

## Células madre en Nefrología

**Jéssica Suller Garcia; Luciana Aparecida Reis; Nayda Parisio de Abreu e Nestor Schor**  
Cátedra de Nefrología, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina (EPM),  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Correspondencia: nestor.schor@unifesp.br  
Brasil

### Introducción

Históricamente, el estudio de la nefrología puede ser dividido en cinco etapas. La primera etapa es la farmacológica, caracterizada por el uso de fármacos anti-hipertensivos y diuréticos. La segunda se basó en la búsqueda del reemplazo de la función renal, en la cual se iniciaron los procedimientos de diálisis, lo que representó el marco de la nueva era. Luego de esa etapa se iniciaron los trasplantes renales, que contribuyeron para el aumento de la sobrevivencia de los pacientes. Actualmente, el estudio está centrado en dos nuevas perspectivas: trasplante de células madre (CM) y organogénesis renal. **(Cuadro 1).**

#### Eras históricas en Nefrología

- Farmacológica (diuréticos y drogas anti-hipertensivas)
- Reemplazo de la función renal (diálisis)
- Trasplante Renal
- Trasplante de células madre
- Organogénesis (reemplazo del órgano)

**Cuadro 1.** Eras históricas en Nefrología.

Las CM son conocidas por su gran capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación en células maduras (Cuadro 2). Se clasifican en totipotentes cuando, en condiciones propicias (soporte materno), se diferencian en las membranas y tejidos extraembrionarios, en el embrión y en todos los tejidos y órganos fetales, o sea, originan un nuevo individuo. Las pluripotentes tienen la habilidad de originar las células de las tres capas embrionarias (ectodermo, endodermo y mesodermo), o sea, cualquier célula del organismo, pero son incapaces de generar un nuevo individuo. Las multipotentes originan cuatro o más linajes celulares. También, pueden ser tri, bi o unipotentes si originan tres, dos o apenas un tipo celular, respectivamente. Clásicamente, las células toti o pluripotentes son de origen embrionario, mientras que las células multi o unipotentes se encuentran en el feto, en el niño y en el adulto.

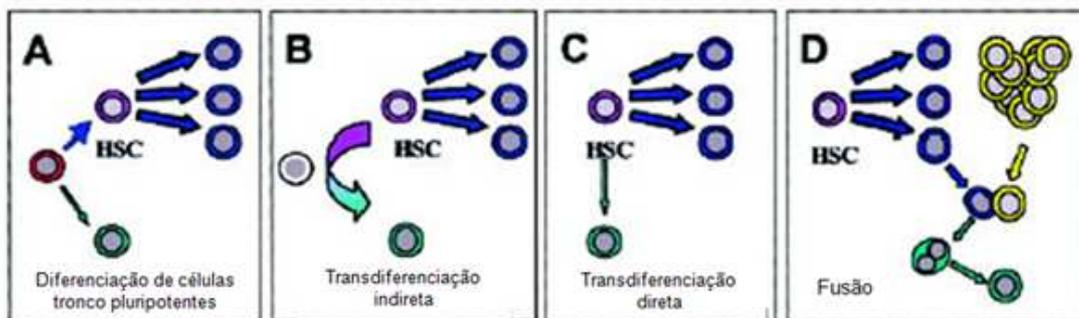
### Origen de las Células Madre

- **CM Embrionaria:** presentan dificultades técnicas y cuestiones éticas.
- **CM Adultas**
  - De **tejidos de alta renovación:** sistema hematopoyético, intestino y piel.
  - Presentan alta plasticidad, formando diferentes tejidos.
  - De **tejidos de baja renovación:** riñón, pulmón, hígado y músculo esquelético. En general, originan células diferenciadas.

**Cuadro 2.** Origen de las Células Madre.

En el desarrollo biológico clásico, la pluripotencialidad, diferenciación en diverso tipos celulares, y la plasticidad, término que se refiere a la nueva habilidad descubierta de las CM derivadas de la médula ósea (MO) de transponer barreras de linaje y adoptar archivos de expresión y fenotipos funcionales de células únicas de otros tejidos (**Figura 1**), son consideradas propiedades de las células madre embrionarias (CME). Ya las células madre adultas (CMA) poseen su diferenciación potencial, tradicionalmente restringida a la progenie del tejido en el cual residen. En los vertebrados más desarrollados, la mayoría de los tejidos adultos y órganos contiene CMA con la capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación en una progenie funcional y

madura. Esas CMA son abundantes en tejidos con alta tasa de renovación, como la sangre o el epitelio, y menos abundantes en tejidos y órganos con pequeña capacidad de renovación, como el músculo miocardio o el sistema nervioso central.



