoce el origen de las células que reemplazan a las células epiteliales tubulares dañadas, pero algunos estudios sugieren que son de origen renal y que no provienen de la médula ósea^{13,14}. Oliver, et al.¹⁵ identificaron la papila renal como nicho de células madre en el riñón adulto. Observaron un conjunto de células en la papila renal que retenían BrdU. Después de un daño isquémico, detectaron que estas células entraban en ciclo celular, desapareciendo de esta manera el marcaje con BrdU. Además, estas células eran capaces de formar esferas *in vitro*. Sin embargo, la localización en la papila renal genera dudas acerca de cómo estas células son capaces de repoblar los segmentos más proximales de la nefrona. En estudios recientes se ha identificado en humanos un subconjunto de progenitores renales CD24+CD133+ en la cápsula de Bowman¹⁶, en la porción próxima al polo tubular. Esta localización permitiría una reparación de las células epiteliales glomerulares y tubulares. Se ha descrito que las células progenitoras CD24+CD133+ tienen capacidad de diferenciación, proporcionando un mecanismo regenerativo para células epiteliales renales dañadas^{18,19}. La existencia de estos progenitores epiteliales renales ofrece una posible explicación a la regresión de lesiones renales. El proceso de reparación del daño probablemente requiere de la capacidad de frenar la respuesta fibrótica, de manera que las células progenitoras deberían ser capaces de regenerar el tejido y, a la vez, eliminar la acumulación de matriz extracelular¹⁸. Esta última acción la podrían ejercer a través de su capacidad de secretar factores de crecimiento como comentaremos más adelante. En otro estudio, Appel, et al.²⁰ postularon que, puesto que los podocitos no pueden regenerarse por sí mismos, las células epiteliales parietales glomerulares (que proliferan y están contiguas a los podocitos) migrarían al ovillo glomerular y se diferenciarían en podocitos. Aunque se han podido identificar varios nichos de células madre renales, todavía se desconoce cuál es su papel y en qué modo actúan en la reparación después de la lesión renal. Aun

así, las células madre renales podrían ser dianas terapéuticas para la remodelación del tejido renal dañado²¹.

Células madre derivadas de la médula ósea

La médula ósea contiene diferentes tipos de células madre, incluyendo células madre hematopoyéticas (HSCs), células madre mesenquimales (MSCs) y células progenitoras endoteliales. Las HSCs expresan marcadores de superficie como Sca-1, c-kit, CD90 en ratón y CD34, CD133, CXCR4 y CD150 en humanos y pueden diferenciarse en cualquier tipo celular sanguíneo adulto. Las MSCs, además de crear un ambiente de soporte para las HSCs, son capaces de diferenciarse en varios tipos celulares de origen mesenquimal, como hueso, cartílago, músculo, neuronas, hepatocitos y tejido adiposo²²⁻²⁵. Tienen la propiedad de adherirse al plástico y expresan marcadores de superficie como CD90, CD73, CD105, CD44 y CD29. Estas células MSCs también expresan factores de crecimiento como VEGF, HGF y IGF-1, así como citoquinas antiapoptóticas. Se está investigando actualmente el papel de las células madre derivadas de la médula ósea en la regeneración del riñón después de un daño. La terapia celular es en este momento uno de los campos de mayor interés en biomedicina, de tal modo que la utilización de estas células multipotentes para restablecer la función de un órgano dañado ha generado una enorme expectación.

La técnica más utilizada para estudiar la plasticidad de las células de la médula ósea es el trasplante de médula ósea (TMO). Las células de médula ósea del receptor son sustituidas por las células de médula ósea del donante y, una vez establecido el quimerismo, las células procedentes del donante pueden ser identificadas a través de diferentes estrategias. Entre éstas destaca la identificación de cromosoma Y en un re-

ceptor femenino, la expresión de moléculas como beta-galactosidasa, luciferasa o *enhanced green fluorescent protein* (EGFP) o por el restablecimiento de una función en un modelo animal *knockout*²⁶. Para comprobar el tipo celular (tubular, mesangial, etc.) al que han dado lugar las células derivadas de la médula ósea se suele utilizar el marcaje de proteínas específicas a través de inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y análisis mediante microscopía confocal.

