



ELSEVIER

MISE AU POINT

# Mécanismes moléculaires impliqués dans l'ischémie-reperfusion rénale

## Molecular mechanisms involved in kidney ischemia-reperfusion

Stephan Soullier <sup>a</sup>, Nathalie Gayrard <sup>a</sup>, Catherine Méjean <sup>a</sup>,  
Ilan Swarcz <sup>b</sup>, Georges Mourad <sup>a,b</sup>, Àngel Argilés <sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Groupe rein, Institut de génomique fonctionnelle, CNRS UMR5203, Inserm U661-UM1-UM2, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier cedex 05, France

<sup>b</sup> Service de néphrologie, transplantation et dialyse péritonéale, hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier cedex 05, France

Reçu le 22 août 2004 ; accepté le 16 mai 2005

### MOTS CLÉS

Ischémie ;  
MAPK ;  
Apoptose ;  
Épithélium ;  
Calpaïnes ;  
NO

**Résumé** L'insuffisance rénale aiguë due à l'ischémie présente encore de nos jours un taux de mortalité important. Sa physiopathologie met en jeu un ensemble complexe de phénomènes et résulte en une chute de la filtration glomérulaire due au moins en partie à une vasoconstriction persistante liée à une dérégulation du contrôle du flux sanguin, cette dernière étant elle-même la conséquence d'une dégradation des structures épithéliales et endothéliales. C'est au niveau de la médulla externe que les effets de l'ischémie semblent les plus marqués. Au niveau histologique on assiste à une destruction partielle de l'épithélium rénal due à la nécrose et à l'apoptose, à l'obstruction des tubules due à la desquamation des cellules dans la lumière du tube, à une perte des bordures en brosse du tubule proximal, à une perte de polarité des cellules, à une congestion des cellules endothéliales. Les avancées récentes dans la compréhension de cette pathologie soulignent le rôle prépondérant de l'inflammation probablement responsable de l'aggravation mais surtout de la persistance de cette pathologie. L'étude moléculaire de l'ischémie-reperfusion a d'ores et déjà mis en évidence de nombreuses voies de signalisation telles que les voies pro- ou antiapoptotiques, l'implication de nombreux récepteurs, protéines G ou encore de nombreuses kinases. La caractérisation moléculaire de sa physiopathologie devrait permettre un jour l'amélioration de sa prise en charge clinique et thérapeutique. La compréhension des mécanismes d'adaptation physiologique au stress engendrés par l'ischémie (conditionnement) constitue sans aucun doute une des voies de recherche les plus prometteuses en terme d'applications médicales.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Ischemia;  
MAPK;

**Abstract** Acute renal failure (ARF) is still associated with high mortality. It is the consequence of a set of phenomena leading to a low glomerular filtration rate resulting, at least partly, from a misregulation of renal blood flow resulting itself from injuries at

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [Angel.Argiles@igh.cnrs.fr](mailto:Angel.Argiles@igh.cnrs.fr) (A. Argilés).

Apoptosis;  
Epithelium;  
Calpains;  
NO

the epithelial and endothelial level. The outer medulla seems to be the region of the kidney the most affected by ischemia. Investigation at the histological level reveals a partial destruction of the renal epithelium generated by necrosis and/or apoptosis, loss of cell polarity, cell desquamation into the lumen and endothelial cell swelling. The recent advances in the comprehension of this pathology underline the major role of inflammation, which is probably responsible for the worsening and the persistence of ARF. Studies at the molecular level have pinpointed the implication of many signalling pathways such as apoptosis, G-protein signalling, various receptor and kinase activation. The characterisation of the molecular events involved in ARF should help in our approaches to prevent and treat ARF. The understanding of the adaptation mechanisms to ischemic stress (conditioning) is probably one of the most promising research area of this field in terms of medical applications.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

## Introduction

L'atteinte ischémique est la cause majeure de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et représente une situation clinique fréquente, associée encore de nos jours à un fort taux de mortalité. En effet, l'IRA est un motif commun d'admission en néphrologie, en médecine ou en réanimation, où le taux de mortalité reste élevé, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres défaillances d'organes [1]. De plus, en transplantation rénale, la reprise retardée de fonction reste une complication fréquente et délétère, car non seulement elle impose la reprise de la dialyse et prolonge la durée d'hospitalisation, mais également elle augmente le risque de rejet aigu et diminue la survie du greffon à long terme [2].