**Figura 1.** Mecanismos para la plasticidad de la célula adulta.  
Adaptado de Herzog *et al.* *Blood.* 102:3493, 2003

La **Figura 1** muestra la propuesta de mecanismos para la plasticidad de la célula adulta. Estos cuatro modelos representan los mecanismos de diferenciación de las células madre de la médula ósea en un fenotipo alternativo no-hematopoyético (**verde**). **(A)** Las células pasan de un estado menos diferenciado a uno más diferenciado, este modelo muestra una célula pluripotente (**roja**) que puede diferenciarse en una célula del linaje hematopoyético, pero que mantiene su habilidad de diferenciarse en otros tipos celulares diversos. **(B)** Mediante una transdiferenciación indirecta, un cambio en el patrón de expresión génica de la célula madre hematopoyética (CMH) en un tipo celular alternativo, a través de un ensayo de diferenciación/rediferenciación, con la presencia de una célula intermediaria desconocida (**blanca**). **(C)** Mediante una transdiferenciación directa, donde una CMH puede sufrir un cambio directo en la expresión génica para un tipo celular alternativo. **(D)** Mediante fusión, donde un macrófago (**azul**), derivado de la médula ósea, se funde en una célula no hematopoyética (**amarilla**) y el núcleo de la célula derivada de la médula ósea adquiere un patrón de expresión génica de un tipo celular no hematopoyético. Estos modelos también pueden ser aplicados a las células madre mesenquimales (CMM) y células progenitoras endoteliales (CPE).

Se sabe que la MO adulta es el principal reservorio de CMH, CMM y CPE o de las requeridas para la regeneración de un órgano específico, como, por ejemplo, en la regeneración del tejido vascular, del neuronal

y del muscular. La lesión en un órgano puede ser sensibilizada por las células madre de la MO, las cuales migran para el sitio de la lesión por medio de diferenciación, y promueven reparo estructural y funcional. Estas capacidades de las células proponen una investigación de su potencial en la insuficiencia renal aguda.

## Células de la médula ósea

Las **células madre hematopoyéticas** (CMH) son conocidas por ser indiferenciadas y tener la capacidad de autorrenovación y diferenciación en células especializadas de la sangre.

Las **células madre mesenquimales** (CMM) se originan en el mesodermo y son definidas como células progenitoras, multipotentes y autorrenovadoras, con la capacidad de diferenciarse en diversos linajes mesenquimales. Las CMM de múltiples especies de vertebrados adultos han demostrado su diferenciación en células de linajes específicos de huesos, cartílago, grasa, tendón y tejido muscular. A la diferenciación dentro de derivadas naturales se adiciona que las CMM poseen el potencial de diferenciación en otros tipos celulares formadores de tejido como el hepático, renal, cardíaco y neuronal. Desempeñan un rol en procesos no inmunogénicos e inmunosupresores y son útiles en la inflamación y en las enfermedades inmunomediadas.

Las **células progenitoras endoteliales** (CPE) habitan la MO y se pueden movilizar hacia la circulación sanguínea y, así, contribuir en el proceso de neoangiogénesis. Las CPE derivadas de la MO fueron encontradas en la sangre periférica de animales adultos, presentando propiedades similares de angioblastos embrionarios. Luego, esas células precursoras poseen el potencial de diferenciarse en células endoteliales maduras (re-endotelización). Estas células, en la circulación, son denominadas células progenitoras endoteliales circulantes (CPEc) y fueron encontradas en la circulación, después de una lesión vascular (neovascularización) o durante el crecimiento de un tumor (**Cuadro 3**).

### Tres principales poblaciones

- **CMH:** células indiferenciadas con autorrenovación y diferenciación en células especializadas de la sangre.
- **CMM:** origen mesodermo con potencial diferenciación en tejidos conectivos (huesos, grasa, cartílago y músculo); papel en procesos no-inmunogénicos e inmunosupresivos y, útil en la inflamación y enfermedades inmunomediadas y regeneración.
- **CPE:** acciones de re-endotelización y neovascularización

#### **Cuadro 3.** Células de la Medula Ósea

Actualmente, las principales áreas para la investigación científica con células madre, en nefrología, están relacionadas con reparación de tejido, acciones paracrinas y endocrinas, y organogénesis. **(Cuadro 4)**. En los estudios en tejido renal, podemos citar la reparación glomerular y lesión tubular, injerto en nefronas lesionadas y uso de modelos animales en lesión renal aguda (LRA) y enfermedades crónicas degenerativas, como la enfermedad crónica renal (ECR) y la nefropatía diabética. En relación con las acciones paracrinas y endocrinas, investigaciones recientes apuntan al efecto a largo plazo de las CM en el tejido renal y la posible contribución de las CM residentes del propio riñón. La organogénesis renal se caracteriza por la reconstrucción de un nuevo riñón a través de células madre embrionarias, sin embargo, los investigadores están enfrentando barreras éticas para el uso de esas células.

