

Modelos experimentales: aplicabilidad en el estudio de las enfermedades renales glomerulares de origen inmunológico

Francisco Mampaso¹, Elena Nieto¹, Guillermo Pérez de Lema²

¹ Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. ² Medizinische Poliklinik, Ludwig-Maximilians Universität, Munich.

El daño inmunológico renal en humanos se clasifica habitualmente de acuerdo con el conocimiento de los mecanismos que aporta el estudio de diversos modelos de experimentación. La extrapolación clínica de estos mecanismos no se corresponde con el nivel de conocimiento que aportan dichos modelos, en parte, debido a las limitaciones que conlleva el estudio del tejido renal en el momento de su obtención, generalmente una vez que la enfermedad está ya establecida. Este hecho hace complejo conocer que mecanismos inician el daño como que otros son responsables de su recuperación y/o su progresión. La mayoría de los diagnósticos clínicos se sustentan en la obtención de una muestra de tejido renal que sirve para establecer una clasificación morfológica utilizando la microscopia óptica y el estudio ultraestructural, así como para caracterizar el tipo de depósito inmune presente mediante técnicas de inmunofluorescencia y/o inmunohistoquímica. Otros estudios complementarios incluyen la caracterización del fenotipo del componente inflamatorio celular existente y/o la presencia de mediadores inflamatorios a nivel de la expresión de la proteína o del ARNm (1-3).

En este trabajo se expondrán aquellos modelos experimentales que han permitido conocer el papel que juegan determinados antígenos (Ags) en la respuesta inmune responsable del inicio del daño renal (tabla I). Los Ags pueden formar par-

te de la propia estructura renal como los que constituyen la membrana basal glomerular (MBG) o estar localizados en la superficie de las células intrínsecas del glomérulo renal. Alternativamente, los Ags responsables de la formación y depósito de complejos inmunes (CI) nefritogénicos pueden tener un origen extraglomerular, ya sea a través de CI preformados en la circulación con posterior acúmulo en el glomérulo o mediante atrapamiento y depósito en el glomérulo del Ag, reacción con el Ac y formación *in situ* de CI. Aunque la respuesta inmune es habitualmente humoral —mediada por anticuerpos (Acs)—, existen situaciones de daño renal en las que la respuesta inmune nefritogénica es predominantemente celular (4).

Tabla I. Modelos de mecanismos inmunológicos de daño renal

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Acs que reaccionan con Ags glomerulares <ol style="list-style-type: none"> a) Ags de la MBG b) Ags de las células propias del glomérulo 2. Acs que reaccionan con Ags circulantes <ol style="list-style-type: none"> a) Formación de CI circulantes b) Formación de CI <i>in situ</i> y/o con Ags depositados o plantados 3. Reacción inmune celular con Ags glomerulares 4. Modelos específicos de lesiones nefritogénicas |
|---|

Acs QUE REACCIONAN CON Acs GLOMERULARES

Ags de la MBG

Enfermedad por Acs anti-MBG

A. Patología en Humanos. La enfermedad por Acs anti-MBG es el ejemplo más representativo de daño glomerular en el que el Ac reacciona con la MBG. Además, el Ac reacciona con la membrana basal alveolar (MBA) y da lugar a una hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), en aproximadamente un 50% de los pacientes. El papel de los Acs anti-MBG en el daño glomerular fue confirmado en 1967, al demostrar el Ac depositado en la MBG con un patrón lineal, similar al que se observa en su correspondiente

modelo experimental (5). El Ag nefritogénico ha sido identificado como la porción globular del dominio no colágeno (NC1) de la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV (fig. 1a) (6).

B. Modelos Experimentales. El modelo homólogo de la enfermedad por Acs anti-MBG en humanos, ha sido estudiado en sus dos formas pasiva y activa. La forma pasiva de la enfermedad se induce mediante la administración a la rata de Acs anti-MBG producidos en otra especie, a la que se ha inmunizado previamente con un preparado de MBG de rata. Este modelo fue estudiado por Masugi, y el término de nefritis nefrotóxica o nefritis de Masugi ha sido utilizado durante muchos años. Posteriormente, se demostró que la MBG contenía el Ag nefritogénico responsable de la glomerulonefritis (GN) que se desarrolla por lo que pasó a denominarse,

