



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO ESTÊVÃO MENESES

Fisiologia e patologia da Uropatia Obstrutiva Alta

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR BELMIRO ATAÍDE DA COSTA PARADA

MESTRE MANUEL ANTÓNIO FERREIRA MALHEIRO LOPES

MARÇO/2023

Patofisiologia da Uropatia Obstrutiva Alta

Artigo de Revisão Narrativa

Diogo Estevão Meneses^{1,3}

Belmiro Ataíde da Costa Parada, MD, MSc, PhD^{1,2,4}

Manuel António Ferreira Malheiro Lopes, MD, MSc^{2,5}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³ diogo.e.meneses@gmail.com, Largo das Alminhas, nº1, Souto de Alva, 3600-030, Alva

⁴ bparada@fmed.uc.pt, Rua Larga 2, 3030-370, Coimbra

⁵ manuel11070@gmail.com, Rua Eduardo Correia, Lote 15.5, 4ºA, 3030-507, Coimbra

Trabalho final do 6º ano com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Março/2023 | Coimbra

Índice

Lista das abreviaturas:.....	5
Resumo:	7
PALAVRAS-CHAVE:	7
Abstract:	8
KEY-WORDS:.....	8
Introdução:.....	9
Materiais e Métodos:.....	10
Resultados e Discussão:	11
1. Abordagem geral	11
1.1. Modelos animais	12
2. Etiologia da uropatia obstrutiva alta	13
3. Fisiopatologia.....	14
3.1. Estiramento mecânico das células epiteliais tubulares	14
3.2. Stress Oxidativo	14
3.3. Inflamação/ Ativação do sistema renina-angiotensina	16
3.4. Apoptose das células epiteliais tubulares	18
3.5. Migração de Leucócitos.....	19
3.6. Miofibroblastos	20
3.7. Fibrose	22
Limitações:	25
Conclusão:.....	26
Agradecimentos:.....	27
Referências:	28

Lista das abreviaturas:

EMT: Epithelial-mesenchymal transition/ Transição epitelial mesenquimal

EndMT: Endothelial-mesenchymal transition/ Transição endotelial mesenquimal

ERK: Extracellular-signal-regulated kinase/ Cinases proteicas extracelulares reguladas

ICAM: Intercellular adhesion molecule

IL-1 β : Interleucina-1 β

IL-6: Interleucina-6

JNK: c-Jun N-terminal kinase

MAPK: Mitogen-activated protein kinase/ Proteína cinase ativada por mitógeno

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1

MEC: Matriz extracelular

NF- κ B: Fator nuclear kappa B

Nox: NAD(P)H oxidase

Nrf2: Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-Like 2

OPC: Glicoproteína osteopontina

OUU: Obstrução Urinária Unilateral

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1

RANTES: Normal T cell expressed and secreted

RAS: Renin-angiotensin system

RNS: Reactive nitrogen species/ Espécies reativas de nitrogénio

ROS: Reactive oxygen species

Smad: Suppressor of Mothers against Decapentaplegic

TGFR2: Recetor TGF- β 2

TGF- β : Transforming growth factor β

TNF- α : Tumor necrosis factor α

tPA: tissue-type plasminogen activator

UOA: Uropatia Obstrutiva Alta

VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule

α -SMA: α -smooth muscle actin protein/ Proteína actina de músculo liso α

Resumo:

A obstrução urinária alta ocorre em todas as faixas etárias e representa frequentemente um desafio clínico significativo para o urologista, independentemente da sua etiologia. A fisiopatologia da uropatia obstrutiva alta é complexa e envolve alterações celulares e moleculares que podem levar à perda de função renal.

A presente revisão propõe-se a colmatar a falta de informação sistematizada na literatura, proporcionando uma visão geral dos mecanismos envolvidos nestas alterações fisiopatológicas. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. Após avaliar a sua elegibilidade foram incluídos 52 artigos.

Na sequência da obstrução, a dilatação tubular bem como o estiramento mecânico das células epiteliais tubulares levam à ativação do sistema renina-angiotensina e consequente diminuição da taxa de filtração glomerular. A elevação da angiotensina II estimula a inflamação e produção de espécies reativas de oxigênio. Este processo leva à infiltração de macrófagos no interstício e contribui para a apoptose tubular. Posteriormente, por ação de citocinas, quimiocinas e outras moléculas, existe acumulação e ativação de fibroblastos no interstício resultando na produção excessiva de matriz extracelular, característico da fibrose.

Em suma, a inflamação, apoptose das células epiteliais tubulares, stress oxidativo e fibrose renal são os mecanismos patológicos responsáveis pela perda de função de órgão. A melhor compreensão destas respostas moleculares pode fornecer conhecimentos para a descoberta de novos biomarcadores e desenvolvimento de novos tratamentos que visem prevenir, atenuar ou reverter estas alterações.

PALAVRAS-CHAVE: Uropatia Obstrutiva, Fisiopatologia, Lesão Renal, Obstrução Urinária Alta.

Abstract:

Upper urinary obstruction occurs in all age groups and often represents a significant clinical challenge for the urologist, regardless of its etiology. The pathophysiology of upper obstructive uropathy is complex and involves cellular and molecular changes that may lead to loss of renal function.

This review aims to address the lack of systematized information in the literature, providing an overview of the mechanisms involved in these pathophysiological changes. To this end, a literature search was performed in the PubMed database. After assessing eligibility, 52 articles were included.

Following obstruction, tubular dilatation as well as mechanical stretching of tubular epithelial cells leads to activation of the renin-angiotensin system and a consequent decrease in the glomerular filtration rate. The elevation of angiotensin II stimulates inflammation and production of reactive oxygen species. This process leads to the infiltration of macrophages in the interstitium and contributes to tubular apoptosis. Subsequently, by the action of cytokines, chemokines, and other molecules, there is accumulation and activation of fibroblasts in the interstitium resulting in excessive production of extracellular matrix, characteristic of fibrosis.

In summary, inflammation, tubular epithelial cell apoptosis, oxidative stress and renal fibrosis are the pathological mechanisms responsible for the loss of organ function. A better understanding of these molecular responses may provide insights for the discovery of new biomarkers and development of new treatments aimed at preventing, attenuating, or reversing these changes.

KEY-WORDS: Obstructive Uropathy, Pathophysiology, Renal Damage, Upper Urinary Obstruction.

Introdução:

A uropatia obstrutiva é uma patologia comum na população, que consiste em alterações secundárias à existência de uma obstrução do trato urinário e pode ser dividida em bilateral ou unilateral, parcial ou total. A obstrução pode ocorrer em qualquer parte do aparelho urinário, sendo dividida em alta ou baixa, conforme se localize proximal ou distal à bexiga. A uropatia obstrutiva alta (UOA) ocorre em todas as faixas etárias, podendo ser originada por várias causas, apresentando estas diferentes incidências dependendo das idades de instalação da patologia. [1]

A sua fisiopatologia é complexa, no entanto, estudos recentes em modelos animais proporcionaram consideráveis avanços na sua compreensão. [2] As principais alterações demonstradas, imputáveis à UOA, são o aumento da pressão tubular a jusante da obstrução, o estiramento das células epiteliais tubulares e a ativação do sistema renina angiotensina (RAS), que induzem lesão túbulo-intersticial, infiltração de células inflamatórias e fibrose. [3] Nestes processos estão envolvidas várias moléculas de controlo do ciclo celular, de resposta à hipóxia, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento. Das alterações previamente referidas podem resultar hidronefrose e perda de função renal. Posto isto, a severidade desta patologia não reflete apenas a gravidade da obstrução, uma vez que esta está relacionada com todo o processo fisiopatológico supramencionado. [4,5] Deste modo, o conhecimento completo e aprofundado da fisiopatologia constitui uma ferramenta essencial para um melhor tratamento e seguimento dos doentes com UOA.

