



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Programa de Doctorado en Biología Molecular y Celular

**RESPUESTA AL ESTRÉS DE RETÍCULO
ENDOPLASMÁTICO EN EL DAÑO RENAL AGUDO.
REGULACIÓN EPIGENÉTICA Y POTENCIALES DIANAS
TERAPÉUTICAS.**

Tesis Doctoral

Paula Díaz Bulnes

Oviedo, 2020



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Respuesta al estrés del retículo endoplásmico en el daño renal agudo. Regulación epigenética y potenciales dianas terapéuticas.	Inglés: Endoplasmic reticulum stress response in acute kidney injury. Epigenetic regulation and potential therapeutic targets.
2.- Autor	
Nombre: Paula Díaz Bulnes	DNI/Pasaporte/NIE
Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular	
Órgano responsable: Departamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo	

RESUMEN (en español)

La **insuficiencia renal aguda** (IRA) se define como una rápida disminución de la función renal, siendo un factor importante en la progresión hacia el daño renal crónico y la pérdida completa de la función del órgano. Se origina por un daño inicial agudo (nefrototoxicidad, sepsis o isquemia) que conlleva cambios en la homeostasis proteica, induciendo un estrés de retículo endoplásmico (RE) en las células del túbulo renal, y activando la **respuesta a proteínas mal plegadas** (Unfolded Protein Response, UPR). Esta ruta se inicia con la activación de tres proteínas (IRE1 α , ATF6 and PERK), cuya señalización lleva a incrementar la expresión de numerosos genes con el fin de mantener la homeostasis celular. IRE1 α activa el factor de transcripción (FT) **XBP1**, clave en la expresión de genes que regulan la autofagia, mientras que PERK, inhibe la síntesis general de proteínas y permite la activación de los FT, **ATF4** y CHOP. Sin embargo, si el estrés de RE es intenso o prologando se desencadena la vía apoptótica (muerte celular e inflamación), **agravando el daño renal**. En la patología renal, las modificaciones de histonas se han visto asociadas al daño y a la progresión de la enfermedad. Concretamente, la familia de **proteínas BET**, lectores epigenéticos que regulan la transcripción mediante la unión a regiones acetiladas de las histonas, están implicados en los procesos de inflamación y fibrosis, por lo que su modulación farmacológica ha sido propuesta como un nuevo abordaje terapéutico en la patología renal.

En base a estos antecedentes, el objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido identificar los mecanismos epigenéticos, y de forma específica los mediados por las proteínas con bromodominios BET y la metilación de histonas, implicados en la activación de la respuesta a proteínas mal plegadas en el daño renal agudo inducido por isquemia, y su papel como potenciales dianas terapéuticas.

Los resultados revelan que las proteínas BET (principalmente BRD4), regulan la expresión de la chaperona GRP78 y de los factores de transcripción (FT) ATF4 y XBP1 en las células del epitelio tubular renal sometidas a daño renal mediado por estrés de RE. **BRD4 reconoce** y se une a las histonas acetiladas presentes en la **región reguladora** de los genes **GRP78, ATF4 y XBP1** reclutando el complejo transcripcional pTEF-b que activa a la RNA-pol II y permite la transcripción génica. La administración del inhibidor de proteínas BET, **JQ1**, en un modelo animal de daño renal inducido por isquemia/reperfusión disminuye la activación de UPR, decrece la expresión de genes inflamatorios y apoptóticos, y conlleva a un menor daño histológico y a la **recuperación de la función renal**. Estudios del perfil transcripcional en genoma completo, tras el silenciamiento estable de XBP1 y ATF4 mediante tecnología CRISPR-Cas9 en células epiteliales de túbulo renal, revelan que la mayoría de las rutas adaptativas desencadenadas tras la activación de UPR dependen de XBP1. Por el contrario, ATF4 regula principalmente las vías asociadas con procesos inmunes, inflamatorios y apoptóticos, siendo estas las más susceptibles de modulación por el inhibidor de proteínas BET, JQ1.

El análisis de las dinámicas de metilación en los residuos de la histona H3, mostró que las modificaciones **H3K9me3** y **H3K27me3** son fundamentales en la **represión** transcripcional de **ATF4** y **XBP1**. En condiciones de estrés de RE, la inhibición farmacológica de sus histonas desmetilasas, KDM4c y JMJD3 impide la expresión de estos FT y en consecuencia la activación de los mecanismos moleculares que dependen de ellos.



En conclusión, los resultados derivados de esta tesis muestran que los mecanismos epigenéticos mediados por las proteínas BET (BRD4) y las trimetilaciones en H3K9 y H3K27, juegan un papel esencial en la expresión de las moléculas GPR78, ATF4 y XBP1 y en consecuencia en la regulación de la respuesta a proteínas mal plegadas desencadenada durante el daño renal agudo. La inhibición farmacológica de las proteínas BET con JQ1 podría tener importantes implicaciones terapéuticas para aliviar el daño renal agudo y frenar la progresión hacia una enfermedad renal crónica.

RESUMEN (en Inglés)

Acute kidney injury (AKI) is characterized by a rapid decline of renal function, which is associated with high mortality and morbidity and also is a critical mediator in the transition to chronic kidney disease and to completely loss of kidney function. It is triggered by an initial acute damage (nephrotoxicity, sepsis or ischemia) that leads to changes in protein homeostasis, inducing endoplasmic reticulum (ER) stress in renal tubule cells, activating **unfolded protein response (UPR)**. The UPR pathway is initiated by the activation of three protein sensors (IRE1 α , ATF6 and PERK) that regulates the expression of numerous genes aimed to maintain ER homeostasis. IRE1 α activates the transcription factor **XBP1**, key in the expression of genes regulating autophagy. PERK, inhibits the protein synthesis but allows **ATF4** and CHOP expression. However, prolonged ER stress activates the apoptotic pathway, resulting in cell death and inflammation, leading to the exacerbation of **renal injury**. In renal pathology, histone modifications have been associated with damage and disease progression. Specifically, **BET family protein**, epigenetic readers that regulate gene transcription by binding to acetylated lysine residues on histones, are involved in inflammation and fibrosis processes, hence their pharmacological modulation has been proposed as a new therapeutic approach in the kidney pathology.

Therefore, the main objective of this thesis has been to identify epigenetic mechanisms, specifically those mediated by BET proteins and histone methylation, involved in the activation of the unfolded protein response in acute kidney injury induced by ischemia and its role as potential therapeutic target.

Results show that BET proteins (specifically BRD4), regulates the expression of the ER chaperone GRP78 and the transcription factors (TF) ATF4 and XBP1 in renal tubular epithelial cells under ER stress activation. **BRD4** directly **binds** to the promoter region of **GRP78, ATF4 and XBP1** through the recognition of acetylated histone, which allow the recruitment of pTEF-b complex and the activation of RNA-pol II facilitating the gene expression. The administration of the BET inhibitor, **JQ1**, in a renal damage model induced by ischemia-reperfusion injury decreases UPR activation and the expression inflammatory and apoptotic genes, leading to less histological damage and **recovery of kidney function**. Studies of the transcriptional profile in the whole genome, after generation of stable silencing of XBP1 and ATF4 by CRISPR-Cas9 technology, reveal that that most of the UPR pathways are dependent on XBP1 and partially regulated by JQ1, while ATF4 mainly regulates pathways associated with inflammatory processes, which are down-regulated by JQ1.

Analysis of the methylation dynamics in the residues on histone H3 showed that **H3K9me3** and **H3K27me3** modifications play a key role in the **ATF4** and **XBP1** transcriptional **repression**. Under ER stress conditions, the pharmacological inhibition of histone demethylases, KDM4c and JMJD3, avoid the expression of these TFs and consequently the activation of the molecular mechanisms that depend on them.

In conclusion, the results suggest that epigenetic mechanisms mediated by BET proteins (BRD4) and the histone H3K9 and H3K27 trimethylations, play an essential role in the expression of GPR78, ATF4 and XBP1 and consequently in the regulation of the unfolded protein response during induced acute kidney injury. Pharmacological inhibition of BET proteins with JQ1 could have important therapeutic applications to reduce the progression of acute kidney injury.

Soy de las que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas.

-Marie Curie-

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS	13
II. INTRODUCCIÓN	21
1. La enfermedad renal.....	21
1.1. Patogénesis del daño renal agudo.....	22
2. El retículo endoplasmático y la respuesta a proteínas mal plegadas	29
2.1. Rutas moleculares de UPR.....	30
2.2. Implicaciones patológicas de la activación de UPR	33
2.2.1 Apoptosis o autofagia	33
2.2.2 Inflamación	35
2.3. Estrés de retículo endoplasmático y la enfermedad renal	36
3. La regulación epigenética como diana terapéutica en la patología renal	40
3.1. Las modificaciones de histonas	41
3.2. La familia de proteínas BET	43
3.3. Modulación epigenética en el daño renal	46
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	57
1. Cultivos celulares.....	57
2. Reactivos y tratamientos <i>in vitro</i>	57
3. Modelo animal de daño renal.....	58
4. Estudios de expresión génica.....	59
4.1. Aislamiento de ARN y retrotranscripción	59
4.2. PCR cuantitativa	60
5. Secuenciación de ARN (RNAseq)	61
6. Estudios de silenciamiento génico.....	62
6.1. Transfección transitoria mediante siRNA	62
6.2. Transfección estable mediante CRISPR/Cas9	63
7. Análisis de niveles de proteína	67
8. Ensayos de inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP)	68
8.2. Estudios de ChIP <i>in vitro</i>	68
8.3. Estudios de ChIP <i>in vivo</i>	69
9. Tinción con ácido periódico y reactivo de Schiff (PAS) y H/E.....	70

10. Análisis estadístico.....	70
V. RESULTADOS	73
1. Las proteínas BET regulan la respuesta a proteínas mal plegadas (ruta de UPR) en el daño renal inducido <i>in vitro</i>	73
1.1. La inhibición de las proteínas BET reduce la activación de la ruta de UPR en células del epitelio tubular renal.	73
1.2. BRD4 se une a la región promotora de <i>GRP78</i> , <i>ATF4</i> y <i>XBP1</i> reclutando complejos reguladores que activan las transcripción génica.....	76
1.3. El tratamiento con JQ1 modula diversas rutas moleculares desencadenadas como consecuencia de la activación de UPR.	79
1.4. La inhibición de las proteínas BET con JQ1 bloquea el estrés de retículo desencadenado durante la hipoxia.....	83
1.5. BRD4 regula la respuesta a proteínas mal plegadas en células tubulares renales sometidas a hipoxia.....	84
2. El inhibidor de proteínas BET, JQ1, modula la respuesta a UPR inducida por isquemia-reperfusión en un modelo animal de daño renal.	87
2.1. La ruta de UPR es activada durante el daño renal inducido por isquemia-reperfusión de forma dependiente de las proteínas BET.	87
2.2. El bloqueo <i>in vivo</i> de las proteínas BET impide la transcripción de los genes de UPR y de los procesos fisiopatológicos derivados.	88
2.3. El tratamiento con JQ1 disminuye el daño renal inducido por la isquemia-reperfusión.	90
3. La metilación de las histonas H3K9 y H3K27 actúa como un mecanismo de represión génica de la respuesta a proteínas mal plegadas.....	93
3.1. La inhibición de las HMTs, G9a y EZH2, restauran la expresión de los genes <i>ATF4</i> y <i>XBP1</i>	93
3.2. La presencia de G9a (H3K9me3) y EZH2 (H3K27me3) en la región promotora de <i>ATF4</i> y <i>XBP1</i> inhibe su expresión génica.	96
3.3. G9a y EZH2 cooperan para regular la represión transcripcional de <i>ATF4</i> y <i>XBP1</i>	98
3.4. Potencial terapéutico de los inhibidores de las HMDs, JMJD3 y KDM4c, en la inhibición de la ruta de UPR en condiciones de estrés del RE.	99

4. Los factores de transcripción ATF4 y XBP1 regulan procesos fisiopatológicos asociados al daño renal agudo	103
4.1. Generación y caracterización de células tubulares renales deficientes en ATF4 y XBP1 mediante CRISPR/Cas9.	103
4.2. ATF4 y XBP1 regulan procesos fisiopatológicos asociados al daño renal modulados por JQ1.	105
4.3. Las proteínas BET regulan indirectamente la expresión de la aminopeptidasa 1 del RE (ERAP1) dependiente de XBP1.	109
VI. DISCUSIÓN	117
1. Las proteínas BET modulan el daño renal agudo desencadenado por el estrés del RE y la respuesta a proteínas mal plegadas.	117
2. El inhibidor JQ1 disminuye los procesos patológicos desencadenados por ATF4 y XBP1 en el daño renal agudo.	122
3. La trimetilación de la H3K9 y H3K27 impide la activación de la respuesta a proteínas mal plegadas mediada por ATF4 y XBP1	130
VII. CONCLUSIONES	139
VIII. BIBLIOGRAFÍA	143
IX. ANEXOS	177
X. AGRADECIMIENTOS	181

I. ABREVIATURAS

2DG	2-Deoxy-D-glucosa	BAX	<i>BCL2 associated X, apoptosis regulator</i>
4-PBA	4 fenilbutirato	Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2 gene apoptosis regulator</i>
AARS	<i>Alanyl-tRNA synthetase</i>	BECN1	Beclin 1
Ach3	Histona H3 acetilada	BID	BH3 interacting domain death agonist
Ach4	Histona H4 acetilada	BIM	<i>Bcl-2-like protein 11</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico	BR	Bromodominio
ADNc	Ácido desoxirribonucleico codificante	BRD2	Bromodomain-containing protein 2
AGEs	Productos de Glicosilación Avanzada	BRD3	Bromodomain-containing protein 3
AMPK	AMP-activated protein kinase	BRD4	Bromodomain-containing protein 4
APOL3	Apolipoproteína L3	BRDT	Bromodomain-testis-specific protein
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero	BUN	Nitrógeno Urémico
ATF4	Factor de Transcripción Activador 4	CALR	Calreticulina
ATF4-dep	Firma de respuesta a Tg dependiente de ATF4	CANX	Calnexina
ATF6	Factor de Transcripción Activador 6	CCL2	<i>Chemokine (C-C motif) ligand 2</i>
ATG13	<i>Autophagy-related protein 13</i>	CCL5	<i>Chemokine (C-C motif) ligand 5</i>
ATG3	<i>Autophagy-related protein 3</i>	CCR10	<i>Chemokine (C-C motif) receptor 10</i>
ATG5	<i>Autophagy-related protein 5</i>	CDK9	<i>Cyclin Dependent Kinase 9</i>
BAD	<i>BCL2 associated agonist of cell death</i>	ChIP	Inmunoprecipitación de Cromatina
BAK	<i>BCL2 antagonist/killer 1</i>		

CHOP	<i>C/EBP homologous protein</i>	EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
COL1A1	<i>Collagen type I alpha 1 chain</i>	eIF2α	Factor de iniciación eucariótico 2 α
COX-2	<i>Cytochrome c Oxidase subunit II</i>	ERA	Enfermedad Renal Aguda
CREB3	<i>cAMP responsive element binding protein 3</i>	ERAD	Degradación de proteínas asociada al RE
CSF3	<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>	ERAP1	Aminopeptidasa de RE 1
CTGF	Factor de crecimiento de tejido conectivo	ERC	Enfermedad Renal Crónica
CX3CL1	<i>Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1</i>	ERDJ4	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B9</i>
CX3CR1	<i>CX3C chemokine receptor 1</i>	ERDJ5	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C10</i>
CXCL10	<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 10</i>	ERK	Quinasa de regulación de señales intracelulares
CXCL2	<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 2</i>	ERO1α	<i>Endoplasmic Reticulum Oxidoreductase 1α</i>
CXCL3	<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 3</i>	ERP-44	<i>Endoplasmic Reticulum protein 44</i>
CXCL8	<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 8</i>	ERP-60	<i>Endoplasmic Reticulum protein 60</i>
DAMP	Patrones moleculares asociados a daño	ERP44	<i>Endoplasmic Reticulum Resident Protein 44</i>
DMSO	Dimetil Sulfoxido	EZH2	<i>Enhancer of zeste homolog 2</i>
DNAJB11	<i>DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B11</i>	FC	Incremento de la expresión (Fold Change)
DRB	5,6-Dichlorobenzimidazole 1- β -D-Ribofuranoside	FDA	(Food and Drug Administration)
		FGF2	<i>Fibroblast Growth Factor 2</i>

FoxO4	<i>Forkhead box protein O4</i>	IL1RII	Receptor tipo II de interleuquina 1
FT	Factor de Transcripción	IL23A	Interleuquina-23 α
GAPDH	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	IL31RA	Receptor A de interleuquina 31
GDE	Genes Diferencialmente Expresados	IL6	Interleuquina-6
GRP78	<i>Glucose-regulated protein 78</i>	IL6R	Receptor de Interleuquina-6
GRP94	<i>Glucose-regulated protein 94</i>	IL8	Interleuquina-8
H3K27me3	Trimetilación H3K27	IRA	Insuficiencia Renal Aguda
H3K9me3	Trimetilación H3K9	IRE1	Inositol-Requiring Enzyme 1
HAT	Histona Acetil Transferasa	IκB	<i>Inhibitor of nuclear factor kappa B</i>
HDAC	Histona deacetilasa	IκK	Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase
HDM	Histona Demetilasa	JAK2	<i>Janus quinasa 2</i>
HEK293T	Línea celular embrionaria de riñón	JMJD3	<i>Jumonji domain-containing protein D3</i>
HEXIM1	<i>HEXIM P-TEFb complex subunit 1</i>	JMJD6	<i>Jumonji domain-containing protein D6</i>
HIF	Factores inducibles por hipoxia	JNK	Quinasa c-JUN N-terminal
HK2	Línea celular de epitelio tubular renal	KDM4c	Demetilasa de lisinas 4c
HMT	Histona Metiltransferasa	KIM-1	Molécula 1 de lesión renal
I/R	Isquemia-Reperfusión	KLF4	<i>Kruppel-like Factor 4</i>
iBET	Inhibidor de proteínas BET	KMTs	Metiltransferasa de lisinas
IFN-γ	Interferón Gamma	KO-ATF4	<i>Knock out-ATF4</i> (Delección de ATF4)
IgG	<i>Inmunoglobulina G</i>	KO-XBP1	<i>Knock out-XBP1</i> (Delección de XBP1)
IL18	Interleuquina-18		
IL1A	Interleuquina-1 α		

LMA	Leucemia Mieloide Aguda	PERK	<i>eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase</i>
LTB	Lymphotoxin beta	PI3K	Fosfoinositol 3 quinasa
MAPK	MAP quinasas	PRC2	Complejo Represor Policomb 2
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Monocitos-1	PVDF	Fluoruro de polivinilideno
MEC	Matriz Extracelular	RE	Retículo Endoplasmático
MST1	<i>mammalian STE20-like kinase 1</i>	RelA	RELA proto-oncogene, NF-κB subunit
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>	RNA polII	ARN polimerasa II
ND	Nefropatía Diabética	RNAseq	Secuenciación de ARN
NF-κB	Factor nuclear- κB	RORγ	Factor de transcripción de tipo huérfano del receptor de ácido retinoico
NGAL	Gelatinasa asociada con lipocadina del neutrófilo	ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
NLRP3	<i>NLR family pyrin domain containing 3</i>	SDS	Dodecil Sulfatosódico
NUPR1	Proteína nuclear 1	SEC24D	SEC24 homolog D, COPII coat complex component
P-TEFb	Factor de elongación transcripcional positivo b	SEC61a1	SEC61 translocon subunit alpha 1
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1.	SELENOS	Selenoproteína S
PAM	Motivo Adyacente al Protoespaciador	SERCA	<i>Sarco/endoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase</i>
PCR-RT	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real	SERP1	Proteína asociada al estrés de RE 1
PDI	Proteína Disulfuro Isomerasa	SFB	Suero Fetal Bovino
PDIA3	Proteína Disulfuro Isomerasa A3	sgRNA	ARN guía

siRNA	ARN pequeño de interferencia	Tn	Tunicamicina
SIRT1	Sirtuina 1	TNF-α	Factor de necrosis tumoral- α
SLC1A4	Transportador de aminoácidos neutros A	TNFR1	Receptor del Factor de necrosis tumoral-1
SLC1A5	Transportador de aminoácidos neutros B	TNFRSF9	Super familia 9 del Receptor del Factor de necrosis tumoral
SLC7A1	Transportador de aminoácidos catiónicos de alta afinidad 1	TRAF2	Factor 2 asociado al receptor de TNF
SLC7A11	Transportador de cistina/glutamato	TRAIL2	<i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
SMAD7	<i>SMAD family member 7</i>	TRB3	<i>Tribbles homolog 3</i>
SOCS2	Supresor de la señalización de citocinas 2	TSA	Tricostatin A
STAT3	Transductor de señal y activador de la transcripción 3	TUDCA	Ácido Tauroursodeoxicólico
TAK1	<i>Transforming growth factor-β (TGF-β)-activated kinase 1</i>	TXNIP	<i>Thioredoxin Interacting Protein</i>
TBS-T	Tampón TRIS salino-Tween	UPR	Respuesta a proteínas mal plegadas
Tg	Tapsigargina	UO	Obstrucción unilateral del ureter
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta	VNN1	<i>Vanin 1</i>
TGF-β1	Factor de crecimiento transformante beta 1	XBP1	<i>X-box binding protein 1</i>
TLR	Receptor de tipo Toll	XBP1-dep	Firma de respuesta a Tg dependiente de XBP1
TLR3	Receptor de tipo Toll 3	XBP1s	<i>spliced X-box binding protein 1</i>
TLR4	Receptor de tipo Toll 4	XBP1u	<i>unspliced X-box binding protein 1</i>
		α-SMA	α -actina de musculo liso

II. INTRODUCCIÓN

1. LA ENFERMEDAD RENAL

El **riñón** es un órgano vital encargado del mantenimiento de la **homeostasis del organismo**, realizando funciones esenciales como la eliminación de desechos del metabolismo en forma de orina, el mantenimiento del equilibrio hidroelectrico y ácido-base, o la producción de hormonas como la eritropoyetina, la renina o la vitamina D. Para ejercer estas funciones, es necesaria una correcta perfusión renal para mantener la presión de filtración adecuada, la integridad anatómica y funcional del parénquima renal, y una vía excretora libre que permita la eliminación de la orina (Chawla y col., 2017). La **pérdida** de estas **funciones renales** conlleva inevitablemente a una insuficiencia renal aguda (IRA) o crónica.

La enfermedad renal constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel internacional debido a su fuerte impacto en la calidad de vida de los pacientes y a su elevado coste económico. Se calcula que la IRA causa al menos 2 millones de muertes cada año en el mundo afectando a un 7-18% de los pacientes hospitalizados y a casi el 50% de los ingresados en una unidad de cuidados intensivos (Chawla L, 2017). Además, los pacientes que se recuperan de un fracaso renal agudo tienen un riesgo mayor (25%) de progresar hacia una **enfermedad renal crónica (ERC)** (Bouchard y col., 2016). Siguiendo los criterios clínicos establecidos por las guías KDIGO (*The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; Khwaja A, 2012), la IRA es definida como una disminución abrupta de la función renal producida durante un periodo de 7 días o menos, mientras que la ERC se define como anomalías estructurales y funcionales renales que persisten durante más de 90 días (Khwaja A, 2012) (**Figura 1**).

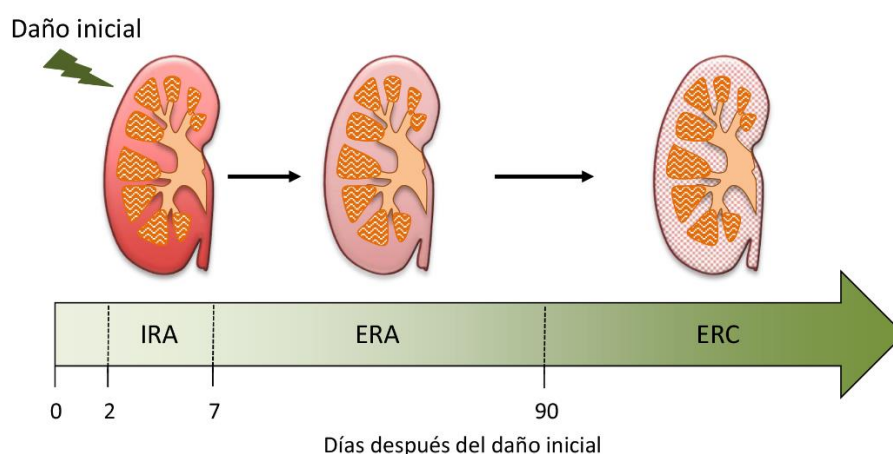


Figura 1. Esquema de la progresión de la patología renal. La insuficiencia renal aguda (IRA) puede progresar a una enfermedad renal aguda (ERA) que desencadena con el tiempo en la enfermedad renal crónica (ERC). Adaptado de Chawla L et al.,2017.

Sin embargo, estas dos enfermedades no siempre son entidades diferentes y probablemente representan un estadio continuo en el que los pacientes con IRA tienen un mayor riesgo de desarrollar una ERC *de novo* o un empeoramiento de la ERC subyacente (Chawla y col., 2014; Amdur y col., 2009; See y col., 2019). Asimismo, uno de los más significativos factores de riesgo para el desarrollo de IRA es la existencia de una ERC previa. Basándose en estos criterios, se ha propuesto el término de **enfermedad renal aguda** (ERA) para definir el curso de la enfermedad en pacientes con IRA donde la pérdida de función renal continúa después de 7 días (Lameire y col., 2012).

