

## O USO DE TERAPIA COM CÉLULAS MONONUCLEARES DERIVADAS DA MEDULA ÓSSEA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

### RESUMO

Os objetivos são identificar os prováveis impactos morfológicos causados pela terapia celular com base no uso de células da fração mononuclear e investigar os possíveis alvos de interferência nos processos de formação da fibrose e/ou que levem à regeneração do parênquima renal. Revisão narrativa da literatura, entre 2010 a 2014. Os resultados apontam que a ação parácrina das células da fração mononuclear, com a liberação direta de renoprotetores ou de microvesículas, parece estar relacionada ao controle da fibrose renal e recuperação das funções do rim. Concluímos que os estudos contribuem no conhecimento dos mecanismos da lesão e efeitos das terapias celulares, percebemos que dificilmente utilizam as mesmas estratégias para transplante, as mesmas condições ou o mesmo modelo de lesão.

**Descritores:** Insuficiência renal crônica; Fibrose; Medula óssea; Uretra.

## *THERAPY FOR USE WITH MONONUCLEAR CELLS DERIVED FROM BONE MARROW IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

### ABSTRACT

*The objectives are to identify the likely impacts of morphological cell therapy based on the use of mononuclear fraction cells and investigate the possible interference targets in the training process of fibrosis and / or leading to regeneration of the renal parenchyma. Narrative review of the literature from 2010 to 2014. The results show that the paracrine action of the cells of the mononuclear fraction, with the direct release of renoprotective or microvesicles, seems to be related to the control of renal fibrosis and recovery of kidney function. We conclude that studies contribute in knowledge of injury mechanisms and effects of cell therapies, we realized that hardly use the same strategies for transplantation, the same conditions and the same model of injury.*

**Keywords:** *Chronic renal failure; Fibrosis; Bone marrow; Urethra.*

## *TERAPIA PARA USO CON CÉLULAS MONONUCLEARES DERIVADOS DE MÉDULA ÓSEA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA*

### RESUMEN

*Los objetivos son identificar los posibles impactos de la terapia celular morfológico basado en el uso de células mononucleares fracción e investigar los posibles objetivos de interferencia en el proceso de formación de fibrosis y / o conduce a la regeneración del parénquima renal. Revisión narrativa de la literatura a partir de 2010 a 2014. Los resultados muestran que la acción parácrina de las células de la fracción mononuclear, con la liberación directa de renoprotector o microvesículas, parece ser relacionado con el control de la fibrosis renal y la recuperación de la función renal. Llegamos a la conclusión de que los estudios contribuyen en el conocimiento de los mecanismos de lesión y los efectos de las terapias celulares, nos dimos cuenta de que casi no utilizan las mismas estrategias para el trasplante, las mismas condiciones y el mismo modelo de lesión.*

**Palabras clave:** *Insuficiencia renal crónica; Fibrosis; La médula ósea; La uretra.*

HUSTEN SILVA CARVALHO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doutor em Doenças Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2013). Professor adjunto III na UNESA. E-mail hustenc@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Doença renal crônica (DRC) desenvolve após lesão inicial, seguida de perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais<sup>(1)</sup>. Seu diagnóstico é definido pela presença de lesão, sugerida por alterações nos níveis de microalbuminúria, proteinúria e hematúria, na urina, e perda da função renal, por redução da taxa de filtração glomerular (TFG)<sup>(1)</sup>.

Segundo o grupo de trabalho *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* da *National Kidney Foundation (NKF)*, o indivíduo que apresenta lesão renal ou TFG < 60 mL / min por 1,73 m<sup>2</sup>, durante 3 meses ou mais, independente da causa, é considerado portador da DRC.<sup>(1)</sup> A DRC é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade nos países ocidentais, com prevalência aproximada de 11% na população adulta<sup>(1)</sup> No Brasil, a prevalência é de 7,2%<sup>(2)</sup>. Acredita-se que o aumento significativo da prevalência da DRC tenha ocorrido pelo melhor controle clínico de doenças de base nas últimas décadas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial, dessa forma, as pessoas por estarem vivendo mais, se tornam vulneráveis<sup>(2)</sup>.