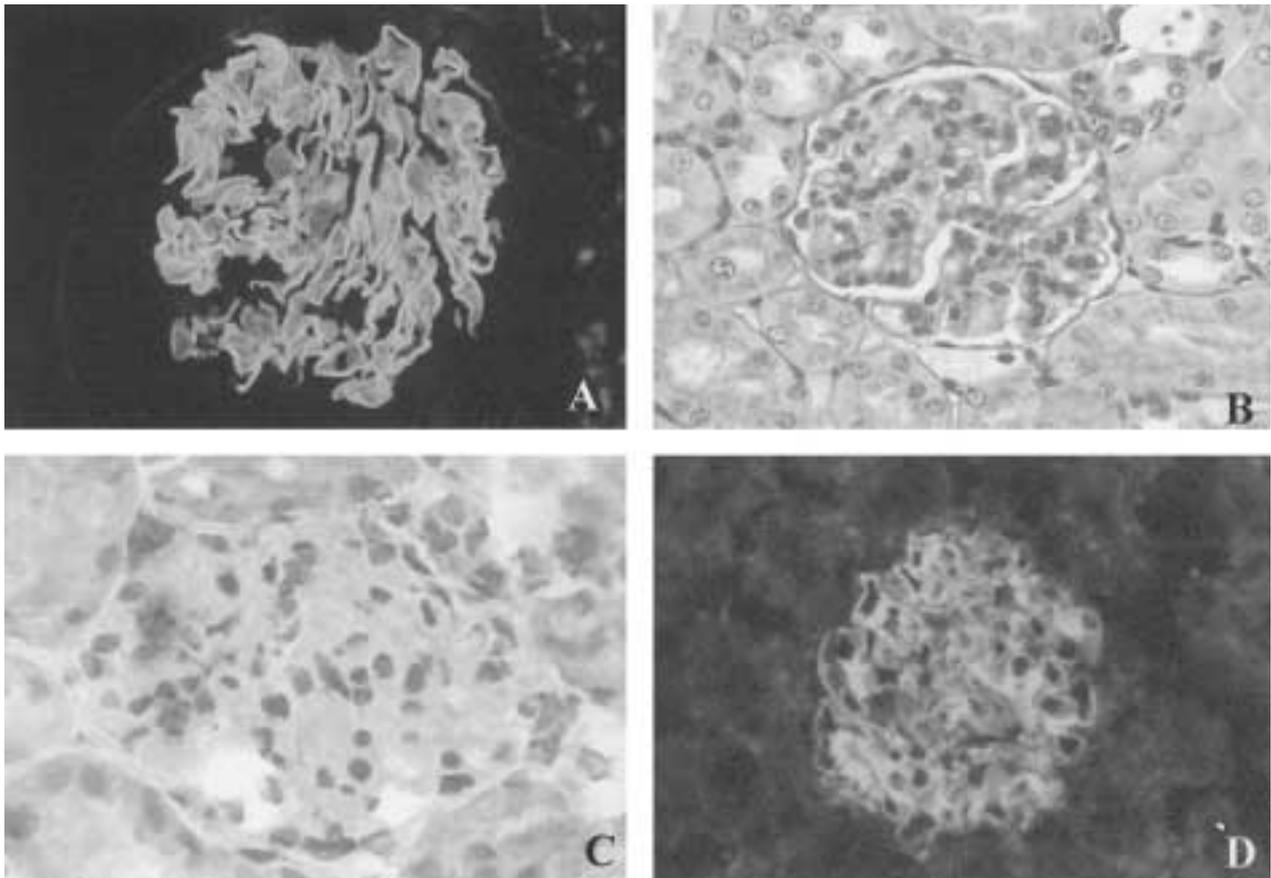


Fig. 1: A) Enfermedad de Goodpasture. Depositos lineales de IgG (IF x 550); B) Fase heteróloga en el modelo de nefritis nefrotóxica. Acúmulo de neutrófilos (PAS x 300); C) Fase autóloga con infiltración por células ED1+ (FAAFA x 550) y, D) Acs anti-MBG en el modelo de nefritis nefrotóxica (IF x 250).

tanto el modelo como su contrapartida en humanos, GN por Acs anti-MBG (7). La administración pasiva de Acs anti-MBG a la rata se desarrolla en dos fases: una fase aguda (heteróloga), que comienza a los pocos minutos de la administración del antisuero y una fase tardía (autóloga), que ocurre a los 7-10 días cuando la rata produce sus propios Acs y reacciona con los Acs extraños previamente depositados. El glomérulo es la principal diana de daño durante la fase heteróloga del modelo, aunque se acompaña de una respuesta inflamatoria celular intersticial de variable intensidad. El daño glomerular resulta de la activación de un número variado de mediadores de daño inmunológico. El desarrollo de proteinuria sólo ocurre tras la fijación o depósito del Ac a la MBG. Si el Ac fija complemento (C), se produce además una infiltración pasajera del glomérulo por neutrófilos a los pocos minutos. Este acúmulo de neutrófilos es máximo entre las 4-6 primeras horas, siendo posteriormente sustituido por células de estirpe linfomonocitario. Los enzimas procedentes de ambas poblaciones celulares son capaces de dañar la MBG, fragmentarla y ocasionar hematuria. No es infrecuente la formación de semilunas, siendo éstas más habituales en el conejo que en la rata. Mediante inmunofluorescencia se detecta un depósito continuo y lineal de IgG heteróloga a lo largo de la MBG y depósitos de C3 procedente del propio huésped, así como fibrina en el componente extracapilar. La fase autóloga es la consecuencia natural de la respuesta inmune del huésped al depósito de la IgG heteróloga (y por tanto ajena al mismo) en la MBG. Cantidades tan pequeñas como 5 µg de IgG con actividad anti-MBG es suficiente para inducir la fase autóloga de la enfermedad en la rata, durante la cual ésta desarrolla Acs propios contra la IgG heteróloga previamente depositada.

La forma activa se induce mediante la inmunización al animal con Acs de MBG homólogos o heterólogos en adyuvante completo de Freund. El modelo clásico fue desarrollado por Steblay utilizando como huésped la oveja, animal muy susceptible que desarrolla un GN extracapilar rápidamente progresiva, falleciendo entre 1-3 meses (8). La inmunización a ratas con preparados de MBG heteróloga da lugar al desarrollo de

una GN por Acs anti-MBG de diversa intensidad, siendo ésta más severa en la cepa de ratas Brown Norway (BN). Por otra parte, la cepa de ratas WKY a las que se inmuniza con Acs de MBG, responden con una GN extracapilar y una respuesta inmune celular acompañante (figs. 1b, c y d) (9).

Ags de las células propias del glomérulo

A. Patología en Humanos. El mecanismo exacto responsable de la formación de depósitos inmunes es desconocido en la mayoría de las GN en humanos. La existencia de Acs en el lupus murino que tienen capacidad para unirse a ciertas estructuras glomerulares, sugiere que un mecanismo similar pudiera ocurrir en humanos. Se ha demostrado la existencia de Acs anti-entotelio en casos de LED, en diversas enfermedades del tejido conectivo, y en algunas formas de vasculitis en humanos. La GN membranosa asociada a neoplasias o infecciones, semeja a la GN del modelo de la enfermedad del suero y, aun más, a la del modelo conocido como nefritis de Heymann. Ocasionalmente, se ha demostrado la presencia de Acs anti-célula mesangial en pacientes con nefropatía IgA (10,11).

B. Modelos experimentales.

Ags que se expresan en las células mesangiales:

El modelo utilizando Acs anti-Thy-1 se desarrolló una vez que se observó que Thy-1, que se expresa en los linfocitos T, estaba presente en la célula mesangial de rata (y no en otra especie). Diversos grupos de investigadores han usado indistintamente un antisuero policlonal anti-timocitos o un Ac monoclonal anti-Thy-1(OX7) (12,13). La administración del antisuero produce en la rata, tras la fijación de C, una lisis del mesangio y tras un corto período de tiempo, una reparación a través de una respuesta proliferativa de la célula mesangial. La lesión de lisis mesangial es dependiente de C, ya que su depleción evita la mesangiólisis. Además, se han observado depósitos de la fracción C5b-9 del C, el denominado complejo de ataque a la membrana (CAM), confirmando la implicación del C en el

desarrollo de este modelo experimental (14). La fase de mesangiólisis ocurre entre 1 hora y 2 días, y la de reparación entre los días 3 y 5 de la enfermedad. En esta segunda fase es frecuente observar una infiltración del ovillo glomerular por linfocitos T y monocitos-macrófagos (figs. 2a y b). Finalmente, y en un tiempo que varía entre 3 y 6 semanas, se produce una resolución del proceso con esclerosis de la matriz mesangial de variable intensidad. Este modelo se ha utilizado preferentemente para estudiar la respuesta mesangial proliferativa tras el daño glomerular, así como otras diversas funciones de la célula mesangial, incluyendo sus propiedades hemodinámicas y fagocíticas (15-16).

Ags que se expresan en el endotelio glomerular:

Es conocida la importancia de la interacción leucocito/célula endotelial en la extravasación de las células hematopoyéticas desde la circulación hasta el foco de lesión tisular durante la respuesta inflamatoria (17). El daño sobre la célula endotelial tiene implicaciones conocidas en la inducción de trombosis, como ocurre en el síndrome urémico hemolítico. Se han desarrollado modelos en los que se utiliza como Ag la enzima que convierte la angiotensina (ECA), que se expresa en la superficie de la célula endotelial, y administración de un Ac anti-ECA. Es sabido que la existencia de Acs anti-endotelio preformados en el huésped y su interacción con Ags que se expresan en la superficie del lecho vascular del riñón del donante, son la causa determinante del rechazo hiperagudo (fig. 3) (18).