A pesar de los continuos avances para definir y estratificar esos procesos, los mecanismos moleculares subyacentes a cada estadio que condicionan la transición entre ellas sigue siendo un tema relevante de estudio (Basile y col., 2016; Guzzi y col., 2019). Por lo tanto, comprender las bases moleculares que desencadenan este daño renal es un desafío clave para un diagnóstico precoz y para el desarrollo y la optimización de estrategias preventivas y terapéuticas.

1.1 Patogénesis del daño renal agudo.

La **insuficiencia renal aguda** es un síndrome clínico complejo que afecta tanto a la estructura como a la función del riñón. A nivel clínico, la IRA es definida como la pérdida brusca de la función renal, que conlleva a un aumento en los niveles de creatinina sérica y a la disminución del volumen de excreción urinario. Estos criterios de diagnóstico permiten clasificar a la enfermedad en 3 estadios, atendiendo además a la severidad de la enfermedad (**Tabla 1**).

Tabla1.- Estadios de IRA

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	Aumento 1,5-1,9 veces el valor basal	< 0,5 ml/kg/h durante 6-12 horas
2	Aumento 2,0-2,9 veces el valor basal	< 0,5 ml/kg/h durante \geq 12 horas
3	Aumento 3 veces el valor basal Aumento \geq 4,0 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h durante \geq 24 horas Anuria durante \geq 12 horas

Desafortunadamente, la creatinina sérica es un marcador tardío de la lesión renal aguda de tal manera que la falta de biomarcadores tempranos impide un abordaje precoz de la enfermedad. Por tanto una de las principales prioridades en el campo de la investigación nefrológica es la

estandarización de nuevos biomarcadores específicos para la IRA. La gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo (**NGAL**) y la molécula 1 de lesión renal (**KIM-1**) han sido descritos como biomarcadores que pueden indicar el inicio o el grado de daño renal provocado, pero no permiten predecir eficazmente la progresión de la ERC hacia la etapa terminal de la misma (Beker y col., 2018). Tienen una alta sensibilidad y especificidad en la detección temprana de la IRA pero dependen de varias condiciones de los pacientes como el grado de hidratación, por tanto el biomarcador perfecto para este tipo de insuficiencias aún está por determinar.

La etiología de la IRA es muy variada y pueden coexistir múltiples factores en el tiempo, incluyendo algunos específicos del riñón (nefritis intersticial aguda, vasculitis), condiciones no específicas (isquemia, toxicidad) o patología extra-renal (azotemia prerrenal, nefropatía obstructiva postrenal). Pero a pesar de las diversas causas que la pueden originar, las características del daño renal agudo establecido son relativamente uniformes, con un daño tubular agudo que media el declive del nivel de filtración glomerular y en la mayoría de los casos un fallo renal oligúrico.

A nivel fisiopatológico, la IRA conlleva una compleja interconexión entre factores vasculares, tubulares e inflamatorios. De forma resumida, el daño nefrotóxico, isquémico o una sepsis, provoca una destrucción aguda del parénquima renal que conduce al deterioro de los túbulos renales, y en último término a la disfunción vascular, respuesta inflamatoria y muerte celular (Levey y col., 2017). Dependiendo de la severidad del daño, podemos hablar de un **IRA transitoria o persistente**. Cuando el daño es leve, los mecanismos de **reparación adaptativa** pueden restaurar la integridad epitelial, suprimir la respuesta inmune y restablecer la vasculatura (**Figura 2**). De esta manera, las células tubulares que sobreviven al del daño agudo, sufren una desdiferenciación y las células madre pluripotenciales proliferan para reemplazar las células dañadas regenerando así el epitelio tubular y recuperando la función renal. Sin embargo, en lesiones graves o persistentes, la reparación es incompleta o **maladaptativa (Figura 2)**. En este caso, las células tubulares sufren detención del ciclo celular G2/M, senescencia y muerte celular, lo que conlleva a la liberación de factores proinflamatorios. La atrofia y degeneración tubular, junto con la inflamación sostenida y la pérdida de microvasculatura, resultan en una fibrosis intersticial, caracterizada por la proliferación y activación de fibroblastos y el depósito de matriz extracelular (MEC), dando lugar a la ERC que con el tiempo puede llevar a la necesidad de un tratamiento renal sustitutivo, diálisis o trasplante (Basile y col., 2015). El daño producido en las células epiteliales tubulares puede ser clave para entender la resolución de la enfermedad o la transición a ERC.

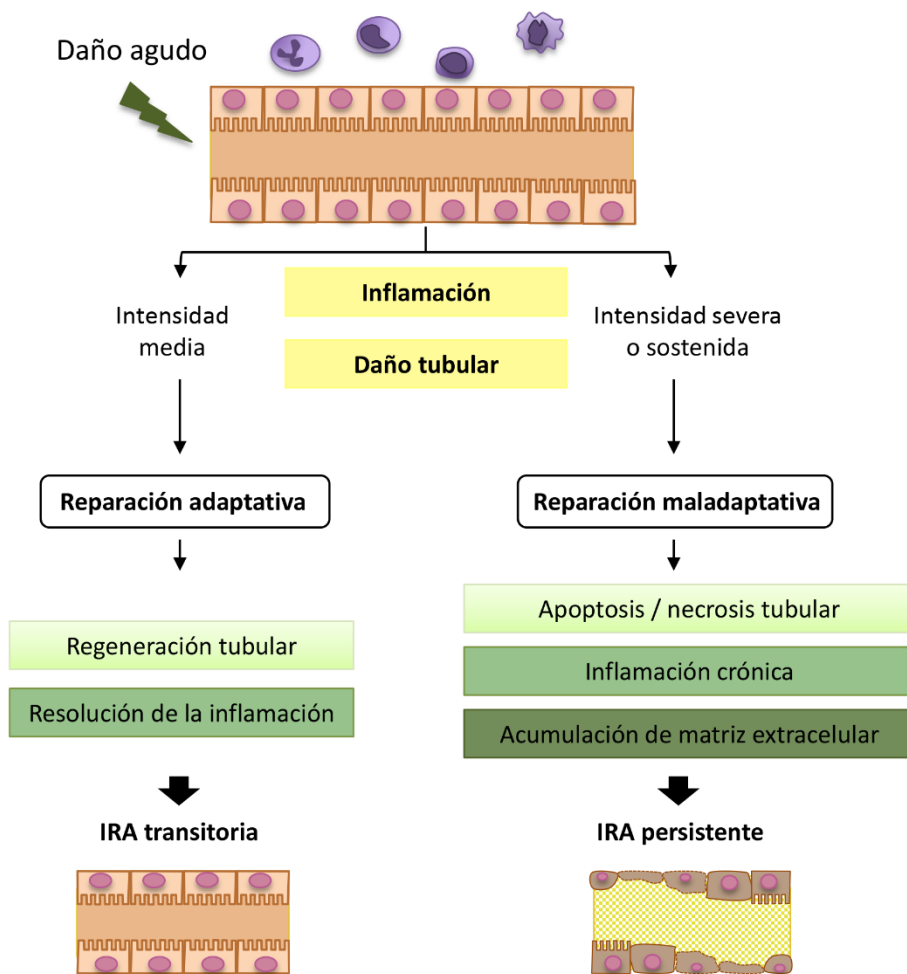


Figura 2. Mecanismos patológicos desencadenados durante el daño renal agudo y reparación adaptativa (IRA transitorio) o maladaptativa (IRA persistente). Dependiendo de la intensidad y severidad del daño inicial, los mecanismos desencadenados conducirán a la reparación del daño o a la progresión hacia un daño renal crónico.

Una de las principales causas de la IRA es la isquemia, la cual puede desencadenarse por diversas razones como un trasplante renal, complicaciones quirúrgicas, drogas vasoconstrictoras, hemorragias, traumatismos o rabdomiolisis, entre otras. La **isquemia renal** se define como la reducción del flujo sanguíneo (unilateral o bilateral) que puede producirse por la disminución del volumen sanguíneo total o por una obstrucción, desencadenando una bajada del aporte de oxígeno y nutrientes, además de un deterioro en la eliminación de productos de deshecho del metabolismo por parte del riñón (Bonventre y col., 2011). Todo esto teniendo en cuenta que el riñón, especialmente las células del túbulo proximal, son altamente susceptibles al daño isquémico debido a su amplia y estrecha asociación con los vasos sanguíneos.

Las células tienen la capacidad de protegerse frente a una situación de isquemia mediante un mecanismo conservado evolutivamente que les permite mantener la homeostasis celular a través del uso de sensores específicos del oxígeno y factores de transcripción, los llamados factores inducibles por hipoxia, **HIFs**. En las células del epitelio tubular, bajo situaciones de hipoxia, HIF-1 α se estabiliza y pasa al núcleo celular permitiendo la transcripción de genes involucrados en el ciclo metabólico celular (GLUT1), la angiogénesis (VEGF), la eritropoyesis (EPO) o la supervivencia celular (BNIP3) induciendo una respuesta celular protectora (Díaz-Bulnes y col., 2020). Sin embargo, cuando la carencia de oxígeno y de nutrientes se prolonga en el tiempo, estos mecanismos protectores resultan insuficientes, desencadenándose lesiones en diversos tipos celulares como el endotelio, el epitelio tubular o en las células inmunes (**Figura 3**) (Basile y col., 2011).

En el endotelio se produce una vasoconstricción que dificulta la posterior recuperación del flujo sanguíneo, un aumento de la permeabilidad vascular debido a alteraciones entre los contactos de las células endoteliales, cambios en el citoesqueleto o aumento de la interacción entre leucocitos y endotelio; y un incremento de la coagulación debido a la pérdida de factores anticoagulantes y anti-inflamatorios que favorece la trombosis (**Figura 3**) (Maekawa y col., 2017).

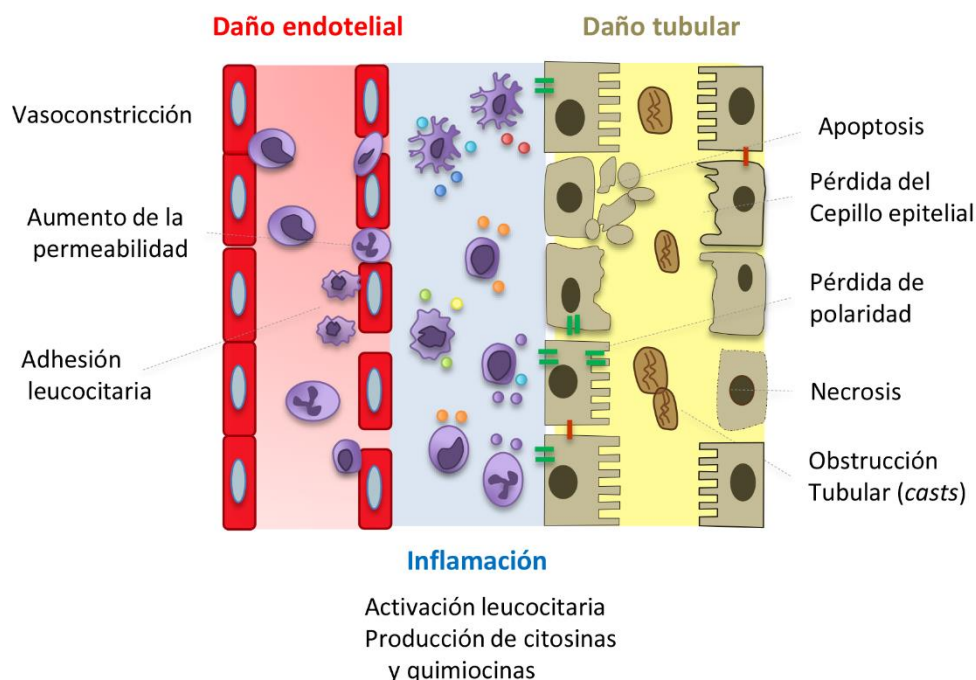


Figura 3. Eventos desencadenados como consecuencia del daño isquémico. La carencia de oxígeno y nutrientes desencadena procesos patológicos en células endoteliales, tubulares e inmunes que conducen a agravar el daño renal.

Los mayores cambios son producidos en las células del epitelio tubular proximal, debido a sus altos requerimientos metabólicos para mediar el transporte de iones, su limitada capacidad para sufrir glicolisis anaerobia y su dependencia funcional de la microvasculatura (Bonventr y col., 2011). Después de la reducción de los niveles de oxígeno, la célula es incapaz de mantener los niveles adecuados de ATP intracelular necesarios para los procesos esenciales, lo que conlleva a diversos cambios morfológicos, estructurales y funcionales en la célula epitelial que pueden terminar con la muerte celular por apoptosis o necrosis (Molitoris y col., 1996) (**Figura 3**). A nivel morfológico, uno de los primeros cambios que experimentan las células epiteliales es la pérdida del borde en cepillo de la zona apical, lo que permite que se generen pequeñas ampollas o vesículas que posteriormente son liberadas al lumen del túbulo (Kers y col., 2016). Estos restos celulares posteriormente pueden unirse a proteínas como la uromodulina formando cilindros que van a obstruir el túbulo y llevar a la pérdida del filtrado glomerular (Saikumar P y col., 2003). La pérdida de unión de las células tubulares a la membrana basal genera áreas de dilatación tubular. La bajada del ATP celular lleva a la despolimerización y redistribución del citoesqueleto de F-actina en la zona apical. Como consecuencia se produce la pérdida de unión entre las células y más importante, cambia la polaridad celular y por lo tanto su función (Ashworth y col., 2001). Por ejemplo, las bombas ATPase- Na^+/K^+ situadas en la parte basal de la células son redistribuidas a la parte apical generando un transporte bidireccional del sodio que origina una alta excreción de este, característica de los pacientes con IRA (Molitoris, 1993). Además, las células epiteliales expresan citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TGF- β) y quimionas (RANTES, MCP-1) que actúan como atrayentes de las células inmunes (neutrófilos, macrófagos) contribuyendo a la inflamación (**Figura 3**).

Si el daño isquémico es severo, el destino de la célula epitelial tubular es la **apoptosis o necrosis**. La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programada y dependiente de la energía, que resulta en la condensación de la cromatina y fragmentación del ADN que rápidamente va a ser fagocitado por los macrófagos y células epiteliales contiguas (Linkermann y col., 2014). Sin embargo, en la necrosis hay una pérdida de integridad de la membrana celular liberándose al interior del túbulo o al intersticio material nuclear y citoplasmático que va a incrementar la inflamación (Anders y col., 2018). Incluso, cuando las células que sufren apoptosis no tienen un nivel adecuado de ATP para llevar a cabo la desaparición escalonada de las células, pueden sufrir una necrosis secundaria.

En la muerte celular por apoptosis durante el daño renal agudo intervienen tanto la vía intrínseca (Bcl2, citocromo c, caspasa-9) como la extrínseca (FAS, ADD, caspasa-8) (Sharfuddin y col., 2011). El balance entre los factores proapoptóticos (BAX, BAD) y anti-apoptóticos (Bcl-2)

determinará el desenlace de muerte celular o supervivencia. Estrategias terapéuticas dirigidas a inhibir la apoptosis han mostrado su efecto protector en diversos modelos *in vitro* e *in vivo* de IRA (Havasi y col., 2011).

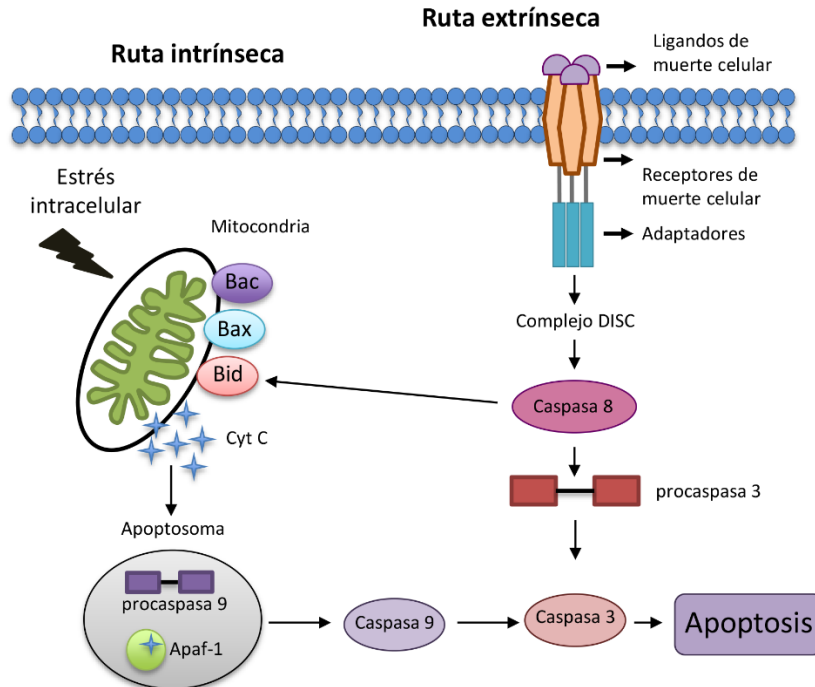


Figura 4. Rutas apoptóticas intrínseca y extrínseca. En la ruta intrínseca, la liberación de cyt c de las mitocondrias da lugar a la formación del apoptosoma y la activación de la caspasa 9. Las caspasa 8 y 9 activan luego a las caspasa 3, 6 y 7. En la ruta extrínseca tras la unión del ligando a receptores específicos, se forma el complejo DISC y se activa la caspasa 8. Ambos mecanismos dan lugar a la muerte celular por apoptosis.

Por su parte, la necrosis es un proceso dependiente de los niveles de ATP y de calcio intracelular (Kaczmarek y col., 2013). A pesar de que inicialmente se creía que la necrosis era accidental, actualmente se sabe que puede estar determinada y regulada genéticamente igual que sucede con la apoptosis (Vanden Berghe y col., 2014). Se han descrito varias modalidades de necrosis regulada como son la necroptosis, ferroptosis, piroptosis y necrosis regulada por transición de permeabilidad mitocondrial (Radi, 2018). Durante la lesión renal aguda nefrotóxica, la ferroptosis provoca una muerte celular inicial que desencadena una respuesta inflamatoria agravando el daño (Martin-Sánchez y col., 2017). En una segunda oleada, la muerte celular por necroptosis y apoptosis amplificaría y mantendría el daño renal agudo (Martin-Sánchez y col., 2017a). Por ello, los inhibidores de la ferroptosis han sido propuestos como tratamiento inicial en el daño renal (Hu y col., 2019). Estos procesos de necrosis conllevan a una inflamación que a su vez

perpetúa los procesos de daño en un bucle continuo conocido como **necro-inflamación** (Linkermann y col., 2014). La activación del sistema inmune relacionado con la muerte celular es debida a los DAMP (patrones moleculares asociados al daño) liberados por las células necróticas de los túbulos que activan los TLR de los macrófagos y las células dendríticas desencadenando la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (Allam y col., 2012) que a su vez pueden inducir varias formas de necrosis regulada agravando el daño renal. Esto ocurre mediante la liberación de $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$ (Dannappel y col., 2014; Mulay y col., 2016). Adicionalmente desencadenan la inducción de la NETosis en neutrófilos provocando la liberación de histonas con un alto impacto citotóxico (Allam y col., 2014) y la activación de NLRP3 inducida por los DAMP que desencadena la activación de la caspasa-1 (Case y col., 2013).

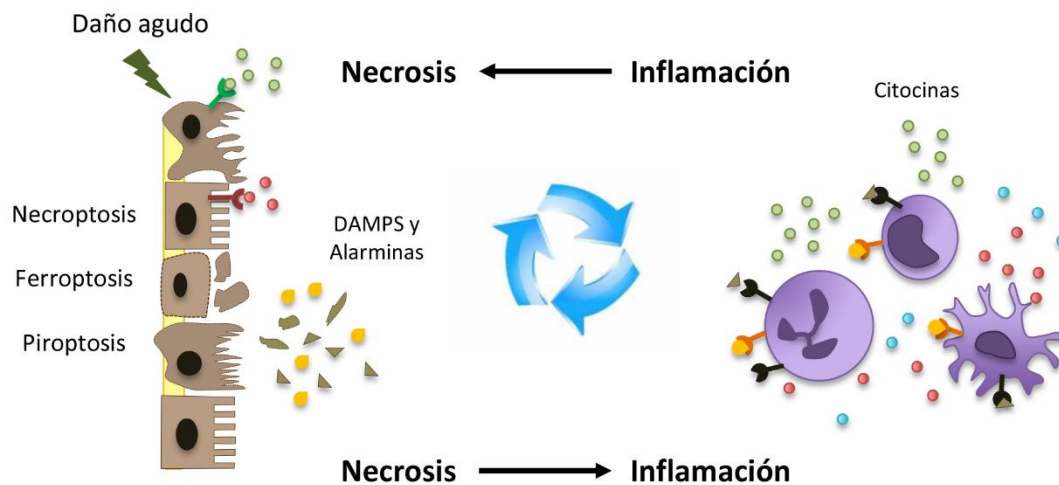


Figura 5. Bucle de necroinflamación desencadenado en el daño renal agudo Las células renales necróticas libran DAMPS y alarminas activando las células del sistema inmune. La activación de estas células provoca la liberación de numerosas citoquinas proinflamatorias, que pueden inducir varias formas de necrosis regulada. Adaptada de Mulay y col., 2016.

2. EL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y LA RESPUESTA A PROTEÍNAS MAL PLEGADAS.

El **retículo endoplasmático (RE)** es una extensa red de membranas tubulares que se encuentran separadas del citosol por una única bicapa lipídica, la membrana del RE. Entre las funciones del RE están la síntesis de lípidos, el almacenamiento del calcio (Ca^{2+}) intracelular y quizá la más importante, el mantenimiento de la **homeostasis proteica** (proteostasis) (Araki y col., 2012). Es decir, el RE es el encargado de sintetizar las proteínas celulares, plegarlas de forma adecuada y establecer las modificaciones postraduccionales (glicosilación, fosforilación, hidroxilación, metilación o acilación) necesarias para el **correcto funcionamiento** celular. Numerosos estímulos (hipoxia, inflamación, isquemia/reperfusión, estrés oxidativo) así como variaciones en la señalización intracelular (respuesta a la insulina, hiperlipidemia, hiperglicemia, desregulación en los balances de calcio o en las modificaciones postraduccionales), pueden alterar la proteostasis del RE, llevando a la acumulación de proteínas mal plegadas y al estrés de RE (Inagi y col., 2014) (**Figura 6**). Con el fin de mitigar este estrés y restaurar la homeostasis proteica, la célula activa un mecanismo compensatorio denominado **respuesta a proteínas mal plegadas o UPR** (*Unfolded Protein Response*).

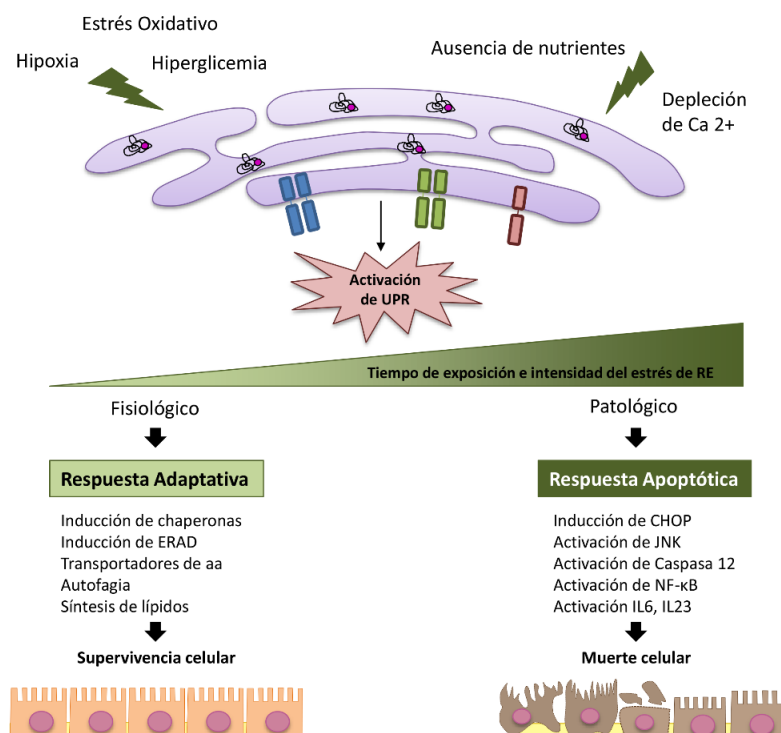


Figura 6. Respuesta al estrés del retículo endoplasmático adaptativa y apoptótica. La respuesta de proteínas desplegadas (UPR) puede ser inducida por diversos estímulos, que en función de la intensidad y duración del mismo desencadenan mecanismos adaptativos o apoptóticos.