Neste sentido, o objetivo deste artigo de revisão é colmatar a falta de informação sistematizada na literatura, proporcionando uma visão geral e esclarecedora dos mecanismos envolvidos nas alterações fisiopatológicas, moleculares e orgânicas, subjacentes à UOA, com vista a permitir uma melhor abordagem clínica.

Materiais e Métodos:

Para o desenvolvimento deste artigo de revisão, os métodos utilizados apresentam-se de acordo com o modelo usado para as revisões narrativas. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica alargada na base de dados PubMed, entre 1 de janeiro e 28 de fevereiro 2023. A pesquisa visou abranger toda a informação relevante para o tema “fisiopatologia da uropatia obstrutiva alta”. Para tal, foram utilizadas as seguintes chaves de pesquisa:

1. “obstructive uropathy” AND “upper urinary obstruction” AND “pathophysiology”
2. “obstructive uropathy” AND (inflammation OR apoptosis OR fibrosis OR renin angiotensin system OR oxidative stress OR myofibroblasts OR leukocytes migration) AND “pathophysiology”

A pesquisa incluiu artigos dos últimos 10 anos exclusivamente em língua inglesa e portuguesa. Num total de 410 artigos resultantes, foram selecionados 96 artigos com base no título e o resumo. Posteriormente, foram lidos integralmente no sentido de avaliar a sua elegibilidade, tendo como objetivo a recolha de informação mais relevante para a fisiopatologia da uropatia obstrutiva alta. Destes foram selecionados 45 artigos para serem incluídos nesta revisão. As referências selecionadas foram essencialmente artigos científicos originais e artigos de revisão.

As listas de referências bibliográficas dos estudos selecionados foram exploradas de modo a extrair outros estudos pertinentes, não detetados na pesquisa pela base de dados.

O presente artigo de revisão narrativa foi elaborado com base na análise crítica e cuidada das referências selecionadas da literatura disponível até à data.

Resultados e Discussão:

1. Abordagem geral

A obstrução do trato urinário resulta numa cascata de eventos que culminam em lesão renal e insuficiência renal [6]. A UOA é geralmente unilateral, pelo que será o tema mais abordado. No entanto, existem algumas diferenças entre obstruções unilaterais e bilaterais, nomeadamente, na fase inicial da obstrução [7,8]. Na obstrução urinário unilateral (OUU), a fase mais precoce (1-2h) está associada a um aumento transitório no fluxo sanguíneo renal, seguido da ativação do RAS, pela dilatação tubular, resultando na diminuição do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular [3]. Por outro lado, a obstrução bilateral caracteriza-se por um menor aumento inicial do fluxo sanguíneo renal seguido de uma diminuição mais significativa do mesmo e da taxa de filtração glomerular [8].

Posteriormente, o aumento da angiotensina II ativa o fator nuclear kappa B (NF- κ B), desencadeando o estado inflamatório, através de citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS), entre outras moléculas. As respostas hemodinâmicas renais imediatas são seguidas por uma resposta inflamatória intersticial, inicialmente caracterizada pela infiltração de macrófagos, e apoptose tubular renal, levando à atrofia tubular [3,6]. Os macrófagos ativados sustentam a resposta inflamatória através da libertação de mais citocinas, fatores de crescimento e ROS. [9] As ROS causam morte celular tubular e mediam a ação pro-fibrótica do *Transforming Growth Factor β 1* (TGF- β 1) [10]. Isto é seguido pela acumulação de fibroblastos no interstício: 50% de fibroblastos locais (através de proliferação), 35% de diferenciação de células da medula óssea, 10% surgem por transição endotelial mesenquimal (EndMT) e 5% por transição epitelial mesenquimal (EMT) [11]. Sob a influência de citocinas, quimiocinas, e outras moléculas de sinalização produzidas por células tubulares e intersticiais, os fibroblastos são transformados em miofibroblastos [3]. A produção de citocinas e fatores de crescimento pela própria lesão tubular, pelos miofibroblastos e pelos macrófagos intersticiais, resulta no aumento da deposição de matriz extracelular (MEC) e na sua difícil degradação [6].

Portanto, os processos mais relevantes da UOA são a inflamação, a apoptose tubular e a fibrose intersticial, culminando estes em atrofia tubular, perda de nefrónios e fibrose [6], como é evidenciado na figura 1.

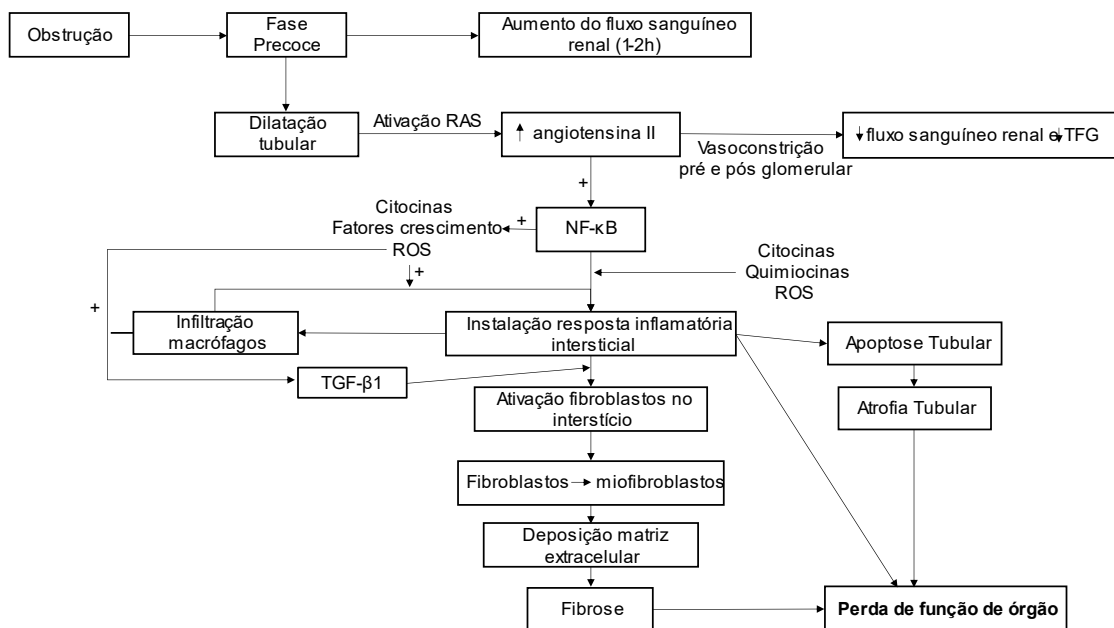


Figura 1: Representação esquemática da fisiopatologia da uropatia obstrutiva alta. NF-κB: Fator nuclear kappa B; **RAS:** sistema renina angiotensina; **ROS:** espécies reativas de oxigênio; **TFG:** taxa de filtração glomerular; **TGF-β1:** Transforming growth factor β1.

1.1. Modelos animais

Os modelos animais têm sido usados para demonstrar a fisiopatologia da uropatia obstrutiva, nomeadamente modelos murinos [2]. As vantagens do uso de modelos murinos no estudo da OUU são várias, tais como: ser possível remover a obstrução e estudar os eventos subsequentes; ser normotenso, não proteico, não hiperlipêmico, sem qualquer insulto renal imune ou tóxico aparente; ter boa correlação com o humano; e consistir numa obstrução aguda de um dos ureteres que imita as diferentes fases da uropatia obstrutiva que levam à fibrose túbulo-intersticial sem comprometer a vida do animal [9,12].