Os estágios de doença terminal são acompanhados por atrofia e rarefação tubular associada à intensa fibrose intersticial constituída do acúmulo de proteínas da matriz extracelular (MEC) no interstício renal, além de glomerulosclerose<sup>(3)</sup>. Desde a década de 70 tem sido demonstrado que a obstrução ureteral e unilateral (OUU), em coelhos e em cães, resulta em fibrose intersticial com

acúmulo dos colágenos I, III e IV, da fibronectina e do sulfato de heparana. Durante o desenvolvimento da fibrose, há proliferação de fibroblastos/ miofibroblastos no interstício renal.<sup>(3)</sup> Desde então, o modelo da OUU tem sido aplicado frequentemente no intuito de esclarecer os mecanismos patogênicos envolvidos na nefropatia obstrutiva e no desenvolvimento da fibrose renal progressiva, sendo considerado como modelo de fibrose renal tubulointersticial<sup>(3)</sup>. Os inúmeros estudos enfocando o modelo da OUU em ratos e camundongos levaram ao conhecimento da fisiopatologia deste processo, muito embora ainda haja aspectos controversos. Por um lado, acredita-se que o acúmulo de MEC pode levar à isquemia local por obliteração dos capilares peritubulares, com conseqüente atrofia tubular e insuficiência renal progressiva.<sup>(4)</sup> Por outro lado, a fibrose pode ser um evento secundário, conseqüente à inflamação renal que culminou em injúria de alguns néfrons<sup>(3)</sup>.

Quanto aos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na OUU, há inicialmente uma infiltração de monócitos no interstício renal, os quais são classicamente ativados para macrófagos, liberando citocinas, como o fator de crescimento beta 1 (TGF-beta1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).<sup>(3)</sup> O TGF-beta 1 promove a transformação fenotípica das células epiteliais tubulares, seja para sofrer apoptose, o que causa a perda da rede capilar e, conseqüentemente, leva a isquemia/hipóxia secundárias,<sup>(4)</sup> seja para transição epitélio-

mesenquimal (TEM), formando miofibroblastos responsáveis pela deposição em excesso das proteínas da MEC<sup>(5)</sup>. Alternativamente os miofibroblastos podem ter origem a partir de pericitos ou de células tronco residentes, além de células endoteliais.<sup>(5-6)</sup> Há ainda autores que acreditam na possibilidade dos miofibroblastos terem origem a partir de fibroblastos intersticiais, capazes de sintetizar fibras de estresse e que sofrem transdiferenciação em miofibroblastos por estímulo de citocinas, particularmente do TGF-beta<sup>(6)</sup>.

A ativação dos monócitos também causa produção de angiotensina II, estimulando a produção do fator nuclear k-B (NF-k-B) que ativa inúmeros genes que levam a síntese de citocinas pró-inflamatórias, produção de espécies reativas que aumentam o dano celular e produção de colágeno IV.<sup>(6)</sup> Estudos demonstraram que angiotensina II leva a transcrição e síntese de colágeno IV em células tubulares proximais em cultura, o mesmo é observado quando ratos são infundidos com angiotensina II.<sup>(6-7)</sup> O acúmulo de proteínas da MEC ainda é exacerbado pela diminuição da sua degradação mediada pelo inibidor 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1)<sup>(6-7)</sup>. Apesar da evolução dos modelos atuais de tratamento ao paciente com insuficiência renal crônica terminal, que incluem a diálise e o transplante, é possível constatar sérias limitações. A hemodiálise é o principal tratamento adotado (90,8% dos pacientes) em comparação às duas únicas alternativas disponíveis: diálise peritoneal (9,2%) e o transplante renal<sup>(8)</sup>. A hemodiálise é uma terapia substitutiva que apresenta taxas significativas de morbidade e mortalidade,

além de afetar a capacidade laborativa do paciente. No caso do transplante, as limitações principais são: a escassez de doadores de órgãos e compatibilidade do doador<sup>(8)</sup>.

As restrições relacionadas à aplicação das terapias substitutivas atuais evidenciam a necessidade do desenvolvimento de novas terapias mais eficientes do ponto de vista clínico-biológico e que levem a uma melhor qualidade de vida aos pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC).

