

MATHEUS CORRÊA COSTA

**ENVOLVIMENTO DA HEME OXIGENASE-1 NOS
MECANISMOS CELULARES DE RESPOSTA AO ESTRESSE
EM UM MODELO DE LESÃO RENAL AGUDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Imunologia

Orientador: Niels Olsen Saraiva Câmara

Versão original

São Paulo
2013

RESUMO

CORREA-COSTA, M. **Envolvimento da Heme oxigenase-1 nos mecanismos celulares de resposta ao estresse em um modelo de lesão renal aguda.** 2013. 176 f. Tese (Doutorado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A lesão de isquemia e reperfusão (IRI) continua a ser um problema clínico desafiador, especialmente em pacientes hospitalizados. Um dos principais agravantes desse insulto é a inflamação, sendo que o estresse do retículo endoplasmático (ERS) parece ser um importante mediador desse processo. Um interessante agente protetor nesse caso seria a heme oxigenase-1 (HO-1), enzima com propriedades anti-inflamatória, anti-apoptótica e imunomoduladora. Um dos subprodutos da HO-1, o monóxido de carbono (CO), parece contribuir de maneira especial para proteção a IRI, onde receptores de adenosina parecem contribuir para a estabilização do fator induzido por hipóxia (HIF-1 α), normalmente induzido na injúria. O objetivo do nosso trabalho foi avaliar a capacidade da HO-1 em atenuar o ERS induzido pela IRI renal, bem como o papel do CO e suas implicações na sinalização purinérgica e na produção de eritropoietina (EPO) na lesão renal isquêmica. Para tal, foi utilizado o modelo experimental de IRI e um grupo de camundongos C57Bl/6 foi tratado com Hemin (um indutor de HO-1) ou exposto ao CO antes da cirurgia. Além disso, células tubulares renais foram submetidas ao modelo de hipóxia/reoxigenação (HR). A indução da HO-1 promoveu uma proteção na IRI renal, com melhora da função renal, menos inflamação e atenuação do ERS. Ainda, o mecanismo envolvido nessa proteção parece ser mediado pela via p38 da MAPK. Ao avaliarmos um dos subprodutos da HO-1, o CO, verificamos que há também menor ativação de ERS na presença desse gás, seguido de menor disfunção renal, infiltração celular reduzida, diminuição da produção de TNF- α e menor hipóxia e estresse oxidativo. Além disso, houve uma regulação positiva da sinalização purinérgica anti-inflamatória após a exposição ao CO. Ainda, no grupo tratado houve uma maior estabilização de HIF-1 α . Observou-se ainda maiores níveis séricos de EPO e maior expressão de EPOR no tecido renal nos animais expostos ao CO. Ao tratar os animais com um anticorpo neutralizante para EPO, observou-se uma perda da proteção conferida após o tratamento com CO. Quando avaliamos a atividade metabólica após o tratamento com CO, observamos uma maior biogênese de mitocôndrias, com maior produção de ATP, aumento da proliferação celular e consequente aumento da viabilidade celular. Enfim, podemos concluir que, na presença da HO-1 ou do CO, há uma melhora da lesão isquêmica, através de uma maior ativação de vias citoprotetoras, com atenuação do ERS, redução da inflamação e consequente melhora da função renal.

Palavras-chave: Lesão renal aguda. Heme oxigenase-1. Monóxido de Carbono. Inflamação renal. Sinalização purinérgica. Eritropoietina.

ABSTRACT

CORREA-COSTA, M. **Involvement of Heme oxygenase-1 in the cellular mechanisms of stress response in a model of acute kidney injury**. 2013. 176 f. Tese (Doutorado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Ischemia and reperfusion injury (IRI) remains a challenging clinical problem, especially in hospitalized patients. Inflammation is a major aggravating of this insult, and the endoplasmic reticulum stress (ERS) seems to be an important mediator of this process. An interesting protective agent in this case would be heme oxygenase-1 (HO-1), an enzyme with anti-inflammatory, anti-apoptotic and immunomodulatory properties. One of its byproducts, carbon monoxide (CO), seems to play a special protection for the IRI, where adenosine receptors appear to contribute to the stabilization of hypoxia inducible factor (HIF-1 α), usually induced with the injury. The aim of our study was to evaluate the ability of HO-1 in attenuating the ERS induced by renal IRI, as well as the role of the CO and its implications for purinergic signaling and production of erythropoietin (EPO) in ischemic renal injury. For this purpose, we used an experimental model of IRI and a group of C57Bl/6 mice were treated with Hemin (an inducer of HO-1) or exposed to CO before surgery. Moreover, renal tubular cells were subjected to the hypoxia/reoxygenation (HR) model. The induction of HO-1 promoted a protection in renal IRI with improvement of renal function, less inflammation and attenuation of ERS. Still, the mechanism involved in this protection appears to be mediated via p38 MAPK. When evaluating a byproduct of HO-1, CO, we found that there is also less activation of ERS in the presence of the gas, followed by minor renal dysfunction, reduced cellular infiltration, decreased TNF- α and less hypoxia and oxidative stress. Furthermore, there was an up regulation of anti-inflammatory purinergic signaling after CO exposure. Moreover, the treated group showed a greater stabilization of HIF-1 α . It was also observed higher serum levels of EPO, and increased expression of EPOR in kidney tissue in animals exposed to CO. By treating the animals with a neutralizing antibody to EPO, there was a loss of protection conferred after treatment with CO. When we evaluated the metabolic activity after treatment with CO, we observed a higher mitochondrial biogenesis, with greater ATP production, increased cell proliferation and consequent increase in cell viability. Finally, we conclude that, in the presence of HO-1 or CO, there is a better outcome of the ischemic lesion, through greater activation of cytoprotective pathways, with reduced ERS, less inflammation and consequent improvement in renal function.

Keywords: Acute kidney injury. Heme oxygenase-1. Carbon monoxide. Kidney inflammation. Purinergic signaling. Erythropoietin.

1 INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é definida como uma perda abrupta da função renal, frequentemente acompanhada de oligúria, e está fortemente associada com um aumento da morbidade e mortalidade a curto e longo prazo, além de ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica [1]. Clinicamente, a LRA é confirmada quando há uma das seguintes condições: aumento mínimo dos níveis séricos de creatinina em 0,3 mg/dL ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) em 48 horas, aumento dos níveis séricos de creatinina em 1,5 vezes em relação aos valores basais (o qual presume-se que tenha ocorrido no período de uma semana), ou volume urinário menor que 0,5 mL/kg por hora por 6 horas [2].

Além do preocupante problema da alta mortalidade associada à LRA, tal condição gera uma série de outras consequências. Pacientes com LRA consomem uma maior quantidade de recursos hospitalares, além de ficarem mais tempo internados, em parte pelos efeitos deletérios da LRA no funcionamento de outros órgãos. Por exemplo, tais pacientes possuem maior dificuldade em serem retirados da ventilação mecânica [3] e são mais propensos a edema, com subsequente elevação da mortalidade e comprometimento da recuperação renal [4]. Além disso, quando os pacientes deixam o hospital, eles geralmente levam mais tempo para se recuperarem, além de em muitos casos necessitarem de ajuda profissional especializada e muitas vezes não terem a função renal completamente restabelecida [5].

Para corroborar tais informações, um estudo feito nos EUA com mais de 4000 pacientes com diabetes tipo 2 demonstrou que aproximadamente metade desses foram hospitalizados pelo menos uma vez, e dentro desse grupo, 29% sofreram um caso de LRA. Do mesmo modo, o mesmo estudo indicou que a LRA era um importante e independente fator de risco para a doença renal crônica (DRC) de estágio 4, e cada novo episódio de LRA dobrava esse risco [6]. Coletivamente, tais dados denotam o alto custo pessoal e governamental de um episódio de LRA e evidenciam a urgente necessidade de resolver tal problema de uma maneira efetiva.

1.1 Lesão de Isquemia e Reperfusão Renal

Dentre as causas de LRA, a lesão de isquemia e reperfusão renal (IRI, do inglês *ischemia and reperfusion injury*) é a mais comum, sendo observada em situações nas quais o paciente sofre um transplante de órgãos, choque séptico, problemas cardiovasculares, dentre outras [7]. A IRI pode causar necrose e apoptose das células epiteliais tubulares e a disfunção renal aguda causada por insultos tóxicos ou isquêmicos é normalmente classificada como necrose tubular aguda (NTA), um termo derivado da aparência histológica dos rins [7]. Os túbulos renais são suscetíveis a lesão por hipóxia devido a diversos fatores, porém caso haja uma remoção dos elementos deletérios, tais estruturas possuem a capacidade de rápida regeneração e recuperação funcional [8].

Vários estudos com modelos animais, bem como algumas análises patológicas de biópsias humanas, demonstraram que a LRA isquêmica é marcada por uma resposta inflamatória robusta [9,10]. Além disso, estudos com roedores têm demonstrado que a resposta inflamatória à hipóxia contribui para a lesão tecidual resultante. Em modelos experimentais, terapias que inibem células específicas ou moléculas efetoras da resposta inflamatória, como proteínas do sistema complemento, quimiocinas e moléculas de adesão resultam numa melhora da LRA isquêmica [11].

Já é bem estabelecido que além do efeito citotóxico direto da hipóxia, a IRI renal leva a uma reação inflamatória no parênquima renal [9]. Tal insulto promove também a síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , aumentando a infiltração de leucócitos nos rins [11-13]. É importante destacar que as células epiteliais tubulares desempenham um papel ativo no início da resposta inflamatória, com aumento da expressão de receptores do tipo *Toll-like* (TLR) 2 e 4, da síntese de proteínas do sistema complemento e da produção de quimiocinas [11]. A ativação dos TLRs leva à translocação nuclear do fator nuclear kappa B (NF- κ B), induzindo assim à produção de citocinas e moléculas de adesão [14].

Durante um episódio de LRA isquêmica, uma série de mediadores inflamatórios é capaz de recrutar os leucócitos para os tecidos, e, portanto, causar uma inflamação local entre as células teciduais residentes. Tal processo ocorre inicialmente pela clivagem da fosfolipase A2, resultando numa produção elevada de ácido araquidônico, o qual é metabolizado em prostaglandinas, eicosanóides, ou leucotrienos – importantes mediadores da resposta inflamatória. Além disso, a IRI induz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*), os quais podem causar a liberação de proteases, padrões moleculares associados a perigo (DAMPs, do inglês *danger-associated molecular patterns*) e até mesmo TNF- α . Todos esses fatores já foram descritos como capazes de iniciar e manter o processo inflamatório, pela ativação do NF- κ B [15].

Um estudo realizado em um modelo de IRI cardíaca mostrou que durante a fase aguda da lesão isquêmica, a produção de citocinas representa uma resposta intrínseca à injúria[16]. Ainda, dentro de 15 minutos após a reperfusão, ocorre a degranulação de mastócitos residentes, liberando numerosos mediadores pró-inflamatórios, os quais ativam uma série de alvos, incluindo endotélio, células imune residentes ou neutrófilos infiltrantes. Como consequência, há ativação de outras células infiltrantes, como macrófagos e linfócitos, sendo que as primeiras são a principal fonte de produção de citocinas. Completando esse *milieu* inflamatório, estudos têm demonstrado que as próprias células estromais são capazes de produzir citocinas pró-inflamatórias, colaborando para a exacerbação desse processo [17,18].

Todas essas condições previamente descritas são importantes mediadores da LRA e um melhor entendimento dos mecanismos intracelulares que levam a tais efeitos podem ser benéficos na busca por novos alvos terapêuticos.

1.2 Estresse Do Retículo Endoplasmático

O retículo endoplasmático (RE) é uma organela intracelular responsável pela biossíntese de esteróides, colesterol e outros lipídios. Além disso, é local de síntese e

empacotamento de proteínas de membrana e secretada [19]. As funções do RE são sensíveis a insultos ambientais como isquemia, restrição de glicose, estresse oxidativo ou mutações genéticas, que podem causar um empacotamento aberrante de proteínas. O acúmulo dessas proteínas aberrantes e mal empacotadas na luz do RE, por sua vez, induz uma série de disfunções nessa organela, coletivamente chamadas de estresse do retículo endoplasmático (ERS - do inglês *endoplasmic reticulum stress*) [20-22]. Para assegurar a fidelidade de proteínas empacotadas e evitar o acúmulo de peptídeos disformes, as células que passam pelo ERS lançam mão de um mecanismo bem conservado de resposta adaptativa, conhecido como resposta às proteínas mal empacotadas (UPR - do inglês *unfolded protein response*), a qual inicialmente objetiva atenuar a agressão, mas que pode, eventualmente, levar a morte celular se o ERS for muito severo ou prolongado [23].

O propósito primário da UPR é facilitar a adaptação ao ambiente alterado que a ativou e restabelecer as funções normais do RE. Algumas vias da UPR aumentam a capacidade de empacotamento de proteínas através da transcrição de genes alvos, como das chaperonas moleculares dependentes de Ca^{2+} , incluindo a proteína regulada por glicose-78 (GRP78, também conhecida como BiP), GRP94 e a calreticulina [24].