O procedimento geralmente utilizado na OUU envolve a ligação do ureter após fazer uma pequena incisão no flanco esquerdo do animal. Este procedimento é simples e permite avaliar as alterações renais significativas. [13].

2. Etiologia da uropatia obstrutiva alta

As etiologias da uropatia obstrutiva são muito diversas e poderão ser divididas de acordo com algumas classificações como: estruturais ou funcionais, congénitas ou adquiridas, unilaterais ou bilaterais, intrínsecas ou extrínsecas e quanto ao seu nível em altas ou baixas, consoante a sua relação com a bexiga, sendo que a presente revisão apenas se foca nas obstruções altas [14,15]. Pode ocorrer em todos os grupos etários e demográficos, sendo que, a história clínica e o exame objetivo são fundamentais para o diagnóstico da causa subjacente [1].

A tabela 1 apresenta as diferentes causas da uropatia obstrutiva unilateral e bilaterais.

Tabela 1: Principais causas de uropatia obstrutiva alta unilateral e bilateral.

Unilaterais	Bilaterais
Cálculo ureteral / litíase urinária	Cálculo ureteral / litíase urinária
Neoplasia urotelial maligna / benigna	Obstrução junção uretero-vesical (neoplasia, compressão extrínseca)
Gravidez (fisiológica)	Gravidez (fisiológica)
Compressão ureteral extrínseca (neoplasia, granuloma, quisto, gânglio linfático)	Fibrose retroperitoneal (pós-radiação, iatrogénica, infecciosa, idiopática)
Compressão vascular	Inflamação peri-uretérica (doença inflamatória intestinal, diverticulite, pancreatite, apendicite)
Anomalias congénitas (síndrome Junção uretero-piélica, duplicação uretérica, ureterocelo)	Patologia vesical / infra-vesical (hiperplasia benigna da próstata, cancro da próstata, coágulos vesicais, válvulas uretra posterior, estenose uretra, litíase vesical)
Coágulo sanguíneo	
Estenose (iatrogenia, inflamação, isquémia)	

3. Fisiopatologia

3.1. Estiramento mecânico das células epiteliais tubulares

No modelo de OUU a obstrução ao fluxo urinário causa um aumento da pressão hidrostática tubular. Este aumento de pressão leva à dilatação dos tubos coletores e posteriormente dos túbulos distais e proximais. Nas primeiras 1 a 2 horas, existe um aumento do fluxo sanguíneo renal. Após este período, o RAS é ativado e causa vasoconstrição pré e pós glomerular, o que leva a diminuição do fluxo sanguíneo renal e conseqüentemente da taxa de filtração glomerular. A vasoconstrição renal em excesso também pode levar a isquemia tubular. A ativação da endotelina 1 e do RAS contribuem, para além da vasoconstrição renal, para a apoptose das células epiteliais tubulares, o stress oxidativo, a resposta inflamatória e fibrose [3,12].

3.2. Stress Oxidativo

O stress oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de ROS e o sistema de defesa antioxidante, que permite a sua degradação. As ROS são moléculas altamente reativas que podem danificar vários componentes celulares como lípidos, proteínas e DNA [16]. Na UOA, vários estudos mostram níveis aumentados de ROS, que causam peroxidação de lípidos e lesão do sistema enzimático antioxidante. Portanto, existe uma diminuição da atividade das enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. O marcador de peroxidação de lípidos malondialdehyde, encontra-se também aumentado [10,16–18], tal como os níveis de proteínas de subunidades de NAD(P)H oxidase (Nox) [18].

O stress oxidativo promove a produção de citocinas pró-inflamatórias como o *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) e a interleucina (IL-6) através da ativação do NF- κ B. Por sua vez, a inflamação e os leucócitos ativados também provocam stress oxidativo, através da produção de ROS e espécies reativas de nitrogénio (RNS).

Adicionalmente, o stress oxidativo contribui para a ativação do RAS. Esta induz a produção de ROS pelo Nox e estimula a produção de fatores que levam à migração de leucócitos e ao processo inflamatório, como TGF- β 1, TNF- α , *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) e NF- κ B [12,19].

O fator de transcrição *Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-Like 2* (Nrf2) é responsável pela transcrição de elementos da resposta antioxidante, como glutatona peroxidase, *NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1*, catalase, *heme oxygenase 1*, *thioredoxin reductase* e a subunidade catalítica da *glutamate-cysteine ligase*. Os níveis de Nrf2 também se encontram diminuídos na uropatia obstrutiva, possivelmente devido à ativação do RAS e aumento do NF-κB [18]. Estas alterações encontram-se resumidas na figura 2.

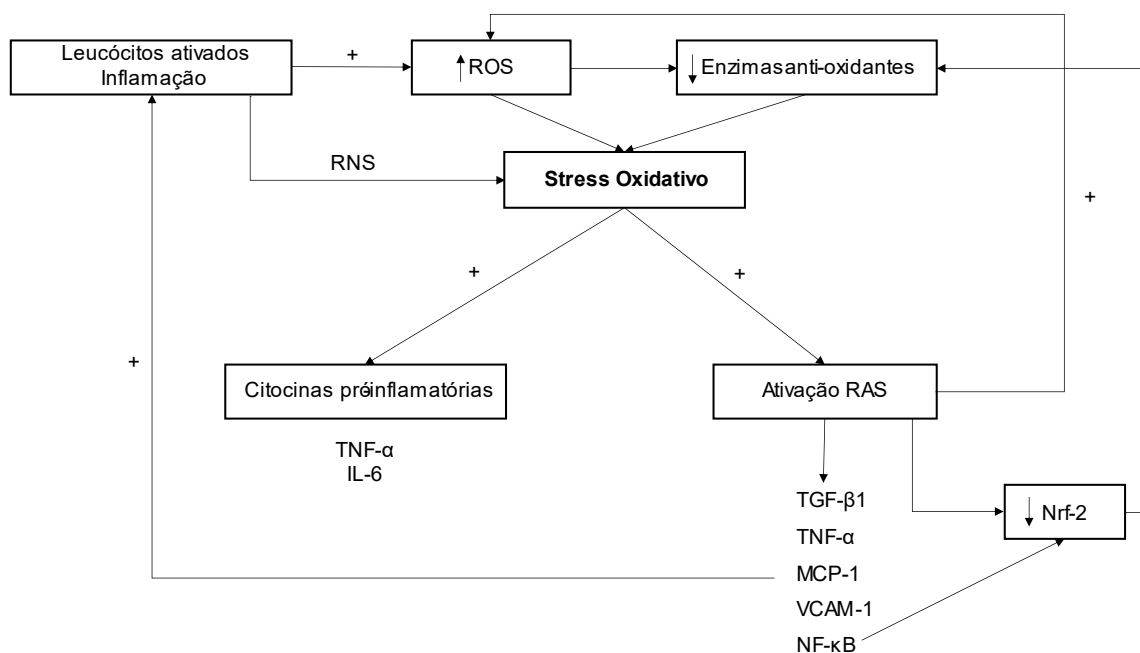


Figura 2: Esquematização das interações envolvidas no stress oxidativo. O aumento de ROS e a ativação do RAS formam um mecanismo de feedback positivo, diretamente e pela ativação de leucócitos. A diminuição do Nrf2 pelo RAS e NF-κB leva à diminuição de diversas enzimas antioxidantes (superóxido dismutase; catalase; glutatona peroxidase; *NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1*; *heme oxygenase 1*; *thioredoxin reductase*; subunidade catalítica da *glutamate-cysteine ligase*). **IL-6**: Interleucina-6; **MCP-1**: Monocyte chemoattractant protein-1; **Nrf2**: Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-Like 2; **RAS**: Renin-angiotensin system; **RNS**: Reactive nitrogen species; **ROS**: Reactive oxygen species; **TGF-β**: Transforming growth factor β; **TNF-α**: Tumor necrosis factor α; **VCAM**: Vascular Cell Adhesion Molecule;

No geral, o stress oxidativo tem um papel primordial na patofisiologia da uropatia obstrutiva por promover inflamação, apoptose das células tubulares, fibrose e lesão renal [10,17].

