

## EDITORIAL

*Estudios en células mesangiales en cultivo: aportaciones a la fisiología y fisiopatología renales*

S. Lamas \*, J. M. López Novoa y D. Rodríguez Puyol \*

Laboratorio de Fisiopatología Renal. Fundación Jiménez Díaz. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

\* Servicio de Nefrología. Hospital de Alcalá de Henares. Madrid.

**Introducción**

El término mesangio fue acuñado por Zimmerman en 1933 para describir la estructura de soporte del glomérulo<sup>1</sup>, indicando que esta estructura estaba probablemente compuesta por fibroblastos. En 1942, Goormaghtigh sugirió que las células mesangiales eran células musculares lisas modificadas<sup>2</sup> con posible conexión con el aparato yuxtglomerular. Años más tarde, usando la microscopia electrónica, Yamada descubrió la existencia de fibrillas similares a las de las células musculares lisas<sup>3</sup>. Esta idea permitió suponer a diversos autores que el ovillo glomerular era capaz de contraerse a través de la acción de las células mesangiales, demostrándose la presencia en el glomérulo de elementos contráctiles similares a la actomiosina de las células musculares lisas<sup>4, 5</sup>. Sin embargo, durante los años setenta las células mesangiales fueron consideradas una expresión a nivel renal del sistema mononuclear fagocítico, al igual que las células de Kupffer en el hígado. Aún en trabajos recientes<sup>6</sup>, este papel del mesangio como estructura reguladora de la fagocitosis y del tráfico glomerular de macromoléculas es considerado como su función primordial. Sin embargo, en esta década, con el perfeccionamiento de las técnicas de cultivos celulares, la célula mesangial adquiere una perspectiva diferente, hasta el punto de ser considerada hoy día como un efector de la acción de numerosas hormonas<sup>7</sup> y, en consecuencia, un elemento relevante en la regulación del filtrado glomerular. En este último aspecto centraremos esta revisión.

**Interrelaciones estructura-función. Regulación del filtrado glomerular**

Las células mesangiales en cultivo presentan al mi-

croscopio óptico un aspecto irregular, con morfología estrellada o fusiforme y prolongaciones citoplasmáticas. Con los conocimientos actuales se considera que la población mesangial consta de dos subpoblaciones, una fagocítica y otra no fagocítica<sup>8</sup>. Las células fagocíticas poseen el determinante antigénico Ia y las no fagocíticas, que carecen de él, son semejantes a las células del músculo liso. Este último tipo celular, además de las organelas habituales, posee elementos contráctiles, es decir, filamentos de actina y miosina<sup>8-13</sup>, también similares a los presentes en las células musculares lisas, que confieren a la célula mesangial la posibilidad de desarrollar una respuesta contráctil ante determinados estímulos. Esta cualidad podría relacionarse directamente con su potencial capacidad reguladora del filtrado glomerular.

Entre los determinantes del filtrado glomerular<sup>14</sup> se encuentra el coeficiente de ultrafiltración o Kf. Este factor es directamente dependiente de una constante de permeabilidad (k) y de la superficie de ultrafiltración (s). Las células mesangiales, por su disposición estratégica entre las asas capilares y por su íntima conexión con las células endoteliales, serían capaces, al contraerse, de reducir la superficie eficaz de ultrafiltración por disminución del tamaño glomerular. Este fenómeno haría disminuir el Kf y, en consecuencia, el filtrado glomerular<sup>14</sup>. Aunque esta hipótesis no ha sido demostrada desde el punto de vista experimental, es considerada como muy probable dentro de la comunidad de investigadores en fisiología renal y aceptada de forma generalizada.

**La célula mesangial como efector neurohormonal**

La célula mesangial parece jugar un papel clave en la regulación de la función renal ejercida por numerosas hormonas y autacoides<sup>15</sup>. De hecho, se han descrito efectos directos de muchas hormonas en células mesangiales en cultivo. Asimismo la corteza renal está ricamente innervada, tanto por terminaciones adrenérgicas como colinérgicas<sup>16</sup>. Este hecho hace que la liberación de neurotransmisores pueda

Correspondencia: Dr. Santiago Lamas.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Alcalá de Henares.  
Ctra. de Alcalá-Meco, s/n.  
Alcalá de Henares (Madrid).

jugar un papel fisiológico en la regulación del filtrado glomerular, quizá a través de su acción sobre el mesangio.

