

Stem Cells in Acute Kidney Injury

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신장내과

박 형 천

서 론

급성 신손상은 수시간 내지 수주에 걸쳐 급격히 진행되는 사구체 여과율 감소와 이에 따른 체내 수분과 질소대사산물 저류를 비롯한 전해질 및 산-염기 평형 장애를 특징으로 한다¹⁾. 허혈, 패혈증, 신독성 물질 등의 다양한 원인에 의해 발병할 수 있고 입원 환자의 약 5%에서 급성 신손상이 동반됨이 보고되고 있다²⁾. 특히, 중환자실에서는 급성 신손상 발생율이 30-50% 정도로 증가하며 적극적인 투석 치료에도 불구하고 아직까지 높은 치사율을 나타낸다³⁾. 한편, 인구의 고령화와 당뇨 및 고혈압을 비롯한 신손상 고위험군 환자 증가에 따라 급성 신손상 환자가 더욱 급격하게 증가하고 있다. 최근의 연구들에 의하면 급성 신손상에서 회복된 후에도 만성적인 신장 조직 손상이 남아 만성신부전증으로의 진행을 유발할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 아직까지 급성 신손상에 대한 특별한 치료법이 없는 상태이며 최근 줄기세포를 이용한 치료법 개발에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 본 리뷰에서는 줄기세포를 이용한 급성 신손상 치료에 관한 연구들에 대하여 간략한 소개를 하고자 한다.

허혈성 급성 신손상

허혈성 급성 신손상의 병태생리 기전은 신장내 혈관내피세포 손상과 이에 따른 염증반응, 세뇨관 상피세포내 ATP 고갈과 동반된 세포대사 장애 및 세포 골격계 손상 및 사멸 또는 괴사에 의한 상피세포 손상이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다⁴⁾. 이와 같은 허혈성 신손상과 동반된 세뇨관 상피세포의 사멸에는 성장인자의 부족, 유리된 염증성 싸이토카인 및 활성 산소종 등이 관여하며 세뇨관 상피세포 괴사와 기저막으로부터의 박리가 급성 신손상에서 흔히 관찰된다⁵⁻⁷⁾. 급성 신손상 후 괴사된 세뇨관 상피세포가 새로운 상피세포로 대체되어야 신기능이 회복되며 이와 같은 상피세포나 혈관내피세포의 재생이 불충분하면 만성적인 세뇨관-간질의 섬유화가 유발된다. 신세뇨관 상피세포는 정상적인 기저 상태에서 거의 증식 작용을 나타내지 않으나 신손상 자극을 받은 후에는 왕성한 증식을 보여준다. 즉, 생리적인 재생 과정은 살아남은 세뇨관 상피세포들이 탈분화 (dedifferentiate)하여 중간엽 표현형을 나타내는 세포들로 변형되는 과정을 거친다. 이처럼 탈분화된 세포들은 손상받은 세뇨관 부위로 이동하여 괴사된 세뇨관 상피세포의 자리를 차지하며 세포증식 과정을 통해 탈락한 상피세포를 보충하고 다시 세뇨관 상피세포로 분화하여 손상된 신장 조직을 재생한다⁸⁻¹¹⁾. 이와 같은 탈분화, 세포 이동 (migration), 증식 및 재분화 과정은 국소 분비된 hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1)과 같은 성장인자들의 영향을 받는다^{12, 13)}.

줄기세포의 특성

줄기세포는 우리 몸을 구성하는 세포들의 기원이 되는 세포로서 무한한 자가 재생 (self renewal)과 증식 및 분화능력을 가지고 있다. 이와 같은 줄기세포는 크게 수정란에서 유래하는 배아줄기세포 (embryonic stem cell)와 출생 후 체내 각 조직과 기관 속에 존재하는 줄기세포인 성체줄기세포 (adult stem cell)로 나눌 수 있다. 배아줄기세포는 내배엽, 중배엽 및 외배엽 모두의 세포로 분화할 수 있는 다능력 (totipotent)한 장점이 있으나 세포 획득 과정의 윤리적인 문제점, 목적 장기로의 분화 유도 의 어려움과 종양 형성 위험 및 면역거부반응 등의 제한점을 가지고 있다. 이에 반해 성체줄기세포는 주변 조직의 특성에 자신을

맞추어 분화하는 조직 특이적 분화능력 (site specific differentiation)과 분화의 유연성 (plasticity)을 가지고 있어 의학적으로 적용하기에 적합하다. 현재 손상된 신장 조직의 재생을 목적으로 골수 중간엽 줄기세포를 비롯한 다양한 성체줄기세포들이 연구되고 있다.

