

# EDITORIALES

## Una nueva visión de la patología glomerular

G. RICHET.

Hospital Tenon. París.

### INTRODUCCION

La patología glomerular, tanto en sus aspectos morfológicos como funcionales, está lejos de ser comprendida. Aunque las exploraciones funcionales utilizadas corrientemente en clínica humana tienen la utilidad de facilitar el seguimiento de las glomerulonefritis (GN), su principal interés radica en el hecho de demostrar nuestra impotencia para modificar la evolución de las mismas. Los estudios inmunopatológicos, tanto en el ser humano como en modelos experimentales, más que clarificar los mecanismos responsables de la producción de determinadas lesiones renales, han servido para poner en evidencia las limitaciones e incertidumbres inherentes a este abordaje del problema. Reconocer este cúmulo de decepciones tiene el mérito de incitar a analizar la patología glomerular desde otro punto de vista, como puede ser la bioquímica glomerular intrínseca.

Gracias al estudio bioquímico del glomérulo aislado y de los cultivos de células epiteliales y mesangiales, en el momento actual se sabe que el ovillo glomerular es una estructura portadora de una intensa actividad fisiológica intrínseca. Esto se pone de manifiesto por la producción de numerosos mediadores químicos y por las respuestas locales inducidas por los mismos. Aunque esta fisiología local es todavía mal conocida, existe la posibilidad de intentar explorar su participación en la génesis de las lesiones glomerulares y de las alteraciones de la filtración, ya sea considerando sus aspectos cuantitativos o bien los cambios de permeabilidad de la pared capilar para las diferentes moléculas presentes en el plasma.

Esta vía de estudio de la patología glomerular no ha sido abordada más que en algunos laboratorios. Entre ellos destacan los de Dunn, en Cleveland; Dousa, en Rochester; Brenner, en Boston, y Abe y Orita, en Osaka. También, y desde hace más de 12 años, este tema es objeto de investigación en el laboratorio del Hospital Tenon: J. D. y J. Sraer, R. y N. Ardaillou, L. Baud, J. P. Oudinet, D. Chansel, J. Hagraege, G. Friedlender, L. Moulouquet-Doleris y A. Kanfer son los que fundamentalmente se han dedicado a este tema con la ayuda de M. Bens, F. Delarue, M. P. Nivéz y J. Pérez.

En el presente trabajo se hará primeramente un breve recuerdo de las principales actividades bioquímicas intrínsecas glomerulares demostradas en glomérulos aislados o en cultivos celulares. A continuación serán tratados tres aspectos específicos en los, que según los re-

sultados obtenidos en el Hospital Tenon, las anomalías bioquímicas del glomérulo podrían tener un papel patogénico o fisiopatológico importante, a saber: la insuficiencia renal aguda espontáneamente reversible o riñón de shock, las GN difusas proliferativas experimentales y los rechazos crónicos del trasplante renal en el hombre. Si bien la elección es necesariamente limitada, se ha hecho para mejor fijar la atención sobre el interés que estos resultados podrían tener en la comprensión de la patología glomerular.

### I. Principales actividades bioquímicas del glomérulo aislado

La técnica de aislamiento «in vitro» de glomérulos proporciona preparaciones prácticamente desprovistas de todo residuo tubular, intersticial, arteriolar e incluso de la cápsula de Bowman. En combinación con el cultivo de células glomerulares, mesangiales y epiteliales este método ha permitido determinar la presencia de receptores hormonales en el ovillo capilar, así como la actividad de determinadas enzimas y la producción de sustancias biológicas, tanto en condiciones basales como tras estimulación. Este tipo de manipulaciones, además de demostrar la síntesis de mediadores químicos, ponen también de manifiesto que se trata de autacoides, es decir, que estas sustancias, actuando a nivel local, ponen en marcha una cascada de acontecimientos bioquímicos y fisiológicos en el mismo entorno de las células productoras. La respuesta puede afectar a la misma célula productora, a células de otras líneas o incluso a la membrana basal.

Un resumen de las principales actividades fisiológicas y bioquímicas del glomérulo aislado se presenta en la tabla I.