**Estudios enfocados en:**

Injuria Renal Aguda  
Enfermedad Renal Crónica  
Nefropatía Diabética  
Reparación glomerular e injuria tubular  
Injertos celulares en nefronas  
Organogénesis renal de re-endotelización y neovascularización.

**Cuadro 4.** Células Madre y riñón.

La LRA se caracteriza por una reducción abrupta de la función renal, que se mantiene por períodos variables y tiene como resultado la inhabilidad de los riñones para ejercer sus funciones básicas de excreción y mantenimiento de la homeostasis hidroelectrolítica del organismo. A pesar del substancial avance en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la LRA, así como en el tratamiento de esa enfermedad, los índices de mortalidad aún continúan excesivamente elevados, en el entorno del 50%.

Por ser una enfermedad renal destacada, las investigaciones iniciales con células madre se destinaron a encontrar nuevos tratamientos para las lesiones presentes en ese síndrome.

Como las **CMM** presentan propiedades renotrópicas y potencial regenerativo tubular, su reclutamiento en los sitios de lesión en el órgano renal promueve una participación activa en la reconstitución del linaje epitelial diferenciada (**Cuadro 5**). Estas necesitan un estímulo local, como la isquemia, para seguir hasta el órgano lesionado. Ese reclutamiento es realizado a través del receptor de quimiocina CXCR4, factor ligando derivado del estroma, CD44, PDGF y ácido hialurónico. El beneficio funcional de las CMM se debe a su habilidad de producción de factores trópicos (antiinflamatorios, antiapoptóticos, inmunosupresores) y de crecimiento, los cuales pueden participar de la regeneración tisular. Estudios demuestran que las CMM provocan efectos estimulantes en CM residentes, las cuales, activadas, auxiliarán en la reparación del tejido.

### LRA y CMM

- Necesidad de una “Atracción” local.
- Mecanismo molecular de reclutamiento: receptor de quimiocina CXCR4, factor ligando derivado del estroma, CD44, PDGF y ácido hialurónico.
- Acciones: vía mediadores y factores de crecimiento; antiinflamatorios, antiapoptótico, inmunosupresivo y efectos estimulantes en CM residentes.

**Cuadro 5.** Lesión Renal Aguda (LRA) y Células Madre Mesenquimales (CMM).

Existen moduladores paracrinós y endocrinos que activan las CMM (Figura 2). Esos moduladores son citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento. Entre las citocinas, tenemos: IL-10, HGF, TGF- $\beta$ 2, indolamina 2,3-dioxigenase (IDO, depleción en el linfocito de triptófano) y PGE2. Y los factores de crecimiento relevantes son: factor estimulante de colonia en granulocitos, factor de célula madre, factor inhibidor de leucemia, factor estimulante de colonia en macrófagos, IL-6, IL-11, HGF, VEGF, y IGF-1. Esos mecanismos de inmunomodulación están demostrados en las Figuras 2 y 3.

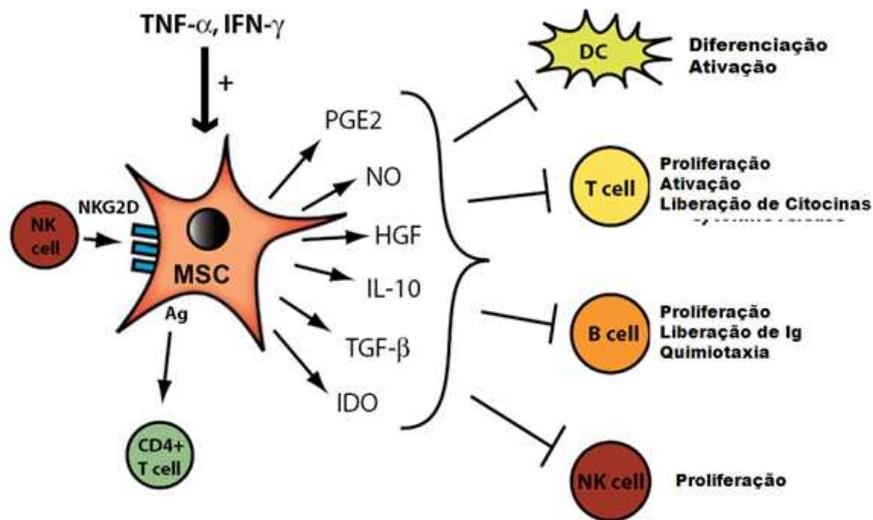


Figura 2. Mecanismos de las CMM Inmunomodulación.

