

ÍNDICE

I.-	Introducción	3
	A) Descripción y estructura química de la AM	3
	1.- Descripción	3
	2.- Estructura química	3
	B) Características del gen de la AM	8
	1.- Estructura del gen	8
	2.- Regulación de la expresión	10
	C) Forma de actuación de la AM	12
	1.- Mecanismos de acción	12
	2.- Receptores para la AM	13
	D) Fisiología de la AM	15
	1.- Vasodilatación y otras funciones cardiovasculares	15
	2.- Broncodilatación	16
	3.- Neurotransmisión	16
	4.- Modulación de la función renal	17
	5.- Acción antimicrobiana	18
	6.- Regulación hormonal	19
	7.- Reproducción	22
	E) Impacto de la AM en la salud humana	22
	1.- Enfermedades cardiovasculares	22
	2.- Cáncer	23
	3.- Diabetes	29
	4.- Enfermedades renales	30
	F) Colecciones de compuestos	31
	1.- Colecciones de moléculas pequeñas	32
	2.- Métodos de evaluación	34
	G) Objetivo del trabajo	38
II.-	Materiales y métodos	39
	A) Materiales	40
	1.- Colección de moléculas pequeñas	40
	2.- Líneas celulares	41
	3.- Reactivos químicos e inmunológicos	42
	B) Métodos	43
	1.- Métodos de búsqueda primaria en la colección combinatoria	43
	a) Ensayo mediante método radiactivo para la AM	43
	b) Ensayo mediante método colorimétrico para la AM	44
	c) Ensayo mediante método colorimétrico para el GRP	45
	2.- Métodos de búsqueda secundaria (segundos mensajeros)	45
	a) Ensayo de cAMP para la AM	45
	b) Ensayo de ³ H fosfatidil inositol para GRP	47
	c) Ensayo de Ca ²⁺ intracelular para GRP	48
	3.- Ensayos biológicos	48
	a) Ensayo de proliferación	48
	b) Estudio de formación de estructuras tubulares en matrigel	49
	c) Medida de tensión arterial en ratas	49
	4.- Análisis estadísticos	50

III.- Resultados	51
A) Optimización del método de búsqueda	51
B) Búsqueda primaria	57
1.- Búsqueda primaria para AM	57
2.- Búsqueda primaria para GRP	64
C) Búsqueda secundaria	70
1.- Búsqueda secundaria para AM mediante ensayo de cAMP	70
2.- Búsqueda secundaria para GRP mediante ensayo de mioinositol	84
3.- Búsqueda secundaria para GRP mediante ensayo de Ca ²⁺	88
D) Ensayos biológicos	91
1.- Ensayo de proliferación en células tumorales	91
2.- Medida de tensión arterial en ratas	93
3.- Estudio de formación de estructuras tubulares en matrigel	96
E) Resumen de los resultados	98
IV.- Discusión	102
A) Planteamiento general	102
B) Método de búsqueda	102
C) Búsqueda primaria	106
D) Búsqueda secundaria con la AM	108
E) Posibles aplicaciones de los compuestos activos	110
F) Estudio de la presión arterial	114
G) Ensayo de proliferación celular	114
H) Estudio comparativo de estructuras de los compuestos activos	115
I) Evaluación de los compuestos con GRP	119
J) Ensayo de formación de estructuras tubulares en matrigel	121
K) Futuro	122
V.- Conclusiones	123
VI.- Bibliografía	124