

Tratamiento de la glomerulonefritis: ¿Tendremos alguna vez otras opciones además de los esteroides y citotóxicos?

Basit Javaid and Richard J Quigg

Servicio de Nefrología, Universidad de Chicago, Chicago, Illinois

El término glomerulonefritis se refiere al conjunto de enfermedades renales primarias y otras secundarias a enfermedades sistémicas que se caracterizan por inflamación dentro del glomérulo. Debido a la naturaleza inmunológica subyacente de estas enfermedades, se las trata sistemáticamente con corticosteroides y diferentes agentes citotóxicos. Si bien en muchos casos estos tratamientos son exitosos, se asocian con una marcada morbilidad; por ese motivo, es evidente que se necesitan otras alternativas. Nuestros conocimientos sobre la patogenia de las enfermedades glomerulares inmunológicas han crecido significativamente, en gran parte a partir del estudio de modelos de enfermedad en roedores. Es fundamental para cada enfermedad desarrollar una respuesta inmunológica específica para el antígeno seguida de la fase efectora de la inflamación. Para bloquear la respuesta inmunológica, se puede utilizar un tratamiento específico para el antígeno, para inducir tolerancia, como puede ser el uso de moléculas de doble hebra de DNA en la nefritis lúpica. Dado que otros sistemas antigénicos no están tan bien definidos, se está utilizando cada vez más la inducción de una alteración más generalizada de la respuesta inmunológica, al bloquear a las moléculas co-estimuladoras CD40-CD154 y CD28-CD80/86, para tratar varias alteraciones inmunológicas y para su uso en el trasplante. Para reducir la inflamación glomerular se ha dirigido el tratamiento hacia una variedad de sistemas efectores, que incluyen al complemento, las citocinas/quimiocinas, las moléculas de adhesión, y los mediadores de la proliferación celular. De estos, ya se han utilizado los anticuerpos contra el C5 en el sistema del complemento y los anticuerpos y los antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las afecciones glomerulares, con resultados algo prometedores. Posiblemente dentro de poco tiempo se aplique en la glomerulonefritis el bloqueo menos específico de eventos mediados por receptores estimulados por factores de crecimiento derivados de las plaquetas y proteínas de ciclos celulares. Por último, la interrupción de las vías que conducen a la fibrosis, que producen glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial como resultado común a todas las glomerulonefritis terminales, es tema de intensas investigaciones que pueden dar lugar a tratamientos biológicos eficaces. Pese a todos estos avances, todavía dependemos de los esteroides y de los citotóxicos para tratar a la glomerulonefritis. Para poder superar esta etapa debemos dedicar una gran cantidad de recursos a realizar observaciones en los laboratorios de investigación básica para desarrollar tratamientos y probar su utilidad en las enfermedades en los seres humanos.

Palabras claves: glomerulonefritis, tratamiento, respuesta inmunológica, modificadores de la respuesta biológica

El término glomerulonefritis fue acuñado inicialmente por Klebs¹ y sirvió para representar a un grupo de enfermedades que ocurren como enfermedad renal primaria o como manifestación secundaria de una enfermedad sistémica² (Tabla 1). La alteración fundamental que relaciona a estas enfermedades es el hallazgo anatomopatológico de la inflamación en el glomérulo. Aunque estas enfermedades pueden adoptar varias formas, la hematuria, proteinuria y alteración de la filtración glomerular son las manifestaciones renales que tienden a ser

comunes a todas. Dado que la función del glomérulo es la de producir un ultrafiltrado sin proteínas ni células a partir de la sangre que pasa a través de sus capilares, estas características de la glomerulonefritis reflejan las formas limitadas a través de las que se puede manifestar la alteración de la función glomerular. Pese a estas similitudes, incluso las variantes más comunes de estas enfermedades pueden tener un curso impredecible que puede hacer que el manejo clínico sea problemático.

Solicitud de copias electrónicas a Richard J. Quigg, Departamento de Nefrología, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Ave., MC5100, Chicago, IL 60637. Correo electrónico: rquigg@uchicago.edu

Tabla 1. Causas de glomerulonefritis

Primary glomerular diseases
IgA nephropathy
Pauci-immune glomerulonephritis ^a
Antiglomerular basement membrane antibody disease ^b
Membranoproliferative glomerulonephritis (types I, II, and III)
Secondary glomerular diseases
Postinfectious glomerulonephritis
Lupus nephritis
Wegener's granulomatosis ^a
Microscopic polyangiitis ^a
Cryoglobulinemia ^c

^aAntibody-reactivity with cytoplasmic antigens (ANCA)-associated; ^bIncludes Goodpasture's syndrome when pulmonary involvement; ^cMost often hepatitis C virus-related.

La cantidad de casos de enfermedad renal terminal (ERT) causada por glomerulonefritis aumentó en los Estados Unidos en un 55% en el período entre 1990 y 2001, para alcanzar más de 50.000.³ Sin embargo, es interesante observar que la acumulación de nuevos casos de ERT por glomerulonefritis en realidad disminuyó recientemente en alrededor del 12% en el período de 1995 a 2001.³ La razón exacta de este último hallazgo no es clara, aunque la mejoría en el uso de inmunosupresión no específica podría ser una explicación, como se discutirá.

Antecedentes históricos

Hipócrates (460 a 375 AC) sugirió que la presencia de espuma y una cubierta espesa de grasa en la superficie de la orina indicaba la presencia de enfermedad renal. A partir de entonces y hasta mediados del siglo pasado, no existió el concepto de que pudiera haber un tratamiento específico para las enfermedades glomerulares, con excepción de reportes anecdóticos como el uso de la poción de espárrago, apio, comino y pepino de Galeno (130 a 200 DC),¹ o el bitartrato de potasio por Cotugno en 1765 para tratar la hidropesía.⁴ Thomas Addis, en su libro *Glomerular Nephritis (Nefritis glomerular)* publicado en 1949,⁵ hizo una reseña detallada del manejo de las enfermedades glomerulares y estuvo a favor del uso del "reposo" como tratamiento del riñón enfermo, y de reducir la "carga de trabajo" renal de la excreción

Tabla 2. Agentes inmunomoduladores no específicos en la glomerulonefritis

Glucocorticoids
Cyclophosphamide
Azathioprine
Chlorambucil
Mycophenolate mofetil
Cyclosporine
Tacrolimus
Rapamycin
15-deoxyspergualin
Leftunomide/FK778
FTY720
Plasma exchange
Intravenous immunoglobulin
Stem cell transplant

de urea al disminuir la ingesta proteica diaria y la producción de urea, una idea que se debate con entusiasmo hasta la fecha.

No fue hasta 1950 que Luetscher y Deming,⁶ en lo que se podría interpretar como uno de los reportes iniciales, describió el uso de cortisona en el síndrome nefrótico. En esta serie, 6 de los 11 pacientes tratados tuvieron una disminución de la proteinuria con un aumento variable del *clearance* de creatinina. En el mismo período Chasis, Goldring y Baldwin⁷ publicaron el primer informe sobre el uso de mostaza nitrogenada en la glomerulonefritis, seguida de una serie de casos por Taylor, Corcoran y Page,⁸ en la que estos autores describieron su experiencia con 10 pacientes, 7 de los cuales mostraron una respuesta completa o parcial, según se interpretó por la reducción del edema y de la proteinuria, aunque en la mayoría de los casos no se observó mejoría del *clearance* de urea. El fundamento para el uso de mostaza nitrogenada en estos reportes era la creencia de que glomerulonefritis era una enfermedad inmunológica y que podría ser el resultado de una reacción antígeno-anticuerpo.^{9,10} Se cree que la posterior disponibilidad generalizada de corticosteroides y su demostrada capacidad para aliviar muchas de las manifestaciones clínicas de las enfermedades glomerulares llevaron a que se dejaran de lado durante más de una década a otros fármacos disponibles pero más tóxicos.

Era evidente, a partir de los reportes iniciales acerca del tratamiento de la glomerulonefritis con esteroides, que no todos los pacientes respondían a este tratamiento. Alrededor de la misma época se comenzó a realizar biopsias renales, lo que permitió a los anatomopatólogos definir a las enfermedades renales por su aspecto histológico.^{2,11} Quedó claro que los niños con síndrome nefrótico, con glomérulos con aspecto normal en la microscopía de luz, tenían una respuesta excelente a los esteroides. La respuesta al tratamiento con esteroides en otras formas de enfermedades glomerulares en niños y adultos era menos clara y, con frecuencia, la expectativa de vida en ciertas enfermedades como la nefritis lúpica y la púrpura de Henoch-Schönlein a partir de la manifestación clínica de la enfermedad renal estaba reducida a menos de un año.^{12,13} A partir de estas observaciones, se creyó necesario intentar otras líneas de tratamiento, aunque fueran tóxicos, debido al pronóstico grave, especialmente en enfermedades que se piensa que tienen una base inmunológica. Por lo tanto, se introdujeron agentes tales como la 6-mercaptopurina, la azatioprina, el clorambucil y la ciclofosfamida, ya sean solos o combinados, con o sin esteroides, como tratamiento de la glomerulonefritis.¹³⁻¹⁷

A partir de estas observaciones iniciales hace 40 años, ocurrieron tres avances muy importantes. Primero, se realizaron estudios clínicos controlados, que se basaron en estos informes anecdóticos y que validaron la eficacia de estos tratamientos inmunosupresores no específicos para la glomerulonefritis, además de brindar protocolos de tratamiento para minimizar el riesgo, al tiempo que se maximiza la eficacia. Segundo, se probaron nuevos agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetil, y demostraron ser eficaces en diferentes formas de enfermedades glomerulares, tal como la nefritis lúpica.¹⁸⁻²¹ Estos agentes se consideran inmunosupresores selectivos, y la mayor ventaja es la reducción de los efectos colaterales no deseados. Finalmente, los tratamientos adyuvantes, tales como el control estricto de la tensión arterial, la restricción proteica y el aceite de pescado (como fuente rica en ácidos eicosapentenoicos) han comenzado a utilizarse de manera generalizada. No hay dudas de que el primero es sumamente

importante, particularmente mediante el uso de agentes que actúan sobre la angiotensina II, mientras que los últimos dos continúan siendo controvertidos.