3.3. Inflamação/ Ativação do sistema renina-angiotensina

A inflamação é objetivada na uropatia obstrutiva desde as primeiras horas de obstrução. O dano das células epiteliais tubulares é seguido pela infiltração de macrófagos e acumulação de miofibroblastos no interstício. Estas alterações são responsáveis pelo estado pró-inflamatório renal, através da produção de citocinas e fatores de crescimento [9,20,21].

As células imunitárias libertam várias citocinas e quimiocinas, que atraem mais células para o local da lesão. Os macrófagos e linfócitos T são os principais leucócitos envolvidos neste processo. As principais citocinas pró-inflamatórias parecem ser o TNF- α e interleucina-1 β (IL-1 β), tendo sido observado um aumento da sua produção desde muito cedo após a obstrução urinária [10,22]. Os leucócitos são também responsáveis pela produção de ROS e RNS, estimulando o stress oxidativo. O stress oxidativo, por sua vez, promove inflamação através da ativação do NF- κ B, que regula a produção de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- α e a IL-6. Assim, o stress oxidativo e a inflamação formam um *feedback* positivo e promovem em conjunto dano renal [10,17,22]. Os monócitos também estimulam o aumento de angiotensina II [21].

As citocinas são produzidas por células imunitárias e atuam sobre outras células do rim, tais como células epiteliais e fibroblastos, para promover a inflamação e dano tecidual. Para além das citocinas, as quimiocinas desempenham também um papel crítico na inflamação induzida pela OUU. As quimiocinas são moléculas sinalizadoras que são produzidas por células imunitárias e atuam sobre outras células do rim para recrutar mais células imunitárias para o local da lesão. As principais citocinas e quimiocinas envolvidas na inflamação induzida por OUU são IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, e *normal T cell expressed and secreted* (RANTES) [22]. A libertação excessiva de citocinas pró-inflamatórias tem um papel crucial na modulação da fibrose [23].

A uropatia obstrutiva leva à ativação do RAS, sendo que a angiotensina II contribui direta e indiretamente para a inflamação [9,24]. Ao atuar diretamente nos recetores da angiotensina II tipo 1 vai regular vários genes pró-inflamatórios, incluindo citocinas (IL-6), quimiocinas (MCP-1) e moléculas de adesão (VCAM-1). Por sua vez, ao atuar diretamente no recetor angiotensina II tipo 2 está envolvido na regulação de quimiocinas como o RANTES. A forma indireta de atuação na inflamação, passa pela ativação de fatores de transcrição como o NF- κ B [9].

O NF- κ B é um fator de transcrição que é ativado pelo stress oxidativo, por várias citocinas, como a IL-1 β e TNF- α , entre outras moléculas. A sua ação passa por

promover a expressão de genes pró-inflamatórios e fibróticos, resultando num aumento de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α), quimiocinas (IL-8, MIP-1 α , MCP-1, RANTES), moléculas de adesão (intercellular adhesion molecule (ICAM), VCAM, E-selectin), enzimas indutáveis (COX-2, iNOS) e de angiotensinogénio [9]. Para além disso, NF- κ B é em parte responsável pelo aumento de monócitos no interstício do córtex renal, visto que este infiltrado inflamatório está associado ao aumento das quimiocinas e moléculas de adesão [20,25].

É importante realçar que o angiotensinogénio é precursor da angiotensina II e que, uma das ações do TNF- α é a ativação do NF- κ B. Assim, existe um mecanismo de reforço positivo entre o NF- κ B e o RAS e também entre o NF- κ B e o TNF- α [12,24,25]. Estes mecanismos de reforço positivo bem como as ações do RAS encontram-se esquematizadas na figura 3. O nível de fosforilação dos genes alvo da NF- κ B, IL-1 β , e IL-6 são aumentados de forma dependente do tempo da obstrução [18].

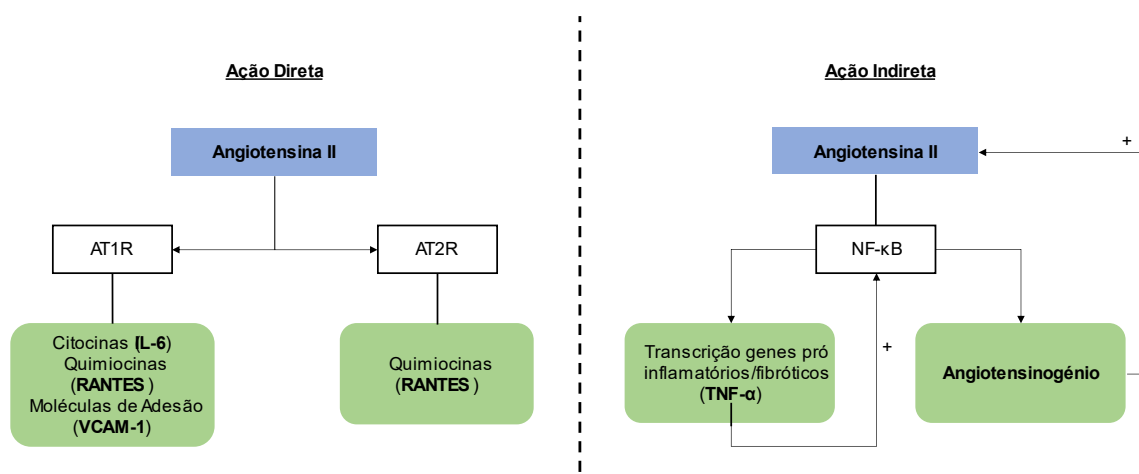


Figura 3: Esquematização das ações do RAS e mecanismos de feedback positivo na inflamação. IL-6: Interleucina-6; NF- κ B: Fator nuclear kappa B; TGF- β : Transforming growth factor β ; TNF- α : Tumor necrosis factor α ; RANTES: Normal T cell expressed and secreted; RAS: Renin-angiotensin system; VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1.

A angiotensina II também estimula a ativação da pequena *GTPase Rho*, que ativa as *Rho-associated coiled-coil forming protein kinase*, que por sua vez são responsáveis pela infiltração de macrófagos e fibrose intersticial [6,9].

Em suma, a resposta inflamatória na OUU tem aspetos benéficos e deletérios. Por um lado, as células imunitárias são necessárias para eliminar quaisquer agentes patogénicos e reparar tecidos danificados e o NF- κ B1 é importante nas fases iniciais da lesão glomerular e tubular, sendo que a deficiência deste fator agrava a patologia

glomerular aguda. Por outro lado, a inflamação persistente e excessiva pode levar à fibrose e prejudicar o funcionamento renal. Assim, a inflamação desempenha um papel crítico nas fases iniciais da lesão na OUU, mas a sua persistência promove lesão e fibrose [22,26].

3.4. Apoptose das células epiteliais tubulares

A apoptose, morte celular programada, é um processo fisiológico com papel crucial na homeostase e desenvolvimento dos tecidos. No entanto, quando desregulada pode levar a danos nos tecidos. Na UOA, a apoptose pode ser induzida por vários fatores, tais como stress oxidativo, inflamação, stress mecânico e hipóxia causada pela obstrução urinária [27–29]. A apoptose de células tubulares e intersticiais renais tem sido observada em modelos animais de uropatia obstrutiva e em biópsias renais humanas de doentes com uropatia obstrutiva [10,17,28]. A extensão da apoptose pode variar em função da gravidade e da duração da obstrução. Em alguns casos, a apoptose pode ser um processo transitório e reversível que contribui para a reparação e regeneração dos tecidos. No entanto, noutros casos é persistente e progressiva, levando à atrofia tubular, fibrose intersticial, e perda da função renal. [10,28,29].

