

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA



FACOLTA' DI FARMACIA

Corso di Laurea Specialistica in Farmacia

Tesi di laurea

SINTESI DI NUOVI LIGANDI DELLA GLICOPROTEINA-P A STRUTTURA
ARILETILANILINICA PER LO SVILUPPO DI TRACCIANTI PER LA PET

Relatore

Dott.ssa Simona Rapposelli

Candidato

Saverio Cortese

ANNO ACCADEMICO 2010/2011

INDICE

INTRODUZIONE GENERALE	4
CLASSIFICAZIONE TRASPORTATORI ATP-DIPENDENTI	5
P-GLICOPROTEINA (P-gp)	7
1.ESPRESSIONE DELLA P-gp E CONTROLLO DELLA SUA ATTIVITÀ	7
2.STRUTTURA DELLA P-GP	8
3.SITI DI LEGAME DELLA P-gp	10
4.MECCANISMO DEL TRASPORTO	11
5.RUOLO DELLA P-GP NELLE DIVERSE MEMBRANE FISIOLOGICHE	13
<u>5.A BARRIERA EMATO-ENCEFALICA</u>	14
<u>5.B-PLACENTA</u>	16
<u>5.C-FEGATO ED INTESTINO</u>	16
6.MULTIDRUG RESISTANCE (MDR)	17
<u>6.1-MECCANISMI DI RESISTENZA</u>	17
7.RUOLO DELLA P-gp NELLE CELLULE NEOPLASTICHE	18
8.LA P-gp NEL PARKINSON	19
9.LA P-gp NELL'ALZHEIMER	20
10.LA P-gp NELL'EPILESSIA	22
FARMACI CHE AGISCONO SULLA P-gp	24
1.POSSIBILI SITI DI LEGAME DEI MODULATORI/INIBITORI	24
2.SUBSTRATI DELLA P-gp	25
<u>2.1-INIBITORI DI PRIMA GENERAZIONE</u>	30
<u>2.2-INIBITORI DI SECONDA GENERAZIONE</u>	32
<u>2.3-INIBITORI DI TERZA GENERAZIONE</u>	34
<u>2.4-DIMERI DERIVANTI DA FLAVONOIDI</u>	36
<u>2.5-TIOXANTONI</u>	37
INTRODUZIONE ALLA PARTE SPERIMENTALE	39
PARTE SPERIMENTALE	52
BIBLIOGRAFIA	70