Un número importante de glomerulopatías se inicia por daño de los podocitos o pérdida del número de éstos. Los podocitos son células con interdigitaciones complejas que participan en la síntesis de componentes de la membrana basal glomerular (MBG), siendo el colágeno IV uno de los más importantes. Varios estudios han sugerido la integración de las células derivadas de la médula ósea como podocitos funcionales. Se han realizado estudios en modelos murinos con síndrome de Alport, que sufren mutaciones en el gen que codifica para la cadena alfa del colágeno IV, dando lugar a defectos en la MBG, proteinuria e insuficiencia renal. Prodromidi, et al.²⁷ y Sugimoto, et al.²⁸ observaron que las células derivadas de la médula ósea contribuían a la regeneración de podocitos en los glomérulos dañados, dando lugar a un restablecimiento de la expresión de la cadena alfa-3 del colágeno IV y a una disminución de la proteinuria. En un estudio publicado hace unos años en ratones, el TMO procedente de ratones diabéticos obesos db/db en ratones sanos no diabéticos transfería la nefropatía diabética a los receptores sin producirles hiperglucemia. Los autores postulaban que probablemente el glomérulo se repoblaba de células mesangiales y endoteliales del donante db/db y que éstas eran las responsables de la albuminuria y glomerulosclerosis que desarrollaban los receptores²⁹.

Por otro lado, hay autores que sugieren la participación de las células derivadas de la médula ósea en la regeneración del riñón fusionándose con las propias células renales. De hecho, se ha demostrado en el hígado que los hepatocitos generados después de un daño hepático se forman por fusión celular y no por diferenciación de las células madre hematopoyéticas³⁰⁻³². Así, se postula también una posible fusión celular entre células madre provenientes de la médula ósea y células tubulares epiteliales. Held, et al.³³ observaron que, después de un daño, las células epiteliales tubulares se generan por fusión de las células hematopoyéticas y las células tubulares proximales ya existentes y no por transdiferenciación. Sin embargo, esta cuestión sigue siendo muy controvertida, puesto que varios estudios apuntan a una acción paracrina/endocrina de las células madre endógenas en lugar de una repoblación directa de las nefronas dañadas³⁴. En resumen, además del posible papel de las células madre endógenas (renales), otros estudios apoyan la diferenciación y/o fusión de las células derivadas de la médula ósea como precursores de las células renales dañadas (figura 1).

FACTORES DE CRECIMIENTO

Las células epiteliales tubulares que sobreviven al daño secretan factores de crecimiento que podrían interactuar con células residentes y células madre renales y extrarenales acelerando los mecanismos de reparación tubular. El epitelio tubular es relativamente quiescente y su estado replicativo es lento (lo que caracteriza, a la vez, a las células madre), pero, en cambio, tiene una gran capacidad de regeneración morfogénica tras una agresión tóxica o isquémica graves³⁵. Aunque algunos estudios muestran cómo las células madre migran al tejido dañado^{36,37}, la mayoría de autores no apoyaría una integración de estas células en los órganos lesionados. En este sentido, Duffield, et al.^{13,38} demostraron que la reparación renal es independiente de la participación de las células derivadas de la médula ósea, algo que también observaron Lin, et al.¹⁴. Por otro lado, Morigi, et al.³⁹ demostraron cómo la infusión de células mesenquimales humanas derivadas de la médula ósea hacía disminuir el daño tubular proximal y mejoraba la función renal en un modelo murino. Se han realizado varios estudios que no han podido verificar la diferenciación de células madre en células epiteliales, pero se ha descrito que las células madre contribuyen en la recuperación renal. Se propuso entonces que la migración de las células facilita la regeneración solamente por efectos endocrinos/paracrinos^{40,41} y que son las propias células renales las que restablecen el epitelio tubular^{13,14,38,42}.