Se han hecho otros intentos en lo que se refiere a la inmunomodulación en la glomerulonefritis, que incluyen el intercambio plasmático, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), y el trasplante de células madre. En general pareciera que no son demasiado eficaces o que son un punto demasiado extremo para justificar su uso sistemático en todos los casos, en lugar de casos seleccionados (como el uso sistemático del cambio de plasma en el síndrome de Goodpasture). Después de todo, la consecuencia renal de la glomerulonefritis es el desarrollo de ERT, para la que existen tratamientos adecuados de reemplazo. La Tabla 2 resume los tratamientos inmunosupresores actuales existentes para la glomerulonefritis.

Objetivos de tratamientos futuros

El propósito del resto de esta revisión será discutir el tratamiento futuro de la glomerulonefritis. En este punto reconoceremos una vez más que la glomerulonefritis es un conjunto heterogéneo de enfermedades (Tabla 1). Sin embargo, es fundamental en cada una de estas enfermedades el daño mediado por mecanismos

inmunológicos que se produce en el glomérulo, que incluye el desarrollo de una respuesta inmunológica específica para el antígeno seguida de una fase efectora de la inflamación. Esto ha sido el fundamento para el uso de la inmunosupresión no específica que se discutió previamente, pero también guía los principios terapéuticos que apuntan a cada estadio de esta respuesta inmunológica.

El antígeno que conduce a la glomerulonefritis puede derivar del huésped, tal como en el caso del DNA en la nefritis lúpica (el DNA es uno de los potenciales autoantígenos en la nefritis lúpica) o el colágeno tipo IV en el síndrome de Goodpasture, o puede ser un antígeno exógeno, que incluyen a los de los agentes infecciosos como el estreptococo del grupo A o el virus de la hepatitis C. En muchos casos, no se conoce el antígeno, como ocurre en la glomerulonefritis membranoproliferativa y en la nefropatía por IgA. Todavía es controvertido el papel etiológico del sistema antígeno-anticuerpo en las vasculitis que se caracterizan por la reactividad de los anticuerpos con los antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA). Independientemente del antígeno específico, la respuesta inmunológica requiere de un esfuerzo coordinado entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos, que incluyen a las proteínas específicas para los antígenos y las moléculas co-estimulantes auxiliares. Otro aspecto importante se relaciona con la forma en que llegan al glomérulo los antígenos exógenos al glomérulo. Con frecuencia esto involucra aspectos complejos de cómo se procesan los complejos inmunológicos circulantes y locales. Una vez que la respuesta inmunológica ha tenido lugar el antígeno (y el anticuerpo, en muchos casos) ha llegado al glomérulo, la glomerulonefritis resultante implica a una gran cantidad de sistemas efectores humorales y celulares, cada uno de los cuales es una diana potencial en el intento de limitar la inflamación. No sólo puede haber infiltración de células extrínsecas al glomérulo, sino que las células glomerulares intrínsecas tienen el claro potencial de involucrarse en la enfermedad, y pueden elaborar una gran cantidad de moléculas inflamatorias y de sufrir cambios fenotípicos y proliferar. Finalmente, el desarrollo de un fenotipo fibrótico que culmina con el aspecto histológico de la glomeruloesclerosis (y la fibrosis intersticial) representa el estadio terminal de la glomerulonefritis de cualquier causa.

La Tabla 3 enumera a varios sistemas mediadores involucrados en la glomerulonefritis, que se consideraron como sitios para la intervención terapéutica. Aunque se reunió evidencia circunstancial de su compromiso a partir de estudios en seres humanos, la mayor evidencia experimental se generó a partir de estudios con animales de experimentación, que incluye el desarrollo y uso de tratamientos específicos, algunos de los cuales también se enumeran en esta tabla. Es importante señalar que si bien los animales de experimentación brindaron conocimientos importantes sobre la patogenia de la enfermedad, muchos tratamientos aplicados a animales tienen sus limitaciones en la medida que involucran el tratamiento de una población homogénea (en muchos casos, animales genéticamente idénticos) frecuentemente antes de que exista ninguna manifestación clínicamente evidente de la enfermedad. Tales estudios están bastante alejados de lo que ocurre en la práctica clínica en la población heterogénea de seres humanos que llegan al tratamiento una vez que la enfermedad se ha hecho clínicamente manifiesta. Sin embargo, los proyectos de desarrollo de cambiar de los estudios en animales de experimentación a los estudios en seres humanos para el uso clínico aceptado ocurrieron con los esteroides y los agentes

Tabla 3. Sistemas inmunológico/inflamatorio en la glomerulonefritis y agentes terapéuticos relevantes

Immune response	
Antigen	LJP 394 (abetimus)
B lymphocytes	Anti-CD20 (rituximab)
Costimulation	
CD40-CD154	Anti-CD154 (IDEC-131 and BG9588)
CD28-CD80/CD86	CTLA4 (CTLA4-Ig, LEA29Y) Anti-CD80 (h1F1) and anti-CD86 (h3D1)
Antibody	Anti-idotype (3E10)
Immune complexes	DNAse
Immune effectors	
Complement	Anti-C5 (eculizumab)
Cytokines/chemokines	
PDGF	STI571 (gleevec, imatinib)
TNF- α	Anti-TNF (infliximab) TNFR2-Ig (rtanercept)
IL-1	IL-1ra (snakinra)
IL-10	Anti-IL-10 rIL-10
MCP	Bindarit
Adhesion molecules	
β 1 integrins	Anti- α ₄ integrin (natalizumab)
β 2 integrins	Anti-CD11a (efalizumab) Anti-CD18
ICAM-1	Anti-ICAM-1 (enlimomab) ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide (ISIS 2302, alicaforsen)
Cell cycle	All trans retinoic acid R-roscovitine (CYC202)
Fibrosis/EMT	Hepatocyte growth factor Bone morphogenic protein-7 Mutant plasminogen activator inhibitor-1

Abbreviations are: PDGF, platelet-derived growth factor; TNF- α , tumour necrosis factor- α ; IL, interleukin; ICAM, intercellular adhesion molecule; MCP, monocyte chemoattractant protein; EMT, epithelial mesenchymal transition.

citotóxicos,²²⁻²⁴ con lo que se mostró la utilidad de los experimentos en animales. Se discutirán los tratamientos más prometedores para la glomerulonefritis, en particular aquellos utilizados en estudios clínicos. Es importante también hacer notar que la mayoría de las aplicaciones clínicas hasta el momento están relacionadas con el uso en la nefritis lúpica o en las vasculitis ANCA-positivas, de manera que no es posible realizar todavía una generalización a todos los tipos de glomerulonefritis.

Alteración de la respuesta inmunológica

Linfocitos B

Lo habitual es que se requiera de una acción coordinada de las células inmunes para lograr una respuesta inmunológica apropiada y óptima para el antígeno. En cualquiera de las enfermedades que se enumeran en la Tabla 1, la respuesta inmunológica ya no es apropiada y, por lo tanto, todos los esfuerzos terapéuticos están dirigidos a desviar la respuesta inmunológica, como ocurre con el uso de la inmunosupresión no específica que se enumera en la Tabla 2. Aunque también se podría considerar no específica, se utilizó un anticuerpo monoclonal humanizado reactivo con el antígeno CD20 en las células B (rituximab) para reducir el número de células B en el lupus eritematoso sistémico (LES) resistente al tratamiento. En un estudio abierto de seis pacientes con LES refractario a la inmunosupresión convencional, el tratamiento con rituximab fue prometedor, incluso en los tres pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa, en quienes la proteinuria se redujo o estabilizó.²⁵ En un único paciente con granulomatosis de Wegener y compromiso renal, el tratamiento con rituximab se asoció con mejoría de la función renal y normalización de los análisis de orina, junto con la desaparición de los antígenos c-ANCA.²⁶ En general, estos resultados son alentadores y están estimulando la realización de más estudios con rituximab.²⁷ En teoría, alguna de las enfermedades enumeradas en la Tabla 2 podría verse afectada favorablemente por la depleción de las células B con rituximab, pero se debería asumir el efecto negativo de una alteración general de la inmunidad humoral.