급성 신손상 후 신장 재생과 관련된 줄기세포들

1. 신장 세뇨관 상피세포

급성 신손상 직후 (24-48시간) 세뇨관 상피세포가 박리된 조직 손상 부위에는 세포분열 과정의 세포들, 즉 중간엽 세포의 표현형인 vimentin+, proliferating cell nuclear antigen (PCNA)+, 그리고 신장 발생 유전자 Pax2 양성 세포들이 다수 관찰된다. 이는 급성 신손상 후 생존하는 세뇨관 상피세포의 중간엽 세포로의 탈분화와 세포증식 작용이 손상된 세뇨관의 주요 재생 기전임을 강력하게 암시하는 연구결과들이다⁸⁻¹¹). 생쥐 모델에서 허혈성 신손상 24시간 이후부터 세포증식이 관찰되고 48-72시간에 세포증식이 최고조에 달한다. 세뇨관 재생 조건은 손상 후 3일 정도부터 관찰되기 시작하고 손상 후 10일 정도에는 신조직 재생이 약 50% 정도 완료된다^{14, 15}). Duffield et al.은 EGFP와 LacZ 유전자 형질전환 생쥐모델을 이용하여 허혈성 신손상 후 간질세포와 세뇨관주위 혈관내피세포의 극히 일부분만 골수에서 유래하고 대부분의 세뇨관 상피세포 재생은 생존한 세뇨관 상피세포로부터 유래함을 보고하였다^{10, 16}). 이후 세뇨관 상피세포만 red fluorescent protein (RFP)을 나타내는 형질전환 생쥐모델에서도 허혈성 손상 후 재생되는 상피세포의 대부분이 Ki67+와 RFP+ 양성이었다고 회복된 신장 조직의 상피세포 66.9%가 BrdU 양성임을 보고하였다¹⁷). 이와 같은 연구결과도 생존한 상피세포의 증식이 신장 조직 재생의 주요 기전임을 암시한다.

2. 신장 조직 유래 줄기세포

다수의 연구 그룹들이 서로 다른 줄기세포 분리 방법을 이용하여 신장 조직으로부터 줄기세포 또는 전구세포를 분리하여 신장 조직 재생 관련 연구를 보고하였다¹⁸⁻²³). 신장 유래 줄기세포는 신장 유두부의 간질과 세뇨관, 사구체내 Bowman's capsule, 피질부의 간질, 피질과 수질 접합부, 그리고 근위세뇨관 부위 등에서 주로 관찰되고 있다^{18, 20, 21, 24, 25}). 이들 성체줄기세포는 뛰어난 세포증식 능력과 분화의 유연성 (plasticity)을 나타내며 적절한 실험실 조건에서 배양하면 상피세포 표지자를 발현한다. Bussolati et al.이 성인 사람 신장으로부터 Pax2+, CD133+ 세포를 분리하여 in vitro에서 세포증식을 유발한 후 상피세포와 혈관내피세포로 분화됨을 보고하였다²⁰). 그리고 이들 Pax2+, CD133+ 세포를 면역부전 (severe combined immunodeficiency, SCID) 생쥐에 피하 주입하면 신장 상피세포의 표지자를 발현하는 세뇨관 조직이 형성되었다. Sagrinati et al.도 Bowman's capsule에서 줄기세포 표지자인 CD24+, CD133+와 줄기세포 특이 전사인자인 Oct4+, Bmi-1+인 세포를 분리하였다²¹). 급성 신손상을 유발한 SCID 생쥐에 이들 줄기세포를 주입하면 생쥐의 사구체와 세뇨관 재생뿐만 아니라 신기능 회복에도 도움이 되었다.