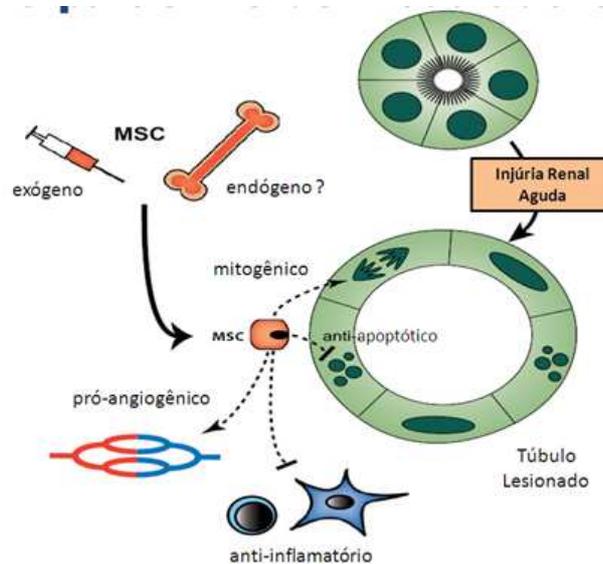


Figura 3. Modelo paracrino de moduladores CMM.

Actualmente, el foco de los investigadores está en el efecto paracrino y endocrino de las CMM en el proceso de LRA. Togel *et al.* mostraron que la administración de CMM protegió contra lesión renal aguda isquémica, a través de mecanismos independientes de diferenciación en células blanco.

Semedo *et al.* observaron que, en ratones Wistar con LRA isquémica que recibieron células después de 6 h del procedimiento quirúrgico y fueron sacrificados 24 horas después, se produjeron 18 h de modulación de esas células en el tejido. El estudio se basó en los efectos inflamatorios provocados por la LRA, con análisis de las respuestas de TH1-proinflamatoria (IL1-B, elevada en situaciones de LRA) y TH2-anti-inflamatoria (IL4, reducida en situaciones de LRA). Al final del protocolo experimental, la respuesta a la TH1 presentó reducción en el grupo tratado con CMM y elevación de la TH2, frente al grupo control. Esos datos son sugestivos del efecto paracrino de las CMM en el tejido renal, pues el tiempo de 18 h, posiblemente, no permite transdiferenciación o fusión de esas células en el sitio de la lesión. La renoprotección obtenida mediante la administración de CMM se ha mostrado altamente significativa y es de gran promesa terapéutica para a LRA. Los efectos benéficos de la CMM parecen estar mediados, primariamente, por acciones paracrinas complejas y no por su diferenciación en células blanco.

Resultados preliminares, en este Laboratorio, mostraron que las CMM minimizaron la necrosis tubular aguda en ratones con LRA inducida por la gentamicina, así como LRA inducida por el *lipopolisaccharide* de la *Escherichia coli* (LPS) y pueden ser una herramienta potencial para el tratamiento de esta enfermedad que presenta una alta morbimortalidad.

Aunque se haya demostrado el efecto terapéutico de las CMM en la LRA, aún existen algunas controversias en la literatura que atañen a su efecto protector. Magnasco *et al.* mostraron el efecto de las CMM en podocitos in vitro e in vivo utilizando adriamicina (ADR) en ratones. Todos los ratones tratados con ADR desarrollaron nefrosis, y las CMM no modificaron los parámetros clínicos como proteinuria, creatinina sérica y lípidos. Sin embargo, estas células protegieron al riñón de una severa glomeruloesclerosis, cuando se administraron concomitantemente con ADR. Estas células también redujeron la apoptosis de podocitos tratados con esta droga in vitro y, sin embargo, no modificaron la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal, cuya ausencia en este aspecto implica un potencial regenerativo parcial, en este modelo.

La LRA provoca diversa lesiones en las células endoteliales presentes en el tejido renal que conducen a alteraciones en la oxigenación y hemodinámica renal. Entre esas lesiones, tenemos: alteración en el tono vascular, efectos en el flujo sanguíneo del capilar peritubular, pérdida de la barrera funcional con estenosis vascular, inflamación y actividad procoagulante debido a la congestión vascular, estimulación de factores

profibrogénicos (TGF- $\beta$ ) y predisposición para Enfermedad Renal Crónica en Estadio Terminal (ERET), con fibrosis intersticial.

### LRA y CPE

- Disfunción e injuria vascular conduce a alteraciones en la oxigenación y hemodinámica renal.
- Las CPE son movilizadas y mejoran la regeneración vascular en diferentes órganos isquémicos.
- La isquemia aguda renal recluta CPE que pueden mejorar la LRA.
- Los efectos paracrinos (VEGF, HGF, ILGF-1) están relacionados a mecanismos de reparación.