Terapia antigénica

Si bien hay una gran variedad de auto-antígenos en el LES, los anticuerpos de doble hebra de DNA (dsDNA) se encuentran entre los más patogénicos, particularmente a nivel del glomérulo²⁸ y, por lo tanto, es probable que valga la pena intentar reducir los títulos de anticuerpos anti-dsDNA. Para lograrlo, se diseñó LJP 394 (abetimus sódico), que consiste en cuatro moléculas de dsDNA 20-mer conjugadas con una región central de trietilenglicol farmacológicamente inerte. Si los receptores de superficie de las células B “naive” reactivas/que reaccionan con dsDNA se unen en forma cruzada con LJP 394 sin la ayuda de células T coexistentes, el resultado es un estado de tolerancia.²⁹ El estudio multicéntrico LJP 394 Investigator Consortium ha estudiado recientemente este fármaco en pacientes con LES y antecedentes de nefritis lúpica. Sus resultados son alentadores ya que mostraron la prolongación del tiempo hasta la agudización renal y del tiempo hasta la administración de altas dosis de corticosteroides y/o ciclofosfamida en pacientes con anticuerpos anti-dsDNA de gran afinidad, que representó a la mayoría de los pacientes en este estudio (89%).³⁰ Basado en los resultados alen-

tadores de este estudio, se está realizando un estudio internacional de fase III de seguimiento en pacientes con antecedentes de nefritis lúpica, que tienen anticuerpos anti-dsDNA de gran afinidad.^{30,31}

Más allá de la nefritis lúpica, la glomerulonefritis anti-membrana basal glomerular (MBG) es una enfermedad en la que el antígeno diana se ha definido excepcionalmente bien. Dos epítopes fueron denominados EA y EB, los que residen en el dominio no colágeno de la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV.³² En teoría, al igual que con LJP 394, la inducción de tolerancia con antígenos podría ser fructífera, para lo que hay algún tipo de aval a partir de los estudios en animales.^{33,34} El uso de anticuerpos no patogénicos exógenos para bloquear el acceso de los anticuerpos patogénicos del paciente podría ser una alternativa.³⁵

Coestimulación

Además de la señal transmitida por medio de los receptores para antígeno de los linfocitos, se necesita una segunda señal para obtener una respuesta inmunológica productiva. Se han investigado dos vías coestimuladoras mayores en las enfermedades inmunológicas—la interacción de CD40 y B7 en las células presentadoras de antígenos (CD80 y CD86) (p. ej., células B) con sus respectivos ligandos, ligando CD40 (CD154) y CD28 en la célula T. El antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4) también se expresa en la célula T después de su activación y tiene mayor afinidad por el CD80 y el CD86 que el CD28, evitando así de manera eficaz la activación por parte de CD28. La biología de estas interacciones se trató extensamente en revisiones recientes, las que puede consultar el lector interesado en el tema.³⁶⁻³⁹ Dos estrategias importantes son las que más han progresado en los estudios clínicos—la inhibición del CD154 con anticuerpos monoclonales bloqueadores, y el uso de CTLA4 recombinante para bloquear la interacción de CD28 con CD80 y CD86.

Hay dos anticuerpos monoclonales contra el CD154 que se utilizaron en estudios clínicos, BG9588 e IDEC-131. Un estudio piloto abierto mostró en 18 pacientes que BG9588 es eficiente para reducir los títulos de anticuerpos anti-dsDNA y para aumentar los niveles de C3.⁴⁰ En los cinco pacientes que tenían hematuria significativa, ésta se resolvió con el tratamiento. El estudio fue terminado prematuramente debido a los eventos tromboembólicos que ocurrieron en éste y en protocolos concomitantes con BG9588. Este fenómeno también se vio en un sistema modelo en primates.⁴¹ En un estudio doble ciego, de fase II, en pacientes con LES que incluía a una minoría con glomerulonefritis, IDEC-131 fue bien tolerado; en particular, no aumentaron los eventos tromboembólicos.⁴² Aunque los pacientes tratados con IDEC-131 tuvieron una mejoría en términos de la actividad de la enfermedad, también lo hicieron los que recibieron tratamiento con placebo, sin que hubiera ninguna diferencia evidente entre los grupos. No se encontró ninguna explicación acerca de la diferencia que existe entre los dos anticuerpos monoclonales, particularmente en términos de resultados adversos por eventos tromboembólicos.⁴⁰

Hay dos preparaciones de CTLA4 que se usaron clínicamente. El prototipo es CTLA4-Ig, que es una proteína de fusión que contiene la porción extracelular de CTLA4 humano unido a la porción Fc de la IgG1 humana.

Se creó LEA29Y mediante la mutación de dos aminoácidos, que aumentaron la avidéz por CD80 y CD86 y la potencia de las

respuestas de las células T en los estudios in vitro.⁴³ Han aparecido buenos datos que muestran la eficacia tanto de CTLA4-Ig como de LEA29Y en la artritis reumatoide.^{43,44} Aunque hay datos en animales que avalan su eficacia,^{45,46} este tratamiento aun no se ha puesto en práctica en la glomerulonefritis. Se planea realizar estudios clínicos sobre LES.³¹

Además de CTLA4 que se une a CD80 y CD86 para evitar que interactúe con las células T CD28, se desarrollaron anticuerpos monoclonales humanizados para CD80 y CD86 y se demostró que son eficaces en modelos de trasplante en primates.^{47,48} Estos anticuerpos monoclonales van a ser tema de estudios clínicos que se han planeado en nefritis lúpica.^{31,49}

Se reconoce cada vez más que el riñón puede ser una parte activa en la respuesta inmunológica. Por ejemplo, el CD40, como marcador de las células presentadoras de antígenos, se encuentra aumentado en la glomerulonefritis, que incluye a la nefritis lúpica.⁵⁰ Actualmente hay evidencia de interacciones locales entre CD40 y CD154 en un modelo de glomerulonefritis en animales.⁵¹ Además de CD40, CD80 y CD86 también se encuentran aumentados en el riñón en la glomerulonefritis humana.⁵² Por lo tanto, el bloqueo terapéutico de las células T CD28 y CD154 puede tener efectos que superan al efecto sobre el tejido linfóide⁵³ y puede incluir la abolición de las interacciones a nivel local.

Si bien las interacciones de CD40 con CD154 y de CD28 con CD80/CD86 son de suma importancia para iniciar una respuesta inmunológica, la capacidad de bloquear esta co-estimulación para revertir una respuesta inmunológica ya establecida es menos cierta.⁵⁴ Hay datos en animales que avalan que la indicación de bloqueo co-estimulador es eficaz una vez que la enfermedad se ha manifestado,⁵⁵ pero hay otros datos que sugieren que no es así.⁴⁶ Dado que la realidad es que en la glomerulonefritis de cualquier tipo, el tratamiento se inicia después de que la enfermedad se haya hecho clínicamente evidente, sólo se podrá determinar la eficacia real del bloqueo co-estimulador mediante estudios clínicos. Es de hacer notar que se está considerando en la actualidad que el bloqueo de la interacción de CD28 y CD40 en forma combinada puede ser eficaz, y es un objetivo manifiesto de la Immune Tolerance Network, auspiciado por los National Institutes of Health de los Estados Unidos.⁵⁶

Anticuerpos/complejos inmunes

Una vez que se ha desarrollado una respuesta inmunológica humoral, un abordaje terapéutico viable podría estar dirigido contra los anticuerpos patogénicos, ya sea solos o cuando ya han formado los complejos inmunes, para evitar su acumulación en los glomérulos. En un anticuerpo, el sitio de unión al antígeno se denomina idiotipo. La generación de una respuesta de anticuerpos anti-idiotipo puede servir para bloquear la capacidad del anticuerpo patogénico para unirse a su antígeno. Esta teoría es el fundamento para el uso del anticuerpo monoclonal 3E10, que es un anticuerpo murino anti-dsDNA.⁵⁷ Al inmunizar a los pacientes lúpicos con 3E10, la respuesta resultante anti-idiotipo puede servir para bloquear la reactividad del dsDNA de los anticuerpos anti-dsDNA de los pacientes. Es de hacer notar que el idiotipo 3E10 parece estar presente más frecuentemente en los pacientes con LES con nefritis que en aquellos sin nefritis, lo que brinda un fundamento para su uso en la nefritis lúpica.⁵⁷ Los estudios de fase I en pacientes con nefritis lúpica estable han sido alentadores, ya que 5 de 9 pacientes generaron una

