

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
1.1. LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PTH (PTHrP): ESTRUCTURA, PROCESAMIENTO Y ACCIÓN	3
1.2. EL SISTEMA DE LA PTHrP Y SUS RECEPTORES EN EL RIÑÓN	7
1.2.1 EFECTOS DE LA PTHrP EN EL SISTEMA GLOMÉRULO-VASCULAR	9
1.2.2 EFECTOS DE LA PTHrP EN EL TÚBULO RENAL	11
1.3. RELACIÓN ENTRE LA ANG II Y LA PTHrP EN EL DAÑO RENAL	15
1.4. INFLAMACIÓN	17
1.4.1 INFLAMACIÓN Y RIÑÓN	18
1.4.2. PAPEL DE LAS CÉLULAS TÚBULOEPITELIALES EN LA INFLAMACIÓN INTERSTICIAL RENAL	18
1.4.3 LA PTHrP COMO CITOQUINA PRO-INFLAMATORIA	22
1.4.4 ANGIOTENSINA II E INFLAMACIÓN	24
1.5. LA OBSTRUCCIÓN URETERAL UNILATERAL COMO MODELO DE NEFROPATÍA INFLAMATORIA	24
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
<b>3. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>35</b>
3.1. RATONES TRANSGÉNICOS CON SOBREENPRESIÓN RENAL DE LA PTHrP	35
3.2. MODELO EXPERIMENTAL DE OUU	36
3.3. HISTOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA	39
3.4 . CULTIVOS CELULARES	40
3.4.1 INMUNOFLUORESCENCIA	41
3.4.2 MIGRACIÓN CELULAR	42
3.5. TRANSFERENCIA WESTERN	43
3.6. ANÁLISIS POR PCR A TIEMPO REAL	44

3.7. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE NF-KB MEDIANTE ENSAYO DE RETARDO DE MOVILIDAD ELECTROFORÉTICA (EMSA)	45
3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>51</b>
4.1. EXPRESIÓN DE PTHRP Y SU RECEPTOR PTH1R TRAS LA OBSTRUCCIÓN URETERAL UNILATERAL	51
4.2. ESTUDIO MORFOLÓGICO DEL RIÑÓN OBSTRUÍDO	53
4.3. LA RESPUESTA DE LAS CÉLULAS INFLAMATORIAS INTERSTICIALES RENALES ESTÁ RELACIONADA CON LA SOBREENPRESIÓN DE PTHRP TRAS LA OBSTRUCCIÓN URETERAL UNILATERAL	54
4.4. LA SOBREENPRESIÓN DE PTHRP EN EL RIÑÓN OBSTRUÍDO DE RATÓN SE ASOCIA CON UN INCREMENTO TANTO DE LA ACTIVACIÓN DE NF-KB COMO DE LA EXPRESIÓN DE CITOQUINAS Y QUIMIOQUINAS PROINFLAMATORIAS	56
4.5. LA MODULACIÓN FARMACOLÓGICA DE PTHRP REDUCE EL COMPONENTE INFLAMATORIO EN EL RIÑÓN OBSTRUÍDO DE RATÓN	59
4.6. PAPEL DE LA ACTIVACIÓN DE NF-KB Y DE LAS QUINASAS REGULADORAS DE SEÑALES EXTRACELULARES (ERK) EN LOS MECANISMOS PRO-INFLAMATORIOS INDUCIDOS POR LA PTHRP EN CÉLULAS TÚBULOEPITELIALES DE RATÓN	65
4.7. LA PTHRP (1-36) ESTIMULA LA MIGRACIÓN DE MACRÓFAGOS DE RATÓN RAW 264.7 DIRECTA O INDIRECTAMENTE A TRAVÉS DE LAS CÉLULAS TÚBULOEPITELIALES	72
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>79</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>91</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>95</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>117</b>