

# MACROPHAGES ET MALADIES RÉNALES

par

H.M. WILSON, D.C. KLUTH, L.-P. ERWIG et A.J. REES\*

L'infiltration par des macrophages est une des caractéristiques les plus frappantes des glomérulonéphrites et des néphropathies tubulo-interstitielles. Le degré d'infiltration par les cellules mononucléaires a été utilisé pour prévoir la progression ultérieure [1]. Les néphrologues ont d'une manière générale considéré l'infiltration du rein par des macrophages comme responsable de la lésion tissulaire et de la cicatrisation en résultant. Ceci fait partie d'un paradigme plus général qui met en avant l'importance des capacités destructrices de l'inflammation impliquée dans la défense de l'hôte contre l'infection et dans la destruction des tumeurs, et notamment les propriétés particulières des macrophages capables d'entretenir la réaction inflammatoire.

Cette conception limitée mettait à l'écart une partie de la littérature démontrant que les macrophages ont un rôle bien plus important dans la réparation tissulaire et dans le maintien de l'intégrité des tissus, point de vue renforcé par de récentes études comparatives chez la drosophile et *C. elegans* [2]. La réponse inflammatoire est à présent plus généralement considérée comme une réponse à une agression hautement régulée et destinée à restaurer une fonction normale avec le moins de dégâts tissulaires possible. Ceci souligne le rôle beaucoup plus complexe des macrophages dans le maintien de l'intégrité des tissus qui inclut : la surveillance des tissus afin de détecter la présence d'infection et d'autres types de lésions ; une réponse adaptée et souvent destructrice lorsque les dégâts sont identifiés ; l'établissement du lien avec le système immunitaire adaptatif ; l'accélération de la résolution de l'inflammation aiguë puis la contribution à la réparation tissulaire et à la restauration d'une fonction tissulaire normale.

Les avancées les plus importantes dans la compréhension des différents rôles joués par les macrophages se sont concentrées sur cinq grands domaines : a) les signaux qui poussent les monocytes à se localiser dans les tissus sains ou endom-

\* Département de Médecine et de Thérapeutique, Université d'Aberdeen, Institut des Sciences médicales, Foresterhill, Aberdeen.

magés et qui influencent leur différenciation ultérieure en macrophages ou en cellules dendritiques ; b) les signaux responsables de l'activation différentielle des macrophages en cellules cytotoxiques pro-inflammatoires ou en cellules ayant d'autres fonctions telles que le remodelage et la réparation tissulaires ; c) la caractérisation des associations de gènes induits (ou réprimés) dans les macrophages activés dans le but de remplir ces fonctions ; d) la façon dont les macrophages intègrent les multiples signaux, souvent contradictoires, dans les tissus endommagés, pour mettre en place une réponse adéquate ; et e) les façons dont les fonctions spécifiques des macrophages sont perturbées par des micro-organismes [3] et des cellules tumorales [4, 5].

On dispose de connaissances suffisantes pour pouvoir fournir un cadre conceptuel pour chacun de ces domaines bien que la plupart des détails reste encore à clarifier. En outre, les implications pour les cliniciens sont claires. Tout d'abord, il devrait être possible de se servir de macrophages infiltrants comme de « *bio-sensors* » naturels pour préciser le pronostic en utilisant les connaissances des profils d'expression des protéines par des macrophages activés d'une manière spécifique. Ensuite, la mise au point de traitements qui exploitent les propriétés réparatrices naturelles des macrophages pourrait constituer une nouvelle approche efficace pour réduire les lésions à médiation immunitaire et pour empêcher la progression de la lésion rénale. Cette analyse a trois objectifs : premièrement, résumer brièvement les concepts actuels de l'activation des macrophages (des analyses plus complètes se trouvent en [6-9]) ; deuxièmement, discuter des données récentes sur la nature des macrophages infiltrant le rein et la façon dont ils se retrouvent impliqués dans des activités spécifiques, et troisièmement, décrire comment la fonction des macrophages peut être manipulée dans le but d'améliorer l'inflammation rénale.

## DÉVELOPPEMENTS EN BIOLOGIE DES MACROPHAGES

### Recrutement et maturation des monocytes

Les monocytes proviennent de cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse. Ils se transforment par diverses étapes en monoblastes, puis finalement en monocytes qui sont rapidement libérés dans la circulation. Ils y restent de un à trois jours (moins dans le cas de maladies inflammatoires) avant de migrer dans les tissus et de se différencier en macrophages ou cellules dendritiques (*voir* référence [10]). Les monocytes circulants sont hétérogènes, environ 10 p. 100 d'entre eux expriment le récepteur CD16 ou FcγRIII de faible affinité au fragment Fc des IgG en plus du CD14 qui est universel [11]. Les monocytes CD16+ expriment également des taux élevés du récepteur de chimiokine CX3CR1 (le récepteur de la fractalkine), mais peu de CCR2 (récepteur de la MCP-1/CCL2). Ils migrent de manière sélective à travers l'endothélium non inflammatoire et sont orientés vers un développement en cellules dendritiques plutôt qu'en macrophages [12]. Inversement, les macrophages CD16- expriment des taux élevés de CCR2 mais de faibles taux de CX3CR1 et infiltrent de préférence des tissus endommagés où ils deviennent des macrophages inflammatoires. À l'heure actuelle, on ne sait pas encore clairement si cette hétérogénéité provient de la présence de deux popula-

tions distinctes de monocytes ou si elle reflète différentes étapes de la maturation des monocytes.

Les principes de localisation des monocytes dans des foyers infectieux sont bien établis et ont été largement analysés [13, 14]. Au départ, les monocytes roulent sur la surface de l'endothélium et sont exposés à des chimiokines telles que CCL5 et CXCL8 liées à CD44 et aux protéoglycanes à sulfate d'héparane sur la surface de la cellule endothéliale. Ces interactions activent les intégrines leucocytaires, comme LFA-1, Mac-1 et VLA4, ce qui accroît leur affinité pour leurs ligands endothéliaux. Ceci favorise une adhésion ferme et par la suite la diapédèse à travers l'endothélium. L'activation des cellules endothéliales accentue l'efficacité avec laquelle elle interagit avec les monocytes, et des preuves que l'activation par différentes cytokines influence les propriétés de transmigration des monocytes apparaissent. Le recrutement par des chimiokines particulières influence également la maturation ultérieure des monocytes [8].

Les événements qui dictent si un monocyte va maturer en cellule dendritique ou en macrophage (et le type de macrophage qu'il va devenir) surviennent très rapidement après la migration et la localisation dans le foyer inflammatoire, et dépendent des signaux de compétence délivrés par l'endothélium. Malgré cela, le micro-environnement des tissus endommagés fournit probablement les signaux dominants à la fois pour la différenciation et l'activation. En conséquence, IL-4 [15], IL-15 [16] et TNF- $\alpha$  [17] conduisent les monocytes vers un phénotype de cellule dendritique, alors que IFN- $\gamma$  [18], IL-6 [19], IL-10 [20] et l'activation des récepteurs de type Toll (TLR) [21] favorisent un phénotype macrophage.

### Activation des macrophages

Le concept d'activation des macrophages date des années 1960 et est lié aux études de North et Mackaness [22] sur des macrophages possédant une capacité accrue à détruire *Mycobacterium*. Ils ont décrit ce que l'on nomme à présent les macrophages activés par la voie classique, mais il est rapidement apparu que ceci ne constitue qu'un des nombreux états d'activation du macrophage [23], dont certains ont été décrits en détails comme : les macrophages activés par la voie alterne [7], les macrophages activés de type II [24], les macrophages activés ou désactivés par l'IL-10 [8] et les macrophages activés par fixation de cellules apoptotiques [25, 26] (tableau I).

L'activation des macrophages par la voie classique nécessite une exposition à deux stimuli : l'IFN- $\gamma$  qui amorce les macrophages, suivi de l'exposition aux produits microbiens qui lient les récepteurs de type Toll (par exemple CpG, LPS) ou les cytokines pro-inflammatoires (par exemple TNF- $\alpha$ , IL-1). Les macrophages activés par la voie classique sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires qui détruisent et dégradent les bactéries en augmentant la production d'espèces oxygénées toxiques et de monoxyde d'azote (NO). Ils expriment des niveaux élevés de MHC de classe II, de molécules co-stimulatrices (telles que les CD86) et de cytokines (par exemple l'IL-12) qui soutiennent les réponses immunitaires exercées par Th1 [24]. Ils sécrètent également des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires mais expriment peu de récepteurs du mannose et ont une capacité réduite à ingérer les cellules apoptotiques [27].