1.2.1 Vias de adaptação celular na UPR

Existem basicamente 3 vias que promovem o retorno às funções normais do RE: a) via da IRE1, b) via da proteína quinase do RE semelhante à proteína quinase ativada por RNA de dupla fita (PERK) e c) a via do fator ativador de transcrição 6 (ATF6), os quais podem ser vistos na Figura 1. Todas essas vias são responsáveis por mecanismos únicos ou em comum que visam reduzir a quantidade de proteínas aberrantes ou mesmo evitar a formação de novas. A via de IRE1 induz principalmente a expressão de genes alvos da UPR, os ERAD (degradação associada ao RE) responsáveis pela degradação de proteínas mal empacotadas [25]. A IRE1 é ativada pela dimerização após dissociação da GRP78, e sua atividade de RNase promove

splicing no *X-box-binding-protein-1* (XBP1), com conseqüente formação de um potente ativador transcricional de genes que formam componentes do ERAD. A via IRE1-XBP1 também induz a transcrição de genes que formam as chaperonas do RE como BiP GRP94 e calreticulina [26].

A via da PERK alivia a disfunção do RE pela redução da frequência de iniciação da tradução de RNAm e, assim, diminuir o influxo de novas proteínas no RE. A PERK é uma Ser/Thr proteína quinase, e seu homodímero ativo fosforila e inativa o fator de iniciação eucariótico 2α (eIF2 α), e então desligando a tradução global de proteínas e reduzindo a entrada de proteínas no RE [21]. A via do PERK não apenas atenua a tradução, mas também ativa seletivamente a transcrição de genes induzidos pela UPR, incluindo chaperonas do ER e enzimas antioxidantes, como glutathione-S-transferase e heme oxigenase, para proteger as células tanto do estresse oxidativo quanto do estresse do RE [27].

Por sua vez, a ATF6 é uma proteína regulatória que promove expressão de genes induzidos pela UPR. Após dissociação da GRP78, a ATF6 se desloca para o Golgi, onde é clivada por proteases. O fragmento citosólico clivado transloca-se para o núcleo, aonde, subseqüentemente, ativa a transcrição de genes alvos, como chaperonas e os componentes do ERAD [26,28].

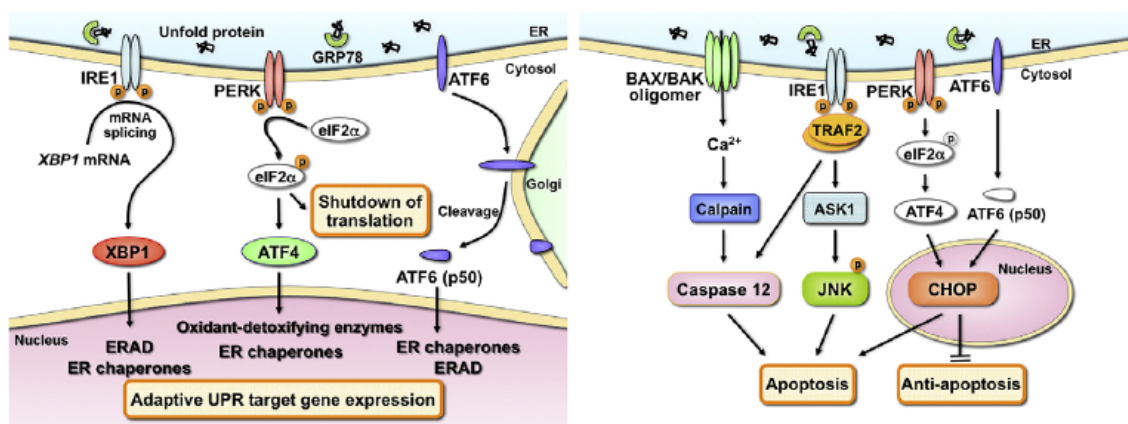
1.2.2 Apoptose induzida pelo estresse do RE

A via de resposta ao estresse do RE está intimamente associado a indução de morte celular por apoptose. Quando as células, sob estresse do RE prolongado ou excessivo, falham em resolver os defeitos no empacotamento protéico e restaurar a homeostase, é ativada a via de apoptose [29]. Uma das principais formas de ativar essa via é pela proteína homóloga da proteína ligadora do *enhancer*/CCAAT (CHOP). Essa proteína é um fator de transcrição, que induz vários fatores pró-apoptóticos, além de diminuir a expressão de moléculas anti-apoptóticas, como Bcl-2, levando a maior lesão oxidante e apoptose. A atividade do CHOP em induzir apoptose é

dependente da duração e do grau de estresse do RE. Um estresse severo preferencialmente induz expressão pró-apoptótica do CHOP quando comparado com um estresse moderado [23]. Além disso, o domínio citoplasmático da IRE-1 ativada interage com o fator associado 2 do receptor do fator de necrose tumoral (TRAF2), promovendo apoptose. O complexo IRE-1-TRAF2 ativa a via da c-Jun quinase (JNK) através da fosforilação da quinase-1 reguladora de sinal de apoptose (ASK1). IRE-TRAF2 também ativa a via de apoptose dependente de caspase-12 [23].

Somando a esses mecanismos, há também a presença de fatores pró-apoptóticos, Bax e Bak, na membrana do RE. Sob condições de estresse, esses causam liberação de Ca^{2+} do RE, resultando em aumento desse cátion no citosol, com conseqüente ativação de calpaína, que cliva pró-caspase-12 na sua forma ativa, induzindo assim o processo apoptótico [23], conforme observado na Figura 1.

Figura 1 – Vias de sinalização ativadas após a indução de ERS.



No painel da esquerda, observa-se as vias de adaptação celular da UPR. No painel da direita, vias de apoptose mediada pelo ERS.

Fonte: Inagi (2009) [23].

1.2.3 Estresse do RE associado a doenças renais

O estresse do RE desempenha um papel patogênico em doenças associadas ao acúmulo de proteínas aberrantes, como nas Doenças de Parkinson, Huntington e

Alzheimer. Além disso, o estresse do RE está associado também a uma série de outras condições, como IRI, diabetes e aterosclerose [22,30-33].

A taxa de renovação de proteínas no rim é muito alta e as proteínas de membrana parecem desempenhar um papel importante nessa função. Estudos com humanos submetidos a infusões de aminoácidos marcados radioativamente indicam um *turnover* protéico de aproximadamente 42% [34]. Sendo assim, as proteínas transportadoras, canais e receptores envolvidos nesse processo são sintetizados no RE e facilitam a reabsorção de glicose, água, aminoácidos, eletrólitos e pequenas moléculas [35]. Além disso, a síntese de proteínas renais diminui com a idade. Em ratos Fischer F344 este declínio é inversamente proporcional à proteinúria, sugerindo que a renovação protéica desempenha um papel fundamental na manutenção da função renal [36]. Em camundongos com mutação heterozigota da GRP78 (a mutação homozigota é letal), para retirar os efeitos da UPR, observou-se um declínio progressivo da função renal, caracterizado por glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial [37,38].

Estudos anteriores demonstraram também que lesão podocitária mediada pelo complemento induziu uma resposta adaptativa com aumento de expressão de chaperonas (GRP78 e GRP94) em ratos com nefropatia membranosa [39]. Outro estudo realizado por Inagi e colegas mostrou que o modelo experimental de glomerulonefrite mesângio-proliferativa leva à indução da via de UPR, incluindo aumento de chaperonas do RE e atenuação da tradução protéica pela via PERK-eIF2 α [40].

Assim, uma modulação dos efeitos causadores desse processo (por exemplo hipóxia, inflamação e estresse oxidativo) pode trazer um efeito protetor, levando à rápida recuperação do órgão lesado.

1.3 Heme Oxigenase-1

As lesões teciduais podem ocorrer como uma consequência a diversos insultos, como hipóxia, toxicidade a drogas, hiperglicemia, ativação do sistema renina-angiotensina, entre outros. A maioria dessas lesões são caracterizadas por aumento da quantidade de estresse oxidativo, por um ambiente inflamatório e estímulos pró-fibróticos. Estes fatores influenciam na homeostase local, aumentando a injúria, a morte e/ou transdiferenciação celular. Caso o tecido lesado seja capaz de atenuar os danos celulares, este pode então promover um melhor prognóstico da doença, e, deste modo, a enzima citoprotetora heme oxigenase (HO) pode ser um importante mediador dessa proteção tecidual [41].

O heme (ferro protoporfirina IX) é parte do grupo prostético de várias proteínas e enzimas, incluindo a hemoglobina, a óxido nítrico sintase, o citocromo P-450, ciclooxigenase, e catalase, entre outros. Por esse motivo, esta molécula está envolvida em funções críticas, como suprimento de oxigênio, a respiração mitocondrial e transdução de sinais [42,43]. Neste sentido, a HO, previamente descrita por Tenhunen em 1968 [44] é a enzima responsável pela degradação final do heme livre. A HO cliva o anel do heme e, como resultado, é produzido biliverdina, numa reação em que são liberados ferro livre e monóxido de carbono (CO) em quantidades equimolares. Posteriormente, a biliverdina é convertida em bilirrubina por uma enzima chamada biliverdina redutase [45,46].

O sistema da HO consiste em duas isoformas distintas, HO-1 (induzível) e HO-2 (constitutivo), que são produtos de genes diferentes. A HO-1 está localizada em microsomas e se encontra amplamente distribuída em tecidos de mamíferos. Além disso, em condições fisiológicas, a sua expressão é relativamente baixa. A única exceção vem do baço, onde a HO-1 é importante para a reciclagem do ferro dos eritrócitos senescentes. Estudos recentes mostraram que a deficiência de HO-1 afeta a eritropoiese e leva a redução da função e viabilidade de macrófagos fagocitadores de eritrócitos, resultando em danos nos tecidos e de redistribuição de ferro [47,48].

Por outro lado, a HO-2, isoforma que possui cerca de 40% de homologia de aminoácidos com a HO-1, parece funcionar como um regulador fisiológico da função das células. Ela está presente na mitocôndria, e é constitutivamente expressa no cérebro, testículos, endotélio, segmentos distais dos nefrões, no fígado e no trato gastrointestinal [49]. Finalmente, anteriormente conhecida como uma isoforma, HO-3 é agora reconhecido como um pseudogene [50].

Destas duas isoformas, a HO-1 é o mais estudado e parece proporcionar maior citoproteção. Por exemplo, a HO-1 pode agir como um antioxidante de maneira direta ou indireta. Diretamente, a enzima contribui para retirar o excesso de molécula heme que é um agente pró-oxidante [51]. Indiretamente, o ferro livre liberado a partir da sua reação estimula a expressão de ferritina, um reservatório de ferro intracelular, diminuindo a geração de radicais hidroxilas [52]. Além disso, a biliverdina e, conseqüentemente, a bilirrubina exibe um importante efeito antioxidante, uma vez que ambas as moléculas são *scavengers* de radicais livres [53].

A HO-1 também pode atuar como uma enzima imunomoduladora, especialmente em doenças mediadas por linfócitos T [54]. Um trabalho propôs que a HO-1 de células T contribui para a sua homeostase, mantendo esses linfócitos num estado não ativado e a inibição farmacológica de HO-1 leva à ativação e proliferação de células T [55]. A importância da HO-1 nas células T reguladoras foi descrita por estudos que indicaram que células T reguladoras constitutivamente expressam HO-1, e que esta enzima pode ser induzida após expressão de FoxP3 das células T naive, conferindo um fenótipo regulador para estas [56,57]. Outro estudo mostrou que, num modelo murino de colite, o tratamento com Hemin, um indutor de HO-1, resultou numa expansão de células T reguladoras e diminuição dos níveis de moléculas relacionadas ao perfil Th17. Por outro lado, a inibição da HO-1 levou a efeitos opostos, com agravamento da doença [58]. Além disso, o efeito imunomodulador de HO-1 também influencia o *priming* de células T, uma vez que já foi demonstrado que a deleção do gene da HO-1 ou a utilização de siRNA em células dendríticas promoveu um aumento da expressão do complexo de histocompatibilidade principal

de classe II, melhorando a apresentação de aloantígeno para os linfócitos T CD4 + [59].

Finalmente, a propriedade anti-inflamatória da HO-1 pode ser devido a degradação enzimática da molécula pró-inflamatória heme, assim como a produção de seus derivados, que têm a capacidade de suprimir o processo inflamatório. No primeiro caso, o heme livre é um composto altamente tóxico e pode causar o estresse oxidativo – importante ativador da inflamação. Em adição, já foi demonstrado que a presença de heme leva a um aumento do influxo de leucócitos para os órgãos durante uma inflamação experimental [60]. Além disso, o heme é parte de muitas enzimas pró-inflamatórias, como a citocromo P450 mono-oxigenase, óxido nítrico sintase induzível e ciclooxigenase[61]. Portanto, uma vez que a HO-1 remove o heme livre excessivo, pode-se sugerir que isso vai prejudicar a atividade ótima destas enzimas, atenuando o processo inflamatório [62]. Por outro lado, alguns estudos demonstraram que a regulação positiva da HO-1 pode inibir diretamente a inflamação. Um trabalho recente indicou que, quando a HO-1 é induzida, existe uma modulação negativa de inflamação, com a diminuição da expressão de genes e produção das proteínas de TNF- α , IL-6 e IL-1 β , com concomitantes níveis aumentados da citocina imunomoduladora IL -10 [63].