Interacciones entre células madre, células residentes renales y factores de crecimiento

La interacción entre las células de origen mesenquimal y epitelial con factores de crecimiento es fundamental para la nefrogénesis y el mantenimiento de la integridad del órgano adulto^{43,44}. Esta interacción recíproca entre célula mesenquimal-epitelial es un factor clave en la regeneración renal después de un daño.

Se han realizado estudios en modelos animales de daño renal agudo administrando factores de crecimiento como *epidermal growth factor* (EGF), *hepatocyte growth factor* (HGF) o *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), observando una reducción de la mortalidad debido a una restauración y normalización de la función renal⁴⁵. De hecho, es bien conocido que las células epiteliales tubulares que sobreviven al daño secretan factores de crecimiento y citocinas involucradas en mecanismos de reparación renal. Por otro lado, parece probado que las MSC tienen efectos protectores, especialmente en modelos de daño renal agudo gracias a su capacidad de expresar factores de crecimiento como VEGF, HGF y IGF-1 que facilitarían la recuperación del daño renal^{46,47}. Este sistema podría actuar de un modo autocrino (las propias células renales secretarían factores de crecimiento), paracrina (las células madre renales y las de médula ósea) y endocrino (factores circulantes solubles). Brevemente, repasaremos algunos de estos factores.