TABLEAU I. — ÉTATS D'ACTIVATION DES MACROPHAGES ET PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES SÉLECTIONNÉES DE DIFFÉRENTES POPULATIONS DE MACROPHAGES ABRÉVIATIONS : DTH, HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE ; ECM, MATRICE EXTRACELLULAIRE ; iNOS, ISOMERIE INDUISIBLE D'OXYDE NITRIQUE SYNTHÉTASE MCP-1, PROTÉINE CHIMIO-ATTRACTIVE MONOCYTAIRE 1 ; MR, RÉCEPTEUR DU MANNOSE ; PGE<sub>2</sub>, PROSTAGLANDINE E<sub>2</sub>, SR, RÉCEPTEURS « SCAVENGER » TLR, RÉCEPTEUR DE TYPE TOLL.

	CLASSIQUE	ALTERNE	TYPE II	IL-10 ACTIVÉ	ASSOCIÉE AUX TUMEURS	FIXATION CELLULES APOPTOTIQUES + LPS
Stimulus	IFN $\gamma$ + LPS ou TNF- $\alpha$	IL-4 ; IL-13	Complexes immuns + ligands TLR/IL-1/CD40	IL-10	Cellules malignes/tumeurs	Cellules apoptotiques + LPS
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑iNOS,</li> <li>IL-1<math>\beta</math>,</li> <li>TNF-<math>\alpha</math>, IL-6,</li> <li>IL-8, IL-12,</li> <li>MCP-1,</li> <li>MHC classe II,</li> <li>CD86</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ récepteurs du mannose</li> <li>MHC classe II,</li> <li>arginase,</li> <li>SR, FIZZ1/Ym1,</li> <li>IL-1ra</li> <li>↓iNOS, TNF, IL-6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑IL-10, TNF-<math>\alpha</math>,</li> <li>IL-6, IL-1,</li> <li>MHC classe II</li> <li>↓IL-12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ récepteurs du mannose,</li> <li>IL-1ra, TGF-<math>\beta</math>,</li> <li>ECM</li> <li>↓IL-1<math>\beta</math>, TNF-<math>\alpha</math>,</li> <li>IL-12, IL-6, IL-8,</li> <li>iNOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑IL-10, TGF-<math>\beta</math>,</li> <li>PGE<sub>2</sub>, IL-4,</li> <li>vEGF, protéases</li> <li>↓iNOS, IL-12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑TGF-<math>\beta</math>, PGE<sub>2</sub></li> <li>↓TNF-<math>\alpha</math>, IL-8,</li> <li>MCP-1</li> </ul>
Fonction	Pro-inflammatoire, destruction des microbes, DTH	Anti-inflammatoire, régulation Th2, allergies, destruction des parasites	Immunosuppression, réparation tissulaire	Immunorégulation, disposition de matrice, remodelage tissulaire	Développement de la tumeur et des métastases, angiogénèse	Anti-inflammatoire, immunosuppression
Références	[7, 23, 24]	[7, 8]	[24]	[8, 28]	[5, 37]	[25, 26]

L'activation par la voie alterne survient lorsque les macrophages sont incubés avec IL-4, IL-13 ou des glucocorticoïdes. Ces macrophages ne sont pas cytotoxiques, mais ils sont essentiellement impliqués dans la réparation tissulaire et provoquent une augmentation de la déposition de matrice extracellulaire [7]. Leurs caractéristiques incluent une augmentation de l'expression des récepteurs du manose, ainsi que d'autres récepteurs « *scavenger* » et des récepteurs antagonistes de l'IL-1 (IL-1ra). Ils neutralisent faiblement les agents pathogènes intracellulaires en raison de l'inaptitude à produire des radicaux NO. L'expression de l'arginase est accentuée pour les macrophages activés par la voie alterne chez la souris (mais pas chez l'homme). Ces macrophages sécrètent la chimiokine CC-1 (AMAC-1) associée aux macrophages activés par la voie alterne et chez la souris, ils expriment les facteurs de transcription FIZZI et Ym1 [7].

Les macrophages activés de type II apparaissent après exposition au LPS ou aux ligands du CD40 à partir des cellules pré-activées (« *priming* ») par des complexes immuns contenant des IgG. Ces macrophages sont anti-inflammatoires *in vivo* et *in vitro* à cause de l'augmentation de la production d'IL-10 et de la diminution de la production d'IL-12. Ils favorisent les réponses immunitaires adaptatives de type Th2 par une augmentation de la production d'IL-4 par les lymphocytes T et par une commutation de classe IgG des lymphocytes B [24].

L'interleukine-10 était considérée comme une cytokine qui tout au plus était capable de désactiver les macrophages, mais des études plus récentes démontrent qu'elle active également l'expression d'un groupe de gènes spécifiques qui contrôlent la résolution de l'inflammation, la synthèse matricielle et le remodelage tissulaire [8, 28]. Ils expriment des taux élevés de récepteurs « *scavenger* » A et B, et de récepteur manose des macrophages.

L'ingestion des cellules apoptotiques produit un autre type de macrophages anti-inflammatoires [25]. Ils se caractérisent par l'expression transitoire de petites quantités de TNF- $\alpha$  et d'autres cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, suivie par la synthèse tardive et soutenue des TGF- $\beta$  et des PGE<sub>2</sub>. Il est intéressant de constater que la liaison à TLR4 ou à TLR2 amplifie à la fois l'expression transitoire de la réponse pro-inflammatoire et la réponse tardive au TGF- $\beta$ . Ces macrophages produisent également du NO, mais de faibles quantités d'IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  et de la « *macrophage inhibitory protein 1* » même après stimulation. Ils ne synthétisent pas d'IL-10, propriété qui les différencie des macrophages activés par la voie alterne. La phagocytose par les macrophages de cellules apoptotiques entraîne donc une transition entre les cellules pro-inflammatoires cytotoxiques activées par la voie classique et les cellules réparatrices anti-inflammatoires et pourrait être responsable de la coordination du contrôle et de la résolution de la réponse immunitaire.

Beaucoup reste à apprendre sur les différents états des macrophages mais un des principes émergents est que l'activation nécessite un stimulus de « *priming* » qui confère la spécificité (telles que la liaison de l'IFN- $\gamma$ , du FcR ou les signaux provenant des cellules apoptotiques) suivi d'un stimulus d'amplification, le plus souvent une liaison du TLR. Il ressortira une idée beaucoup plus claire grâce aux résultats des études détaillées de l'expression des gènes (et des protéines) qui commencent à être publiées [28, 29], mais il apparaît d'ores et déjà que la nomenclature traditionnelle de l'activation des macrophages n'est pas adéquate [8].

Il n'est pas certain que les macrophages complètement activés restent engagés dans une voie unique ou qu'au contraire qu'ils régressent à un état de repos pouvant

être réactivé d'une autre manière. Toutefois, les études de *micro-array* sur des lignées cellulaires montrent que les différences de « *pattern* » d'expression génique sont parfois déterminés génétiquement (de manière analogue aux lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th2).

### Régulation de l'activation des macrophages

L'activation des macrophages se fait à au moins quatre niveaux distincts : par la libération d'inhibiteurs et de récepteurs « *decoy* » comme l'IL-1ra et le récepteur « *decoy* » de type 1 de l'IL-1 ; par la libération des antagonistes des cytokines (en conséquence, le LPS entraîne une synthèse précoce du TNF- $\alpha$  et tardive de l'IL-10) ; par l'expression de régulateurs négatifs de la transmission des signaux intracellulaires comme les protéines SOCS (suppresseurs de la signalisation des cytokines) qui inhibent la voie de transduction des protéines JAK-STAT et enfin par l'activité des couples de récepteurs activateurs et inhibiteurs comme le récepteur de l'immunoglobuline Fc $\gamma$ RIIA. Typiquement, ces récepteurs possèdent des motifs ITIM dans leurs portions intracellulaires, au lieu des motifs ITAM que l'on trouve sur les récepteurs activateurs. L'interaction de deux récepteurs, avec des domaines communs de liaison du ligand, active des signaux opposés et va permettre d'établir un seuil de stimulation. Ainsi, les modifications de la balance récepteurs activateurs/récepteurs inhibiteurs, par exemple par IFN- $\gamma$ , va moduler l'inflammation [30]. Un nombre grandissant de récepteurs inhibiteurs non appariés est également décrit. Ils ne possèdent pas forcément des motifs ITIM, mais peuvent activer d'autres voies inhibitrices. Les exemples de ces récepteurs sont CD200 [31], SIRP- $\alpha$  [32], et MSP/RON [33]. L'importance des récepteurs inhibiteurs est démontrée par certains modèles de glomérulonéphrite expérimentale [34, 35].