La compréhension des événements physiopathologiques liés à l'ischémie-reperfusion menant à de possibles thérapies représente donc un enjeu majeur pour la médecine. Sur le plan fonctionnel le rein, après un épisode ischémique, présente une faible filtration glomérulaire qui est généralement attribuée à une vasoconstriction persistante probablement liée à une réactivité accrue aux agents vasoconstricteurs et une faible réactivité aux agents vasodilatateurs [3] ainsi qu'à une altération de l'endothélium. L'ensemble des études menées sur le sujet indique que la persistance de l'ischémie au niveau de la medulla externe est certainement favorisée par des boucles de rétrocontrôle tubuloglomérulaire. Les lésions au niveau du tubule proximal conduisant à des problèmes de réabsorption seraient responsables de l'émission de signaux par le tubule distal tendant à réduire la filtration glomérulaire.

Il a aussi été montré que l'endothélium subit des dommages au cours de la reperfusion. En effet des études de microscopie menées sur le réseau de F-actine ont montré une désorganisation du cytosquelette au niveau des artères, des artérioles et de

la vasa recta [4]. L'ensemble de ces phénomènes au niveau de l'endothélium et de l'épithélium provoque un état inflammatoire responsable d'une aggravation de la pathologie et probablement de sa persistance. Le blocage de l'invasion du tissu rénal par les leucocytes est sans aucun doute une voie thérapeutique prometteuse dans la prise en charge clinique de l'ischémie-reperfusion. On assiste donc à un phénomène autoentretenu qui prend fin avec le rétablissement de l'intégrité des structures rénales épithéliales et endothéliales.

## Conséquences de la reperfusion après l'épisode ischémique

Consécutivement à un épisode ischémique la reperfusion va induire de nombreux bouleversements au niveau de l'épithélium rénal (pour revue [5]). La conséquence la plus remarquable est une perte cellulaire par nécrose et apoptose mais aussi desquamation des cellules épithéliales dans la lumière des tubules pouvant conduire à l'obstruction de ces derniers. Il semble que le segment S3 du tubule proximal au niveau de la medulla externe soit le segment le plus touché lors de l'ischémie-reperfusion, cela étant probablement dû à sa faible capacité de produire de l'ATP par glycolyse [6], bien que cette question soit toujours en débat [7]. Cette chute de la concentration en ATP va induire en premier lieu une désorganisation du cytosquelette ayant pour conséquence la destruction des jonctions serrées [8] ainsi qu'une perte de polarisation des cellules épithéliales [9]. Un grand nombre d'altérations de la surface membranaire dues à l'ischémie peut être mimé par un désassemblage du réseau de F-actine médié par la cytochalasine D [10]. Ces phénomènes vont conduire à un mauvais adressage des protéines membranaires dont les pompes ioniques et à une réabsorption altérée du filtrat. Cette perte de polarité va provoquer par rétrocon-

trôle une vasoconstriction des artères afférentes et une chute de la filtration glomérulaire renforçant ainsi l'ischémie au moins dans certaines régions de l'organe [11].

L'ischémie-reperfusion conduit à une production accrue de différents médiateurs chimiques tels que des radicaux libres sous forme de dérivés oxygénés et nitrosylés dont le lieu de production correspond aux zones où on observe des cellules en apoptose [12]. Ces radicaux libres ainsi que le peroxyde d'hydrogène qui sont des acteurs majeurs de l'homéostasie de l'oxygène et du contrôle de l'expression génique au niveau cellulaire vont avoir un effet délétère lorsqu'ils sont présents à trop forte concentration [13,14], cela par oxydation des composants cellulaires protéiques, lipidiques et nucléiques et aussi par l'activation de certains acteurs des voies MAPK [15]. Il semble bien que ces dérivés soient impliqués dans l'induction de l'apoptose bien que cela n'ait jamais été prouvé dans le modèle de l'ischémie-reperfusion rénale. Des études menées sur des cardiomyocytes ont montré l'implication des protéines  $G\alpha_i$  et  $G\alpha_o$  et de la PI(3)K dans l'activation de la voie ERK et que cette activation est directement médiée par le peroxyde d'hydrogène [16]. Il est probable que les mêmes voies de signalisation soient activées au niveau rénal. De plus l'inhibition des monoamines oxydases (MAOs) prévient la formation de  $H_2O_2$ , la peroxydation des lipides et diminue le taux de nécrose et d'apoptose tubulaire lors de la reperfusion. Cette inhibition des MAOs induit aussi une diminution de la phosphorylation de la JNK (Jun N-terminal Kinase) et favorise la voie ERK (survie) [17]. L'activité NF- $\kappa$ B induit l'expression de la protéine MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) responsable du recrutement des leucocytes au niveau de l'épithélium rénal induisant à leur tour une réaction inflammatoire [18].