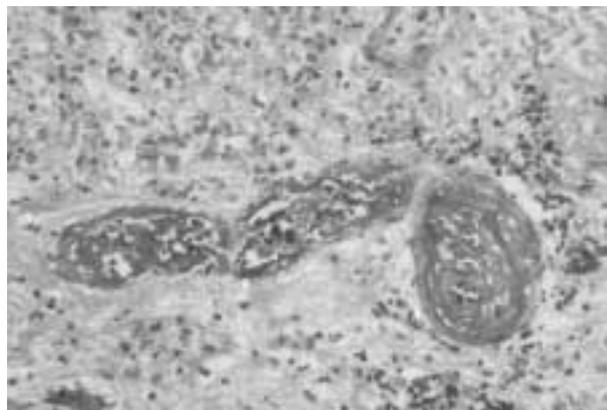


Fig. 3: Rechazo hiperagudo. Acs anti-endotelio vascular (Masson x 480).

Ags que se expresan en la célula epitelial:

El modelo de nefritis de Heymann en la rata, es aplicable para el estudio de la GN membranosa en humanos (fig. 4a). Fue descrito por vez primera en 1959 por Heymann utilizando una forma activa de inmunización con preparados de riñón de rata en adyuvante completo de Freund (19). Posteriormente se utilizó la denominada Fx1A (fracción proteica obtenida del borde en cepillo del túbulo proximal) que produce proteinuria a las 4-6 semanas de la inmunización, fijación del Ac y C en las paredes de los capilares glomerulares, así como depósitos electrodensos en la vertiente subepitelial de la membrana basal glomerular y un patrón granular por inmunofluorescencia (figs. b,c y d) (20,21). En un principio se pensó que la nefritis de Heymann era secundaria

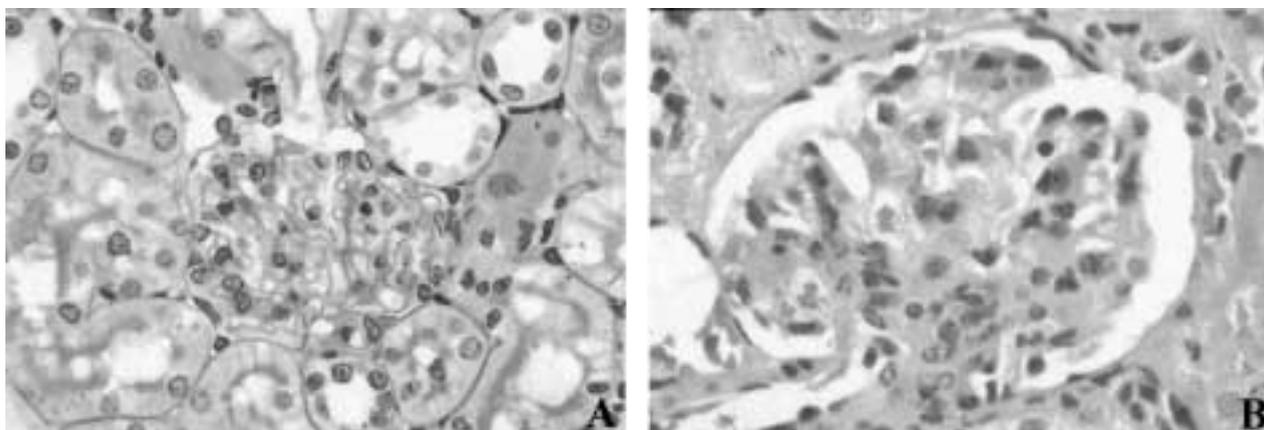


Fig. 2: Nefritis por Ac anti-Thy-1. A) mesangiólisis (PAS x 250) y B) fase proliferativa (HE x 450).