### MANIPULATION DE L'ACTIVATION DES MACROPHAGES PAR LES MICROBES ET LES TUMEURS

L'importance d'une activation appropriée des macrophages est accentuée par la démonstration que les microbes et les tumeurs ont élaboré de puissants mécanismes pour inhiber les fonctions des macrophages de façon à favoriser leur propre survie. De nombreux agents pathogènes ont mis en place des stratégies afin de bouleverser la fonction des macrophages dans le but d'atténuer la réponse inflammatoire innée, par exemple en inhibant les voies intracellulaires pro-inflammatoires, en désactivant les macrophages et en interférant avec les phénomènes de reconnaissance par les récepteurs, la phagocytose et la dégradation des bactéries dans les lysosomes [3]. On trouve des macrophages dans presque toutes les tumeurs et bien qu'ils aient le potentiel de tuer les cellules malignes, leur fonction est souvent altérée, ce qui favorise le développement de tumeurs. Les macrophages tumoraux ont une capacité réduite à produire l'IL-12, en raison de la production d'IL-10 autocrine [36]. Ils ont une expression élevée de récepteurs du mannose et sont peu efficaces pour la présentation de l'antigène. L'infiltration des macrophages favorise le développement des tumeurs et des métastases par le biais de la production de protéases qui détruisent la matrice

extracellulaire et de facteurs angiogéniques qui favorisent la croissance vasculaire [37]. La capacité des tumeurs et des microbes à détourner les fonctions des macrophages pour réguler négativement la réponse inflammatoire est un effet biologique qui pourrait servir de modèle pour moduler l'activation des macrophages afin de contrôler l'inflammation et de favoriser la résolution des lésions tissulaires.

## MACROPHAGES ET MALADIES RÉNALES CHEZ L'HOMME

Les macrophages rénaux ont tout d'abord été identifiés par microscopie électronique sur des biopsies de patients souffrants de glomérulonéphrite proliférative aiguë [38]. Par la suite, ces observations ont été étendues par Atkins et ses collègues grâce à l'utilisation de cultures glomérulaires [39]. Les premières études cliniques mettent l'accent sur les difficultés à étudier les macrophages rénaux avant le développement d'anticorps monoclonaux adéquats dans le cadre d'études immunohistologiques. Il apparaît à présent que l'infiltration des macrophages est un élément constant de tous les types de lésions aiguës et des maladies rénales chroniques et progressives [39]. Ceci est vrai à la fois pour les maladies essentiellement inflammatoires comme la glomérulonéphrite et le rejet de transplantation rénale, pour les maladies avec une composante inflammatoire secondaire évidente, comme l'obstruction urétérale, et également pour les maladies comme le diabète dans lequel une composante inflammatoire a été seulement récemment évalué [40, 41]. Des études quantitatives prudentes dans chacun de ces domaines ont mis en corrélation le nombre de macrophages infiltrants avec la gravité de la maladie et ce nombre a été utilisé pour établir un pronostic. En effet, Hill et ses collègues ont montré que l'estimation du nombre de macrophages était le meilleur marqueur de pronostic dans le suivi des biopsies des patients soignés pour une néphropathie lupique [42].

Des études cliniques plus récentes ont utilisé des anticorps contre des protéines membranaires pour caractériser les macrophages infiltrants avec plus de détails. Ces études ont montré des différences marquées en fonction de la nature de la lésion rénale. Ainsi, les macrophages glomérulaires dans les glomérulonéphrites focales nécrosantes associés aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) expriment les MHC de classe II et le TNF- $\alpha$ , alors que moins de 30 p. 100 des macrophages expriment ces protéines dans la néphrite avec cryoglobulinémie [43]. Segerer et coll. ont montré que la localisation des macrophages est également importante. En effet, les macrophages interstitiels, contrairement aux macrophages glomérulaires, expriment le récepteur de chimiokine CCR5 aussi bien dans les glomérulonéphrites prolifératives [44] que dans le cadre des rejets de transplantation rénale [45]. Par opposition, les macrophages interstitiels comme les macrophages glomérulaires expriment le récepteur de la fractalkine (CX3CR1) [46]. De même, les macrophages glomérulaires dans les biopsies rénales de patients souffrants de néphrite sévère contiennent d'abondants complexes de protéine myéloïde (MRP)-8 et MRP-14 qui sont associés aux macrophages inflammatoires, alors que les macrophages interstitiels ont des taux moins élevés ce qui indique un phénotype inflammatoire moindre [47]. Le développement d'anticorps qui détectent l'activation de certaines voies de signalisation intracellulaire fournit

une autre approche dans l'analyse de l'activation des macrophages infiltrants. Ces derniers ont été utilisés pour montrer que presque tous les macrophages infiltrants rénaux ont activé la p38 MAP-kinase, ce qui apparaît en réponse aux cytokines inflammatoires [48].

Des études cliniques portant sur des biopsies rénales ont montré l'expression des chimiokines et de leurs récepteurs dans le cadre de lésions ischémiques, toxiques et immunes. Les plus évalués ont été la protéine chimio-attractrice monocytaire-1 (MCP-1/CC12) et son récepteur CCR2, ainsi que RANTES (CCL5), les *macrophage inflammatory protein* -1 $\alpha$  et -1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ ) et leurs récepteurs CCR1, 3 et 5, à cause de leur effet démontré sur le chimiotactisme des macrophages [49]. MCP-1 et CCR2 ont été mis en évidence dans la néphropathie à IgA [50], la glomérulonéphrite à croissants épithéliaux dont la granulomatose de Wegener, la néphropathie lupique [51-53] et dans la néphrite interstitielle aiguë [50]. Dans la néphropathie à IgA, l'expression de MCP-1 était associée à la maladie à un stade plus sévère, et un grand nombre d'études ont montré une corrélation entre taux urinaires de MCP-1 et sévérité de la lésion rénale [54-57]. De même, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  et RANTES ou leurs récepteurs ont été identifiés dans la néphropathie lupique, la glomérulonéphrite à croissants épithéliaux et la néphropathie à IgA [53, 54, 57].

Bien que fragmentaires, ces données montrent dès à présent l'hétérogénéité des macrophages dans les biopsies rénales et fournissent des preuves tangibles que les états d'activation des macrophages varient en fonction du contexte. À présent, il est important de rapprocher ces différences des fonctions spécifiques des macrophages, mais ceci nécessite une analyse plus poussée ainsi que l'utilisation de modèles expérimentaux.

## ANALYSE DES MACROPHAGES RÉNAUX DANS LES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

À l'origine, les études se concentraient sur les propriétés pathogènes des macrophages grâce à différentes approches visant à réduire le nombre de macrophages. Dans un modèle de NTN (néphrite par injection de sérum néphrotoxique) chez le lapin, un traitement à base d'anticorps anti-macrophages a permis de réduire la sévérité de l'inflammation, tandis que l'induction d'une leucopénie par la moutarde azotée protégeait du développement de la maladie qui pouvait être reconstituée par injection de macrophages péritonéaux [58, 59]. Une version mise à jour de ces expériences a confirmé le potentiel pathogène des macrophages dans la NTN. La leucopénie était induite par le cyclophosphamide et la maladie pouvait être reconstituée par injection soit de macrophages de la moelle osseuse soit de la lignée cellulaire de macrophages NR8383. La gravité de la lésion étudiée était en corrélation avec le nombre de macrophages injectés [60]. De même, la stimulation des macrophages par l'IFN- $\gamma$  avant injection augmentait la gravité de la protéinurie pathologique [61], tandis que l'inhibition de la voie de signalisation JNK avant le transfert adoptif des macrophages réduisait la protéinurie pathologique et la prolifération cellulaire [62], montrant ainsi que l'état d'activation des macrophages est critique dans la détermination de l'évolution de la maladie. L'administration de liposomes de clodronate détruit les macrophages de manière

sélective et a été utilisée afin d'épuiser les macrophages dans les modèles de rongeurs. Cette approche a servi à dépleter les macrophages et à atténuer la lésion inflammatoire dans le cadre de la NTN chez des rats Wistar-Kyoto (WKY) [63] et dans le rejet de la transplantation rénale chez le rat [64]. Dans le modèle de néphrite par injection d'anticorps anti-Thy 1.1, la déplétion des macrophages par cette méthode réduit également l'expansion de la matrice mésangiale, mais pas la protéinurie [65].

## FONCTION DES MACROPHAGES DANS LES GLOMÉRULES INFLAMMATOIRES

Les macrophages activés de manière appropriée produisent une grande variété de produits potentiellement cytotoxiques dont les enzymes protéolytiques, les espèces réactives de l'oxygène, le NO, les éicosanoïdes, ainsi que les cytokines et les chimiokines pro-inflammatoires. En conséquence, les macrophages isolés des glomérules néphritiques chez le rat et le lapin génèrent des espèces réactives de l'oxygène [66-68]. De même, dans la NTN et dans la néphrite de Heymann chez le rat, les glomérules néphritiques produisent de grandes quantités de NO, les macrophages en étant la source principale [69]. On ne sait pas si le NO en lui-même provoque des lésions glomérulaires parce que les expériences visant à l'inhiber ont produit des résultats discordants [70-73]. Indépendamment de cela, ces études montrent que les macrophages au sein de glomérules gravement atteints possèdent des caractéristiques typiques des macrophages cytotoxiques activés de manière classique.