Os mecanismos subjacentes à apoptose na uropatia obstrutiva são complexos e envolvem múltiplas vias de sinalização [10].

O TNF- α demonstrou estimular a apoptose das células tubulares na OUU. É uma citocina pró-inflamatória, que pode ativar a via apoptótica extrínseca ligando-se ao seu recetor e ativando a caspase-8 [6,17].

Adicionalmente, o stress oxidativo pode induzir a apoptose ativando a via apoptótica intrínseca através da libertação do citocromo c das mitocôndrias e da ativação da caspase-9. A caspase-3 clivada também aumenta drasticamente na uropatia obstrutiva. A caspase-3 clivada, a forma ativada, é um mediador chave da apoptose, que leva à clivagem de várias proteínas celulares, culminando na morte celular [17,28,30].

Sabe-se que o Bcl-2 desempenha um papel anti apoptótico no dano dos túbulos renais. Na uropatia obstrutiva, a expressão da proteína Bcl-2 encontra-se acentuadamente diminuída, o que induz a apoptose renal [16,30].

O estiramento mecânico e condições de hipóxia, levam à disrupção da homeostasia celular e promovem a expressão do TGF- β 1 [27,28,31]. A angiotensina II

também estimula a expressão deste fator. O TGF- β 1 é uma citocina pro-fibrótica que se acumula nos rins na uropatia obstrutiva e que estimula a apoptose nas células renais e epiteliais tubulares. O TGF- β 1 exerce as suas múltiplas ações biológicas ativando sinais intracelulares, incluindo vias dependentes do *suppressor of mothers against decapentaplegic* (Smad) e independentes, nomeadamente, a via da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK). A via MAPK contém: cinases proteicas extracelulares reguladas (ERK), c-Jun N-terminal kinase (JNK), e via de sinalização p38 MAPK. Entre estas três vias, JNK e p38 MAPK são consideradas envolvidas na apoptose induzida por citocinas ou stress. Em algum tipo de células epiteliais, a via p38 MAPK, mas não a JNK, medeia o processo apoptótico. O TGF- β 1 demonstrou ativar a p38 MAPK e contribuir para manter a ativação. Por sua vez, a ativação da p38 MAPK também induz a produção e secreção de TGF- β 1. No rim obstruído, a ativação p38 MAPK aumentada é localizada em túbulos dilatados, lesionados e infiltrados por miofibroblastos [6,27].

A autofagia é um processo fundamental na regulação da morte celular. Quando a lesão não é excessiva, a autofagia precede a apoptose e contribui para a sobrevivência celular, degradando organelos celulares, proteínas de longa duração e restabelecendo a homeostase. No caso de lesões graves, os níveis de autofagia são ativados excessivamente, o que é deletério e leva a morte celular. Na fase inicial da OUU, a autofagia induzida atua de forma renoprotetora. Contudo, na persistência da obstrução, o stress oxidativo pode induzir apoptose das células epiteliais no túbulo proximal pela indução de autofagia excessiva. Portanto, na OUU persistente, a autofagia induzida pelo stress oxidativo nos túbulos proximais não desempenha um mecanismo de proteção, mas contribui para a morte celular [30].

3.5. Migração de Leucócitos

Após a lesão das células renais parenquimatosas, endoteliais e epiteliais tubulares, a expressão de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, aumentam. Estas moléculas recrutam leucócitos para o espaço intersticial peritubular renal, onde estes libertam mediadores inflamatórios e lesam as células tubulares, conduzindo a mais estímulos inflamatórios e fibróticos [12]. A população de leucócitos é composta principalmente por macrófagos, seguido de linfócitos T e alguns neutrófilos [32]. As moléculas que medeiam a quimiotaxia e adesão dos macrófagos são as quimiocinas MCP-1, moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, previamente referidas, e a glicoproteína osteopontina (OPC). Os monócitos e macrófagos produzem TNF- α , que por sua vez, recruta mais monócitos para o interstício tubular renal, e TGF- β 1. Para

além do processo inflamatório, os macrófagos contribuem para a apoptose e fibrose túbulo-intersticial, libertando fatores que aumentam a proliferação e proteínas que compõem a MEC [12,32].

3.6. Miofibroblastos

Os miofibroblastos intersticiais renais são os principais responsáveis pela produção excessiva de MEC no rim fibrosado. Os fibroblastos também contribuem para esta produção, todavia têm uma menor contribuição, pela sua menor capacidade de produzir fibras de colagénio. Os miofibroblastos são caracterizados pela proteína actina de músculo liso alfa (α -SMA). [33]. A fibrose renal está associada a acumulação de miofibroblastos no interstício renal [11]. Quanto mais grave o grau de fibrose, maior é o número de miofibroblastos presentes no rim [5].

A origem dos miofibroblastos que se acumulam no interstício renal é um tema controverso na literatura. De acordo com *LeBleu et al.*, 50% surgem de fibroblastos locais, através de proliferação. Além disso, os miofibroblastos que não são derivados de proliferação advêm de diferenciação de células da medula óssea (35%), 10% surgem por EndMT e 5% por EMT [11]. O processo de EMT consiste na transformação das células epiteliais tubulares que adquirem o fenótipo de uma célula mesenquimal. Isto consiste na perda de marcadores epiteliais e da função e aquisição de características miofibroblásticas como capacidade migratória aumentada, resistência elevada à apoptose e aumento da produção de MEC [33]. Atualmente o conceito com maior relevância é o de EMT parcial que se refere à “desdiferenciação” (indiferenciação) epitelial que leva a secreção de fatores pro-fibróticos, conduzindo a ativação parácrina de miofibroblastos intersticiais, não uma conversão direta das células epiteliais em miofibroblastos. Os fatores de transcrição Snai1 e Twist1 parecem ser os mediadores com papel principal neste processo [34]. A EndMT pode ter implicações na rarefação vascular o que pode agravar a hipóxia renal após a obstrução [33]. Estes processos encontram-se resumidas na figura 4.

Existem várias vias de sinalização que estão envolvidas na proliferação e ativação dos precursores dos miofibroblastos, sendo a principalmente mediada pela TGF β 1, outras como a *Wnt*/ β -*catenin*, *hedgehog*, e sinalização Notch foram mais recentemente exploradas [33]. A TGF- β é um dos membros da superfamília de *transforming growth factor*, que é composta por algumas isoformas sendo a mais relevante e mais aumentada neste processo a TGF- β 1 [35]. Os fibroblastos são ativados através de um processo que envolve lesão por stress oxidativo mediada pela Nox-4 e causada pela TGF- β 1, produzindo assim mais colagénio e MEC. Outra ação da TGF- β 1 é promover a produção de *platelet-derived growth factor* pelas células epiteliais tubulares, conduzindo à proliferação de pericitos. Estes são transformadas em células tipo miofibroblastos pela ação da própria TGF- β 1 [36].