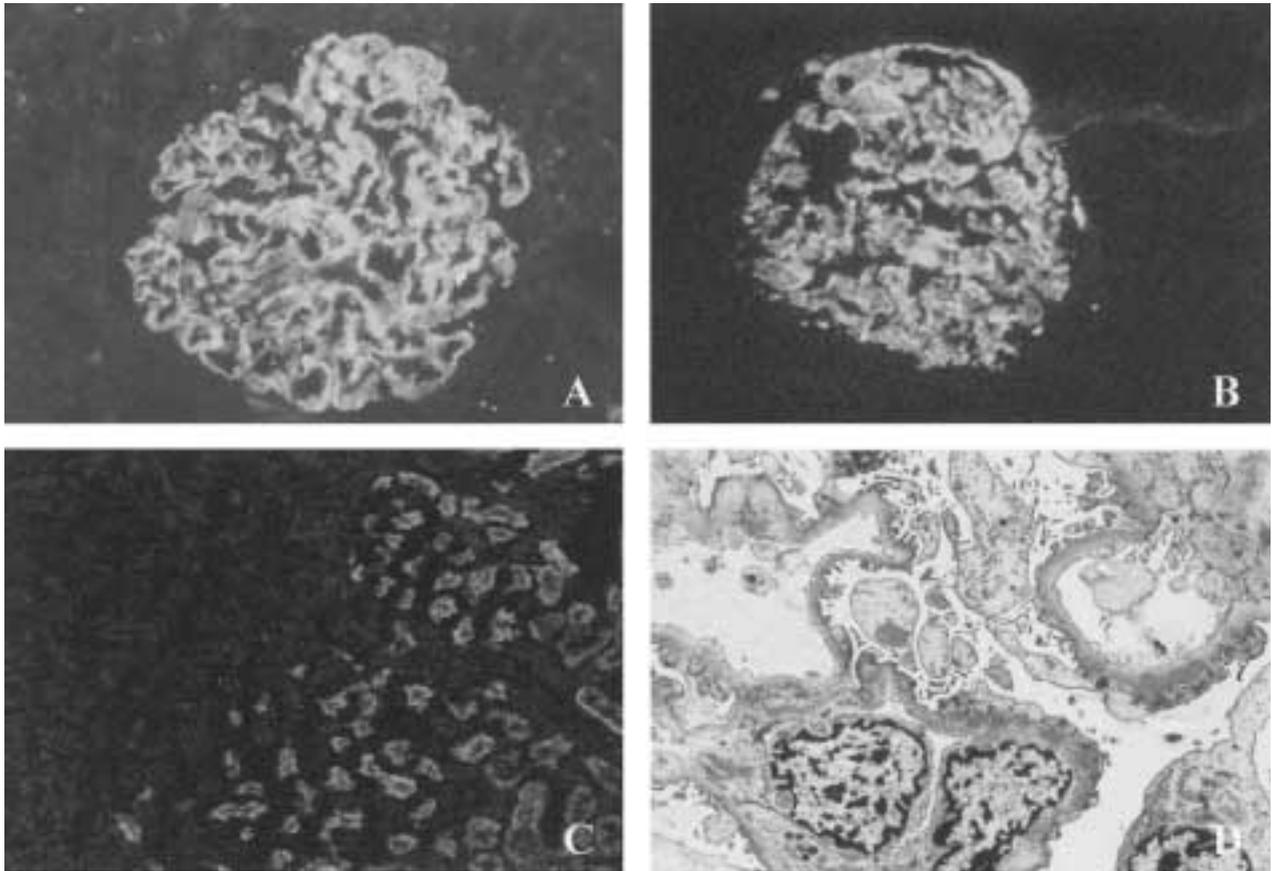


Fig. 4: A) Nefropatía Membranosa. Depósitos granulares subepiteliales de IgG (IF x 600); B) Nefritis de Heymann (IF x 350); C) Ag de Heymann (borde en cepillo del epitelio tubular), (IF x 250) y, D) Depósitos electro-densos subepiteliales (ME x 4.580).

a la formación de CI Fx1A/anti-Fx1A. Investigaciones posteriores demostraron que la lesión era producida por la unión del Ac circulante al Ag Fx1A presente en las uniones de los pies de los podocitos. Durante muchos años se ha investigado sobre la exacta naturaleza del Ag/s nefritogénico de Heymann presente en la Fx1A. Estos estudios han demostrado que el principal Ag es una glicoproteína de 330 kD (gp330), recientemente denominada megalina (22), y que se asemeja al receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), siendo capaz de formar complejos con otra proteína más pequeña denominada proteína asociada al receptor (RAP) (23,24). La unión del Ac a la membrana celular del podocito es seguida de la activación del C con separación, recubrimiento y diseminación de los agregados Ag/Ac por la superficie de la célula epitelial, for-

mando los característicos depósitos subepiteliales.

Acs QUE REACCIONAN CON Acs CIRCULANTES

A. *Patología en Humanos.* La mayoría de las GN en humanos muestran CI en el glomérulo, generalmente localizados en determinadas estructuras (mesangio, pared capilar), conteniendo clases específicas de Ig. Aunque los modelos experimentales caracterizados por depósitos de Ig, se sabe que interaccionan con Acs estructurales, se asume que la mayoría de ellos representan CI depositados o formados *in situ* (Acs plantados) a los que posteriormente se une el Ac. Entre este tipo de GN mediada por CI se

incluyen: GN proliferativa mesangial, GN membranosa, GN membranoproliferativa y GN proliferativa extracapilar. En otras nefropatías en humanos, la enfermedad se define por el tipo de depósito inmune como: la nefropatía IgA y la nefropatía IgM. Aunque en la mayoría de los casos no se identifican los Ags solubles responsables de la enfermedad glomerular, en los casos asociados a infecciones, neoplasias, medicamentos o enfermedades autoinmunes, se han identificado los Ags en los depósitos glomerulares (25,26).

B. Modelos Experimentales.

Formación de CI circulantes:

La enfermedad aguda del suero inducida tras la administración al conejo de una única dosis de la proteína ajena BSA (albúmina sérica bovina), es el mejor ejemplo de enfermedad por CI circulantes (revisado en 27,28). El animal desarrolla Acs anti-BSA a los 4-5 días de la administración de BSA y forma complejos BSA/anti-BSA estando el Ag en exceso en la circulación. Al ser los CI circulantes de pequeño tamaño, éstos no se agregan y no pueden ser fácilmente eliminados por el sistema mononuclear-fagocítico. Conforme aumenta la respuesta inmune y existe una mayor cantidad de Acs anti-BSA en la circulación, la relación Ag/Ac se invierte y aumenta el tamaño de los CI, que son más fácilmente fagocitados y eliminados. Durante este proceso, una pequeña fracción de los complejos BSA/anti-BSA se acumula en los glomérulos y otros lechos vasculares,

produciendo una GN aguda y lesiones de vasculitis. La severidad del daño glomerular va a estar en relación con el tamaño de los CI, la avididad del Ac, liberación de sustancias vasoactivas, aclaramiento de los CI por el sistema mononuclear-fagocítico, y otros parámetros que contribuyen a favorecer su depósito en el glomérulo. Este acúmulo de CI en el glomérulo se acompaña de un infiltrado de neutrófilos y de células mononucleadas, así como de proteinuria. Los estudios por inmunofluorescencia muestran al inicio un patrón finamente granular de depósitos de Ig, C y BSA en las paredes capilares del glomérulo renal. Más tarde, y coincidiendo con un exceso de Acs en la circulación (al aumentar la respuesta inmunológica del animal), se hacen más intensos los depósitos de Ig mientras disminuyen los de BSA, para posteriormente acabar de desaparecer la proteinuria (fig. 5 a y b).

La enfermedad crónica del suero se induce mediante la inyección diaria y durante varias semanas de proteínas ajenas al animal inmunizado. Se produce de esta forma una respuesta inmunológica con formación de Acs y complejos Ag/Ac circulantes, así como depósitos glomerulares conteniendo la proteína administrada y los Acs producidos por el huésped. Dependiendo de la capacidad de respuesta inmune del animal inmunizado y de la cantidad de Ag administrado, las lesiones histológicas de la enfermedad crónica del suero inducida en el conejo por la administración de BSA, son muy variables y se ase-

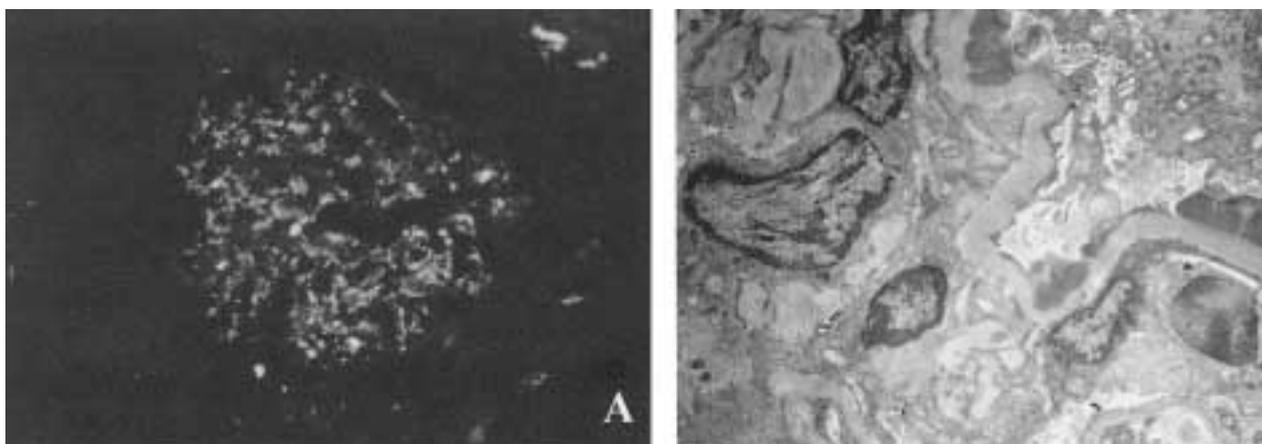


Fig. 5: Enfermedad aguda del suero: A) Depósitos granulares subepiteliales de IgG (IF x 550) y B) Depósitos electrodenso de localización subepitelial (ME x 5.600).