Esta respuesta se activa debido a un desequilibrio en el número de proteínas mal plegadas presentes en el RE y la capacidad de la maquinaria celular para restaurar la homeostasis proteica. Una vez que la respuesta se desencadena su fin es doble; por un lado reparador, disminuyendo el número de proteínas que entran al retículo mediante la reducción de la síntesis de las mismas; y por otro protector, incrementando la capacidad de reducción de proteínas mal plegadas mediante la activación transcripcional de genes involucrados en el plegamiento y degradación de las mismas. Esto es lo que se conoce como respuesta adaptativa, y es clave en algunos tipos celulares que requieren una tasa alta de síntesis de proteínas como pueden ser las células B pancreáticas y las células plasmáticas (Rutkowski y col., 2010) (**Figura 6**).

Sin embargo, cuando el estrés de RE es muy fuerte o persistente a lo largo del tiempo, esta respuesta es incapaz de restablecer la homeostasis proteica y se activan mecanismos de apoptosis que llevan a la muerte de la célula (Ron y col., 2007) (**Figura 6**). Esta respuesta **apoptótica** se desencadena como consecuencia de periodos prolongados de hipoxia, privación de nutrientes o el aumento de los niveles de colesterol, lípidos, glucosa o citoquinas inflamatorias que se producen en numerosas enfermedades (neurodegenerativas, obesidad, diabetes, infecciones virales, etc). El equilibrio entre la ruta de UPR adaptativa y apoptótica es crítico para mantener la homeostasis del RE o la activación de rutas citotóxicas.

2.1 Rutas moleculares de UPR

La respuesta a proteínas mal plegadas es iniciada por tres proteínas ancladas en la membrana del RE; **IRE1** (*Inositol-Requiring kinase/Endoribonuclease*), **PERK** (*pancreatic eukaryotic translation initiation eIF-2 α kinase*), y el factor de transcripción de activación 6 (**ATF6**) (**Figura 7**). En una situación de homeostasis celular, las regiones N-terminales de estas proteínas están unidas a la chaperona **GRP78** (proteína regulada por glucosa de 78 kDa, también denominada BIP) que actúa como un sensor celular clave. En situaciones patológicas donde se produce un cúmulo de proteínas mal plegadas en el lumen de RE, GRP78 se libera de estas proteínas transmembrana y se une a las proteínas mal plegadas (**Figura 7**). Alternativamente, las proteínas mal plegadas pueden unirse directamente a los sensores del RE (PERK, ATF6 e IRE1 α) de forma independiente de GRP78 (Gardner y col., 2011). Ambos procesos desencadenan la activación de las tres vías de señalización, IRE1 α , PERK y ATF6 (Wang y col., 2016). Finalmente, los factores transcripcionales activados, XBP1s, ATF4 y ATF6, son traslocados al núcleo donde dan lugar a la transcripción de numerosos genes implicados en diversos procesos, unos encaminados a la supervivencia celular (síntesis de

chaperonas y lípidos, ruta ERAD o activación de la autofagia) y otros a la muerte celular (apoptosis) (**Figura 7**). A continuación se describirá más detalladamente cada vía de señalización.

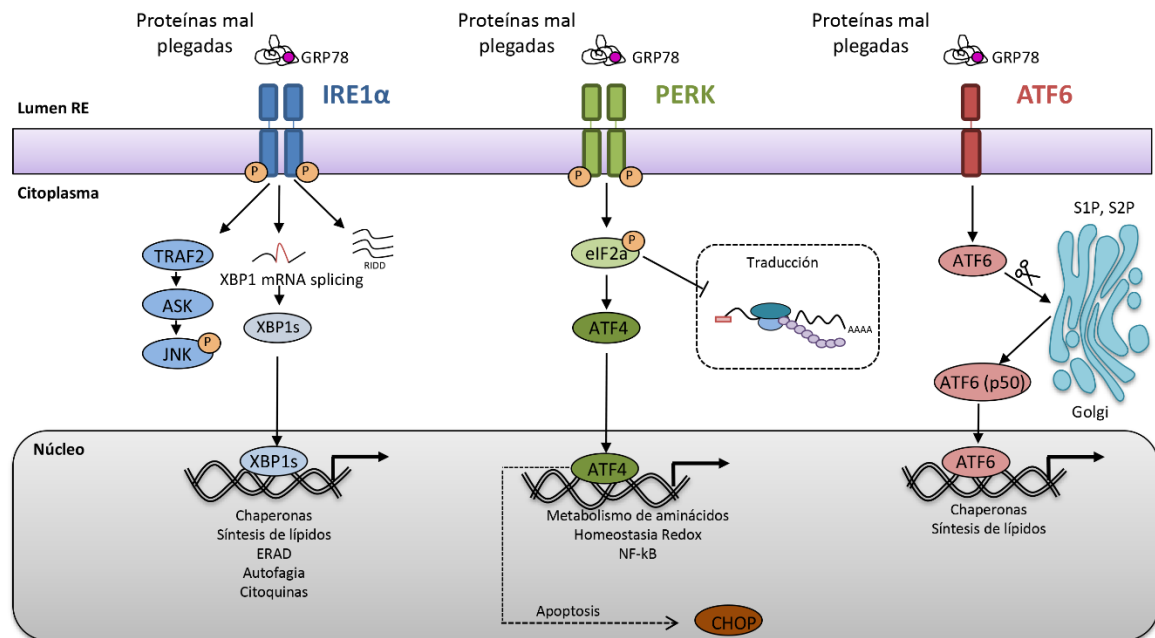


Figura 7. Rutas del estrés de retículo endoplasmático y mal plegamiento de proteínas. La ruta de UPR está mediada por tres proteínas transmembrana IRE1, PERK y ATF6 que desencadenan la transcripción de genes involucrados en el plegamiento de proteínas y la expansión ER, la activación de ERAD, la inducción de autofagia o la atenuación de la traducción de proteínas y la síntesis de citoquinas o lípidos. En situaciones de estrés RE continuo, la ruta de UPR inicia la apoptosis. Adaptada de Smith y col., 2018.

El eje de **IRE1** es la vía más conservada de la ruta de UPR. Existen dos formas de IRE1; IRE1 α que se expresa en todos los tipos celulares, e IRE1 β limitado al epitelio intestinal. IRE1 α es una proteína transmembrana de tipo I formada por un dominio N-terminal en el lumen del RE, una región transmembrana, y un dominio carboxi-terminal citoplasmático que contiene las actividades catalíticas endorribonucleasa y Ser/Thr quinasa. Una vez activado, IRE1 α se homodimeriza, autofosforila y activa sus funciones catalíticas (Tirasophon y col., 1998). La fosforilación de IRE1 α produce un cambio alostérico que deja expuesto el dominio endorribonucleasa, encargado de llevar a cabo el procesamiento alternativo del ARNm de XBP1 (*X-box DNA-binding protein 1*) (**Figura 7**). Este consiste en la liberación de 26 nucleóticos del ARNm convencional de XBP1, XBP1u (*unspliced XBP1*), produciendo un cambio en la pauta de lectura y generando una proteína XBP1 procesada (XBP1s, *spliced XBP1*) más estable y capaz de traslocarse al núcleo. XBP1s se une a elementos de respuesta a estrés del RE (ERSE) regulando la expresión de genes implicados en el plegamiento

proteico y control de calidad del RE, la vía de degradación asociada al RE (ERAD, *ER-Associated Degradation*), biogénesis del RE y biosíntesis de fosfolípidos, hecho este último que permite la expansión de la membrana del RE (Korennykh y col., 2009). Igualmente, IRE1 α es capaz de degradar por medio de su actividad endorribonucleasa muchos ARNm codificantes para proteínas del RE, reduciendo de esta forma la carga proteica en un proceso denominado como RIDD (*regulated IRE1 α -dependent decay*) (Adams y col., 2019).

La vía desencadenada por **PERK** conduce principalmente a la activación de los procesos celulares modulados por ATF4. PERK es otra proteína transmembrana con actividad serina/treonina (Ser/Thr) quinasa. Tras su homodimerización y activación por autofosforilación en el residuo Thr 918, PERK fosforila a la subunidad α del factor de iniciación eucariótico 2 (eIF2 α) en el residuo Ser 51. Esta fosforilación produce la inactivación de eIF2 α , disminuyendo de forma global la síntesis de nuevas proteínas entre las que están la ciclina D1 que conlleva a la parada del ciclo celular (**Figura 7**). Pero además, la fosforilación de eIF2 α permite la traducción de otros ARNm como el factor de transcripción ATF4, que regula la expresión de genes implicados en la supervivencia y asociados al equilibrio redox, el plegamiento de proteínas, el metabolismo de aminoácidos o la autofagia (Harding y col., 2000). Cuando el estrés del RE se mantiene en el tiempo, ATF4 activa la expresión de CHOP, un importante factor de transcripción que inhibe la expresión de proteínas antiapoptóticas favoreciendo la muerte celular por apoptosis (Marciniak y col., 2004) (**Figura 7**). En situaciones fisiológicas, CHOP puede desencadenar un mecanismo de autorregulación inhibiendo la fosforilación de eIF2 α y reanudando la síntesis correcta de proteínas. Adicionalmente, la activación de PERK facilita la traslocación de Nrf2 al núcleo con la consiguiente expresión de enzimas antioxidantes (Harding y col., 2003) y la activación de la ruta de NF- κ B a través de la inhibición de I κ B mediada por la fosforilación de eIF2 α (Tam y col., 2012).

La tercera vía de la respuesta a proteínas mal plegadas esta mediada por el factor de transcripción **ATF6**, el cual presenta un proceso de activación diferente a las otras dos proteínas sensoras. La forma inactiva de ATF6 está anclada a la membrana del RE mediante una secuencia hidrofóbica y unida a GRP78. En situaciones de estrés de RE, GRP78 se libera y ATF6 es transportada al aparato de Golgi donde es cortada por dos proteasas diferentes, S1P y S2P (*site 1 y site 2 protease*) (**Figura 7**). Este proceso proteolítico permite liberar al citosol la fracción N-terminal de ATF6 de 50 KDa (ATF6-p50), la cual pasa al núcleo para activar la transcripción de genes implicados en la ruta ERAD, biosíntesis de lípidos, expansión del RE y plegamiento proteico (Wu y col., 2007). Dentro de estos, están los genes *XBP1*, *CHOP* y *GRP78*. Además, ATF6 y XBP1 pueden formar heterodímeros en la unión al ADN, regulando la expresión de genes comunes (Yoshida y col., 2001).

2.2 Implicaciones patológicas de la activación de UPR

Como hemos descrito, la activación de UPR produce una respuesta rápida (adaptativa) ante una situación de proteostasis, atenuando la traducción de proteínas mediante el eje PERK-eIF2 α , aumentando la expresión de chaperonas que permiten resolver el mal plegamiento de las proteínas mediante los ejes IRE1 α -XBP1 y PERK-ATF4 y activando la ruta de ERAD, encargada de degradar a las proteínas mal plegadas a través de los ejes IRE1 α -XBP1 y ATF6 y la autofagia. Sin embargo, cuando estos mecanismos no son suficientes para restaurar la homeostasis proteica o el estímulo que origina el estrés de RE es demasiado fuerte o persistente, estas mismas rutas desencadenan procesos patológicos como la muerte celular por apoptosis y el aumento de los procesos inflamatorios.

2.2.1 Apoptosis o autofagia

La activación de la autofagia o la apoptosis en situaciones de estrés de RE no son fenómenos independientes, sino que están estrechamente asociados. La autofagia no solo permite la supervivencia celular sino que dependiendo de la intensidad del estímulo puede conducir a la autodigestión celular o promover la apoptosis agravando aún más la lesión celular (Verfaillie y col., 2010). Existen varios estudios que muestran la relación entre ambos procesos, pero los mecanismos implicados no están completamente definidos. Se sabe que la formación del autofagosoma promueve la activación de la caspasa 8 activando así la apoptosis (Amir y col., 2013) y que la autofagia puede reducir la expresión de las proteínas citosólicas IAPs (inhibidores de la apoptosis) favoreciendo la apoptosis (Hiramatsu N y col., 2014).

La **autofagia** es un mecanismo de homeostasis celular conservado evolutivamente que permite la supervivencia celular en condiciones de estrés de RE (Bettigole y col., 2015). Se desencadena como vía adicional a ERAD y facilita la eliminación de proteínas mal plegadas y orgánulos celulares dañados, principalmente mitocondrias (mitofagia). Las tres ramas de la ruta de UPR pueden regular la autofagia. Por un lado, IRE1 α , a través de la interacción con TRAF2, activa la quinasa JNK que fosforila a Bcl-2, conduciendo a la disociación de Beclin-1 y al inicio de la autofagia (Wei y col., 2008) (**Figura 8**). Además, la transcripción de Beclin 1 es inducida por XBP1s y ATF4. Adicionalmente, la activación de UPR condiciona la formación del autofagosoma. Los 3 factores de transcripción dependientes de UPR (XBP1, ATF4 y ATF6) incrementan la transcripción de ATG3, ATG13 y ATG5, todos ellos implicados en la formación del autofagosoma (Cybulsky y col., 2017; Milani y col., 2009) (**Figura 8**). A su vez, ATF4 y CHOP favorecen la inhibición de mTOR y la activación de AMPK, ambos moduladores de la formación del autofagosoma (Salazar y col., 2009; Høyer-Hansen y col., 2007) (**Figura 8**).

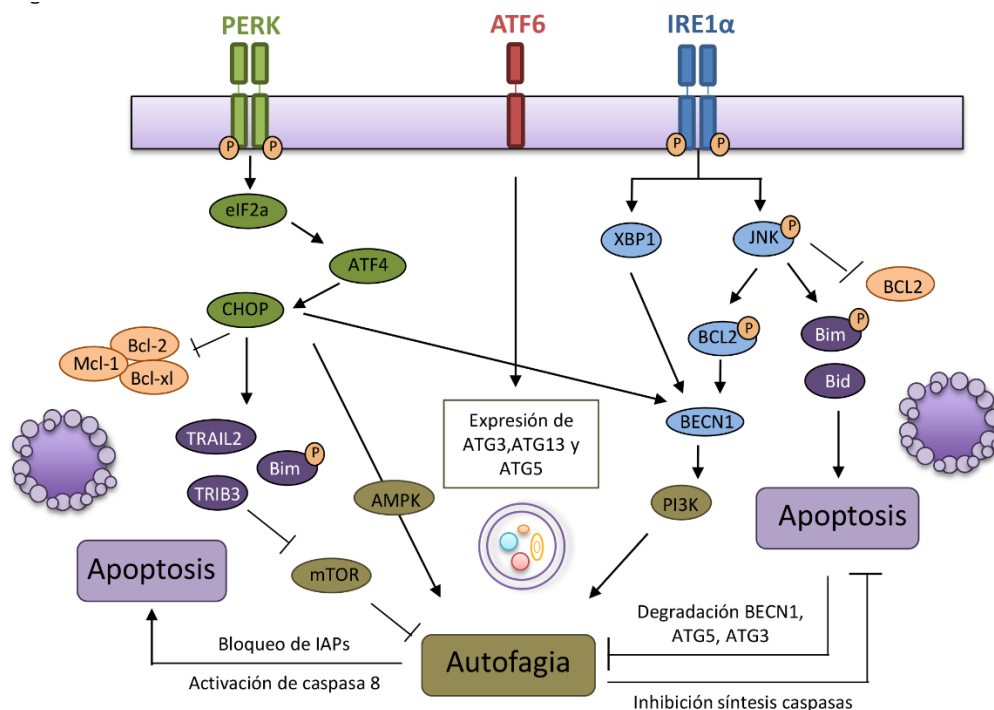


Figura 8. Relación entre la autofagia y la apoptosis desencadenada por el estrés de RE. Las tres ramas de la ruta de UPR inducen autofagia como apoptosis, fenómenos relacionados. La autofagia inducida por el estrés de RE, puede tener un efecto dual. Por un lado inhibe la apoptosis eliminando proteínas mal plegadas e inhibiendo la inducción de caspasas pero por otro, puede inducir la activación de la caspasa 8 y el bloqueo de los inhibidores de apoptosis. Asimismo, la apoptosis bloquea la autofagia degradando proteínas asociadas a la formación del autofagosoma.

Pero cuando estos mecanismos que llevan a la autofagia no funcionan correctamente o son insuficientes para restaurar las condiciones celulares, se desencadenan de forma inevitable los mecanismos celulares que conducen a la muerte celular por **apoptosis**. Existen varios mecanismos, pero la vía pro-apoptótica mejor caracterizada inducida por el estrés de RE, es la mediada por CHOP. Aunque la transcripción de CHOP está regulada por las 3 vías o ejes de UPR, ATF4 es el factor de transcripción predominante. En un primer momento, CHOP incrementa la síntesis de la proteína GADD34 que está involucrada en la desfosforilación de eIF2 α , permitiendo reanudar la síntesis de proteínas y reducir la activación de la ruta de UPR (Marciniak y col., 2004). Pero si la homeostasis no es reparada, y CHOP sigue expresándose, se une también a otros genes como TRAIL2 (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) y los pro-apoptóticos Bim y TRIB3 (*triblog homogéneo 3*) (Jeon y col., 2018; Ohoka y col., 2005) acelerando el proceso de muerte celular (**Figura 8**). Por otra parte, CHOP, disminuye la expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, Bcl-xl y Mcl-1 (Hu H y col., 2018) y favorece la expresión de ERO1 α permitiendo catalizar con PDI la formación de puentes

disulfuro en las proteínas liberando H_2O_2 en el RE. La liberación de H_2O_2 al citoplasma, induce ROS dando lugar a la apoptosis mediada por estrés oxidativo (Simen y col., 2010) (**Figura 8**).

Además de los mecanismos desencadenados por CHOP, la activación continua de la quinasa JNK por la vía de IRE1 α induce la transcripción de los genes pro-apoptóticos Bid y Bim, mientras que bloquea la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. La coordinación de estos procesos conlleva a la oligomerización de las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bak, aumentando la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa e iniciando el proceso intrínseco de apoptosis (Tabas y col., 2011) (**Figura 8**). De forma paralela, el estrés del RE induce la salida de calcio del RE al citosol, de tal manera que es captado o absorbido por la mitocondria aumentando la liberación del citocromo c al citoplasma, permitiendo la activación del apoptosoma y la activación de la caspasa 9 (Morishima y col 2002).

2.2.3 Inflamación

El estrés del RE, y como consecuencia la respuesta a proteínas mal plegadas, conlleva adicionalmente a la activación de diversas rutas inflamatorias, como son las mediadas por NF- κ B y las MAPK (JNK, p38, ERK). Cabe destacar que estas vías de señalización no solo regulan la expresión de genes inflamatorios, sino que dependiendo del contexto también desempeñan un papel muy importante en la supervivencia celular (Grootjans y col., 2016).

NF- κ B es uno de los principales complejos proteicos que desencadenan la inflamación. En situaciones fisiológicas, NF- κ B e I κ B se encuentran en el citosol formando un complejo inactivo. Bajo estrés de RE, el reclutamiento de TRAF2 tras la activación de IRE1 α permite la activación de IKK, que fosforila a I κ B que se libera de NF- κ B permitiendo su traslocación al núcleo y facilitando la expresión de diversos genes inflamatorios (citoquinas pro-inflamatorias, quimiocinas o moléculas de adhesión) (Tam y col., 2012). Además, la activación del eje PERK-eIF2 α da lugar a una atenuación global de la traducción de ARNm, entre ellos de I κ B, de tal manera que se facilita la activación de NF- κ B (Tam y col., 2012). La vía mediada por IRE1 α -TRAF2 activa la quinasa JNK la cual fosforila al factor de transcripción AP-1 que regula la transcripción de genes inflamatorios como TNF- α e IL-8 (Sprenkle y col, 2017). Por otro lado, ATF4 y XBP1 son capaces de unirse directamente al promotor de IL-6 induciendo su expresión (Iwasaki y col., 2014; Martinon y col., 2010).

Por otro lado, la inducción de estrés de RE permite la activación del inflamasoma NLRP3. Este complejo es el encargado de activar a la caspasa 1 que procesa las formas inmaduras de las citosinas IL-18 e IL-1 β en sus formas maduras y solubles. La actividad ARNasa de IRE1 α permite la inducción

del inflamasoma NLRP3 mediante la degradación de miR-17, facilitando la expresión de TXNIP (ligando de NLRP3) (Lerner y col., 2012; Chen y col., 2018). Además, favorece el ensamblaje del complejo del inflamasoma permitiendo la oligomerización de ASC (dominio de reclutamiento de caspasas) (Talty y col., 2019). Igualmente, PERK favorece la expresión de TXNIP y la activación del inflamasoma pero su mecanismo aun es desconocido (Osowski y col., 2012). Por su parte la salida de Ca^{2+} del RE hacia la mitocondria produce grandes cantidades de ROS mitocondrial que también activan al inflamasoma (Gong y col., 2018).

Asimismo, los procesos desencadenados por el estrés de RE promueven un ambiente profibrótico mediados por la inducción de apoptosis, la inflamación, la producción de citoquinas profibróticas a partir de las células epiteliales e inmunes (Kropski y col., 2018). Se ha descrito que el estrés de RE puede acelerar la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos (Matsuzaki y col., 2015). Específicamente, IRE1 α degrada al microRNA-150 facilitando la expresión de α -SMA y la transición epitelio mesenquimal (Heindryckx y col., 2016).

2.3. Estrés de retículo endoplasmático y enfermedad renal

Diferentes condiciones exógenas como la falta de oxígeno y nutrientes, o la administración de fármacos; endógenas como la acumulación de proteínas o lípidos en el riñón, o la formación de cálculos renales; o incluso genéticas, pueden desencadenar la activación de la respuesta a proteínas mal plegadas en las células glomerulares y tubulares renales, mostrando así una implicación directa en el desarrollo de la patología renal.

Diversos estudios han mostrado como la **falta de oxígeno y nutrientes** provocado por la isquemia inducen estrés de RE en las células tubulares renales, observándose un aumento de eIF2 α , GRP78 y CHOP que finalmente lleva a estas células a la muerte celular por apoptosis (Montie y col., 2005; Noh y col., 2015; Prachasilchai y col., 2009). Asimismo, en un modelo de transición hacia el daño renal crónico inducido por isquemia, se observó un aumento de GRP78 y CHOP (Shu y col., 2018).

La **nefrotoxicidad** inducida por fármacos puede activar la ruta de UPR provocando inflamación y muerte celular. Por ejemplo, el cisplatino, un agente alquilante utilizado en quimioterapia para el tratamiento de diversos tumores, induce la expresión de GRP78, XBP1 y CHOP en células renales murinas (Servais y col., 2008; Peyrou y col., 2007). De hecho, el bloqueo de CHOP disminuye el daño renal inducido por cisplatino, demostrando el papel clave del estrés de RE en la nefrotoxicidad inducida por este agente anti-tumoral (Yan y col., 2018). En células tubulares renales

y en biopsias de pacientes se observó una inducción de GRP78 y CHOP como consecuencia del daño desencadenado por la ciclosporina A, un supresor de la activación inmune (Hama y col., 2013; Liu y col., 2015; Foufelle y col., 2016).

La **acumulación** excesiva de **proteínas** en células tubulares y glomerulares, es una de las principales causas que lleva a la activación de UPR y a la progresión de la enfermedad renal. Los podocitos son extremadamente susceptibles al estrés del RE debido a su alta capacidad de plegamiento de proteínas en el RE y sus altos niveles de actividades anabólicas o catabólicas (Fan y col., 2017). En ratas con nefropatía membranosa o glomerulonefritis, se observó un aumento de las chaperonas GRP78 y GRP94 en podocitos dirigidas a restaurar la homeostasis proteica (Cybulsky y col., 2005; Inagi y col., 2005). En un modelo de síndrome nefrótico inducido por el aminonucleósido de puomicina (PAN), la inducción del estrés del RE en podocitos provoca una localización errónea de la nefrina (componente clave en la barrera de filtración glomerular). Esto sugiere que el daño en los podocitos puede causar una alteración en el plegamiento y tráfico de la nefrina como un factor subyacente en el mecanismo patológico de la proteinuria (Nakajo y col., 2007; Fujii y col., 2006). La acumulación proteica también puede ocurrir en la zona medular, donde el estrés del RE inducido en las células tubulares conlleva a la muerte celular y a la activación del inflammasoma (Fang (a) y col., 2013). Entre otras, la acumulación de urotensina II induce estrés en el RE y aumenta la producción de matriz extracelular en las células tubulares de ratones con diabetes temprana (Pang y col., 2016) y el exceso de albúmina conlleva a la apoptosis inducida por el estrés de RE (Ohse y col., 2006; Xia y col., 2016).

Un caso especial es el desencadenado por la **hiperglucemia** en la nefropatía diabética (ND). Las concentraciones elevadas de glucosa pueden inducir estrés de RE contribuyendo al daño glomerular y tubular (Fang (b) y col., 2013; Cao y col., 2014). Las células del epitelio tubular son las células diana en los trastornos metabólicos inducidos por la glucosa y por tanto juegan un papel crítico en la progresión de la ND, pero además, el acumulo de proteínas persistente contribuye a la disfunción glomerular mediada por el estrés del RE (Lindenmeyer y col., 2008). Estudios recientes han identificado algunos inductores específicos que desencadenan la activación de la ruta de UPR y que conducen a la progresión de la ND. Uno de estos inductores son los productos finales de glicación avanzada (AGEs) que activan la señalización ATF4/p16 en las células tubulares desencadenando la inhibición del ciclo celular, lo que implica una senescencia prematura promoviendo la fibrosis tubulointersticial (Liu y col., 2015). De manera similar, el receptor de AGE (RAGE) induce la senescencia prematura en células tubulares a través de la activación de la ruta de UPR y la señalización de p21 (Liu y col., 2014). Además, se sabe que alteraciones en la señalización

de la insulina impide la actividad de XBP1s en los podocitos y exacerba la respuesta apoptótica dependiente de ATF6 en ratones diabéticos (Madhusudhan y col., 2015). Como consecuencia de estos estudios, la inhibición de la respuesta a proteínas mal plegadas se plantea como una posible terapia en la ND.