Les macrophages glomérulaires produisent de très grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 et TNF- $\alpha$  [74-77]. Le blocage de ces cytokines par plusieurs techniques dans différents modèles est associé à une réduction des lésions [78-82]. Le traitement par anti-TNF- $\alpha$  à l'aide d'anticorps monoclonaux murins humanisés est utilisé à présent dans un grand nombre de maladies auto-immunes dont la vascularite systémique [83]. IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  passent tous les deux par la voie de signalisation NF- $\kappa$ B. Ainsi, il n'est pas surprenant que l'inhibition de la cascade de signalisation de NF- $\kappa$ B par le PDTC (un inhibiteur relativement non spécifique) réduise l'inflammation et l'expression glomérulaires de IL-1 $\beta$ , MCP-1 et iNOS [84]. Le facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF) est une autre cytokine inflammatoire au rôle important. À l'origine, il a été identifié comme une cytokine, provenant des lymphocytes T et des macrophages, impliqué dans des réactions d'hypersensibilité retardée et neutralisant les actions des stéroïdes [85]. Il est également produit par les cellules de l'endothélium et les cellules tubulaires, et son expression est régulée positivement dans la NTN chez le rat [86] et dans les glomérulonéphrites chez l'homme [87]. Une immunisation passive contre le MIF a atténué l'infiltration des macrophages et la gravité de l'inflammation glomérulaire, y compris de façon curative dans des modèles de maladies évoluées [88, 89]. Il faudrait néanmoins être prudent lors de l'interprétation des études citées ci-dessus, car l'administration systémique d'inhibiteurs de cytokines agit sur tous les types cellulaires et ne détermine pas de façon définitive leur rôle dans la fonction des macrophages.

## MACROPHAGES ET RÉPARATION

Les preuves directes montrant que les macrophages rénaux régulent négativement les lésions et facilitent la réparation ont été difficiles à obtenir, mais les faits déjà observés dans d'autres tissus tels que les poumons [90] et l'épiderme [91] fournissent de bonnes raisons de croire que c'est effectivement le cas. De plus, les études *in vitro* montrent que les macrophages sécrètent des cytokines anti-inflammatoires, des protéines réparatrices de la matrice et des facteurs angiogéniques et qu'ils sont efficaces dans la phagocytose des cellules apoptotiques, des complexes immuns et de la fibrine. De même, la perfusion de cytokines anti-inflammatoires, dont l'IL-4, IL-6, IL-10 et TGF- $\beta$  réduit les lésions sans modification du nombre de macrophages rénaux [9]. Plus récemment, une étude portant sur une lésion hépatique conduite par Duffield et coll. [92] a confirmé que des sous-populations de macrophages fonctionnellement distinctes existent dans un même tissu, favorisant l'accumulation d'ECM en cours de lésion, mais accentuant la dégradation de la matrice pendant la guérison, mettant en avant leur rôle à la fois dans les phases de lésion et de réparation des cicatrices inflammatoires. Nishida et coll. [93] ont montré que les macrophages infiltrants le rein pourraient jouer un rôle antifibrotique bénéfique qui, chose étonnante, nécessite l'action de l'angiotensine II.

## RECRUTEMENT DES MACROPHAGES VERS LE REIN ATTEINT

### Adhésion des macrophages

L'exemple typique de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium inflammatoire implique une interaction de type lectine, le roulement des leucocytes, l'adhérence des intégrines, comme LFA-1 et Mac-1 à la molécule d'adhérence intracellulaire (ICAM-1), et de VLA-4 à la molécule d'adhérence vasculaire (VCAM). Ceci permet à la diapédèse de se produire [94]. Il existe un grand nombre de variations de ce modèle général, différents lits vasculaires à l'intérieur du corps utilisent des voies d'adhérence distinctes comme le font les différentes formes d'inflammation et les différentes étapes évolutives de l'inflammation [95]. Le rôle des sélectines dans l'inflammation glomérulaire est encore controversé, mais l'administration de fucoïdan F7 qui inhibe les fonctions de la sélectine L et P ne modifie pas la localisation des leucocytes glomérulaires dans le cadre de la NTN [96]. Dans ce même modèle de maladie, les souris déficientes en sélectine P développaient des maladies plus sévères, probablement en raison de la perte de l'effet anti-inflammatoire de la sélectine P soluble [97]. Par opposition, chez le rat WKY souffrant de glomérulonéphrite à croissants épithéliaux, l'anticorps anti-sélectine P réduit l'infiltration des macrophages et la formation de croissants épithéliaux [98], mais ceci n'est peut-être qu'une particularité de ce modèle chez le rat WKY.

Chose intéressante, l'administration d'anticorps anti-CD18 (récepteur de ICAM-1 et 2) chez le rat Lewis atteint de NTN ne réduit pas l'infiltration des macrophages [99] et ne bloque pas non plus VCAM ou son ligand VLA-4, bien que les rats développent des formes de maladie moins sévères [100]. Ces études fournissent une

des démonstrations les plus évidentes de la dissociation des nombres de macrophages infiltrants et de la lésion qu'ils provoquent. L'intérêt s'est récemment porté sur les chimiokines dont la fractalkine/CX3CL1 et GRO- $\alpha$ /CXCL1. La fractalkine est une chimiokine qui contient un domaine transmembranaire lui permettant de s'exprimer en tant que protéine de surface de la cellule endothéliale [101], et l'inhibition de son récepteur (CX3CR1) réduit de manière visible l'infiltration des macrophages dans un modèle de glomérulonéphrite à croissants épithéliaux [102]. Le GRO- $\alpha$ /CXCL1 peut être immobilisé sur des protéoglycanes qui sont régulés positivement à la surface des cellules endothéliales inflammatoires et qui modifient l'adhésion sous certaines conditions de flux [103]. Chez le rat atteint de NTN, le blocage direct du récepteur de GRO- $\alpha$  à la surface des macrophages réduisait leur localisation dans les glomérules inflammatoires [104].

### Localisation des chimiokines et des macrophages

Après avoir adhéré à l'endothélium activé, les macrophages transmigrent en direction du foyer inflammatoire en réponse aux gradients chimiotactiques produits par les chimiokines, les fragments du complément, les leucotriènes et d'autres molécules. Tous les types de lésions rénales provoquent la synthèse des chimiokines à la fois par les cellules intrinsèques et par les leucocytes infiltrants, et de nombreuses études ont confirmé l'importance des chimiokines dans l'infiltration des macrophages [105].

Chez la souris atteinte de NTN, MCP-1 est exprimée principalement par les cellules tubulaires et les souris déficientes en MCP-1 développent des lésions tubulaires moins sévères, ce qui semblerait indiquer que MCP-1 dirige principalement les macrophages vers le secteur interstitiel à la fois dans le cadre de la NTN [106] et dans le modèle du lupus murin MRL-Fas (lpr) [107]. De même, l'inhibition de MCP-1 par immunisation passive inhibe les lésions dans les modèles de glomérulonéphrites aiguës [108-112]. Les résultats de l'inhibition pharmacologique de RANTES sont plus compliqués. Chez les souris atteintes de NTN, le blocage de RANTES a réduit l'infiltration des macrophages glomérulaires, mais ni la formation de croissants épithéliaux, ni les dépôts de collagène [113]. L'inhibition de RANTES bloquait pharmacologiquement l'afflux précoce des macrophages dans le modèle de néphrite par injection d'anticorps anti-Thy 1.1 chez le rat et la souris atteints de NTN [110, 114]. Par opposition, l'inhibition de RANTES dans le cadre de la glomérulonéphrite à complexes immuns circulants réduisait l'infiltration des macrophages glomérulaires, mais provoquait une inflammation plus sévère [115]. Ceci accentue l'idée que c'est la fonction des macrophages et non leur nombre qui est cruciale dans le contrôle de la maladie. Le blocage des chimiokines dérivés des macrophages (MDC) réduisait également la lésion glomérulaire, mais uniquement dans les phases tardives [116].

Les études sur les souris invalidées pour le récepteur de chimiokines offrent un contraste surprenant par rapport ce qui est observé après inhibition des chimiokines. Chez la souris, la délétion génique soit du CCR2 (le récepteur de MCP-1) soit de CCR1 (le récepteur de RANTES et de MIP-1 $\alpha$ ) entraînait des formes plus sévères de néphrite néphrotoxique [117, 118]. Dans leur ensemble, ces études montrent que l'effet de l'inhibition de l'infiltration des macrophages par le blocage des chimiokines dépend de la nature, du moment et de l'histoire naturelle de la lésion rénale. Comme dans les études citées précédemment portant sur la fibrose du foie

[92], le fait de dépléter les macrophages inflammatoires dans la phase aiguë de la maladie atténue la lésion, alors que plus tard ceci peut au contraire entraîner une aggravation de la maladie.