### II. Insuficiencia renal aguda espontáneamente reversible o riñón de shock

Nada más desconcertante que este síndrome. Un estado de shock, no siempre clínicamente evidente y de rápida desaparición, da lugar a una insuficiencia renal aguda (IRA) aislada, persistente, espontáneamente reversible tras un período de 4 a 15 días, sin secuelas. La disociación, en la fase de estado, entre una hemodinámica general normal y la IRA hace sospechar una afectación exclusivamente renal. Esta no es la consecuencia de una isquemia renal persistente, sino de una detención casi

TABLA I

**PRINCIPALES ACTIVIDADES FISIOLÓGICAS  
Y BIOQUÍMICAS DEL GLOMERULO AISLADO**

Muchas de estas sustancias han sido también puestas en evidencia en cultivos de células epiteliales y mesangiales. A partir del conocimiento de las mismas se ha intentado establecer una relación con determinados aspectos de la patología glomerular<sup>1-3,17,20,24</sup>.

**1. Receptores**

Angiotensina I.  
Hormona paratiroidea (PTH).  
Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).  
Histamina receptor (H<sub>2</sub>).  
Leucotrieno C<sub>4</sub>.

**2. Funciones de síntesis**

- 2.1. Derivados del ácido araquidónico y de los fosfolípidos:  
Prostaglandinas.  
Productos de la lipoxigenasa.
- 2.2. AMP cíclico (adenilciclase):  
2.º mensajero de PTH, PGE<sub>2</sub>, histamina.
- 2.3. Péptidos:  
Renina.  
Interleukina I.  
Activador del plasminógeno.  
Procoagulante tisular.  
Fracciones del colágeno tipo III y IV.
- 2.4. Formas activas del oxígeno:  
Peróxido de hidrógeno.  
Superóxido.

total de la filtración glomerular (FG). A lo largo de todo el proceso, tanto en la fase oligoanúrica como en la poliúrica, no existe ninguna relación entre el flujo sanguíneo renal y la FG. Esta situación ha sido denominada justamente por D. E. OKEN<sup>13</sup> nefropatía vasomotora. ¿Es este síndrome la consecuencia de modificaciones bioquímicas locales capaces de modular directamente determinados factores responsables del control de la FG? La posible importancia de la angiotensina (Agt) no será abordada aquí más que en la medida en que este potente vasoconstrictor interfiere con las prostaglandinas (PG) y el tromboxano (Tx) A<sub>2</sub> producidos por los glomérulos aislados de rata, sacrificadas a tiempos variables tras la inyección intramuscular de glicerol. El hecho es que a las 24 horas, cuando las ratas han recobrado un estado circulatorio satisfactorio, los glomérulos aislados producen más PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> y Tx B<sub>2</sub> que los controles, sobre todo en presencia de un exceso de ácido araquidónico<sup>23</sup> (tabla II).

¿Tienen estas anomalías una importancia fisiopatológica? Es muy posible, sobre todo teniendo en cuenta la potente acción vasomotora de los productos de la ciclooxigenasa sobre la red capilar glomerular, así como sus interacciones con la Agt II. El aumento de Tx, factor vasoconstrictor, puede añadir sus efectos a los de la Agt II<sup>11</sup>, induciendo una contracción de las células mesangiales, con la subsiguiente disminución del coeficiente de filtración<sup>10,15</sup>. En cuando a la PGE<sub>2</sub>, vasodilatadora de la arteriola eferente, puede disminuir la presión de filtración, creando la situación recientemente evocada por OKEN<sup>13</sup>.

Otro punto merece ser comentado brevemente: en

TABLA II

**PRODUCCION DE PG (ng·mg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>)  
POR GLOMERULOS AISLADOS DE RATAS,  
24 HORAS TRAS LA INYECCION INTRAMUSCULAR  
DE GLICEROL \***

	Sin AA		Con AA	
	Controles	Glicerol	Controles	Glicerol
PGE <sub>2</sub> .....	1,2	2	3,9	14 <sup>2</sup>
PGF <sub>2x</sub> .....	0,9	2	1,4	4,8 <sup>2</sup>
Tx B <sub>2</sub> .....	2,5	3	2,4	8 <sup>2</sup>

AA = Acido araquidónico.

\* La producción de PG por la papila no se modificó. El captopril suprimía la elevación de las PG. 1: p < 0,05 vs control. 2: p < 0,001 vs control.

ciertas condiciones «in vitro», el cloruro mercúrico provoca modificaciones bioquímicas idénticas a las referidas para el glicerol<sup>21</sup>.

Para terminar este capítulo, queremos recordar que las perturbaciones bioquímicas observadas por J. D. SRAER y cols.<sup>23</sup> después del glicerol podrían modificarse, explicando así la ausencia de IRA en las tres circunstancias experimentales en que ésta se ha podido prevenir. Dos han sido estudiadas por D. OKEN, la sobrecarga salina prolongada y la fase refractaria tras un primer episodio de IRA. La tercera, puesta en evidencia por B. RAMOS y cols.<sup>14</sup>, es la hipertrofia compensadora que conlleva profundas modificaciones de la perfusión renal y de la filtración glomerular.