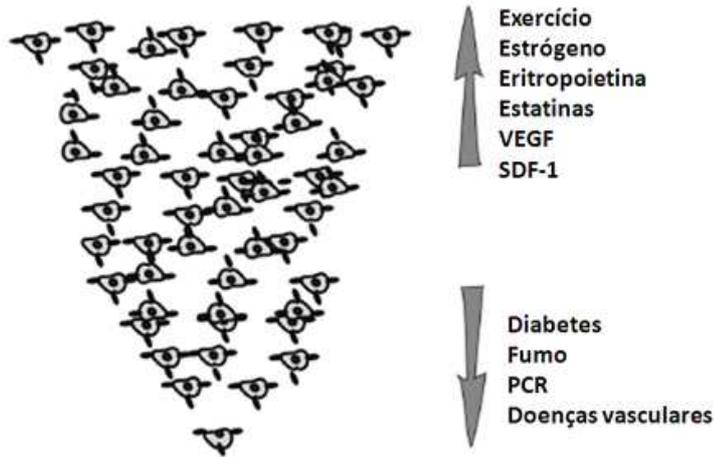
**Cuadro 6.** LRA y CPE.

Recientemente, ha crecido el interés por las células progenitoras endoteliales, las **CPE (Cuadro 6)**.

Tres áreas de aplicación terapéutica de las **CPE** pueden ser enfocadas: la reparación de la pared de venas lesionadas, la neovascularización o la regeneración de tejidos isquémicos, y el revestimiento con injertos vasculares. Sin embargo, una limitación a esas aplicaciones es el bajo número de estas células en la circulación.

E. Miller-Kasprzak *et al.* demostraron que diversos factores alteran el número y la funcionalidad de las **CPE** en el organismo humano: diabetes mellitus, hábito de fumar, presencia de la proteína C reactiva, y enfermedades vasculares que reducen la cantidad de **CPE** circulantes; también, la pérdida de su funcionalidad. Por otro lado, la práctica de ejercicios físicos, la presencia de estrógeno, eritropoyetina, estatinas, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor derivado de estroma-1 (SFD-1) contribuyen para el aumento y la funcionalidad de esas células en el organismo y, consecuentemente, en la reparación de lesiones renales, según descrito en la **Figura 4**.

Número e funcionalidade das EPCs

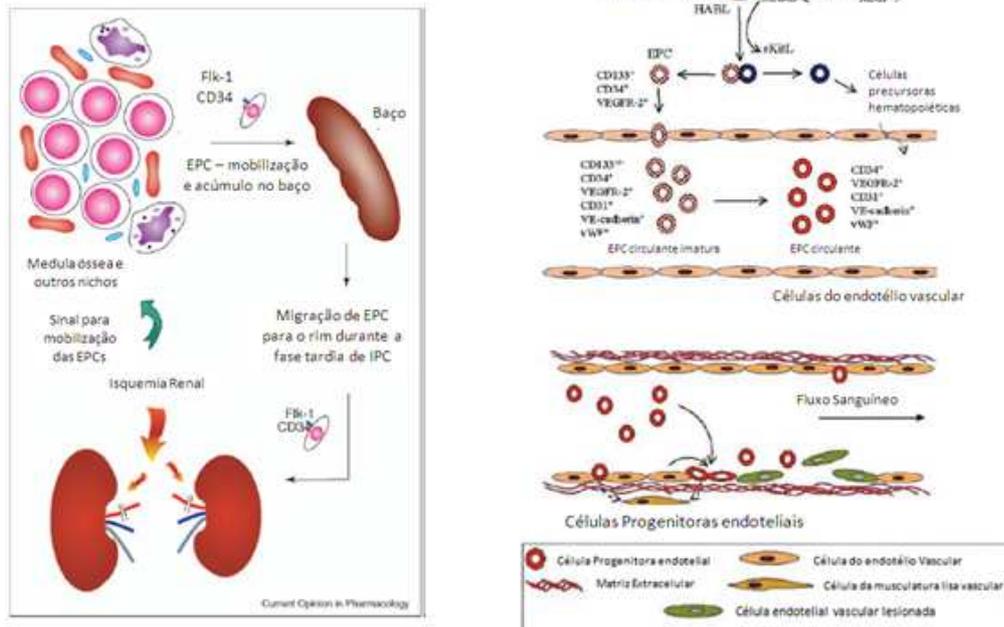


**Figura 4.** Factores que alteran el número y la funcionalidad de las Células Progenitoras Endoteliales (CPE) en el organismo humano. Adaptado de Miller-Kasprzak *et al.* Arch Immunol Ther Exp, 55:247, 2007.

Evidencias recientes indican que las CPE derivadas de la MO contribuyen en la vascularización tisular, luego de eventos isquémicos tales como la oclusión arterial de miembros inferiores, infarto del miocardio y pinzamiento del pedículo renal. Estos efectos son originados por quimiocinas liberadas en estos procesos patológicos, las cuales reclutan CPE y CPEc para los sitios, como se demuestra en el esquema de la **Figura 5**.