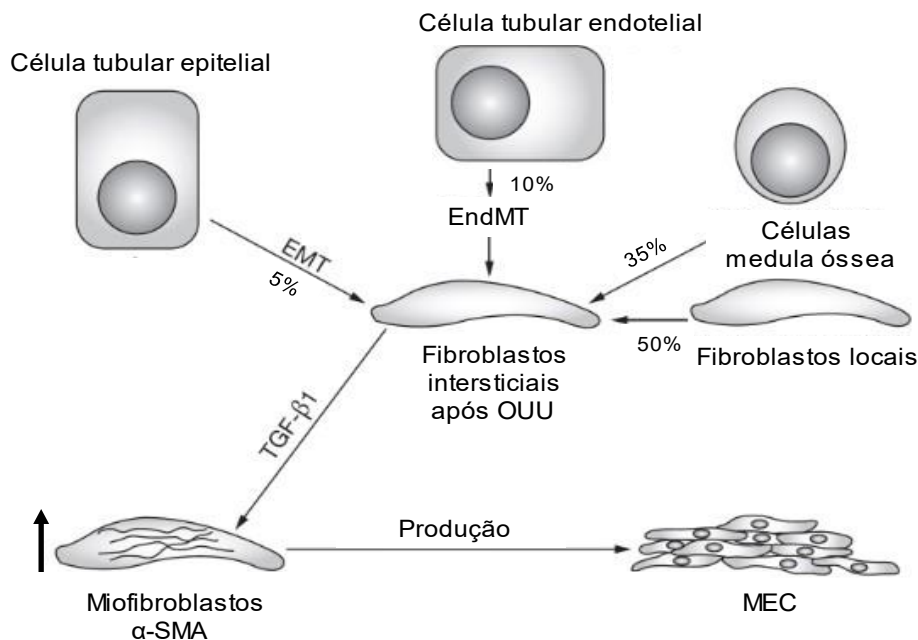


Figura 4: Representação da origem dos fibroblastos e a sua diferenciação em miofibroblastos. No contexto da OUU existe acumulação de fibroblastos no interstício com as diferentes origens representadas na figura. Estes sobre o estímulo de citocinas como a TGF- β 1 sofrem diferenciação em miofibroblastos, responsáveis pela produção de MEC. **EMT**: *Epithelial-mesenchymal transition*, **EndMT**: *Endothelial-mesenchymal transition*, **MEC**: Matriz extracelular, **TGF- β 1**: *Transforming growth factor β 1*, **α -SMA**: α -smooth muscle actin protein. (adaptado de Chevalier RL. [6]).

A sinalização Wnt também contribui para a ativação de miofibroblastos. A ligação de proteínas Wnt à superfície celular leva a acumulação de β -catenina, esta por sua vez atua em vários genes levando à ativação de miofibroblastos [37]. A via *hedgehog* parece ter o seu efeito principal na proliferação de fibroblastos intersticiais e na diferenciação

de miofibroblastos [38]. O papel da Notch na ativação de fibroblastos já foi demonstrado em outros órgãos. A ativação da via de sinalização Notch requer contacto célula a célula porque é mediada por proteínas transmembranares. O Notch1 é maioritariamente expresso nas células epiteliais tubulares e parece ser responsável por aumento da EMT através da Snail1 e aumento da regulação da α -SMA. Por outro lado, o Notch3 parece ter um papel principal na fibrose renal e inflamação intersticial [38].

3.7. Fibrose

A fibrose renal engloba as lesões de fibrose intersticial e/ou esclerose glomerular [2,39]. Este processo parece resultar de uma resposta mal adaptativa à obstrução. Se for prolongada pode resultar em perda irreversível de função, levando a doença renal crónica [40]. Se for revertida (por resolução da obstrução) ou bloqueado o processo (através inibição de expressão de genes, bloqueio de recetores ou proteínas) a lesão renal pode ser prevenida [2]. A gravidade da fibrose na UOA está diretamente relacionada com o grau e a duração da obstrução [41]. A perda da função renal pode progredir mesmo após resolução da obstrução. A recuperação da função renal após desobstrução depende de vários fatores, como a localização e a duração da obstrução, se foi completa ou parcial, e a potencial presença de infeção. O fator mais relevante parece ser o tempo antes da remoção da obstrução [42].

A fibrose renal é um resultado final comum na progressão das doenças renais crónicas e pode ser observada na lesão renal aguda severa, sendo uma consequência grave da OUU [43]. Além disso, a deterioração da função renal está fortemente correlacionada com a fibrose renal [44,45].

A fibrose é caracterizada pela acumulação de componentes da MEC, principalmente os colagénios tipo I e III, e pelo elevado número de fibroblastos, no interstício renal [32,46]. A acumulação dos componentes da MEC é o resultado do aumento da secreção e deposição dos mesmos e a diminuição da sua degradação. Este processo é controlado em parte por metaloproteinases da matriz, que degradam os componentes colagenosos e não colagenosos da MEC. A expressão dos inibidores de metaloproteinases do tecido está aumentada durante a obstrução [45]. A lesão das células tubulares contribuiu principalmente para o espessamento da membrana basal tubular, composta maioritariamente por colagénio tipo IV. Os miofibroblastos são os principais produtores dos componentes intersticiais da MEC [32,47]. Além dos tipos I, III

e IV de colágeno, a MEC é composta por glicosaminoglicanos sulfatados e não sulfatados, como biglicano e decorina, fibronectina e laminina [47,48].

A acumulação excessiva de proteínas MEC no interstício renal leva à formação de tecido cicatricial, que substitui o tecido renal funcional e prejudica o funcionamento normal do rim. O tecido cicatricial pode também comprimir os túbulos renais, levando à obstrução do fluxo urinário e comprometendo o fluxo sanguíneo renal, conduzindo a um maior dano de órgão. À medida que a fibrose progride, o tecido renal torna-se cada vez mais danificado, levando à perda da função renal e ao desenvolvimento de doença renal crônica [36,41,49].

Estudos clínicos demonstraram que a progressão da insuficiência renal relaciona-se melhor com a fibrose intersticial renal do que com a patologia glomerular [2]. Além disso, há uma forte correlação entre a morte progressiva de células epiteliais tubulares com a progressão da fibrose e é observada uma fibrose tubulointersticial renal mais grave no córtex renal [50].

O RAS é uma via importante na fisiopatologia da fibrose renal, nomeadamente a angiotensina II. O RAS provoca fibrose através da ativação de duas vias de sinalização principais: a via TGF- β /Smad e a via Wnt/ β -catenina. A TGF- β é uma das principais moléculas envolvidas na fibrose renal e é ativada pela angiotensina II. A ativação da via TGF- β /Smad resulta na transformação de fibroblastos em miofibroblastos e na produção excessiva de MEC [12,51]

Relativamente à via Wnt/ β -catenina, estudos recentes têm demonstrado que as células epiteliais tubulares renais são uma fonte significativa de Wnts. Uma vez ativada, a β -catenina desloca-se para o núcleo e atua como co-ativador transcricional para reforçar múltiplas expressões genéticas fibróticas. No caso de OUU, a ativação da via Wnt/ β -catenina é regulada pelo fator de transcrição FoxM1, que se encontra aumentado nos rins obstruídos [51]. Os principais alvos desta via são proteínas envolvidas na promoção de fibrose [12,37].

É importante ressaltar que a fibrose renal é um ciclo de feedback positivo: a fibrose resultante pode ativar ainda mais o RAS, levando a uma maior ativação das vias TGF- β /Smad e Wnt/ β -catenina, perpetuando este processo [12].

Também o TGF- β é uma citocina que desempenha um papel crucial no desenvolvimento da fibrose na uropatia obstrutiva. Os níveis de TGF- β encontram-se aumentados no tecido renal, nomeadamente, nas células epiteliais tubulares renais, em resposta à OUU. A TGF- β induz a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos e

estimula a produção de proteínas da MEC. Adicionalmente, ativa vias de sinalização canônica, tais como a via Smad, que leva à ativação transcricional de genes envolvidos na produção de MEC e diferenciação de miofibroblastos. Além disso, o TGF- β também ativa vias de sinalização não canônicas, independentes do Smad, tais como a via MAPK, ERK e JNK que promovem ainda mais a fibrose ao induzir a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias [45,47,52].