mejor a algunas formas de GN en humanos. Los animales que responden con una alta producción de Acs anti-BSA desarrollan una GN extracapilar rápidamente progresiva, mientras que aquéllos otros que tienen una discreta respuesta inmunológica muestran diversas formas histológicas de GN proliferativa con infiltrados celulares inflamatorios en el glomérulo, engrosamiento de la pared capilar, así como una proteinuria severa. Aunque la localización de los CI depositados, conteniendo el Ag, Ac y C, es preferentemente subepitelial, también se pueden localizar en la propia membrana basal y en el mesangio (29,30). En aquellos animales que tienen una respuesta inmune muy alta, y que por tanto producen una gran cantidad de CI circulantes, éstos también se acumulan en el lecho vascular sistémico de una forma muy similar al que ocurre en el LED en humanos (fig. 6 a, b y c) (31).

Formación de CI *in situ* y/o con Ags depositados o plantados:

Un hecho importante relacionado con los mecanismos de formación de los CI, es la interacción *in situ* de los componentes proteicos que forman los depósitos glomerulares con los otros componentes también proteicos (ya libres o formando complejos) en la circulación (32). Cuando el otro miembro se une a su par correspondiente (Ag/Ac versus Ac/Ag), se forma un nuevo acúmulo de material inmune *in situ* sobre los CI previamente depositados, ampliando de esta forma el daño glomerular. Otro mecanismo responsable de la formación *in situ* de CI ocurre cuando un Ac se une a un Ag localmente en el glomérulo (33). Los Acs circulantes pueden unirse con Ags estructurales del glomérulo pero también con Ags que se han depositado previamente. Esta segunda posibilidad se ha demostrado en estudios utilizando la concanavalina A (ConA). Al ser una lectina, ésta se une a glicoproteínas ricas en manosa depositándose en el glomérulo. Una vez «plantada», la ConA actúa como un Ag capaz de unirse a un Ac. Otras proteínas (albúmina e IgG cationizadas), varias lectinas, moléculas policatiónicas como heparina, laminina, proteoglicanos, integrinas de la superficie del epitelio visceral y ECAS en el endotelio, etc., se han utilizado para el estudio de la formación *in situ* de CI en el glomérulo renal (34).

El extenso número de modelos experimentales desarrollados hasta la fecha con el fin de estudiar los mecanismos responsables de la formación de CI (tanto circulantes como *in situ*) así como la amplia variedad de Ags utilizados, hace que su completa descripción sobrepase la

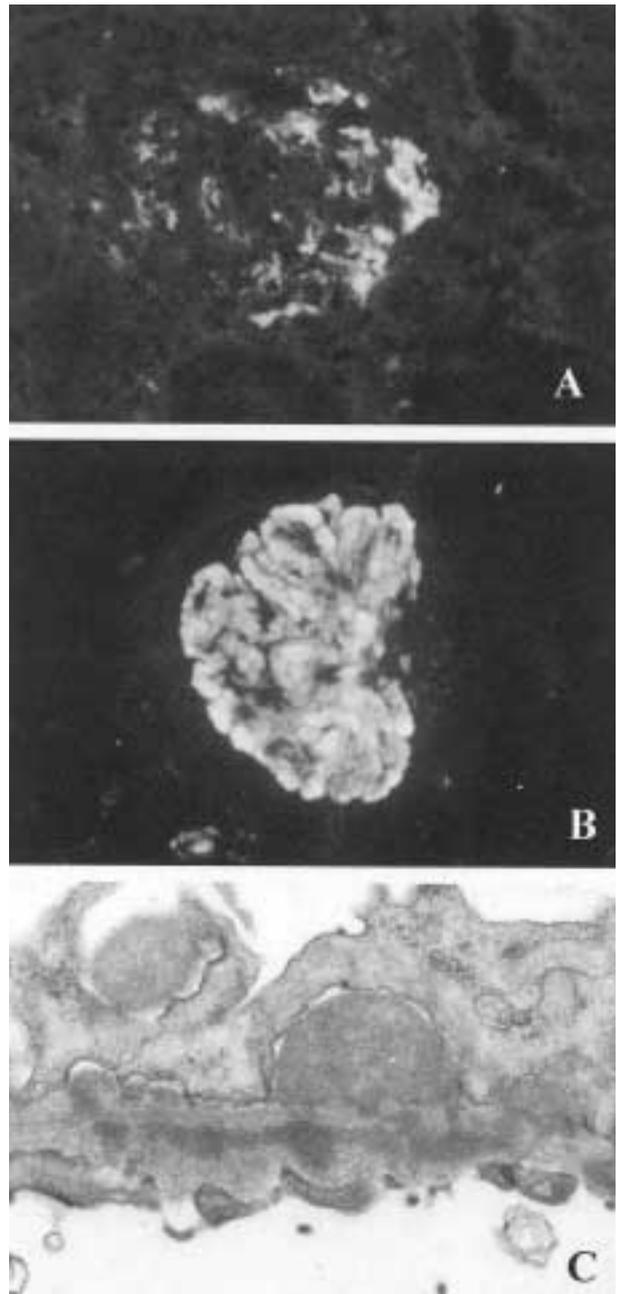


Fig. 6: Enfermedad crónica del suero: A) Patrón mesangial (IF x 350); B) Patrón subepitelial (IF x 350) y, C) Depósitos subepiteliales (ME x 8.600).

finalidad para la que fue orientado el presente trabajo. No obstante, y con el fin de completar este estudio, se comentarán los mecanismos de formación de CI en el modelo murino de LED. Fue en la cepa de ratones NZB donde primero se observó el desarrollo de una GN lúpica que aparecía en edades avanzadas, falleciendo los animales entre los 18-24 meses de vida. El cruce resultante de esta cepa con la NZW, NZBxNZW F1, conlleva un comienzo más temprano de la GN y al fallecimiento entre los 8-12 meses, siendo en ambas cepas la enfermedad más grave en las hembras (35). Posteriormente, se observó que los ratones MRL/lpr presentaban una mayor hiperplasia linfoide y un comienzo más temprano de la GN con fallecimiento a los 8 meses (36,37). Existen numerosos estudios que indican que hay diversos mecanismos implicados en la formación de CI en el LED (38). Se sabe que el ADN tiene capacidad para unirse a la pared capilar del glomérulo renal y servir como lugar para la formación de CI *in situ*. El ADN o los complejos ADN/anti-ADN también reaccionan con la fibronectina. Más recientemente, se ha postulado el papel del complejo histona-ADN (nucleosomas) y su Ac, como los CI que se depositan en el glomérulo mediante un mecanismo dependiente de carga y unión a heparán sulfato, un componente de la MBG (39). Un hecho que apoyaría el papel de las histonas en esta enfermedad, es la presencia de estas proteínas en los depósitos glomerulares de ratones NZBxNZW F1. Además de los mecanismos implicados en la formación de CI circulantes e *in situ* en el LED, se ha visto que los Acs obtenidos de eluidos de ratones con GN lúpica se unen directamente mediante reacción cruzada a los componentes estructurales de la MBG (figs. 7a y b) (40).