La **acumulación de lípidos** (hiperlipidemia) en el riñón también puede llevar el estrés del RE provocando un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y cambios estructurales y funcionales en las células tubulares, mesangiales y podocitos (De Vries y col., 2014; Yang y col., 2017). El ácido palmítico (PA) activa la ruta apoptótica del estrés del RE en las células de los túbulos proximales y en podocitos, mediada por la inducción del FT CHOP (Sasaki y col., 2009; Sieber y col., 2010).

Una de las causas más comunes de la litiasis renal es la **hiperoxaluria**. El aumento de oxalato en las células renales induce niveles altos de ROS que promueven la inflamación y el daño renal (Khan y col., 2014). Estas condiciones de estrés oxidativo persistente favorecen la aparición de proteínas mal plegadas, activando la ruta de UPR y la apoptosis que a su vez facilita la formación de precipitados de oxalato cálcico (Abhishek y col 2017; Kamg y col., 2020). Además, se ha descrito que la formación de estos cálculos renales se asocian con una excesiva autofagia desencadenada por la vía de PERK-eIF2 α que favorece en ultimo termino la muerte celular por apoptosis (Sun y col., 2020).

Por último, diferentes **mutaciones genéticas** que implican defectos en el plegamiento y/o procesamiento de las proteínas pueden llevar a la activación de la ruta de UPR. Así, expresiones aberrantes de uromodulina por cambios aminoacidicos en el gen *UMOD*, provocan su acumulación en el RE desencadenando la activación de UPR causando nefropatía hiperuricémica (Bernascone I y col., 2006). Igualmente, mutaciones génicas en el colágeno IV, α -actinina-4, laminina, nefrina y podocina inducen estrés de RE llevando a la apoptosis celular (Pieri M y col., 2014; Cybulsky y col., 2009; Chen y col., 2013; Fan y col., 2009).

En humanos, se ha descrito un incremento de la expresión de los marcadores de estrés de RE en biopsias de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa y crescénica (Cybulsky y col., 2013; Inagi y col., 2009), con síndrome nefrótico donde se acumulan principalmente en las células del epitelio tubular (Lhoták y col., 2012; Wu y col., 2010) y con nefropatía diabética donde se observó un aumento significativo de GRP78 (Lee y col., 2012; Kim y col., 2015; Lindenmeyer y col., 2008).

Como consecuencia de la función clave que desarrolla el estrés de RE en el daño renal, se han llevado a cabo diversos estudios en modelos murinos para evaluar el efecto de los inhibidores

clásicos de estrés de RE, 4-PBA (4-fenilbutirato) y TUDCA (Ácido tauroursodeoxicolico). Estos fármacos han sido aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) por su efecto terapéutico para restaurar la tolerancia a la glucosa y mejorar la sensibilidad a la insulina en trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad (Lee y col., 2014). En la **Tabla 2** se resumen los estudios realizados con 4-PBA, TUDCA, y el inhibidor de XBP1, STF-083010, en modelos de daño renal inducido mostrando que el bloqueo del estrés del RE contribuye a disminuir los procesos inflamatorios, apoptóticos y fibróticos que conllevan al daño renal irreversible.

Tabla2.- Estudios de inhibición farmacológica de estrés de RE en daño renal.

Inhibidor	Modelo animal	Consecuencia	Referencia
4-PBA	IRA inducida por Tunicamicina	Mantenimiento de la integridad de la estructura del túbulo	Carlisle y col., 2014
4-PBA	Obstrucción ureteral unilateral (UUO)	Reducción de marcadores de fibrosis (α -SMA y TGF- β).	Liu y col., 2016
4-PBA	ERC inducida por angiotensina II	Reducción de infiltración de macrófagos, albuminuria y fibrosis (TGF- β).	Mohammed-Ali y col., 2017
4-PBA	ND inducida por estreptozotocina	Reducción de inflamación (MCP-1) y fibrosis (TGF- β y colágeno I).	Qi y col., 2011
4-PBA	Inducción de hiperoxaluria con etilenglicol	Reducción de estrés de RE, normalización de respuesta antioxidante, reducción daño renal	Randhawa y col., 2019
4-PBA	Inducción de hiperoxaluria con etilenglicol	Reducción de apoptosis (CHOP y Caspasa 12) y autofagia (BECN1)	Sun y col., 2020
4-PBA y TUDCA	Transición IRA-ERC inducida por I/R	Reducción de inflamación (IL-6), apoptosis (Caspasa 3 y 12) y fibrosis (colágeno I y α -SMA).	Shu y col., 2018
TUDCA	IRA inducida por I/R	Reducción de muerte celular tubular por apoptosis (Caspasa 12).	Gao y col., 2012
TUDCA	ERC inducida por dieta alta en sales	Reducción de proteinuria y albuminuria	De Miguel y col., 2019
TUDCA	ERC inducida por aldosterona	Reducción de inflamación (inflammasoma NLRP3, IL-1 β e IL-18) y fibrosis (colágeno I y IV, TGF- β y fibronectina)	Guo y col., 2016
TUDCA	ND (ratones db/db;)	Reducción de la apoptosis (Caspasa 3 y CHOP)	Fan y col., 2017
STF-083010	IRA inducida por I/R	Reducción de inflamación (IL-1 β y TNF- α) y apoptosis (Caspasa 3 y CHOP)	Liu y col., 2018

3. LA REGULACION EPIGENÉTICA COMO DIANA TERAPEUTICA EN LA PATOLOGIA RENAL

A principios de los años 40, Conrad Waddington, estableció una relación entre el fenotipo y el genotipo siendo así el primero en acuñar el término epigenética, definiéndola como la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, y que dan lugar al fenotipo (Waddington, 1942). Actualmente, la epigenética se define como el estudio de los cambios en la expresión génica que se heredan de forma estable sin producir alteraciones en la propia secuencia de ADN (Berger y col., 2009). La mayoría de estos cambios tienen lugar durante la división celular permitiendo así la generación de una amplia variedad de fenotipos a partir de un único genotipo.

Los mecanismos de regulación epigenética mejor establecidos son; la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas, los microRNAs y los complejos enzimáticos encargados de remodelar la cromatina. La mayoría de estos mecanismos inducen cambios en la compactación de la cromatina permitiendo o inhibiendo la transcripción génica. De esta forma, la cromatina puede tener una estructura compacta (heterocromatina) asociada con la represión génica o una más abierta (eucromatina), accesible a la maquinaria transcripcional y por lo tanto asociada con una transcripción activa (Ocampo J y col., 2016). En general, la metilación del ADN y la presencia de modificaciones de histonas represivas se asocian con la heterocromatina, mientras que la desmetilación del ADN y las marcas de histonas activadoras son características de la eucromatina.

Por todo ello, la adquisición de diferentes patrones epigenéticos es la base en la que se sustenta la diversidad celular, y que permite la expresión diferencial del genoma en función del estadio de desarrollo, del tipo de célula, del ambiente en el que se encuentre o de los estímulos a los que sean expuestos (Calvanese y col; 2012, Pérez y col; 2018, Morgan y col., 2008). Las modificaciones en estos patrones van a tener consecuencias importantes en la fisiología celular pero también en el desarrollo de la enfermedad. A medida que se ha ido avanzando en el estudio de la epigenética, conocemos más sobre su implicación en diversas enfermedades (cáncer metabólicas, neurodegenerativas, crónicas) (Kwon y col., 2016; Tzika y col., 2018; Guo y col., 2019). En tumores, donde este campo ha sido más desarrollado, la hipermetilación de genes supresores tumorales o la desmetilación de proto-oncogenes, entre otras, favorecen el desarrollo tumoral (Kulis y col., 2010; Di Cerbo y col., 2013).

El gran potencial de los mecanismos de regulación epigenética es que, a diferencia de lo que ocurre con las mutaciones genéticas, son reversibles. Es decir, las modificaciones epigenéticas pueden ser moduladas afectando de esta forma a la expresión génica. El desarrollo de inhibidores epigenéticos capaces de modular de forma específica estas modificaciones o los enzimas que las

producen ha supuesto una revolución en los últimos años, permitiendo revertir o inducir la expresión de genes específicos. Algunos de estos compuestos están actualmente en fase clínica, principalmente en el campo tumoral, pero también en fases pre-clínicas en otras muchas enfermedades. Por ejemplo, la 5-azacitidina (vidaza) y la 5-AZA-2'-deoxicitidina (decitabidina), ambos inhibidores de las DNA-metiltransferasas, están aprobados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico. Numerosos ensayos clínicos están actualmente en marcha para evaluar la eficacia de estos fármacos en una gran variedad de tumores y otras patologías (www.clinicaltrials.gov).

3.1 Las modificaciones de histonas.

En el núcleo de las células eucariotas, el ADN interacciona con proteínas histonas conformando la estructura de la cromatina. El **nucleosoma**, la unidad fundamental de la cromatina, está formado por 146 pares de bases de ADN que se enrollan alrededor de un octámero de histonas, formado por dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. Adicionalmente, la histona H1 es la encargada de interactuar con el ADN espaciador uniendo así un nucleosoma a otro y originando la compactación de la cromatina. La mayor parte de las modificaciones post-traduccionales que ocurren en las histonas, tienen lugar en los aminoácidos situados en sus colas. Existen diversas modificaciones de histonas, como la acetilación, metilación, ubiquitinación, sumoilación, ADP-ribosilación, fosforilación e isomerización de prolinas, citrulinación, crotonilación y butirilación. Muchas de estas modificaciones están comenzando a ser estudiadas y sus implicaciones funcionales están aún por determinar.

La gran variedad de modificaciones en los extremos N-terminales de las histonas y las múltiples combinaciones entre ellas, dan lugar a lo que se conoce como el **“código de histonas”** (Jenuwein y col., 2001). Estas combinaciones tendrán como consecuencia compactaciones diferentes de la cromatina, permitiendo o bloqueando el acceso de factores de transcripción y complejos transcripcionales, y en último término la expresión génica (**Figura 9**).

La **acetilación de las histonas** consiste en la adición de un grupo acetilo al grupo amino de la cadena lateral de la lisina. La acetilación de las lisinas en las histonas H3 y H4 generalmente está asociada con la activación de la transcripción, debido a que da lugar a la neutralización de la carga positiva de los residuos de lisina (NH_3^+) favoreciendo una reducción de la afinidad de las histonas por la carga negativa del fosfato del ADN. Esto genera un empaquetamiento de la cromatina más débil adoptando una estructura menos condensada permitiendo la activación de la transcripción

(Figura 9). Sin embargo, la desacetilación de las histonas provoca una mayor condensación y la represión génica.

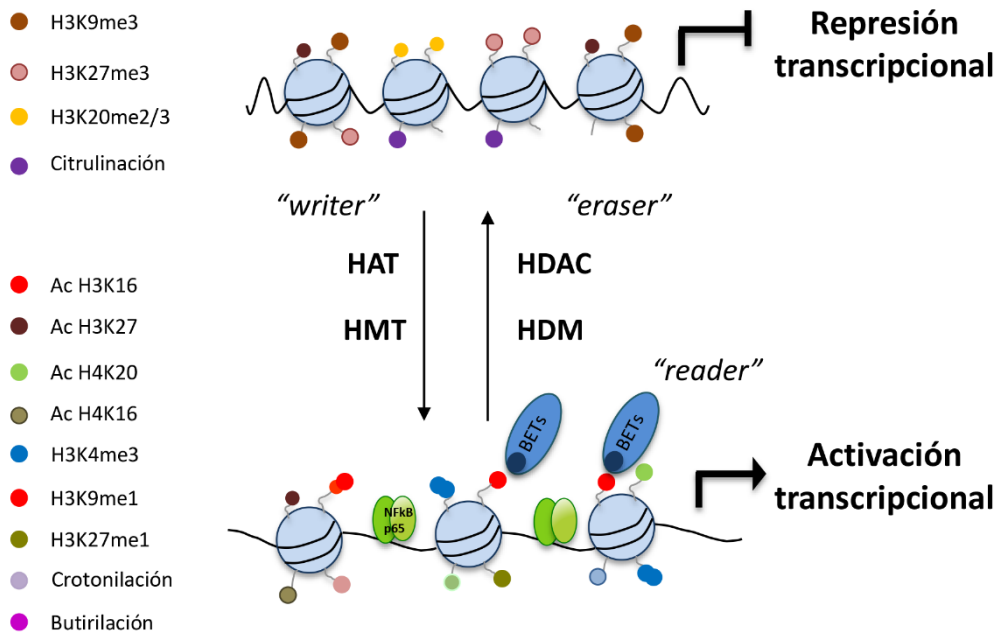


Figura 9. Modificación de histonas y cambios en la estructura de la cromatina. Las modificaciones en las colas de las histonas actúan en conjunto permitiendo una estructura de la cromatina abierta o cerrada, que da lugar a la activación o represión transcripcional, respectivamente. Las HAT y HMT añaden ("writers") grupos acetilo y metilo, respectivamente; las HDAC y HDM eliminan ("eraser") estos grupos y los lectores epigenéticos ("reader") reconocen y se unen a estas modificaciones de histonas.

La adición de grupos acetilo a las lisinas está regulada por dos familias de enzimas con funciones opuestas, las histonas acetiltransferasas (HATs) o "writer" y las histonas deacetilasas (HDACs) o "eraser" (Figura 9). Las HATs catalizan la adición del grupo acetilo en las colas de las histonas utilizando como donador la acetil-CoA. Existen principalmente 3 familias; GNAT, MYST y CBP/P300 que forman parte de grandes complejos proteicos y que pueden actuar sobre un gran número de proteínas además de las histonas. Por el contrario, las HDACs eliminan grupos acetilo y pueden dividirse en 4 grupos; I (HDAC 1-3, 8), II (HDAC 4-7, 9 y 10), III (Sirtuinas 1-7) y IV (HDAC 11). Los grupos I, II y IV forman la familia de HDAC clásicas, dependientes de Zn, mientras que la categoría III es NAD⁺ dependiente (Falkenberg y col., 2012).

Por otro lado, la acetilación de las histonas sirve como punto de anclaje a otras proteínas que actúan como lectores epigenéticos ("readers"). Estas proteínas poseen dominios específicos de

unión a las lisinas acetiladas, denominados bromodominios, y a su vez van a facilitar el reclutamiento de otros complejos enzimáticos o transcripcionales (**Figura 9**). Una de las familias de lectores epigenéticos mejor caracterizadas es la familia de proteínas BET.

La **metilación de histonas**, consiste en la adición de uno a tres grupos metilo a los residuos susceptibles de metilación, generando así lisinas o argininas mono-, di- o trimetiladas. En función de la histona y del grado de metilación pueden ser marcas asociadas a la activación (H3K4me3 o H3K36me3) o la represión (H3K9me3, H3K27me2, H3K27me3) transcripcional (**Figura 9**). Las argininas también pueden encontrarse mono o di-metiladas en las posiciones H4R3 y H3R2 siendo estas marcas asociadas a la activación. La adición de grupos metilo a la cromatina esta mediada por las enzimas histonas metiltransferasas (HMTs) o “*writer*” (**Figura 9**), que usan como donante de grupos metilo a la *s*-adenosilmetionina. Las N-metiltransferasa de argininas (PRMTs) pueden mono o di-metilar, lo que tiene diferentes consecuencias funcionales dependiendo del residuo, mientras que las metiltransferasas de lisinas (KMTs) pueden añadir hasta tres grupos metilos. A su vez, las HMTs pueden actuar en colaboración con otros modificadores epigenéticos, como las HDAC, con el fin de eliminar las marcas de activación y de esta forma favorecer la represión transcripcional (Deb y col., 2014; Gall Trošelj K y col., 2016). La eliminación de estos residuos está a cargo de las desmetilasas de histonas (HDMs) o “*eraser*” (**Figura 9**), que pueden tener dos tipos de dominios catalíticos; el domino Jumonji (JMJC) o LSD1. JMJC puede desmetilar residuos trimetilados o dimetilados de lisina y residuos dimetilados de arginina en las histonas H3 y H4. Sin embargo, LSD1 puede desmetilar lisinas mono o dimetiladas tanto en la histona H3 como el H4.

3.2 La familia de proteínas BET

La familia de **proteínas BET** está formada por cuatro miembros; BDR2, BRD3, BRD4 y BRDT, y como se indicó previamente, se caracterizan por contener bromodominios que reconocen los residuos de lisinas acetiladas en las colas de las histonas y otras proteínas no histonas (Zhang G y col., 2014). Estas proteínas se encuentran en el núcleo celular, y se expresan de forma ubicua a excepción de BRDT cuya expresión está restringida a células germinales masculinas.

La estructura de las proteínas BET incluye dos bromodominios altamente conservados colocados en tándem (BD1 y BD2), un dominio extraterminal (ET) y un dominio c-terminal (CTD). Los BD son los responsables de la interacción proteína-proteína ya que son las regiones que actúan como “lectores” epigenéticos. El dominio ET es responsable del reclutamiento de diferentes

complejos, mientras que el CTD solo lo poseen dos de los miembros de la familia de las proteínas BET (BRD4 y BRDT), y es necesario para el reclutamiento del factor de elongación positivo (P-TEFb).

BRD4 es el miembro de las proteínas BET mejor caracterizado, fué identificado en mamíferos y descrito como una proteína coactivadora involucrada en la transcripción génica (Jiang y col., 1998). Como todos los miembros de la familia, BRD4 posee dos bromodominios colocados en tándem (BRD4-BD1 y BRD4-BD2) que le permite reconocer y unirse a residuos de lisina acetilados y un dominio ET encargado de reclutar complejos proteicos como NSD3 (una HMT), JMJD6 (una PRMT), CHD4 (subunidad catalítica del remodelador de cromatina NuRD) o P300 (acetil transferasa) que inducen cambios en la estructura de la cromatina (**Figura 10**) (Taniguchi, 2016). Pero además, BRD4 puede clasificarse como un coactivador transcripcional ya que tiene la capacidad para reclutar el complejo P-TEFb (formado por el heterodímero CDK9 y su ciclina T1) a las regiones acetiladas donde se ha unido. El complejo pTEFb tiene una doble función, por un lado libera al complejo de inhibición HEXIM1, y por otro, fosforila el dominio carboxilo terminal de la RNA polimerasa II necesario para su elongación (**Figura 10**).

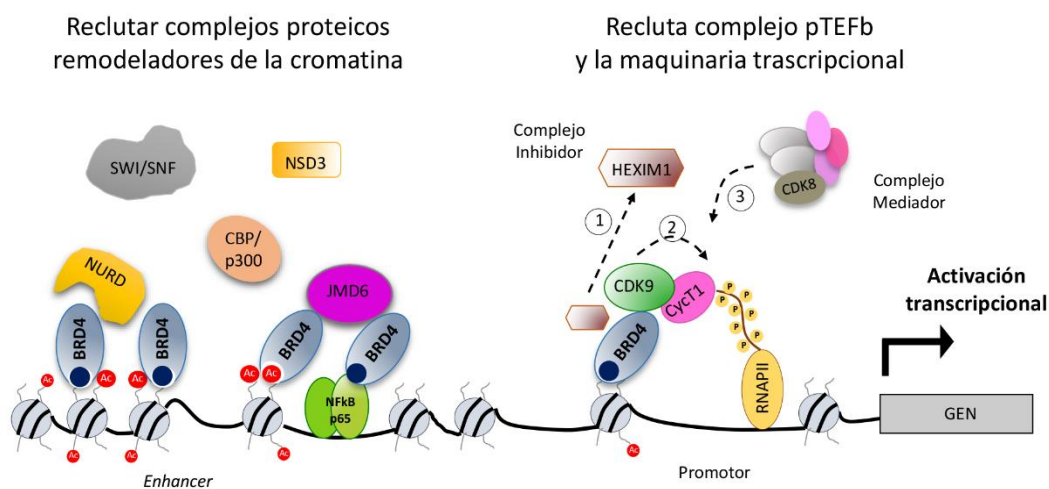


Figura 10. Implicaciones de BRD4 en la remodelación de la cromatina y la transcripción génica. BRD4 regula principalmente la transcripción génica mediante el reclutamiento de enzimas remodeladoras de cromatina y complejos proteicos además de por la unión a la maquinaria transcripcional. Las proteínas BET reconocen y se unen a residuos acetilados de histonas y factores de transcripción a través de sus bromodominios y actúan como nexo de unión entre estas proteínas y los remodeladores epigenéticos. Además interactúan directamente con el complejo de elongación p-TEFb (CDK9/CycT1) favoreciendo la transcripción. Tomada de Suarez-Álvarez B y col., 2017a.

BRD4 se une principalmente a regiones reguladoras de la transcripción, como los promotores, pero también se ha detectado en secuencias potenciadoras de la transcripción (*enhancers*) facilitando una transcripción génica rápida en respuesta a un estímulo determinado, como por ejemplo la mediada por el FT, NF- κ B (Itzen y col., 2014; Huany y col., 2009; Belkina y col., 2013). El oncogen c-Myc fue el primer gen identificado como diana de BRD4 (Ott y col., 2012) pero posteriormente se ha demostrado como BRD4 también puede unirse a residuos acetilados en proteínas no histonas, como los factores de transcripción. Por ejemplo, BRD4 reconoce las regiones acetiladas de STAT3 favoreciendo la expresión de IL-17A y ROR γ T involucrados en la respuesta inmune mediada por Th17, además BRD4 se une a la lisina 310 acetilada de la subunidad p65/RelA del NF- κ B impidiendo su degradación por el proteasoma aumentando así los niveles nucleares de p65 incrementando la respuesta inflamatoria (Suarez-Alvarez y col., 2017)

A nivel funcional, las proteínas BET y especialmente BRD4 han sido implicadas en la regulación de la transcripción de genes implicados en el ciclo celular y la progresión tumoral (Crawford y col., 2008), pero también en el desarrollo embrionario (Boehm y col., 2013). En los últimos años, estudios relevantes han demostrado su implicación en los procesos inflamatorios y fibróticos. A su vez, la inducción de TGF- β aumenta la acetilación de la histona H4, lo que permite el reclutamiento de BRD4 y del complejo de iniciación de la transcripción facilitando la expresión de genes profibróticos (COL1A1, CTGF, SMAD7, α SMA y TGFB1) (Tang y col., 2013; Ding y col., 2015).

Debido a su relevancia funcional, el desarrollo de **inhibidores específicos de las proteínas BET** (iBET) se ha convertido en una prometedora estrategia terapéutica en diferentes patologías. Los primeros estudios han sido realizados en el contexto tumoral, donde la actividad antiproliferativa de estos inhibidores ha sido ampliamente demostrada. Este mecanismo está mediado, en parte, por la inhibición de la unión de BRD4 a la región reguladora de c-MYC lo que reduce su expresión y la proliferación tumoral (Mertz y col., 2011; Delmore y col., 2011). De esta forma, los iBET son una buena estrategia terapéutica en tumores altamente dependientes de c-MYC como son el linfoma de Burkitt, algunos tipos de leucemia mieloide aguda (LMA) (Zuber y col., 2011) y tumores no hematológicos como el melanoma o el carcinoma de ovario (Segura y col., 2013; Baratta y col., 2015). **JQ1** es uno de los iBET más potentes y mejor estudiados, desarrollado por el grupo de James Bradner del Instituto del Cáncer Dana-Farber en Boston. Esta molécula tiene afinidad por los bromodominios de las proteínas BET impidiendo que estas proteína reconozca los residuos de lisinas acetiladas (Filippakopoulos y col., 2010). Una de sus primeras aplicaciones fue el tratamiento para el carcinoma de línea media de la proteína nuclear del testículo (NUT), originado por la formación del complejo proteico BRD4-NUT, el cual actúa como una oncoproteína

favoreciendo una continua proliferación (Wang y col., 2015). Actualmente, diversos iBETs (JQ1, OTX015, I-BET762, RVX-208 o ABBV-075) están siendo ensayados en estudios preclínicos y clínicos en numerosos tumores (Alqahtani y col., 2019). Sin embargo, el potencial terapéutico de los iBETs no está restringido a las enfermedades proliferativas, sino que se está comenzado a analizar su efecto en otro tipo de patologías con un alto componente inflamatorio y fibrótico, como son las enfermedades cardíacas y renales. El inhibidor Apabetalona (RVX208, Resverlogix®), que inhibe específicamente el bromodominio 2, se ha evaluado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (NCT01728467), enfermedades cardíacas (NCT01863225), enfermedad de Fabry (NCT03228940) y enfermedad renal en etapa terminal (NCT03160430) (Morgado-Pascual y col., 2019). En pacientes con una función renal reducida, el uso de Apabetalona mostró un efecto en la respuesta inmune e inflamatoria, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la calcificación vascular (Waisiak y col., 2018). A pesar de su potencial efecto, estos inhibidores no están exentos de efectos secundarios como toxicidades gástricas o intestinales o fatiga, por lo que se están buscando nuevas estrategias para mejorar su eficacia y disminuir su toxicidad. Una de estas estrategias es el uso de quimeras pequeñas que permiten la degradación de la proteína diana vía proteasoma (PROTACs). Hasta la fecha dos diferentes BET-PROTACs (ARV-771 y ARV-825) han sido evaluados mostrando un mayor potencial apoptótico. Recientemente, se ha generado un nuevo PROTAC con el inhibidor JQ1 y el ligando de KEAP1, bardoxolona, el cual podría tener también importantes implicaciones en la ruta de NF- κ B (Tong y col.; 2020). Ensayos con estos nuevos inhibidores permitirá mejorar la eficacia clínica de los iBETs y ampliar los estudios clínicos en diversas patologías, incluida la enfermedad renal.