La isquemia renal, rápidamente (entre 3 y 6 horas), moviliza CPE que se dirigen, transitoriamente, al bazo, lo cual actúa como un reservorio temporal de las CPE, y, después, a la región medulo-papilar renal. Una rápida revascularización en los órganos lesionados, isquémicos y los órganos a ser regenerados es esencial para la restauración de la función de los mismos. De esta forma, los factores angiogénicos inician el proceso de revascularización y envuelven el reclutamiento de células endoteliales que auxilian en el desarrollo de nuevos vasos.

### Células Progenitoras Endoteliais e LRA



**Figura 5.** Células Progenitoras Endoteliais y LRA.

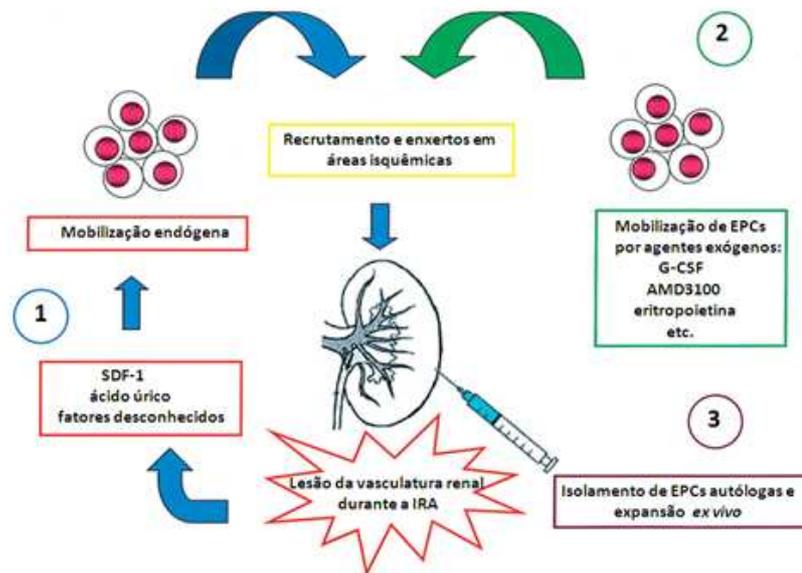
Adaptado de Patschman *et al.* Current Opinion in Pharmacology, 6:1, 2006.

La lesión tisular se asocia con la ruptura del microambiente necesario para el reclutamiento de células endoteliales pre-existentes, inmediatamente, la introducción de progenitores vasculares exógenos podría facilitar la restauración de la revascularización de los órganos. Esto sugiere que las CPE oriundas de la MO pueden ser movilizadas para los sitios de isquemia y ayudar en la neovascularización del epitelio pre-existente, contribuyendo a una rápida restauración del órgano. Sin embargo, además de los efectos positivos en los estudios clínicos, se debe resaltar la posibilidad de alteraciones no benéficas, como una descontrolada neovascularización, por ejemplo, en tumores, que puede ser evitada mediante la aplicación local de CPE próxima al área lesionada o isquémica.

Se sabe también que la cantidad de VEGF, un factor angiogénico producido por las CPE, puede ser comparado a la cantidad producida por células utilizadas en la terapia de angiogénesis celular. El VEGF producido por esas células promueve una aceleración en la reparación de las células endoteliales

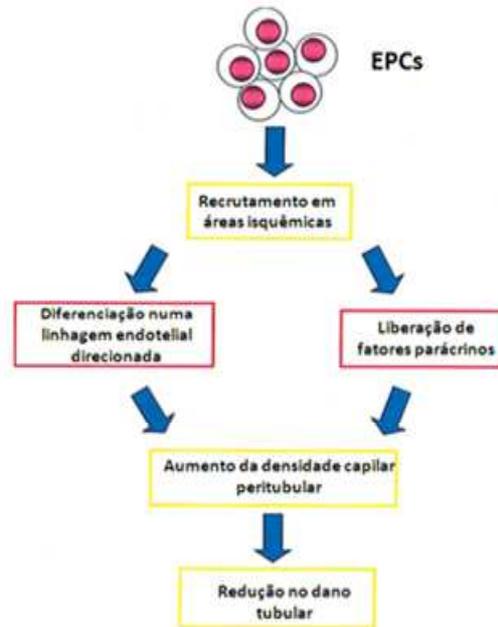
glomerulares, provocando una estabilización de la función renal, en los modelos de lesión glomerular. Otros factores paracrinos, como HGF y ILGF-1, también actúan en los mecanismos de reparación de las lesiones.

En la literatura científica, tenemos la descripción de tres potenciales vías de movilización de las CPE en la LRA. Inicialmente, la lesión de la vasculatura renal provoca la liberación de factores, como SDF-1 y ácido úrico, responsables por la movilización endógena de las CPE, las cuales serán reclutadas a la región isquémica. El segundo mecanismo de reclutamiento es la movilización de CPE a través de agentes exógenos, como G-CSF, AMD3100, eritropoyetina etc. Por fin, el aislamiento de CPE autólogas y su expansión *ex vivo* también es importante para tratar la lesión vascular renal (**Figura 6**).