REACCIÓN INMUNE CELULAR CON AGS GLOMERULARES

A. Patología en Humanos. La mayoría de las enfermedades glomerulares en humanos se caracterizan por la presencia de depósitos de Ig de diversas clases. Sin embargo, la existencia de una respuesta celular estaría apoyada en base a la frecuente presencia de linfocitos T y monoci-

tos-macrófagos en las lesiones glomerulares. No existe duda de que los dos brazos de la respuesta inmune —humoral y celular— están implicados en el inicio de la respuesta inmune nefritogénica. También se ha postulado que alteraciones de las células T podrían jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad de cambios mínimos y/o esclerosis focal y segmentaria, frecuente en niños (41).

B. Modelos Experimentales. En una gran mayoría de modelos es suficiente una respuesta humoral para producir daño glomerular. Un ejemplo de ello es la rápida respuesta inflamatoria que ocurre a los pocos minutos de la administración pasiva de Acs-anti-MBG a la rata. No obstante, e incluso en esta situación, los linfocitos T al inicio y más tarde células de estirpe monocitario, forman parte de la respuesta inmunológica (42). En la cepa de ratas WKY existen datos que

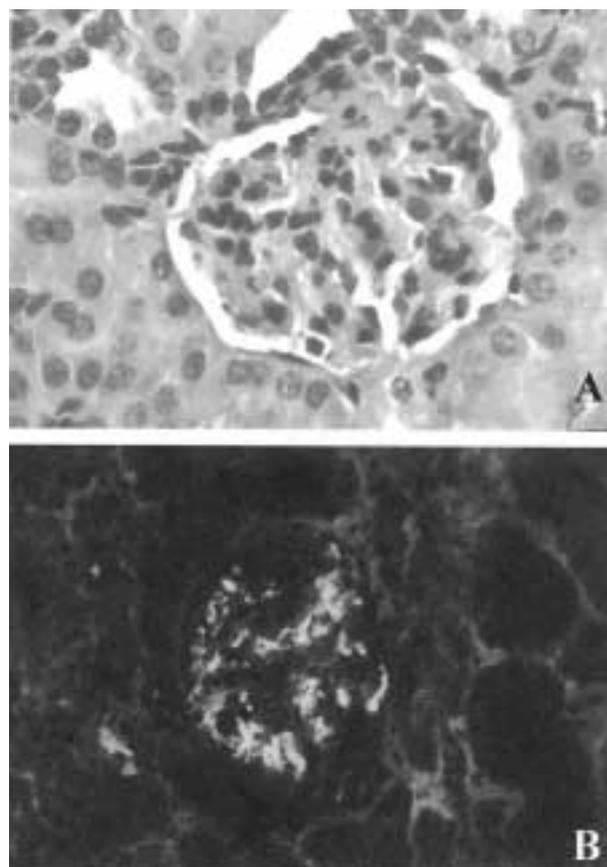


Fig. 7: Lupus murino MRL/lpr: A) Proliferación mesangial (HE x 480) y B) Depósitos mesangiales de IgG (IF x 350).

sugieren la existencia de mecanismos efectores específicos de una respuesta inmune celular. La transferencia de la enfermedad mediante linfocitos en ausencia de Acs, apoya el papel de la inmunidad celular como mecanismo nefritogénico (43). Un modelo interesante de GN producida por un mecanismo inmune celular es el desarrollado en aves inmunizadas con MBG heteróloga. En estas aves, es posible transferir la lesión glomerular a otro animal singénico mediante linfocitos sensibilizados (44). La administración pasiva de un antisuero heterólogo anti-MBG o la inmunización activa a ratas WKY, produce una GN extracapilar que se acompaña de un infiltrado mononuclear importante, así como de un aumento de la actividad NK. La depleción de la subpoblación de linfocitos T CD8+, así como el tratamiento con Acs anti-CD5 o anti-CD4, modulan la formación del componente extracapilar glomerular (45).

Finalmente, se ha sugerido una relación entre la inmunidad celular y la enfermedad de cambios mínimos en humanos. Factores procedentes del suero o de linfocitos T CD4+ de pacientes con esta enfermedad producen un incremento de la permeabilidad capilar y alteraciones en los pedicelos de los podocitos glomerulares y en el revestimiento aniónico de la pared capilar, tras su administración por la arteria renal (46).

MODELOS ESPECÍFICOS DE LESIONES GLOMERULARES NEFRITOGÉNICAS

Nefropatía IgA

A. *Patología en Humanos.* La nefropatía IgA, es una de las formas más comunes de GN en humanos, caracterizada por la presencia de depósitos de IgA, C3, y a menudo de IgG en el mesangio. Se asocia con un variable grado de proliferación mesangial y antecedentes clínicos de hematuria macroscópica coincidiendo con un cuadro infeccioso. La etiología no es conocida completamente, habiéndose postulado como posible causa, ciertas abnormalidades en el control de la producción de la IgA, preferentemente polimérica. El acúmulo de depósitos de IgA podría representar CI cuyos Acs tuvieran un ori-

gen alimentario, infeccioso, o formar parte de las propias estructuras glomerulares (47,48).

B. *Modelos Experimentales.* Son numerosos los modelos experimentales desarrollados en relación con la formación de CI en este tipo de nefropatía. Uno de los modelos inicialmente utilizado fue la administración, tanto oral como sistémica de dextrano. Otros investigadores han utilizado la administración de agregados de IgG o IgA. La cepa de ratones ddY desarrollan espontáneamente con la edad una nefropatía con depósitos de IgA. Los depósitos glomerulares coinciden con una elevación de la IgA sérica. La infección por el virus Sendai induce un modelo de nefropatía IgA muy parecida a la que se desarrolla en humanos tras un cuadro infeccioso (revisado en 49). Finalmente, se observó que los depósitos de IgA en el mesangio se asocian a diversas formas de hepatopatía. Así, los depósitos de IgA se pueden ver en el daño hepático asociado al tetracloruro de carbono o tras la ligadura del conducto biliar. El alcohol es otro agente capaz de producir depósitos del componente secretorio de la IgA. Estos hallazgos son muy parecidos a lo que ocurre en pacientes con cirrosis alcohólica o atresia biliar, en los que el componente secretorio de la IgA se detecta en el mesangio (50).