D'autres médiateurs tels que les céramides semblent jouer un rôle important dans l'induction de l'apoptose. Il a en effet été montré une augmentation de la concentration en céramides lors de la reperfusion liée à une augmentation d'activité de la sphingomyélinase [19]. Ces dérivés lipidiques ont été clairement impliqués dans les processus d'apoptose et d'activation des endonucléases au niveau rénal [20] ainsi que dans la transduction du signal apoptotique généré par le TNF- $\alpha$  [21].

Les taux d'ATP et de GTP vont aussi être déterminants sur le devenir de la cellule lors de l'ischémie-reperfusion. Si une forte déplétion en ATP conduit la cellule vers la nécrose, une forte déplétion en GTP induit l'apoptose. Cette capacité du GTP tient certainement en partie au fait qu'il est le substrat des GTPases qui participent au contrôle de

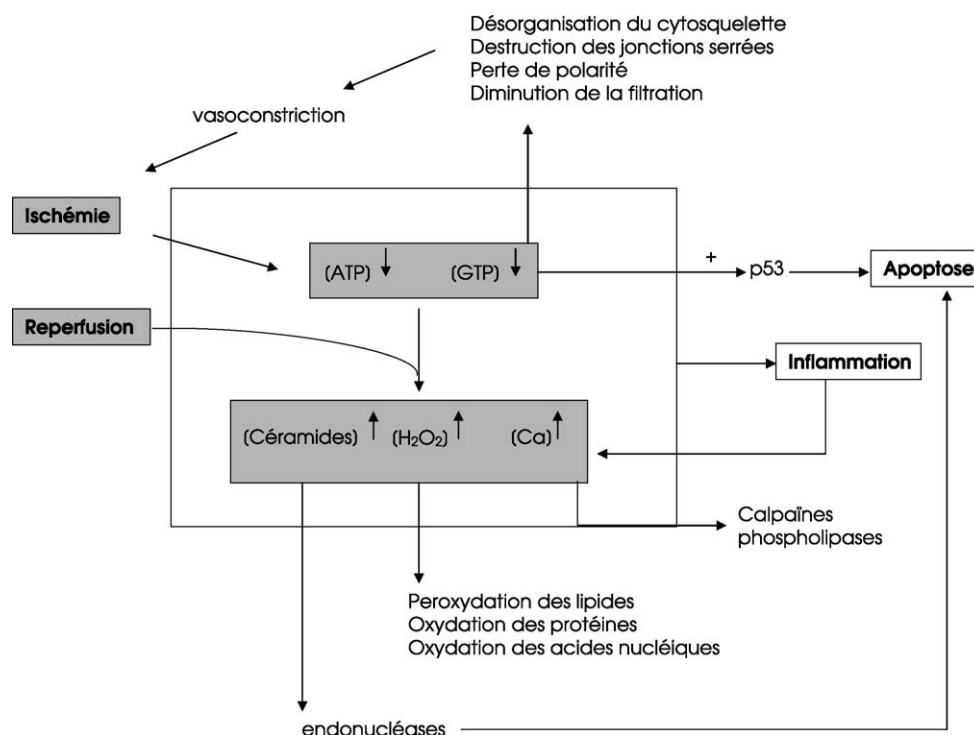
bon nombre de fonctions cellulaires. Les travaux de Dagher [22], montrent qu'une injection péritonéale de guanosine reconstitue rapidement les pools de GTP et diminue considérablement le taux d'apoptose au niveau de la medulla sans modifier le taux de nécrose. De plus la reconstitution du pool de GTP s'accompagne d'une diminution de l'augmentation de p53 ce qui tend à montrer l'implication de p53 dans les processus d'apoptose liés à une déplétion en GTP [22].