La tabla I recoge de forma extensiva los agonistas neurohumorales y farmacológicos descritos hasta el momento actual con capacidad de modular la función mesangial. Como puede observarse, no existe en todos los casos una buena correlación entre los resultados obtenidos *in vivo*, con medición directa del Kf, y los observados *in vitro*: contracción o relajación glomerular o celular. Sin embargo, un cuidadoso análisis de las referencias propuestas sugiere que la correlación entre los experimentos con animal entero y con glomérulos o células mesangiales aisladas es más estrecha de lo que aparece en una rápida visión. Para comprender esto hay que hacer una serie de consideraciones sobre la tabla. En primer lugar, excepto en el caso de la AII, AVP y NE, la reducción en el Kf observada con la mayor parte de los mediadores humorales desaparece cuando se bloquea la síntesis o los mecanismos de acción de la AII, sugiriendo que esta sustancia es en los experimentos *in vivo* el mediador final de los efectos observados. Así pues, este tipo de experimentos no puede ser interpretado de forma simplista, debiendo recordarse siempre que la regulación humoral intrarrenal permanece intacta en experimentos de micropunción diseñados para la determinación del Kf, por lo que los resultados observados son la consecuencia de diversas interacciones. En segundo lugar, en la inmensa mayoría de los trabajos publicados no se demuestra de forma directa un efecto relajante sobre las células mesangiales en cultivo. Sin embargo, cuando se procede a contraer previamente las estructuras celu-

lares, se puede poner en evidencia el efecto relajante de determinadas sustancias capaces de aumentar *in vivo* el filtrado glomerular, como el factor natriurético atrial (ANP), la PGE<sub>2</sub> o la dopamina. Finalmente, cuando se efectúan experimentos de contracción en sistemas más complejos desde el punto de vista de la interacción hormonal como el glomérulo y, por tanto, más cercanos al modelo *in vivo*, se observa que son capaces de contraerse o relajarse con agentes similares a los que producen contracción celular mesangial<sup>34, 37, 40</sup>. En consecuencia, se puede afirmar que cuando se realiza un análisis cuidadoso de la bibliografía no resulta difícil extrapolar los experimentos de contracción y relajación glomerular y celular a efectos *in vivo*, recordando siempre que los mecanismos de retroalimentación existentes en el animal entero pueden enmascarar la verdadera actividad biológica de determinados mediadores neurohumorales. Se debe recordar, no obstante, que en el momento actual sigue sin existir una demostración directa y unívoca de la relación entre modificación del Kf y el estado de contracción de las células mesangiales, si bien esta relación se acepta de forma bastante generalizada.

### Mecanismos celulares de contracción

En el momento actual, la atención de numerosos grupos de investigación se centra en conocer los mecanismos íntimos de acción hormonal capaces de provocar una respuesta contráctil de la célula mesangial. Se ha demostrado la existencia, a nivel glomerular y celular, de receptores específicos para múltiples

**Tabla I.** Acción de diferentes hormonas y agonistas sobre el coeficiente de ultrafiltración (Kf) y contracción mesangial

Agonista	Efecto sobre Kf <i>in vivo</i> (1)	Efecto sobre Kf <i>in vivo</i> (2)	Acción sobre cél. mesangial	Ref.
Angiotensina II (AII) .....	D	—	C	17, 18, 19
Arg.-vasopresina (AVP) .....	D	D	C	17, 20
Norepinefrina (NE) .....	D	NC	C	21, 22
PTH .....	D	NM	NM	17, 20
Acetilcolina .....	D	NC	NC	23
Bradiquinina .....	D	NC	NC	23
cAMP .....	D	NM	C/R	20, 24, 25
PGE <sub>2</sub> .....	D	NM	C/R	20, 25, 26
PGI <sub>2</sub> .....	D	NM	C/R	20, 25, 26
Tromboxano A <sub>2</sub> .....	NC	NC	C	27
Histamina .....	D	NC	C	28, 29
Dopamina .....	NC	NC	R	30
Leucotrienos .....	NC	NC	C	31, 32
PAF .....	NC	NC	C	33, 34
Ciclosporina A .....	D	NC	C	35, 36
Adenosina .....	NM	NC	C	37, 38
Péptido natriurético Atrial (ANP) .....	A	NC	R	39, 40, 41
Factor de crecimiento plaquetario .....	NC	NC	C	42

(1) Sin bloqueo de AII. (2) Con bloqueo de AII. D: Disminuye. A: Aumenta. C: Contrae. R: Relaja. NM: No modifica. NC: No conocido.