Tendo em vista os tratamentos disponíveis que não são capazes de reverter o quadro histológico ou favorecer a recuperação da função renal, inúmeros grupos de pesquisa têm buscado novas alternativas/estratégias de tratamento, como a utilização de terapias celulares. Estudos que abrangem o uso de terapias celulares com o emprego de células derivadas de medula óssea ou da fração mononuclear parecem muito promissores, no entanto, têm mostrado resultados bastante distintos quanto à definição da terapia e dos processos envolvidos no controle da fibrose.

A medula óssea (MO) possui diferentes tipos celulares, podendo ser divididas em duas categorias, de acordo com os dois processos de diferenciação distintos que levam a formação de células mononucleares ou multinucleares<sup>(9)</sup>. Atualmente às terapias celulares mais relacionadas com a regeneração do parênquima renal, tem sido aquelas com base em células mononucleares, ou seja, células tronco hematopoiéticas (CTH), células tronco mesenquimais (CTM) e progenitores renais intrínsecos<sup>(9)</sup>. Há também o uso de células

mononucleares em conjunto ou não fracionadas<sup>(9)</sup>.

Ainda não é claro qual a fração celular, CTH ou CTM, apresenta maior plasticidade. Por esta razão, autores propuseram que a utilização do conjunto de células que possam dar suporte à proliferação e à manutenção das células-tronco, como a fração de células mononucleares (FCM) da MO, poderia levar à resultados melhores do que o uso de um único tipo celular<sup>(10)</sup>. Estudos recentes demonstraram uma grande potencialidade destas células em gerar células do tecido conjuntivo em vários modelos animais.<sup>(10)</sup>

Temos como perguntas de pesquisa: Qual o impacto morfológico da terapia celular no uso de células da fração mononuclear? Quais os alvos de interferência à formação da fibrose e da regeneração?

Diante deste quadro, o estudo tem como objetivos identificar os prováveis impactos morfológicos causados pela terapia celular com base no uso de células da fração mononuclear e investigar os possíveis alvos de interferência nos processos de formação da fibrose e/ou que levem à regeneração do parênquima renal.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, na forma narrativa.

As bases de dados de busca foram MEDLINE, LILACS e SciELO, Portal CAPES e Portal de Revistas Científicas da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) para obtenção de artigos. A busca ocorreu entre em dezembro de 2014, utilizando como descritores de busca: Doença renal crônica, Fibrose, Medula

óssea, Uretra. O período delimitado foi entre 2010 a 2014.

O critério de inclusão foi: artigos completos disponibilizados eletronicamente nas bases de busca selecionadas. Como critério de exclusão: teses, livros, capítulos de livros,

monografias, dissertações, anais, relatórios e outros documentos que não atendam ao critério de inclusão.

Com a leitura prévia dos resumos obteve-se 156 artigos sobre o tema. Foram excluídos 69 artigos, por tratarem de terapias com outros tipos de células tronco ou utilizarem modelos de lesão aguda ou outros modelos de DRC, diferentes do modelo de OUU.

Para disposição do estudo, organizou-se ficha documental com as seguintes variáveis: ano de publicação, autores, periódico e objeto do estudo. Para análise das publicações extraiu-se as variáveis: objetivo, patologia (agravo), tipologia de tratamento, resultados.

Com os dados levantados após leitura exaustiva das publicações, se elaborou categorias para discussão dos resultados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 87 artigos analisados na íntegra, verificou-se que 16(18,3%) artigos tratavam da DRC; 8(9,2%) artigos sobre o modelo de OUU; 40(46,0%) artigos sobre fibrose e 23(26,5%) artigos sobre efeitos da terapia celular com base na utilização de células mononucleares derivadas da MO em modelo de OUU.

Da análise de dados se elencou duas categorias, apresentadas e discutidas, são elas Impacto da terapia com células tronco no rim e Implicações na formação da fibrose e na regeneração do parênquima renal.