3. 골수 유래 줄기세포

골수 유래 줄기세포는 간, 폐, 위장관을 비롯한 여러 장기의 상피세포로 분화될 뿐만 아니라 신장의 세뇨관 세포, 혈관세포, 족세포, 혈관내피세포 및 간질세포로 분화할 수 있는 유연성을 나타낸다^{5, 26, 27}). Poulsom et al.이 수컷 생쥐의 골수를 이식받은 암컷 생쥐의 정상 신장과 여성 공여자로부터 신장을 받은 남성의 신장에서 신세뇨관 상피세포 표지자를 띄는 골수 유래 줄기세포를 관찰하였다²⁸). 이와 같은 연구 결과는 골수 유래 줄기세포가 신손상 후 상피세포의 재생뿐만 아니라 정상적인 신세뇨관 상피세포의 세포 교체에도 관여함을 나타낸다. 한편, 골수안에는 c-kit, CD34+, CD133+, CD150 등의 표지자가 양성이면서 모든 종류의 혈구 세포로 분화가 가능한 혈액줄기세포가 존재한다. 이와 같은 골수 유래 혈액줄기세포를 이용한 손상된 신장 조직 재생 치료는 초기의 성공적인 치료 효과와는 달리 최근에는 상반된 연구결과를 보고하고 있다.

4. 골수 중간엽 줄기세포 (bone marrow-driven mesenchymal stem cell, BM-MSC)

골수 유래 줄기세포 중 최근 가장 각광을 받고 있는 것은 중간엽 줄기세포이다²⁹⁾. BM-MSC는 플라스틱 배양기 바닥에 잘 흡착하는 성질과 골격근 세포, 간세포, 신경세포, 혈관내피세포와 피부상피세포 등의 다양한 세포로 분화할 수 있는 특성을 갖고 있다. 이들 BM-MSC는 CD90+, CD73+, CD105+, CD44+, 그리고 CD29+와 같은 세포 표지자가 양성이고, 혈액 줄기세포 계통의 표지자인 CD34-, CD45-, CD14- 그리고 HLA-DR- 음성이다^{30, 31)}. BM-MSC는 배양기 안에서 쉽게 증폭시킬 수 있을 뿐만 아니라 수지상 세포나 natural killer cell의 활성화를 억제하고 면역반응을 억제하는 기능을 나타낸다. BM-MSC는 VEGF, HGF, IGF-1과 같은 성장인자뿐만 아니라 세포사멸을 억제하는 다양한 사이토카인을 분비하기도 한다³²⁻³⁴⁾.

Morigi et al.은 BM-MSC의 신장 보호 기능을 보고하였고 BM-MSC 이용에 따른 생쥐의 생존율 향상을 관찰하였다^{29, 35)}. Cisplatin으로 유발된 급성 신손상 동물모델에서 사람 BM-MSC 주입은 근위 세뇨관 상피세포를 증식시키고 세포 사멸과 피사를 억제하여 신장 조직 재생을 촉진하였다. 대부분의 주입된 BM-MSC는 세뇨관 주위 조직에 분포하였고 일부가 세뇨관과 사구체에 분포하였다. 신손상 후 7일째 대조군 생쥐의 생존율이 0%인 반면에 BM-MSC 주입한 실험군 생쥐의 생존율은 50%였고 이와 같은 생존율 개선은 2주 관찰기간까지 지속되어 급성 신손상 후 BM-MSC의 신장 보호 작용 외에도 생존율 향상 가능성을 제시하였다. Togel et al.은 3개월 이상 추적 관찰 연구를 통해 BM-MSC 사용이 신장의 섬유화를 방지하고 신기능 소실을 효과적으로 억제함을 보고하였다³⁶⁾.