**III. Hiper celularidad glomerular primitiva,  
afectación inflamatoria electiva**

Una de las paradojas más evidentes de la nefrología es la de las glomerulonefritis con hiper celularidad. Ocurre ocasionalmente que, tras la realización de un trasplante renal funcionando en un paciente con glomerulonefritis, la enfermedad primaria recidiva a nivel del injerto, con las mismas características histológicas e inmunológicas. Esta es la prueba de que el origen de las GN es una enfermedad sistémica en continua evolución, con afectación exclusivamente renal. En efecto, si estos pacientes no son trasplantados, sino mantenidos en programa de diálisis durante años, no aparece en ellos ninguna afectación extrarrenal. Esta yuxtaposición de una enfermedad general con expresión inflamatoria puramente glomerular sugiere que el glomérulo constituye una estructura única, diferente del resto del organismo, y con una vulnerabilidad particular. A la par que otros laboratorios, el de Tenon explora la intervención de factores bioquímicos locales en la génesis de esta especial reacción inflamatoria que afecta exclusivamente al glomérulo. Tres ejemplos serán expuestos a continuación.

**A. Coagulación intraglomerular**

Numerosas GN agudas severas, que cursan con insuficiencia renal, se caracterizan por la presencia de depósitos de fibrina, tanto endo como extracapilares, mientras

que no hay ningún signo de coagulación intravascular diseminada ni pueden objetivarse lesiones similares en ningún otro territorio. Tres procesos bioquímicos locales podrían explicar la aparición y la persistencia de estos depósitos.

— A. KANFER<sup>9</sup> ha demostrado la presencia, a nivel glomerular, de un factor tisular con actividad procoagulante. Esta actividad reside tanto en la membrana como en el interior de las células, por lo que toda lisis celular podría inducir una coagulación local.

— Un activador del plasminógeno está presente en el glomérulo, siendo secretado probablemente por el endotelio<sup>12</sup>. Cuando se induce la formación de trombos mediante la inyección intravenosa de trombina, aumenta su producción y su salida de las células. La síntesis concomitante de 12-HETE plaquetario o glomerular podría jugar un papel predominante en su liberación<sup>12</sup>. La persistencia o no de los trombos podría depender de esta liberación.

— El balance Tx A<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> se encuentra también implicado en la formación de coágulos intraglomerulares. En efecto, mientras que la inyección intravenosa de trombina en la rata induce la formación de trombos a nivel del capilar glomerular, las estructuras capilares pulmonares se encuentran preservadas.

Esta diferencia se asocia a actividades bioquímicas desiguales de ambos órganos<sup>12</sup>. Tras la inyección de trombina, los glomérulos producen una cantidad importante de Tx A<sub>2</sub>, cuyo papel en la coagulación es perfectamente conocido, no existiendo ninguna respuesta hemostática en el sentido de liberación de PGI<sub>2</sub>, poderoso antiagregante plaquetario fisiológico. En contraste, en el pulmón la producción de PGI<sub>2</sub>, ya considerable en estado basal, aumenta todavía más, mientras que la de Tx A<sub>2</sub> permanece casi idéntica a la de los controles (tabla III). Estas recientes experiencias de MOTTIN y SRAER<sup>12</sup> aportan, pues, una posible explicación bioquímica a la frecuente deposición de fibrina en el glomérulo, singularidad patológica que ha llamado la atención de todos los patólogos interesados en el riñón.

La existencia a nivel glomerular de tres factores capaces de modular, en un sentido u otro, la formación y la persistencia de trombos merece ser considerada atentamente, ya que los productos de degradación de la fibrina, así como los HETE, son quimiotácticos. De esta forma

pueden intervenir en la inflamación glomerular independientemente de la naturaleza del mecanismo lesivo, ya sea inmunológico, bacteriano o viral. Uno de estos factores bioquímicos podría constituir el fundamento de futuras terapéuticas activas, basadas en razones científicas suficientemente establecidas: al menos se trata de una esperanza lógica.