Un autre phénomène majeur accompagnant l'ischémie-reperfusion est l'augmentation de la fraction libre de calcium intracellulaire. Cette augmentation provoque entre autres l'augmentation d'un ensemble d'activités enzymatiques régulées par le calcium tel que les phospholipases mais aussi de cystéine-protéases telles que les calpaïnes. Ces dernières sont en partie régulées par les calpastatines qui sont leurs inhibiteurs naturels. Les travaux de Yuexian et al. [23] montrent que l'activité des calpastatines est réduite lors de l'ischémie-reperfusion, cela étant probablement dû à l'action de la caspase 3 [23]. De plus l'inhibition des calpaïnes par différents inhibiteurs de synthèse protège le rein lors de la reperfusion [24,25].

La réaction inflammatoire consécutive à la reperfusion est un acteur majeur de la physiopathologie liée à l'ischémie. Elle accroît certainement les altérations tubulaires puisqu'il a été montré que des souris « knock out » pour le gène *ICAM-1*, présentant donc un déficit d'infiltration des neutrophiles, sont protégées contre les effets de l'ischémie-reperfusion [26,27]. Cet effet nocif de l'inflammation est en partie dû à la production de radicaux libres et à la synthèse par les phospholipases de métabolites qui sont des modulateurs de la tonicité vasculaire. Il a été clairement montré que les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'interleukine-1 $\beta$  activent la voie des SAPK (*stress activated protein kinases*) et que cette voie n'est pas active lors de l'ischémie mais seulement lors de la reperfusion [28]. Il semble donc que lors de la reperfusion un ensemble de signaux pro- et antiapoptotiques vont être en balance et que l'inflammation va tendre à engager les cellules vers la mort cellulaire en favorisant le poids des signaux proapoptotiques (Fig. 1).

## Le préconditionnement

Le préconditionnement ischémique a été mis pour la première fois en évidence au niveau du myocarde par Murry et al. [29]. Leurs expériences montraient que quatre épisodes ischémiques de cinq minutes suivis de cinq minutes de reperfusion étaient capa-



**Figure 1** Au cours de l'ischémie on assiste à une chute du niveau d'ATP et de GTP.

La chute en ATP lorsqu'elle est sévère conduit la cellule vers la nécrose. Ce déficit en ATP provoque un ralentissement des réactions nécessitent de l'énergie. Il en découle des modifications de la structure des cellules épithéliales qui ne peuvent plus remplir leur rôle de réabsorption ce qui provoque par rétrocontrôle tubuloglomérulaire une vasoconstriction de l'endothélium lui-même endommagé par l'ischémie-reperfusion. La chute du GTP active les voies de l'apoptose médiée par la p53. On assiste aussi à la production d'un ensemble de composés impliqués dans diverses fonctions cellulaires tel que le céramide capable d'activer les endonucléases et l'apoptose. Lors de la reperfusion, le taux de peroxyde d'hydrogène devient excessif et délétère pour la cellule qui baigne alors dans un milieu très oxydant. Néanmoins cette augmentation de radicaux libres induit aussi les mécanismes de défense de la cellule par l'activation des voies MAPK.

bles de réduire de 25 % la taille de la zone infarctée provoquée par un arrêt de la perfusion de 40 minutes [29]. Depuis, ce phénomène de preconditionnement a été largement confirmé et décrit dans de nombreux autres organes, y compris le rein. Il semble donc bien que certains organes soient capables d'induire des mécanismes de défense en réponse à des situations de stress.

C'est sans doute en l'induction de signaux anti-apoptotiques, la limitation de l'inflammation et l'induction d'activités tendant à éliminer les médiateurs libérés lors de l'ischémie ou leurs effets, que consiste le phénomène de preconditionnement. La protection apportée par le preconditionnement est visible à plusieurs niveaux : le réseau d'actine est moins désorganisé ; l'infiltration des leucocytes est limitée ; le niveau de nécrose et d'apoptose moindre et pour résumer, la fonction rénale est maintenue.

Plusieurs équipes ont défini différents modes opératoires de preconditionnement tant sur la durée que sur les fréquences des temps d'ischémie-reperfusion conduisant à une protection de l'organe dans des temps courts après le conditionnement. Les travaux de Park et al. [30], par exemple,

montrent qu'un preconditionnement de 30 minutes conduit à une protection de plusieurs semaines qui n'est pas obtenue avec un preconditionnement de 15 minutes [30].