## CARACTÉRISATION DES MACROPHAGES DANS LES GLOMÉRULES INFLAMMATOIRES

La caractérisation, à l'échelle d'une cellule unique, des macrophages présents dans les tissus inflammatoires manque en raison d'une relative absence de marqueurs qui repèrent clairement les différentes étapes de l'activation. Ceci est cependant possible dans certaines conditions par l'utilisation de puces à ADN (*Genechip*) [119]. Le travail de nos groupes de recherche a montré que les signaux, comme IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ , activaient *in vitro* différentes fonctions des macrophages y compris l'inhibition de certaines voies d'activation [27]. De plus, les macrophages infiltrant les glomérules inflammatoires en phase aiguë chez le rat atteint de NTN se comportent comme s'ils avaient été activés par l'IFN- $\gamma$  [120], et ils gardent ces caractéristiques malgré l'administration systémique de cytokines telles que IL-4 ou TGF- $\beta$  qui activent les macrophages de la voie alterne. Chose intéressante, la réponse IFN- $\gamma$  prédomine lorsque les lésions d'origine immune se développent dans un environnement riche en TGF- $\beta$  tel que l'œil [121]. Des observations ultérieures, dans le modèle de néphrite par injection d'anticorps anti-Thy1.1, ont montré que : a) la localisation des macrophages n'est pas en elle-même responsable d'états d'activation spécifiques ; b) tous les macrophages qui infiltrent un environnement adéquat sont activés de façon spécifique rapidement après leur arrivée après la localisation ; et c) les macrophages qui infiltrent les glomérules à un même moment peuvent être activés de différentes façons [122]. Ces observations soulèvent des interrogations sur les facteurs qui entraînent l'activation des macrophages lors des premières phases d'une maladie inflammatoire et sur ses conséquences sur l'évolution du processus inflammatoire. Ceci permet de mieux comprendre la façon dont le développement fonctionnel des macrophages est influencé par le processus pathologique sous-jacent.

Les macrophages répondent aux cytokines et produisent des cytokines pro-inflammatoires au sein des foyers de l'inflammation rénale et une série d'études récentes ont essayé de disséquer leurs contributions relatives. En utilisant des chimères de la moelle osseuse chez des souris invalidées, Tipping et coll. ont montré que la production de TNF- $\alpha$  et d'IL-12 dans la NTN chez la souris dépend principalement des cellules rénales intrinsèques, plus que des leucocytes infiltrants [123, 124], tandis que la production d'IFN- $\gamma$  nécessite la contributions des deux [125], avec une production de macrophages potentiellement aussi significative que la contribution des lymphocytes T [126].

## DEVENIR DES MACROPHAGES AU COURS DE LA PROGRESSION DE L'INFLAMMATION

L'arrivée constante de macrophages dans un foyer inflammatoire rénal, ainsi que leur prolifération (observées dans les biopsies humaines) mettent l'accent sur

la nécessité de comprendre le devenir de ces cellules. Les deux possibilités sont, soit la mort au sein du glomérule ou du secteur interstitiel, soit l'émigration vers les ganglions lymphatiques régionaux. Jusqu'à ce jour, il n'existe aucune preuve d'apoptose significative des macrophages dans les reins inflammatoires, mais l'élimination rapide de ces cellules les rend indétectables étant donné la résolution des techniques actuelles. La mort cellulaire pourrait toutefois fournir une contribution importante. La migration des macrophages vers les ganglions lymphatiques régionaux a été montrée chez le rat atteint de NTN [127]. Dans un modèle murin de péritonite en cours de résolution, des macrophages, marqués par des composés fluorescents, pouvaient être suivis jusqu'aux ganglions lymphatiques drainants et ils émigraient avec une demi-vie de 48 heures [128]. Il a été démontré récemment que ce processus est actif et qu'il est partiellement dépendant de VLA-4 et VLA-5 [129]. Dans nos études, chez des rats atteints de NTN, nous avons injecté des macrophages marqués transfectés par un vecteur adénoviral. Ces cellules disparaissent des glomérules inflammatoires, avec de nouveau une demi-vie d'environ 48 heures [130, 131]. Ces données impliquent que les macrophages sont en constante circulation à travers un site d'inflammation, et qu'ils fournissent un retour d'information à la réponse immunitaire.

## MODULATION IMMUNE DES MALADIES RÉNALES INFLAMMATOIRES

Un défi thérapeutique important pour les néphrologues consiste à apprendre à manipuler les fonctions des macrophages aussi efficacement que le font les micro-organismes [3]. Trois stratégies expérimentales différentes ont été utilisées pour cela : la modulation systémique de l'activité des cytokines, la modification de l'état d'activation des macrophages *ex-vivo* avant ré-infusion et la manipulation génétique des macrophages. De nombreux agents ont fait l'objet d'une administration par voie systémique pour moduler l'inflammation rénale, dont les anticorps et autres antagonistes de l'IL-1 et de TNF- $\alpha$ , des cytokines anti-inflammatoires tels que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-11 [9] ou par la manipulation des voies de signalisation intracellulaire comme le facteur de transcription NF- $\kappa$ B [132] ou PPAR $\gamma$  [133]. Le traitement des macrophages par l'IFN- $\gamma$ , avant perfusion chez le rat leucopénique, augmentait de façon substantielle les lésions rénales à médiation macrophagique. Cet effet était corrigé par les glucocorticoïdes, qui agissaient directement pour empêcher le recrutement de macrophages glomérulaires.

La perfusion de macrophages génétiquement modifiés en les transfectant avec un adénovirus exprimant IL-4 [130], IL-10 [134], IL-1ra [135] chez le rat atteint de NTN, ou IL-1ra chez la souris souffrant d'obstruction urétérale unilatérale [136], réduit l'infiltration de macrophages et les lésions (tableau II). Chose intéressante, la perfusion de macrophages exprimant IL-4 et IL-10 dans l'artère rénale gauche réduit également les lésions dans le rein controlatéral n'ayant pas reçu d'injection bien que les quantités non négligeables de macrophages injectés s'y localisent et que l'IL-4 ou l'IL-10 circulant soit indétectable [131, 134]. L'explication la plus probable étant que de fortes concentrations de cytokines sécrétées localement modifient les cellules inflammatoires qui circulent à travers le glomérule jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux où ils modulent négativement la réponse immunitaire.

TABLEAU II. — LES MACROPHAGES ONT ÉTÉ MODIFIÉS EX VIVO AVANT ADMINISTRATION PAR L'ARTÈRE RÉNALE OU PAR INTRA VEINEUSE CHEZ LE RAT ATTEINT DE NTN. L'EFFET SUR LA LÉSION A ÉTÉ ÉVALUÉ.

TRAITEMENT DES M $\phi$	MÉTHODE DE TRAITEMENT	TYPE DE M $\phi$	VOIE D'ADMINISTRATION	DÉPLÉTION DES MACROPHAGES ?	EFFET SUR LA LÉSION	RÉFÉRENCE
IL-4	Adénovirus exprimant l'IL-4	NR8383	Artère rénale	non	Diminution	[131]
IL-10	Adénovirus exprimant l'IL-10	BMDM	Artère rénale	non	Diminution	[134]
Blocage CXCR2/CCR2	Prétraitement par MCP-1 ou GRO- $\alpha$	NR8383	Artère rénale	non	Diminution	[104]
Antagoniste du récepteur IL-1 (ra)	Adénovirus exprimant l'IL-1 ra	BMDM	Intraveineuse	non	Diminution	[135]
TGF- $\beta$	Adénovirus exprimant TGF- $\beta$	NR8383	Artère rénale	non	Aucun effet	Kluth et coll. <i>Non publié</i>
Inhibition de NF- $\kappa$ B	Adénovirus exprimant une forme dominante négative de I $\kappa$ B	BMDM	Artère rénale	non	Diminution	Wilson et coll. <i>Non publié</i>
IFN- $\gamma$	Prétraitement par IFN- $\gamma$	BMDM	Intraveineuse	oui	Aggravation	[61]
Inhibition de JNK	Inhibiteur de JNK, SP600125	BMDM	Intraveineuse	oui	Diminution	[62]

Yokoo et coll. ont récemment mis en place un système d'expression transgénique régulée afin que les macrophages libèrent IL-1ra seulement après la localisation dans les glomérules inflammatoires [137]. Ceci a été obtenu en utilisant des macrophages doublement transfectés par un adénovirus contenant de la recombinase Cre sous le contrôle du promoteur d'IL-1 $\beta$  et par un second adénovirus contenant un gène rapporteur portant un site lox-P, sous le contrôle d'un fort promoteur viral. Toutefois, l'expression génétique par des macrophages transduits est de courte durée. Une des façons de surmonter cet obstacle est l'intégration de gènes dans les cellules de la moelle osseuse qui se différencient en macrophages, ce qui a été obtenu grâce à la transformation rétrovirale. Plus récemment, chez la souris NOD/SCID, un transfert de gène ciblé dans les glomérules inflammatoires a été réussi en utilisant des cellules sanguines CD34+ du cordon transduites par vecteur rétroviral. Ce fait indique que les cellules souches chez l'homme peuvent mûrir en macrophages *in vivo* [138]. Ces approches sont prometteuses pour l'avenir.