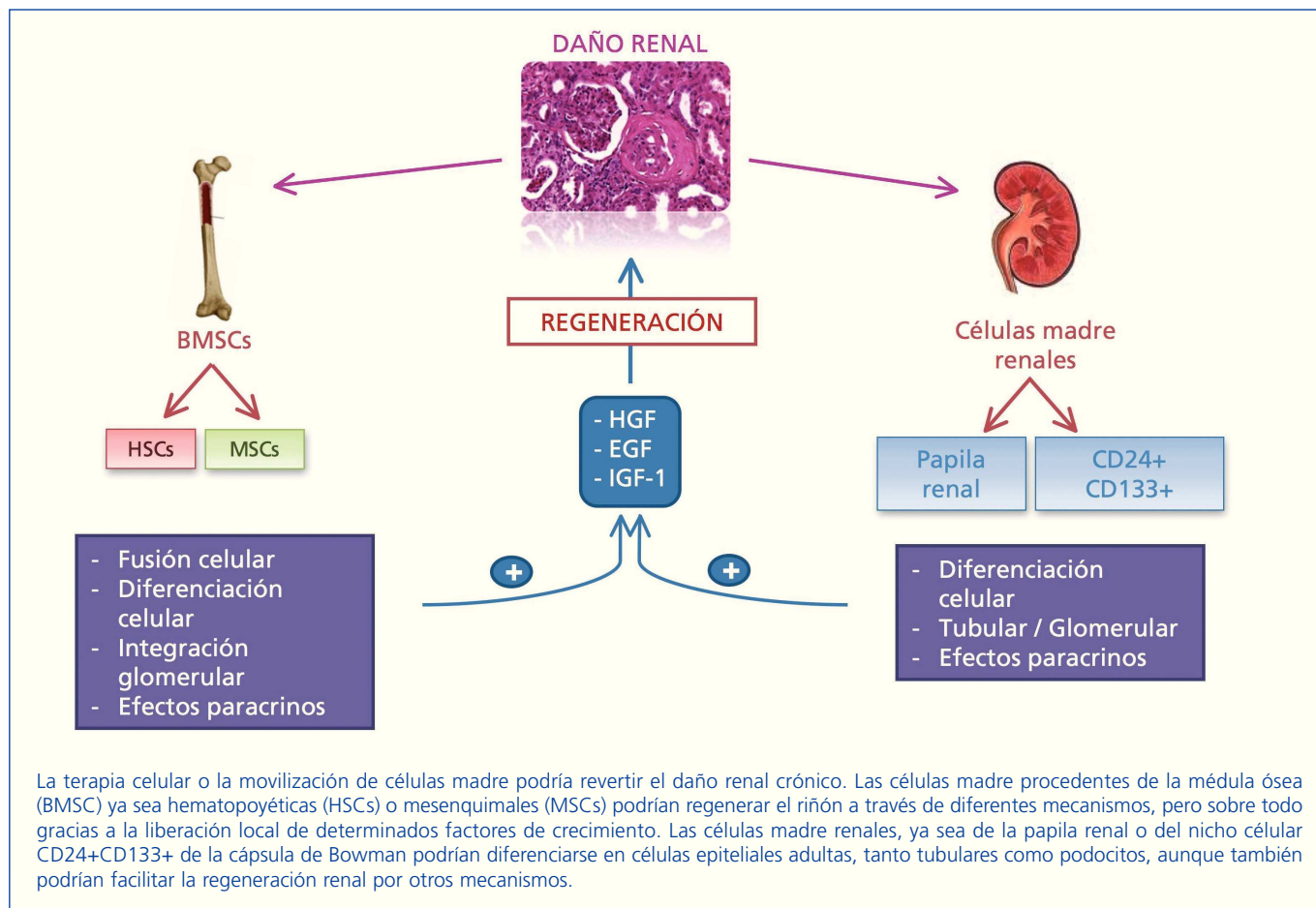


Figura 1. Células madre y regeneración renal.

Glial cell line-derived neurotrophic growth factor (GDNF). Es un factor implicado en la organogénesis renal. La administración exógena de GDNF protegería contra el daño renal isquémico en un modelo murino y aceleraría los mecanismos de reparación. *In vitro*, GDNF induce la migración de MSC e inhibe la apoptosis de MSC⁴⁸.

Epidermal growth factor (EGF). Es un factor que se sintetiza en el epitelio renal y aumenta después de un daño⁴⁹. Ejerce diferentes acciones en varios tipos celulares, como la migración y la proliferación^{50,51}. Se ha demostrado que EGF induce la proliferación celular y la migración de MSC *in vitro*⁵².

HGF. Es un heterodímero formado por una cadena α de 69 kDa y una cadena β de 34 kDa^{53,54}. La unión de HGF con su receptor c-Met induce la activación del dominio tirosin kinasa, dando lugar a actividades mitogénicas y angiogénicas en varios tipos celulares, preferentemente en células epiteliales y endoteliales⁵⁵. Además, tiene efectos antiapoptóticos y antifibróticos. El efecto antiapoptótico está directamente relacionado con la vía de señalización fosfatidilinositol-3 kinasa-Akt⁵⁶, mientras que el efecto an-

tifibrótico está ligado a su acción antagonista sobre TGF beta-1⁵⁷. HGF modula el balance entre la síntesis y la degradación de matriz extracelular, incrementando la expresión de metaloproteasas (MMP) y reduciendo la producción de inhibidores de MMP (TIMP). Además, HGF suprime el efecto de TGF beta-1 bloqueando la vía TGF beta/Smad⁵⁸. HGF es capaz de contrarrestar la acción profibrótica de TGF beta-1 en diversas células renales por diferentes mecanismos, entre los que destacaría la inhibición de la transición epitelio-mesénquima. Además se sabe que TGF beta-1 y HGF inhiben su síntesis de manera recíproca⁵⁹ y que HGF también disminuye la regulación de la expresión del receptor de TGF beta-1 *in vivo*. Algunos autores describieron una reducción de TGF beta-1 mediante un suplemento exógeno de HGF en varios modelos de daño crónico⁶⁰⁻⁶². Resulta interesante destacar que HGF tiene también un efecto sobre las células derivadas de la médula ósea, atrayendo a las células madre al lugar del daño. Lo que se desconoce es si HGF posee un efecto movilizador y/o localizador de estas células⁶³. En un estudio realizado en un modelo de daño hepático, Kollet, et al.⁶⁴ demostraron el efecto de HGF sobre el reclutamiento de células hema-