#### IMPACTO DA TERAPIA COM CELULAS TRONCO NO RIM

A regeneração renal pode ser reproduzida utilizando diferentes estratégias, tais como a mobilização de células-tronco, a infusão de células-tronco endógenas (obtidas a partir do próprio rim) ou exógenas (a partir de medula óssea), no entanto, isso é um desafio extremamente difícil. O rim tem arquitetura muito complexa, possui grande heterogeneidade celular e sua renovação celular é lenta. São mais de 24 tipos de células maduras distribuídas em compartimentos vascular, glomerular, intersticial e tubular<sup>(11)</sup>. Tudo isto complica a busca de células tronco adultas capazes de regenerar o rim. Além disto, a regeneração renal requer mecanismos muito precisos capazes de dirigir a regeneração em cada um dos compartimentos renais avariados<sup>(11-12)</sup>.

Durante a última década, as células-tronco têm sido um assunto de intenso debate e investigação, principalmente sobre seu potencial regenerativo na lesão renal. As células-tronco derivadas da medula óssea são consideradas de relevância para o desenvolvimento de terapias por serem facilmente isoladas, modificadas geneticamente *in vitro* e reintroduzidas na forma de transplante autólogo, eliminando riscos de reação imunogênica<sup>(9)</sup>. Estudo que analisou os efeitos do transplante em conjunto de CTH e CTM e de CTH sozinhas, após transplante de rim em humano, mostrou que a

combinação de CTH e CTM é eficaz, provocando estabilidade e rejeição reduzida<sup>(10)</sup> e vários outros estudos envolvendo diferentes modelos tem demonstrado que o uso de células mononucleares em conjunto é mais eficaz<sup>(10)</sup>.

O que é conhecido sobre a participação de células mononucleares de medula óssea na regeneração renal é muito pouco. Alguns autores acreditam na diferenciação de células de medula óssea em células residentes do rim, outros sugerem a existência de fusão celular entre as células da medula óssea e células residentes e há ainda aqueles que atribuem à ação parácrina de células mononucleares ou secreção de fatores de crescimento, tais como HGF, VEGF e IGF-1, descartando completamente a possibilidade da diferenciação<sup>(13-14)</sup>. Há também estudos que explicam a ação parácrina, em parte, através da liberação de microvesículas<sup>(15-17)</sup>. Isto permitiria a troca de informações de forma bi-direcional entre as células lesadas e células tronco. As microvesículas podem transferir fatores de células lesadas para células-tronco, resultando na reprogramação fenotípica adquirindo características específicas do tecido, ou inversamente, os fatores podem ser transferidos de células-tronco para células com lesão causando reparo. Os fatores no interior das vesículas são: ARNm, microRNA e proteínas<sup>(18)</sup>.

Todas as moléculas secretadas regenerativas proporcionam limitação da área de lesão, o que facilita a migração celular. Vários estudos publicados não constataram a diferenciação de células tronco em células renais, mas descreveram alguma contribuição na recuperação renal<sup>(16-17)</sup>. Assim, propôs-se

que a infusão de células facilitaria a regeneração apenas por efeito parácrino e o restabelecimento do epitélio tubular se daria pelas próprias células do rim. De acordo com estes últimos estudos, a interação entre as células da medula óssea, células epiteliais e fatores de crescimento, é fundamental para nefrogênese, além da manutenção da integridade do órgão adulto<sup>(14,16,17)</sup>.

Esta interação recíproca parece ser um fator chave na regeneração renal após lesão. Por outro lado, o estabelecimento de terapias com a fração mononuclear derivada da medula óssea tem sido dificultado pelas inúmeras variáveis que devem ser consideradas, tais como, quantidade de células e a presença de subconjuntos de células mononucleares na terapia, níveis de comprometimento das células mononucleares, as condições da terapia, modelos de lesão utilizados e animais que são usados em ensaios, mas estão filogeneticamente distantes do homem.

#### **IMPLICAÇÕES NA FORMAÇÃO DA FIBROSE E NA REGENERAÇÃO DO PARENQUIMA RENAL**

Estudos iniciais consideravam que a obstrução ureteral produzia lesão renal unicamente em decorrência de efeitos mecânicos da obstrução ao fluxo de urina<sup>(19)</sup>, no entanto, sabe-se atualmente que a obstrução pode causar lesão ao tecido renal, mesmo após alívio do processo obstrutivo, produzindo inflamação, fibrose intersticial e atrofia tubular<sup>(19)</sup>.

