

SUMMARY

Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) has recently shown to promote fibrosis in a model of nephrotoxic acute renal injury by folic acid. Inflammation is a major event associated with fibrogenesis in the damaged kidney. In the present Doctoral Thesis, we assessed whether PTHrP might act as a renal pro-inflammatory factor after unilateral ureteral obstruction in mice, a well characterized model of inflammation. To this aim, we used mice overexpressing PTHrP specifically in the proximal tubule, as well as normal mice with pharmacological modulation of renal PTHrP expression. Furthermore, *in vitro* studies were performed to elucidate the mechanisms implicated in the pro-inflammatory actions of PTHrP in mouse tubuloepithelial cells and macrophages. Our findings demonstrate the critical role of PTHrP on the inflammatory process following kidney obstruction in mice. *In vitro* data indicate that this protein increases the expression of several pro-inflammatory factors in tubuloepithelial cells, and promotes monocyte/macrophage migration. Moreover, sequential activation of extracellular signal-related kinase (ERK) and nuclear factor(NF)- κ B seems to be an important pathway whereby PTHrP may trigger renal inflammation. PTHrP is thus emerging as a new inflammation marker and a putative therapeutic target in the obstructed kidney.

RESUMEN

La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) se ha descrito recientemente como un posible factor promotor de la fibrosis en un modelo de nefrotoxicidad por ácido fólico. La inflamación es uno de las etapas clave en la fibrogénesis asociada al daño renal. En la presente Tesis Doctoral hemos estudiado el posible papel de la PTHrP en el proceso inflamatorio tras la obstrucción ureteral unilateral en el ratón, un modelo bien caracterizado de inflamación renal. Para ello, utilizamos ratones transgénicos que sobreexpresan la PTHrP de forma constitutiva en las células del túbulo proximal, y ratones normales sometidos a modulación farmacológica de la expresión de esta proteína. Además, para dilucidar los mecanismos implicados en las acciones proinflamatorias de la PTHrP utilizamos cultivos de células túbuloepiteliales y macrófagos de ratón *in vitro*. Nuestros resultados demuestran el papel crucial de la PTHrP en el proceso inflamatorio en el riñón obstruído de ratón. La PTHrP, posiblemente a través del receptor común para PTH/PTHrP tipo 1, incrementa la expresión de varios factores proinflamatorios en las células túbuloepiteliales, y promueve la migración de macrófagos. Además, la activación del factor nuclear(NF)- κ B mediada por *extracellular signal-related kinase* (ERK) parece ser un mecanismo importante a través del cual la PTHrP induce sus efectos proinflamatorios en el riñón. Estos hallazgos sugieren que la PTHrP podría considerarse como un nuevo marcador de inflamación y/o una diana terapéutica en la nefropatía obstructiva.