revisiones cortas

topoyéticas en el hígado dañado. Cuando se producía un daño en el hígado (por irradiación o por inflamación), se producía un aumento en la expresión de SDF-1 y de la actividad de MMP-9, dando lugar al reclutamiento de progenitores hematopoyéticos mediados por SDF-1. En otro estudio realizado en un modelo murino de fibrosis hepática inducida por CCl_4 ⁶⁵ se observó que HGF *per se* no aumentaba la expresión de MMP-9. El tratamiento con G-CSF se utiliza para promover el reclutamiento de células derivadas de la médula ósea. La sobreexpresión de HGF junto con el tratamiento con G-CSF aumentaba sinérgicamente MMP-9 en el hígado fibrótico a la vez que incrementaba el número de células derivadas de la médula ósea y de células hepáticas que expresaban MMP-9. Por otro lado, es bien conocido que la inhibición de la actividad de HGF da lugar a un empeoramiento de la reparación tisular^{57,66}.

Vascular endothelial growth factor (VEGF). Es un factor que regula el crecimiento vascular tanto en tejidos normales como en tejidos dañados. Las células mesenquimales son capaces de secretar este factor⁶⁷⁻⁶⁹. La isquemia renal inhibe la expresión de VEGF mediante diversos mecanismos, desplazando el balance desde un ambiente proangiogénico a un ambiente antiangiogénico, inhibiendo por tanto la reparación renal. Las MSC expresan VEGF y podrían ejercer acciones paracrinas renoprotectoras que facilitarían la recuperación del daño renal agudo. Incluso se ha postulado que la administración de dosis elevadas de eritropoyetina en un modelo de lesión endotelial atenúa el daño mediante la liberación de VEGF⁷⁰.

En resumen, determinados factores de crecimiento, muchos de ellos implicados en la embriogénesis renal, son capaces de inducir directamente cierto grado de reparación tisular, a la vez