3.3 Modulación epigenética en el daño renal

En los últimos años se ha hecho un gran avance en entender el papel que las modificaciones epigenéticas tienen en la progresión de la patología renal. Estos mecanismos regulan procesos claves en esta enfermedad como son la inflamación y la fibrosis. A pesar de que hay una carencia de estudios globales que identifiquen estas modificaciones epigenéticas en patologías concretas, si hay que una clara evidencia de que el tratamiento con inhibidores epigenéticos modula la expresión de genes claves en los procesos pro-inflamatorios y pro-fibróticos.

Uno de los tratamientos mejor estudiados es el uso de **inhibidores de HDACs**. La administración de trichostatin A (TSA) a un modelo animal con obstrucción ureteral unilateral (UUO) no solo reduce la fibrosis renal mediante la inhibición de las vías de señalización TGF- β /SMAD, EGFR y STAT3 (Liu y col., 2013) o las rutas de señalización Notch-2 (Tung y col., 2017) sino que también

disminuye el infiltrado inflamatorio reduciendo los niveles de CSF-1 y MCP-1 (Marumo y col., 2010). La inhibición de HDAC restaura los cambios fenotípicos inducidos por TGF- β 1 incluido la inducción de α -SMA dato que confirma la implicación de la acetilación en la fibrosis renal (Noh y col., 2009). Además, los inhibidores de HDAC TSA y VPA restauran la expresión de Klotho y PGC-1 α inducida por la deacetilación en condiciones inflamatorias (Ruiz-Andrés O et al; 2016). Sin embargo también se sabe que el bloqueo de la SIRT1 en podocitos de ratones diabéticos agrava la proteinuria y el daño renal mediada por la activación de p65 y STAT3 (Liu y col., 2014).

Al igual que ocurre con la acetilación de histonas, estudios en marcas de **metilación de histonas** específicas han mostrado su implicación en procesos asociados al daño renal. En modelos de fibrosis renal, se ha descrito un aumento de la trimetilación de la H3K9 y H3K7 (Zhou y col., 2016). De hecho, la inhibición de la HMTs EZH2 atenúa la fibrosis renal de manera dependiente de Smad7. Asimismo, la inhibición de la HMTs G9a, encargada de la dimetilación de H3K9, reduce la expresión de Klotho y la fibrosis renal en un modelo de obstrucción uretral unilateral (UUO) (Irifuku T y col., 2016). Por el contrario, la enzima encargada de la trimetilación de H3K9, SUV39H1, parece protectora en la nefropatía diabética debido a que reduce la inflamación renal y la apoptosis en células HK2 (Wang y col., 2018). La marca activadora H3K4me3 está presente en los genes inflamatorios TNF α y CCL2 y en los pro-fibróticos TGF- β y colágeno tipo III, llevando a una sobreexpresión de estos y a una mayor progresión del daño renal (Naito y col., 2019, (Sun y col., 2010). A pesar de todos estos resultados, se requiere un estudio global de todas las modificaciones de histonas para entender su papel regulador en procesos patológicos concretos.

Como previamente se mencionó, el estudio de las **proteínas BET** en la patología renal es un campo de investigación reciente, pero los primeros resultados bloqueando su efecto muestran un importante efecto anti-inflamatorio y anti-fibrótico generando una gran expectativa en el uso de estos inhibidores. Nuestro grupo ha sido uno de los primeros en describir el efecto terapéutico del inhibidor JQ1 en un modelo animal de daño renal (Suarez-Alvarez y col., 2017). En células del epitelio tubular activadas con TNF- α , el tratamiento con JQ1 disminuye la expresión de genes proinflamatorios (CCL2, IL6, CCL5) a través de cambios en la cromatina y del bloqueo de la ruta de NF- κ B, en concreto reduciendo los niveles nucleares de RelA debido a su degradación por el proteasoma (**Figura 11**). Además, la administración de JQ1 en diversos modelos animales de daño renal (UUO, Angiotensina II y anti-membrana basal glomerular) reduce el infiltrado inflamatorio, la activación de NF κ B, y la respuesta inmune mediada por Th17 (**Figura 11**). Estudios adicionales demostraron que el tratamiento con otro inhibidor, I-BET151, también inhibe *in vivo* la acetilación

de NF- κ B disminuyendo así el número de macrófagos infiltrantes en el túbulo renal (Xiong y col., 2016). En un modelo animal de ND, el tratamiento con el inhibidor de BET, MS417, reducen la acetilación de STAT3 y NF- κ B disminuyendo la inflamación renal (Liu y col., 2014).

Por último, los inhibidores de proteínas BET también pueden presentar propiedades antifibróticas en la patología renal (**Figura 11**). Como hemos descrito, BRD4 está implicado en los procesos inflamatorios que tienen lugar antes de la acumulación de la matriz extracelular, por lo que el alivio en la fibrosis renal, tras los tratamientos con I-BET, podría ser una consecuencia y no un efecto directo. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el tratamiento con I-BET151 en un modelo de UUU disminuye la activación de fibroblastos renales por diferentes procesos: disminuye la expresión de los receptores de factores de crecimiento (EGFR y PDGFR), inhibe la fosforilación y la acetilación de Smad3, STAT3 y NF- κ B y suprime el ciclo celular en fase G2/M en las células de epitelio renal (Xiong y col., 2016). Igualmente, estudios *in vitro* en células epiteliales tubulares estimuladas con TGF- β 1 muestran que la inhibición de BRD4 tras el tratamiento con JQ1, reduce la expresión de los genes fibróticos α -SMA, colágeno IV y fibronectina (Zhou y col., 2017). Por lo que el tratamiento con JQ1 o I-BET151 disminuye la fibrosis renal de manera directa. Asimismo, la transición epitelio mesenquimal se desencadena de las células tubulares tras situaciones patológicas, se ha demostrado como JQ1 puede revertir los cambios que produce la transición epitelio mesenquimal ya que disminuye la expresión de vimentina y aumenta la expresión de marcadores epiteliales como la E-caderina y ZO-1 (Wang y col., 2019).

En conclusión, podemos afirmar que el estudio global de los procesos epigenéticos que ocurren en las diversas entidades de la patología renal, así como el desarrollo de nuevos fármacos epigenéticos, más específicos, supondrán una prometedora estrategia terapéutica para frenar los procesos inflamatorios y fibróticos que conllevan al daño irreversible, y en general para el abordaje de la patología renal.

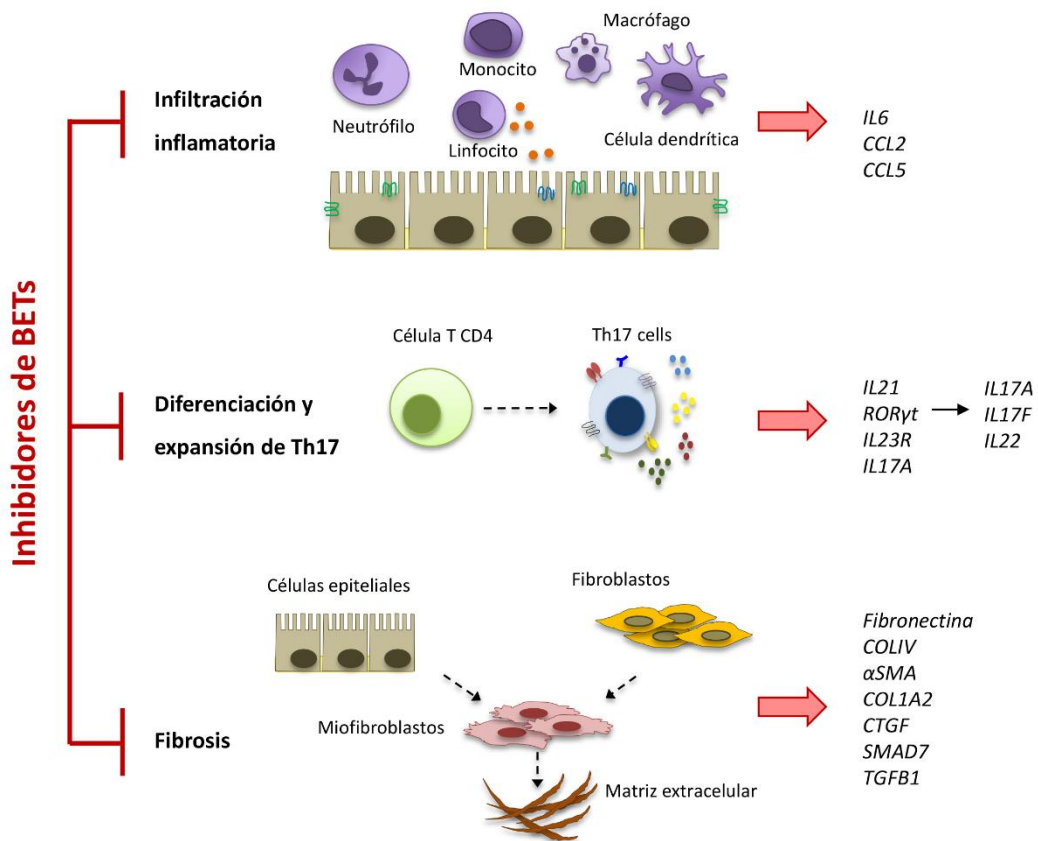


Figura 11. Implicación de las proteínas BET en el daño renal. Las proteínas BET son reguladores esenciales de los procesos inmunes y fibróticos que tienen lugar en el daño renal. La inhibición farmacológica de las proteínas BET reduce su unión a los residuos de lisinas acetiladas en histonas y factores de transcripción que regulan la expresión de genes clave en la respuesta inflamatoria, la diferenciación de células Th17 y en la fibrosis. Adaptada de Suarez-Alvarez y col; 2017a.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

A

- Abhishek A**, Benita S, Kumari M, Ganesan D, Paul E, Sasikumar P, Mahesh A, Yuvaraj S, Ramprasath T, Selvam GS. Molecular analysis of oxalate-induced endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in the pathogenesis of kidney stone disease. *J Physiol Biochem*. 2017; 73(4): 561-573.
- Adams CJ**, Kopp MC, Larburu N, Nowak PR, Ali MMU. Structure and Molecular Mechanism of ER Stress Signaling by the Unfolded Protein Response Signal Activator IRE1. *Front Mol Biosci*. 2019; 11(6): 1-12.
- Al-Eisa AA**, Al Rushood M, Al-Attayah RJ. Urinary excretion of IL-1 β , IL-6 and IL-8 cytokines during relapse and remission of idiopathic nephrotic syndrome. *J Inflamm Res*. 2017;10 (1): 1-5
- Allam R**, Kumar SV, Darisipudi MN, Anders HJ. Extracellular histones in tissue injury and inflammation. *J Mol Med (Berl)*. 2014; 92(5): 465-472.
- Allam R**, Scherbaum CR, Darisipudi MN, Mulay SR, Hägele H, Lichtnekert J, Hagemann JH, Rupanagudi KV, Ryu M, Schwarzenberger C, Hohenstein B, Hugo C, Uhl B, Reichel CA, Krombach F, Monestier M, Liapis H, Moreth K, Schaefer L, Anders HJ. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(8): 1375-1388.
- Alqahtani A**, Choucair K, Ashraf M, Hammouda DM, Alloghbi A, Khan T, Senzer N, Nemunaitis J. Bromodomain and extra-terminal motif inhibitors: a review of preclinical and clinical advances in cancer therapy. *Future Sci OA*. 2019; 5(3): FSO372-FS0387.
- Amdur RL**, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int*. 2009; 76(10): 1089-1097.
- Amir M**, Zhao E, Fontana L, Rosenberg H, Tanaka K, Gao G, Czaja MJ. Inhibition of hepatocyte autophagy increases tumor necrosis factor-dependent liver injury by promoting caspase-8 activation. *Cell Death Differ*. 2013; 20(7): 878-887.
- Anders HJ**. Necroptosis in Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2018; 139(4): 342-348.
- Andrianova NV**, Buyan MI, Zorova LD, Pevzner IB, Popkov VA, Babenko VA, Silachev DN, Plotnikov EY, Zorov DB. Kidney Cells Regeneration: Dedifferentiation of Tubular Epithelium, Resident Stem Cells and Possible Niches for Renal Progenitors. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(24): 6326-6345.
- Angelotti ML**, Ronconi E, Ballerini L, Peired A, Mazzinghi B, Sagrinati C, Parente E, Gacci M, Carini M, Rotondi M, Fogo AB, Lazzeri E, Lasagni L, Romagnani P. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells*. 2012; 30(8): 1714-1725.
- Araki K**, Nagata K. Protein folding and quality control in the ER. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4(8): a015438- a015463.

Ashworth SL, Sandoval RM, Hosford M, Bamburg JR, Molitoris BA. Ischemic injury induces ADF relocalization to the apical domain of rat proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001; 280(5): F886-F894.

B

Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*. 2011; 21(3): 381-395.

Baratta MG, Schinzel AC, Zwang Y, Bandopadhyay P, Bowman-Colin C, Kutt J, Curtis J, Piao H, Wong LC, Kung AL, Beroukhim R, Bradner JE, Drapkin R, Hahn WC, Liu JF, Livingston DM. An in-tumor genetic screen reveals that the BET bromodomain protein, BRD4, is a potential therapeutic target in ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(1): 232-237.

Basile DP, Bonventre JV, Mehta R, Nangaku M, Unwin R, Rosner MH, Kellum JA, Ronco C; Progression after AKI: Understanding Maladaptive Repair Processes to Predict and Identify Therapeutic Treatments. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(3): 687-697.

Basile DP, Donohoe DL, Roethe K, Mattson DL. Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003; 284(2): F338-F348.

Basile DP, Friedrich JL, Spahic J, Knipe N, Mang H, Leonard EC, Changizi-Ashtiyani S, Bacallao RL, Molitoris BA, Sutton TA. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 300(3): F721-F733.

Bechtel W, McGoohan S, Zeisberg EM, Müller GA, Kalbacher H, Salant DJ, Müller CA, Kalluri R, Zeisberg M. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med*. 2010; 16(5): 544-550.

Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50(4): 705-713.

Belkina AC, Nikolajczyk BS, Denis GV. BET protein function is required for inflammation: Brd2 genetic disruption and BET inhibitor JQ1 impair mouse macrophage inflammatory responses. *J Immunol*. 2013; 190(7): 3670-3678.

Bell CG, Teschendorff AE, Rakyan VK, Maxwell AP, Beck S, Savage DA. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med Genomics*. 2010; 5 (3): 33-41.

Belmont PJ, Chen WJ, Thuerlauf DJ, Glembotski CC. Regulation of microRNA expression in the heart by the ATF6 branch of the ER stress response. *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 52(5): 1176-1182.

Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Gene Dev*. 2009; 23(7): 781-783.

- Bernascone I**, Vavassori S, Di Pentima A, Santambrogio S, Lamorte G, Amoroso A, Scolari F, Ghiggeri GM, Casari G, Polishchuk R, Rampoldi L. Defective intracellular trafficking of uromodulin mutant isoforms. *Traffic*. 2006; 7(11): 1567-1579.
- Bettigole SE**, Glimcher LH. Endoplasmic reticulum stress in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2015; 33: 107-138.
- Bhadury J**, Nilsson LM, Muralidharan SV, Green LC, Li Z, Gesner EM, Hansen HC, Keller UB, McLure KG, Nilsson JA. BET and HDAC inhibitors induce similar genes and biological effects and synergize to kill in Myc-induced murine lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(26): E2721- E2730.
- Biernacka A**, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth Factors*. 2011; 29(5): 196-202.
- Blais JD**, Filipenko V, Bi M, Harding HP, Ron D, Koumenis C, Wouters BG, Bell JC. Activating transcription factor 4 is translationally regulated by hypoxic stress. *Mol Cell Biol*. 2004; 24(17): 7469-7482.
- Blum JS**, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31: 443-473.
- Boehm D**, Calvanese V, Dar RD, Xing S, Schroeder S, Martins L, Aull K, Li PC, Planelles V, Bradner JE, Zhou MM, Siliciano RF, Weinberger L, Verdin E, Ott M. BET bromodomain-targeting compounds reactivate HIV from latency via a Tat-independent mechanism. *Cell Cycle*. 2013; 12(3): 452-462.
- Bonventre JV**, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011; 121(11): 4210-4221.
- Bonventre JV**, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int*. 2004; 66(2): 480-485.
- Bonventre JV**. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(1): S55-S61.
- Bouchard J**, Mehta RL. Acute Kidney Injury in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;2(3): 103-110.
- Brenner BM**, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 861-869.
- Brown JD**, Lin CY, Duan Q, Griffin G, Federation A, Paranal RM, Bair S, Newton G, Lichtman A, Kung A, Yang T, Wang H, Luscinskas FW, Croce K, Bradner JE, Plutzky J. NF- κ B directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis. *Mol Cell*. 2014; 56(2): 219-231.
- Bugallo R**, Marlin E, Baltanás A, Toledo E, Ferrero R, Vinueza-Gavilanes R, Larrea L, Arrasate M, Aragón T. Fine tuning of the unfolded protein response by ISRIB improves neuronal survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Dis*. 2020; 11(5): 397-413.

Bujisic B, De Gassart A, Tallant R, Demaria O, Zaffalon L, Chelbi S, Gilliet M, Bertoni F, Martinon F. Impairment of both IRE1 expression and XBP1 activation is a hallmark of GCB DLBCL and contributes to tumor growth. *Blood*. 2017; 129(17): 2420-2428.

Burchfield JS, Li Q, Wang HY, Wang RF. JMJD3 as an epigenetic regulator in development and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 67:148-157.

C

Calvanese V, Fernández AF, Urduinguio RG, Suárez-Alvarez B, Mangas C, Pérez-García V, Bueno C, Montes R, Ramos-Mejía V, Martínez-Cambor P, Ferrero C, Assenov Y, Bock C, Menendez P, Carrera AC, Lopez-Larrea C, Fraga MF. A promoter DNA demethylation landscape of human hematopoietic differentiation. *Nucleic Acids Res*. 2012; 40(1): 116-131.

Cao AL, Wang L, Chen X, Wang YM, Guo HJ, Chu S, Liu C, Zhang XM, Peng W. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy. *Lab Invest*. 2016; 96(6): 610-622.

Cao Y, Hao Y, Li H, Liu Q, Gao F, Liu W, Duan H. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose. *Int J Mol Med*. 2014;33(4): 809-816.

Carlisle RE, Brimble E, Werner KE, Cruz GL, Ask K, Ingram AJ, Dickhout JG. 4-Phenylbutyrate inhibits tunicamycin-induced acute kidney injury via CHOP/GADD153 repression. *PLoS One*. 2014; 9(1): e84663- e84673.

Case CL, Kohler LJ, Lima JB, Strowig T, de Zoete MR, Flavell RA, Zamboni DS, Roy CR. Caspase-11 stimulates rapid flagellin-independent pyroptosis in response to *Legionella pneumophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(5): 1851-1856.

Challen GA, Bertonecello I, Deane JA, Ricardo SD, Little MH. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(7): 1896-1912.

Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, Bittleman D, Cruz D, Endre Z, Fitzgerald RL, Forni L, Kane-Gill SL, Hoste E, Koyner J, Liu KD, Macedo E, Mehta R, Murray P, Nadim M, Ostermann M, Palevsky PM, Pannu N, Rosner M, Wald R, Zarbock A, Ronco C, Kellum JA; Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(4): 241-257.

Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014; 371(1): 58-66.

Chen D, Dixon BJ, Doycheva DM, Li B, Zhang Y, Hu Q, He Y, Guo Z, Nowrangi D, Flores J, Filippov V, Zhang JH, Tang J. IRE1 α inhibition decreased TXNIP/NLRP3 inflammasome activation through miR-17-5p after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(32): 1-19.

- Chen H**, Huang Y, Zhu X, Liu C, Yuan Y, Su H, Zhang C, Liu C, Xiong M, Qu Y, Yun P, Zheng L, Huang K. Histone demethylase UTX is a therapeutic target for diabetic kidney disease. *J Physiol*. 2019; 597(6): 1643-1660.
- Chen J**, Ling W, Yani H. VNN1 mediates renal maladaptive repair after AKI by inducing premature senescence of renal tubular cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019; 34: 456-461.
- Chen YM**, Zhou Y, Go G, Marmorstein JT, Kikkawa Y, Miner JH. Laminin $\beta 2$ gene missense mutation produces endoplasmic reticulum stress in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(8): 1223-1233.
- Chien W**, Ding LW, Sun QY, Torres-Fernandez LA, Tan SZ, Xiao J, Lim SL, Garg M, Lee KL, Kitajima S, Takao S, Leong WZ, Sun H, Tokatly I, Poellinger L, Gery S, Koeffler PH. Selective inhibition of unfolded protein response induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *Oncotarget*. 2014; 5(13): 4881-4894.
- Chipurupalli S**, Kannan E, Tergaonkar V, D'Andrea R, Robinson N. Hypoxia Induced ER Stress Response as an Adaptive Mechanism in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 749-766.
- Chou YH**, Pan SY, Yang CH, Lin SL. Stem cells and kidney regeneration. *J Formos Med Assoc*. 2014; 113(4): 201-209.
- Chovatiya R**, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*. 2014; 54(2): 281-288.
- Chu AY**, Tin A, Schlosser P, Ko YA, Qiu C, Yao C, Joehanes R, Grams ME, Liang L, Gluck CA, Liu C, Coresh J, Hwang SJ, Levy D, Boerwinkle E, Pankow JS, Yang Q, Fornage M, Fox CS, Susztak K, Köttgen A. Epigenome-wide association studies identify DNA methylation associated with kidney function. *Nat Commun*. 2017; 8(1): 1286-1298.
- Chung AC**, Lan HY. Chemokines in renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):802-809.
- Coca SG**, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012; 81(5): 442-448.
- Cortez L**, Sim V. The therapeutic potential of chemical chaperones in protein folding diseases. *Prion*. 2014; 8(2): 197-202.
- Coward WR**, Brand OJ, Pasini A, Jenkins G, Knox AJ, Pang L. Interplay between EZH2 and G9a Regulates CXCL10 Gene Repression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 58(4): 449-460.
- Coward WR**, Feghali-Bostwick CA, Jenkins G, Knox AJ, Pang L. A central role for G9a and EZH2 in the epigenetic silencing of cyclooxygenase-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2014; 28(7): 3183-3196.
- Coward WR**, Watts K, Feghali-Bostwick CA, Jenkins G, Pang L. Repression of IP-10 by interactions between histone deacetylation and hypermethylation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(12): 2874-2886.

Crawford NP, Alsarraj J, Lukes L, Walker RC, Officewala JS, Yang HH, Lee MP, Ozato K, Hunter KW. Bromodomain 4 activation predicts breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(17): 6380-6385.

Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, Bijian K, Guillemette J, Kennedy CR. Glomerular epithelial cell injury associated with mutant alpha-actinin-4. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(4): F987-F995.

Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, Bijian K. Role of the endoplasmic reticulum unfolded protein response in glomerular epithelial cell injury. *J Biol Chem*. 2005; 280(26): 24396-24403.

Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress in proteinuric kidney disease. *Kidney Int*. 2010; 77(3): 187-193.

Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13(11): 681-696.

Cybulsky AV. The intersecting roles of endoplasmic reticulum stress, ubiquitin-proteasome system, and autophagy in the pathogenesis of proteinuric kidney disease. *Kidney Int*. 2013; 84(1): 25-33.

D

Daha MR, van Kooten C. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(6): 41-43.

Dannappel M, Vlantis K, Kumari S, Polykratis A, Kim C, Wachsmuth L, Eftychi C, Lin J, Corona T, Hermance N, Zelic M, Kirsch P, Basic M, Bleich A, Kelliher M, Pasparakis M. RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis. *Nature*. 2014; 513(7516): 90-94.

De Miguel C, Sedaka R, Kasztan M, Lever JM, Sonnenberger M, Abad A, Jin C, Carmines PK, Pollock DM, Pollock JS. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) abolishes chronic high salt-induced renal injury and inflammation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019; 226(1): e13227- e13262.

De Vries AP, Ruggenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, D'Agati VD, Lamb HJ, Pongrac Barlovic D, Hojs R, Abbate M, Rodriguez R, Mogensen CE, Porrini E; ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(5): 417-426.

Deb G, Singh AK, Gupta S. EZH2: not EZHY (easy) to deal. *Mol Cancer Res*. 2014; 12(5): 639-653.

Delbrel E, Soumare A, Naguez A, Label R, Bernard O, Bruhat A, Fafournoux P, Tremblais G, Marchant D, Gille T, Bernaudin JF, Callard P, Kambouchner M, Martinod E, Valeyre D, Uzunhan Y, Planès C, Boncoeur E. HIF-1 α triggers ER stress and CHOP-mediated apoptosis in alveolar epithelial cells, a key event in pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2018; 8(17939): 1-14.

Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, Rahl PB, Shi J, Jacobs HM, Kastiris E, Gilpatrick T, Paranal RM, Qi J, Chesi M, Schinzel AC, McKeown MR, Heffernan TP, Vakoc CR, Bergsagel PL, Ghobrial IM, Richardson PG, Young RA, Hahn WC, Anderson KC, Kung AL, Bradner JE, Mitsiades CS. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell*. 2011; 146(6): 904-917.

Deplus R, Brenner C, Burgers WA, Putmans P, Kouzarides T, de Launoit Y, Fuks F. Dnmt3L is a transcriptional repressor that recruits histone deacetylase. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30(17): 3831-3838.

Di Cerbo V, Schneider R. Cancers with wrong HATs: the impact of acetylation. *Brief Funct Genomics.* 2013; 12(3): 231-243.

Díaz-Bulnes P, Saiz ML, López-Larrea C, Rodríguez RM. Crosstalk Between Hypoxia and ER Stress Response: A Key Regulator of Macrophage Polarization. *Front Immunol.* 2020; 10(2951): 1-16.

Dihazi H, Dihazi GH, Bibi A, Eltoweissy M, Mueller CA, Asif AR, Rubel D, Vasko R, Mueller GA. Secretion of ERP57 is important for extracellular matrix accumulation and progression of renal fibrosis, and is an early sign of disease onset. *J Cell Sci.* 2013; 126(16): 3649-3663.

Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta-Smad signalling. *Trends Biochem Sci.* 2004; 29(5): 265-273.

Dimitropoulos A, Rosado CJ, Thomas MC. Dicarbonyl-mediated AGEing and diabetic kidney disease. *J Nephrol.* 2020; 33(5): 909-915.

Ding N, Hah N, Yu RT, Sherman MH, Benner C, Leblanc M, He M, Liddle C, Downes M, Evans RM. BRD4 is a novel therapeutic target for liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(51): 15713-15718.

Ding WY, Li WB, Ti Y, Bi XP, Sun H, Wang ZH, Zhang Y, Zhang W, Zhong M. Protection from renal fibrosis, putative role of TRIB3 gene silencing. *Exp Mol Pathol.* 2014; 96(1): 80-84.

Donnahoo KK, Meng X, Ayala A, Cain MP, Harken AH, Meldrum DR. Early kidney TNF-alpha expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol.* 1999; 277(3): R922-R929.

Doultinos D, Avril T, Lhomond S, Dejeans N, Guédât P, Chevet E. Control of the Unfolded Protein Response in Health and Disease. *SLAS Discov.* 2017; 22(7): 787-800.

Du C, Jin YQ, Qi JJ, Ji ZX, Li SY, An GS, Jia HT, Ni JH. Effects of myogenin on expression of late muscle genes through MyoD-dependent chromatin remodeling ability of myogenin. *Mol Cells.* 2012; 34(2): 133-142.

Duffield JS. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest.* 2014; 124(6): 2299-2306.

E

Eckschlager T, Plch J, Stiborova M, Hrabeta J. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(7): 1414-1439.

El Karoui K, Viau A, Dellis O, Bagattin A, Nguyen C, Baron W, Burtin M, Broueilh M, Heidet L, Mollet G, Druilhe A, Antignac C, Knebelmann B, Friedlander G, Bienaimé F, Gallazzini M, Terzi F.

Endoplasmic reticulum stress drives proteinuria-induced kidney lesions via Lipocalin 2. *Nat Commun.* 2016; 7(10330): 1-13.

Esfandiari F, Medici V, Wong DH, Jose S, Dolatshahi M, Quinlivan E, Dayal S, Lentz SR, Tsukamoto H, Zhang YH, French SW, Halsted CH. Epigenetic regulation of hepatic endoplasmic reticulum stress pathways in the ethanol-fed cystathionine beta synthase-deficient mouse. *Hepatology.* 2010; 51(3): 932-941.

Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet.* 2007; 8(4): 286-298.

Eymael J, Smeets B. Origin and fate of the regenerating cells of the kidney. *Eur J Pharmacol.* 2016; 790 (1): 62-73.

F

Falkenberg KJ, Johnstone RW. Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13(9): 673-691.

Fan Q, Zhang H, Ding J, Liu S, Miao J, Xing Y, Yu Z, Guan N. R168H and V165X mutant podocin might induce different degrees of podocyte injury via different molecular mechanisms. *Genes Cells.* 2009; 14(9): 1079-1090.

Fan Y, Lee K, Wang N, He JC. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rep.* 2017; 17(17): 1-7.

Fan Y, Xiao W, Li Z, Li X, Chuang PY, Jim B, Zhang W, Wei C, Wang N, Jia W, Xiong H, Lee K, He JC. RTN1 mediates progression of kidney disease by inducing ER stress. *Nat Commun.* 2015; 6 (7841): 1-16.

Fan Y, Zhang J, Xiao W, Lee K, Li Z, Wen J, He L, Gui D, Xue R, Jian G, Sheng X, He JC, Wang N. Rtn1a-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress in Podocyte Injury and Diabetic Nephropathy. *Sci Rep.* 2017; 7(323): 1-13.

Fang L, Xie D, Wu X, Cao H, Su W, Yang J. Involvement of endoplasmic reticulum stress in albuminuria induced inflammasome activation in renal proximal tubular cells. *PLoS One.* 2013; 8(8): e72344- e72355.

Fang L a, Zhou Y, Cao H, Wen P, Jiang L, He W, Dai C, Yang J. Autophagy attenuates diabetic glomerular damage through protection of hyperglycemia-induced podocyte injury. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60546- e60560.

Fang P, Xiang L, Huang S, Jin L, Zhou G, Zhuge L, Li J, Fan H, Zhou L, Pan C, Zheng Y. IRE1 α -XBP1 signaling pathway regulates IL-6 expression and promotes progression of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2018; 16(4): 4729-4736.

Feng J, Li H, Zhang Y, Wang Q, Zhao S, Meng P, Li J. Mammalian STE20-Like Kinase 1 Deletion Alleviates Renal Ischaemia-Reperfusion Injury via Modulating Mitophagy and the AMPK-YAP Signalling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 51(5): 2359-2376.

Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(5): 264-276.

Ferrè S, Deng Y, Huen SC, Lu CY, Scherer PE, Igarashi P, Moe OW. Renal tubular cell spliced X-box binding protein 1 (Xbp1s) has a unique role in sepsis-induced acute kidney injury and inflammation. *Kidney Int*. 2019; 96(6): 1359-1373.

Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y, Smith WB, Fedorov O, Morse EM, Keates T, Hickman TT, Felletar I, Philpott M, Munro S, McKeown MR, Wang Y, Christie AL, West N, Cameron MJ, Schwartz B, Heightman TD, La Thangue N, French CA, Wiest O, Kung AL, Knapp S, Bradner JE. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature*. 2010; 468(7327): 1067-1073.

Foufelle F, Fromenty B. Role of endoplasmic reticulum stress in drug-induced toxicity. *Pharmacol Res Perspect*. 2016; 4(1): e00211- e00237.

Fujii Y, Khoshnoodi J, Takenaka H, Hosoyamada M, Nakajo A, Bessho F, Kudo A, Takahashi S, Arimura Y, Yamada A, Nagasawa T, Ruotsalainen V, Tryggvason K, Lee AS, Yan K. The effect of dexamethasone on defective nephrin transport caused by ER stress: a potential mechanism for the therapeutic action of glucocorticoids in the acquired glomerular diseases. *Kidney Int*. 2006; 69(8): 1350-1359.

Furuichi K, Gao JL, Murphy PM. Chemokine receptor CX3CR1 regulates renal interstitial fibrosis after ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*. 2006; 169(2): 372-387.

Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kitagawa K, Kobayashi K, Hashimoto H, Ishiwata Y, Asano M, Wang H, Matsushima K, Takeya M, Kuziel WA, Mukaida N, Yokoyama H. CCR2 signaling contributes to ischemia-reperfusion injury in kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(10): 2503-2515.

G

Gall Trošelj K, Novak Kujundzic R, Ugarkovic D. Polycomb repressive complex's evolutionary conserved function: the role of EZH2 status and cellular background. *Clin Epigenetics*. 2016; 8: 55.

Gallazzini M, Pallet N. Endoplasmic reticulum stress and kidney dysfunction. *Biol Cell*. 2018; 110(9): 205-216.

Gao X, Fu L, Xiao M, Xu C, Sun L, Zhang T, Zheng F, Mei C. The nephroprotective effect of tauroursodeoxycholic acid on ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111(1): 14-23.

Gardner BM, Walter P. Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. *Science*. 2011; 333(6051): 1891-1894.

Geng H, Liu Q, Xue C, David LL, Beer TM, Thomas GV, Dai MS, Qian DZ. HIF1 α protein stability is increased by acetylation at lysine 709. *J Biol Chem*. 2012; 287(42): 35496-35505.

Ghattas M, El-Shaarawy F, Mesbah N, Abo-Elmatty D. DNA methylation status of the methylenetetrahydrofolate reductase gene promoter in peripheral blood of end-stage renal disease patients. *Mol Biol Rep*. 2014; 41(2): 683-688.

Gong T, Yang Y, Jin T, Jiang W, Zhou R. Orchestration of NLRP3 Inflammasome Activation by Ion Fluxes. *Trends Immunol.* 2018; 39(5): 393-406.

Grgic I, Campanholle G, Bijol V, Wang C, Sabbisetti VS, Ichimura T, Humphreys BD, Bonventre JV. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2012; 82(2): 172-183.

Grootjans J, Kaser A, Kaufman RJ, Blumberg RS. The unfolded protein response in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16(8): 469-484.

Guo C, Dong G, Liang X, Dong Z. Epigenetic regulation in AKI and kidney repair: mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(4): 220-239.

Guo H, Li H, Ling L, Gu Y, Ding W. Endoplasmic Reticulum Chaperon Tauroursodeoxycholic Acid Attenuates Aldosterone-Infused Renal Injury. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016(4387031): 1-10.

Guzzi F, Cirillo L, Roperto RM, Romagnani P, Lazzeri E. Molecular Mechanisms of the Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition: An Updated View. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(19): 4941.

H

Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(6): 903-909.

Harding HP, Zhang Y, Bertolotti A, Zeng H, Ron D. Perk is essential for translational regulation and cell survival during the unfolded protein response. *Mol Cell.* 2000; 5(5): 897-904.

Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calton M, Sadri N, Yun C, Popko B, Paules R, Stojdl DF, Bell JC, Hettmann T, Leiden JM, Ron D. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell.* 2003; 11(3): 619-633.

Hassan H, Tian X, Inoue K, Chai N, Liu C, Soda K, Moeckel G, Tufro A, Lee AH, Somlo S, Fedeles S, Ishibe S. Essential Role of X-Box Binding Protein-1 during Endoplasmic Reticulum Stress in Podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(4): 1055-1065.

Havasi A, Borkan SC. Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney Int.* 2011; 80(1): 29-40.

He Y, Su J, Lan B, Gao Y, Zhao J. Targeting off-target effects: endoplasmic reticulum stress and autophagy as effective strategies to enhance temozolomide treatment. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 1857-1865.

Heindryckx F, Binet F, Ponticos M, Rombouts K, Lau J, Kreuger J, Gerwins P. Endoplasmic reticulum stress enhances fibrosis through IRE1 α -mediated degradation of miR-150 and XBP-1 splicing. *EMBO Mol Med.* 2016; 8(7): 729-744.

Hewitson TD, Holt SG, Tan SJ, Wigg B, Samuel CS, Smith ER. Epigenetic Modifications to H3K9 in Renal Tubulointerstitial Cells after Unilateral Ureteric Obstruction and TGF- β 1 Stimulation. *Front Pharmacol.* 2017; 8(307): 1-15.

Hiramatsu N, Messah C, Han J, LaVail MM, Kaufman RJ, Lin JH. Translational and posttranslational regulation of XIAP by eIF2 α and ATF4 promotes ER stress-induced cell death during the unfolded protein response. *Mol Biol Cell*. 2014; 25(9): 1411-1420.

Holzscheiter L, Beck C, Rutz S, Manuilova E, Domke I, Guder WG, Hofmann W. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(4): 537-546.

Hosohata K, Ando H, Fujiwara Y, Fujimura A. Vanin-1: a potential biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Toxicology*. 2011; 290(1): 82-88.

Hosomi S, Grootjans J, Tschurtschenthaler M, Krupka N, Matute JD, Flak MB, Martinez-Naves E, Gomez Del Moral M, Glickman JN, Ohira M, Lanier LL, Kaser A, Blumberg R. Intestinal epithelial cell endoplasmic reticulum stress promotes MULT1 up-regulation and NKG2D-mediated inflammation. *J Exp Med*. 2017; 214(10): 2985-2997.

Høyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, Campanella M, Szabadkai G, Farkas T, Bianchi K, Fehrenbacher N, Elling F, Rizzuto R, Mathiasen IS, Jäättelä M. Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2. *Mol Cell*. 2007; 25(2): 193-205.

Hsieh YY, Lo HL, Yang PM. EZH2 inhibitors transcriptionally upregulate cytotoxic autophagy and cytoprotective unfolded protein response in human colorectal cancer cells. *Am J Cancer Res*. 2016; 6(8): 1661-1680.

Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP Homologous Protein (CHOP) Transcription Factor Functions in Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Microbial Infection. *Front Immunol*. 2019; 9(3083): 1-13.

Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 α -mediated NF- κ B activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol*. 2006; 26(8): 3071-3084.

Hu X, Chen L, Li T, Zhao M. TLR3 is involved in paraquat-induced acute renal injury. *Life Sci*. 2019; 223 (3): 102-109

Hu Z, Zhang H, Yang SK, Wu X, He D, Cao K, Zhang W. Emerging Role of Ferroptosis in Acute Kidney Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019 (8010614): 1-8.

Huang B, Yang XD, Zhou MM, Ozato K, Chen LF. Brd4 coactivates transcriptional activation of NF- κ B via specific binding to acetylated RelA. *Mol Cell Biol*. 2009; 29(5): 1375-1387.

Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc*. 2009; 4(1): 44-57.

Huang N, Tan L, Xue Z, Cang J, Wang H. Reduction of DNA hydroxymethylation in the mouse kidney insulted by ischemia reperfusion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jun; 422(4): 697-702.

Humphreys BD, Czerniak S, DiRocco DP, Hasnain W, Cheema R, Bonventre JV. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(22): 9226-9231.

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*. 2008; 2(3): 284-291.

Hung CC, Ichimura T, Stevens JL, Bonventre JV. Protection of renal epithelial cells against oxidative injury by endoplasmic reticulum stress preconditioning is mediated by ERK1/2 activation. *J Biol Chem*. 2003; 278(31): 29317-29326.

I

Inagi R, Ishimoto Y, Nangaku M. Proteostasis in endoplasmic reticulum--new mechanisms in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(7): 369-378.

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*. 2008; 19(5): 915-922.

Inagi R, Nangaku M, Onogi H, Ueyama H, Kitao Y, Nakazato K, Ogawa S, Kurokawa K, Couser WG, Miyata T. Involvement of endoplasmic reticulum (ER) stress in podocyte injury induced by excessive protein accumulation. *Kidney Int*. 2005; 68(6): 2639-2650.

Inagi R. Endoplasmic reticulum stress in the kidney as a novel mediator of kidney injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2009; 112(1): e1-e9.

Irifuku T, Doi S, Sasaki K, Doi T, Nakashima A, Ueno T, Yamada K, Arihiro K, Kohno N, Masaki T. Inhibition of H3K9 histone methyltransferase G9a attenuates renal fibrosis and retains klotho expression. *Kidney Int*. 2016; 89(1): 147-157.

Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9): 2532-2545.

Itzen F, Greifenberg AK, Bösken CA, Geyer M. Brd4 activates P-TEFb for RNA polymerase II CTD phosphorylation. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42(12): 7577-7590

Iwakoshi NN, Lee AH, Vallabhajosyula P, Otipoby KL, Rajewsky K, Glimcher LH. Plasma cell differentiation and the unfolded protein response intersect at the transcription factor XBP-1. *Nat Immunol*. 2003; 4(4): 321-329.

Iwasaki Y, Suganami T, Hachiya R, Shirakawa I, Kim-Saijo M, Tanaka M, Hamaguchi M, Takai-Igarashi T, Nakai M, Miyamoto Y, Ogawa Y. Activating transcription factor 4 links metabolic stress to interleukin-6 expression in macrophages. *Diabetes*. 2014; 63(1): 152-161.

J

Jang JE, Eom JI, Jeung HK, Chung H, Kim YR, Kim JS, Cheong JW, Min YH. PERK/NRF2 and autophagy form a resistance mechanism against G9a inhibition in leukemia stem cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020; 39(1): 66-80.

Jensen PE. Recent advances in antigen processing and presentation. *Nat Immunol.* 2007; 8(10): 1041-108.

Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science.* 2001; 293(5532): 1074-1080.

Jeon MY, Min KJ, Woo SM, Seo SU, Choi YH, Kim SH, Kim DE, Lee TJ, Kim S, Park JW, Kwon TK. Maritoclax Enhances TRAIL-Induced Apoptosis via CHOP-Mediated Upregulation of DR5 and miR-708-Mediated Downregulation of cFLIP. *Molecules.* 2018; 23(11): 3030-3043.

Jewer M, Lee L, Leibovitch M, Zhang G, Liu J, Findlay SD, Vincent KM, Tandoc K, Dieters-Castator D, Quail DF, Dutta I, Coatham M, Xu Z, Puri A, Guan BJ, Hatzoglou M, Brumwell A, Uniacke J, Patsis C, Koromilas A, Schueler J, Siegers GM, Topisirovic I, Postovit LM. Translational control of breast cancer plasticity. *Nat Commun.* 2020; 11(2498): 1-16.

Jia Y, Reddy MA, Das S, Oh HJ, Abdollahi M, Yuan H, Zhang E, Lanting L, Wang M, Natarajan R. Dysregulation of histone H3 lysine 27 trimethylation in transforming growth factor- β 1-induced gene expression in mesangial cells and diabetic kidney. *J Biol Chem.* 2019; 294(34): 12695-12707.

Jiang YW, Veschambre P, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Conaway JW, Conaway RC, Kornberg RD. Mammalian mediator of transcriptional regulation and its possible role as an end-point of signal transduction pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(15): 8538-8543.

Justo P, Lorz C, Sanz A, Egido J, Ortiz A. Intracellular mechanisms of cyclosporin A-induced tubular cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(12): 3072-3080

K

Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity.* 2013; 38(2): 209-223.

Kaiser WJ, Sridharan H, Huang C, Mandal P, Upton JW, Gough PJ, Sehon CA, Marquis RW, Bertin J, Mocarski ES. Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *J Biol Chem.* 2013; 288(43): 31268-31279.

Kang J, Sun Y, Deng Y, Liu Q, Li D, Liu Y, Guan X, Tao Z, Wang X. Autophagy-endoplasmic reticulum stress inhibition mechanism of superoxide dismutase in the formation of calcium oxalate kidney stones. *Biomed Pharmacother.* 2020; 121(109649): 1-8.

Kang YJ, Lu MK, Guan KL. The TSC1 and TSC2 tumor suppressors are required for proper ER stress response and protect cells from ER stress-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 2011; 18(1): 133-144.

Keestra-Gounder AM, Byndloss MX, Seyffert N, Young BM, Chávez-Arroyo A, Tsai AY, Cevallos SA, Winter MG, Pham OH, Tiffany CR, de Jong MF, Kerrinnes T, Ravindran R, Luciw PA, McSorley SJ,

Bäumler AJ, Tsois RM. NOD1 and NOD2 signalling links ER stress with inflammation. *Nature*. 2016; 532(7599): 394-397.

Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Meehan SM, Springer TA, Gutierrez-Ramos JC, Bonventre JV. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest*. 1996;97(4):1056-1063.

Kers J, Leemans JC, Linkermann A. An Overview of Pathways of Regulated Necrosis in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2016; 36(3): 139-152.

Khan SR. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis. *Transl Androl Urol*. 2014; 3(3): 256-276.

Khan YM, Kirkham P, Barnes PJ, Adcock IM. Brd4 is essential for IL-1 β -induced inflammation in human airway epithelial cells. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95051- e95067.

Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120(4): c179-c184.

Kim H, Moon SY, Kim JS, Baek CH, Kim M, Min JY, Lee SK. Activation of AMP-activated protein kinase inhibits ER stress and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 308(3): F226-F236.

Kim TW, Lee SY, Kim M, Cheon C, Ko SG. Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells. *Cell Death Dis*. 2018; 9(9): 875-889.

Kimura K, Jin H, Ogawa M, Aoe T. Dysfunction of the ER chaperone BiP accelerates the renal tubular injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 366(4): 1048-1053.

Klein K, Kabala PA, Grabiec AM, Gay RE, Kolling C, Lin LL, Gay S, Tak PP, Prinjha RK, Ospelt C, Reedquist KA. The bromodomain protein inhibitor I-BET151 suppresses expression of inflammatory genes and matrix degrading enzymes in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(2): 422-429.

Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006; 31(2): 89-97.

Ko YA, Mohtat D, Suzuki M, Park AS, Izquierdo MC, Han SY, Kang HM, Si H, Hostetter T, Pullman JM, Fazzari M, Verma A, Zheng D, Grealley JM, Susztak K. Cytosine methylation changes in enhancer regions of core pro-fibrotic genes characterize kidney fibrosis development. *Genome Biol*. 2013; 14(10): R108-R122.

Korennykh AV, Egea PF, Korostelev AA, Finer-Moore J, Zhang C, Shokat KM, Stroud RM, Walter P. The unfolded protein response signals through high-order assembly of Ire1. *Nature*. 2009; 457(7230): 687-693.

Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, Ueno T, Isoai A, Kumagai H, Ogawa S, Kaufman RJ, Kominami E, Momoi T. ER stress (PERK/eIF2 α phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation. *Cell Death Differ*. 2007; 14(2): 230-239.

Kropski JA, Blackwell TS. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of fibrotic disease. *J Clin Invest*. 2018; 128(1): 64-73.

Kropski JA, Lawson WE, Young LR, Blackwell TS. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Model Mech*. 2013; 6(1): 9-17.

Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. *Adv Genet*. 2010; 70(7): 27-56.

Kundert F, Platen L, Iwakura T, Zhao Z, Marschner JA, Anders HJ. Immune mechanisms in the different phases of acute tubular necrosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2018; 37(3): 185-196.

Kwon MJ, Kim S, Han MH, Lee SB. Epigenetic Changes in Neurodegenerative Diseases. *Mol Cells*. 2016; 39(11): 783-789.

L

Lachner M, O'Carroll D, Rea S, Mechtler K, Jenuwein T. Methylation of histone H3 lysine 9 creates a binding site for HP1 proteins. *Nature*. 2001;410(6824):116-120.

Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care*. 2013; 17(1): 205-218.

Lassot I, Estrabaud E, Emiliani S, Benkirane M, Benarous R, Margottin-Goguet F. p300 modulates ATF4 stability and transcriptional activity independently of its acetyltransferase domain. *J Biol Chem*. 2005; 280(50): 41537-41545.

Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018; 69(4): 927-947.

Lee EK, Jeong JU, Chang JW, Yang WS, Kim SB, Park SK, Park JS, Lee SK. Activation of AMP-activated protein kinase inhibits albumin-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis through inhibition of reactive oxygen species. *Nephron Exp Nephrol*. 2012; 121(1-2): e38-e48.

Lee J, Ozcan U. Unfolded protein response signaling and metabolic diseases. *J Biol Chem*. 2014; 289(3): 1203-1211.

Lee SB, Kalluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int Suppl*. 2010; (119): S22-S26.

Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, Ghosh R, Nakagawa Y, Igbaria A, Shen S, Nguyen V, Backes BJ, Heiman M, Heintz N, Greengard P, Hui S, Tang Q, Trusina A, Oakes SA, Papa FR. IRE1 α induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress. *Cell Metab*. 2012; 16(2): 250-264.

Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67(6): 2089-2100.

Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017; 167(9): ITC66-ITC80.

Lhoták S, Sood S, Brimble E, Carlisle RE, Colgan SM, Mazzetti A, Dickhout JG, Ingram AJ, Austin RC. ER stress contributes to renal proximal tubule injury by increasing SREBP-2-mediated lipid accumulation and apoptotic cell death. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 303(2): F266-F278.

Li Q, Liu T, Yang S, Zhang Z. Upregulation of miR-34a by Inhibition of IRE1 α Has Protective Effect against A β -Induced Injury in SH-SY5Y Cells by Targeting Caspase-2. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019(2140427): 1-10.

Lin SL, Li B, Rao S, Yeo EJ, Hudson TE, Nowlin BT, Pei H, Chen L, Zheng JJ, Carroll TJ, Pollard JW, McMahon AP, Lang RA, Duffield JS. Macrophage Wnt7b is critical for kidney repair and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(9): 4194-4199.

Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Ikehata M, Neusser MA, Kretzler M, Cohen CD, Schlöndorff D. Proteinuria and hyperglycemia induce endoplasmic reticulum stress. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(11): 2225-2236.