Uma das vias envolvidas neste supressão pode estar relacionada com a proteína p38 MAPK. Um estudo demonstrou que, quando ocorre uma inibição dessa proteína, a indução de HO-1 fica diminuída e, como consequência, a proteção sobre células epiteliais tubulares proximais humanas é revogada [64].

A ausência da HO-1 em humanos ou camundongos leva a uma inflamação sistêmica crônica, enfatizando a necessidade crucial dessa enzima para a regulação fisiológica no organismo, bem como sua importância na modulação das respostas ao estresse e imunes [65,66].

Como a HO-1 é uma enzima de resposta ao estresse, estudos têm indicado que a sua indução confere citoproteção anti-apoptótica contra sinais de morte celular originados do estresse do compartimento do RE [33]. Além disso, foi demonstrado

que a HO-1 inibe, *in vitro*, as vias de apoptose intrínseca e extrínseca induzidas por estresse [67].

1.3.1 Heme oxigenase-1 nas doenças renais

O primeiro trabalho que descreveu o papel da HO nos rins foi publicado por Pimstone et al. em 1971, sendo assim fornecidas evidências de que a indução de HO-1 poderia contribuir para a citoproteção renal [68]. A imunolocalização de HO-1 em rins de ratos demonstrou que esta enzima está presente nos túbulos proximal e distal, bem como na região medular e alças de Henle [69]. Além disso, em um modelo de nefropatia diabética induzida por estreptozotocina, a HO-1 foi também expressa nos glomérulos [49]. A localização da expressão de HO-1 em diferentes doenças poderia ser importante para o desenvolvimento de medicamentos terapêuticos específicos.

Em um estudo, o qual foi utilizado um inibidor de HO-1 no modelo de IRI renal unilateral, observou-se um aumento do heme microsomal, aumentando assim a toxicidade celular. Diferente dos animais não tratados, os níveis de heme se mantiveram elevados nos animais que receberam o inibidor de HO-1 e a lesão renal foi agravada neste grupo [70]. Em contrapartida, o tratamento com um indutor de HO-1, levou a uma proteção na IRI [70,71], e promoveu uma melhora da microcirculação e menor rejeição no modelo de transplante de rim [72]. Nesse sentido, a administração de cloreto de cobalto, outro indutor da HO-1, também protegeu ratos da IRI renal, com o aumento do fator induzido por hipóxia-1 α (HIF-1 α), HO-1, eritropoietina (EPO), transportador de glicose (GLUT)-1, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) [73]. Mais recentemente, um estudo mostrou que o tratamento com metil bardoaxolone aumentou os níveis de HO-1, protegendo os animais da IRI renal [74]. A indução da HO-1 também parece ser protetora no modelo de LRA subsequente à rabiomiólise, o tratamento dos animais com hemoglobina levou a uma proteção do tecido lesado, enquanto que o uso de um

inibidor da HO-1 exacerbou o dano renal [75]. Nesse mesmo modelo, a utilização de camundongos geneticamente deficientes para HO-1 levou a uma piora da função renal e consequente aumento da mortalidade [76], o que reforça a importância da HO-1 para diminuir o acúmulo de heme tóxico.

1.4 Monóxido de Carbono

Apesar de que hoje em dia há uma grande quantidade de evidências que indicam efeitos benéficos do CO, durante décadas o CO foi visto como um “matador silencioso”, por causa de sua forte afinidade pela hemoglobina, como um poluente ambiental ou como uma ferramenta usada por fisiologistas para estudar a distribuição de oxigênio nos leitos teciduais [77]. Realmente, altas doses de CO (> 10 000 ppm) são extremamente tóxicas, porque inibem a respiração celular e interagem fortemente com a hemoglobina, restringindo a distribuição de oxigênio [78]. Porém, contra esse dogma tem-se o fato de que toda célula em um organismo de mamífero expressa HO-1 [44], e portanto, tem a capacidade de gerar CO continuamente, tendo um papel fisiológico crucial no ritmo circadiano, memória e regulação hemodinâmica [79-81]. A vantagem de se usar CO como ferramenta terapêutica deriva de sua propriedade química de interagir exclusivamente com metais de transição, sendo assim uma molécula estável [82].

O mecanismo pelo qual o CO funciona é similar ao de outras moléculas sinalizadoras, como óxido nítrico e sulfeto de hidrogênio – através da amplificação de sinais intracelulares que levam a mudanças na função da célula. Além disso, uma característica particular do CO é sua capacidade em se propagar para tecidos remotos, devido a sua alta difusividade, portabilidade (via hemoglobina) e estabilidade bioquímica. Outra propriedade do CO diz respeito a sua facilidade em atravessar as membranas lipídicas e se ligar aos seus alvos, condição favorecida pelo seu pequeno tamanho molecular [83].

Apesar da via inalatória ser a forma de administração terapêutica mais simples do CO, esse campo de estudo tem desenvolvido duas formas adicionais de distribuir esse gás – através de 1) moléculas liberadoras de CO (CORMs, do inglês *CO releasing molecules*) e 2) carreador de CO baseado em hemoglobina (HBCOC) [84,85].

A tecnologia na qual o CORM ou HBCOC se baseiam deriva da idéia de administrar o CO conjugado a uma molécula fazendo com que esse possa ser distribuído sistemicamente ou mesmo especificamente para um tecido. Estudos recentes em modelos murinos têm demonstrado que todas essas formas de administração de CO possuem efeitos que se sobrepõem, e provavelmente os resultados dos ensaios clínicos determinarão a melhor forma a ser liberada para a prática médica [77].

O papel imunomodulador do CO tem recebido bastante destaque recentemente por causa de suas potentes funções anti-inflamatórias. Por exemplo, já foi demonstrado que o CO suprime a sinalização de TLR4 e bloqueia a indução de citocinas pró-inflamatórias mediadas por LPS, através da modulação de vias das MAPK [86].

Além disso, já foi descrito que o CO exerce efeitos anti-inflamatórios através da indução de PPAR γ (do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), um receptor nuclear cuja ativação tem sido ligada a inúmeras vias fisiológicas. Nesse contexto, já foi demonstrado que a administração de CORM-2 e a indução de HO-1 aumentou significativamente a ativação de PPAR, de uma forma MAPK dependente, com subsequente atenuação do processo inflamatório [87].

Confirmando tal hipótese, um estudo indicou que o pré-tratamento com CO (antes da estimulação com LPS) aumentava a translocação de PPAR γ para o núcleo de macrófagos [88]. É importante salientar que os efeitos do CO na modulação do PPAR γ não envolvem diretamente a interação física entre essas moléculas, mas sim o fato de que o CO leva a uma produção mínima e não deletéria de ROS mitocondrial, que direcionam uma regulação positiva de PPAR γ [89].

Já os efeitos protetores de CO em relação à morte celular já foram caracterizados em inúmeros tipos celulares, incluindo células epiteliais e endoteliais. Uma série de vias de sinalização já foram relacionadas à proteção mediada pelo CO, incluindo p38 MAPK, guanilato ciclase solúvel e outros fatores de transdução [90]. Para ilustrar tal fato, um estudo recente indicou que o CO pode potencializar o *turnover* mitocondrial ao estimular tanto a degradação de mitocôndrias danificadas, como aumentando a biossíntese de novas mitocôndrias [91].

Na malária cerebral experimental, um modelo na qual a inflamação contribui bastante para a morbidade e mortalidade, a administração de CO 3 dias após a infecção parasitária preveniu completamente o edema cerebral, sendo que todos os animais doentes sobreviveram, ao contrário do grupo não tratado, em que a taxa de sobrevivência foi de 0% [92].

O aumento do acúmulo de neutrófilos, expressão de moléculas de adesão intercelular e ativação de NF- κ B em camundongos sépticos também estava atenuado após administração sistêmica de CORM2, um efeito que parece estar associado com produção diminuída de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico [93]. Ainda, a presença aumentada de CO parece melhorar a inflamação em diferentes modelos experimentais de doença, como artrite reumatóide, colite, asma [94-96]. Assim, a presença desse gás parece desempenhar um papel fundamental no combate ao processo inflamatório, atenuando assim a progressão da doença.

1.5 Sinalização purinérgica e inflamação

A adenosina e a HO-1 exercem uma série de ações imunomoduladoras, sendo consideradas duas importantes moléculas regulatórias. Pelo fato de ambas compartilharem propriedades anti-inflamatórias – como habilidade de inibir a iNOS e TNF- α , e aumentar a produção de IL-10 – acredita-se que ambas possam estar molecularmente interligadas.

Durante um insulto celular, por exemplo devido a uma injúria tecidual ou inflamação, ocorre liberação de ATP para o meio extracelular, por liberação da própria célula, ou principalmente por liberação do conteúdo citoplasmático proveniente de células mortas. Esse ATP extracelular pode sinalizar via receptores purinérgicos P2 e mediar uma série de eventos cujos efeitos finais é a ativação de vias pró-inflamatórias [97-99]. No entanto, a presença das chamadas ectoenzimas na superfície das células é capaz de regular e metabolizar a quantidade de ATP e adenosina presente no espaço extracelular[100].

Em condições inflamatórias, a adenosina extracelular é derivada predominantemente da conversão enzimática de precursores nucleotídeos ATP e ADP através da atividade enzimática da ectonucleotidase difosfohidrolase 1 (CD39) e da subsequente conversão de AMP em adenosina pela ecto5'nucleotidase (CD73). A adenosina extracelular pode então sinalizar através de 4 receptores de adenosina distintos: Adora1, Adora2a, Adora2b e Adora3. Um exemplo do papel funcional da sinalização extracelular de adenosina via receptor Adora1 pode ser descrito pelo fato de que sua ativação é utilizada para o tratamento da taquicardia supraventricular. Ainda, estudos experimentais mostram que a ativação do receptor Adora2a é importante para a atenuação da inflamação. Outros estudos experimentais forneceram evidências de que a sinalização de eventos via receptor Adora2b favorece a adaptação à hipóxia e atenuação da IRI. Por fim, um ensaio clínico mostrou que um agonista oral do receptor Adora3 pode ser útil no tratamento da síndrome do olho seco [101].

Nos rins, a adenosina regula a liberação de renina, o ritmo de filtração glomerular e o tônus vascular renal. A adenosina também é um regulador crítico do feedback túbulo-glomerular. Os níveis de adenosina estão aumentados durante estados de balanço negativo de energia, quando a taxa de hidrólise de ATP está aumentada em relação a taxa de síntese do ATP. Além disso, o aumento do consumo de ATP, uma perfusão renal comprometida e hipóxia rapidamente aumenta a

formação de adenosina no rim. Portanto, a adenosina se acumula nos rins durante insultos patológicos [102].

Estudos recentes têm demonstrado que a sinalização via CD39 - Adora2 é protetora contra a LRA. Animais nocautes para CD39 exibiram uma maior disfunção renal após a IRI, sendo que tal lesão foi atenuada com a administração de adenosina [103]. Além disso, Crikis e colaboradores mostraram que a superexpressão de CD39 em camundongos promoveu uma proteção contra a LRA isquêmica e o uso de antagonistas do receptor Adora2 levou a uma perda da proteção observada [104]. Por sua vez, os receptores Adora2a foram detectados na microvasculatura renal, bem como nas células mesangiais e epiteliais tubulares [105-107]. A ativação dos receptores Adora2a por adenosina endógena ou agonistas exógenos produziu uma redução dramática da injúria renal provocada pela IRI [108-111]. De modo geral, acredita-se que os receptores Adora2a são protetores na LRA por modularem a inflamação renal mediada por leucócitos, enquanto que a ativação de receptores Adora2b é benéfica por estes terem um efeito direto nas células parenquimatosas renais [102].

1.6 Mecanismos de Resposta à Hipóxia

Uma vez que a LRA isquêmica é a principal causa de morbidade e mortalidade no curso das doenças renais, um objetivo terapêutico importante tem sido reduzir o dano que ocorre nos tecidos isquemiados. Uma maneira potencialmente atrativa para conseguir tal fato seria ativar o complexo transcricional denominado fator induzido por hipóxia (HIF-1 α , do inglês *hypoxia-inducible factor-1*) [112-114]. É sabido que o HIF-1 α pode ser ativado por baixas tensões de oxigênio em todas as células de mamíferos e induz uma grande variedade de mudanças transcricionais. A maioria dos genes cujas expressões estão aumentadas pela HIF são aqueles que procuram aumentar a capacidade adaptativa da célula ou tecido quando o suprimento de oxigênio está reduzido [112,115], como por exemplo eritropoietina

(EPO), transportadores de glicose, enzimas glicolíticas, fatores de crescimento angiogênico, óxido nítrico sintases e HO-1 [116-120].