BM-MSC의 신손상 치료 기전은 줄기세포가 손상된 조직을 대체할 것이라는 초기 연구 결과와는 달리 이식된 BM-MSC로부터 다양한 성장인자나 사이토카인이 분비되어 손상 받은 조직의 재생을 촉진할 것이라는 이론이 최근 받아들여지고 있다^{33, 37, 38)}. Togel et al.은 주입된 BM-MSC가 사멸 기전에 의해 소멸되어 주입 후 24시간 이후로는 신장 내부에 존재하지 않고 BM-MSC로부터 유래한 세뇨관 상피세포나 혈관내피세포를 관찰할 수 없다고 하였다. 이와 함께 BM-MSC를 주입한 경우 신손상 24시간 안에 IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, iNOS와 같은 염증성 사이토카인의 발현 감소와 IL-10, bFGF, TGF-alpha, Bcl-2와 같은 항염증 사이토카인의 발현 증가를 보고하였다³²⁾. 한편 BM-MSC 배양액을 신손상 모델에 적용한 경우에도 BM-MSC를 직접 주입한 것과 유사한 신장 보호 효과를 관찰할 수 있어 BM-MSC의 신손상 치료 기전으로 줄기세포의 직접적인 분화보다는 paracrine 또는 endocrine 효과가 더 받아들여 지고 있다³⁹⁾. 특히 BM-MSC로부터 분비되는 VEGF, HGF, IGF-1 등이 신장내 줄기세포와 혈관내피세포의 세포분열 및 증식, 그리고 분화를 촉진하여 전반적인 신장 조직 재생에 관여한다고 알려져 있다^{32, 33, 37)}.

줄기세포가 손상 부위로 이동하는 기전에 대해서는 국소 부위의 염증상태나 SDF-1과 같은 인자들이 작용하고 있다⁴⁰⁾. BM-MSC 표면에는 CC와 CXC chemokine 및 다양한 tyrosine kinase 성장인자에 대한 수용체를 발현하고 있다. 이와 같은 특성에 의해 BM-MSC가 손상 부위로 동원되는 작용이 전신염증 상태나 국소 손상부위의 염증 상태에 따라 영향을 받을 수 있다. 허혈성 신손상은 신장 조직의 SDF-1 발현을 급격하게 증가시킨다⁴¹⁾. 이와 같은 손상된 조직내 SDF-1의 증가는 이에 대한 수용체인 CXCR-4나 CXCR-7 수용체를 발현하고 있는 줄기세포나 전구세포의 손상 조직으로의 이동을 촉진시킨다고 알려져 있다⁴²⁾. 상술한 기전 이외에도 CD44/hyaluronic acid 기전을 통해 손상된 세뇨관 주위로 BM-MSC가 이동하는 것으로 알려져 있다⁴³⁾.

5. 혈관내피 전구세포 (endothelial progenitor cell)

급성 허혈성 신손상은 세뇨관 상피세포의 소실뿐만 아니라 혈관내피세포 손상을 유발하여 광범위한 혈액동학적 장애를 동반한다. 즉, 모세혈관의 반응성 증가에 따른 혈관저항 증가, 지속적인 모세혈관 수축과 혈관장벽 기능장애에 따른 혈류 울혈 등은 조직내 저산소증을 유발하여 세뇨관 상피세포 손상을 악화시키고 회복을 지연시킨다. 최근 허혈성 신손상에서 이와 같은 혈관내피세포 손상의 중요성이 강조되면서 혈관내피 전구세포에 대한 관심이 증가하고 있다. 혈관내피 전구세포는 조혈모세포의 표식자인 CD133+, Cd34+와 혈관세포 표식자인 VEGFR2+ 양성이면서 혈관신생 부위에 자리를 잡는 성질을 가지고 있고 혈관내피세포로 in situ 분화하는 성질을 가지고 있다⁴⁴⁾. 여러 연구에서 혈관내피전구세포 투여가 허혈성 자극에 따른 혈관내피세포 손상을

완화하고 신기능 개선 효과를 나타낸다고 보고하였다^{30, 45)}. 또한 endothelial NOS을 발현하도록 만든 chimeric 세포를 허혈성 신손상 후 주입한 경우에도 부분적인 신장 보호 효과를 나타내어 급성 신손상에서 혈관내피 전구세포를 이용한 치료의 가능성을 확인하였다⁴⁵⁾.