A inflamação participa de forma ativa dos mecanismos de progressão da lesão renal, mesmo com o estiramento mecânico de

células tubulares sendo mantido pelo processo obstrutivo, com liberação de citocinas e quimiocinas, além do recrutamento de células inflamatórias no tecido renal.<sup>(7)</sup> Estudos tem demonstrado que células mononucleares produzem efeitos imunomodulatórios sobre o processo inflamatório, possivelmente pela liberação de inibidores que dificultam a expressão das interleucinas, assim interferindo na indução de outras, como TNF $\alpha$ , e ações sinérgica<sup>(7)</sup>. Considerando que IL1 $\beta$  também é um mediador da fibrose, a inibição de seus transcritos é importante no controle da fibrose túbulo-intersticial em modelo de OUU.<sup>(5,9)</sup> Estudo demonstrou que a administração de antagonistas de IL-1 $\beta$  é capaz de inibir a fibrose túbulo-intersticial em modelo animal de DRC<sup>(7)</sup>.

Na OUU, células epiteliais danificadas causam infra-regulação do fator de crescimento epidérmico e ativam o sistema renina-angiotensina. Estas alterações estimulam a expressão do TGF- $\beta$ 1 por células danificadas e a geração de espécies reativas de oxigênio que causam infiltração de monócitos. Os monócitos, por sua vez, quando ativados passam a secretar TGF- $\beta$ 1 e TNF- $\alpha$ <sup>(20)</sup>. Há evidências crescentes de que TGF- $\beta$ 1 é o mediador chave na patogênese da fibrose renal em doenças renais, sejam em modelos experimentais, sejam em humanos, portanto, a terapia com células mononucleares parece induzir regulação negativa para TGF- $\beta$ 1 em rim mantido em obstrução<sup>(16)</sup>. Possivelmente estas células estejam interferindo na ativação pós-translacional da proteína TGF $\beta$ -1 e sua liberação da forma latente ou do complexo latente dentro do

compartimento pericelular<sup>(16)</sup>. Os receptores para TGF $\beta$ -1 são induzidos quando há danos celulares, portanto, com a atenuação dos danos em resposta à presença de células mononucleares, pode ocorrer diminuição de sua atividade. As células mononucleares também podem liberar e/ou induzir a liberação de fatores endógenos antifibróticos, como a proteína morfogênica do osso – 7 (BMP-7)<sup>(5,20)</sup>. As BMPs apresentam vias de sinalização celular complexas, envolvendo interações com a sinalização induzida por TGF- $\beta$ , e que não são completamente conhecidas<sup>(5-6)</sup>. Estudo *in vitro* mostrou que BMP-7 antagoniza TGF- $\beta$  e inibe a TEM<sup>(5,7,20)</sup>. Um outro fator liberado por células mononucleares é o fator de crescimento de hepatócitos (HGF). Estudos revelam que o HGF é um fator intrinsecamente antifibrótico e antagoniza as ações pró-fibróticas de TGF $\beta$ 1<sup>(16)</sup>. Estudo *in vitro* relatou que o HGF neutraliza especificamente muitas ações pró-fibróticas de TGF $\beta$ 1, sugerindo que o balanço entre HGF e TGF $\beta$ 1 desempenha um papel decisivo na patogênese da fibrose renal crônica<sup>17</sup>. Níveis elevados de TGF $\beta$ 1 estão relacionados com a morte tecidual e desenvolvimento de fibrose, enquanto maior expressão de HGF, com a regeneração tecidual<sup>(6,17,20)</sup>.

Tanto o HGF, quanto TGF $\beta$ 1 são induzidos após lesão tecidual, levando a crer que os dois fatores são necessários ou importantes para a resposta inicial de reparo e regeneração tecidual<sup>(5,17,20)</sup>. Se o estímulo prejudicial é transitório, como ocorre na lesão aguda, a sinalização HGF prevalece, resultando em reparo e regeneração tecidual, podendo causar completa recuperação do órgão. Quando a lesão é de natureza crônica,