**Figura 6.** CPE y sus potenciales vías en la LRA.  
Adaptada de Beccherucci *et al.* Blood Purif, 27:261, 2009.

La acción renoprotectora de las CPE se produce de dos maneras: diferenciación en células de linaje endotelial dirigida o liberación de factores paracrinos. La **Figura 7** esquematiza los eventos que culminan con un aumento de la densidad capilar peritubular y, consecuentemente, con reducción en el daño tubular.



**Figura 7.** CPE y sus acciones renoprotectora: diferenciación y/o función paracrina. Adaptada de Becherucci *et al.* Blood Purif, 27:261,2009.

El ácido úrico (AU) es formado por la liberación de purinas y ácidos nucleicos de los tejidos isquémicos y ejercería funciones inmunomoduladoras. Según Patschan *et al.*, el pre-tratamiento con una simple dosis de AU, en ratones, puede ofrecer renoprotección contra lesión isquémica. Su presencia, quizá, sirva como señal para movilizar CPE en la isquemia aguda renal, y el tratamiento de dosis simple con AU, en ratones, así como la hiperuricemia aguda inducida por la inhibición de la uricasa causó una fuerte movilización de las CPE. Por otro lado, la hiperuricemia crónica bloqueó la movilización de estas células y los efectos renoprotectores estaban ausentes.

Duffield *et al.* relataron en sus estudios que células derivadas de la MO no promovieron una contribución significativa en la restauración de la integridad epitelial después de una lesión isquémica. Sugieren que la proliferación intrínseca de células tubulares representa un significativo reaprovechamiento funcional del epitelio tubular después de la isquemia. Hecho semejante fue observado por Lin *et al.* (2005), que, en sus resultados, demostraron que las células intrarrenales son la principal fuente de reparación renal y

que una única inyección de células de la MO no promueve una contribución significativa para la funcionalidad renal o para su recuperación estructural.

Además de la utilización de CMM y CPE en la reparación de lesiones renales, actualmente, se han usado células madre embrionarias (CME) en los experimentos en modelos animales. Lazzeri *et al.* observaron que células CD24+CD133+ constituyen, inicialmente, la nefrona primordial, pero ellas desaparecen progresivamente durante el desarrollo de la nefrona, hasta que ésta se vuelva selectivamente localizada en el polo urinario de la cápsula de Bowman. En su estudio usando ratones con LRA (rabdomiolisis inducida por glicerol), demostraron que esas células regeneraron diferentes porciones de nefrona, redujeron el tejido necrótico y fibrótico y, significativamente, mejoraron la función renal. Así, esas células son un subconjunto de progenitores embrionarios multipotentes que persiste en riñones humanos, desde los primeros estadios de la nefrogénesis.

#### Organogénesis renal y CME

- Construir un riñón funcional entero “de nuevo”.
- Uso de Células Madre embrionarias humanas.
- Trasplante de metanefrona embrionaria en modelos animales.
- Trasplante en la cavidad abdominal (animales adultos): nefrogénesis con producción de orina.

**Cuadro 7.** Organogénesis renal y células madre embrionarias (CME).

Los estudios con CME posibilitaron el desarrollo de la organogénesis renal, que consiste en la construcción de riñón funcional entero utilizando CME humanas (**Cuadro 7**). Resultados de Yokko *et al.* sugieren que las metanefronas trasplantadas en el córtex o en el omento de un animal trabajan normalmente y, así, relataron el éxito en trasplante xenogénico. Las células derivadas de humanos tienen capacidad de diferenciación en riñón, en los ratones inmunosuprimidos.

A través de esos datos comprobamos que las perspectivas de utilización de las células madre en la reparación de lesiones renales han evolucionado considerablemente en los últimos años. Muchas pruebas aún deberán ser realizadas para verificar la real contribución y efecto de esas células en el organismo, luego de su contribución en la reparación de lesiones, mientras tanto, aún queda mucho por ser aclarado antes que se pueda implementar su uso en seres humanos. Los próximos pasos a ser estudiados se encuentran en el **Cuadro 8**:

**Abordaje de las células madre en la reparación renal:  
elección de las células correctas**

- Cuatro fuentes:
  1. Células madre de la medula ósea;
  2. Células madre renales adultas;
  3. Células madre embrionarias, y
  4. Células madre renales fetales.
- Cápsula de Bowman de riñones adultos humanos debería ser ideal para LRA y CRD.
- Potencial de mostrar la diferenciación en múltiples células renales.

