

SINTESI DI LIGANDI DEI RECETTORI PURINERGICI P1 E P2

I recettori purinergici sono largamente rappresentati nell'organismo. Si suddividono in due grandi famiglie: P1 e P2. I recettori P1 sono accoppiati a proteine G il cui ligando fisiologico è l'adenosina, ed esistono in quattro sottotipi recettoriali: A1, A2A, A2B e A3. I recettori A2A, in particolare, sono coinvolti in processi patofisiologici del morbo di Parkinson. Infatti, i recettori A2A sono accoppiati ai recettori D2 della dopamina: antagonisti dei recettori A2A permettono una maggiore interazione della dopamina coi propri recettori D2 migliorando l'attività del sistema dopaminergico fortemente compromesso in caso di morbo di Parkinson, in cui si ha una deplezione di dopamina. Un forte limite allo sviluppo di composti per la cura di questa patologia è da sempre la possibilità di superare la barriera emato-encefalica per raggiungere il sito di azione. A questo scopo, è importante poter ottenere strutture in grado di superare questi limiti sia modificando le caratteristiche chimico-fisiche di composti noti, sia sviluppando possibili ibridi molecolari.

Inoltre negli ultimi anni, è sempre più chiaro un coinvolgimento di questi recettori nelle possibili terapie antitumorali. In questa ottica, uno sviluppo ulteriore di composti ad attività antagonista verso i recettori adenosinici potrebbe portare a nuovi candidati in questo settore.

La grande famiglia dei recettori P2, i cui ligandi fisiologici sono ATP o ADP, comprende due sottofamiglie: P2Y e P2X. I recettori P2Y sono accoppiati a proteine G, mentre i P2X sono recettori canale. All'interno delle due grandi sottofamiglie, sono stati individuati numerosi sottotipi recettoriali variamente classificati e tendenzialmente ubiquitari nell'organismo. Tra questi, il sottotipo P2Y₁₂, accoppiato a proteine G, ha ADP come agonista fisiologico, mentre l'antagonista è ATP. I recettori P2Y₁₂, a differenza degli altri, presentano una distribuzione tissutale abbastanza limitata, svolgendo un ruolo di primaria importanza nelle piastrine dove sono coinvolti nelle fasi dell'aggregazione. Antagonisti di P2Y₁₂ rappresentano buoni targets per lo sviluppo di antiaggreganti piastrinici, classe di farmaci molto utilizzata nei disturbi cardiovascolari.

OBIETTIVI

- Sintesi e valutazione biologica di nuovi ligandi per i recettori purinergici a struttura eterociclica purinica o pirimidinica.

STRUMENTAZIONI E METODI

Tecniche e apparecchiature standard per la sintesi organica. Utilizzo di comuni tecniche cromatografiche (HPLC analitica e preparativa, cromatografia flash) ed analitiche (NMR, HPLC-Massa, IR) per la purificazione, l'identificazione e la caratterizzazione dei composti sintetizzati.

DISCIPLINE COINVOLTE

Chimica farmaceutica

GRUPPO DI LAVORO

Barbara Cacciari

COLLABORAZIONI

Prof. G. Spalluto (Università di Trieste), Prof. S. Moro (Università di Padova), Prof. C. Cattaneo (Università di Milano), Prof. A. Dalpiaz, Prof. K. Varani, Prof. S. Hanau e Dott. A. Trentini (Università di Ferrara)