os níveis de expressão de TGF- $\beta$ 1 aumentariam progressivamente durante todo o curso da lesão, enquanto os níveis de HGF, embora inicialmente aumentassem, diminuiriam em seguida, possivelmente pela inibição por TGF- $\beta$  1<sup>(17)</sup>. Quando a atividade TGF $\beta$ -1 se torna muito maior, inicia-se várias ações pró-fibróticas. TGF $\beta$ -1 induz fibrose renal através da apoptose de células, tais como, podocitárias, endoteliais e tubulares, causando esgotamento de podócitos, perda de capilares e atrofia tubular<sup>(5,17,20)</sup>. Além disto, TGF $\beta$ -1 estimula células mesangiais e fibroblastos intersticiais a produzirem grandes quantidades de componentes da matriz<sup>(4,7)</sup> e/ou a formação de miofibroblastos através da transição epitélio-mesenquimal (TEM) de células epiteliais tubulares<sup>(5,13,17,20)</sup>. Apesar de haver ainda controvérsias acerca da origem do miofibroblasto renal, o surgimento dessas células é um processo de grande importância patológica durante a fibrogênese renal. Várias linhas de evidência demonstram que o HGF exógeno atenua a fibrose túbulo-intersticial em modelo de nefropatia obstrutiva induzida por obstrução ureteral unilateral em camundongos e em ratos<sup>(17)</sup>.

Quanto aos mecanismos moleculares pelos quais HGF antagoniza a ação de TGF $\beta$ -1, podemos citar a fosforilação e ativação de Erk-1 e -2 (Erk-1/2) que pode ocorrer a partir da interação entre o HGF e seu receptor c-met<sup>(17)</sup>. Estudos em cultura de fibroblastos demonstraram que Erk-1/2 quinases são capazes de induzir a fosforilação de Smad-2 e -3 no domínio de ligação do DNA, impedindo o acesso à região promotora de genes que respondem ao TGF $\beta$ -1<sup>(6,17)</sup>. Portanto, a transdução via Smad é efetivamente

interrompida. Por outro lado, a inibição de ERK-1/2 restaura a ação do TGF $\beta$ -1, favorecendo acumulação de Smad-2/3 no núcleo e ativação de genes fibrogênicos<sup>(6,17)</sup>. Estudos *in vitro* envolvendo cultura de células do epitélio demonstraram interrupção da sinalização TGF $\beta$ -1, em vez de modulação da sua expressão<sup>(12)</sup>. Diferente do que acontece em fibroblastos, o HGF não afeta a translocação nuclear de Smad2 / 3 induzida por TGF $\beta$ -1. Em vez disto, o HGF é capaz de induzir especificamente a expressão de um co-repressor transcrricional para Smad, chamado SnoN<sup>(17)</sup>.

É importante destacar que nem todos os efeitos antifibróticos do HGF devem estar relacionados com a inibição sobre TGF $\beta$ -1. Um estudo sugeriu que o HGF pode regular negativamente a transcrição de RNAm de colágeno tipo III em células epiteliais tubulares, indicando uma influência direta do HGF na expressão gênica de elementos da matriz extracelular<sup>(17)</sup>.

Para o estabelecimento da terapia celular é crucial identificar como vias de sinalização regulam a progressão da fibrose. O desafio é identificar se diferentes fatores levam a distintos sinais extrínsecos entre células que produzem colágenos ou se interferem em diferenças intrínsecas capazes alterar seu comportamento.

Os mecanismos de ação da fração mononuclear relacionados com um potencial terapêutico não estão bem definidos, mas é possível citar algumas propriedades, tais como, a capacidade de secretar fatores ou liberar microvesículas capazes de estimular a sobrevivência e recuperação de células

lesadas; habilidade de migração para áreas teciduais com danos e de modulação das respostas inflamatórias<sup>(15,18)</sup>.

Verificamos que a atividade anti-proliferativa e anti-inflamatória, bem como a sobrevivência celular e recuperação funcional, tem ocorrido através de mecanismos parácrinos, seja pela liberação de fatores ou de microvesículas pela fração mononuclear, seja pelo microambiente local.

## CONCLUSÃO

A terapia com células da fração mononuclear é capaz de induzir a regeneração nos rins mantidos em OUU, provocando maior estabilidade e reduzindo o risco de rejeição imunológica.