GN Necrotizante Extracapilar «pauci-inmune»

A. *Patología en Humanos.* La denominada GN necrotizante extracapilar, que se asocia a la granulomatosis de Wegener y a otras formas de vasculitis, representa un tipo de GN severa con ausencia o una muy pequeña cantidad de depósitos de CI. Frecuentemente se detectan Acs anti-Ags del citoplasma de los neutrófilos (ANCAS), describiéndose dos patrones: a) citoplásmico, denominado c-ANCA, en el que el Ag reactivo es la proteinasa-3 y b) perinuclear o p-ANCA, que reacciona con la mieloperoxidasa (MPO). c-ANCA se asocia con la granulomatosis de Wegener y p-ANCA con otros tipos de vasculitis, incluyendo aquéllas con Acs anti-MBG (revisado en 51).

B. *Modelos Experimentales.* La administración a ratas de MPO humana (que presenta

reacción cruzada con la de rata), induce una respuesta inmune humoral y celular. La perfusión a través de la arteria renal con MPO a ratas preinmunizadas con extractos de neutrófilos y peróxido de hidrógeno, produce depósitos de MPO e Ig en la MBG y una respuesta inflamatoria granulomatosa de los vasos de pequeño calibre (52). En la enfermedad aguda del suero y en las cepas de ratones que desarrollan espontáneamente LED, es frecuente el hallazgo de lesiones de vasculitis necrotizante (53). Anti-MPO-ANCAS es un hallazgo habitual en el modelo de nefritis autoinmune en la rata Brown Norway inducida por la administración de mercurio (fig. 8) (54).

Síndrome urémico hemolítico/púrpura trombótica trombocitopénica

A. *Patología en Humanos.* El síndrome urémico hemolítico (SUH) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) son formas de presentación clínica asociadas con situaciones que producen daño en el endotelio vascular y consecuentemente, microangiopatía trombótica (MAPT). El cuadro clinicopatológico incluye: anemia hemolítica, trombocitopenia, fracaso renal, y microtrombosis de las arteriolas y capilares glomerulares del parénquima renal. La afectación del sistema nervioso central es un hecho más en relación con la PTT. El SUH/PTT se asocia con diarrea, tóxicos, embarazo y neoplasias, así como con formas familiares. Recientemente se

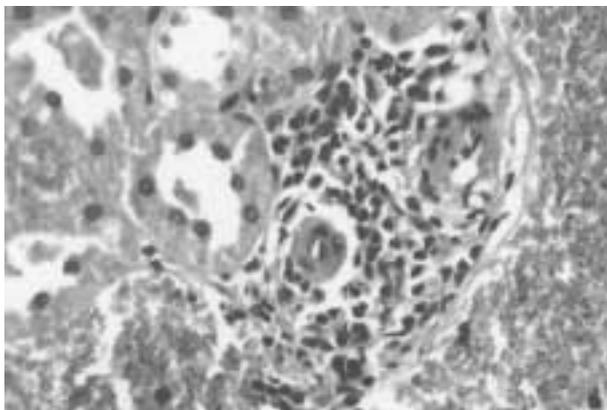


Fig. 8: Nefritis intersticial autoinmune.

ha demostrado el papel determinante de ciertas toxinas producidas por algunas cepas de E.coli, como la denominada «Shiga-like» (SLT) y la verotoxina (VT) (55).

B. *Modelos Experimentales.* Los intentos de producir lesiones de MAPT en los glomerulos utilizando VT, no han sido muy definitivos hasta la fecha. La administración de VT a primates produce un cuadro parecido al SUH. En este modelo, se produce una elevación de la endotelina sin un incremento compensatorio de la producción de óxido nítrico, y lesiones, en un pequeño porcentaje de animales de MAPT glomerular (56).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson CB, Cole E, Zanetti M, Mampaso F. Renal Diseases. In «Basic and Clinical Immunology». Edited by Lange, Los Altos, California, 1982; 557-75.
2. Hoedemaeker PJ, Ten J, Hogeendorn PC, Kawasaki K, van Leer EH, de Heer E, Fleuren GJ. Pathogenesis of glomerulonephritis: experimental models revisited. *Adv Nephrol NeckHosp* 1991; 20: 73-90.
3. Wilson CB. Renal response to immunologic glomerular injury. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1996; 1253-391.
4. Couser WG. New insights into mechanisms of immune glomerular injury. *West J Med* 1994; 160: 440-6.
5. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967; 126: 989-1004.
6. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, Chonko AM, Neilso EG, Hudson BG. Identification of the $\alpha 3$ chain of type IV collagen as the common autoantigen in anti-basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1178-85.
7. Dixon FJ, Wilson CB. The development of immunopathologic investigation of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 574-8.
8. Steblay RW. Glomerulonephritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant. *J Exp Med* 1962; 116: 253-72.
9. Pusey CD, Holland MJ, Cashman SJ, Simico RA, Lloveras JJ, Evans DJ, Lockwood CM. Experi-