**B. Una característica específica de las células mesangiales glomerulares: su capacidad fagocitaria asociada a la formación de radicales libres derivados del oxígeno, conocidos mediadores de la inflamación**

Los radicales libres derivados del oxígeno, O<sub>2</sub><sup>-</sup> y OH<sup>-</sup>, así como su derivado H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tienen un papel clave en la inflamación. Estoy hoy día es unánimemente admitido por todos los laboratorios donde se estudian los mediadores del proceso inflamatorio. En general, en todo el organismo la fuente principal de radicales libres es leucocitaria, tanto a expensas de los polinucleares neutrófilos como de los macrófagos. A diferencia de lo que se ha observado en otros tejidos, como el pulmón, el mesangio glomerular es capaz de sintetizar y de liberar O<sub>2</sub><sup>-</sup> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Después de haberse demostrado esta singularidad bioquímica del glomérulo, su mecanismo ha sido analizado por L. BAUD y cols.<sup>4-6</sup>; he aquí sus principales características:

1. Las células mesangiales glomerulares de rata son capaces de producir «in vitro» O<sub>2</sub><sup>-</sup> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
  2. El estímulo principal de esta síntesis es la fagocitosis. El PAF, eventualmente sintetizado en el glomérulo, es otro factor estimulante conocido.
  3. La opsonización de las partículas fagocitadas es fundamental.
  4. La síntesis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> depende de la actividad de la lipoxigenasa.
  5. Este último proceso es bloqueado por la dexametasona.
  6. La consecuencia de esta liberación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es una mayor activación de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, esta última volviendo a poner en marcha la cascada enzimática, responsable de una nueva síntesis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- Así pues, el glomérulo contiene la totalidad de una serie de elementos bioquímicos capaces de producir un proceso inflamatorio local, lo que puede explicar la afectación selectiva de esta estructura en el curso de posi-

TABLA III

**RESPUESTA DEL GLOMERULO RENAL Y DEL PULMON A UNA INYECCION INTRAVENOSA DE TROMBINA**

	Pulmón		Glomérulo	
	Control	Trombina i.v. (24 h.)	Control	Trombina i.v. (24 h.)
Trombos .....	0	0	0	+++
Activador plasminógeno .....	+	+	+	+++
Tx B <sub>2</sub> .....	2,5	3,5	0,05	4,5
PGI <sub>2</sub> .....	8	10	0,02	0,05

1: Los resultados se expresan en ng/mg. de proteína, en 10 min. a 37° C.

bles afectaciones sistémicas, conocidas en el momento actual como GN primitivas.

C. *Adherencia de los macrófagos a las células epiteliales glomerulares. Papel de los productos derivados del ácido araquidónico (AA) vía la lipoxigenasa*

El papel patógeno de los macrófagos es bien conocido en las GN experimentales. En el hombre, numerosos argumentos ultraestructurales e histoquímicos apoyan la importancia de la presencia de macrófagos en la hiperplasia intra y extracapilar de las GN más graves. Pero ¿existen factores glomerulares propios que expliquen la tendencia a la fijación a ese nivel de los monocitos circulantes? Para responder a esto, glomérulos aislados han sido puestos en contacto, «in vitro», con macrófagos peritoneales de rata radiomarcados<sup>7</sup>. Histológicamente se ha visto que los macrófagos se fijan a las células epiteliales o a la membrana basal glomerular y este fenómeno ha podido ser cuantificado mediante el conteo isotópico. Un 50 % de esta fijación ha podido ser inhibida bloqueando previamente la actividad lipoxigenasa glomerular. Es decir, los glomérulos aislados en suspensión y los lípidos liberados por los mismos tienen la propiedad de estimular la actividad metabólica global de los macrófagos en general, y la producción de tromboxano y prostaciclina en particular. Recientes experiencias indican que, muy probablemente, el intermediario de esta estimulación de los macrófagos es el 12-HPETE<sup>18</sup>.

Estos datos ponen en evidencia la existencia de un mecanismo en los glomérulos que contribuye a la acumulación de macrófagos a ese nivel. En relación con los mismos, es necesario recordar los resultados de recientes trabajos del grupo de LIANOS<sup>11</sup>. Estos autores han observado una intensa producción de 12-HETE, el metabolito estable del 12-HPETE, por glomérulos aislados de rata tras la inyección intravenosa de anticuerpos anti-membrana basal glomerular.