É, portanto, plausível pensar que a ativação de HIF aumentaria a sobrevivência de células isquêmicas e promoveria mudanças adaptativas benéficas, como aumento da angiogênese. Esse conceito é baseado em observações de que a exposição à hipóxia, num protocolo de pré-condicionamento, protegeu tecidos - cardíaco, cerebral e renal - de uma subsequente injúria isquêmica [121-123].

Dentre os genes alvos de HIF, a EPO surge em uma posição de destaque. Tal molécula é um hormônio hematopoiético produzido na vida adulta principalmente pelos rins e tem sido rotineiramente utilizado na prática clínica por aproximadamente 20 anos no tratamento da anemia. Além de seus efeitos em promover a eritropoiese a EPO também exibe um poderoso efeito tecidual protetor contra IRI em uma vasta gama de órgãos, incluindo rins, coração, fígado e sistema nervoso central [124-127]. Na condição de isquemia, o receptor de EPO é regulado positivamente [128-131] e após a ligação de seu ligante ocorre a ativação de uma série de cascatas de sinalização intracelular, incluindo MAPK, JAK-STAT, PI3K e AKT [132-134], induzindo a subsequente transcrição de genes anti-apoptóticos e antioxidantes [135,136]. Assim, a EPO surge como um eficiente agente renoprotetor contra a disfunção renal e a injúria causada pela hipóxia, estresse oxidativo e choque hemorrágico.

Dessa forma, formulamos a hipótese de que a indução da HO-1 promoveria uma atenuação do ERS nas células renais, causado pelo insulto isquêmico, com subsequente proteção da LRA. Para tal, resolvemos usar modelos *in vivo* e *in vitro* de lesão renal isquêmica e/ou hipóxica, e promover o tratamento com um indutor da HO-1, o Hemin. Além disso, avaliamos também o papel do CO, um dos subprodutos da HO-1, como mediador dessa proteção.

6 CONCLUSÕES

Tendo como base nossos resultados, podemos concluir que a indução da HO-1 é benéfica em modelos *in vivo* e *in vitro* de LRA, através da modulação negativa do ERS, por atenuar a inflamação, a hipóxia e o estresse oxidativo.

Especificamente, podemos concluir que:

- Animais tratados com Hemin exibiram uma melhora da função renal, com níveis séricos menores de creatinina e uréia;
- Após a lesão renal, há um aumento da expressão gênica de TNF- α , BiP e CHOP, fato revertido pelo tratamento com Hemin;
- A indução de HO-1 nas células renais atenuou o processo de ERS, sendo mediado pela ativação da p38 MAPK;
- O tratamento com CO promove uma melhora da função renal, acompanhado de menos inflamação e uma preservação da histologia renal;
- A exposição ao CO leva a um aumento da sinalização purinérgica anti-inflamatória;
- O tratamento com CO promove uma maior expressão de Per2, levando à estabilização de HIF-1 α . Como consequência, há maior proteção de eritropoietina, a qual gera um importante efeito protetor nas células; e
- A exposição ao CO leva a um aumento da biogênese mitocondrial, gerando mais energia para a célula, colaborando para uma rápida recuperação após o insulto isquêmico.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

1. LI, P. K.; BURDMANN, E. A.; MEHTA, R. L. Acute kidney injury: global health alert. **Transplantation**, v. 95, n. 5, p. 653-657, 2013.
2. KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Crit. Care**, v. 17, n. 1, p. 204, 2013.
3. VIEIRA, J. M.; CASTRO, I.; CURVELLO-NETO, A.; DEMARZO, S.; CARUSO, P.; PASTORE, L.; IMANISHE, M. H.; ABDULKADER, R. C.; DEHEINZELIN, D. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. **Crit. Care Med.**, v. 35, n. 1, p. 184-191, 2007.
4. BOUCHARD, J.; SOROKO, S. B.; CHERTOW, G. M.; HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A.; PAGANINI, E. P.; MEHTA, R. L. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. **Kidney Int.**, v. 76, n. 4, p. 422-427, 2009.
5. FISCHER, M. J.; BRIMHALL, B. B.; PARIKH, C. R. Uncomplicated acute renal failure and post-hospital care: a not so uncomplicated illness. **Am. J. Nephrol.**, v. 28, n. 3, p. 523-530, 2008.
6. THAKAR, C. V.; CHRISTIANSON, A.; HIMMELFARB, J.; LEONARD, A. C. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 6, n. 11, p. 2567-2572, 2011.
7. THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J. V. Acute renal failure. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, n. 22, p. 1448-1460, 1996.
8. SCHRIER, R. W.; WANG, W.; POOLE, B.; MITRA, A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. **J. Clin. Invest.**, v. 114, n. 1, p. 5-14, 2004.
9. BONVENTRE, J. V.; ZUK, A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? **Kidney Int.**, v. 66, n. 2, p. 480-485, 2004.
10. SOLEZ, K.; MOREL-MAROGER, L.; SRAER, J. D. The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. **Medicine (Baltimore)**, v. 58, n. 5, p. 362-376, 1979.
11. THURMAN, J. M. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. **Clin. Immunol.**, v. 123, n. 1, p. 7-13, 2007.
12. BONVENTRE, J. V.; WEINBERG, J. M. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 14, n. 8, p. 2199-2210, 2003.

¹ De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

13. YSEBAERT, D. K.; DE GREEF, K. E.; VERCAUTEREN, S. R.; GHIELLI, M.; VERPOOTEN, G. A.; EYSKENS, E. J.; DE BROE, M. E. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 15, n. 10, p. 1562-1574, 2000.
14. FENG, Y.; CHAO, W. Toll-like receptors and myocardial inflammation. **Int. J. Inflamm.**, v. 2011, n. p. 170352, 2011.
15. MARCHANT, D. J.; BOYD, J. H.; LIN, D. C.; GRANVILLE, D. J.; GARMAROUDI, F. S.; MCMANUS, B. M. Inflammation in myocardial diseases. **Circ. Res.**, v. 110, n. 1, p. 126-144, 2012.
16. VINCENT, A.; LATTUCA, B.; MERLET, N.; SPORTOUCH-DUKHAN, C.; BARRERE-LEMAIRE, S. New insights in research about acute ischemic myocardial injury and inflammation. **Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.**, v. 12, n. 1, p. 47-54, 2013.
17. KAPADIA, S.; LEE, J.; TORRE-AMIONE, G.; BIRDSALL, H. H.; MA, T. S.; MANN, D. L. Tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. **J. Clin. Invest.**, v. 96, n. 2, p. 1042-1052, 1995.
18. MANN, D. L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. **Circ. Res.**, v. 91, n. 11, p. 988-998, 2002.
19. KITAMURA, M. Endoplasmic reticulum stress in the kidney. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 12, n. 5, p. 317-325, 2008.
20. KAUFMAN, R. J. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. **Genes Dev.**, v. 13, n. 10, p. 1211-1233, 1999.
21. MALHOTRA, J. D.; KAUFMAN, R. J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? **Antioxid. Redox Signal.**, v. 9, n. 12, p. 2277-2293, 2007.
22. YOSHIDA, H. ER stress and diseases. **Febs J.**, v. 274, n. 3, p. 630-658, 2007.
23. INAGI, R. Endoplasmic reticulum stress in the kidney as a novel mediator of kidney injury. **Nephron Exp. Nephrol.**, v. 112, n. 1, p. e1-9, 2009.
24. NI, M.; LEE, A. S. ER chaperones in mammalian development and human diseases. **FEBS Lett.**, v. 581, n. 19, p. 3641-3651, 2007.
25. VEMBAR, S S.; BRODSKY, J. L. One step at a time: endoplasmic reticulum-associated degradation. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 9, n. 12, p. 944-957, 2008.
26. YAMAMOTO, K.; SATO, T.; MATSUI, T.; SATO, M.; OKADA, T.; YOSHIDA, H.; HARADA, A.; MORI, K. Transcriptional induction of mammalian ER quality control

proteins is mediated by single or combined action of ATF6 α and XBP1. **Dev. Cell**, v. 13, n. 3, p. 365-376, 2007.

27. ZHANG, D. D. Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. **Drug Metab. Rev.**, v. 38, n. 4, p. 769-789, 2006.

28. ADACHI, Y.; YAMAMOTO, K.; OKADA, T.; YOSHIDA, H.; HARADA, A.; MORI, K. ATF6 is a transcription factor specializing in the regulation of quality control proteins in the endoplasmic reticulum. **Cell Struct. Funct.**, v. 33, n. 1, p. 75-89, 2008.

29. RON, D.; WALTER, P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 8, n. 7, p. 519-529, 2007.

30. OGAWA, S.; KITAO, Y.; HORI, O. Ischemia-induced neuronal cell death and stress response. **Antioxid. Redox Signal.**, v. 9, n. 5, p. 573-587, 2007.

31. OYADOMARI, S.; MORI, M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. **Cell Death Differ.**, v. 11, n. 4, p. 381-389, 2004.

32. XU, C.; BAILLY-MAITRE, B.; REED, J. C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. **J. Clin. Invest.**, v. 115, n. 10, p. 2656-2664, 2005.

33. ZHANG, K.; KAUFMAN, R. J. The unfolded protein response: a stress signaling pathway critical for health and disease. **Neurology**, v. 66, n. 2 Suppl 1, p. S102-109, 2006.

34. TESSARI, P.; GARIBOTTO, G.; INCHIOSTRO, S.; ROBAUDO, C.; SAFFIOTI, S.; VETTORE, M.; ZANETTI, M.; RUSSO, R.; DEFERRARI, G. Kidney, splanchnic, and leg protein turnover in humans. Insight from leucine and phenylalanine kinetics. **J. Clin. Invest.**, v. 98, n. 6, p. 1481-1492, 1996.

35. KREPINSKY, J.; DICKHOUT, J. G. Endoplasmic Reticulum Stress and Renal Disease. **Antioxid. Redox Signal.**, v. n. p. 2009.

36. RICKETTS, W. G.; BIRCHENALL-SPARKS, M. C.; HARDWICK, J. P.; RICHARDSON, A. Effect of age and dietary restriction on protein synthesis by isolated kidney cells. **J. Cell Physiol.**, v. 125, n. 3, p. 492-498, 1985.

37. KIMURA, K.; JIN, H.; OGAWA, M.; AOE, T. Dysfunction of the ER chaperone BiP accelerates the renal tubular injury. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 366, n. 4, p. 1048-1053, 2008.

38. MIMURA, N.; HAMADA, H.; KASHIO, M.; JIN, H.; TOYAMA, Y.; KIMURA, K.; IIDA, M.; GOTO, S.; SAISHO, H.; TOSHIMORI, K.; KOSEKI, H.; AOE, T. Aberrant quality control in the endoplasmic reticulum impairs the biosynthesis of pulmonary surfactant in mice expressing mutant BiP. **Cell Death. Differ.**, v. 14, n. 8, p. 1475-1485, 2007.

39. CYBULSKY, A. V.; TAKANO, T.; PAPILLON, J.; KHADIR, A.; LIU, J.; PENG, H. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cells. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 44, p. 41342-41351, 2002.

40. INAGI, R.; KUMAGAI, T.; NISHI, H.; KAWAKAMI, T.; MIYATA, T.; FUJITA, T.; NANGAKU, M. Preconditioning with endoplasmic reticulum stress ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 19, n. 5, p. 915-922, 2008.
41. SIKORSKI, E. M.; HOCK, T.; HILL-KAPTURCZAK, N.; AGARWAL, A. The story so far: Molecular regulation of the heme oxygenase-1 gene in renal injury. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 286, n. 3, p. F425-441, 2004.
42. ABRAHAM, N. G.; FRIEDLAND, M. L.; LEVERE, R. D. Heme metabolism in erythroid and hepatic cells. **Prog. Hematol.**, v. 13, n. p. 75-130, 1983.
43. HILL-KAPTURCZAK, N.; CHANG, S. H.; AGARWAL, A. Heme oxygenase and the kidney. **DNA Cell Biol.**, v. 21, n. 4, p. 307-321, 2002.
44. TENHUNEN, R.; MARVER, H. S.; SCHMID, R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 61, n. 2, p. 748-755, 1968.
45. ABRAHAM, N. G.; CAO, J.; SACERDOTI, D.; LI, X.; DRUMMOND, G. Heme oxygenase: the key to renal function regulation. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 297, n. 5, p. F1137-1152, 2009.
46. COURTNEY, A. E.; MAXWELL, A. P. Heme oxygenase 1: does it have a role in renal cytoprotection? **Am. J. Kidney Dis.**, v. 51, n. 4, p. 678-690, 2008.
47. CAO, Y. A.; KUSY, S.; LUONG, R.; WONG, R. J.; STEVENSON, D. K.; CONTAG, C. H. Heme oxygenase-1 deletion affects stress erythropoiesis. **PLoS One**, v. 6, n. 5, p. e20634, 2011.
48. KOVTUNOVYCH, G.; ECKHAUS, M. A.; GHOSH, M. C.; OLLIVIERRE-WILSON, H.; ROUAULT, T. A. Dysfunction of the heme recycling system in heme oxygenase 1-deficient mice: effects on macrophage viability and tissue iron distribution. **Blood**, v. 116, n. 26, p. 6054-6062, 2010.
49. AGARWAL, A.; NICK, H. S. Renal response to tissue injury: lessons from heme oxygenase-1 GeneAblation and expression. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 11, n. 5, p. 965-973, 2000.
50. HAYASHI, S.; OMATA, Y.; SAKAMOTO, H.; HIGASHIMOTO, Y.; HARA, T.; SAGARA, Y.; NOGUCHI, M. Characterization of rat heme oxygenase-3 gene. Implication of processed pseudogenes derived from heme oxygenase-2 gene. **Gene**, v. 336, n. 2, p. 241-250, 2004.
51. RYTER, S. W.; TYRRELL, R. M. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 28, n. 2, p. 289-309, 2000.