## CONCLUSION

Nous sommes sûrs à présent que les macrophages provoquent à la fois une lésion aiguë et une fibrose progressive, mais ils sont également essentiels dans la résolution des lésions et la réparation tissulaire. Il nous reste encore beaucoup à apprendre sur les signaux qui déterminent comment les macrophages sont activés *in vivo* pour jouer ces rôles spécifiques et les molécules exprimées de manière unique par les différents types de macrophages infiltrants. Ces connaissances devraient nous permettre de concevoir la prochaine génération de marqueurs diagnostiques pour les biopsies rénales chez l'homme et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'exploitation du pouvoir de régulation immune des macrophages.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BOHLE A, WEHRMANN M, BOGENSCHUTZ O et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract*, 1992, **188**, 908-924.
2. FRANC NC. Phagocytosis of apoptotic cells in mammals, caenorhabditis elegans and Drosophila melanogaster : molecular mechanisms and physiological consequences. *Front Biosci*, 2002, **7**, d1298-d1313.
3. ROSENBERGER CM, FINLAY BB. Phagocyte sabotage : disruption of macrophage signalling by bacterial pathogens. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, **4**, 385-396.
4. BINGLE L, BROWN NJ, LEWIS CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression : implications for new anticancer therapies. *J Pathol*, 2002, **196**, 254-265.
5. MANTOVANI A, SOZZANI S, LOCATI M et al. Macrophage polarization : tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2002, **23**, 549-555.
6. HAMILTON TA. Molecular basis of macrophage activation : from gene expression to phenotypic diversity. *In* : B Burke, CE Lewis. *The Macrophage*, UK, Oxford, 2002, 73-91.
7. GORDON S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3**, 23-35.
8. MANTOVANI A, SICA A, SOZZANI S et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, 2004, **25**, 677-686.

9. KLUTH DC, ERWIG LP, REES AJ. Multiple facets of macrophages in renal injury. *Kidney Int*, 2004, **66**, 542-557.
10. ROSS JA, AUGER MJ. The biology of the macrophage. *In* : B Burke, CE Lewis. *The Macrophage*, UK, Oxford, 2002, 1-47.
11. PASSLICK B, FLIEGER D, ZIEGLER-HEITBROCK HW. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood*, 1989, **74**, 2527-2534.
12. RANDOLPH GJ, SANCHEZ-SCHMITZ G, LIEBMAN RM et al. The CD16(+) (FcγRIII(+)) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting. *J Exp Med*, 2002, **196**, 517-527.
13. MULLER WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest*, 2002, **82**, 521-533.
14. IMHOF BA, Aurrand-Lions M. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol*, 2004, **4**, 432-444.
15. DAUER M, OBERMAIER B, HERTEN J et al. Mature dendritic cells derived from human monocytes within 48 hours : a novel strategy for dendritic cell differentiation from blood precursors. *J Immunol*, 2003, **170**, 4069-4076.
16. MOHAMADZADEH M, BERARD F, ESSERT G et al. Interleukin 15 skews monocyte differentiation into dendritic cells with features of Langerhans cells. *J Exp Med*, 2001, **194**, 1013-1020.
17. CHOMARAT P, DANTIN C, BENNETT L et al. TNF skews monocyte differentiation from macrophages to dendritic cells. *J Immunol* 2003, **171**, 2262-2269.
18. DELNESTE Y, CHARBONNIER P, HERBAULT N et al. Interferon-gamma switches monocyte differentiation from dendritic cells to macrophages. *Blood*, 2003, **101**, 143-150.
19. CHOMARAT P, BANCHEREAU J, DAVOUST J et al. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol*, 2000, **1**, 510-514.
20. ALLAVENA P, PIEMONTE L, LONGONI D et al. IL-10 prevents the differentiation of monocytes to dendritic cells but promotes their maturation to macrophages. *Eur J Immunol*, 1998, **28**, 359-369.
21. ROTTA G, EDWARDS EW, SANGALETTI S et al. Lipopolysaccharide or whole bacteria block the conversion of inflammatory monocytes into dendritic cells *in vivo*. *J Exp Med*, 2003, **198**, 1253-1263
22. NORTH RJ, MACKANESS GB. Electron microscopical observations on the peritoneal macrophages of normal mice and mice immunised with listeria monocytogenes. I. structure of normal macrophages and the early cytoplasmic response to the presence of ingested bacteria. *Br J Exp Pathol*, 1963, **44**, 601-607.
23. ADAMS DO, HAMILTON TA. The cell biology of macrophage activation. *Ann Rev Immunol*, 1984, **2**, 283-318.
24. MOSSER DM. The many faces of macrophage activation. *J Leuk Biol*, 2003, **73**, 209-212.
25. SAVILL J, DRANSFIELD I, GREGORY C et al. A blast from the past : clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**, 965-975.
26. STUART LM, LUCAS M, SIMPSON C et al. Inhibitory effects of apoptotic cell ingestion upon endotoxin-driven myeloid dendritic cell maturation. *J Immunol*, 2002, **168**, 1627-1635.
27. ERWIG LP, KLUTH DC, WALSH GM et al. Initial cytokine exposure determines functions of macrophage and renders them unresponsive to other cytokines. *J Immunol*, 1998, **161**, 1983-1988.
28. WILLIAMS LM, RICCHETTI G, SARMA U et al. Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation – a continuing puzzle. *Immunology*, 2004, **113**, 281-292.
29. RAVASI T, WELLS C, FOREST A et al. Generation of diversity in the innate immune system : macrophage heterogeneity arises from gene-autonomous transcriptional probability of individual inducible genes. *J Immunol*, 2002, **168**, 44-50.
30. VEILLETTE A, LATOUR S, DAVIDSON D. Negative regulation of immunoreceptor signaling. *Annu Rev Immunol*, 2002, **20**, 669-707.
31. WRIGHT GJ, PUKLAVEC MJ, WILLIS AC et al. Lymphoid/neuronal cell surface OX2 glycoprotein recognizes a novel receptor on macrophages implicated in the control of their function. *Immunity*, 2000, **13**, 233-242.
32. GARDAI SJ, XIAO YQ, DICKINSON M et al. By binding SIRPα or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation. *Cell*, 2003, **115**, 13-23.

33. WANG MH, ZHOU YQ, CHEN YQ. Macrophage-stimulating protein and RON receptor tyrosine kinase : potential regulators of macrophage inflammatory activities. *Scan J Immunol* 2002, **56**, 545-553.
34. WAKAYAMA H, HASEGAWA Y, KAWABE T et al. Abolition of anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis in FcRgamma-deficient mice. *Eur J Immunol*, 2000, **30**, 1182-1190.
35. MUHLFELD AS, SEGERER S, HUDKINS K et al. Deletion of the fcgamma receptor IIb in thymic stromal lymphopoietin transgenic mice aggravates membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 2003, **163**, 1127-1136.
36. VICARI AP, CHIODONI C, VAURE C et al. Reversal of tumor-induced dendritic cell paralysis by CpG immunostimulatory oligonucleotide and anti-interleukin 10 receptor antibody. *J Exp Med*, 2002, **196**, 541-549.
37. BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer : back to Virchow ? *Lancet*, 2001, **357**, 539-545.
38. MORITA T, SUZUKI Y, CHURG J. Structure and development of the glomerular crescent. *Am J Pathol*, 1973, **72**, 349-368.
39. NIKOLIC-PATERSON DJ, LAN HY, ATKINS RC. Macrophages in immune renal injury. *In* : EG Neilson, WG Couser. *Immunologic Renal Diseases*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, 575-592.
40. SCHREINER GF. The role of the macrophage in glomerular injury. *Semin Nephrol*, 1991, **11**, 268-275.
41. FURUTA T, SAITO T, OOTAKA T et al. The role of macrophages in diabetic glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 1993, **21**, 480-485.
42. HILL GS, DELAHOUSSE M, NOCHY D et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis : significance of macrophages. *Kidney Int*, 2001, **59**, 304-316.
43. RASTALDI M, FERRARIO F, CRIPPA A et al. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 2036-2043.
44. SEGERER S, MACK M, REGELE H et al. Expression of the C-C chemokine receptor 5 in human kidney diseases. *Kidney Int*, 1999, **56**, 52-64.
45. SEGERER S, CUI Y, EITNER F et al. Expression of chemokines and chemokine receptors during human renal transplant rejection. *Am J Kidney Dis*, 2001, **37**, 518-531.
46. SEGERER S, HUGHES E, HUDKINS KL et al. Expression of the fractalkine receptor (CX3CR1) in human kidney diseases. *Kidney Int*, 2002, **62**, 488-495.
47. FROSCH M, VOGL T, WALDHERR R et al. Expression of MRP8 and MRP14 by macrophages is a marker for severe forms of glomerulonephritis. *J Leukoc Biol*, 2004, **75**, 198-206.
48. STAMBE C, NIKOLIC-PATERSON DJ, HILL PA et al. p38 Mitogen-activated protein kinase activation and cell localization in human glomerulonephritis : correlation with renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2004, **15**, 326-336.
49. BAGGIOLINI M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature*, 1998, **392**, 565-568.
50. GRANDALIANO G, GESUALDO L, RANIERI E et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides : a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol*, 1996, **7**, 906-913.
51. ROVIN BH, RUMANCIK M, TAN L et al. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental and human glomerulonephritis. *Lab Invest*, 1994, **71**, 536-542.
52. SEGERER S, CUI Y, HUDKINS KL et al. Expression of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor chemokine receptor 2 in human crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 2231-2242.
53. COCKWELL P, HOWIE AJ, ADU D et al. *In situ* analysis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1998, **54**, 827-836.
54. WADA T, FURUICHI K, SEGAWA-TAKAEDA C et al. MIP-1alpha and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1999, **56**, 995-1003.
55. SAITOH A, SEKIZUKA K, HAYASHI T et al. Detection of urinary MCP-1 in patients with diabetic nephropathy. *Nephron*, 1998, **80**, 99.
56. FURUICHI K, WADA T, SAKAI N et al. Distinct expression of CCR1 and CCR5 in glomerular and interstitial lesions of human glomerular diseases. *American J Nephrol*, 2000, **20**, 291-299.
57. ROVIN BH, DOE N, TAN LC. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1996, **27**, 640-646.