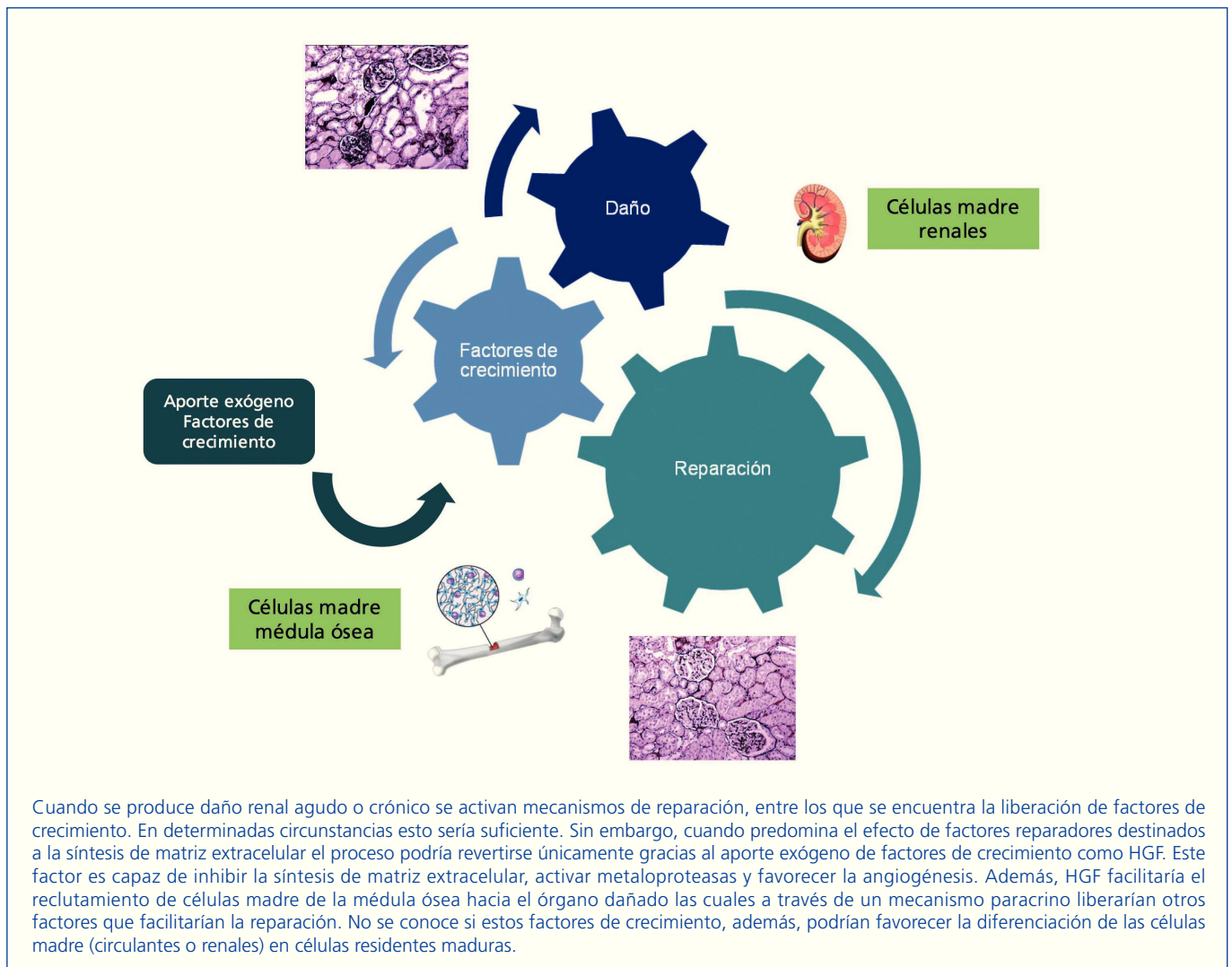


Figura 2. Factores de crecimiento y regeneración renal.

que podrían actuar sobre las células madre residentes facilitando su diferenciación e incluso favorecer el reclutamiento renal de células madre procedentes de la médula ósea que, directamente o a través de la secreción de los propios factores de crecimiento, contribuirían a la regeneración renal (figura 2).

Agradecimientos

Esta investigación ha sido posible gracias a las becas ISCIII/FIS PI06/0582 y PS09/01630. María Flaquer es receptora de una beca predoctoral IDIBELL.

CONCEPTOS CLAVE

1. La incidencia de ERC continúa aumentando y muchos pacientes acaban desarrollando IRCT a pesar de los avances en renoprotección. Debido a ello existe un enorme interés en el estudio de mecanismos de regeneración renal buscando futuras aplicaciones clínicas.
2. Se han descrito posibles nichos de células madre renales en la papila renal y en el polo urinario de la cápsula de Bowman y también se han observado células progenitoras tubulares. No se ha demostrado de forma fehaciente que células madre derivadas de la médula ósea se diferencien e integren *in vivo* como células renales adultas.
3. El nicho de células madre renales CD24+CD133+ localizado el polo urinario de la cápsula de Bowman en humanos podría contribuir a la regeneración tubular y podocitaria. La células madre procedentes de la médula ósea teóricamente podrían diferenciarse en células endoteliales y mesangiales.
4. El proceso de reparación del daño se consigue primero frenando la respuesta fibrótica y después recuperando la arquitectura tisular del órgano. La administración de determinados factores de crecimiento, a la vez que actuar como antifibrótico, podría movilizar células madre renales y procedentes de la médula ósea. Estas células, directamente, fusionándose con células renales residentes, o por mecanismos paracrinos, facilitarían la regeneración renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiurchiu, C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(Suppl 1):S58-63.[PubMed]
2. Xue JL, et al. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2753-8.[PubMed]
3. Hostetter TH, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241(1):F85-93.[PubMed]
4. Fogo AB. New capillary growth: a contributor to regression of sclerosis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(3):201-3.[PubMed]
5. Feng Z, et al. Glomerular aging in females is a multi-stage reversible process mediated by phenotypic changes in progenitors. *Am J Pathol* 2005;167(2):355-63.[PubMed]
6. Knoblich JA. Asymmetric cell division during animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(1):11-20.[PubMed]
7. Hartman HA, Lai HL, Patterson LT. Cessation of renal morphogenesis in mice. *Dev Biol* 2007;310(2):379-87.[PubMed]
8. Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006;22:509-29.[PubMed]
9. Ekblom P. Developmentally regulated conversion of mesenchyme to epithelium. *FASEB J* 1989;3(10):2141-50.[PubMed]
10. Harris RC, Neilson EG. Toward a unified theory of renal progression. *Annu Rev Med* 2006;57:365-80.[PubMed]
11. Humphreys BD. Slow-cycling cells in renal papilla: stem cells awaken? *J Am Soc Nephrol* 2009;20(11):2277-9.[PubMed]
12. Maeshima A, Yamashita S, Nojima Y. Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(12):3138-46.[PubMed]
13. Duffield JS, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005;115(7):1743-55.[PubMed]
14. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005;115(7):1756-64.[PubMed]
15. Oliver JA, et al. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004;114(6):795-804.[PubMed]
16. Sagrinati C, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(9):2443-56.[PubMed]
17. Humphreys BD, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2008;2(3):284-91.[PubMed]
18. Romagnani P, Kalluri R. Possible mechanisms of kidney repair. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2009;2(1):3.[PubMed]
19. Ronconi E, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):322-32.[PubMed]