respuesta de anticuerpos humanos anti-anticuerpos murinos, incluida una respuesta anti-idiotipo.⁵⁸ Es de notar que si bien el aptámero de dsDNA LJP 394 puede prevenir la producción de una respuesta primaria anti-dsDNA,²⁹ otros efectos podrían ser unirse a anticuerpos anti-dsDNA ya generados, con lo que se limitaría el tamaño de los complejos inmunes, formándose complejos solubles pequeños que activan de manera ineficaz al sistema del complemento y/o se podría alterar su capacidad de unirse al antígeno intrínseco,⁵⁹ algunos de los cuales pueden estar ubicados in situ en los glomérulos.⁶⁰ Este efecto está avalado por el hallazgo de que una dosis única de LJP 394 redujo los títulos de anticuerpos anti-dsDNA dentro de 1 hora de su administración.⁶¹ Otra estrategia relacionada con la patogenicidad del complejo inmune dsDNA-anticuerpo anti-dsDNA en el glomérulo se basa en el antígeno dsDNA cuando está presente en los complejos inmunes. En teoría, la degradación del dsDNA con DNAasa podría eliminar a este componente crítico de la enfermedad autoinmune, una premisa para la que se dispone de evidencia experimental en el lupus en muridos.⁶² No sólo fue el tratamiento con DNAasa eficaz antes del inicio de la enfermedad clínica, sino que su eficacia fue incluso más importante cuando la enfermedad glomerular estaba activa, lo que apoya la posibilidad de eliminar de los glomérulos al antígeno. En un estudio de fase I de pacientes con nefritis lúpica, el tratamiento con DNAasa en seres humanos fue bien tolerado. Desafortunadamente, no hubo ningún efecto sobre los marcadores clínicos de la enfermedad en este pequeño estudio.⁶³ Por lo antes dicho, es evidente que es el único sistema de antígenos específicos que se trató hasta la fecha en la glomerulonefritis en seres humanos es el dsDNA en la nefritis lúpica. Para extender este tipo de tratamiento a otras enfermedades glomerulares es necesario conocer el o los antígenos específicos involucrados o aplicar una forma de tratamiento relativamente inespecífica. Como se dijo, todavía se desconocen muchos antígenos, tanto en las enfermedades glomerulares primarias como en las secundarias. Por lo tanto, estamos lejos de aplicar un tratamiento específico para el antígeno en la mayoría de las formas de glomerulonefritis. Un tratamiento alternativo, si bien no es específico, son las IG IV. Los mecanismos de acción de las IG IV son complejos y múltiples, pero incluyen efectos anti-idiotipo y la capacidad de eliminar a los anticuerpos patogénicos. Si bien se está haciendo más claro el papel de las IG IV en las enfermedades renales, tales como la púrpura trombocitopénica inmune y el síndrome de Kawasaki,⁶⁴ todavía no se sabe si es eficaz en alguna de las formas de glomerulonefritis, tales como las vasculitis relacionadas al ANCA.⁵⁴

Efectores inmunológicos

Complemento

Una vez que la respuesta inmunológica se ha formado y está dirigida hacia el glomérulo, hay una serie de sistemas efectores que entran en juego, cada uno de los cuales podría representar un objetivo viable para el tratamiento. En todas las enfermedades enumeradas en la Tabla 1, con excepción de la glomerulonefritis pauci-inmune asociada a ANCA, se encuentran productos de activación del complemento e inmunoglobulinas en los glomérulos afectados. En algunas enfermedades, tales como la nefritis lúpica, la glomerulonefritis membranoproliferativa, la glomerulonefritis postinfecciosa y la crioglobulinemia, es evidente

el consumo de complemento sistémico.⁶⁵ Además de la evidencia circunstancial para la activación del complemento, hay una serie de estudios en animales de experimentación que han ilustrado el papel de la activación del complemento en la glomerulonefritis.⁶⁶ Por lo tanto, el tratamiento dirigido contra el sistema del complemento es una opción atractiva en estas enfermedades.⁶⁷ Dado que el sistema del complemento está compuesto por tres vías de activación y más de 30 proteínas, hay una variedad de dianas potenciales. Es importante observar que hay aspectos de este sistema que pueden proteger contra la autoinmunidad, en particular las proteínas al principio de la vía, presumiblemente debido a su capacidad de eliminar complejos inmunes y restos apoptóticos, además de brindar señales para una respuesta inmunológica apropiada.^{68,69} La proteína del complemento hacia la que se ha dirigido el tratamiento en los estudios clínicos es la proteína C5. A tal fin se ha diseñado un anticuerpo monoclonal contra C5, que evita su clivaje por las C5 convertasas, lo que evita la generación de anafilatoxina C5a, y de C5b que comienza el engranaje no enzimático del complejo de ataque de membrana C5b-9.

Estimulado por una serie de datos experimentales que implicaban la generación de C5b-9 en los podocitos en la nefropatía membranosa experimental⁷⁰ y la utilidad de los anticuerpos anti-C5 en el lupus en muridos,⁷¹ se realizó un estudio multicéntrico de fase II en los Estados Unidos, en el que 122 pacientes con nefropatía membranosa idiopática fueron incluidos en un estudio aleatorio controlado con placebo sobre el anticuerpo monoclonal anti-C5 (ecluzumab). La variable primaria de análisis en este estudio fue la proteinuria. Desafortunadamente, no hubo diferencia entre los pacientes tratados con anticuerpo anti-C5 y los tratados con placebo. Debido a que se trató de un tratamiento a corto plazo en una enfermedad de larga duración, es posible que el diseño del estudio haya sido insuficiente para poner de manifiesto un real efecto terapéutico. Esto está avalado por el hallazgo de un aparente beneficio en los pacientes ingresados en una extensión abierta del diseño experimental y que fue motivo para que se planeara un segundo estudio con anticuerpos anti-C5 en pacientes con nefropatía membranosa.

Citocinas/quimiocinas

Una vez que la respuesta inmunológica ha llegado al glomérulo, la inflamación resultante se mantiene debido a una serie de citocinas.⁷² Estas pequeñas proteínas solubles tienen una variedad de efectos y, de manera similar, se pueden generar a partir de una variedad de células que incluyen a las células intrínsecas del glomérulo y a las células infiltrantes. Si bien hay un número bastante grande de citocinas que podrían estar relacionadas con distintas formas de glomerulonefritis, en la Tabla 3 se enumeran las más importantes y aquellas para las que el tratamiento se encuentra más desarrollado, y se discutirán aquí.

Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) forman un grupo pleiotrópico de factores de crecimiento peptídicos que se pueden sintetizar en las células inflamatorias y en las células intrínsecas de los glomérulos. Producen una señal a través de tirosinquinazas en receptores (RTK) de PDGF en la superficie celular. Las cuatro isoformas de PDGF y ambas cadenas de receptores se expresan en varios compartimientos del riñón normal y del nefrítico.⁷³ En la glomerulonefritis proliferativa mesangial experimental, las células mesangiales se

estimulan con PDGF para que proliferen y produzcan matriz.⁷⁴ Hay una serie de estrategias potenciales para bloquear a los PDGF.⁷³ Quizás el más cercano a ser utilizado en seres humanos es el inhibidor de la trasducción de señales (STI) 571 (imatinib mesilato, gleevec) que bloquea la actividad de los PDGF y del v-Abl RTK.⁷⁵ Dada su capacidad para bloquear la oncoproteína anormalmente activa Bcr-Abl, se usa clínicamente en la leucemia mieloide crónica. Se demostró que STI 571 es eficaz en un modelo experimental de glomerulonefritis proliferativa mesangial.⁷⁶ Dada la experiencia con este fármaco en el uso clínico y su demostrada eficacia en un modelo animal pertinente, este compuesto ha sido propuesto para un estudio clínico en Europa en nefropatía por IgA (J. Floege, comunicación personal).

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) ejerce una serie de efectos proinflamatorios, que incluyen la activación de las células endoteliales y la expresión de moléculas de adhesión, la activación de neutrófilos y de monocitos/macrófagos, y la inducción de otras citocinas.⁷⁷ Además, el TNF- α es proapoptótico, lo que puede ser importante en ciertas enfermedades renales.⁷⁸ Las estrategias para bloquear al TNF- α incluyen a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- α (infiximab) y el receptor soluble recombinante de TNF- α unido al dominio Fc de la IgG humana (TNFR2-Ig) (etanercept). Tanto infiximab como etanercept son tratamientos probados para la artritis reumatoide.⁷⁹

En lo que concierne a las enfermedades glomerulares, tanto los anticuerpos neutralizantes del TNF- α como el uso de TNFR solubles tuvieron éxito y lograron reducir la proteinuria y el infiltrado glomerular de neutrófilos en un modelo de glomerulonefritis anti-membrana basal glomerular en ratas.⁸⁰ Se usó infiximab concomitantemente con el tratamiento convencional en pacientes con vasculitis asociadas al ANCA, con éxito relativo. En un estudio, dos pacientes con granulomatosis de Wegener y glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) lograron la remisión de la enfermedad con el tratamiento con infiximab.⁸¹ En otro estudio, 13 pacientes con compromiso renal tuvieron una disminución significativa de la creatinina sérica después de 14 semanas de tratamiento con infiximab.⁸² Es de hacer notar que recientemente se dieron a conocer los resultados de un estudio aleatorio en el que se comparó etanercept con placebo en 180 pacientes con granulomatosis de Wegener [Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET)], los que mostraron que etanercept carece de eficacia en la inducción o el mantenimiento de la remisión en estos pacientes.⁸³ Por lo tanto, si bien dos estudios abiertos con infiximab, no controlados, fueron prometedores, estos resultados con etanercept en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, parecen indicar que el bloqueo del TNF- α va a tener una utilidad limitada en la glomerulonefritis asociada al ANCA. También hay aspectos negativos definidos de la inhibición del TNF- α , tales como la activación de la tuberculosis y el desarrollo de autoanticuerpos, una minoría de los cuales llegó a enfermedades similares análogas al lupus clínicamente importantes.⁷⁹