Embora alguns estudos defendam a possibilidade de diferenciação de células tronco exógenas em células residentes do rim ou a fusão celular, estudos atuais tem demonstrado que a ação parácrina é a mais relacionada à recuperação do quadro histológico e melhora da função renal.

A ação parácrina pode ocorrer pela liberação direta de fatores renoprotetores ou pela liberação de microvesículas.

O modelo de OUU é frequentemente utilizado em estudos da progressão da DRC, através desse modelo foi possível constatar que a evolução da fibrose continua mesmo após alívio da obstrução. Fração de células mononucleares produzem efeitos imunomodulatórios, como a inibição da IL1 $\beta$ . Também regula a liberação de TGF $\beta$ , interferindo em sua ativação pós-transcrricional; reduzindo a atividade de seus receptores ou regulando negativamente a



sinalização através de fatores antifibróticos. O HGF também é capaz de inibir diretamente a síntese de colágeno III. Embora estudos tenham contribuído enormemente para o conhecimento dos mecanismos da lesão e dos efeitos das terapias celulares, percebemos que dificilmente utilizam as mesmas estratégias para transplante, as mesmas condições ou o mesmo modelo de lesão.

Isto tem levado a comparações sempre transpostas e dificulta a definição dos reais benefícios e segurança da terapia.

## REFERÊNCIAS

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
2. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Lugon J, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):442-7.
3. Truong LD, Gaber L, Eknoyan G. Obstructive uropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;169:311-26.
4. Tanaka T, Nangaku M. The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(1):43-50.
5. Lan R, Geng H, Polichnowski AJ, Singha PK, Saikumar P, Mcewen DG et al. PTEN loss defines a TGF- $\beta$ -induced tubule phenotype of failed differentiation and JNK signaling during renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(9):210-23.
6. Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;21(11):1819-34.
7. Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(4):687-97.
8. Leung K, Tonelli M, James M. Chronic kidney disease following acute kidney injury — risk and outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(2):77-85.
9. Carvalho HS. Células tronco e terapias regenerativas. *Revista Eletrônica Estácio Saúde*. 2014;3(2):49-60.
10. Vanikar AV, Trivedi HL, Feroze A, Kanodia KV, Dave SD, Shah PR. Effect of co-transplantation of mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells as compared to hematopoietic stem cell transplantation alone in renal transplantation to achieve donor hyporesponsiveness. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(1):225-32.
11. Romagnani P. Kidney regeneration: any prospects? *Contrib Nephrol*. 2011;170:228–36.
12. Smeets B, Boor P, Dijkman H, Sharma SV, Jirak P, Mooren F, et al. Proximal tubular cells contain a phenotypically distinct, scattered cell population involved in tubular regeneration. *J Pathol*. 2012;229(5):645-59.
13. Piera-velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial–mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol*. 2011;179:1074-80.
14. Yamashita T, Fujimiya M, Nagaishi K, Ataka K, Tanaka M, Yoshida, et al. Fusion of bone marrow-derived cells with renal tubules contributes to renal dysfunction in diabetic nephropathy. *FASEB J*. 2012;26(4):1559-68.
15. Biancone L, Bruno S, Deregibus MC, Tetta C, Camussi G. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived microvesicles. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3037-42.
16. Flaquer M, Romagnani P, Cruzado JM. Growth factors and renal regeneration. *Nefrologia*. 2010;30(4):385-93.
17. Flaquer M, Franquesa M, Vidal A, Bolaños N, Torras J, Lloberas N, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy enhances infiltration of macrophages and may induce kidney repair in db/db mice as a model of diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):2059-68.
18. Collino F, Deregibus MC, Bruno S, Sterpone L, Aghemo G. Microvesicles Derived from Adult Human Bone Marrow and Tissue Specific Mesenchymal Stem Cells Shuttle Selected Pattern of miRNAs. *PLoS One*. 2010;57:e118803.
19. Li L, Zepeda-Orozco D, Black R, Lin F. Autophagy is a component of epithelial cell fate in obstructive uropathy. *Am. J. Pathol*. 2010;176:1767–78.
20. Lin H. Transforming growth factor- $\beta$  and the kidney revisited: introduction. *Semin. Nephrol*. 2012;32:225–7.