58. HOLDSWORTH SR, NEALE TJ, WILSON CB. Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbit. Use of an antimacrophage serum. *J Clin Invest*, 1981, **68**, 686-698.
59. HOLDSWORTH SR, NEALE TJ. Macrophage-induced glomerular injury. Cell transfer studies in passive autologous antiglomerular basement membrane antibody-initiated experimental glomerulonephritis. *Lab Invest*, 1984, **51**, 172-180.
60. IKEZUMI Y, HURST LA, MASAKI T et al. Adoptive transfer studies demonstrate that macrophages can induce proteinuria and mesangial cell proliferation. *Kidney Int*, 2003, **63**, 83-95.
61. IKEZUMI Y, ATKINS RC, NIKOLIC-PATERSON DJ. Interferon-gamma Augments Acute Macrophage-Mediated Renal Injury Via a Glucocorticoid-Sensitive Mechanism. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 888-898.
62. IKEZUMI Y, HURST L, ATKINS RC et al. Macrophage-mediated renal injury is dependent on signaling via the JNK pathway. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 1775-1784.
63. ISOME M, FUJINAKA H, ADHIKARY LP et al. Important role for macrophages in induction of crescentic anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **12**, 2997-3004.
64. JOSE MD, IKEZUMI Y, VAN ROOIJEN N et al. Macrophages act as effectors of tissue damage in acute renal allograft rejection. *Transplantation*, 2003, **15**, 1015-1022.
65. WESTERHUIS R, VAN STRAATEN SC, VAN DIXHOORN MG et al. Distinctive roles of neutrophils and monocytes in anti-thy-1 nephritis. *Am J Pathol*, 2000, **156**, 303-310.
66. COOK HT, SMITH J, SALMON JA et al. Functional characteristics of macrophages in glomerulonephritis in the rat. O2-generation, MHC class II expression, and eicosanoid synthesis. *Am J Pathol*, 1989, **134**, 431-437.
67. BOYCE NW, TIPPING PG, HOLDSWORTH SR. Glomerular macrophages produce reactive oxygen species in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1989, **35**, 778-782.
68. CATTELL V, COOK T, MONCADA S. Glomeruli synthesize nitrite in experimental nephrotoxic nephritis. *Kidney Int*, 1990, **38**, 1056-1060.
69. CATTELL V, LARGEN P, DE HEER E et al. Glomeruli synthesize nitrite in active Heymann nephritis ; the source is infiltrating macrophages. *Kidney Int*, 1991, **40**, 847-851.
70. WADDINGTON S, COOK HT, REAVELEY D et al. L-arginine depletion inhibits glomerular nitric oxide synthesis and exacerbates rat nephrotoxic nephritis. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1090-1096.
71. OGAWA D, SHIKATA K, MATSUDA M et al. Protective effect of a novel and selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase on experimental crescentic glomerulonephritis in WKY rats. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 2117-2121.
72. DUFFIELD JS, ERWIG LP, WEI X et al. Activated macrophages direct apoptosis and suppress mitosis of mesangial cells. *J Immunol*, 2000, **164**, 2110-2119.
73. DUFFIELD JS, WARE CF, RYFFEL B et al. Suppression by apoptotic cells defines tumor necrosis factor-mediated induction of glomerular mesangial cell apoptosis by activated macrophages. *Am J Pathol*, 2001, **159**, 1397-1404.
74. BOSWELL JM, YUI MA, BURT DW et al. Increased tumor necrosis factor and IL-1 beta gene expression in the kidneys of mice with lupus nephritis. *J Immunol* 1998, **141**, 3050-3054.
75. TIPPING PG, LEONG TW, HOLDSWORTH SR. Tumor necrosis factor production by glomerular macrophages in anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in rabbits. *Lab Invest*, 1991, **65**, 272-279.
76. MATSUMOTO K. Production of interleukin-1 by glomerular macrophages in nephrotoxic serum nephritis. *Am J Nephrol*, 1990, **10**, 502-506.
77. TIPPING PG, LOWE MG, HOLDSWORTH SR. Glomerular interleukin 1 production is dependent on macrophage infiltration in anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1991, **39**, 103-110.
78. KLUTH DC, REES AJ. New approaches to modify glomerular inflammation. *J Nephrol*, 1999, **12**, 66-75.
79. LAN HY, NIKOLIC-PATERSON DJ, Zarama M et al. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist. *Kidney Int*, 1993, **43**, 479-485.
80. TANG WW, FENG L, VANNICE JL et al. Interleukin-1 receptor antagonist ameliorates experimental anti- glomerular basement membrane antibody-associated glomerulonephritis. *J Clin Invest*, 1994, **93**, 273-279.

81. LAN HY, NIKOLIC-PATERSON DJ, MU W et al. Interleukin-1 receptor antagonist halts the progression of established crescentic glomerulonephritis in the rat. *Kidney Int*, 1995, **47**, 1303-1309.
82. KARKAR AM, SMITH J, PUSEY CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 518-524.
83. BOOTH AD, JEFFERSON HJ, AYLIFFE W et al. Safety and efficacy of TNF $\alpha$  blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2002, **61**, 559.
84. SAKURAI H, HISADA Y, UENO M et al. Activation of transcription factor NF-kappa B in experimental glomerulonephritis in rats. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1316**, 132-138.
85. CALANDRA T, BERNHAGEN J, METZ CN et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature*, 1995, **377**, 68-71.
86. LAN HY, MU W, YANG N et al. *De Novo* renal expression of macrophage migration inhibitory factor during the development of rat crescentic glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 1996, **149**, 1119-1127.
87. LAN HY, YANG N, NIKOLIC-PATERSON DJ et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in human glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2000, **57**, 499-509.
88. LAN HY, BACHER M, YANG N et al. The pathogenic role of macrophage migration inhibitory factor in immunologically induced kidney disease in the rat. *J Exp Med* 1997, **185**, 1455-1465.
89. YANG N, NIKOLIC-PATERSON DJ, NG YY et al. Reversal of established rat crescentic glomerulonephritis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF) : potential role of MIF in regulating glucocorticoid production. *Mol Med*, 1998, **4**, 413-424.
90. TEDER P, VANDIVIER RW, JIANG D et al. Resolution of lung inflammation by CD44. *Science*, 2002, **296**, 155-158.
91. NAGAOKA T, KABURAGI Y, HAMAGUCHI Y et al. Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or L-selectin expression. *Am J Pathol*, 2000, **157**, 237-247.
92. DUFFIELD JS, FORBES SJ, CONSTANTINOU CM et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest*, 2005, **115**, 56-65.
93. NISHIDA M, FUJINAKA H, MATSUSAKA T et al. Absence of angiotensin II type 1 receptor in bone marrow derived cells is detrimental in the evolution of renal fibrosis. *J Clin Invest*, 2001, **110**, 1859-1868.
94. SPRINGER TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration : the multi-step paradigm. *Cell*, 1994, **76**, 301-314.
95. HICKEY MJ, KANWAR S, MCCAFFERTY DM et al. Varying roles of E-selectin and P-selectin in different microvascular beds in response to antigen. *J Immunol*, 1999, **162**, 1137-1143.
96. DE VRIESE AS, ENDLICH K, ELGER M et al. The role of selectins in glomerular leukocyte recruitment in rat anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 2510-2517.
97. ROSENKRANZ AR, MENDRICK DL, COTRAN RS et al. P-selectin deficiency exacerbates experimental glomerulonephritis : a protective role for endothelial P-selectin in inflammation. *J Clin Invest*, 1999, **103**, 649-659.
98. OGAWA D, SHIKATA K, MATSUDA M et al. Preventive effect of sulphated colominic acid on P-selectin-dependent infiltration of macrophages in experimentally induced crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*, 2002, **129**, 43-53.
99. WU X, TIWARI AK, ISSEKUTZ TB et al. Differing roles of CD18 and VLA-4 in leukocyte migration/activation during anti-GBM nephritis. *Kidney Int*, 1996, **50**, 462-472.
100. ALLEN AR, MCHALE J, SMITH J et al. Endothelial expression of VCAM-1 in experimental crescentic nephritis and effect of antibodies to very late antigen-4 or VCAM-1 on glomerular injury. *J Immunol*, 1999, **162**, 5519-5527.
101. BAZAN JF, BACON KB, HARDIMAN G et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature*, 1997, **385**, 640-644.
102. FENG L, CHEN S, GARCIA GE et al. Prevention of crescentic glomerulonephritis by immunoneutralization of the fractalkine receptor CX3CR1 rapid communication. *Kidney Int*, 1999, **56**, 612-620.
103. WEBER KS, VON HUNDELSHAUSEN P, CLARK-LEWIS I et al. Differential immobilization and hierarchical involvement of chemokines in monocyte arrest and transmigration on inflamed endothelium in shear flow. *Eur J Immunol*, 1999, **29**, 700-712.