52. JUCKETT, M. B.; BALLA, J.; BALLA, G.; JESSURUN, J.; JACOB, H. S.; VERCELLOTTI, G. M. Ferritin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein in vitro. **Am. J. Pathol.**, v. 147, n. 3, p. 782-789, 1995.
53. STOCKER, R. Antioxidant activities of bile pigments. **Antioxid. Redox Signal.**, v. 6, n. 5, p. 841-849, 2004.
54. XIA, Z. W.; ZHONG, W. W.; MEYROWITZ, J. S.; ZHANG, Z. L. The role of heme oxygenase-1 in T cell-mediated immunity: the all encompassing enzyme. **Curr. Pharm. Des.**, v. 14, n. 5, p. 454-464, 2008.
55. BURT, T. D.; SEU, L.; MOLD, J. E.; KAPPAS, A.; MCCUNE, J. M. Naive human T cells are activated and proliferate in response to the heme oxygenase-1 inhibitor tin mesoporphyrin. **J. Immunol.**, v. 185, n. 9, p. 5279-5288, 2010.
56. CHOI, B. M.; PAE, H. O.; JEONG, Y. R.; KIM, Y. M.; CHUNG, H. T. Critical role of heme oxygenase-1 in Foxp3-mediated immune suppression. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 327, n. 4, p. 1066-1071, 2005.
57. PAE, H. O.; OH, G. S.; CHOI, B. M.; CHAE, S. C.; CHUNG, H. T. Differential expressions of heme oxygenase-1 gene in CD25- and CD25+ subsets of human CD4+ T cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 306, n. 3, p. 701-705, 2003.
58. ZHONG, W.; XIA, Z.; HINRICHS, D.; ROSENBAUM, J. T.; WEGMANN, K. W.; MEYROWITZ, J.; ZHANG, Z. Hemin exerts multiple protective mechanisms and attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v. 50, n. 2, p. 132-139, 2010.
59. CHENG, C.; NOORDERLOOS, M.; VAN DEEL, E. D.; TEMPEL, D.; DEN DEKKER, W.; WAGTMANS, K.; DUNCKER, D. J.; SOARES, M. P.; LAMAN, J. D.; DUCKERS, H. J. Dendritic cell function in transplantation arteriosclerosis is regulated by heme oxygenase 1. **Circ. Res.**, v. 106, n. 10, p. 1656-1666, 2010.
60. WAGENER, F. A.; ABRAHAM, N. G.; VAN KOOYK, Y.; DE WITTE, T.; FIGDOR, C. G. Heme-induced cell adhesion in the pathogenesis of sickle-cell disease and inflammation. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 22, n. 2, p. 52-54, 2001.
61. WHITE, K. A.; MARLETTA, M. A. Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type hemoprotein. **Biochemistry**, v. 31, n. 29, p. 6627-6631, 1992.
62. GOZZELINO, R.; JENEY, V.; SOARES, M. P. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 50, n. p. 323-354, 2010.
63. CORREA-COSTA, M.; SEMEDO, P.; MONTEIRO, A. P.; SILVA, R. C.; PEREIRA, R. L.; GONCALVES, G. M.; MARQUES, G. D.; CENEDEZE, M. A.; FALEIROS, A. C.; KELLER, A. C.; SHIMIZU, M. H.; SEGURO, A. C.; REIS, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N. O. Induction of heme oxygenase-1 can halt and even reverse renal tubule-interstitial fibrosis. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e14298, 2010.

64. LEE, H. T.; XU, H.; OTA-SETLIK, A.; EMALA, C. W. Oxidant preconditioning protects human proximal tubular cells against lethal oxidant injury via p38 MAPK and heme oxygenase-1. **Am. J. Nephrol.**, v. 23, n. 5, p. 324-333, 2003.
65. POSS, K. D.; TONEGAWA, S. Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 94, n. 20, p. 10919-10924, 1997.
66. KAPTURCZAK, M. H.; WASSERFALL, C.; BRUSKO, T.; CAMPBELL-THOMPSON, M.; ELLIS, T. M.; ATKINSON, M. A.; AGARWAL, A. Heme oxygenase-1 modulates early inflammatory responses: evidence from the heme oxygenase-1-deficient mouse. **Am. J. Pathol.**, v. 165, n. 3, p. 1045-1053, 2004.
67. MORSE, D.; LIN, L.; CHOI, A. M.; RYTER, S. W. Heme oxygenase-1, a critical arbitrator of cell death pathways in lung injury and disease. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 47, n. 1, p. 1-12, 2009.
68. PIMSTONE, N. R.; ENGEL, P.; TENHUNEN, R.; SEITZ, P.T.; MARVER, H.S.; SCHMID, R. Inducible heme oxygenase in the kidney: a model for the homeostatic control of hemoglobin catabolism. **J. Clin. Invest.**, v. 50, n. 10, p. 2042-2050, 1971.
69. DA SILVA, J. L.; ZAND, B. A.; YANG, L. M.; SABAAWY, H. E.; LIANOS, E.; ABRAHAM, N. G. Heme oxygenase isoform-specific expression and distribution in the rat kidney. **Kidney Int.**, v. 59, n. 4, p. 1448-1457, 2001.
70. SHIMIZU, H.; TAKAHASHI, T.; SUZUKI, T.; YAMASAKI, A.; FUJIWARA, T.; ODAKA, Y.; HIRAKAWA, M.; FUJITA, H.; AKAGI, R. Protective effect of heme oxygenase induction in ischemic acute renal failure. **Crit. Care Med.**, v. 28, n. 3, p. 809-817, 2000.
71. AKAGI, R.; TAKAHASHI, T.; SASSA, S. Cytoprotective effects of heme oxygenase in acute renal failure. **Contrib. Nephrol.**, v. 148, n. p. 70-85, 2005.
72. HOLZEN, J. P.; AUGUST, C.; BAHDE, R.; MININ, E.; LANG, D.; HEIDENREICH, S.; DIETL, K. H.; SPIEGEL, H. U. Influence of heme oxygenase-1 on microcirculation after kidney transplantation. **J. Surg. Res.**, v. 148, n. 2, p. 126-135, 2008.
73. MATSUMOTO, M.; MAKINO, Y.; TANAKA, T.; TANAKA, H.; ISHIZAKA, N.; NOIRI, E.; FUJITA, T.; NANGAKU, M. Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 14, n. 7, p. 1825-1832, 2003.
74. WU, Q. Q.; WANG, Y.; SENITKO, M.; MEYER, C.; WIGLEY, W.C.; FERGUSON, D. A.; GROSSMAN, E.; CHEN, J.; ZHOU, X. J.; HARTONO, J.; WINTERBERG, P.; CHEN, B.; AGARWAL, A.; LU, C. Y. Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPARgamma, and HO-1. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 300, n. 5, p. F1180-1192, 2011.
75. NATH, K. A.; BALLA, G.; VERCELLOTTI, G. M.; BALLA, J.; JACOB, H. S.; LEVITT, M. D.; ROSENBERG, M. E. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. **J. Clin. Invest.**, v. 90, n. 1, p. 267-270, 1992.

76. NATH, K. A.; HAGGARD, J. J.; CROATT, A. J.; GRANDE, J. P.; POSS, K. D.; ALAM, J. The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo. **Am. J. Pathol.**, v. 156, n. 5, p. 1527-1535, 2000.
77. MOTTERLINI, R.; OTTERBEIN, L. E. The therapeutic potential of carbon monoxide. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 9, n. 9, p. 728-743, 2010.
78. GOLDBAUM, L. R.; ORELLANO, T.; DERGAL, E. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, v. 6, n. 4, p. 372-376, 1976.
79. BOEHNING, D.; SNYDER, S. H. Circadian rhythms. Carbon monoxide and clocks. **Science**, v. 298, n. 5602, p. 2339-2340, 2002.
80. KOBAYASHI, A.; ISHIKAWA, K.; MATSUMOTO, H.; KIMURA, S.; KAMIYAMA, Y.; MARUYAMA, Y. Synergetic antioxidant and vasodilatory action of carbon monoxide in angiotensin II - induced cardiac hypertrophy. **Hypertension**, v. 50, n. 6, p. 1040-1048, 2007.
81. ZHUO, M.; SMALL, S. A.; KANDEL, E. R.; HAWKINS, R. D. Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus. **Science**, v. 260, n. 5116, p. 1946-1950, 1993.
82. BOCZKOWSKI, J.; PODEROSO, J. J.; MOTTERLINI, R. CO-metal interaction: Vital signaling from a lethal gas. **Trends Biochem. Sci.**, v. 31, n. 11, p. 614-621, 2006.
83. WEGIEL, B.; HANTO, D. W.; OTTERBEIN, L. E. The social network of carbon monoxide in medicine. **Trends Mol. Med.**, v. 19, n. 1, p. 3-11, 2013.
84. FORESTI, R.; HAMMAD, J.; CLARK, J. E.; JOHNSON, T. R.; MANN, B. E.; FRIEBE, A.; GREEN, C. J.; MOTTERLINI, R. Vasoactive properties of CORM-3, a novel water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. **Br. J. Pharmacol.**, v. 142, n. 3, p. 453-460, 2004.
85. VANDEGRIFF, K. D.; YOUNG, M. A.; LOHMAN, J.; BELLELLI, A.; SAMAJA, M.; MALAVALLI, A.; WINSLOW, R. M. CO-MP4, a polyethylene glycol-conjugated haemoglobin derivative and carbon monoxide carrier that reduces myocardial infarct size in rats. **Br. J. Pharmacol.**, v. 154, n. 8, p. 1649-1661, 2008.
86. WANG, X. M.; KIM, H. P.; NAKAHIRA, K.; RYTER, S. W.; CHOI, A. M. The heme oxygenase-1/carbon monoxide pathway suppresses TLR4 signaling by regulating the interaction of TLR4 with caveolin-1. **J. Immunol.**, v. 182, n. 6, p. 3809-3818, 2009.
87. WOO, C. H.; MASSETT, M. P.; SHISHIDO, T.; ITOH, S.; DING, B.; MCCLAIN, C.; CHE, W.; VULAPALLI, S. R.; YAN, C.; ABE, J. ERK5 activation inhibits inflammatory responses via peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) stimulation. **J. Biol. Chem.**, v. 281, n. 43, p. 32164-32174, 2006.
88. BILBAN, M.; BACH, F. H.; OTTERBEIN, S. L.; IFEDIGBO, E.; D'AVILA, J. C.; ESTERBAUER, H.; CHIN, B. Y.; USHEVA, A.; ROBSON, S. C.; WAGNER, O.;

OTTERBEIN, L. E. Carbon monoxide orchestrates a protective response through PPARgamma. **Immunity**, v. 24, n. 5, p. 601-610, 2006.

89. BILBAN, M.; HASCHEMI, A.; WEGIEL, B.; CHIN, B. Y.; WAGNER, O.; OTTERBEIN, L. E. Heme oxygenase and carbon monoxide initiate homeostatic signaling. **J. Mol. Med. (Berl)**, v. 86, n. 3, p. 267-279, 2008.

90. ROCHETTE, L.; COTTIN, Y.; ZELLER, M.; VERGELY, C. Carbon monoxide: mechanisms of action and potential clinical implications. **Pharmacol. Ther.**, v. 137, n. 2, p. 133-152, 2013.

91. LEE, S. J.; RYTER, S. W.; XU, J. F.; NAKAHIRA, K.; KIM, H. P.; CHOI, A. M.; KIM, Y. S. Carbon monoxide activates autophagy via mitochondrial reactive oxygen species formation. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 45, n. 4, p. 867-873, 2011.

92. PAMPLONA, A.; FERREIRA, A.; BALLA, J.; JENEY, V.; BALLA, G.; EPIPHANIO, S.; CHORA, A.; RODRIGUES, C. D.; GREGOIRE, I. P.; CUNHA-RODRIGUES, M.; PORTUGAL, S.; SOARES, M. P.; MOTA, M. M. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress the pathogenesis of experimental cerebral malaria. **Nat. Med.**, v. 13, n. 6, p. 703-710, 2007.

93. CEPINSKAS, G.; KATADA, K.; BIHARI, A.; POTTER, R. F. Carbon monoxide liberated from carbon monoxide-releasing molecule CORM-2 attenuates inflammation in the liver of septic mice. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 294, n. 1, p. G184-191, 2008.