hormonas<sup>43, 44</sup>. Parece lógico pensar que, como en otros sistemas celulares, la interacción hormona-receptor dispare la producción de segundos mensajeros<sup>45</sup>. Se cree que la modificación del calcio intracitosólico puede ser una de las responsables del acortamiento del filamento de actomiosina en las células contráctiles y en particular en el mesangio glomerular. Experimentos efectuados en glomérulos y células mesangiales con hormonas, como angiotensina II y arginina-vasopresina, apoyan esta teoría<sup>46-48</sup>. De este modo la entrada de calcio en la célula dispararía la respuesta contráctil de la misma, bien directamente o bien interactuando con otros segundos mensajeros, entre los que se encuentran los nucleótidos cíclicos<sup>49</sup> y los fosfatidilinositoles<sup>50</sup>. No obstante, podría ocurrir también que el aumento de calcio intracitosólico fuera la vía final común de la acción de los segundos mensajeros citados disparados a su vez por la interacción hormona-receptor<sup>45</sup>. Así pues, en la actualidad no se conocen con exactitud la interacción entre los diferentes segundos mensajeros mediadores de la acción hormonal en la célula mesangial ni el lugar del acoplamiento del calcio al fenómeno contráctil dentro de la misma.

### Actividad sintética de la célula mesangial

Uno de los aspectos más relevantes dentro del papel fisiológico regulador de la célula mesangial es su capacidad para sintetizar determinadas sustancias con reconocido papel fisiológico o fisiopatológico. Entre ellas se encuentran prostaglandinas y tromboxano<sup>51, 52</sup>, derivados de la lipooxigenasa, factor activador de las plaquetas<sup>53</sup> y radicales libres<sup>54</sup>. En células mesangiales de rata se observó una producción de mayor a menor cuantía de PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>-alfa, 6-keto PGF<sub>1</sub>-alfa y tromboxano B<sub>2</sub>, que era estimulada por AII y AVP y bloqueada por calcioantagonistas<sup>51</sup>. Estos resultados han sido confirmados por otros autores, si bien no siempre coinciden en el tipo de prostanoide producido preferencialmente por la célula mesangial de rata. Todo ello sugiere la presencia en la célula mesangial de una fosfolipasa hormonosensible con una ciclooxigenasa acoplada, todo ello en un proceso dependiente de calcio. En células mesangiales humanas, la producción más importante es de 6-keto PGF<sub>1</sub>-alfa<sup>52</sup>, sugiriendo que la PGI es el principal eicosanoide producido por la célula mesangial humana. Teniendo en cuenta que estos eicosanoides, el PAF y los radicales libres poseen capacidad para inducir contracción o relajación celular y que son liberados como respuesta de contrarregulación a otras hormonas o bien en determinadas condiciones fisiopatológicas, puede afirmarse que la célula mesangial participa activamente como efector no sólo en cuanto a su capacidad contráctil se refiere, sino

también en cuanto a su capacidad de autorregular su propia respuesta y la de estructuras vecinas mediante la síntesis de determinados mediadores.

### Implicaciones fisiopatológicas

Una vez revisados estos aspectos fisiopatológicos de la célula mesangial, tanto desde el punto de vista de su actividad contráctil como acerca de su capacidad sintética, no es difícil comprender las posibles imbricaciones de estas funciones con cualquier fenómeno patológico. De hecho, nuestra comprensión de la fisiopatología renal se ha modificado mucho a la luz de todos estos hallazgos, empezándose a aceptar de forma generalizada que no sólo las alteraciones en el flujo sanguíneo renal, sino también las del Kf, se encuentran implicadas en numerosas situaciones fisiopatológicas. Sin querer ser exhaustivos vamos a revisar dos de esas situaciones, en las que los trabajos de nuestro grupo han intentado contribuir a estudiar la relación existente entre los cambios en la función renal y la contracción de las células mesangiales.

Recientes estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio han demostrado que la adenosina, un mediador conocido de la isquemia en distintos órganos<sup>55, 56</sup>, sería capaz de contraer tanto los glomérulos como las células mesangiales<sup>37, 57</sup>. En los primeros existe ya evidencia experimental de la existencia de receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub><sup>58, 59</sup>, existiendo evidencia funcional de receptores A<sub>1</sub> en las células mesangiales<sup>60</sup>. Los resultados de que se dispone actualmente apuntan, pues, hacia el hecho de que la adenosina, producida en cantidades significativas en los procesos isquémicos-inflamatorios, podría ser el mediador responsable de determinadas alteraciones hemodinámicas y de disminución del filtrado ya evidenciadas en experimentos *in vivo*<sup>61</sup>. Su mecanismo de acción se relacionaría con la producción de contracción mesangial y subsiguiente reducción de la superficie de ultrafiltración Kf. Estos fenómenos isquémicos también podrían estar parcialmente mediados por otros mediadores inflamatorios como el PAF y los radicales libres, ambos producidos por la célula mesangial o estructuras vecinas<sup>62</sup>, que son capaces de inducir por sí mismos contracción mesangial.