Vários estudos demonstraram que a eliminação do recetor TGF- β 2 (TGFR2) nas células epiteliais tubulares pode atenuar a fibrose renal, enquanto a eliminação condicional do TGFR2 nas células do ducto coletor renal pode exacerbar a fibrose renal. Isto sugere que os efeitos da TGF- β 1 podem ser dependentes tanto das células como do contexto [36].

Finalmente, o eixo plasminogénio plasmina atua no turnover de MEC. O *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) e o *tissue-type plasminogen activator* (tPA) estão aumentados na OUU. O PAI-1 favorece a infiltração de macrófagos, a transformação em miofibroblastos, a fibrose intersticial e aumenta o colagénio tipo I. O tPA atua na EMT e diminui a metaloproteinase-9 da matriz [6].

Com vista a uma melhor compreensão das funções das principais moléculas envolvidas na fisiopatologia da UOA a tabela 2 apresenta um resumo das mesmas.

Tabela 2: Efeito das diferentes moléculas envolvidas no processo de inflamação, fibrose e apoptose envolvidos na uropatia obstrutiva alta. ICAM: Intercellular adhesion molecule. **IL-1 β :** Interleucina-1 β . **MCP-1:** Monocyte chemoattractant protein-1. **NF- κ B:** Fator nuclear kappa B. **OPC:** Glicoproteína osteopontina. **PAI-1:** Plasminogen activator inhibitor-1. **RANTES:** Normal T cell expressed and secrete. **RAS:** Renin-angiotensin system. **RAS:** Renin-angiotensin system. **ROS:** Reactive oxygen species. **TGF- β :** Transforming growth factor β . **TNF- α :** Tumor necrosis factor α . **VCAM:** Vascular Cell Adhesion Molecule

Molécula	Função
NF- κ B	Expressão de genes pró-inflamatórios e fibróticos. Aumento de monócitos no interstício do córtex renal Migração de leucócitos Inflamação
RAS	Inflamação Vasoconstrição Infiltração de macrófagos e fibrose intersticial Ativa e estimula TGF- β , TNF- α , NF- κ B e via Wnt/ β -catenina

	Estimula produção de ROS
TNF- α	Ativa NF- κ B Apoptose das células tubulares Recruta monócitos para o interstício tubular renal
IL-1 β	Inflamação Recruta de macrófagos
VCAM	Estimula migração de leucócitos Inflamação
ICAM	Molécula de adesão
MCP 1	Inflamação Migração de leucócitos
RANTES	Inflamação Recrutamento de macrófagos
TGF- β	Apoptose Proliferação e ativação de fibroblastos Fibrose renal
ROS	Morte celular tubular
Catalase	Antioxidante endógeno das células tubulares
OPC	Recruta macrófagos
Via Wnt/ β -catenina	Proliferação de células mesenquimatosas Fibrose
PAI-1	Infiltração macrófagos Fibrose

Limitações:

Alguns fatores limitantes na realização da presente revisão predem-se com o facto de poderem não ter sido encontrados todos os estudos de relevo para fisiopatologia da uropatia obstrutiva alta, nomeadamente no caso da fisiopatologia da uropatia obstrutiva alta bilateral, devido às chaves de pesquisa e filtros aplicados na pesquisa na base de dados PubMed.

Adicionalmente, esta revisão não incidiu sobre as medidas de prevenção das alterações discutidas, que têm vindo a ser desenvolvidos nos últimos anos, pelo que este seria um tópico interessante a abordar em futuras revisões.

Conclusão:

O conhecimento da fisiopatologia da uropatia obstrutiva evoluiu muito nas últimas décadas. Muito deste conhecimento foi facilitado pelo elevado número de estudos realizados com o modelo murino da OUU. A obstrução urinária alta é uma causa importante de insuficiência renal. Sendo que, a inflamação, a apoptose das células epiteliais tubulares, o stress oxidativo e a fibrose renal são os mecanismos patológicos responsáveis por esta disfunção renal. Nesta revisão analisámos as alterações moleculares e celulares que decorrem da obstrução urinária e originam os mecanismos patológicos referidos. A melhor compreensão destas respostas moleculares pode permitir a descoberta de novos biomarcadores para fins de diagnóstico e prognóstico e pode fornecer conhecimentos para o desenvolvimento de novos tratamentos que visem prevenir, atenuar ou reverter estas alterações. É de notar que os estudos clínicos sobre estes tópicos são escassos na literatura, sendo necessários no futuro, para que possam ser implementados no contexto clínico.

Agradecimentos:

A realização desta dissertação contou com apoios importantes, sem os quais não seria possível a realização da mesma, e aos quais expresso o meu profundo agradecimento.

Ao Dr. Belmiro Parada, orientador desta dissertação, pela sugestão do tema abordado e pela disponibilidade e atenção ao longo deste projeto.

Ao Dr. Manuel Lopes, coorientador desta dissertação, pelos ensinamentos transmitidos e pela prontidão na resolução de dúvidas que surgiram durante este processo.

Aos meus amigos e colegas de curso, pelo companheirismo nestes últimos seis anos, pelas palavras de apoio e de motivação ao longo deste trabalho.

À minha família, pelo apoio incondicional e motivacional, pelo apoio nas épocas mais complicadas e por terem acreditado em mim quando eu mesmo não acreditava.

Referências:

1. Girardi M, Martin N. Obstructive Uropathy. *Hosp Med Clin*. 2015;4(3):328–41.
2. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 2009;75(11):1145–52.
3. Washino S, Hosohata K, Miyagawa T. Roles played by biomarkers of kidney injury in patients with upper urinary tract obstruction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1–18.
4. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2002;283(5 52-5).
5. Truong LD, Gaber L EG. Obstructive Uropathy. *Contrib Nephrol*. 2011;169:311–26.
6. Chevalier RL. Obstructive nephropathy : towards biomarker discovery and gene therapy. *Nat Clin Pr Nephrol*. 2006;2(3):157–68.
7. Elmer P, Mourmouris PI, Chiras T. Obstructive Uropathy : From Etiopathology to Therapy. *World J Nephrol Urol*. 2014;3(1):1–6.
8. Siddiqui MM, Mcdougal WS. Urologic Assessment of Decreasing Renal Function. *Med Clin NA [Internet]*. 2011;95(1):161–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.08.031>
9. Grande MT, Pérez-barriocanal F, López-novoa JM. Role of inflammation in túbulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J Inflamm*. 2010;7(19):1–14.
10. Wang Y, Wang B, Du F, Su X, Sun G, Zhou G, Bian X LN. Epigallocatechin-3-Gallate Attenuates Oxidative Stress and Inflammation in Obstructive Nephropathy via. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(3):164–72.
11. Lebleu VS, Taduri G, Connell JO, Teng Y, Cooke VG, Woda C, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med*. 2013;19(8):1047–53.
12. Martínez-Klimova E, Aparicio-Trejo OE, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. Unilateral ureteral obstruction as a model to investigate fibrosis-attenuating treatments. *Biomolecules*. 2019;9(4):1–29.
13. Atkinson J, Boden T, Mocho J philippe, Johnson T. Refining the unilateral