Lindholm D, Korhonen L, Eriksson O, Köks S. Recent Insights into the Role of Unfolded Protein Response in ER Stress in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2017; 5(48): 1-16.

Linkermann A, Chen G, Dong G, Kunzendorf U, Krautwald S, Dong Z. Regulated cell death in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(12): 2689-2701.

Linkermann A, Stockwell BR, Krautwald S, Anders HJ. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14(11): 759-767.

Little MH, Kairath P. Does Renal Repair Recapitulate Kidney Development? *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(1): 34-46.

Liu G, Sun Y, Li Z, Song T, Wang H, Zhang Y, Ge Z. Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress involved in diabetic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 370(4): 651-656.

Liu H, Wang L, Weng X, Chen H, Du Y, Diao C, Chen Z, Liu X. Inhibition of Brd4 alleviates renal ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis and endoplasmic reticulum stress by blocking FoxO4-mediated oxidative stress. *Redox Biol*. 2019; 24(101195): 1-13.

Liu J, Huang K, Cai GY, Chen XM, Yang JR, Lin LR, Yang J, Huo BG, Zhan J, He YN. Receptor for advanced glycation end-products promotes premature senescence of proximal tubular epithelial cells via activation of endoplasmic reticulum stress-dependent p21 signaling. *Cell Signal*. 2014; 26(1): 110-121.

Liu J, Yang JR, Chen XM, Cai GY, Lin LR, He YN. Impact of ER stress-regulated ATF4/p16 signaling on the premature senescence of renal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015; 308(8): C621-C630.

Liu L, Xu L, Zhang S, Wang D, Dong G, Chen H, Li X, Shu C, Wang R. STF-083010, an inhibitor of XBP1 splicing, attenuates acute renal failure in rats by suppressing endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and inflammation. *Exp Anim*. 2018; 67(3): 373-382.

Liu N, He S, Ma L, Ponnusamy M, Tang J, Tolbert E, Bayliss G, Zhao TC, Yan H, Zhuang S. Blocking the class I histone deacetylase ameliorates renal fibrosis and inhibits renal fibroblast activation via modulating TGF-beta and EGFR signaling. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54001- e54013.

Liu QF, Deng ZY, Ye JM, He AL, Li SS. Ginsenoside Rg1 protects chronic cyclosporin a nephropathy from tubular cell apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress in rats. *Transplant Proc.* 2015; 47(2): 566-569.

Liu R, Zhong Y, Li X, Chen H, Jim B, Zhou MM, Chuang PY, He JC. Role of transcription factor acetylation in diabetic kidney disease. *Diabetes.* 2014; 63(7): 2440-2453.

Liu SH, Yang CC, Chan DC, Wu CT, Chen LP, Huang JW, Hung KY, Chiang CK. Chemical chaperon 4-phenylbutyrate protects against the endoplasmic reticulum stress-mediated renal fibrosis in vivo and in vitro. *Oncotarget.* 2016; 7(16): 22116-22127.

Loh YH, Zhang W, Chen X, George J, Ng HH. Jmjd1a and Jmjd2c histone H3 Lys 9 demethylases regulate self-renewal in embryonic stem cells. *Genes Dev.* 2007; 21(20): 2545-2557.

Lorz C, Justo P, Sanz AB, Egidio J, Ortíz A. Role of Bcl-xL in paracetamol-induced tubular epithelial cell death. *Kidney Int.* 2005; 67(2): 592-601

Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014; 15(12): 550-571.

Lovén J, Hoke HA, Lin CY, Lau A, Orlando DA, Vakoc CR, Bradner JE, Lee TI, Young RA. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell.* 2013; 153(2): 320-334.

Luo B, Lin Y, Jiang S, Huang L, Yao H, Zhuang Q, Zhao R, Liu H, He C, Lin Z. Endoplasmic reticulum stress eIF2 α -ATF4 pathway-mediated cyclooxygenase-2 induction regulates cadmium-induced autophagy in kidney. *Cell Death Dis.* 2016; 7(6): e2251-e2263.

M

Ma Y, Chen F, Yang S, Duan Y, Sun Z, Shi J. Silencing of TRB3 Ameliorates Diabetic Tubule Interstitial Nephropathy via PI3K/AKT Signaling in Rats. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 2816-2824.

Madhusudhan T, Wang H, Dong W, Ghosh S, Bock F, Thangapandi VR, Ranjan S, Wolter J, Kohli S, Shahzad K, Heidel F, Krueger M, Schwenger V, Moeller MJ, Kalinski T, Reiser J, Chavakis T, Isermann B. Defective podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy. *Nat Commun.* 2015; 6(6496): 1-15.

Maekawa H, Inagi R. Stress Signal Network between Hypoxia and ER Stress in Chronic Kidney Disease. *Front Physiol.* 2017; 8(74):1-5.

Magistri M, Velmeshev D, Makhmutova M, Patel P, Sartor GC, Volmar CH, Wahlestedt C, Faghihi MA. The BET-Bromodomain Inhibitor JQ1 Reduces Inflammation and Tau Phosphorylation at Ser396 in the Brain of the 3xTg Model of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2016; 13(9): 985-995.

Majumder S, Thieme K, Batchu SN, Alghamdi TA, Bowskill BB, Kabir MG, Liu Y, Advani SL, White KE, Geldenhuys L, Tennankore KK, Poyah P, Siddiqi FS, Advani A. Shifts in podocyte histone H3K27me3 regulate mouse and human glomerular disease. *J Clin Invest.* 2018; 128(1): 483-499.

Mar D, Gharib SA, Zager RA, Johnson A, Denisenko O, Bomsztyk K. Heterogeneity of epigenetic changes at ischemia/reperfusion- and endotoxin-induced acute kidney injury genes. *Kidney Int.* 2015; 88(4): 734-744.

Marciniak SJ, Ordóñez A, Dickens JA, Chambers JE, Patel V, Dominicus CS, Malzer E. New Concepts in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Disease Mechanisms. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 (4): S289-S296.

Marciniak SJ, Yun CY, Oyadomari S, Novoa I, Zhang Y, Jungreis R, Nagata K, Harding HP, Ron D. CHOP induces death by promoting protein synthesis and oxidation in the stressed endoplasmic reticulum. *Genes Dev.* 2004; 18(24): 3066-3377.

Markan S, Kohli HS, Joshi K, Minz RW, Sud K, Ahuja M, Anand S, Khullar M. Up regulation of the GRP-78 and GADD-153 and down regulation of Bcl-2 proteins in primary glomerular diseases: a possible involvement of the ER stress pathway in glomerulonephritis. *Mol Cell Biochem.* 2009; 324(1-2): 131-138.

Martin-Sanchez D a, Fontecha-Barriuso M, Carrasco S, Sanchez-Niño MD, Mässenhausen AV, Linkermann A, Cannata-Ortiz P, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A, Sanz AB. TWEAK and RIPK1 mediate a second wave of cell death during AKI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(16): 4182-4187.

Martin-Sanchez D, Ruiz-Andres O, Poveda J, Carrasco S, Cannata-Ortiz P, Sanchez-Niño MD, Ruiz Ortega M, Egido J, Linkermann A, Ortiz A, Sanz AB. Ferroptosis, but Not Necroptosis, Is Important in Nephrotoxic Folic Acid-Induced AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(1): 218-229.

Martinon F, Chen X, Lee AH, Glimcher LH. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages. *Nat Immunol.* 2010; 11(5): 411-418.

Marumo T, Hishikawa K, Yoshikawa M, Hirahashi J, Kawachi S, Fujita T. Histone deacetylase modulates the proinflammatory and -fibrotic changes in tubulointerstitial injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 298(1): F133-F141.

Marumo T, Yagi S, Kawarazaki W, Nishimoto M, Ayuzawa N, Watanabe A, Ueda K, Hirahashi J, Hishikawa K, Sakurai H, Shiota K, Fujita T. Diabetes Induces Aberrant DNA Methylation in the Proximal Tubules of the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(10): 2388-2397.

Matsuzaki S, Hiratsuka T, Taniguchi M, Shingaki K, Kubo T, Kiya K, Fujiwara T, Kanazawa S, Kanematsu R, Maeda T, Takamura H, Yamada K, Miyoshi K, Hosokawa K, Tohyama M, Katayama T. Physiological ER Stress Mediates the Differentiation of Fibroblasts. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0123578- e0123589.

Maxmen A. Cancer research: Open ambition. *Nature.* 2012; 488(7410): 148-150.

Meng XM, Chung AC, Lan HY. Role of the TGF- β /BMP-7/Smad pathways in renal diseases. *Clin Sci (Lond).* 2013; 124(4): 243-254.

Mertz JA, Conery AR, Bryant BM, Sandy P, Balasubramanian S, Mele DA, Bergeron L, Sims RJ 3rd. Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(40):16669-16674.

- Milani M**, Rzymiski T, Mellor HR, Pike L, Bottini A, Generali D, Harris AL. The role of ATF4 stabilization and autophagy in resistance of breast cancer cells treated with Bortezomib. *Cancer Res.* 2009; 69(10): 4415-4423.
- Mimori S**, Ohtaka H, Koshikawa Y, Kawada K, Kaneko M, Okuma Y, Nomura Y, Murakami Y, Hamana H. 4-Phenylbutyric acid protects against neuronal cell death by primarily acting as a chemical chaperone rather than histone deacetylase inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013; 23(21): 6015-608.
- Ming J**, Ruan S, Wang M, Ye D, Fan N, Meng Q, Tian B, Huang T. A novel chemical, STF-083010, reverses tamoxifen-related drug resistance in breast cancer by inhibiting IRE1/XBP1. *Oncotarget.* 2015; 6(38): 40692-40703.
- Miura S**, Maesawa C, Shibasaki M, Yasuhira S, Kasai S, Tsunoda K, Maeda F, Takahashi K, Akasaka T, Masuda T. Immunohistochemistry for histone h3 lysine 9 methyltransferase and demethylase proteins in human melanomas. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(3): 211-216.
- Mohammed-Ali Z**, Cruz GL, Dickhout JG. Crosstalk between the unfolded protein response and NF- κ B-mediated inflammation in the progression of chronic kidney disease. *J Immunol Res.* 2015; 2015(428508): 1-10.
- Mohammed-Ali Z**, Lu C, Marway MK, Carlisle RE, Ask K, Lukic D, Krepinsky JC, Dickhout JG. Endoplasmic reticulum stress inhibition attenuates hypertensive chronic kidney disease through reduction in proteinuria. *Sci Rep.* 2017; 7: 41572. *Mol Cells.* 2016; 39(11): 783-789.
- Molitoris BA**, Dahl R, Hosford M. Cellular ATP depletion induces disruption of the spectrin cytoskeletal network. *Am J Physiol.* 1996; 271(4 Pt 2): F790-F798.
- Molitoris BA**. Na(+)-K(+)-ATPase that redistributes to apical membrane during ATP depletion remains functional. *Am J Physiol.* 1993; 265(5 Pt 2): F693-F697.
- Montie HL**, Kayali F, Haezebrouck AJ, Rossi NF, Degracia DJ. Renal ischemia and reperfusion activates the eIF 2 alpha kinase PERK. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1741(3): 314-324.
- Morgado-Pascual JL**, Marchant V, Rodrigues-Diez R, Dolade N, Suarez-Alvarez B, Kerr B, Valdivielso JM, Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S. Epigenetic Modification Mechanisms Involved in Inflammation and Fibrosis in Renal Pathology. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018(2931049): 1-14.
- Morgado-Pascual JL**, Rayego-Mateos S, Tejedor L, Suarez-Alvarez B, Ruiz-Ortega M. Bromodomain and Extraterminal Proteins as Novel Epigenetic Targets for Renal Diseases. *Front Pharmacol.* 2019; 10(1315): 1-15.
- Morgan DK**, Whitelaw E. The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mamm Genome.* 2008; 19(6): 394-397.
- Morishima N**, Nakanishi K, Takenouchi H, Shibata T, Yasuhiko Y. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis. Cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. *J Biol Chem.* 2002; 277(37): 34287-34294.
- Moritz LE**, Trievel RC. Structure, mechanism, and regulation of polycomb-repressive complex 2. *J Biol Chem.* 2018; 293(36): 13805-13814.

Morse E, Schroth J, You YH, Pizzo DP, Okada S, Ramachandrarao S, Vallon V, Sharma K, Cunard R. TRB3 is stimulated in diabetic kidneys, regulated by the ER stress marker CHOP, and is a suppressor of podocyte MCP-1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299(5): F965-F972.

Mozzetta C, Pontis J, Fritsch L, Robin P, Portoso M, Proux C, Margueron R, Ait-Si-Ali S. The histone H3 lysine 9 methyltransferases G9a and GLP regulate polycomb repressive complex 2-mediated gene silencing. *Mol Cell*. 2014; 53(2): 277-289

Mukherjee SP, Behar M, Birnbaum HA, Hoffmann A, Wright PE, Ghosh G. Analysis of the RelA:CBP/p300 interaction reveals its involvement in NF- κ B-driven transcription. *PLoS Biol*. 2013; 11(9): e1001647- e1001667.

Mulay SR, Linkermann A, Anders HJ. Necroinflammation in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(1): 27-39.

N

Naito M, Zager RA, Bomszyk K. BRG1 increases transcription of proinflammatory genes in renal ischemia. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(8): 1787-1796.

Nakajima S, Hiramatsu N, Hayakawa K, Saito Y, Kato H, Huang T, Yao J, Paton AW, Paton JC, Kitamura M. Selective abrogation of BiP/GRP78 blunts activation of NF- κ B through the ATF6 branch of the UPR: involvement of C/EBP β and mTOR-dependent dephosphorylation of Akt. *Mol Cell Biol*. 2011; 31(8): 1710-1718.

Nakajo A, Khoshnoodi J, Takenaka H, Hagiwara E, Watanabe T, Kawakami H, Kurayama R, Sekine Y, Bessho F, Takahashi S, Swiatecka-Urban A, Tryggvason K, Yan K. Mizoribine corrects defective nephrin biogenesis by restoring intracellular energy balance. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(9): 2554-2564.

Nicodeme E, Jeffrey KL, Schaefer U, Beinke S, Dewell S, Chung CW, Chandwani R, Marazzi I, Wilson P, Coste H, White J, Kirilovsky J, Rice CM, Lora JM, Prinjha RK, Lee K, Tarakhovsky A. Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic. *Nature*. 2010; 468(7327): 1119-1123.

Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, Ploeg RJ, Leuvenink HGD. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med*. 2020; 9(1): 253-286.

Noh H, Oh EY, Seo JY, Yu MR, Kim YO, Ha H, Lee HB. Histone deacetylase-2 is a key regulator of diabetes- and transforming growth factor-beta1-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(3): F729-F739.

Noh MR, Kim JI, Han SJ, Lee TJ, Park KM. C/EBP homologous protein (CHOP) gene deficiency attenuates renal ischemia/reperfusion injury in mice. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852(9): 895-1901.

Norman JT, Fine LG. Intrarenal oxygenation in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33(10): 989-996.

O

Ocampo J, Cui F, Zhurkin VB, Clark DJ. The proto-chromatosome: A fundamental subunit of chromatin? *Nucleus*. 2016; 7(4): 382–387.

Ogata M, Hino S, Saito A, Morikawa K, Kondo S, Kanemoto S, Murakami T, Taniguchi M, Tanii I, Yoshinaga K, Shiosaka S, Hammarback JA, Urano F, Imaizumi K. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol*. 2006; 26(24): 9220-9231.

Oh DJ, Dursun B, He Z, Lu L, Hoke TS, Ljubanovic D, Faubel S, Edelstein CL. Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294(1): F264-F271.

Ohoka N, Yoshii S, Hattori T, Onozaki K, Hayashi H. TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death. *EMBO J*. 2005; 24(6): 1243-1255.

Ohse T, Inagi R, Tanaka T, Ota T, Miyata T, Kojima I, Ingelfinger JR, Ogawa S, Fujita T, Nangaku M. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2006; 70(8): 1447-1455.

Osowski CM, Hara T, O'Sullivan-Murphy B, Kanekura K, Lu S, Hara M, Ishigaki S, Zhu LJ, Hayashi E, Hui ST, Greiner D, Kaufman RJ, Bortell R, Urano F. Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced β cell death through initiation of the inflammasome. *Cell Metab*. 2012; 16(2): 265-273.

Ott CJ, Kopp N, Bird L, Paranal RM, Qi J, Bowman T, Rodig SJ, Kung AL, Bradner JE, Weinstock DM. BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012; 120(14): 2843-2852.

P

Pang XX, Bai Q, Wu F, Chen GJ, Zhang AH, Tang CS. Urotensin II Induces ER Stress and EMT and Increase Extracellular Matrix Production in Renal Tubular Epithelial Cell in Early Diabetic Mice. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41(4): 434-449.

Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(3): 405-414.

Park KM, Chen A, Bonventre JV. Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J Biol Chem*. 2001; 276(15): 11870-11876.

Pérez RF, Tejedor JR, Bayón GF, Fernández AF, Fraga MF. Distinct chromatin signatures of DNA hypomethylation in aging and cancer. *Aging Cell*. 2018; 17(3): e12744- e12760.

Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE. Cisplatin, gentamicin, and p-aminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys. *Toxicol Sci*. 2007; 99(1): 346-353.

Pieri M, Stefanou C, Zaravinos A, Erguler K, Stylianou K, Lapathitis G, Karaiskos C, Savva I, Paraskeva R, Dweep H, Sticht C, Anastasiadou N, Zouvani I, Goumenos D, Felekkis K, Saleem M,

Voskarides K, Gretz N, Deltas C. Evidence for activation of the unfolded protein response in collagen IV nephropathies. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(2): 260-275.

Prachasilchai W, Sonoda H, Yokota-Ikeda N, Ito K, Kudo T, Imaizumi K, Ikeda M. The protective effect of a newly developed molecular chaperone-inducer against mouse ischemic acute kidney injury. *J Pharmacol Sci.* 2009; 109(2): 311-314.

Prachasilchai W, Sonoda H, Yokota-Ikeda N, Oshikawa S, Aikawa C, Uchida K, Ito K, Kudo T, Imaizumi K, Ikeda M. A protective role of unfolded protein response in mouse ischemic acute kidney injury. *Eur J Pharmacol.* 2008; 592(1-3): 138-145.

Pushpakumar S, Kundu S, Narayanan N, Sen U. DNA hypermethylation in hyperhomocysteinemia contributes to abnormal extracellular matrix metabolism in the kidney. *FASEB J.* 2015; 29(11): 4713-4725.

Q

Qi W, Mu J, Luo ZF, Zeng W, Guo YH, Pang Q, Ye ZL, Liu L, Yuan FH, Feng B. Attenuation of diabetic nephropathy in diabetes rats induced by streptozotocin by regulating the endoplasmic reticulum stress inflammatory response. *Metabolism.* 2011; 60(5): 594-603.

R

Radi ZA, Stewart ZS, O'Neil SP. Accidental and Programmed Cell Death in Investigative and Toxicologic Pathology. *Curr Protoc Toxicol.* 2018; 76(1): e51-e65.

Radi ZA. Immunopathogenesis of Acute Kidney Injury. *Toxicol Pathol.* 2018; 46(8): 930-943.

Radwan M, Serya R. Fragment-Based Drug Discovery in the Bromodomain and Extra-Terminal Domain Family. *Arch Pharm (Weinheim).* 2017; 350(8): e1700147-e1700159.

Rahman S, Sowa ME, Ottinger M, Smith JA, Shi Y, Harper JW, Howley PM. The Brd4 extraterminal domain confers transcription activation independent of pTEFb by recruiting multiple proteins, including NSD3. *Mol Cell Biol.* 2011; 31(13): 2641-2652.

Ran FA, Hsu PD, Wright J, Agarwala V, Scott DA, Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc.* 2013; 8(11): 2281-2308.

Randhawa R, Bhardwaj R, Kaur T. Amelioration of hyperoxaluria-induced kidney dysfunction by chemical chaperone 4-phenylbutyric acid. *Urolithiasis.* 2019; 47(2): 171-179.

Rashid HO, Yadav RK, Kim HR, Chae HJ. ER stress: Autophagy induction, inhibition and selection. *Autophagy.* 2015; 11(11): 1956-1977.

Razin A, Riggs AD. DNA methylation and gene function. *Science.* 1980; 210(4470): 604-610.

Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing—a three-way connection. *EMBO J.* 1998; 17(17): 4905-4918

Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7(4): 201-208.

Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol*. 2016; 37(11): 724-737.

Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med*. 1998; 4(3): 165-178.

Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(17088): 1-24.

Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8(7): 519-529.

Rosenberger C, Griethe W, Gruber G, Wiesener M, Frei U, Bachmann S, Eckardt KU. Cellular responses to hypoxia after renal segmental infarction. *Kidney Int*. 2003; 64(3): 874-886.

Ruiz-Andres O, Suarez-Alvarez B, Sánchez-Ramos C, Monsalve M, Sanchez-Niño MD, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A, Sanz AB. The inflammatory cytokine TWEAK decreases PGC-1 α expression and mitochondrial function in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2016; 89(2): 399-410.

Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Rupérez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10(3): 321-329.

Rutkowski DT, Hegde RS. Regulation of basal cellular physiology by the homeostatic unfolded protein response. *J Cell Biol*. 2010; 189(5): 783-794.

S

Sahai V, Redig AJ, Collier KA, Eckerdt FD, Munshi HG. Targeting BET bromodomain proteins in solid tumors. *Oncotarget*. 2016; 7(33): 53997-54009.

Saikumar P, Venkatachalam MA. Role of apoptosis in hypoxic/ischemic damage in the kidney. *Semin Nephrol*. 2003; 23(6): 511-521.

Sakaguchi K, Herrera JE, Saito S, Miki T, Bustin M, Vassilev A, Anderson CW, Appella E. DNA damage activates p53 through a phosphorylation-acetylation cascade. *Genes Dev*. 1998; 12(18): 2831-2841.

Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, Hernández-Tiedra S, Lorente M, Egia A, Vázquez P, Blázquez C, Torres S, García S, Nowak J, Fimia GM, Piacentini M, Cecconi F, Pandolfi PP, González-Feria L, Iovanna JL, Guzmán M, Boya P, Velasco G. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest*. 2009; 119(5): 1359-1372.

Sandovici M, Henning RH, van Goor H, Helfrich W, de Zeeuw D, Deelman LE. Systemic gene therapy with interleukin-13 attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2008; 73(12): 1364-1373

Sapienza C, Lee J, Powell J, Erinle O, Yafai F, Reichert J, Siraj ES, Madaio M. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. *Epigenetics.* 2011; 6(1): 20-28.

Saric T, Chang SC, Hattori A, York IA, Markant S, Rock KL, Tsujimoto M, Goldberg AL. An IFN-gamma-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol.* 2002; 3(12): 1169-1176.

Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J, Sato T, Yasuda T, Kimura K. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2009; 112(3): c148-c156.

See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, Toussaint ND, Bellomo R. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int.* 2019; 95(1): 160-172.

Segura MF, Fontanals-Cirera B, Gaziel-Sovran A, Guijarro MV, Hanniford D, Zhang G, González-Gomez P, Morante M, Jubierre L, Zhang W, Darvishian F, Ohlmeyer M, Osman I, Zhou MM, Hernando E. BRD4 sustains melanoma proliferation and represents a new target for epigenetic therapy. *Cancer Res.* 2013; 73(20): 6264-6276.

Servais H, Ortiz A, Devuyst O, Denamur S, Tulkens PM, Mingeot-Leclercq MP. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation. *Apoptosis.* 2008; 13(1): 11-32.

Servais H, Van Der Smissen P, Thirion G, Van der Essen G, Van Bambeke F, Tulkens PM, Mingeot-Leclercq MP. Gentamicin-induced apoptosis in LLC-PK1 cells: involvement of lysosomes and mitochondria. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 206(3): 321-333.

Shaffer AL, Shapiro-Shelef M, Iwakoshi NN, Lee AH, Qian SB, Zhao H, Yu X, Yang L, Tan BK, Rosenwald A, Hurt EM, Petroulakis E, Sonenberg N, Yewdell JW, Calame K, Glimcher LH, Staudt LM. XBP1, downstream of Blimp-1, expands the secretory apparatus and other organelles, and increases protein synthesis in plasma cell differentiation. *Immunity.* 2004; 21(1): 81-93.

Shao D, Liu J, Ni J, Wang Z, Shen Y, Zhou L, Huang Y, Wang J, Xue H, Zhang W, Lu L. Suppression of XBP1S mediates high glucose-induced oxidative stress and extracellular matrix synthesis in renal mesangial cell and kidney of diabetic rats. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56124- e56135.

Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(4): 189-200.

Shi C, Zhang H, Wang P, Wang K, Xu D, Wang H, Yin L, Zhang S, Zhang Y. PROTAC induced-BET protein degradation exhibits potent anti-osteosarcoma activity by triggering apoptosis. *Cell Death Dis.* 2019; 10(11): 815-826.

Shoulders MD, Ryno LM, Genereux JC, Moresco JJ, Tu PG, Wu C, Yates JR 3rd, Su AI, Kelly JW, Wiseman RL. Stress-independent activation of XBP1s and/or ATF6 reveals three functionally diverse ER proteostasis environments. *Cell Rep.* 2013; 3(4): 1279-1292.

Shu S, Zhu J, Liu Z, Tang C, Cai J, Dong Z. Endoplasmic reticulum stress is activated in post-ischemic kidneys to promote chronic kidney disease. *EBioMedicine.* 2018; 37: 269-280.