Las interleucinas (IL) representan a un gran grupo de moléculas biológicamente activas que son candidatos atractivos para el tratamiento en la glomerulonefritis. La IL-1 se encuentra entre las más importantes de las 29 interleucinas (muchas con varias isoformas), ya que tiene efectos sobre la proliferación y la diferenciación de muchos tipos celulares, que incluyen a las células intrínsecas y extrínsecas involucradas en la glomerulonefritis.⁷⁷

La forma más viable de bloquear a la IL-1 ha sido mediante el uso de una forma recombinante de un antagonista natural de los receptores (IL-1ra) (anakinra). Al igual que con la inhibición de las acciones biológicas del TNF- α , la eficacia clínica del bloqueo de IL-1 con anakinra ha sido claramente demostrada en la artritis reumatoide, donde este agente es un tratamiento aceptado.⁸⁴

Hay evidencia experimental en modelos de glomerulonefritis aguda anti-membrana basal glomerular crescénica y en la glomerulonefritis proliferativa mesangial de que IL-1ra es eficaz para reducir la inflamación glomerular.⁸⁵⁻⁸⁷ Sin embargo, en la nefritis lúpica establecida en el ratón MRL/lpr, IL-1ra no fue eficaz para reducir las mediciones de actividad de la enfermedad glomerular.⁸⁸ El papel terapéutico del bloqueo de la IL-1 en la glomerulonefritis en seres humanos es incierto, aunque, dado que es bien tolerado,⁸⁹ puede tener algún papel como tratamiento adyuvante a otros agentes selectivos o no selectivos.⁵⁴

Muchas células expresan IL-10 y su expresión está regulada por incremento en la glomerulonefritis.⁹⁰ En el LES en seres humanos, los niveles aumentados de IL-10 se correlacionan con la actividad de la enfermedad.⁹¹ La administración de un anticuerpo para bloquear a la IL-10 evitó la nefritis lúpica en el modelo de lupus en el ratón NZB/W.⁹² Estos datos han avalado los estudios iniciales con anticuerpo monoclonal anti-IL-10 en seis pacientes, que mostraron que tal tratamiento es bien tolerado y eficaz para reducir las manifestaciones extra-renales de la enfermedad.⁹³ Se encuentran en desarrollo más estudios clínicos con anticuerpos anti-IL-10.³¹

En contraste, hay evidencia de que la administración de IL-10 exógena puede tener un efecto beneficioso en la glomerulonefritis.^{94,95} La explicación es que la IL-10 puede tener efectos antiinflamatorios al reducir la producción de citocinas Th1, IL-2 e INF- γ , además de suprimir a los neutrófilos, a las células asesinas naturales ("killer cells"), y la actividad de los mastocitos.^{77,96} Una visión simplista sería que la inhibición de IL-10 puede tener algún papel en una enfermedad como la nefritis lúpica, en la que predomina el fenotipo Th2, mientras que en otros casos, como en la glomerulonefritis crescénica, si bien están relacionadas por la inflamación del glomérulo, existe la posibilidad de que la administración de IL-10 exógena sea terapéutica, debido a que en este contexto predomina el fenotipo Th1.⁹⁷

Las quimiocinas son un subgrupo de citocinas que controlan la movilización de subpoblaciones particulares de leucocitos en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas.⁹⁸ Hasta el momento se conocen casi 50 ligandos de quimiocinas y 21 receptores. Coincidente con la expansión de la cantidad de familias, hay una cantidad permanentemente creciente de datos que las relacionan con las enfermedades renales, que incluyen a la inflamación en la glomerulonefritis, además de la progresión de la enfermedad.^{99,100} Bindarit es una nueva molécula sin propiedades inmunosupresoras que parece regular la producción de citocinas y quimiocinas tanto en la inflamación aguda como en la crónica.^{31,59} En el ratón NZB/W con lupus fue eficaz para prolongar la supervivencia y proteger contra la enfermedad renal, particularmente cuando se la combinó con dosis bajas de corticosteroides.¹⁰¹ En este estudio hubo una muy significativa reducción del mRNA de la proteína-1 quimiotáctica de los monocitos, que se sabe juega un papel importante en la nefritis lúpica experimental.¹⁰² Un estudio abierto en 10 pacientes con nefritis lúpica demostró la eficacia de bindarit para reducir las proteínas

urinarias y la excreción de IL-6.¹⁰³ Aunque inicialmente se hicieron planes para extender los estudios con bindarit a un estudio controlado más grande,⁵⁹ pareciera que el fabricante abandonó esa idea.³¹ Otros agentes modificadores de las quimiocinas, tales como los antagonistas de las células T normales expresadas y secretadas (RANTES) reguladas por Met tras la activación y el amino-oxipentano (AOP—RANTES que son antagonistas de CCL5/RANTES con efectos variables en la glomerulonefritis experimental,¹⁰⁴ están todavía algo lejos incluso de ser siquiera contemplados para el uso clínico.^{99,100}

Moléculas de adhesión

En la respuesta inflamatoria que se observa en la glomerulonefritis, ocurre la adhesión de leucocitos infiltrantes al endotelio glomerular a través de la expresión y actividad coordinada de pares de receptor-contrareceptor. Estas interacciones también son relevantes para la inducción de una respuesta inmunológica, ya que son importantes para la unión de las células T con las células presentadoras de antígenos; además, se la puede considerar moléculas co-estimulantes en una respuesta inmunológica. Hay una considerable cantidad de evidencia experimental que sugiere que las interacciones de las selectinas con las mucinas y las integrinas con las moléculas análogas de las inmunoglobulinas son importantes en la glomerulonefritis.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Aunque la cantidad de estas interacciones es grande y muchas han sido tratadas de manera exitosa en animales de experimentación,¹⁰⁷ podría decirse que las más relevantes para la glomerulonefritis, y en las que se han generado algunos datos en seres humanos, ocurren entre las integrinas β y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM)-1 y la molécula de adhesión intracelular (ICAM)-1.⁵⁴

La integrina beta₁, $\alpha_4\beta_1$, también conocida como antígeno muy tardío 4 (VLA4), está presente en una variedad de leucocitos y se une a VCAM-1, que se encuentra regulada por incremento en el endotelio glomerular en la glomerulonefritis experimental.¹⁰⁸ Es interesante observar que en la glomerulonefritis humana, VCAM-1 se encuentra regulada por incremento en las células de los túbulos proximales, pero no en un grado apreciable en el endotelio.¹⁰⁷ Los anticuerpos bloqueantes anti- α_4 pueden evitar la glomerulonefritis crescénica experimental,¹⁰⁸ además de revertir la enfermedad establecida,¹⁰⁹ lo que los transforma en un candidato atractivo en la glomerulonefritis humana. La versión humanizada de este anticuerpo monoclonal anti- α_4 (natalizumab) se usó exitosamente en estudios multicéntricos controlados, doble ciego, en la enfermedad de Crohn y en la esclerosis múltiple.^{110,111}

Las integrinas β_2 incluyen a CD11a/CD18 (antígeno asociado a la función de los linfocitos-1) y a CD11b/CD18 (Mac-1) (receptor de complemento 3). Se reportó que un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD18 (efalizumab, que bloquea a CD11a/CD18 y a CD11b/CD18) reduce la infiltración de leucocitos y mejora las úlceras vasculíticas en 4 de 5 pacientes con vasculitis sistémicas.¹¹² Los anticuerpos anti-CD11a se usaron en los estudios iniciales sobre trasplante¹¹³ y son prometedores para su uso clínico sistemático en la psoriasis.¹¹⁴ Los anticuerpos contra ICAM-1 (enlimomab) se usaron en estudios multicéntricos aleatorios controlados en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y trasplante renal, con resultados decepcionantes.^{115,116} La posibilidad de la activación del complemento dirigida por anticuerpos en los neutrófilos puede ser una

limitación para este tratamiento.¹¹⁷ Se demostró que el tratamiento alternativo de utilizar al oligodesoxinucleótido antisentido ISIS 2302 (alicaforfen) para limitar la producción de proteínas ICAM-1 es un abordaje potencialmente viable en la enfermedad de Crohn y en la artritis reumatoide.^{118,119} Es interesante observar que la vía alternativa del complemento por parte del oligodesoxinucleótido también puede limitar esta estrategia.¹²⁰

Además, pese a los trabajos que avalan la importancia de las moléculas de adhesión en la glomerulonefritis experimental, y la disponibilidad de estrategias para bloquearlas clínicamente, no está claro hasta qué punto se considerarán para su uso en la glomerulonefritis en seres humanos.