94. AMEREDES, B. T.; OTTERBEIN, L. E.; KOHUT, L. K.; GLIGONIC, A. L.; CALHOUN, W. J.; CHOI, A. M. Low-dose carbon monoxide reduces airway hyperresponsiveness in mice. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 285, n. 6, p. L1270-1276, 2003.

95. FERRANDIZ, M. L.; MAICAS, N.; GARCIA-ARNANDIS, I.; TERCENIO, M. C.; MOTTERLINI, R.; DEVESA, I.; JOOSTEN, L. A.; VAN DEN BERG, W. B.; ALCARAZ, M. J. Treatment with a CO-releasing molecule (CORM-3) reduces joint inflammation and erosion in murine collagen-induced arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 67, n. 9, p. 1211-1217, 2008.

96. HEGAZI, R. A.; RAO, K. N.; MAYLE, A.; SEPULVEDA, A. R.; OTTERBEIN, L. E.; PLEVY, S. E. Carbon monoxide ameliorates chronic murine colitis through a heme oxygenase 1-dependent pathway. **J. Exp. Med.**, v. 202, n. 12, p. 1703-1713, 2005.

97. BOURS, M. J.; SWENNEN, E. L.; DI VIRGILIO, F.; CRONSTEIN, B. N.; DAGNELIE, P. C. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. **Pharmacol. Ther.**, v. 112, n. 2, p. 358-404, 2006.

98. NOVAK, I. ATP as a signaling molecule: the exocrine focus. **News Physiol. Sci.**, v. 18, n. p. 12-17, 2003.

99. RESTA, R.; YAMASHITA, Y.; THOMPSON, L. F. Ecto-enzyme and signaling functions of lymphocyte CD73. **Immunol. Rev.**, v. 161, n. p. 95-109, 1998.

100. REGATEIRO, F. S.; COBBOLD, S. P.; WALDMANN, H. CD73 and adenosine generation in the creation of regulatory microenvironments. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 171, n. 1, p. 1-7, 2012.
101. ELTZSCHIG, H. K.; SITKOVSKY, M. V.; ROBSON, S. C. Purinergic signaling during inflammation. **N. Engl. J. Med.**, v. 367, n. 24, p. 2322-2333, 2012.
102. YAP, S.C.; LEE, H.T. Adenosine and protection from acute kidney injury. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 21, n. 1, p. 24-32, 2012.
103. GRENZ, A.; ZHANG, H.; HERMES, M.; ECKLE, T.; KLINGEL, K.; HUANG, D. Y.; MULLER, C. E.; ROBSON, S. C.; OSSWALD, H.; ELTZSCHIG, H. K.. Contribution of ENTpdase1 (CD39) to renal protection from ischemia-reperfusion injury. **Faseb J.**, v. 21, n. 11, p. 2863-2873, 2007.
104. CRISIS, S.; LU, B.; MURRAY-SEGAL, L.M.; SELAN, C.; ROBSON, S.C.; D'APICE, A. J.; NANDURKAR, H. H.; COWAN, P. J.; DWYER, K. M. Transgenic overexpression of CD39 protects against renal ischemia-reperfusion and transplant vascular injury. **Am. J. Transplant.**, v. 10, n. 12, p. 2586-2595, 2010.
105. LEE, H. T.; EMALA, C. W. Adenosine attenuates oxidant injury in human proximal tubular cells via A(1) and A(2a) adenosine receptors. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 282, n. 5, p. F844-852, 2002.
106. OKUSA, M. D. A(2A) adenosine receptor: a novel therapeutic target in renal disease. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 282, n. 1, p. F10-18, 2002.
107. SCHOLZ-PEDRETTI, K.; PFEILSCHIFTER, J.; KASZKIN, M. Potentiation of cytokine induction of group IIA phospholipase A(2) in rat mesangial cells by ATP and adenosine via the A2A adenosine receptor. **Br. J. Pharmacol.**, v. 132, n. 1, p. 37-46, 2001.
108. DAY, Y. J.; HUANG, L.; MCDUFFIE, M. J.; ROSIN, D. L.; YE, H.; CHEN, J. F.; SCHWARZSCHILD, M. A.; FINK, J. S.; LINDEN, J.; OKUSA, M. D. Renal protection from ischemia mediated by A2A adenosine receptors on bone marrow-derived cells. **J. Clin. Invest.**, v. 112, n. 6, p. 883-891, 2003.
109. OKUSA, M.D.; LINDEN, J.; HUANG, L.; RIEGER, J.M.; MACDONALD, T.L.; HUYNH, L.P. A(2A) adenosine receptor-mediated inhibition of renal injury and neutrophil adhesion. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 279, n. 5, p. F809-818, 2000.
110. OKUSA, M. D.; LINDEN, J.; HUANG, L.; ROSIN, D. L.; SMITH, D. F.; SULLIVAN, G. Enhanced protection from renal ischemia-reperfusion [correction of ischemia:reperfusion] injury with A(2A)-adenosine receptor activation and PDE 4 inhibition. **Kidney Int.**, v. 59, n. 6, p. 2114-2125, 2001.
111. OKUSA, M. D.; LINDEN, J.; MACDONALD, T.; HUANG, L. Selective A2A adenosine receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in rat kidney. **Am. J. Physiol.**, v. 277, n. 3 Pt 2, p. F404-412, 1999.
112. MAXWELL, P. H. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. **Exp. Physiol.**, v. 90, n. 6, p. 791-797, 2005.

113. SEMENZA, G. L. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1. **J. Clin. Invest.**, v. 106, n. 7, p. 809-812, 2000.
114. WANG, G. L.; JIANG, B. H.; RUE, E. A.; SEMENZA, G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 92, n. 12, p. 5510-5514, 1995.
115. SEMENZA, G. L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. **Nat. Rev. Cancer**, v. 3, n. 10, p. 721-732, 2003.
116. FIRTH, J. D.; EBERT, B. L.; PUGH, C. W.; RATCLIFFE, P. J. Oxygen-regulated control elements in the phosphoglycerate kinase 1 and lactate dehydrogenase A genes: similarities with the erythropoietin 3' enhancer. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 91, n. 14, p. 6496-6500, 1994.
117. LEE, P. J.; JIANG, B. H.; CHIN, B. Y.; IYER, N. V.; ALAM, J.; SEMENZA, G. L.; CHOI, A. M. Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 9, p. 5375-5381, 1997.
118. LEVY, A. P.; LEVY, N. S.; WEGNER, S.; GOLDBERG, M. A. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 22, p. 13333-13340, 1995.
119. MELILLO, G.; MUSSO, T.; SICA, A.; TAYLOR, L. S.; COX, G. W.; VARESIO, L. A hypoxia-responsive element mediates a novel pathway of activation of the inducible nitric oxide synthase promoter. **J. Exp. Med.**, v. 182, n. 6, p. 1683-1693, 1995.
120. SEMENZA, G. L.; WANG, G. L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. **Mol. Cell Biol.**, v. 12, n. 12, p. 5447-5454, 1992.
121. BONVENTRE, J. V. Kidney ischemic preconditioning. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 11, n. 1, p. 43-48, 2002.
122. GIDDAY, J. M. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 7, n. 6, p. 437-448, 2006.
123. YELLON, D. M.; HAUSENLOY, D. J. Realizing the clinical potential of ischemic preconditioning and postconditioning. **Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.**, v. 2, n. 11, p. 568-575, 2005.
124. BURGER, D. E.; XIANG, F. L.; HAMMOUD, L.; JONES, D. L.; FENG, Q. Erythropoietin protects the heart from ventricular arrhythmia during ischemia and reperfusion via neuronal nitric-oxide synthase. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 329, n. 3, p. 900-907, 2009.
125. GUNNARSON, E.; SONG, Y.; KOWALEWSKI, J. M.; BRISMAR, H.; BRINES, M.; CERAMI, A.; ANDERSSON, U.; ZELENINA, M.; APERIA, A. Erythropoietin modulation of astrocyte water permeability as a component of neuroprotection. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 106, n. 5, p. 1602-1607, 2009.

126. HOCHHAUSER, E.; PAPPO, O.; RIBAKOVSKY, E.; RAVID, A.; KURTZWALD, E.; CHEPORKO, Y.; LELCHUK, S.; BEN-ARI, Z. Recombinant human erythropoietin attenuates hepatic injury induced by ischemia/reperfusion in an isolated mouse liver model. **Apoptosis**, v. 13, n. 1, p. 77-86, 2008.
127. SPANDOU, E.; TSOUCHNIKAS, I.; KARKAVELAS, G.; DOUNOUSI, E.; SIMEONIDOU, C.; GUIBA-TZIAMPURI, O.; TSAKIRIS, D. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 21, n. 2, p. 330-336, 2006.
128. CHANDEL, N. S.; MALTEPE, E.; GOLDWASSER, E.; MATHIEU, C. E.; SIMON, M. C.; SCHUMACKER, P. T. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 95, n. 20, p. 11715-11720, 1998.
129. JUNK, A. K.; MAMMIS, A.; SAVITZ, S. I.; SINGH, M.; ROTH, S.; MALHOTRA, S.; ROSENBAUM, P. S.; CERAMI, A.; BRINES, M.; ROSENBAUM, D. M. Erythropoietin administration protects retinal neurons from acute ischemia-reperfusion injury. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 99, n. 16, p. 10659-10664, 2002.
130. KIM, C. H.; CHO, Y. S.; CHUN, Y. S.; PARK, J. W.; KIM, M. S. Early expression of myocardial HIF-1 α in response to mechanical stresses: regulation by stretch-activated channels and the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. **Circ. Res.**, v. 90, n. 2, p. E25-33, 2002.
131. SHYU, K. G.; WANG, M. T.; WANG, B. W.; CHANG, C. C.; LEU, J. G.; KUAN, P.; CHANG, H. Intramyocardial injection of naked DNA encoding HIF-1 α /VP16 hybrid to enhance angiogenesis in an acute myocardial infarction model in the rat. **Cardiovasc. Res.**, v. 54, n. 3, p. 576-583, 2002.
132. KRUGEL, K.; WURM, A.; LINNERTZ, R.; PANNICKE, T.; WIEDEMANN, P.; REICHENBACH, A.; BRINGMANN, A. Erythropoietin inhibits osmotic swelling of retinal glial cells by Janus kinase- and extracellular signal-regulated kinases1/2-mediated release of vascular endothelial growth factor. **Neuroscience**, v. 165, n. 4, p. 1147-1158, 2009.
133. MARZO, F.; LAVORGNA, A.; COLUZZI, G.; SANTUCCI, E.; TARANTINO, F.; RIO, T.; CONTI, E.; AUTORE, C.; AGATI, L.; ANDREOTTI, F. Erythropoietin in heart and vessels: focus on transcription and signalling pathways. **J. Thromb. Thrombolysis**, v. 26, n. 3, p. 183-187, 2008.
134. SHI, Z.; HODGES, V.M.; DUNLOP, E.A.; PERCY, M.J.; MAXWELL, A.P.; EL-TANANI, M.; LAPPIN, T.R. Erythropoietin-induced activation of the JAK2/STAT5, PI3K/Akt, and Ras/ERK pathways promotes malignant cell behavior in a modified breast cancer cell line. **Mol. Cancer Res.**, v. 8, n. 4, p. 615-626, 2010.
135. KATAVETIN, P.; INAGI, R.; MIYATA, T.; SHAO, J.; SASSA, R.; ADLER, S.; ETO, N.; KATO, H.; FUJITA, T.; NANGAKU, M. Erythropoietin induces heme oxygenase-1 expression and attenuates oxidative stress. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 359, n. 4, p. 928-934, 2007.