Siddiqi FS, Majumder S, Thai K, Abdalla M, Hu P, Advani SL, White KE, Bowskill BB, Guarna G, Dos Santos CC, Connelly KA, Advani A. The Histone Methyltransferase Enzyme Enhancer of Zeste Homolog 2 Protects against Podocyte Oxidative Stress and Renal Injury in Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(7): 2021-2034.

Sieber J, Lindenmeyer MT, Kampe K, Campbell KN, Cohen CD, Hopfer H, Mundel P, Jehle AW. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299(4): F821-F829.

Simmen T, Lynes EM, Gesson K, Thomas G. Oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum: tight links to the mitochondria-associated membrane (MAM). *BiochimBiophys Acta.* 2010; 1798(8): 1465-1473.

Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol.* 2019; 39(1): 96-106.

Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, Budde K, Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf).* 2013; 207(4): 663-672.

Singh MV, Cicha MZ, Nunez S, Meyerholz DK, Chapleau MW, Abboud FM. Angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy are differentially mediated by TLR3- and TLR4-dependent pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 316(5): H1027-H1038.

Smeets B, Boor P, Dijkman H, Sharma SV, Jirak P, Mooren F, Berger K, Bornemann J, Gelman IH, Floege J, van der Vlag J, Wetzels JF, Moeller MJ. Proximal tubular cells contain a phenotypically distinct, scattered cell population involved in tubular regeneration. *J Pathol.* 2013; 229(5): 645-659.

Smith JA. Regulation of Cytokine Production by the Unfolded Protein Response; Implications for Infection and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018; 9(422): 1-21.

Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet.* 2013; 14(3): 204-220.

Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2009; 78(6):539-552.

Sprengle NT, Sims SG, Sánchez CL, Meares GP. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in the central nervous system. *Mol Neurodegener.* 2017; 12(42): 1-18.

Springer MZ, Macleod KF. In Brief: Mitophagy: mechanisms and role in human disease. *J Pathol.* 2016; 240(3): 253-255.

Suarez-Alvarez B a, Rodriguez RM, Ruiz-Ortega M, Lopez-Larrea C. BET Proteins: An Approach to Future Therapies in Transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17(9): 2254-2262.

Suarez-Alvarez B, Morgado-Pascual JL, Rayego-Mateos S, Rodriguez RM, Rodrigues-Diez R, Cannata-Ortiz P, Sanz AB, Egido J, Tharaux PL, Ortiz A, Lopez-Larrea C, Ruiz-Ortega M. Inhibition of Bromodomain and Extraterminal Domain Family Proteins Ameliorates Experimental Renal Damage. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(2): 504-519.

Sun G, Reddy MA, Yuan H, Lanting L, Kato M, Natarajan R. Epigenetic histone methylation modulates fibrotic gene expression. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(12): 2069-2080.

Sun L, Liu J, Yuan Y, Zhang X, Dong Z. Protective effect of the BET protein inhibitor JQ1 in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018; 315(3): F469-F478.

Sun Y, Kang J, Tao Z, Wang X, Liu Q, Li D, Guan X, Xu H, Liu Y, Deng Y. Effect of endoplasmic reticulum stress-mediated excessive autophagy on apoptosis and formation of kidney stones. *Life Sci*. 2020; 244(117232): 1-8.

T

Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol*. 2011; 13(3): 184-190.

Tachibana M, Sugimoto K, Fukushima T, Shinkai Y. Set domain-containing protein, G9a, is a novel lysine-preferring mammalian histone methyltransferase with hyperactivity and specific selectivity to lysines 9 and 27 of histone H3. *J Biol Chem*. 2001; 276(27): 25309-25317.

Tachibana M, Sugimoto K, Nozaki M, Ueda J, Ohta T, Ohki M, Fukuda M, Takeda N, Niida H, Kato H, Shinkai Y. G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes Dev*. 2002; 16(14): 1779-1791.

Talty A, Deegan S, Ljujic M, Mnich K, Naicker SD, Quandt D, Zeng Q, Patterson JB, Gorman AM, Griffin MD, Samali A, Logue SE. Inhibition of IRE1 α RNase activity reduces NLRP3 inflammasome assembly and processing of pro-IL1 β . *Cell Death Dis*. 2019; 10(9): 622-633.

Tam AB, Mercado EL, Hoffmann A, Niwa M. ER stress activates NF- κ B by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK. *PLoS One*. 2012 ; 7(10): e45078- e45093.

Tan L, Yammani RR. Nupr1 regulates palmitate-induced apoptosis in human articular chondrocytes. *Biosci Rep*. 2019; 39(2): BSR20181473- BSR20181484.

Tang X, Peng R, Phillips JE, Deguzman J, Ren Y, Apparsundaram S, Luo Q, Bauer CM, Fuentes ME, DeMartino JA, Tyagi G, Garrido R, Hogaboam CM, Denton CP, Holmes AM, Kitson C, Stevenson CS, Budd DC. Assessment of Brd4 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis lung fibroblasts and in vivo models of lung fibrosis. *Am J Pathol*. 2013; 183(2): 470-479.

Taniguchi M, Yoshida H. Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(4): 345-350.

Taniguchi Y. The Bromodomain and Extra-Terminal Domain (BET) Family: Functional Anatomy of BET Paralogous Proteins. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(11): 1849-1873.

Tasdemir N, Banito A, Roe JS, Alonso-Curbelo D, Camiolo M, Tschaharganeh DF, Huang CH, Aksoy O, Bolden JE, Chen CC, Fennell M, Thapar V, Chicas A, Vakoc CR, Lowe SW. BRD4 Connects Enhancer Remodeling to Senescence Immune Surveillance. *Cancer Discov.* 2016; 6(6): 612-629.

Thamsen M, Ghosh R, Auyeung VC, Brumwell A, Chapman HA, Backes BJ, Perara G, Maly DJ, Sheppard D, Papa FR. Small molecule inhibition of IRE1 α kinase/RNase has anti-fibrotic effects in the lung. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0209824- e0209838.

Thapa RJ, Nogusa S, Chen P, Maki JL, Lerro A, Andrade M, Rall GF, Degterev A, Balachandran S. Interferon-induced RIP1/RIP3-mediated necrosis requires PKR and is licensed by FADD and caspases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(33): E3109-E3118.

Tirasophon W, Welihinda AA, Kaufman RJ. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. *Genes Dev.* 1998; 12(12): 1812-1824.

Tong B, Luo M, Xie Y, Spradlin JN, Tallarico JA, McKenna JM, Schirle M, Maimone TJ, Nomura DK. Bardoxolone conjugation enables targeted protein degradation of BRD4. *Sci Rep.* 2020 Sep; 10(1): 15543-15551.

Tsuru A, Imai Y, Saito M, Kohno K. Novel mechanism of enhancing IRE1 α -XBP1 signalling via the PERK-ATF4 pathway. *Sci Rep.* 2016; 6(24217): 1-8.

Tufanli O, Telkoparan Akillilar P, Acosta-Alvear D, Kocaturk B, Onat UI, Hamid SM, Çimen I, Walter P, Weber C, Erbay E. Targeting IRE1 with small molecules counteracts progression of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(8): E1395-E1404.

Tung CW, Hsu YC, Cai CJ, Shih YH, Wang CJ, Chang PJ, Lin CL. Trichostatin A ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis through modulation of the JNK-dependent Notch-2 signaling pathway. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 14495-14509.

Tzika E, Dreker T, Imhof A. Epigenetics and Metabolism in Health and Disease. *Front Genet.* 2018; 9(361): 1-8.

U

Upton JP, Wang L, Han D, Wang ES, Huskey NE, Lim L, Truitt M, McManus MT, Ruggero D, Goga A, Papa FR, Oakes SA. IRE1 α cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic Caspase-2. *Science.* 2012; 338(6108): 818-822.

V

Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15(2): 135-147.

Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(8): 1765-1776.

Vercammen D, Beyaert R, Denecker G, Goossens V, Van Loo G, Declercq W, Grooten J, Fiers W, Vandenaabeele P. Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1998; 187(9): 1477-1485.

Verfaillie T, Salazar M, Velasco G, Agostinis P. Linking ER Stress to Autophagy: Potential Implications for Cancer Therapy. *Int J Cell Biol*. 2010; 2010(930509): 1-19.

Villalobos-Labra R, Subiabre M, Toledo F, Pardo F, Sobrevia L. Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes. *Mol Aspects Med*. 2019; 66: 49-61.

Von Mässenhausen A, Tonnus W, Linkermann A. Cell Death Pathways Drive Necroinflammation during Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2018; 140(2): 144-147.

W

Waddington CH. The epigenotype. *Endeavor* 1942; 1:18-20. Reprinted in *Int J Epidemiol* 2012; 41: 10-13.

Wang FM, Chen YJ, Ouyang HJ. Regulation of unfolded protein response modulator XBP1s by acetylation and deacetylation. *Biochem J*. 2011; 433(1): 245-252.

Wang J, Yan W, Peng X, Jiang Y, He L, Peng Y, Chen X, Ye M, Zhuo H. Functional Role of SUV39H1 in Human Renal Tubular Epithelial Cells Under High-glucose Ambiance. *Inflammation*. 2018; 41(1): 1-10.

Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. 2016; 529(7586): 326-335.

Wang MG, Fan RF, Li WH, Zhang D, Yang DB, Wang ZY, Wang L. Activation of PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP axis triggered by excessive ER stress contributes to lead-induced nephrotoxicity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019; 1866(4): 713-726.

Wang R, You J. Mechanistic analysis of the role of bromodomain-containing protein 4 (BRD4) in BRD4-NUT oncoprotein-induced transcriptional activation. *J Biol Chem*. 2015; 290(5): 2744-2758.

Wang W, Cheng J, Sun A, Lv S, Liu H, Liu X, Guan G, Liu G. TRB3 mediates renal tubular cell apoptosis associated with proteinuria. *Clin Exp Med*. 2015; 15(2): 167-177.

Wang X, Zhang Y, Yang XO, Nurieva RI, Chang SH, Ojeda SS, Kang HS, Schluns KS, Gui J, Jetten AM, Dong C. Transcription of Il17 and Il17f is controlled by conserved noncoding sequence 2. *Immunity*. 2012; 36(1): 23-31.

Wang X, Zhou Y, Peng Y, Huang T, Xia F, Yang T, Duan Q, Zhang W. Bromodomain-containing protein 4 contributes to renal fibrosis through the induction of epithelial-mesenchymal transition. *Exp Cell Res*. 2019; 383(2): 111507-111513.

Wang Y, Cai J, Tang C, Dong Z. Mitophagy in Acute Kidney Injury and Kidney Repair. *Cells*. 2020; 9(2): 338-356.

Washino S, Hosohata K, Oshima M, Okochi T, Konishi T, Nakamura Y, Saito K, Miyagawa T. A Novel Biomarker for Acute Kidney Injury, Vanin-1, for Obstructive Nephropathy: A Prospective Cohort Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4): 899-913.

Wasiak S, Tsujikawa LM, Halliday C, Stotz SC, Gilham D, Jahagirdar R, Kalantar-Zadeh K, Robson R, Sweeney M, Johansson JO, Wong NC, Kulikowski E. Benefit of Apabetalone on Plasma Proteins in Renal Disease. *Kidney Int Rep*. 2017; 3(3): 711-721.

Wei K, Wan L, Liu J, Zhang B, Li X, Zhang Y, Zhang C, Yao W. Downregulation of TRB3 protects neurons against apoptosis induced by global cerebral ischemia and reperfusion injury in rats. *Neuroscience*. 2017; 360: 118-127.

Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy*. 2008; 4(7): 949-951.

Weiss T, Hergeth S, Zeissler U, Izzo A, Tropberger P, Zee BM, Dunder M, Garcia BA, Daujat S, Schneider R. Histone H1 variant-specific lysine methylation by G9a/KMT1C and Glp1/KMT1D. *Epigenetics Chromatin*. 2010; 3(7): 1-13.

White ME, Fenger JM, Carson WE 3rd. Emerging roles of and therapeutic strategies targeting BRD4 in cancer. *Cell Immunol*. 2019; 337: 48-53.

Wilflingseder J, Willi M, Lee HK, Olauson H, Jankowski J, Ichimura T, Erben R, Valerius MT, Hennighausen L, Bonventre JV. Enhancer and super-enhancer dynamics in repair after ischemic acute kidney injury. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3383-3396.

Williams RM, Shah J, Ng BD, Minton DR, Gudas LJ, Park CY, Heller DA. Mesoscale nanoparticles selectively target the renal proximal tubule epithelium. *Nano Lett*. 2015; 15(4): 2358-2364.

Williams SE, Reed AA, Galvanovskis J, Antignac C, Goodship T, Karet FE, Kotanko P, Lhotta K, Morinière V, Williams P, Wong W, Rorsman P, Thakker RV. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricaemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(16): 2963-2974.

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*. 1994; 93(5): 2175-2188.

Wortel IMN, van der Meer LT, Kilberg MS, van Leeuwen FN. Surviving Stress: Modulation of ATF4 Mediated Stress Responses in Normal and Malignant Cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(11): 794-806.

Wu H, Chen X, Xiong J, Li Y, Li H, Ding X, Liu S, Chen S, Gao S, Zhu B. Histone methyltransferase G9a contributes to H3K27 methylation in vivo. *Cell Res*. 2011; 21(2): 365-367.

Wu J, Rutkowski DT, Dubois M, Swathirajan J, Saunders T, Wang J, Song B, Yau GD, Kaufman RJ. ATF6alpha optimizes long-term endoplasmic reticulum function to protect cells from chronic stress. *Dev Cell*. 2007; 13(3): 351-364.

Wu J, Zhang R, Torreggiani M, Ting A, Xiong H, Striker GE, Vlassara H, Zheng F. Induction of diabetes in aged C57B6 mice results in severe nephropathy: an association with oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and inflammation. *Am J Pathol*. 2010; 176(5): 2163-2176.

Wu SY, Chiang CM. The double bromodomain-containing chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 2007; 282(18): 13141-13145.

Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008; 214(2): 199-210.

X

Xiang C, Wang Y, Zhang H, Han F. The role of endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disease. *Apoptosis*. 2017; 22(1): 1-26.

Xiao W, Fan Y, Wang N, Chuang PY, Lee K, He JC. Knockdown of RTN1A attenuates ER stress and kidney injury in albumin overload-induced nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 310(5): F409-F415.

Xiong C, Masucci MV, Zhou X, Liu N, Zang X, Tolbert E, Zhao TC, Zhuang S. Pharmacological targeting of BET proteins inhibits renal fibroblast activation and alleviates renal fibrosis. *Oncotarget*. 2016; 7(43): 69291-69308.

Xu X, Huang E, Tai Y, Zhao X, Chen X, Chen C, Chen R, Liu C, Lin Z, Wang H, Xie WB. Nupr1 Modulates Methamphetamine-Induced Dopaminergic Neuronal Apoptosis and Autophagy through CHOP-Trib3-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress Signaling Pathway. *Front Mol Neurosci*. 2017; 10(203): 1-16.

Y

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 ATF6alpha and XBP1. *Dev Cell*. 2007; 13(3): 65-376.

Yan M, Shu S, Guo C, Tang C, Dong Z. Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury. *Ann Med*. 2018; 50(5): 381-390.

Yang B, Lu X, Li Y, Li Y, Yu D, Zhang W, Duan C, Taguchi K, Yasui T, Kohri K, Gao B. A Proteomic Network Approach across the Kidney Stone Disease Reveals Endoplasmic Reticulum Stress and Crystal-Cell Interaction in the Kidney. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019(9307256): 1-13.

Yang CY, Qin C, Bai L, Wang S. Bromodomain and Extra Terminal (BET) proteins - A review. *Drug Discov Today Technol*. 2019; 31: 43-51.

Yang P, Xiao Y, Luo X, Zhao Y, Zhao L, Wang Y, Wu T, Wei L, Chen Y. Inflammatory stress promotes the development of obesity-related chronic kidney disease via CD36 in mice. *J Lipid Res*. 2017; 58(7): 1417-1427.

Yokochi T, Poduch K, Ryba T, Lu J, Hiratani I, Tachibana M, Shinkai Y, Gilbert DM. G9a selectively represses a class of late-replicating genes at the nuclear periphery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(46): 19363-19368.

York IA, Chang SC, Saric T, Keys JA, Favreau JM, Goldberg AL, Rock KL. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. *Nat Immunol*. 2002; 3(12): 1177-1184.

Yoshida H, Matsui T, Yamamoto A, Okada T, Mori K. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell*. 2001; 107(7): 881-891.

Z

Zhang G, Pradhan S. Mammalian epigenetic mechanisms. *IUBMB Life*. 2014; 66(4): 240-256.

Zhang H, Cai X, Yi B, Huang J, Wang J, Sun J. Correlation of CTGF gene promoter methylation with CTGF expression in type 2 diabetes mellitus with or without nephropathy. *Mol Med Rep*. 2014; 9(6): 2138-2144.

Zhang H, Li G, Zhang Y, Shi J, Yan B, Tang H, Chen S, Zhang J, Wen P, Wang Z, Pang C, Li J, Guo W, Zhang S. Targeting BET Proteins With a PROTAC Molecule Elicits Potent Anticancer Activity in HCC Cells. *Front Oncol*. 2020; 9(1471): 1-11.

Zhao E, Ding J, Xia Y, Liu M, Ye B, Choi JH, Yan C, Dong Z, Huang S, Zha Y, Yang L, Cui H, Ding HF. KDM4C and ATF4 Cooperate in Transcriptional Control of Amino Acid Metabolism. *Cell Rep*. 2016; 14(3): 506-519.

Zhou B, Mu J, Gong Y, Lu C, Zhao Y, He T, Qin Z. Brd4 inhibition attenuates unilateral ureteral obstruction-induced fibrosis by blocking TGF- β -mediated Nox4 expression. *Redox Biol*. 2017; 11: 390-402.

Zhou X, Zang X, Guan Y, Tolbert T, Zhao TC, Bayliss G, Zhuang S. Targeting enhancer of zeste homolog 2 protects against acute kidney injury. *Cell Death Dis*. 2018; 9(11): 1067-1083.

Zhou X, Zang X, Ponnusamy M, Masucci MV, Tolbert E, Gong R, Zhao TC, Liu N, Bayliss G, Dworkin LD, Zhuang S. Enhancer of Zeste Homolog 2 Inhibition Attenuates Renal Fibrosis by Maintaining Smad7 and Phosphatase and Tensin Homolog Expression. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(7): 2092-2108.

Zhuang Q, Cheng K, Ming Y. CX3CL1/CX3CR1 Axis, as the Therapeutic Potential in Renal Diseases: Friend or Foe? *Curr Gene Ther*. 2017; 17(6): 442-452.

Zuber J, Shi J, Wang E, Rappaport AR, Herrmann H, Sison EA, Magoon D, Qi J, Blatt K, Wunderlich M, Taylor MJ, Johns C, Chicas A, Mulloy JC, Kogan SC, Brown P, Valent P, Bradner JE, Lowe SW, Vakoc CR. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2011; 478(7370): 524-528.

IX. ANEXOS

Publicaciones relacionadas con esta Tesis Doctoral

- **Díaz-Bulnes P**, Saiz ML, López-Larrea C, Rodríguez RM.
Crosstalk Between Hypoxia and ER Stress Response: A Key Regulator of Macrophage Polarization. *Front Immunol.* 2020; 10(2951): 1-16.

Otros trabajos publicados durante esta Tesis Doctoral:

- Vidal-Castiñeira JR, López-Vázquez A, Diaz-Peña R, **Díaz-Bulnes P**, Martínez-Cambor P, Coto E, Coto-Segura P, Bruges-Armas J, Pinto JA, Blanco FJ, Sánchez A, Mulero J, Queiro R, Lopez-Larrea C.
A Single Nucleotide Polymorphism in the Il17ra Promoter Is Associated with Functional Severity of Ankylosing Spondylitis. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158905-e0158915
- Raneros AB, Minguela A, Rodriguez RM, Colado E, Bernal T, Anguita E, Mogorron AV, Gil AC, Vidal-Castiñeira JR, Márquez-Kisinousky L, **Bulnes PD**, Marin AM, Garay MCG, Suarez-Alvarez B, Lopez-Larrea C.
Increasing TIMP3 expression by hypomethylating agents diminishes soluble MICA, MICB and ULBP2 shedding in acute myeloid leukemia, facilitating NK cell-mediated immune recognition. *Oncotarget.* 2017; 8(19): 31959-31976
- Díaz-Molina B, **Díaz-Bulnes P**, Carvajal Palao R, Bernardo MJ, Rodriguez RM, Corte-Iglesias V, Moris de la Tassa C, Lambert JL, Suarez-Alvarez.
Early Everolimus Initiation Fails to Counteract the Cytotoxic Response Mediated by CD8+ T and NK Cells in Heart Transplant Patients. *B. Front Immunol.* 2018; 9(2181): 1-14.
- Rodriguez RM, Suarez-Alvarez B, Lavín JL, Ascensión AM, Gonzalez M, Lozano JJ, Raneros AB, **Bulnes PD**, Vidal-Castiñeira JR, Huidobro C, Martin-Martin C, Sanz AB, Ruiz-Ortega M, Puig-Kröger A, Corbí AL, Araúzo-Bravo MJ, Aransay AM, Lopez-Larrea C.
Signal Integration and Transcriptional Regulation of the Inflammatory Response Mediated by the GM-/M-CSF Signaling Axis in Human Monocytes. *Cell Rep.* 2019;29(4):860-872
- Vidal-Castiñeira JR, López-Vázquez A, **Díaz-Bulnes P**, Díaz-Coto S, Márquez-Kisinousky L, Martínez-Borra J, Navascues CA, Sanz-Cameno P, de la Vega J, Astudillo A, Rodríguez M, López-Larrea C.
Genetic contribution of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 polymorphisms to liver fibrosis progression in patients with HCV infection. *J Mol Med (Berl).* 2020; 98(9): 1245-1254.

X. AGRADECIMIENTOS

Han pasado muchos años desde la primera vez que pisé el laboratorio de inmunología, aun no había terminado la carrera y estaba llena de ganas de aprender e ilusión por aportar algo en este mundo tan complicado de la ciencia. Aún ahora que me encuentro escribiendo estas líneas, todavía no me creo que, en breve (espero), cerraré esta etapa de mi vida.

Sois muchos los que me habéis ayudado de algún modo u otro a que esta tesis fuera posible, no solo a nivel experimental, sino también a nivel personal. Mi más sincero agradecimiento a todos.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de Tesis, el Dr. Carlos López Larrea y la Dra. Beatriz Suarez Álvarez, por darme la oportunidad de formar parte de vuestro equipo y poner a mi disposición todos los medios necesarios para realizar esta Tesis Doctoral. Gracias por la confianza, por todo el tiempo dedicado a formarme y sobretodo por enseñarme que con constancia y esfuerzo todo se puede conseguir.

A mis compañeros de laboratorio: Jose, Cris, Ramón, María, Vivi, y Aroa, con los que he compartido muchas alegrías y alguna que otra pena. A Jose porque fue el primero que me acogió en el laboratorio, prácticamente ¡me enseñaste a pipetear!, siempre me has ayudado en todo lo que has podido y aunque a veces somos como "Pepa y Avelino" la mayoría del tiempo estas dispuesto a hacernos reír a todos aunque tengamos mal día. A Cris porque siempre estas dispuesta a escucharme y animarme. A Ramón, porque siempre me has ayudado cuando he tenido dudas sobre técnicas que tu controlas más y por siempre estar interesado en mis experimentos. A María porque aunque solo llevas 2 años en el laboratorio parece que te conozca ¡de toda la vida! Gracias por estar siempre dispuesta a una conversación científica, sea la hora que sea, para solucionar problemas, por esos momentos de "Paula, vamos a la máquina que necesitas azúcar" y por días como el de "Hilario bajo la tumba". A Vivi porque ¡que habría hecho estos últimos años sin esa risa contagiosa!, gracias por estar siempre preocupada por mi, por no "tirarme por las escaleras" como

me dices tu, cuando me pongo de los nervios y por siempre estar dispuesta a ayudarme con todo. Y a Aroa... sinceramente no tengo palabras para agradecer TODO lo que has hecho por mi en estos años y el gran apoyo que has significado, tanto en problemas del laboratorio como personales, sabes que te quiero mucho "Mili".

A todos los que han pasado por el laboratorio y ya no están porque de todos he aprendido algo y sin su colaboración esta tesis no habría sido posible.

Y por último, pero no menos importante, a mi familia y amigos. A mis padres y mi hermana, porque sois mi mayor apoyo, siempre habéis confiado en mi y tenéis las palabras perfectas para sacar lo mejor de mi en cada momento. Gracias por ese "pique sano" que siempre tengo con mi padre, porque ha sido uno de los motores para realizar esta tesis doctoral, tenía que llegar a ser doctora igual que tú. A David porque no se que habría hecho sin ti, ¡Quién nos iba a decir que pasaríamos una cuarentena y yo "pretésica"! Gracias por toda la paciencia que has tenido, por siempre encontrar las palabras perfectas para sacarme una sonrisa cuando tenía "crisis experimentales" y por las miles de veces que me has repetido que podía con todo.

¡Muchas gracias a todos! ¡Ahora toca CELEBRARLO!