결 론

현재 여러 종류의 줄기세포를 이용한 급성 신손상 치료법 개발이 매우 활발하게 발전하고 있으나 아직 초보 수준의 단계이다. 세포 치료를 위한 가장 적합한 세포의 선택, 손상 부위의 이동 (homing)에 관여하는 인자 규명 및 손상 부위에서 줄기세포의 작용 기전 등은 효과적인 치료법 개발을 위해 앞으로 해결되어야 할 주요 과제들이다.

REFERENCES

- 1) Kellum JA, Hoste EA. Acute kidney injury: epidemiology and assessment. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 241:6-11, 2008
- 2) Perin L, Giuliani S, Sedrakyan S, S DAS, De Filippo RE. Stem cell and regenerative science applications in the development of bioengineering of renal tissue. *Pediatr Res* 63:467-471, 2008.
- 3) Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 36: S146-151, 2008
- 4) Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 109:e102-107, 2008
- 5) Liu KD, Brakeman PR. Renal repair and recovery. *Crit Care Med* 36:S187-192, 2008
- 6) Wald FA, Figueroa Y, Oriolo AS, Salas PJ. Membrane repolarization is delayed in proximal tubules after ischemia-reperfusion: possible role of microtubule-organizing centers. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F230-240, 2003
- 7) Sutton TA, Molitoris BA. Mechanisms of cellular injury in ischemic acute renal failure. *Semin Nephrol* 18: 490-497, 1998
- 8) Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14 Suppl 1:S55-61, 2003
- 9) Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 115:1756-1764, 2005
- 10) Duffield JS, Bonventre JV. Kidney tubular epithelium is restored without replacement with bone marrow-derived cells during repair after ischemic injury. *Kidney Int* 68:1956-1961, 2005
- 11) Witzgall R, Brown D, Schwarz C, Bonventre JV. Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogenous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. *J Clin Invest* 93:2175-2188, 1994
- 12) Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:197-210, 2005
- 13) Cantley LG. Adult stem cells in the repair of the injured renal tubule. *Nat Clin Pract Nephrol* 1:22-32, 2005
- 14) Vogetseder A, Palan T, Bacic D, Kaissling B, Le Hir M. Proximal tubular epithelial cells are generated by division of differentiated cells in the healthy kidney. *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C807-813, 2007
- 15) Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR, Ghielli M, Verpooten GA, Eyskens EJ, De Broe ME. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1562-1574, 2000
- 16) Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, Kelley VR, Scadden DT, Ichimura T, Bonventre JV. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 115:1743-1755, 2005
- 17) Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, Mugford JW, Soeung S, Duffield JS, McMahon AP, Bonventre JV. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2:284-291, 2008
- 18) Maeshima A, Sakurai H, Nigam SK. Adult kidney tubular cell population showing phenotypic plasticity, tubulogenic capacity, and integration capability into developing kidney. *J Am Soc Nephrol* 17:188-198, 2006
- 19) Challen GA, Bertoncello I, Deane JA, Ricardo SD, Little MH. Kidney side population reveals multilineage po-