- mental autoimmune glomerulonephritis induced by homologous and isologous glomerular basement membrane in Brown Norway rat. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 457-67.
10. Cines DB, Lyss AP, Reeber M, Bina M, DeHoratius RJ. Presence of complement-fixing anti-endothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1984; 73: 611-25.
 11. D'Cruz DP, Houssiau FA, Ramirez G, Baguley E, McCucheon J, Vianna J, Haga H, Swana GT, Hughes GRW. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: A potential marker for nephritis and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 254-61.
 12. Yamamoto T, Wuilson CB. Quantitative and qualitative studies of antibody-induced mesangial cell damage in the rat. *Kidney Int* 1987; 32: 514-25.
 13. Bagchus WM, Hoedemaeker PJ, Rozing J, Bakker WW. Acute glomerulonephritis after intravenous injection of monoclonal anti-thymocyte antibodies in the rat. *Immunol Lett* 1986; 12: 109-13.
 14. Yamamoto T, Wilson CB. Complement dependence of antibody-induced mesangial cell injury in the rat. *J Immunol* 1987; 138: 3758-65.
 15. Johnson RJ, Iida H, Alpers CE, Majesky MW, Schwarz SM, Prizl P, Gordon K, Gown AM. Expression of smooth muscle phenotype by rat mesangial cells in immune complex nephritis α -smooth muscle actin is a marker of mesangial cell proliferation. *J Clin Invest* 1991; 87: 847-58.
 16. Yamamoto T, Mundy K, Wilson CB, Blantz RC. Effect of mesangial cell lysis and proliferation on glomerular hemodynamics in the rat. *Kidney Int* 1991; 40: 705-13.
 17. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 767-804.
 18. Pall AA, Savage CO. Mechanisms of endothelial cell injury in vasculitis. *Springer Semin Immunopathol* 1994; 16: 23-37.
 19. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SGF, Hunter JLP. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959; 100: 660-4.
 20. Edgington TS, Glasscock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenic antigen. *J Exp Med* 1968; 127: 555-71.
 21. Glasscock RJ, Edgington TS, Watson JI, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. II. The pathogenic mechanisms. *J Exp Med* 1968; 127: 573-87.
 22. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 35-47.
 23. Raychowdhury R, Niles J, McClusky RT, Smith JA. Autoimmune target in Heymann nephritis is a glycoprotein with homology to the LDL-receptor. *Science* 1989; 244: 1163-5.
 24. Strickland DK, Ashcom JD, Williams S, Battey F, Behre E, McTigue K, Battey JF, Argraves WS. Primary structure of (2-macroglobulin receptor-associated protein. *J Biol Chem* 1991; 266: 13364-9.
 25. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons for the path lab. *Kidney Int* 1994; 45: 928-38.
 26. Wilson CB. The renal response to immunologic injury. In: Brenner BM, Rector FC. eds. *The Kidney*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1991; 1: 1062-181.
 27. Germuth FG Jr, Rodriguez E, Lorelle K, Trump EI, Milano L, Wise O. Passive immune complex glomerulonephritis in mice: Models for various lesions found in human disease. I. High avidity complexes and mesangipathic glomerulonephritis. *Lab Invest* 1979; 41: 360-5.
 28. Germuth FG Jr, Rodriguez E, Lorelle K, Trump EI, Milano L, Wise O. Passive immune complex glomerulonephritis in mice: Models for various lesions found in human disease. II. Low avidity complexes and diffuse proliferative glomerulonephritis with subepithelial deposits. *Lab Invest* 1979; 41: 366-71.
 29. Germuth FG Jr, Rodriguez E. *Immunopathologic of the Renal Glomerulus: Immune Complex Deposit and Antibasement Membrane Disease*. Boston: Little Brown, 1973.
 30. Dixon FJ, Feldman JD, Vazquez JJ. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1961; 113: 899-920.
 31. Neuland C, Albin B, Brentjens J, Groosberg AI, Andres GA. Antigen concentration in tissues of rabbits with systemic chronic serum sickness. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981; 64: 385-394.
 32. Ward DM, Lee SS, Wilson CB. Direct antigen binding to glomerular immune complex deposits. *Kidney Int*; 1986; 30: 706-11.
 33. Ward HJ, Cohen AH, Border WA. In situ formation of subepithelial immune complexes in the rabbit glomerulus: Requirement of a cationic antigen. *Nephron* 1984; 36: 257-64.
 34. Mannik M, Gauthier VJ, Stapleton SA, Agodoa LYC. Immune complexes with cationic antibodies

- deposit in glomeruli more effectively than cationic antibodies alone. *J Immunol* 1987; 38: 4209-17.
35. Howie JB, Helyer BJ. The immunology and pathology of NZB mice. *Adv Immunol* 1968; 9: 215-66.
 36. Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI, Jenkins NA, Copeland NG, Suda T, Nagata S. Generalized lymphoproliferative disease in mice caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 1994; 76: 969-76.
 37. Pérez de Lema G, Maier H, Nieto E, Vielhauer V, Luckow B, Mampaso F, Schlondorff D. Chemokine expression precedes inflammatory cell infiltration, chemokine receptor and cytokine expression during the initiation of murine lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1369-82.
 38. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. Murine models of systemic lupus erythematosus. *Adv Immunol* 1985; 37: 269-358.
 39. Schmiedeke TMJ, Stockl FW, Weber R, Sugisaki Y, Batsford SR, Vogt A. Histones have high affinity for the glomerular basement membrane. *J Exp Med* 1989; 169: 1879-94.
 40. Vogt A, Batsford SR, Morioka T. Nephritogenic antibodies in lupus nephritis. *Tohoku J Exp Med* 1994; 173: 31-41.
 41. Atkins RC, Holdsworth SR. Cellular mechanisms of immune glomerular injury. In: Wilson CB, Brenner BM, Stein J, eds. *Contemporary Issues in Nephrology*, vol 18, New York: Churchill Livingstone, 1988; 111-35.
 42. Kreisberg JI, Wayne DB, Karnovsky MJ. Rapid and focal loss of negative charge associated with mononuclear cell infiltration early in nephrotoxic serum sickness. *Kidney Int*; 1979; 16: 290-300.
 43. Tipping PG, Neale TJ, Holdsworth SR. T lymphocyte participation in antibody-induced experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985; 27: 530-7.
 44. Bolton WK, Tucker FL, Sturgill BC. Experimental autoimmune glomerulonephritis in chickens. *J Clin Lab Immunol* 1980; 3: 179-84.
 45. Kawasaki K, Yaoita E, Yamamoto T, Kihara I. Depletion of CD8 positive cells in nephrotoxic serum nephritis of WKY rats. *Kidney Int* 1992; 41: 1517-26.
 46. Wilkinson AH, Gillespie C, Hartly B, Williams DG. Increase in proteinuria and reduction in number of anionic sites on the glomerular basement membrane in rabbits by infusion of human nephrotic plasma in vivo. *Clin Sci* 1989; 77: 43-8.
 47. Emanmcpator SN. Immunoregulatory factors in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1990; 38: 1216-29.
 48. van Es LA. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1992; 41: 1720-9.
 49. Rifai A. Experimental models for IgA-associated nephritis. *Kidney Int* 1987; 31: 1-7.
 50. Smith SM, Leaber R, Lefebvre A, Leung MF, Baricos WH, Leung WC. Pathogenesis of IgA nephropathy in ethanol consumption: animal model and cell culture studies. *Alcohol* 1993; 10: 477-80.
 51. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 517-29.
 52. Brouwer E, Huitema MG, Klok PA de Weerd H, Cohen T, Weening JJ, Kalleberg CGM. Antimyeloperoxidase-associated proliferative glomerulonephritis: an animal model. *J Exp Med* 1993; 177: 905-14.
 53. Kinjoh K, Kayogoku M, Good RA. Genetic selection for crescent formation yields mouse strain with rapidly progressive glomerulonephritis and small vessel vasculitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3413-7.
 54. Kobayashi K, Shibata T, Sugisaki T. Aggravation of rat Masugi nephritis by heterologous anti-rat myeloperoxidase (MPO) antibody. *Clin Exp Immunol* 1993; 93 (Suppl 1): 20.
 55. Richardson SE, Karmali MA, Becker LE, Smith CR. The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections. *Human Pathol* 1988; 19: 1102-8.
 56. Siegler RL, Taylor FB, Tesh VL, Edwin SS, Cook JB, Dudley DJ. The endothelin-nitric oxide axis in a primate model of shiga-like toxin induced hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 989-97.