20. Appel D, et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):333-43.[PubMed]
21. Maeshima A. Label-retaining cells in the kidney: origin of regenerating cells after renal ischemia. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(4):269-74.[PubMed]
22. Orlic D, et al. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant* 2003;7(Suppl 3):86-8.[PubMed]
23. Ferrari G, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998;279(5356):1528-30.[PubMed]
24. Mezey E, et al. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000;290(5497):1779-82.[PubMed]
25. Lagasse E, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000;6(11):1229-34.[PubMed]
26. Roufosse C, Cook HT. Stem cells and renal regeneration. *Nephron Exp Nephrol* 2008;109(2):e39-45.[PubMed]
27. Prodromidi EI, et al. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome. *Stem Cells* 2006;24(11):2448-55.[PubMed]
28. Sugimoto H, et al. Bone-marrow-derived stem cells repair basement membrane collagen defects and reverse genetic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(19):7321-6.
29. Zheng F, et al. Development of albuminuria and glomerular lesions in normoglycemic B6 recipients of db/db mice bone marrow: the role of mesangial cell progenitors. *Diabetes* 2004;53(9):2420-7.[PubMed]
30. Wang X, et al. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003;422(6934):897-901.[PubMed]
31. Vassilopoulos G, Wang PR, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003;422(6934):901-4.[PubMed]
32. Terada N, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416(6880):542-5.[PubMed]
33. Held PK, et al. In vivo genetic selection of renal proximal tubules. *Mol Ther* 2006;13(1):49-58.[PubMed]
34. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003;9(6):702-12.[PubMed]
35. Anglani F, et al. In search of adult renal stem cells. *J Cell Mol Med* 2004;8(4):474-87.[PubMed]
36. Morigi 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(7):1794-804.[PubMed]
37. Lange C, et al. Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int* 2005;68(4):1613-7.[PubMed]
38. Duffield JS, Bonventre JV. Kidney tubular epithelium is restored without replacement with bone marrow-derived cells during repair after ischemic injury. *Kidney Int* 2005;68(5):1956-61.[PubMed]
39. Morigi M, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells accelerate recovery of acute renal injury and prolong survival in mice. *Stem Cells* 2008;26(8):2075-82.[PubMed]
40. Togel F, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):F31-42.[PubMed]
41. Broekema M, et al. Determinants of tubular bone marrow-derived cell engraftment after renal ischemia/reperfusion in rats. *Kidney Int* 2005;68(6):2572-81.[PubMed]
42. Bi B, et al. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(9):2486-96.[PubMed]
43. Karihaloo A, Nickel C, Cantley LG. Signals which build a tubule. *Nephron Exp Nephrol* 2005;100(1):e40-5.[PubMed]
44. Stuart RO, Nigam SK. Development of the tubular nephron. *Semin Nephrol* 1995;15(4):315-26.[PubMed]
45. Hammerman MR, Miller SB. Therapeutic use of growth factors in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(1):1-11.[PubMed]
46. Nigam S, Lieberthal W. Acute renal failure. III. The role of growth factors in the process of renal regeneration and repair. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279(1):F3-F11.[PubMed]
47. Zhang G, et al. A role for fibroblast growth factor type-1 in nephrogenic repair. Autocrine expression in rat kidney proximal tubule epithelial cells in vitro and in the regenerating epithelium following nephrotoxic damage by S-(1,1,2,2-tetrafluoroethyl)-L-cysteine in vivo. *J Biol Chem* 1993;268(16):11542-7.[PubMed]
48. Shi H, et al. Glial cell line-derived neurotrophic growth factor increases motility and survival of cultured mesenchymal stem cells and ameliorates acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(1):F229-35.[PubMed]
49. Humes HD, et al. Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 1989;84(6):1757-61.[PubMed]
50. Fisher DA, Salido EC, Barajas L. Epidermal growth factor and the kidney. *Annu Rev Physiol* 1989;51:67-80.[PubMed]
51. Zhuang S, Dang Y, Schnellmann RG. Requirement of the epidermal growth factor receptor in renal epithelial cell proliferation and migration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287(3):F365-72.[PubMed]
52. Baer PC, et al. Expression of a functional epidermal growth factor receptor on human adipose-derived mesenchymal stem cells and its signaling mechanism. *Eur J Cell Biol* 2009;88(5):273-83.[PubMed]
53. Nakamura T, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989;342(6248):440-3.[PubMed]
54. Miyazawa K, et al. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;163(2):967-73.[PubMed]
55. Birchmeier C, Gherardi E. Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. *Trends Cell Biol* 1998;8(10):404-10.[PubMed]
56. Xiao GH, et al. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(1):247-52.
57. Mizuno S, et al. Reciprocal balance of hepatocyte growth factor and transforming growth factor-beta 1 in renal fibrosis in mice. *Kidney Int* 2000;57(3):937-48.[PubMed]
58. Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor antagonizes the profibrotic action of TGF-beta1 in mesangial cells by stabilizing Smad transcriptional corepressor TGIF. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1402-12.[PubMed]
59. Inoue T, et al. TGF-beta1 and HGF coordinately facilitate collagen turnover in subepithelial mesenchyme. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297(2):255-60.[PubMed]