- tential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol* 17:1896–1912, 2006
- 20) Bussolati B, Bruno S, Grange C, Buttiglieri S, Deregibus MC, Cantino D, Camussi G. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 166:545–555, 2005
 - 21) Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, Lazzeri E, Liotta F, Frosali F, Ronconi E, Meini C, Gacci M, Squecco R, Carini M, Gesualdo L, Francini F, Maggi E, Annunziato F, Lasagni L, Serio M, Romagnani S, Romagnani P. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 17:2443–2456, 2006
 - 22) Dekel B, Zangi L, Shezen E, Reich–Zeliger S, Eventov–Friedman S, Katchman H, Jacob–Hirsch J, Amariglio N, Rechavi G, Margalit R, Reisner Y. Isolation and characterization of nontubular sca–1+lin– multipotent stem/progenitor cells from adult mouse kidney. *J Am Soc Nephrol* 17:3300–3314, 2006
 - 23) Gupta S, Rosenberg ME. Do stem cells exist in the adult kidney? *Am J Nephrol* 28:607–613, 2008
 - 24) Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, Kren S, Eidman K, Connaire J, Heremans Y, Lund T, Blackstad M, Jiang Y, Luttun A, Rosenberg ME. Isolation and characterization of kidney–derived stem cells. *J Am Soc Nephrol* 17:3028–3040, 2006
 - 25) Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, Martens TP, Al–Awqati Q. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 114:795–804, 2004
 - 26) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284:143–147, 1999
 - 27) Roufosse C, Cook HT. Stem cells and renal regeneration. *Nephron Exp Nephrol* 109:e39–45, 2008
 - 28) Poulson R, Forbes SJ, Hodivala–Dilke K, Ryan E, Wyles S, Navaratnasah S, Jeffery R, Hunt T, Alison M, Cook T, Pusey C, Wright NA. Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol* 195:229–235, 2001
 - 29) Morigi M, Introna M, Imberti B, Corna D, Abbate M, Rota C, Rottoli D, Benigni A, Perico N, Zoja C, Rambaldi A, Remuzzi A, Remuzzi G. Human bone marrow mesenchymal stem cells accelerate recovery of acute renal injury and prolong survival in mice. *Stem Cells* 26:2075–2082, 2008
 - 30) Bussolati B, Tetta C, Camussi G. Contribution of stem cells to kidney repair. *Am J Nephrol* 28:813–822, 2008
 - 31) Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 28:875–884, 2000
 - 32) Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation–independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F31–42, 2005
 - 33) Togel F, Weiss K, Yang Y, Hu Z, Zhang P, Westenfelder C. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1626–1635, 2007
 - 34) Majumdar MK, Thiede MA, Haynesworth SE, Bruder SP, Gerson SL. Human marrow–derived mesenchymal stem cells (MSCs) express hematopoietic cytokines and support long–term hematopoiesis when differentiated toward stromal and osteogenic lineages. *J Hematother Stem Cell Res* 9:841–848, 2000
 - 35) Morigi M, Imberti B, Zoja C, Corna D, Tomasoni S, Abbate M, Rottoli D, Angioletti S, Benigni A, Perico N, Alison M, Remuzzi G. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 15:1794–1804, 2004
 - 36) Togel F, Cohen A, Zhang P, Yang Y, Hu Z, Westenfelder C. Autologous and allogeneic marrow stromal cells are safe and effective for the treatment of acute kidney injury. *Stem Cells Dev* 18:475–485, 2009
 - 37) Imberti B, Morigi M, Tomasoni S, Rota C, Corna D, Longaretti L, Rottoli D, Valsecchi F, Benigni A, Wang J, Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. Insulin–like growth factor–1 sustains stem cell mediated renal repair. *J Am Soc Nephrol* 18:2921–2928, 2007
 - 38) Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol* 28:219–226, 2007
 - 39) Bi B, Schmitt R, Israilova M, Nishio H, Cantley LG. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect. *J Am Soc Nephrol* 18:2486–2496, 2007
 - 40) Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langanne A, Delorme B, Herault O, Charbord P, Domenech J. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells* 25:1737–1745, 2007
 - 41) Tgel F, Isaac J, Hu Z, Weiss K, Westenfelder C. Renal SDF–1 signals mobilization and homing of CXCR4–positive cells to the kidney after ischemic injury. *Kidney International* 67:1772–1784, 2005.

- 42) Mazzinghi B, Ronconi E, Lazzeri E, Sagrinati C, Ballerini L, Angelotti ML, Parente E, Mancina R, Netti GS, Becherucci F, Gacci M, Carini M, Gesualdo L, Rotondi M, Maggi E, Lasagni L, Serio M, Romagnani S, Romagnani P. Essential but differential role for CXCR4 and CXCR7 in the therapeutic homing of human renal progenitor cells. *J Exp Med* 205:479–490, 2008
- 43) Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, Morando L, Mauriello–Romanazzi G, Sanavio F, Stamenkovic I, Biancone L, Camussi G. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney Int* 72:430–441, 2007
- 44) Asahara T, Kawamoto A. Endothelial progenitor cells for postnatal vasculogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 287:C572–579, 2004
- 45) Brodsky SV, Yamamoto T, Tada T, Kim B, Chen J, Kajiya F, Goligorsky MS. Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: rescue by transplanted endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F1140–1149, 2002