Finalmente, hoy la célula mesangial es centro de investigación como estructura involucrada en los mecanismos de nefrotoxicidad de determinadas drogas. Así, en modelos experimentales se ha demostrado que la ciclosporina A, droga de gran relevancia en la terapéutica inmunosupresora, es capaz de disminuir el Kf<sup>35</sup>. Experimentos preliminares realizados por nuestro grupo apuntan hacia el hecho de que esta reducción de dicho coeficiente de ultrafiltración estaría mediada por una contracción mesangial, en la que el PAF parece ejercer un papel primordial<sup>36</sup>.

## Perspectivas de futuro

Las líneas futuras de investigación sobre la célula mesangial se relacionan con el esclarecimiento de los segundos mensajeros como mediadores de acción hormonal y con el papel de la misma como modulador de la respuesta renal en presencia de isquemia o inflamación. Para ello será necesario conocer las rutas metabólicas exactas de la célula mesangial tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Sólo un abordaje bioquímico, y probablemente en un futuro de genética molecular, permitirán comprender en profundidad el papel de una célula que hasta hace unos años era considerada oscura y virtualmente inerte desde el punto de vista fisiológico.

## Bibliografía

- Zimmerman KW: Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. *Mikrosk Anat Forsch* 32:176-278, 1933.
- Goormaghtigh N: La doctrine de la cellule musculaire afibrillaire endocrine en pathologie humaine: le vein de l'eclampsie puerperale. *Bull Acad R Med Belg* 7:194-217, 1942.
- Yamada E: The fine structure of renal glomerulus of the mouse. *J Biophys Biochem Cytol* 1:551-556, 1955.
- Becker CG: Demonstration of Actomyosin in Mesangial Cells of the Renal Glomerulus. *Am J Pathol* 41, 66:97-110, 1972.
- Holdsworth SR, Glasgow EF, Atkins RC y Thompson NM: Cell characteristics of cultured glomeruli from different animal species. *Nephron* 22:454-459, 1978.
- Michael AF, Raji L, Vernier RL y Maner SM: The glomerular mesangium. *Kidney Intern* 107, 17:141-154, 1980.
- Dworkin LD, Ichikawa I, y Brenner BM: Hormonal regulation of glomerular function. *Am J Physiol* 98, 244:f95-f104, 1983.
- Kreisberg JI y Karnovsky JM: Glomerular cells in culture. *Kidney Intern* 125, 23:439-447, 1983.
- Bernik MB: Contractile activity of human glomeruli in culture. *Nephron* 25, 6:1-10, 1969.
- Andrews PM y Coffey AK: Cytoplasmic contractile elements in glomerular cells. *Federation Proc* 22, 42:3046-3052, 1983.
- Kreisberg JI, Venkatachalam MA, Radwith RA y Peter PY: Role of myosin light-chain phosphorylation and microtubules in stress fiber morphology in cultured mesangial cells. *Am J Physiol* 249:F227-F235, 1985.
- Kreisberg JI, Venkatachalam M y Troyer D: Contractile properties of cultured glomerular cells. *Am J Physiol* 50, 249: f457-f463, 1985.
- Kreisberg JI: Contractile properties of the glomerular mesangium. *Federation Proc* 56, 42:3053-3057, 1983.
- Brenner BM: Functional and structural determinants of glomerular filtration. *Fed Proc* 13, 36:2599-2601, 1977.
- Kon V, Ichikawa I: Hormonal regulation of glomerular filtration. *Ann Rev Med* 72, 36:515-531, 1985.
- Barajas L: Innervation of the renal cortex. *Federation Proc* 37:1192-1201, 1978.
- Ausiello DA, Kreisberg JI, Roy C y Karnovsky MJ: Contraction of cultured rat glomerular cells of apparent mesangial origin after stimulation with angiotensin II and arginine vasopressin. *J Clin Invest* 34, 65:754-760, 1980.
- Blantz RC, Konnen KS y Tucker BJ: Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J Clin Invest* 47, 57:419-434, 1976.