Proliferación celular

Además del papel de las células extrínsecas al glomérulo, la proliferación de células glomerulares intrínsecas puede tener una importancia patogénica en la glomerulonefritis. La proliferación de células mesangiales, tal como en la nefropatía por IgA, la nefritis lúpica y en la glomerulonefritis membranoproliferativa, y de células epiteliales parietales y viscerales en la glomerulonefritis crescénica¹²¹ puede ser importante. La estimulación de la proliferación celular involucra eventos mediados por receptores y la entrada al ciclo celular.^{122,123} El bloqueo de factores de crecimiento específicos, tales como los PDGF que se discutieron previamente, pueden ser una forma de limitar la proliferación. Otras formas más generalizadas de limitar la proliferación, que incluye a los tratamientos dirigidos contra los receptores de la angiotensina II, los receptores activados por proliferadores de los peroxisomas, los canales del calcio, y la 3-hidroxi-3-metil glutaril-coenzima A, son estrategias que están adquiriendo relevancia clínica.^{123,124}

Hay estudios que mostraron que la inhibición de la cinasa 2 dependiente de la ciclina (una proteína del ciclo celular necesaria para la síntesis de DNA) con roscovitina reduce la proliferación de células mesangiales en la glomerulonefritis proliferativa mesangial experimental.¹²⁵ Esto se acompañó de la disminución de la acumulación de proteínas de la matriz extracelular, y de una mejora de la función renal. Vale la pena hacer notar que la R-roscovitina también redujo la glomerulopatía fulminante/colapsante en un modelo murino de nefropatía por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).¹²⁶ Se está utilizando actualmente R-roscovitina (SC202) en los primeros estudios clínicos sobre el cáncer.^{127,128}

Otro tratamiento potencialmente viable para la glomerulonefritis es el uso de ácido retinoico (ATRA).

Al igual que algunos de los tratamientos discutidos previamente dirigidos contra las respuestas proliferativas, ATRA es clínicamente útil para el tratamiento del cáncer y de la psoriasis. ATRA actúa a través de receptores celulares específicos para el ácido retinoico, e induce una variedad de efectos de transcripción, que pueden incluir la disminución de la expresión de ciclinas y la parada de las células en G1.¹²⁹ ATRA fue eficaz para reducir las diferentes manifestaciones de la enfermedad en los modelos de nefritis lúpica,¹³⁰ de glomerulonefritis proliferativa mesangial,¹³¹ y de glomerulonefritis creciente inducida por anticuerpos anti-membrana basal glomerular.¹³² Debido a estos antecedentes, existe la posibilidad de que ATRA sea utilizado en estudios clínicos, en algún momento en el futuro (S. Shankland, comunicación personal).

Glomeruloesclerosis/fibrosis

En ausencia de reversión espontánea de la enfermedad (como ocurre sistemáticamente en la glomerulonefritis posinfecciosa) o de implementación de un tratamiento eficaz (como se enumera en las Tablas 2 y 3), la vía final compartida por todas las enfermedades glomerulares enumeradas en la Tabla 1 es la progresión hacia la glomeruloesclerosis. Además del fenotipo glomerular, existe el aspecto invariable de enfermedad tubulointersticial irreversible, tal como atrofia tubular y fibrosis intersticial. Este es un tema en el que se invirtieron muchos esfuerzos y que será tratado para enfatizar su importancia y para ilustrar las potenciales medidas terapéuticas. Se sugiere al lector interesado consultar alguna de las varias revisiones actuales excelentes.¹³³⁻¹³⁷

A partir de los trabajos en animales de experimentación, surgieron tres potenciales dianas para la enfermedad renal progresiva - la interrupción de la vía de señalización inducida por el factor de crecimiento de transformación (TGF)- β 1 con proteína morfogénica ósea (BMP)-7,¹³⁸ bloqueo mediado por el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) de las vías de activación de Smad (que incluyen a las estimuladas por el TGF- β 1);^{139,140} y la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1, que conducen a la disminución de la acumulación de matriz.¹⁴¹ En los tres casos, a los animales se les administró proteína recombinante humana. En los dos primeros recibieron proteínas nativas mientras que en el último se les administró una proteína mutante humana negativa dominante. Esto brinda optimismo de que se podrían llevar a cabo tratamientos similares en las enfermedades en los seres humanos.

Conclusión

Debido a que las diferentes formas de glomerulonefritis enumeradas en la Tabla 1 tienen una base inmunológica, los esteroides y varios fármacos citotóxicos que se muestran en la Tabla 2 se usaron como tratamiento durante los últimos 50 años. Estos tratamientos han sido curativos en algunos casos y paliativos en muchos otros. Sin embargo, los aspectos negativos de los esteroides y de los citotóxicos han resultado en una búsqueda para identificar dianas más específicas hacia donde dirigir los nuevos tratamientos; estos tratamientos nuevos y mejorados deberían reducir o eliminar las manifestaciones de la enfermedad, al tiempo que deberían tener pocos o ningún efecto adverso.

En la era de la investigación inmunopatológica moderna, nuestros conocimientos sobre la patogenia de la glomerulonefritis han avanzado considerablemente.¹¹ Conocemos actualmente muchas dianas terapéuticas posibles para la glomerulonefritis, que incluyen a las que se enumeran en la Tabla 3. Vale la pena hacer notar que estos tratamientos están dirigidos hacia un proceso fisiopatológico subyacente particular, tal como el desarrollo de una respuesta humoral autoinmune o la proliferación mesangial, que son aspectos comunes a muchas de las enfermedades enumeradas en la Tabla 1. Por lo tanto, los tratamientos exitosos pueden tener un uso que se superpone en las glomerulonefritis que se relacionan por esta fisiopatología.

Se han desarrollado y aplicado en los animales de experimentación, particularmente a través del uso de una tecnología recombinante moderna, agentes que pueden modificar los sistemas mediadores inmunológicos. Los más prometedores de estos

han llegado hasta los estudios clínicos en una variedad de enfermedades, que incluyen a las enfermedades autoinmunes, el cáncer y los trasplantes. Sin embargo, si bien un agente biológico modificador de la enfermedad puede ser de utilidad clínica en una o más enfermedades diferentes a la glomerulonefritis, y que la evidencia experimental pueda avalar fuertemente que se debería utilizar como tratamiento de la glomerulonefritis, el uso clínico aceptado requiere habitualmente de la implementación exitosa de un estudio clínico en una glomerulonefritis en particular que se desee considerar. Desafortunadamente, se han llevado a cabo pocos de estos estudios en la glomerulonefritis y sólo se planea realizar unos pocos más. Las razones son complejas, pero incluyen que muchas de las glomerulonefritis son relativamente poco frecuentes y tienen una evolución variable, que hace que sea difícil y costoso estudiarlas, y que no sea tan lucrativo para las empresas farmacéuticas como las enfermedades más comunes de "alto impacto". Los clínicos pueden ayudar a promover el estudio de la glomerulonefritis, y las agencias auspiciantes, tales como el National Institutes of Health de los Estados Unidos están interesados en avalar estos estudios. Sin embargo, aun así debemos asociarnos con las empresas farmacéuticas, que tienen sus propias restricciones. Un ejemplo de la dificultad de un estudio clínico en glomerulonefritis fue nuestro estudio auspiciado por el National Institutes of Health, que incluyó a cuatro centros, sobre un anticuerpo anti-C5 en la nefritis lúpica proliferativa. Antes de que se pudiera incluir un paciente, el proyecto fue demorado y luego suspendido, y los recursos disponibles se destinaron a examinar los efectos de los anticuerpos anti-C5 en las enfermedades cardiovasculares y en otras enfermedades más prevalentes.

La triste realidad es que ninguno de los fármacos enumerados en la Tabla 3 es un tratamiento aceptado para la glomerulonefritis. Por lo tanto, al menos a corto plazo, los esteroides y los agentes citotóxicos van a continuar siendo el tratamiento de la glomerulonefritis; la identificación de los regímenes más eficaces y menos tóxicos sigue siendo un objetivo importante. La asignación de recursos importantes para llevar a la práctica las observaciones realizadas en los laboratorios de investigación y demostrar su utilidad en las enfermedades de los seres humanos debe ser una prioridad para poder dejar nuestra dependencia de los esteroides y citotóxicos.

Reconocimientos

Este trabajo fue subvencionado por las becas R01DK41873 y R01DK55357 del NIH. Agradecemos al Dr. Jürgen Floege (Hospital Universitario, Aachen, Germany), al Dr. Stuart Shankland (University of Washington), y al Dr. V. Michael Holers (University of Colorado) por sus valiosos puntos de vista.

References

1. Stratta P, Canavese C, Sandri L *et al*. The concept of "glomerulonephritis." The fascinating history of evolution and emergence of a specialist's nosology focus on Italy and Torino. *Am J Nephrol* 1999; **19**: 83–91.
2. Couser WG. Glomerulonephritis. *Lancet* 1999; **353**: 1509–15.
3. U.S. Renal Data System. Incidence and prevalence of ESRD. In: *USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of

- Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003; 47–60.
4. Coggins CH. Four plus: The management of nephrosis. *New Engl J Med* 1976; **295**: 783–4.
5. Addis T. *Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment*. New York: The Macmillan Company, 1949.
6. Luetscher JA, Deming Q. Treatment of nephrosis with cortisone. *J Clin Invest* 1950; **29**: 1576–87.
7. Chasis H, Goldring W, Baldwin DS. Effect of febrile plasma, typhoid vaccine and nitrogen mustard on renal manifestations of human glomerulonephritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; **71**: 565–7.
8. Taylor R, Corcoran A, Page I. Treatment of the nephrotic syndrome with nitrogen mustard. *J Lab Clin Med* 1950; **36**: 996–7.
9. Bialestock D. Further investigations into aetiology of glomerulonephritis. *Med J Aust* 1953; **1**: 835–8.
10. Simonsen M. Studies on the pathogenesis of experimental glomerulonephritis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953; **32**: 85–108.
11. Dixon FJ, Wilson CB. The development of immunopathologic investigation of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990; **16**: 574–8.
12. Riley C, Davis R. Childhood nephrosis. *Pediatr Clin North Am* 1955; **6**: 893–910.
13. Shearn MA. Mercaptopurine in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome. *New Engl J Med* 1965; **273**: 943–7.
14. Grupe WE, Heymann W. Cytotoxic drugs in steroid-resistant renal disease. Alkylating and antimetabolic agents in the treatment of nephrotic syndrome, lupus nephritis, chronic glomerulonephritis, and purpura nephritis in children. *Am J Dis Child* 1966; **112**: 448–58.
15. Adams DA, Gordon A, Maxwell MH. Azathioprine treatment of immunological renal disease. *JAMA* 1967; **199**: 459–63.
16. Mukherjee AP. Combined prednisolone, azathioprine, and cyclophosphamide treatment for persistent proliferative glomerulonephritis in adults. *Lancet* 1971; **2**: 1350–3.
17. Hejaili FF, Moist LM, Clark WF. Treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003; **63**: 257–74.
18. Kuiper-Geertsma DG, Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003; **63**: 167–80.
19. Chan TM, Li FK, Tang CS *et al*. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *New Engl J Med* 2000; **343**: 1156–62.
20. Contreras G, Pardo V, Leclercq B *et al*. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *New Engl J Med* 2004; **350**: 971–80.
21. Russell PJ, Hicks JD, Burnet FM. Cyclophosphamide treatment of kidney disease in (NZB × NZW) F1 mice. *Lancet* 1966; **1**: 1280–4.
22. Gelfand MC, Steinberg AD, Nagle R, Kneppshield JH. Therapeutic studies in NZB-W mice. I. Synergy of azathioprine, cyclophosphamide and methylprednisolone in combination. *Arthritis Rheum* 1972; **15**: 239–46.
23. Corna D, Morigi M, Facchinetti D *et al*. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1997; **51**: 1583–9.
24. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G *et al*. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 2673–7.
25. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2836–40.
26. Looney RJ. Treating human autoimmune disease by depleting B cells. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 863–6.
27. Lefkowitz JB, Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus. Current concepts and continuing controversies. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 894–903.
28. Jones DS, Barstad PA, Feild MJ *et al*. Immunospecific reduction of antioligonucleotide antibody-forming cells with a tetrakis-oligonucleotide conjugate (LJP 394), a therapeutic candidate for the treatment of lupus nephritis. *J Med Chem* 1995; **38**: 2138–44.

29. Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA *et al.* LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 442–54.
30. Solsky MA, Wallace DJ. New therapies in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; **16**: 293–312.
31. Borza DB, Hudson BG. Molecular characterization of the target antigens of anti-glomerular basement membrane antibody disease. *Springer Semin Immunopathol* 2003; **24**: 345–61.
32. Kalluri R, Danoff TM, Okada H, Neilson EG. Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease and Goodpasture syndrome is linked to MHC class II genes and the emergence of T cell-mediated immunity in mice. *J Clin Invest* 1997; **100**: 2263–75.
33. Reynolds J, Pusey CD. Oral administration of glomerular basement membrane prevents the development of experimental autoimmune glomerulonephritis in the WKY rat. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 61–70.
34. Borza DB, Neilson EG, Hudson BG. Pathogenesis of Goodpasture syndrome: A molecular perspective. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 522–31.
35. Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu Rev Immunol* 2001; **19**: 225–52.
36. Frauwirth KA, Thompson CB. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J Clin Invest* 2002; **109**: 295–9.
37. Biancone L, Deambrosio I, Camussi G. Lymphocyte costimulatory receptors in renal disease and transplantation. *J Nephrol* 2002; **15**: 7–16.
38. Biancone L, Deambrosio I, Camussi G. Lymphocyte costimulatory receptors in renal disease and transplantation. *J Nephrol* 2002; **15**: 7–16.
39. Daikh DI, Wofsy D. Treatment of autoimmunity by inhibition of T cell costimulation. *Adv Exp Med Biol* 2001; **490**: 113–7.
40. Boumpas DT, Furie R, Manzi S *et al.* A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 719–27.
41. Kawai T, Andrews D, Colvin RB *et al.* Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. *Nat Med* 2000; **6**: 114.
42. Kalunian KC, Davis JC, Jr., Merrill JT *et al.* Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 3251–8.
43. Moreland LW, Alten R, Van den BF *et al.* Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: A pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1470–9.
44. Kremer JM, Westhovens R, Leon M *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *New Engl J Med* 2003; **349**: 1907–15.
45. Takiguchi M, Murakami M, Nakagawa I *et al.* Blockade of CD28/CTLA4-B7 pathway prevented autoantibody-related diseases but not lung disease in MRL/lpr mice. *Lab Invest* 1999; **79**: 317–26.
46. Kitching AR, Huang XR, Ruth AJ *et al.* Effects of CTLA4-Fc on glomerular injury in humorally-mediated glomerulonephritis in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol* 2002; **128**: 429–35.
47. Kirk AD, Tadaki DK, Celniker A *et al.* Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD80 and CD86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates. *Transplantation* 2001; **72**: 377–84.
48. Hausen B, Klupp J, Christians U *et al.* Coadministration of either cyclosporine or steroids with humanized monoclonal antibodies against CD80 and CD86 successfully prolong allograft survival after life supporting renal transplantation in cynomolgus monkeys. *Transplantation* 2001; **72**: 1128–37.
49. Aruffo A, Hollenbaugh D. Therapeutic intervention with inhibitors of co-stimulatory pathways in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 2001; **13**: 683–6.
50. Yellin MJ, D'agati V, Parkinson G *et al.* Immunohistologic analysis of renal CD40 and CD40L expression in lupus nephritis and other glomerulonephritides. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 124–34.
51. Ruth AJ, Kitching AR, Semple TJ, *et al.* Intrinsic renal cell expression of CD40 directs Th1 effectors inducing experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 14:2813–2822.
52. Niemann-Masaneck U, Mueller A, Yard BA *et al.* B7-1 (CD80) and B7-2 (CD 86) expression in human tubular epithelial cells in vivo and in vitro. *Nephron* 2002; **92**: 542–56.
53. Grammer AC, Slota R, Fischer R *et al.* Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus demonstrated by blockade of CD154-CD40 interactions. *J Clin Invest* 2003; **112**: 1506–20.
54. Booth AD, Firth JD, Jayne DR. Immunotherapy for autoimmune and inflammatory renal diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2003; **3**: 487–500.
55. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994; **265**: 1225–7.
56. Diamond B, Bluestone J, Wofsy D. The immune tolerance network and rheumatic disease: Immune tolerance comes to the clinic. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 1730–5.
57. Weisbart RH, Noritake DT, Wong AL *et al.* A conserved antiDNA antibody idiotype associated with nephritis in murine and human systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1990; **144**: 2653–8.
58. Spertini F, Leimgruber A, Morel B *et al.* Idiotypic vaccination with a murine anti-dsDNA antibody: Phase I study in patients with nonactive systemic lupus erythematosus with nephritis. *J Rheumatol* 1999; **26**: 2602–8.
59. Illei GG, Czirik L. Novel approaches in the treatment of lupus nephritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; **10**: 1117–30.
60. Foster MH, Cizman B, Madaio MP. Biology of disease. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins. *Lab Invest* 1993; **69**: 494–507.
61. Weisman MH, Bluestein HG, Berner CM, De Haan HA. Reduction in circulating dsDNA antibody titer after administration of LJP 394. *J Rheumatol* 1997; **24**: 314–8.
62. Macanovic M, Sinicropi D, Shak S *et al.* The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone. *Clin Exp Immunol* 1996; **106**: 243–52.
63. Davis JC, Jr., Manzi S, Yarboro C *et al.* Recombinant human DNase I(rhDNase) in patients with lupus nephritis. *Lupus* 1999; **8**: 68–76.
64. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: An update for clinicians. *Transfusion* 2003; **43**: 1460–80.
65. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: Acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 25–34.
66. Quigg RJ. Role of complement and complement regulatory proteins in glomerulonephritis. *Springer Sem Immunopathol* 2002; **24**: 412–28.
67. Couser WG. Complement inhibitors and glomerulonephritis: Are we there yet? *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 815–8.
68. Walport MJ. Advances in immunology: Complement (first of two parts). *New Engl J Med* 2001; **344**: 1058–66.
69. Boackle SA, Holers VM. Role of complement in the development of autoimmunity. *Curr Dir Autoimmun* 2003; **6**: 154–68.
70. Kerjaschki D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 2518–26.