104. ZERNECKE A, WEBER KS, ERWIG LP et al. Combinatorial model of chemokine involvement in glomerular monocyte recruitment role of CXC chemokine receptor 2 in infiltration during nephrotic nephritis. *J Immunol*, 2001, **166**, 5755-5762.
105. SEGERER S, NELSON PJ, SCHLONDORFF D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease : from basic science to pathophysiology and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 152-176.
106. TESCH GH, SCHWARTING A, KINOSHITA K et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury, in nephrotoxic serum nephritis. *J Clin Invest* 1999, **103**, 73-80.
107. TESCH GH, MAIFERT S, SCHWARTING A et al. Monocyte chemoattractant protein 1-dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J Exp Med*, 1999, **190**, 1813-1824.
108. TANG WW, QI M, WARREN JS. Monocyte chemoattractant protein 1 mediates glomerular macrophage infiltration in anti-GBM Ab GN. *Kidney Int*, 1996, **50**, 665-671.
109. WADA T, YOKOYAMA H, FURUICHI K et al. Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1). *FASEB Journal* 1996, **10**, 1418-1425.
110. LLOYD CM, DORF ME, PROUDFOOT A et al. Role of MCP-1 and RANTES in inflammation and progression to fibrosis during murine crescentic nephritis. *J Leukoc Biol*, 1997, **62**, 676-680.
111. WENZEL U, SCHNEIDER A, VALENTE AJ et al. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates monocyte/macrophage influx in anti-thymocyte antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1997, **51**, 770-776.
112. FUJINAKA H, YAMAMOTO T, TAKEYA M et al. Suppression of anti-glomerular basement membrane nephritis by administration of anti-monocyte chemoattractant protein-1 antibody in WKY rats. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 1174-1178.
113. LLOYD CM, MINTO AW, DORF ME et al. RANTES and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) play an important role in the inflammatory phase of crescentic nephritis, but only MCP-1 is involved in crescent formation and interstitial fibrosis. *J Exp Med*, 1997, **185**, 1371-1380.
114. PANZER U, SCHNEIDER A, WILKEN J et al. The chemokine receptor antagonist AOP-RANTES reduces monocyte infiltration in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999, **56**, 2107-2115.
115. ANDERS HJ, FRINK M, LINDE Y. CC Chemokine Ligand 5/RANTES Chemokine Antagonists Aggravate Glomerulonephritis Despite Reduction of Glomerular Leukocyte Infiltration. *J Immunol*, 2003, **170**, 5658-5666.
116. GARCIA GE, XIA Y, HARRISON J et al. Mononuclear cell-infiltrate inhibition by blocking macrophage-derived chemokine results in attenuation of developing crescentic glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 2003, **162**, 1061-1073.
117. BIRD JE, GIANCARLI MR, KURIHARA T et al. Increased severity of glomerulonephritis in C-C chemokine receptor 2 knockout mice. *Kidney Int*, 2000, **57**, 129-136.
118. TOPHAM PS, CSIZMADIA V, SOLER D et al. Lack of chemokine receptor CCR1 enhances Th1 responses and glomerular injury during nephrotoxic nephritis. *J Clin Invest*, 1999, **104**, 1549-1557.
119. RAGNO S, ROMANO M, HOWELL S et al. Changes in gene expression in macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis* : A combined transcriptomic and proteomic approach. *Immunology*, 2001, **104**, 99-108.
120. ERWIG LP, STEWART K, REES AJ. Macrophages from inflamed but not normal glomeruli are unresponsive to anti-inflammatory cytokines. *Am J Pathol*, 2000, **156**, 295-301.
121. ROBERTSON MJ, ERWIG LP, LIVERSIDGE J et al. Retinal microenvironment controls resident and infiltrating macrophage function during uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, **43**, 2250-2257.
122. MINTO AW, ERWIG LP, REES AJ. Heterogeneity of macrophage activation in Anti-Thy-1.1 nephritis. *Am J Pathol*, 2003, **163**, 2033-2041.
123. TIMOSHANKO JR, KITCHING AR, HOLDSWORTH SR et al. Interleukin-12 from intrinsic cells is an effector of renal injury in crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 464-471.
124. TIMOSHANKO JR, SEDGWICK JD, HOLDSWORTH SR et al. Intrinsic renal cells are the major source of tumor necrosis factor contributing to renal injury in murine crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1785-1793.

125. TIMOSHANKO JR, HOLDSWORTH SR, KITCHING AR et al. IFN-gamma production by intrinsic renal cells and bone marrow-derived cells is required for full expression of crescentic glomerulonephritis in mice. *J Immunol*, 2002, **168**, 4135-4141.
126. CARVALHO-PINTO CE, GARCIA MI, MELLADO M et al. Autocrine production of IFN-gamma by macrophages controls their recruitment to kidney and the development of glomerulonephritis in MRL/lpr mice. *J Immunol*, 2002, **169**, 1058-1067.
127. LAN HY, NIKOLIC-PATERSON DJ, ATKINS RC. Trafficking of inflammatory macrophages from the kidney to draining lymph nodes during experimental glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*, 1993, **92**, 336-341.
128. BELLINGAN GJ, CALDWELL H, HOWIE SE et al. *In vivo* fate of the inflammatory macrophage during the resolution of inflammation : inflammatory macrophages do not die locally, but emigrate to the draining lymph nodes. *J Immunol*, 1996, **157**, 2577-2585.
129. BELLINGAN GJ, XU P, COOKSLEY H et al. Adhesion molecule-dependent mechanisms regulate the rate of macrophage clearance during the resolution of peritoneal inflammation. *J Exp Med*, 2002, **196**, 1515-1521.
130. KLUTH DC, ERWIG LP, REES AJ et al. Gene transfer into inflamed glomeruli using macrophages transfected with adenovirus. *Gene Ther*, 2000, **7**, 263-270.
131. KLUTH DC, AINSLIE CV, PEARCE WP et al. Macrophages transfected with adenovirus to express IL-4 reduce inflammation in experimental glomerulonephritis. *J Immunol*, 2001, **166**, 4728-4736.
132. LOPEZ-FRANCO O, SUZUKI Y, SANJUAN G et al. Nuclear factor-kappa B inhibitors as potential novel anti-inflammatory agents for the treatment of immune glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 2002, **4**, 161497-1505.
133. HARAGUCHI K, SHIMURA H, ONAYA T. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma activators. *Clin Exp Nephrol*, 2003, **7**, 27-32.
134. WILSON HM, STEWART K, BROWN PA et al. Bone – marrow – derived macrophages genetically modified to produce IL-10 reduce injury in experimental glomerulonephritis. *Mol Ther*, 2002, **6**, 710-717.
135. YOKOO T, OHASHI T, UTSUNOMIYA Y et al. Prophylaxis of antibody-induced acute glomerulonephritis with genetically modified bone marrow-derived vehicle cells. *Hum Gene Ther*, 1999, **16**, 2673-2678.
136. YAMAGISHI H, YOKOO T, IMASAWA T et al. Genetically modified bone marrow-derived vehicle cells site specifically deliver an anti-inflammatory cytokine to inflamed interstitium of obstructive nephropathy. *J Immunol*, 2001, **166**, 609-616.
137. YOKOO T, OHASHI T, UTSUNOMIYA Y et al. Inflamed glomeruli-specific gene activation that uses recombinant adenovirus with the Cre/loxP system. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2330-2337.
138. YOKOO T, OHASHI T, UTSUNOMIYA Y et al. Gene delivery using human cord blood-derived CD34+ cells into inflamed glomeruli in NOD/SCID mice. *Kidney Int* 2003, **64**, 102-109.