- Raji L y Keane WF: Glomerular mesangium: its function and relationship to angiotensin II. *Am J Med* 1985, 32, 79:24-30.
- Schor N, Ichikawa I y Brenner BM: Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Intern* 47, 20:442-451, 1981.
- Myers BD, Deen WM y Brenner BM: Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 37:101, 1975.
- Kon V y Karnovsky MJ: Norepinephrine reversibly decreases planar surface area of rat mesangial cells. *Kidney Intern* 31:424, 1987.
- Baylis C, Deen WM, Myers BD y Brenner BM: Effects of some vasodilator drugs on transcapillary fluid exchange in the renal cortex. *Am J Physiol* 1976, 230:1148-53, 1976.
- Venkatachalam MA y Kreisberg JI: Agonist-induced isotonic contraction of cultured mesangial cells after multiple passages. *Am J Physiol* 22, 249:C48-C55, 1985.
- Kreisberg JI, Venkatachalam MA y Patel PY: Cyclic AMP-associated shape change in mesangial cells and its reversal by prostaglandin E<sub>2</sub>. *Kidney Intern* 25:874-879, 1984.
- Kreisberg JI: Cell biology and biochemistry of the glomerular mesangium. *Mineral Electrolyte Metab* 14:167-175, 1988.
- Mené P y Dunn MJ: Contractile effects of Tx A<sub>2</sub> and endoperoxide analogues on cultured rat glomerular mesangial cells. *Am J Physiol* 40, 251:f1029-f1035, 1986.
- Ichikawa I y Brenner BM: Mechanisms of action of histamine and histamine antagonists on the glomerular microcirculation in the rat. *Circ Res* 45:737-45, 1979.
- Sedor JR y Abboud HE: Histamine modulates contraction and cyclic nucleotides in mesangial cells. *J Clin Invest* 75:1679-89, 1985.
- Barnett R, Singhal PC, Scharschmidt LA y Schlondorff D: Dopamine attenuates the contractile response to angiotensin II in isolated rat glomeruli and cultured mesangial cells. *Circ Res* 59:529-33, 1986.
- Barnett R, Goldwater P, Scharschmidt L y Schlondorff D: Effects of Leukotrienes on isolated rat glomeruli and cultured mesangial cells. *Am J Physiol* 250:F838-44, 250.
- Simonson MS y Dunn MJ: Leukotriene C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> contract rat glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 30:524-31, 1986.
- Schlondorff D, Satriano JA, Hagege J, Pérez J y Baud L: Effect of platelet-activating factor and serum-treated Zymosan on Prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis, arachidonic acid release and contraction of cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest* 18, 73:1227-1231, 1984.
- De Arriba G, Barrio V, Hernando L, López-Novoa JM y Rodríguez-Puyol D: Changes in glomerular cross-sectional induced by Platelet Activating Factor. *Nephrology Dial & Transp* 15, 2:224-227, 1987.
- Barros EJG, Boim MA, Ajzen M, Ramos OL y Schor N: Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Intern* 40, 32:19-25, 1987.
- Lamas S, Rodríguez Puyol D, Olivera A, De Arriba G y López-Novoa JM: Estudio de la ciclosporina A sobre la contracción de células mesangiales: un posible mecanismo de nefrotoxicidad. *Nefrología (abst) VII (suppl 2):35*, 1987.
- López-Novoa JM, De Arriba G, Barrio V y Rodríguez-Puyol D: Adenosine induces a calcium-dependent glomerular contraction. *Eur J Pharmacol* 10, 134:365-367, 1987.
- Oswald H, Spielman WS y Knox FG: Mechanisms of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circulation Research* 22, 43:465-569, 1978.
- Barrio V, De Arriba G, López-Novoa JM, Rodríguez Puyol D: Atrial natriuretic peptide inhibits glomerular contraction induced by angiotensin II and platelet activating factor. *Eur J Pharmacol* 135:93-96, 1987.
- De Arriba G, Barrio V, Olivera A, Rodríguez Puyol D y López-Novoa JM: Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin II-induced contraction of isolated rat glomeruli and cultu-