71. Wang Y, Hu Q, Madri JA *et al.* Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/W F1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 8563–8.
72. Cybulsky AV, Foster MH, Quigg RJ, Salant DJ. Immunologic mechanisms of glomerular disease. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2000; 2645–97.
73. Floege J, Eitner F, Van Roeyen C, Ostendorf T. PDGF-D and renal disease: Yet another one of those growth factors? *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 2690–1.
74. Johnson RJ, Raines EW, Floege J *et al.* Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix expansion in glomerulonephritis in the rat by antibody to platelet-derived growth factor. *J Exp Med* 1992; **175**: 1413–6.
75. Roskoski R, Jr.. STI-571: an anticancer protein-tyrosine kinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; **309**: 709–17.
76. Gilbert RE, Kelly DJ, McKay T *et al.* PDGF signal transduction inhibition ameliorates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; **59**: 1324–32.
77. Floege J, Ostendorf T, Wolf G. Growth factors and cytokines, chap. 20. In: Neilson EG, Couser WG, eds. *Immunologic Renal Diseases*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001; 415–63.
78. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P *et al.* Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002; **168**: 5817–23.
79. Criscione LG, St Clair EW. Tumor necrosis factor-alpha antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2002; **14**: 204–11.
80. Mulligan MS, Johnson KJ, Todd RF, III *et al.* Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest* 1993; **91**: 577–87.
81. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T *et al.* Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; **41**: 1303–7.
82. Booth A, Harper L, Hammad T *et al.* Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 717–21.
83. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *New Engl J Med* 2005; **352**: 351–61.
84. Cohen SB, Strand V, Aguilar D, Ofman JJ. Patient- versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) therapy. *Rheumatology* 2004; **43**: 704–11.
85. Tesch GH, Lan HY, Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ. Role of interleukin-1 in mesangial cell proliferation and matrix deposition in experimental mesangioproliferative nephritis. *Am J Pathol* 1997; **151**: 141–50.
86. Tang WW, Feng L, Vannice JL, Wilson CB. Interleukin-1 receptor antagonist ameliorates experimental anti-glomerular basement membrane antibody-associated glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1994; **93**: 273–9.
87. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Zarama M *et al.* Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist. *Kidney Int* 1993; **43**: 479–85.
88. Kiberd BA, Stadnyk AW. Established murine lupus nephritis does not respond to exogenous interleukin-1 receptor antagonist; a role for the endogenous molecule? *Immunopharmacology* 1995; **30**: 131–7.
89. Cohen S, Hurd E, Cush J *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 614–24.
90. Niemir ZI, Ondracek M, Dworacki G *et al.* In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 80–92.
91. Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M *et al.* Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus* 1995; **4**: 393–5.
92. Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S *et al.* Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Exp Med* 1994; **179**: 305–10.
93. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Cardena C *et al.* Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 1790–800.
94. Chadban SJ, Tesch GH, Lan HY *et al.* Effect of interleukin-10 treatment on crescentic glomerulonephritis in rats. *Kidney Int* 1997; **51**: 1809–17.
95. Huang XR, Kitching AR, Tipping PG, Holdsworth SR. Interleukin-10 inhibits macrophage-induced glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 262–9.
96. Baud L, Fouqueray B, Bellocq A. Cytokines and hormones with anti-inflammatory effects: New tools for therapeutic intervention. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; **10**: 49–54.
97. Tipping PG, Holdsworth SR. T cells in glomerulonephritis. *Springer Semin Immunopathol* 2003; **24**: 377–93.
98. Kunkel SL, Goddard N. Chemokines in autoimmunity: From pathology to therapeutics. *Autoimmun Rev* 2002; **1**: 313–20.
99. Kelley VR, Rovin BH. Chemokines: Therapeutic targets for autoimmune and inflammatory renal disease. *Springer Semin Immunopathol* 2003; **24**: 411–21.
100. Anders HJ, Vielhauer V, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int* 2003; **63**: 401–15.
101. Zoja C, Corna D, Benedetti G *et al.* Bindarit retards renal disease and prolongs survival in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1998; **53**: 726–34.
102. Tesch GH, Maifert S, Schwarting A *et al.* Monocyte chemoattractant protein 1-dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J Exp Med* 1999; **190**: 1813–24.
103. Viganò G, Gotti E, Casiraghi F. Bindarit reduces urinary albumin excretion and urinary interleukin-6 in patients with proliferative lupus nephritis [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1995; **6**: 434.
104. Anders HJ, Frink M, Linde Y *et al.* CC chemokine ligand 5/RANTES chemokine antagonists aggravate glomerulonephritis despite reduction of glomerular leukocyte infiltration. *J Immunol* 2003; **162**: 5658–66.
105. Rosenkranz AR, Mayadas TN. Leukocyte-endothelial cell interactions—Lessons from knockout mice. *Exp Nephrol* 1999; **7**: 125–36.
106. Adler S, Brady HR. Cell adhesion molecules and the glomerulopathies. *Am J Med* 1999; **107**: 371–86.
107. Clarkson MR, Brady HR. Leukocyte adhesion, chap. 25. In: Neilson EG, Couser WG, eds. *Immunologic Renal Diseases*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 551–78.
108. Allen AR, Mchale J, Smith J *et al.* Endothelial expression of VCAM-1 in experimental crescentic nephritis and effect of antibodies to very late antigen-4 or VCAM-1 on glomerular injury. *J Immunol* 1999; **162**: 5519–27.
109. Khan SB, Allen AR, Bhargal G *et al.* Blocking VLA-4 prevents progression of experimental crescentic glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2003; **95**: e100–10.
110. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA *et al.* A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2003; **348**: 15–23.
111. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH *et al.* Natalizumab for active Crohn's disease. *New Engl J Med* 2003; **348**: 24–32.
112. Lockwood CM, Elliott JD, Brettman L *et al.* Anti-adhesion molecule therapy as an interventional strategy for autoimmune inflammation. *Clin Immunol* 1999; **93**: 93–106.
113. Vincenti F. New monoclonal antibodies in renal transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003; **55**: 57–66.

114. Stern RS. A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA* 2003; **290**: 3133–5.
115. Salmela K, Wramner L, Ekberg H *et al.* A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: A report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; **67**: 729–36.
116. Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators, Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: Results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology* 2001; **57**: 1428–34.
117. Vuorte J, Lindsberg PJ, Kaste M *et al.* Anti-ICAM-1 monoclonal antibody R6.5 (enlimomab) promotes activation of neutrophils in whole blood. *J Immunol* 1999; **162**: 2353–7.
118. Yacyszyn BR, Chey WY, Goff J *et al.* Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut* 2002; **51**: 30–6.
119. Maksymowych WP, Blackburn WD, Jr., Tami JA, Shanahan WR, Jr.. A randomized, placebo controlled trial of an antisense oligodeoxynucleotide to intercellular adhesion molecule-1 in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; **29**: 447–53.
120. Henry SP, Beattie G, Yeh G *et al.* Complement activation is responsible for acute toxicities in rhesus monkeys treated with a phosphorothioate oligodeoxynucleotide. *Int Immunopharmacol* 2002; **2**: 1657–66.
121. Moeller MJ, Soofi A, Hartmann I *et al.* Podocytes populate cellular crescents in a murine model of inflammatory glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 61–7.
122. Griffin SV, Pichler R, Wada T *et al.* The role of cell cycle proteins in glomerular disease. *Semin Nephrol* 2003; **23**: 569–82.
123. Kurogi Y. Mesangial cell proliferation inhibitors for the treatment of proliferative glomerular disease. *Med Res Rev* 2003; **23**: 15–31.
124. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; **60**: 14–30.
125. Pippin JW, Qu Q, Meijer L, Shankland SJ. Direct in vivo inhibition of the nuclear cell cycle cascade in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis with Roscovitine, a novel cyclin-dependent kinase antagonist. *J Clin Invest* 1997; **100**: 2512–20.
126. Gherardi D, D'agati VD, Chu TT *et al.* Reversal of collapsing glomerulopathy in mice with the cyclin-dependent kinase inhibitor CYC202. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1212–22.
127. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. The cell cycle: A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif* 2003; **36**: 131–49.
128. Senderowicz AM. Small-molecule cyclin-dependent kinase modulators. *Oncogene* 2003; **22**: 6609–20.
129. Dragnev KH, Petty WJ, Dmitrovsky E. Retinoid targets in cancer therapy and chemoprevention. *Cancer Biol Ther* 2003; **2**: S150–6.
130. Kinoshita K, Yoo BS, Nozaki Y *et al.* Retinoic acid reduces autoimmune renal injury and increases survival in NZB/W F(1) mice. *J Immunol* 2003; **170**: 5793–8.
131. Wagner J, Dechow C, Morath C *et al.* Retinoic acid reduces glomerular injury in a rat model of glomerular damage. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 1479–87.
132. Oseto S, Moriyama T, Kawada N *et al.* Therapeutic effect of all-trans retinoic acid on rats with anti-GBM antibody glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; **64**: 1241–52.
133. Fogo AB, Kon V. Pathophysiology of progressive renal disease, chap. 4. In: Neilson EG, Couser WG, eds. *Immunologic Renal Diseases*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 55–72.
134. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1–12.
135. Strutz F, Neilson EG. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol* 2003; **24**: 459–76.
136. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; **112**: 1776–84.
137. Fogo AB. Renal fibrosis: Not just PAI-1 in the sky. *J Clin Invest* 2003; **112**: 326–8.
138. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H *et al.* BMP-7 counteracts TGFbeta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003; **9**: 964–8.
139. Yang J, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor suppresses renal interstitial myofibroblast activation and intercepts Smad signal transduction. *Am J Pathol* 2003; **163**: 621–32.
140. Yang J, Liu Y. Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 96–107.
141. Huang Y, Haraguchi M, Lawrence DA *et al.* A mutant, noninhibitory plasminogen activator inhibitor type 1 decreases matrix accumulation in experimental glomerulonephritis. *J Clin Invest* 2003; **112**: 379–88.