136. PALLET, N.; BOUVIER, N.; LEGENDRE, C.; BEAUNE, P.; THERVET, E.; CHOUKROUN, G.; MARTINEZ, F. Antiapoptotic properties of recombinant human erythropoietin protects against tubular cyclosporine toxicity. **Pharmacol. Res.**, v. 61, n. 1, p. 71-75, 2009.
137. BELDI, G.; WU, Y.; SUN, X.; IMAI, M.; ENJYOJI, K.; CSIZMADIA, E.; CANDINAS, D.; ERB, L.; ROBSON, S. C. Regulated catalysis of extracellular nucleotides by vascular CD39/ENTPD1 is required for liver regeneration. **Gastroenterology**, v. 135, n. 5, p. 1751-1760, 2008.
138. KURELLA, M.; HSIAO, L. L.; YOSHIDA, T.; RANDALL, J. D.; CHOW, G.; SARANG, S. S.; JENSEN, R. V.; GULLANS, S. R. DNA microarray analysis of complex biologic processes. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 12, n. 5, p. 1072-1078, 2001.
139. FEITOZA, C. Q.; SEMEDO, P.; GONCALVES, G. M.; CENEDEZE, M. A.; PINHEIRO, H. S.; DOS SANTOS, O. F.; LANDGRAF, R. G.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N. O. Modulation of inflammatory response by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in acute kidney injury. **Inflamm. Res.**, v. 59, n. 3, p. 167-175, 2010.
140. FOUGERAY, S.; BOUVIER, N.; BEAUNE, P.; LEGENDRE, C.; ANGLICHEAU, D.; THERVET, E.; PALLET, N. Metabolic stress promotes renal tubular inflammation by triggering the unfolded protein response. **Cell Death Dis.**, v. 2, n. p. e143, 2011.
141. ECKLE, T.; HARTMANN, K.; BONNEY, S.; REITHEL, S.; MITTELBRONN, M.; WALKER, L. A.; LOWES, B. D.; HAN, J.; BORCHERS, C. H.; BUTTRICK, P. M.; KOMINSKY, D. J.; COLGAN, S. P.; ELTZSCHIG, H. K. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia. **Nat. Med.**, v. 18, n. 5, p. 774-782, 2012.
142. HASCHEMI, A.; WAGNER, O.; MARCULESCU, R.; WEGIEL, B.; ROBSON, S. C.; GAGLIANI, N.; GALLO, D.; CHEN, J. F.; BACH, F. H.; OTTERBEIN, L. E. Cross-regulation of carbon monoxide and the adenosine A2a receptor in macrophages. **J. Immunol.**, v. 178, n. 9, p. 5921-5929, 2007.
143. SOUZA, A. C.; VOLPINI, R. A.; SHIMIZU, M. H.; SANCHES, T. R.; CAMARA, N. O.; SEMEDO, P.; RODRIGUES, C. E.; SEGURO, A. C.; ANDRADE, L. Erythropoietin prevents sepsis-related acute kidney injury in rats by inhibiting NF-kappaB and upregulating endothelial nitric oxide synthase. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 302, n. 8, p. F1045-1054, 2012.
144. SHERIDAN, A. M.; BONVENTRE, J. V. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 9, n. 4, p. 427-434, 2000.
145. DENG, J.; LU, P. D.; ZHANG, Y.; SCHEUNER, D.; KAUFMAN, R. J.; SONENBERG, N.; HARDING, H. P.; RON, D. Translational repression mediates activation of nuclear factor kappa B by phosphorylated translation initiation factor 2. **Mol. Cell Biol.**, v. 24, n. 23, p. 10161-10168, 2004.

146. HU, P.; HAN, Z.; COUVILLON, A. D.; KAUFMAN, R. J.; EXTON, J. H. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1alpha-mediated NF-kappaB activation and down-regulation of TRAF2 expression. **Mol. Cell Biol.**, v. 26, n. 8, p. 3071-3084, 2006.
147. URANO, F.; WANG, X.; BERTOLOTTI, A.; ZHANG, Y.; CHUNG, P.; HARDING, H. P.; RON, D. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. **Science**, v. 287, n. 5453, p. 664-666, 2000.
148. WU, S.; TAN, M.; HU, Y.; WANG, J. L.; SCHEUNER, D.; KAUFMAN, R. J. Ultraviolet light activates NFkappaB through translational inhibition of IkappaBalpha synthesis. **J. Biol. Chem.**, v. 279, n. 33, p. 34898-34902, 2004.
149. INAGI, R. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 10, n. 2, p. 156-165, 2010.
150. VAN DEN BEUCKEN, T.; KORITZINSKY, M.; WOUTERS, B. G. Translational control of gene expression during hypoxia. **Cancer Biol. Ther.**, v. 5, n. 7, p. 749-755, 2006.
151. GARDNER, B. M.; PINCUS, D.; GOTTHARDT, K.; GALLAGHER, C. M.; WALTER, P. Endoplasmic reticulum stress sensing in the unfolded protein response. **Cold Spring Harb. Perspect. Biol.**, v. 5, n. 3, p. a013169, 2013.
152. YEH, C. H.; HSU, S. P.; YANG, C. C.; CHIEN, C. T.; WANG, N. P. Hypoxic preconditioning reinforces HIF-alpha-dependent HSP70 signaling to reduce ischemic renal failure-induced renal tubular apoptosis and autophagy. **Life Sci.**, v. 86, n. 3-4, p. 115-123, 2010.
153. MONTIE, H. L.; KAYALI, F.; HAEZEBROUCK, A. J.; ROSSI, N. F.; DEGRACIA, D. J. Renal ischemia and reperfusion activates the eIF 2 alpha kinase PERK. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1741, n. 3, p. 314-324, 2005.
154. MORI, K. Tripartite management of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum. **Cell**, v. 101, n. 5, p. 451-454, 2000.
155. KUZNETSOV, G.; BUSH, K. T.; ZHANG, P. L.; NIGAM, S. K. Perturbations in maturation of secretory proteins and their association with endoplasmic reticulum chaperones in a cell culture model for epithelial ischemia. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 93, n. 16, p. 8584-8589, 1996.
156. GONCALVES, G. M.; CENEDEZE, M. A.; FEITOZA, C. Q.; WANG, P. M.; BERTOCCHI, A. P.; DAMIAO, M. J.; PINHEIRO, H. S.; ANTUNES TEIXEIRA, V. P.; DOS REIS, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N. O. The role of heme oxygenase 1 in rapamycin-induced renal dysfunction after ischemia and reperfusion injury. **Kidney Int.**, v. 70, n. 10, p. 1742-1749, 2006.
157. BREWER, J. W.; DIEHL, J. A. PERK mediates cell-cycle exit during the mammalian unfolded protein response. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 97, n. 23, p. 12625-12630, 2000.

158. BREWER, J. W.; HENDERSHOT, L. M.; SHERR, C. J.; DIEHL, J. A. Mammalian unfolded protein response inhibits cyclin D1 translation and cell-cycle progression. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 96, n. 15, p. 8505-8510, 1999.
159. DONIZETTI-OLIVEIRA, C.; SEMEDO, P.; BURGOS-SILVA, M.; CENEDEZE, M.; MALHEIROS, D.M.C.; REIS, M.A.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N.O. Adipose tissue-derived stem cell treatment prevents renal disease progression. **Cell Transplantation**, v. n. p. in press, 2011.
160. FEITOZA, C. Q.; GONCALVES, G. M.; BERTOCCHI, A. P.; WANG, P. W.; DAMIAO, M. J.; CENEDEZE, M. A.; TEIXEIRA, V. P.; DOS REIS, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N. O. A role for HO-1 in renal function impairment in animals subjected to ischemic and reperfusion injury and treated with immunosuppressive drugs. **Transplant. Proc.**, v. 39, n. 2, p. 424-426, 2007.
161. SEMEDO, P.; DONIZETTI-OLIVEIRA, C.; BURGOS-SILVA, M.; CENEDEZE, M. A.; AVANCINI COSTA MALHEIROS, D. M.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N. O. Bone marrow mononuclear cells attenuate fibrosis development after severe acute kidney injury. **Lab. Invest.**, v. 90, n. 5, p. 685-695, 2010.
162. FERENBACH, D. A.; KLUTH, D. C.; HUGHES, J. Hemeoxygenase-1 and renal ischaemia-reperfusion injury. **Nephron Exp. Nephrol.**, v. 115, n. 3, p. e33-37, 2010.
163. YANG, H.; LI, H.; WANG, Z.; SHI, Y.; JIANG, G.; ZENG, F. Exendin-4 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in the rat. **J. Surg. Res.**, v. n. p. 2013.
164. SHOKEIR, A. A.; HUSSEIN, A. M.; BARAKAT, N.; ABDELAZIZ, A.; ELGARIB, M.; AWADALLA, A. Activation of Nuclear factor (erythroid 2-like)-Related Factor 2 (Nrf2) and Nrf-2 dependent genes by ischemic preconditioning and postconditioning: New Adaptive Endogenous Protective Responses against Renal Ischemia/Reperfusion Injury. **Acta Physiol. (Oxf)**, v. n. p. 2013.
165. ZAGER, R. A.; JOHNSON, A. C.; BECKER, K. Plasma and urinary heme oxygenase-1 in AKI. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 23, n. 6, p. 1048-1057, 2012.
166. KOTSCH, K.; MARTINS, P. N.; KLEMZ, R.; JANSSEN, U.; GERSTMAYER, B.; DERNIER, A.; REUTZEL-SELKE, A.; KUCKELKORN, U.; TULLIUS, S. G.; VOLK, H. D. Heme oxygenase-1 ameliorates ischemia/reperfusion injury by targeting dendritic cell maturation and migration. **Antioxid. Redox Signal.**, v. 9, n. 12, p. 2049-2063, 2007.
167. FERENBACH, D. A.; RAMDAS, V.; SPENCER, N.; MARSON, L.; ANEGON, I.; HUGHES, J.; KLUTH, D. C. Macrophages expressing heme oxygenase-1 improve renal function in ischemia/reperfusion injury. **Mol. Ther.**, v. 18, n. 9, p. 1706-1713, 2010.
168. FERENBACH, D. A.; NKEJABEGA, N. C.; MCKAY, J.; CHOUDHARY, A. K.; VERNON, M. A.; BEESLEY, M. F.; CLAY, S.; CONWAY, B. C.; MARSON, L. P.; KLUTH, D. C.; HUGHES, J. The induction of macrophage hemeoxygenase-1 is protective during acute kidney injury in aging mice. **Kidney Int.**, v. 79, n. 9, p. 966-976, 2011.

169. VERA, T.; HENEGAR, J. R.; DRUMMOND, H. A.; RIMOLDI, J. M.; STEC, D. E. Protective effect of carbon monoxide-releasing compounds in ischemia-induced acute renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 16, n. 4, p. 950-958, 2005.
170. FALEO, G.; NETO, J. S.; KOHMOTO, J.; TOMIYAMA, K.; SHIMIZU, H.; TAKAHASHI, T.; WANG, Y.; SUGIMOTO, R.; CHOI, A. M.; STOLZ, D. B.; CARRIERI, G.; MCCURRY, K. R.; MURASE, N.; NAKAO, A. Carbon monoxide ameliorates renal cold ischemia-reperfusion injury with an upregulation of vascular endothelial growth factor by activation of hypoxia-inducible factor. **Transplantation**, v. 85, n. 12, p. 1833-1840, 2008.
171. HANTO, D. W.; MAKI, T.; YOON, M. H.; CSIZMADIA, E.; CHIN, B. Y.; GALLO, D.; KONDURU, B.; KURAMITSU, K.; SMITH, N. R.; BERSSENBRUGGE, A.; ATTANASIO, C.; THOMAS, M.; WEGIEL, B.; OTTERBEIN, L. E. Intraoperative administration of inhaled carbon monoxide reduces delayed graft function in kidney allografts in Swine. **Am. J. Transplant.**, v. 10, n. 11, p. 2421-2430, 2010.
172. CAUMARTIN, Y.; STEPHEN, J.; DENG, J. P.; LIAN, D.; LAN, Z.; LIU, W.; GARCIA, B.; JEVNIKAR, A. M.; WANG, H.; CEPINSKAS, G.; LUKE, P. P. Carbon monoxide-releasing molecules protect against ischemia-reperfusion injury during kidney transplantation. **Kidney Int.**, v. 79, n. 10, p. 1080-1089, 2011.
173. BEN-ARI, Z.; ISSAN, Y.; KATZ, Y.; SULTAN, M.; SAFRAN, M.; MICHAL, L. S.; NADER, G. A.; KORNOWSKI, R.; GRIEF, F.; PAPPO, O.; HOCHHAUSER, E. Induction of heme oxygenase-1 protects mouse liver from apoptotic ischemia/reperfusion injury. **Apoptosis**, v. 18, n. 5, p. 547-555, 2013.
174. KIM, K. M.; PAE, H. O.; ZHENG, M.; PARK, R.; KIM, Y. M.; CHUNG, H. T. Carbon monoxide induces heme oxygenase-1 via activation of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase and inhibits endothelial cell apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress. **Circ. Res.**, v. 101, n. 9, p. 919-927, 2007.
175. ZHENG, M.; KIM, S. K.; JOE, Y.; BACK, S. H.; CHO, H. R.; KIM, H. P.; IGNARRO, L. J.; CHUNG, H. T. Sensing endoplasmic reticulum stress by protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase promotes adaptive mitochondrial DNA biogenesis and cell survival via heme oxygenase-1/carbon monoxide activity. **Faseb J.**, v. 26, n. 6, p. 2558-2568, 2012.
176. CHUNG, J.; SHIN, D. Y.; ZHENG, M.; JOE, Y.; PAE, H. O.; RYTER, S. W.; CHUNG, H. T. Carbon monoxide, a reaction product of heme oxygenase-1, suppresses the expression of C-reactive protein by endoplasmic reticulum stress through modulation of the unfolded protein response. **Mol. Immunol.**, v. 48, n. 15-16, p. 1793-1799, 2011.
177. PITTOCK, S. T.; NORBY, S. M.; GRANDE, J. P.; CROATT, A. J.; BREN, G. D.; BADLEY, A. D.; CAPLICE, N. M.; GRIFFIN, M. D.; NATH, K. A. MCP-1 is up-regulated in unstressed and stressed HO-1 knockout mice: Pathophysiologic correlates. **Kidney Int.**, v. 68, n. 2, p. 611-622, 2005.
178. WAGENER, F. A.; VOLK, H. D.; WILLIS, D.; ABRAHAM, N. G.; SOARES, M. P.; ADEMA, G. J.; FIGDOR, C. G. Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation. **Pharmacol. Rev.**, v. 55, n. 3, p. 551-571, 2003.