- red glomerular mesangial cells of rats: the role of calcium. *J Lab Clin Med* 111:466-474, 1988.
41. Fried TA, McCoy RN, Osgood RW y Stein JH: Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular ultrafiltration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am J Physiol* 250:F1119-22, 1986.
  42. Mené P, Abboud HE, Dubyak GR et al: Effects of platelet, derived growth factor on inositol phosphates, cytosolic calcium and contraction of mesangial cells. *Am J Physiol* 253:F458-63, 1987.
  43. Osborne MJ, Droy B, Meyer P y Morel F: Angiotensin II: renal localization in glomerular mesangial cells by autoradiography. *Kidney Intern* 27, 8:245-254, 1975.
  44. Foidart J, Sraer J, Delarne F, Mahieu Py Ardaillou R: Evidence for mesangial glomerular receptors for angiotensin II linked to mesangial cell contractility. *FEBS Lett* 12:333-339, 1980.
  45. Rasmussen H, Rojima I, Apterdorf W y Bairrett P: Cellular mechanism of hormone action in the kidney: messenger function of calcium and cyclic AMP. *Kidney Intern* 60, 29:90-97, 1986.
  46. Hassid A, Didikiti N y Gamen D: Effects of vasoactive peptides on cytosolic calcium in cultured mesangial cells. *Am J Physiol* 30, 251:F1018-F1028, 1986.
  47. Okuda F, Yamashita N y Kurokawa K: Angiotensin II and vasopresin stimulated calcium-activated chloride conductance in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 9, 78:1443-1448, 1986.
  48. Humes HD, Ichikawa I, Troy JL y Brenner BM: Evidence for a parathyroid hormone-dependent influence of calcium on the glomerular ultrafiltration coefficient. *J Clin Invest* 32, 61:32-40, 1978.
  49. Appel RG, Wang J, Simonson MS y Dunn MJ: A mechanism by which atrial natriuretic factor mediates its glomerular actions. *Am J Physiol* 25, 251:F1036-F1042, 1986.
  50. Troyer DA, Kreisberg JJ, Schwertz DW y Venkatachalam MA: Effects of vasopressin on phosphoinositides and prostaglandin production in cultured mesangial cells. *Am J Physiol* 249:F139-47, 1985.
  51. Scharchsmidt L y Dunn MJ: Prostaglandin synthesis by rat glomerular mesangial cells in culture. *J Clin Invest* 40, 71:1756-1764, 1983.
  52. Ardaillou N, Hagege J, Nivez MP, Ardaillou R y Schlondorff D: Vasoconstrictor-evoked prostaglandin synthesis in cultured human mesangial cells. *Am J Physiol* 33, 248:f240-f246, 1985.
  53. Schlondorff D, Goldwasser P, Neumisth R, Satriano JA y Glay KL: Production of platelet activating factor in glomeruli and cultured glomerular mesangial cells. *Am J Physiol* 13, 250:1123-1127, 1986.
  54. Baud L y Ardaillou R: Reactive oxygen species: production and role in the kidney. *Am J Physiol* 85, 251:f765-f776, 1986.
  55. Solleri A, Torsell L, Edhuñd A y Lagerkranser: Levels and cardiovascular effects of adenosine in humans. *Topics & Perspectives in Adenosine Research*. Gerlach & Becker Ed. Springer-Verlag 34:559-613, 1987.
  56. Marangos PJ, Deckert J y Bissesse JC: Central sites of adenosine action and their interaction with various drugs. *Topics & Perspectives in Adenosine research*. Gerlach & Becker Ed. Springer-Verlag 54:74-78, 1987.
  57. Olivera A, Rodríguez-Puyol D, Lamas S, De Arriba G y López-Novoa: Contracción de glomerulos y células mesangiales de rata en cultivo inducida por la adenosina. *Nefrología* (abst), VII (s 2):32, 1987.
  58. Palacios JM, Fostbom J, Wiederhold KH y Probst A: Visualization of adenosine A<sub>1</sub> receptors in the human and the guinea-pig kidney. *Eur J Pharmacol* 9, 138:273-276, 1987.
  59. Freissmuth M, Hausleithner V, Tuisl E, Nanoff C y Schutz W: Glomeruli and microvessels of the rabbit kidney contain both A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> adenosine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 335:438-444, 1987.
  60. Olivera A, Lamas S, Rodríguez Puyol D, Duque I, Obregón L y López Novoa JM: La contracción de células mesangiales está mediada por receptores de tipo A<sub>1</sub>. *Libro de Resúmenes del VII Congreso Latinoamericano de Nefrología* 24, 1988.
  61. Spielman WS y Thompson CI: A proposed role for adenosine in the regulation of renal hemodynamics and renin release. *Am J Physiol* 242:F423-435, 1982.
  62. Braquet P, Shen TY, Touqui L y Vargaftig B: Perspectives in platelet activating factor research. *Pharmacol Reviews* 39 (2):97-145, 1987.