Au niveau de la signalisation, les voies JNK et p38 ne sont plus activées au cours du second épisode après un preconditionnement, alors que l'implication des voies ERK1/2 (survie) n'est pas modifiée par celui-ci [31]. Il a aussi été montré que le réticulum endoplasmique joue un rôle important dans l'adaptation au stress. Son preconditionnement par différentes substances induit une protection contre le stress oxydatif médié par les voies ERK1/2 et la protéine de choc thermique GRP78 [32]. Différentes études portant sur les récepteurs à l'adénosine ont montré leur implication dans le conditionnement. En effet, l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes pour les récepteurs de type A(1) montre clairement l'implication de ce dernier dans le preconditionnement, ces résultats étant confirmés par les études de souris KO [33,34]. Le même type d'étude portant sur le récepteur A(2a) a conduit aux mêmes résultats [35]. L'étude de souris KO pour le récepteur A(3) ainsi que l'utilisation d'agonistes semblent indiquer qu'il possède un ef-

fet délétère sur l'ischémie-reperfusion, cela étant peut-être dû à sa possible implication dans l'activation de l'apoptose [36,37].

D'autres acteurs importants du préconditionnement sont les « Nitric Oxide Synthases » (NOS) responsables de la synthèse de NO. Ces enzymes sont de deux types; les unes inductibles (iNOS) et les autres d'origine endothéliale (eNOS). Lors du préconditionnement, les deux types d'enzyme sont induits mais seule l'inhibition des iNOS réduit la protection contre un second épisode ischémique, suggérant que c'est bien le iNOS qui joue un rôle important dans les phénomènes du préconditionnement [30].

## La régénération

Après quelques heures jusqu'à plusieurs jours de reperfusion, les parties nécrosées vont être régénérées. Des études ont montré que des cellules souches de la moelle osseuse se fixent au niveau du rein et participent au repeuplement cellulaire [38,39]. Néanmoins ce phénomène serait marginal et il semblerait que ce soit les cellules épithéliales adjacentes aux parties nécrosées qui sont majoritairement responsables de la régénération. La participation à la régénération des cellules souches rénales, récemment caractérisées [40], est fortement probable.

Quoiqu'il en soit, l'expression de nombreux marqueurs embryonnaires a été détectée au niveau des tubules, indiquant clairement que des programmes embryonnaires sont réactivés au cours de cette phase de régénération. En effet, il semblerait que des cellules épithéliales s'engagent vers une voie de dédifférenciation [41], retrouvent un aspect mésenchymateux tel que c'est le cas lors de la phase d'induction par le bourgeon urétérique [42-44] et expriment des gènes tels que *Pax-2* [45], *Wnt-4* [46], *LIF* [47], *Activin A* [48], pour n'en citer que quelques-uns.

Le rein est un organe complexe et hautement organisé. Il serait étonnant que l'ensemble des programmes embryonnaires soit entièrement réactivé lors de la régénération puisqu'il ne s'agit pas tant ici de coordonner la formation d'un organe de novo mais de réparer un système déjà structuré. Les inductions réciproques mises en jeu lors de l'embryogenèse entre deux tissus primaires tels que le bourgeon urétérique (futur système collecteur) et le mésenchyme métanéphrogénique (futurs néphrons), contrôlant le branchement donc le nombre de néphrons participant à l'organe mature et la transition mésenchyme-épithélium, font certainement intervenir un grand nombre de gènes et

de cascades génétiques. Néanmoins, une partie des gènes impliqués dans la transition mésenchyme-épithélium sont certainement aussi impliquée dans le processus de régénération.

## Conclusions

Ainsi donc, l'ischémie-reperfusion englobe un ensemble complexe de phénomènes faisant intervenir certainement un nombre important de voies de signalisation. Différents axes de recherche sont sans doute nécessaires à la compréhension du phénomène dans sa globalité. Tout d'abord il semble important de définir de façon plus complète et plus précise l'ensemble des activités participant aux phénomènes induits par l'ischémie-reperfusion rénale et surtout de les localiser au niveau histologique (cortex, medulla, tube proximal ou distal, segment et enfin type cellulaire impliqué) et les corrélés à un état de la cellule (apoptose, prolifération, différenciation). Comprendre le phénomène de préconditionnement est certainement aussi fondamental. Comment l'organe s'adapte à un épisode ischémique et surtout au travers de quelles activités il en retient la mémoire, constitue sans aucun doute une des voies d'application thérapeutique à explorer. La préparation du rein prélevé en vue d'une transplantation en serait une application évidente.