179. YANG, J.; ZHOU, Y.; GUAN, Y. PPARgamma as a therapeutic target in diabetic nephropathy and other renal diseases. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 21, n. 1, p. 97-105, 2012.
180. PARK, S. H.; CHOI, H. J.; YANG, H.; DO, K. H.; KIM, J.; LEE, D. W.; MOON, Y. Endoplasmic reticulum stress-activated C/EBP homologous protein enhances nuclear factor-kappaB signals via repression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **J. Biol. Chem.**, v. 285, n. 46, p. 35330-35339, 2010.
181. ZUCKERBRAUN, B. S.; CHIN, B. Y.; BILBAN, M.; D'AVILA, J. C.; RAO, J.; BILLIAR, T. R.; OTTERBEIN, L.E. Carbon monoxide signals via inhibition of cytochrome c oxidase and generation of mitochondrial reactive oxygen species. **FASEB J.**, v. 21, n. 4, p. 1099-1106, 2007.
182. SULIMAN, H. B.; CARRAWAY, M. S.; TATRO, L. G.; PIANTADOSI, C. A. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis. **J. Cell Sci.**, v. 120, n. Pt 2, p. 299-308, 2007.
183. LEE, T. S.; CHAU, L. Y. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice. **Nat. Med.**, v. 8, n. 3, p. 240-246, 2002.
184. PIANTADOSI, C. A.; WITHERS, C. M.; BARTZ, R. R.; MACGARVEY, N. C.; FU, P.; SWEENEY, T. E.; WELTY-WOLF, K. E.; SULIMAN, H. B. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression. **J. Biol. Chem.**, v. 286, n. 18, p. 16374-16385, 2011.
185. WU, X. D.; ZHANG, Z. Y.; SUN, S.; LI, Y. Z.; WANG, X. R.; ZHU, X. Q.; LI, W. H.; LIU, X. H. Hypoxic preconditioning protects microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation injury by attenuating endoplasmic reticulum stress. **Apoptosis**, v. 18, n. 1, p. 85-98, 2013.
186. OTTERBEIN, L. E.; BACH, F. H.; ALAM, J.; SOARES, M.; TAO LU, H.; WYSK, M.; DAVIS, R. J.; FLAVELL, R. A.; CHOI, A. M. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. **Nat. Med.**, v. 6, n. 4, p. 422-428, 2000.
187. ZHANG, X.; SHAN, P.; OTTERBEIN, L. E.; ALAM, J.; FLAVELL, R. A.; DAVIS, R. J.; CHOI, A. M.; LEE, P. J. Carbon monoxide inhibition of apoptosis during ischemia-reperfusion lung injury is dependent on the p38 mitogen-activated protein kinase pathway and involves caspase 3. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 2, p. 1248-1258, 2003.
188. HUALIN, C.; WENLI, X.; DAPENG, L.; XIJING, L.; XIUHUA, P.; QINGFENG, P. The anti-inflammatory mechanism of heme oxygenase-1 induced by hemin in primary rat alveolar macrophages. **Inflammation**, v. 35, n. 3, p. 1087-1093, 2012.
189. CHEN, X. Q.; WU, S. H.; ZHOU, Y.; TANG, Y. R. Lipoxin A4-induced heme oxygenase-1 protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury via p38 MAPK activation and Nrf2/ARE complex. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e67120, 2013.

190. WANG, J.; YANG, H.; HU, X.; FU, W.; XIE, J.; ZHOU, X.; XU, W.; JIANG, H. Dobutamine-mediated heme oxygenase-1 induction via PI3K and p38 MAPK inhibits high mobility group box 1 protein release and attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo. **J. Surg. Res.**, v. 183, n. 2, p. 509-516, 2013.
191. WU, B. J.; CHEN, K.; BARTER, P. J.; RYE, K. A. Niacin inhibits vascular inflammation via the induction of heme oxygenase-1. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. 150-158, 2012.
192. BROUARD, S.; OTTERBEIN, L. E.; ANRATHER, J.; TOBIASCH, E.; BACH, F. H.; CHOI, A. M.; SOARES, M. P. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. **J. Exp. Med.**, v. 192, n. 7, p. 1015-1026, 2000.
193. PETRACHE, I.; OTTERBEIN, L. E.; ALAM, J.; WIEGAND, G. W.; CHOI, A. M. Heme oxygenase-1 inhibits TNF-alpha-induced apoptosis in cultured fibroblasts. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 278, n. 2, p. L312-319, 2000.
194. MORSE, D.; SETHI, J. Carbon monoxide and human disease. **Antioxid. Redox Signal.**, v. 4, n. 2, p. 331-338, 2002.
195. AKCAY, A.; NGUYEN, Q.; EDELSTEIN, C. L. Mediators of inflammation in acute kidney injury. **Mediators Inflamm.**, v. 2009, n. p. 137072, 2009.
196. DUFFIELD, J. S.; ERWIG, L. P.; WEI, X.; LIEW, F. Y.; REES, A. J.; SAVILL, J. S. Activated macrophages direct apoptosis and suppress mitosis of mesangial cells. **J. Immunol.**, v. 164, n. 4, p. 2110-2119, 2000.
197. MISSERI, R.; MELDRUM, D. R.; DINARELLO, C. A.; DAGHER, P.; HILE, K. L.; RINK, R.C.; MELDRUM, K.K. TNF-alpha mediates obstruction-induced renal tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 288, n. 2, p. F406-411, 2005.
198. RYU, M.; KULKARNI, O. P.; RADOMSKA, E.; MIOSGE, N.; GROSS, O.; ANDERS, H. J. Bacterial CpG-DNA accelerates Alport glomerulosclerosis by inducing an M1 macrophage phenotype and tumor necrosis factor-alpha-mediated podocyte loss. **Kidney Int.**, v. 79, n. 2, p. 189-198, 2011.
199. ANDERS, H. J.; RYU, M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. **Kidney Int.**, v. 80, n. 9, p. 915-925, 2011.
200. LIU, G.; MA, H.; QIU, L.; LI, L.; CAO, Y.; MA, J.; ZHAO, Y. Phenotypic and functional switch of macrophages induced by regulatory CD4+CD25+ T cells in mice. **Immunol. Cell Biol.**, v. 89, n. 1, p. 130-142, 2010.
201. FILARDY, A. A.; PIRES, D. R.; NUNES, M. P.; TAKIYA, C. M.; FREIRE-DE-LIMA, C. G.; RIBEIRO-GOMES, F. L.; DOSREIS, G. A. Proinflammatory clearance of apoptotic neutrophils induces an IL-12(low)IL-10(high) regulatory phenotype in macrophages. **J. Immunol.**, v. 185, n. 4, p. 2044-2050, 2010.

202. ELTZSCHIG, H. K.; KOHLER, D.; ECKLE, T.; KONG, T.; ROBSON, S. C.; COLGAN, S.P. Central role of Sp1-regulated CD39 in hypoxia/ischemia protection. **Blood**, v. 113, n. 1, p. 224-232, 2009.
203. WU, N.; SIOW, Y.L.; O, K. Ischemia/reperfusion reduces transcription factor Sp1-mediated cystathionine beta-synthase expression in the kidney. **J. Biol. Chem.**, v. 285, n. 24, p. 18225-18233, 2010.
204. LIN, H. H.; LAI, S. C.; CHAU, L. Y. Heme oxygenase-1/carbon monoxide induces vascular endothelial growth factor expression via p38 kinase-dependent activation of Sp1. **J. Biol. Chem.**, v. 286, n. 5, p. 3829-3838, 2011.
205. LIAO, H.; HYMAN, M. C.; BAEK, A. E.; FUKASE, K.; PINSKY, D. J. cAMP/CREB-mediated transcriptional regulation of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (CD39) expression. **J. Biol. Chem.**, v. 285, n. 19, p. 14791-14805, 2010.
206. SZOLECZKY, P.; MODIS, K.; NAGY, N.; DORI TOTH, Z.; DEWITT, D.; SZABO, C.; GERO, D. Identification of agents that reduce renal hypoxia-reoxygenation injury using cell-based screening: purine nucleosides are alternative energy sources in LLC-PK1 cells during hypoxia. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 517, n. 1, p. 53-70, 2012.
207. WEN, A. Y.; SAKAMOTO, K. M.; MILLER, L. S. The role of the transcription factor CREB in immune function. **J. Immunol.**, v. 185, n. 11, p. 6413-6419, 2010.
208. GUNARATNAM, L.; BONVENTRE, J. V. HIF in kidney disease and development. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 20, n. 9, p. 1877-1887, 2009.
209. BONVENTRE, J. V.; YANG, L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. **J. Clin. Invest.**, v. 121, n. 11, p. 4210-4221, 2011.
210. HILL, P.; SHUKLA, D.; TRAN, M. G.; ARAGONES, J.; COOK, H. T.; CARMELIET, P.; MAXWELL, P. H. Inhibition of hypoxia inducible factor hydroxylases protects against renal ischemia-reperfusion injury. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 19, n. 1, p. 39-46, 2008.
211. CHIN, B. Y.; JIANG, G.; WEGIEL, B.; WANG, H. J.; MACDONALD, T.; ZHANG, X. C.; GALLO, D.; CSZIMADIA, E.; BACH, F. H.; LEE, P. J.; OTTERBEIN, L. E. Hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization by carbon monoxide results in cytoprotective preconditioning. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, v. 104, n. 12, p. 5109-5114, 2007.
212. SCHEIERMANN, C.; KUNISAKI, Y.; FRENETTE, P.S. Circadian control of the immune system. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 13, n. 3, p. 190-198, 2013.
213. CAETANO, A. M.; VIANNA FILHO, P. T.; CASTIGLIA, Y. M.; GOLIM, M. A.; DE SOUZA, A. V.; DE CARVALHO, L. R.; DEFFUNE, E.; DE OLIVEIRA, C.; VIANNA, P. T. Erythropoietin attenuates apoptosis after ischemia-reperfusion-induced renal injury in transiently hyperglycemic Wistar rats. **Transplant. Proc.**, v. 43, n. 10, p. 3618-3621, 2011.
214. RODRIGUES, C. E.; SANCHES, T. R.; VOLPINI, R. A.; SHIMIZU, M. H.; KURIKI, P. S.; CAMARA, N. O.; SEGURO, A. C.; ANDRADE, L. Effects of continuous

erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction. **PLoS One**, v. 7, n. 1, p. e29893, 2012.

215. HU, L.; YANG, C.; ZHAO, T.; XU, M.; TANG, Q.; YANG, B.; RONG, R.; ZHU, T. Erythropoietin ameliorates renal ischemia and reperfusion injury via inhibiting tubulointerstitial inflammation. **J. Surg. Res.**, v. 176, n. 1, p. 260-266, 2012.

216. CHEN, S. J.; WANG, Y. L.; LO, W. T.; WU, C. C.; HSIEH, C. W.; HUANG, C. F.; LAN, Y. H.; WANG, C. C.; CHANG, D. M.; SYTWU, H. K. Erythropoietin enhances endogenous haem oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 162, n. 2, p. 210-223, 2010.

217. GENC, K.; EGRILMEZ, M. Y.; GENC, S. Erythropoietin induces nuclear translocation of Nrf2 and heme oxygenase-1 expression in SH-SY5Y cells. **Cell Biochem. Funct.**, v. 28, n. 3, p. 197-201, 2010.

218. BURGER, D.; XIANG, F.; HAMMOUD, L.; LU, X.; FENG, Q. Role of heme oxygenase-1 in the cardioprotective effects of erythropoietin during myocardial ischemia and reperfusion. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 296, n. 1, p. H84-93, 2009.

219. WEINBERG, J. M. Mitochondrial biogenesis in kidney disease. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 22, n. 3, p. 431-436, 2011.

220. WILLS, L. P.; TRAGER, R. E.; BEESON, G. C.; LINDSEY, C. C.; PETERSON, Y. K.; BEESON, C. C.; SCHNELLMANN, R. G. The beta2-adrenoceptor agonist formoterol stimulates mitochondrial biogenesis. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 342, n. 1, p. 106-118, 2012.

221. TRAN, M.; TAM, D.; BARDIA, A.; BHASIN, M.; ROWE, G. C.; KHER, A.; ZSENGELLER, Z. K.; AKHAVAN-SHARIF, M. R.; KHANKIN, E. V.; SAINTGENIEZ, M.; DAVID, S.; BURSTEIN, D.; KARUMANCHI, S. A.; STILLMAN, I. E.; ARANY, Z.; PARIKH, S. M. PGC-1alpha promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. **J. Clin. Invest.**, v. 121, n. 10, p. 4003-4014, 2011.

222. PIANTADOSI, C. A.; SULIMAN, H. B. Redox regulation of mitochondrial biogenesis. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 53, n. 11, p. 2043-2053, 2012.

223. WEGIEL, B.; CHIN, B. Y.; OTTERBEIN, L. E. Inhale to survive, cycle or die? Carbon monoxide and cellular proliferation. **Cell Cycle**, v. 7, n. 10, p. 1379-1384, 2008.