**Cuadro 8.** Abordaje de las células madre en la reparación renal: elección de las células correctas.

## Referencias

Alhadlaq A, Mao JJ. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. *Stem Cells Dev* 2004; 13(4):436-448. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/1547328041797552> [Acceso 4 de agosto de 2015]

Becherucci F, Mazzinghi B, Ronconi E, et al. The role of endothelial progenitor cells in acute kidney injury. *Blood Purif* 2009; 27(3):261-270. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000202005> [Acceso 4 de agosto de 2015]

Dekel B, Burakova T, Arditti FD, et al. Human and porcine early kidney precursors as a new source for transplantation. *Nat Med* 2003; 9(1):53-60. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm812> [Acceso 4 de agosto de 2015]

Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003; 102(10):3483-3493. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/102/10/3483.long?sso-checked=true> [Acceso 4 de agosto de 2015]

Hristov M, Erl W, Weber P. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(7):1185-1189. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000073832.49290.B5> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J. Cell. Mol. Med* 2004; 8(4):498-508. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00474.x> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Krause D, Cantle LG. Bone marrow plasticity revisited: protection or differentiation in the kidney tubule? *J Clin Invest* 2005; 115(7):1705-1708. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI25540> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Lazzeri E, Crescioli C, Ronconi E, et al. Regenerative potential of embryonic renal multipotent progenitors in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(12):3128-3138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007020210> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Lemoli RM, Bertolini F, Cancedda R, et al. Stem cell plasticity: time for a reappraisal? *Haematologica* 2005; 90(3):360-381. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/90/3/360.long> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005; 115(7):1756-1764. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI23015> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Little MH. Regrow or repair: potential regenerative therapies for the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9):2390-2401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006030218> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Magnasco A, Corselli M, Bertelli R, et al. Mesenchymal stem cells protective effect in adriamycin model of nephropathy. *Cell Transplant* 2008; 17(10-11):1157-1167. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.3727/096368908787236567> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Morigi M, Imberti B, Zoja C, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7):1794-1804. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000128974.07460.34> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Morigi M; Benigni A; Remuzzi G. Et al. The regenerative potential of stem cells in acute renal failure. *Cell Transplantation* 2006; 15 Suppl 1:S111-S117. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.3727/00000006783982449> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Patschan D, Plotkin M, Goligorsky MS. Therapeutic use of stem and endothelial progenitor cells in acute renal injury: ça LRA. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6(2):176-183. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2005.10.013> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Patschan D, Patschan S, Gobe GG, et al. Uric acid heralds ischemic tissue injury to mobilize endothelial progenitor cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5):1516-1524. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006070759> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003; 9(6):702-712. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm0603-702> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Sagrinati C, Ronconi E, Lazzeri E. Stem-cell approaches for kidney repair: choosing the right cells. *Trends Mol Med* 2008; 14(7):277-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2008.05.005> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Semedo P, Wang PM, Andreucci TH et al. Mesenchymal stem cells ameliorate tissue damages triggered by renal ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc* 2007; 39(2):421-423. Resumen disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134507000760> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Tögel F, Hu Z, Weiss K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(1):F31-F42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00007.2005> [Acceso 6 de agosto de 2015]

Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells: hype and reality. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002:369-391. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2002.1.369> [Acceso 7 de agosto de 2015]

Uchimura H, Marumo T, Takase O, et al. Intrarenal injection of bone marrow-derived angiogenic cells reduces endothelial injury and mesangial cell activation in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):997-1004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004050367> [Acceso 7 de agosto de 2015]

Walter DH, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: regulation and contribution to adult neovascularization. *Herz* 2002; 27(7):579-588. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-002-2427-y> [Acceso 7 de agosto de 2015]

Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney organogenesis and regeneration: a new era in the treatment of chronic renal failure? *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(5):326-331. Resumen disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-008-0062-5> [Acceso 7 de agosto de 2015]

Young HE, Black AC Jr. Adult stem cells. *Ana Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 276(1):75-102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ar.a.10134> [Acceso 7 de agosto de 2015]

### Endereços relevantes na internet

Wiley Online Library [Internet]. John Wiley & Sons. Stem cells. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1549-4918](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1549-4918) [Acceso 8 de agosto de 2015]

Harvard Stem Cell Institute [Internet]. Cambridge: Harvard University. Disponible en: <http://www.hsci.harvard.edu> [Acceso 8 de agosto de 2015]

EuroStemCell [Internet]. Disponible en: <http://www.eurostemcell.org/stem-cells> [Acceso 8 de agosto de 2015]

International Stem Cell Forum [Internet]. Disponible en: <http://www.stem-cell-forum.net> [Acceso 8 de agosto de 2015]

Explore Stem Cells [Internet]. Disponible en: <http://www.explorestemcells.co.uk> [Acceso 8 de agosto de 2015]