Pousser la régénération de l'épithélium est une autre voie thérapeutique. Elle trouve sa source dans l'identification de gènes précédemment décrits dans des études embryologiques et impliqués dans le contrôle de la genèse et du branchement du système collecteur ainsi que dans l'induction de la transition mésenchyme-épithélium.

Préconditionnement, apoptose, maintien de l'architecture cellulaire, inflammation, dédifférenciation, prolifération..., autant de voies de recherche passionnantes, identifiées par les découvertes récentes des processus impliqués dans l'ischémie-reperfusion rénale et qui s'ouvrent à nous.

## Références

- [1] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM, Bedock B, Bleichner G, et al. Acute renal failure in intensive care units. Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:192-8.
- [2] Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmodder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplant* 1997;15(63):968-74.



- [3] Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2199-210.
- [4] Kwon O, Phillips CL, Molitoris BA. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F1012-F1019.
- [5] De Broe ME, Bonventre JV, Molitoris BA, Haller H. Evolving basic concepts in ischemic injury. *Kidney Int* 2004;66:479-531.
- [6] Bagnasco S, Good D, Balaban R, Burg M. Lactate production in isolated segments of the rat nephron. *Am J Physiol* 1985;248:F522-F526.
- [7] Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury. *Am J Physiol* 1998;275:F623-F631.
- [8] Price VR, Reed CA, Lieberthal W, Schwartz JH. ATP depletion of tubular cells causes dissociation of the zonula adherens and nuclear translocation of beta-catenin and LEF-1. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1152-61.
- [9] Mays RW, Nelson WJ, Marrs JA. Generation of epithelial cell polarity: roles for protein trafficking, membrane-cytoskeleton, and E-cadherin-mediated cell adhesion. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1995;60:763-73.
- [10] Kellerman PS, Clark RA, Hoilien CA, Linas SL, Molitoris BA. Role of microfilaments in maintenance of proximal tubule structural and functional integrity. *Am J Physiol* 1990;259:F279-F285.
- [11] Alejandro V, Scandling Jr. JD, Sibley RK, Dafoe D, Alfrey E, Deen W, et al. Mechanisms of filtration failure during postischemic injury of the human kidney. A study of the reperfused renal allograft. *J Clin Invest* 1995;95:820-31.
- [12] Chien CT, Lee PH, Chen CF, Ma MC, Lai MK, Hsu SM. De novo demonstration and co-localization of free-radical production and apoptosis formation in rat kidney subjected to ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:973-82.
- [13] Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47-95.
- [14] Higuchi Y. Chromosomal DNA fragmentation in apoptosis and necrosis induced by oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 2003;66:1527-35.
- [15] Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* 2001;81:807-69.
- [16] Nishida M, Maruyama Y, Tanaka R, Kontani K, Nagao T, Kurose H.  $G\alpha_i$  and  $G\alpha_o$  are target proteins of reactive oxygen species. *Nature* 2000;408(6811):492-5.
- [17] Kunduzova OR, Bianchi P, Pizzinat N, Escourrou G, Seguelas MH, Parini A, et al. Regulation of JNK/ERK activation, cell apoptosis, and tissue regeneration by monoamine oxidases after renal ischemia-reperfusion. *FASEB J* 2002;16:1129-31.
- [18] Sung FL, Zhu TY, Au-Yeung KK, Siow YL, OK. Enhanced MCP-1 expression during ischemia-reperfusion injury is mediated by oxidative stress and NF-kappaB. *Kidney Int* 2002;62:1160-70.
- [19] Zager RA, Conrad DS, Burkhart K. Ceramide accumulation during oxidant renal tubular injury: mechanisms and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1670-80.
- [20] Ueda N, Shah SV. Role of endonucleases in renal tubular epithelial cell injury. *Exp Nephrol* 2000;8:8-13.
- [21] Hannun YA, Obeid LM. Ceramide: an intracellular signal for apoptosis. *Trends Biochem Sci* 1995;20:73-7.
- [22] Dagher PC. Apoptosis in ischemic renal injury: roles of GTP depletion and p53. *Kidney Int* 2004;66:506-9.
- [23] Shi Y, Melnikov VY, Schrier RW, Edelstein CL. Downregulation of the calpain inhibitor protein calpastatin by caspases during renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Ren Physiol* 2000;279:F509-F517.