IV. **Existe una asociación entre las lesiones crónicas de rechazo y ciertas anomalías bioquímicas glomerulares**

Los glomérulos humanos son capaces de sintetizar PG, tanto vasoconstrictoras como vasodilatadoras, si bien son diferentes de las producidas por los glomérulos de rata. Esto se sabe merced al estudio de estructuras glomerulares procedentes de riñones humanos normales, en perfecto estado fisiológico pero con una vascularización anormal, por lo que no podían ser utilizados para ser trasplantados. Los glomérulos humanos normales producen fundamentalmente PGI<sub>2</sub>, dosificando su metabolito estable 6-ceto-PGF<sub>1α</sub>, y en menores cantidades Tx A<sub>2</sub>, medido como Tx B<sub>2</sub><sup>1,17</sup>. En la rata son fundamentalmente sintetizados PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub>, aunque también es posible detectar pequeñas cantidades de 6-ceto-PGF<sub>1α</sub><sup>20</sup>.

¿No son los riñones trasplantados en algunas ocasiones, bioquímicamente anormales? Para responder a esta

pregunta se ha emprendido un estudio en 4 pacientes en los que fue preciso retirar el injerto<sup>3</sup>. En 3 casos se trataba de un rechazo crónico, con lesiones intersticiales y arteriales típicas, la nefrectomía del trasplante tuvo lugar 17,9 y 21 meses después de la realización del injerto y las patologías renales primarias eran, respectivamente, una púrpura reumatoide, una GN extracapilar y una enfermedad de Berger. El 4.º caso fue una trasplantectomía al cabo de 5 semanas, por lesión traumática irreparable del uréter, sin hipertensión ni insuficiencia renal.

En el último caso, el patrón de producción de PG (por HPLC) era similar a los individuos normales, con 2 picos importantes de 6-ceto-PGF<sub>1α</sub> y de PGF<sub>2α</sub> y cantidades apenas detectables de Tx B<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>. En contraste, los tres riñones portadores de rechazo crónico no sintetizaban más que tromboxano, vasoconstrictor y agregante plaquetario. El hallazgo es demasiado neto y constante para ser una coincidencia. Sobre el origen de este tromboxano, podría encontrarse tanto a nivel glomerular como de las plaquetas. Sin embargo, la microscopía electrónica no ha podido poner en evidencia la presencia de plaquetas en estos riñones rechazados, no habiéndose observado tampoco la típica producción de PGI<sub>2</sub> que tiene lugar tras la interacción plaquetas-endotelio. Así pues, es tentador ver en esta secreción de tromboxano un fenómeno bioquímico propio del rechazo crónico, lo que induciría a tratar a estos enfermos con inhibidores de la tromboxano-sintetasa. Sin embargo, hay que reconocer que en el momento actual no podemos todavía saber si esta producción aumentada de tromboxano no es sino un fenómeno secundario a las alteraciones vasculares propias del rechazo crónico, con lo cual el fenómeno perdería interés a nivel teórico.

Querer comprender en profundidad la patología glomerular para poder encontrar tratamientos lógicos de ciertas enfermedades no debe cegar a los que estudian la bioquímica de los glomérulos aislados, de los animales de experimentación o de los seres humanos, cuando esto es posible. Hay, sin duda, múltiples factores que intervienen en estos procesos, y los que han sido comentados no son necesariamente los más importantes. Pero la única salida que tienen los clínicos es utilizar al máximo las posibilidades ofrecidas por el progreso de la biología. Quizá las presentes tentativas hayan sido vanas, tarde o temprano se abrirán otras vías y una de ellas será afortunada.

BIBLIOGRAFIA

1. ARDAILLOU, N.; SRAER, J.; MELCION, C.; FARIN, V.; STRIKER, G., y ARDAILLOU, R.: «Prostaglandin synthesis by isolated human glomeruli and human glomerular cells in vitro». En *Advances in Prostaglandin Thromboxan and Leukotriene Research*, 11, pp. 505-512. B. Samuelsson, R. Paoletti y P. Ramuelli Eds. Raven Press. New York, 1983.
2. ARDAILLOU, R.: «Les prostaglandines glomerulaires». *Cpts Rendus Societe de Biologie*, 175: 126-140, 1981.
3. ARDAILLOU, R.: «Recepteurs glomerulaires et fonctions de synthese du glomerule». *Bull. Acad. Nat. Med.*, 165: 1069-1075, 1981.
4. BAUDL, L.; HAGEGE, J.; SRAER, J.; PONDEAU, E.; PEREZ, J., y

