

## Índice.

	Página
<b>Resumen</b>	V
<b>Abstract</b>	VIII
<b>1 Introducción</b>	1
1.1 Formulación del Marco Teórico	1
1.1.1 Úlceras pépticas y barrera mucosa	1
1.1.2 Fisiopatología de la úlcera péptica	5
1.1.3 Tratamiento de las úlceras pépticas	8
1.2 Hipótesis de trabajo	14
1.3 Objetivo general	14
1.4 Objetivos específicos	14
<b>2 Materiales y Métodos</b>	15
2.1 Solventes y reactivos	15
2.2 Medición de constantes físicas y determinaciones espectroscópicas	15
2.3 Aislamiento y purificación de compuestos	16
2.4 Obtención de los compuestos de partida	16
2.4.1 Solidagenona	16
2.4.2 Ácido oleanólico	17
2.5 Modificaciones químicas	18
2.5.1 Derivados de solidagenona	18
a. Reducción con DIBALH	19
b. Reducción con $\text{LiAlH}_4$	19
c. Oxidación con $\text{CrO}_3$	19
2.5.2 Derivados del ácido oleanólico	19
a. Acetilación	20
b. Metilación	20

	c. Oxidación con el reactivo de Jones	21
	d. Reacción con ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico	21
2.6	Biotransformación de solidagenona mediante el hongo <i>Aspergillus niger</i>	21
2.7	Cálculo de la lipofilia teórica	22
2.8	Animales	23
2.8.1	Modelo de úlcera inducida por HCl:EtOH	23
2.9	Cultivos celulares	24
2.9.1	Cultivo de fibroblastos MRC-5	24
2.9.2	Cultivo de células gástricas (AGS)	24
2.10	Estudio de los mecanismos de acción	24
2.10.1	Producción de mucus gástrico	25
2.10.2	Efecto sobre el contenido celular de prostaglandinas	25
2.10.3	Recuperación de heridas artificiales	25
2.10.4	Atrapamiento del radical anión superóxido	26
2.10.5	Protección frente al daño inducido por taurocolato de sodio	26
2.10.6	Efecto sobre el contenido celular de sulfhidrilos solubles reducidos totales	27
2.10.7	Ensayos de proliferación celular	27
2.11	Evaluación de la citotoxicidad	28
2.11.1	Citotoxicidad sobre fibroblastos MRC-5	28
2.11.2	Citotoxicidad sobre células AGS	28
2.12	Análisis estadístico	28
<b>3</b>	<b>Resultados</b>	<b>30</b>
3.1	Derivados de solidagenona	30
3.2	Derivados del ácido oleanólico	36
3.3	Actividad biológica	41
3.3.1	Solidagenona y derivados	41
3.3.1.1	Ensayos <i>in vivo</i>	41
3.3.1.1.1	Úlcera inducida por HCl:EtOH en ratones	41
3.3.1.2	Ensayos <i>in vitro</i>	42

3.3.1.2.1	Producción de mucus gástrico	42
3.3.1.2.2	Efecto sobre el contenido celular de prostaglandina E <sub>2</sub>	42
3.3.1.2.3	Recuperación de herida artificial	42
3.3.1.2.4	Atrapamiento del radical anión superóxido	43
3.3.1.2.5	Protección frente al daño inducido por taurocolato de sodio	43
3.3.1.2.6	Efecto sobre el contenido celular de sulfhidrilos solubles reducidos totales	44
3.3.1.2.7	Efecto sobre la proliferación celular	45
3.3.1.2.8	Citotoxicidad de los compuestos	47
3.3.1.2.9	Lipofía de los compuestos	48
3.3.2	Ácido oleanólico y derivados	49
3.3.2.1	Ensayos <i>in vitro</i>	49
3.3.2.1.1	Producción de mucus gástrico	49
3.3.2.1.2	Efecto sobre el contenido celular de prostaglandina E <sub>2</sub>	49
3.3.2.1.3	Recuperación de herida artificial	50
3.3.2.1.4	Atrapamiento del radical anión superóxido	50
3.3.2.1.5	Protección frente al daño inducido por taurocolato de sodio	51
3.3.2.1.6	Efecto sobre el contenido celular de sulfhidrilos solubles reducidos totales.	53
3.3.2.1.7	Efecto sobre la proliferación celular	53
3.3.2.1.8	Citotoxicidad de los compuestos	55
3.3.2.1.9	Lipofilia de los compuestos	55
<b>4</b>	<b>Discusión</b>	<b>57</b>
4.1	Actividad gastroprotectora de Diterpenos	57
4.1.1	Mecanismos del efecto gastroprotector	59
4.1.1.1	Efecto sobre el contenido celular de prostaglandinas	59
4.1.1.2	Efecto sobre el contenido celular de sulfhidrilos solubles reducidos totales	59
4.1.1.3	Protección frente al daño inducido por taurocolato de sodio	60
4.1.1.4	Efecto sobre la proliferación celular	61
4.1.1.5	Citotoxicidad	63
4.2	Actividad gastroprotectora de Triterpenos	64

4.2.1	Mecanismos del efecto gastroprotector	65
4.2.1.1	Efecto sobre el contenido celular de prostaglandinas	65
4.2.1.2	Protección frente al daño inducido por taurocolato de sodio	66
4.2.1.3	Efecto sobre la proliferación celular	67
4.2.1.4	Citotoxicidad	68
<b>5</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>70</b>
5.1	Aspectos originales de la Tesis y contribución al conocimiento científico y/o tecnológico	71
5.2	Propuestas de investigación como consecuencia del estudio	72
<b>6</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>74</b>
<b>7</b>	<b>Anexos</b>	<b>92</b>
7.1	Constantes físicas de los derivados de solidagenona	92
7.2	Constantes físicas de los derivados del ácido oleanólico	94
7.3	Efecto del tratamiento con los compuestos <b>2</b> y <b>3</b> en el modelo de recuperación de heridas artificiales	96
7.4	Publicaciones	98
7.5	Presentaciones a Congresos	98