- ureteral obstruction mouse model : No sham , no shame. *Lab Anim.* 2021;55(1):21–9.
14. Patel K BD. An overview of hydronephrosis in adults. *Br J Hosp Med.* 2020;81(1):1–8.
 15. Rishor-Olney CR HM. Obstructive Uropathy. *StatPearls.* 2022;1–7.
 16. Kaeidi A, Taghipour Z, Allahtavakoli M, Fatemi I, Hakimizadeh E. Ameliorating effect of troxerutin in unilateral ureteral obstruction induced renal oxidative stress , inflammation , and apoptosis in male rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(5):879–88.
 17. Bai Y, Wang W, Yin P, Gao J, Na L, Sun Y, et al. Ruxolitinib Alleviates Renal Interstitial Fibrosis in UUO Mice. *Int J Biol Sci.* 2020;16(2):194–203.
 18. Dendooven A, Ishola DA, Nguyen TQ, Van der Giezen DM, Kok RJ, Goldschmeding R, et al. Oxidative stress in obstructive nephropathy. *Int J Exp Pathol.* 2011;92(3):202–10.
 19. Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH Oxidases , Reactive Oxygen Species , and the Kidney : Friend and Foe. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1512–8.
 20. Li Z lin, Ji J ling, Wen Y, Cao J yuan, Kharbuja N, Ni W jie, et al. HIF-1 α is transcriptionally regulated by NF- κ B in acute kidney injury. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2023;321(2):225–35.
 21. Lee W chin, Jao H you, Hsu J dong, Lee Y ru. Apple polyphenols reduce inflammation response of the kidneys in unilateral ureteral. *J Funct Foods.* 2014;11:1–11.
 22. Lu S, Fan H wu, Li K, Fan X di. Suppression of Elp2 prevents renal fibrosis and inflammation induced by unilateral ureter obstruction (UUO) via inactivating Stat3-regulated TGF- β 1 and NF- κ B pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(2):400–7.
 23. Miao N jun, Xie H yan, Xu D, Yin J yong, Wang Y zhe, Wang B, et al. Caspase-11 promotes renal fibrosis by stimulating IL-1 β maturation via activating caspase-1. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(6):790–800.
 24. Hosseinian S, Rad AK, Bideskan AE, Soukhtanloo M, Sadeghnia H, Shafei MN, et al. Thymoquinone ameliorates renal damage in unilateral ureteral obstruction

- in rats. *Pharmacol Reports*. 2017;69(4):648–57.
25. Misseri R, Rink RC, Meldrum DR, Meldrum KK. Inflammatory Mediators and Growth Factors in Obstructive Renal Injury. 2004;159:149–59.
 26. Fearn A, Situmorang GR, Fox C, Oakley F, Howarth R, Wilson CL, et al. The NF- κ B1 is a key regulator of acute but not chronic renal injury. *Nat Publ Gr*. 2017;8(6):1–11.
 27. Wang Y, Liu N, Bian X, Sun G, Du F, Wang B, et al. Epigallocatechin-3-gallate reduces tubular cell apoptosis in mice with ureteral obstruction. *J Surg Res*. 2015;197(1):145–54.
 28. Zhou T biao, Ou C, Qin Y han, Lei F ying, Huang W fang, Drummen GPC, et al. LIM homeobox transcription factor 1B expression affects renal interstitial fibrosis and apoptosis in unilateral ureteral obstructed rats. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2014;306(12):1477–88.
 29. Jung K, Lee T, Kim J, Sung E, Song I. Interleukin-10 Protects against Ureteral Obstruction-Induced Kidney Fibrosis by Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10702.
 30. Chen Q, Yu S, Zhang K, Zhang Z, Li C, Gao B, Zhang W WY. Exogenous H₂S Inhibits Autophagy in Unilateral Ureteral Obstruction Mouse Renal Tubule Cells by Regulating the ROS- AMPK Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(6):2200–13.
 31. Lin S, Juriasingani S, Sener A. Is hydrogen sul fi de a potential novel therapy to prevent renal damage during ureteral obstruction ? Nitric Oxide [Internet]. 2018;73:15–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.12.004>
 32. Ucero AC, Maria AB martin, Sanchez-nin MD, Berzal S, Jesus MR ortega, Alberto E. Unilateral ureteral obstruction : beyond obstruction. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(4):765–76.
 33. Yuan Q, Tan RJ, Liu Y. Myofibroblast in Kidney Fibrosis : Origin , Activation , and Regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1165:253–83.
 34. Humphreys BD. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu Rev Physiol*. 2018;10(feb):309–26.
 35. Ma T tao, Meng X ming. TGF- β / Smad and Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;6:347–64.

36. Meng X ming, Nikolic-paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Publ Gr.* 2016;12(6):325–38.
37. Schunk SJ, Fliser D, Speer T. WNT- β -catenin signalling — a versatile player in kidney injury and repair. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(3):172–84.
38. Edeling M, Ragi G, Huang S, Pavenstädt H, Susztak K. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(7):426–39.
39. Zhou Y, Luo Z, Liao C, Cao R, Hussain Z, Wang J, et al. MHC class II in renal tubules plays an essential role in renal fibrosis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(11):2530–40.
40. Waasdorp M, Rooij DM De, Florquin S, Duitman J, Spek CA. Protease - activated receptor - 1 contributes to renal injury and interstitial fibrosis during chronic obstructive nephropathy. *J Cell Mol Med.* 2019;23(2):1268–79.
41. Huuskes BM, Wise AF, Cox AJ, Lim EX, Payne NL, Kelly DJ, et al. Combination therapy of mesenchymal stem cells and serelaxin effectively attenuates renal fibrosis in obstructive nephropathy. *FASEB J.* 2015;29(2):540–53.
42. Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, Rutigliano M, Vavallo A, Battaglia M, et al. Emerging Urinary Markers of Renal Injury in Obstructive Nephropathy. *Biomed Res Int.* 2014;
43. Wang Y, Li Y, Chen Z, Yuan Y, Su Q, Ye K, et al. GSDMD-dependent neutrophil extracellular traps promote macrophage-to-myofibroblast transition and renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Cell Death Dis.* 2022;13(8).
44. Soji K, Doi S, Nakashima A, Sasaki K, Doi T. Deubiquitinase inhibitor PR-619 reduces Smad4 expression and suppresses renal fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction. 2018;1–15.
45. Misseri R, Meldrum KK. Mediators of Fibrosis and Apoptosis in Obstructive Uropathies. *Curr Urol Rep.* 2005;6(2):140–5.
46. Teodoro T, Matheus B, Correia C costa R, Costa M, Meire C, Hiyane I, et al. CCR2 contributes to the recruitment of monocytes and leads to kidney inflammation and fibrosis development. *Inflammopharmacology.* 2018;26(2):403–11.
47. Yuan Q, Ren Q, Li L, Tan H, Lu M, Tian Y, et al. A Klotho-derived peptide

- protects against kidney fibrosis by targeting TGF- β signaling. *Nat Commun.* 2022;13(1):438.
48. Farris AB, Alpers CE. What is the best way to measure renal fibrosis?: A pathologist ' s perspective. *Kidney Int Suppl.* 2014;4(1):9–15.
 49. Shen Y, Miao N, Xu J, Gan X, Xu D, Zhou L, et al. Metformin Prevents Renal Fibrosis in Mice with Unilateral Ureteral Obstruction and Inhibits Ang II-Induced ECM Production in Renal Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):146.
 50. Kido T, Tsunoda M, Sugaya C, Hano H, Yanagisawa H. Fluoride potentiates tubulointerstitial nephropathy caused by unilateral ureteral obstruction. *Toxicology.* 2017;1:106–18.
 51. Xie H, Miao N, Xu D, Zhou Z, Ni J, Yin F, et al. FoxM1 promotes Wnt / β -catenin pathway activation and renal fibrosis via transcriptionally regulating multi-Wnts expressions. *J Cell Mol Med.* 2021;25(4):1958–71.
 52. Jung G soo, Hwang YJ, Choi J hyuk, Lee K min. Lin28a attenuates TGF- β -induced renal fibrosis. *BMB Rep.* 2020;53(11):594–9.