- ARDAILLOU, R.: «Reactive oxygen production by cultured rat mesangial cells during phagocytosis is associated with stimulation of lipoxygenase activity». *J. Exp. Med.*, 158: 1836-1852, 1983.
5. BAUD, L.; NIVEZ, M. P.; CHANSEL, D., y ARDAILLOU, R.: «Stimulation by oxygen radicals of prostaglandin production by rat renal glomeruli». *Kidney Int.*, 20: 332-339, 1981.
  6. BAUD, L.; PEREZ, J.; PUJOL, D., y ARDAILLOU, R.: «Effects of dexamethasone on cultured mesangial cell function during phagocytosis» (Presentado para publicación).
  7. BAUD, L.; SRAER, J.; DELARUE, F., and cols.: «Lipoxygenase products mediate the attachment of rat macrophages to glomeruli in vitro». *Kidney Int.* (en prensa).
  8. FRIEDLANDER, J. Comunicación personal.
  9. KANFER, A. Comunicación personal.
  10. LEVENSON, D. J.; SIMMONS, C. E., y BRENNER, B. M.: «Arachidonic acid metabolism prostaglandins and the kidney». *Am. J. Med.*, 72: 354-374, 1982.
  11. LIANOS, E. A.; ANDRES, G. A., y DUNN, M. J.: «Glomerular prostaglandin and thromboxane synthesis in rat nephrotoxic serum nephritis. Effects on renal hemodynamics». *J. Clin. Invest.*, 72: 1439-1448, 1983.
  12. MOTTIN, D., y SRAER, J. D. Comunicación personal.
  13. OKEN, D. E.: «Hemodynamic basis for human renal acute failure (vasomotor nephropathy)». *Am. J. Med.*, 76: 702-710, 1984.
  14. RAMOS, B.; LOPEZ NOVOA, J. M., y HERNANDO, L.: «Role of hemodynamic alterations in the partial protection afforded by uninephrectomy against glycerol induced acute renal failure in rats». *Nephron.*, 30: 68-72, 1982.
  15. SCHARSCHMIDT, L. A.; LIANOS, E., y dunn, M. J.: «Arachidonate metabolites and the control of glomerular function». *Federation Proc.*, 42: 3058-3063, 1983.
  16. SCHOR, N.; ICHIKAWA, I., y BRENNER, B. M.: «Mechanism of activation of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat». *Kidney Int.*, 20: 442-451, 1981.
  17. SRAER, J.; ARDAILLOU, N.; SRAER, J. D., y ARDAILLOU, R.: «In vitro prostaglandin synthesis by human glomeruli and papillae». *Prostaglandins*, 23: 855-864, 1982.
  18. SRAER, J.; BAUD, L.; BEENS, M.; PODJARNY, E., and cols.: «Glomeruli cooperate with macrophages in converting arachidonic acid to prostaglandins and hydroxyeicosatetraenoic acids». *Prostaglandins leukotrienes and medicine*, 13: 67-74, 1984.
  19. SRAER, J.; FOIDART, J.; CHANSEL, D.; MAHIEU, P.; KOUZNETZOVA, B., y ARDAILLOU, R.: «Prostaglandin synthesis by mesangial and epithelial glomerular cultured cells». *FEBS Letters*, 104: 420-424, 1979.
  20. SRAER, J.; SRAER, J. D.; CHANSEL, D.; RUSSO-MARIE, F.; KOUZNETZOVA, B., y ARDAILLOU, R.: «Prostaglandin synthesis by isolated rat glomeruli». *Molecular and cellular endocrinology*, 16: 29-37, 1979.
  21. SRAER, J. D.; BAUD, L.; SRAER, J.; DELAURE, F., y ARDAILLOU, R.: «Stimulation of PGE<sub>2</sub> synthesis by mercuric chloride in rat glomeruli and glomerular cells in vitro». *Kidney Int.*, 21 (suppl. II): S63-S68, 1982.
  22. SRAER, J. D.; DELAURE, F.; DARD, S.; DE SEIGNEUX, R.; MOREL-MAROGER, L., y KANFER, A.: «Glomerular fibrinolytic activity after thrombin perfusion in the rat». *Lab. Invest.*, 32: 515-517, 1975.
  23. SRAER, J. D.; MOULONGUET-DOLERIS, L.; DELAURE, F.; SRAER, J., y ARDAILLOU, R.: «Prostaglandin synthesis by glomeruli isolated from rats with glycerol induced acute renal failure». *Circ. Res.*, 49: 775-783, 1981.
  24. SRAER, J. D.; SRAER, J.; ARDAILLOU, R., y RICHET, G.: «Le glomérule: l'organe cible et lieu de synthèse d'hormones et de médiateurs chimiques». *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, pp. 277-296. Flammarion Editeur. Paris, 1980.