- [24] Edelstein CL, Wieder ED, Yaqoob MM, Gengaro PE, Burke TJ, Nemenoff RA, Schrier RW. The role of cysteine proteases in hypoxia-induced rat renal proximal tubular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:7662-6.
- [25] Chatterjee PK, Brown PA, Cuzzocrea S, Zacharowski K, Stewart KN, Mota-Filipe H, et al. Calpain inhibitor-1 reduces renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *Kidney Int* 2001;59:2073-83.
- [26] Kelly KJ, Williams Jr. WW, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest* 1996;97:1056-63.
- [27] Bonventre J. Role of adhesion molecules in acute ischemic renal insufficiency. *Nephrol* 1998;19:57-8.
- [28] Pombo CM, Bonventre JV, Avruch J, Woodgett JR, Kyriakis JM, Force T. The stress-activated protein kinases are major c-Jun amino-terminal kinases activated by ischemia and reperfusion. *J Biol Chem* 1994;269:26546-51.
- [29] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- [30] Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV. Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem* 2003;278:27256-66.
- [31] Park KM, Chen A, Bonventre JV. Prevention of kidney ischemia-reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J Biol Chem* 2001;276:11870-6.
- [32] Hung CC, Ichimura T, Stevens JL, Bonventre JV. Protection of renal epithelial cells against oxidative injury by endoplasmic reticulum stress preconditioning is mediated by ERK1/2 activation. *J Biol Chem* 2003;278:29317-26.
- [33] Lee HT, Gallos G, Nasr SH, Emala CW. A1 adenosine receptor activation inhibits inflammation, necrosis, and apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:102-11.
- [34] Lee HT, Xu H, Nasr SH, Schnermann J, Emala CW. A1 adenosine receptor knockout mice exhibit increased renal injury following ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Ren Physiol* 2004;286:F298-F306.
- [35] Okusa MD, Linden J, Huang L, Rieger JM, Macdonald TL, Huynh LPA. 2A adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion. *Am J Physiol Ren Physiol* 2000;279:F809-F818.
- [36] Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A(1) and A(3) receptors. *Am J Physiol Ren Physiol* 2000;278:F380-F387.
- [37] Lee HT, Ota-Setlik A, Xu H, D'Agati VD, Jacobson MA, Emala CW. A3 adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia- and myoglobinuria-induced renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F267-F273.
- [38] Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, Kim Y, Rosenberg ME. A role for extrarenal cells in the regeneration following acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1285-90.
- [39] Kale S, Karihaloo A, Clark PR, Kashgarian M, Krause DS, Cantley LG. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 2003;112:42-9.
- [40] Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, Martens TP, Al-Awqati Q. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004;114:795-804.
- [41] Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl 1):S55-61.

- [42] Horster MF, Braun GS, Huber SM. Embryonic renal epithelia: induction, nephrogenesis, and cell differentiation. *Physiol Rev* 1999;79:1157-91.
- [43] Dressler G. Tubulogenesis in the developing mammalian kidney. *Trends Cell Biol* 2002;12:390-5.
- [44] Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nat Rev Genet* 2002;3:533-43.
- [45] Maeshima A, Maeshima K, Nojima Y, Kojima I. Involvement of *Pax-2* in the action of activin A on tubular cell regeneration. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2850-9.
- [46] Terada Y, Tanaka H, Okado T, Shimamura H, Inoshita S, Kuwahara M, Sasaki S. Expression and function of the developmental gene *Wnt-4* during experimental acute renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1223-33.
- [47] Yoshino J, Monkawa T, Tsuji M, Hayashi M, Saruta T. Leukemia inhibitory factor is involved in tubular regeneration after experimental acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3090-101.
- [48] Maeshima A, Zhang YQ, Nojima Y, Naruse T, Kojima I. Involvement of the activin-follistatin system in tubular regeneration after renal ischemia in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1685-95.

Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®