60. Mizuno S, et al. Hepatocyte growth factor prevents renal fibrosis and dysfunction in a mouse model of chronic renal disease. *J Clin Invest* 1998;101(9):1827-34.[Pubmed]
61. Ueki T, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999;5(2):226-30.[Pubmed]
62. Gao X, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy retards the progression of chronic obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2002;62(4):1238-48.[Pubmed]
63. Yang R, et al. Hemodynamic effects of scatter factor in conscious rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30(3):294-301.[Pubmed]
64. Kollet O, et al. HGF, SDF-1, and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34 stem cell recruitment to the liver. *J Clin Invest* 2003;112(2):160-9.[Pubmed]
65. Higashiyama R, et al. Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2007;45(1):213-22.[Pubmed]
66. Huh CG, et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(13):4477-82.
67. Mayer H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation. *J Cell Biochem* 2005;95(4):827-39.[Pubmed]
68. Geiger F, et al. VEGF producing bone marrow stromal cells (BMSC) enhance vascularization and resorption of a natural coral bone substitute. *Bone* 2007 41(4):516-22.
69. Hung SC, et al. Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K-Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis. *Stem Cells* 2007;25(9):2363-70.[Pubmed]
70. Hohenstein B, et al. Enhanced progenitor cell recruitment and endothelial repair after selective endothelial injury of the mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298(6):F1504-14.[Pubmed]
71. Imasawa T, et al. The potential of bone marrow-derived cells to differentiate to glomerular mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1401-9.[Pubmed]
72. Masuya M, et al. Hematopoietic origin of glomerular mesangial cells. *Blood* 2003;101(6):2215-8.[Pubmed]
73. Rookmaaker MB, et al. Bone-marrow-derived cells contribute to glomerular endothelial repair in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2003;163(2):553-62.[Pubmed]