

Indice

1	Introducción	6
1.1	Cáncer.....	7
1.1.1	Incidencia.....	7
1.1.2	El cáncer como enfermedad genética.....	8
1.2	La piel.....	9
1.2.1	Biología del melanocito y la pigmentación de la piel.....	10
1.2.2	MC1R.....	11
1.2.2.1	Estructura del MC1R.....	13
1.3	Cáncer de Piel: Melanoma.....	15
1.3.1	Progresión de Melanoma.....	17
1.3.2	Factores de Riesgo.....	18
1.3.3	Detección temprana de melanoma.....	18
1.3.4	Diagnóstico y clasificación.....	19
1.3.5	Factores Pronósticos.....	20
1.3.6	Técnicas de imagen en el diagnóstico de melanoma.....	20
1.4	Imagenología molecular y medicina nuclear.....	22
1.5	Radiofármacos.....	24
1.5.1	Radiofármacos peptídicos.....	24
1.5.1.1	Desarrollo del radiotrazador.....	26
1.5.2	Radiofármacos de Diagnóstico.....	29
1.5.3	Propiedades del Tecnecio-99m.....	30
1.5.3.1	Radiofármacos de ^{99m} Tc.....	32
1.5.3.2	Estrategias de marcación con ^{99m} Tc.....	32
1.5.4	Agente bifuncional HYNIC.....	34
1.5.5	HYNIC: grupos protectores.....	37
2	Antecedentes y justificación.....	40
3	Objetivos	47
3.1	Objetivos específicos.....	48
4	Síntesis Orgánica	49

4.1	Metodología experimental: Generalidades.....	50
4.2	Síntesis de Suc-HYNIC y sus derivados	52
4.2.1	Ácido 6-hidrazinonicotínico (1)	52
4.2.2	Ácido 6- <i>t</i> -(butoxicarbonil)hidrazinonicotínico (2, HYNIC-Boc).....	52
4.2.3	6-(2- <i>t</i> -Butoxicarbonil)hidrazinonicotinato de <i>N</i> -hidroxisuccinimidilo (3, Suc-HYNIC-Boc).....	53
4.2.4	Clorhidrato de 6-hidrazino nicotinato de <i>N</i> -hidroxisuccinimidilo (4, Suc-HYNIC) ..	54
4.2.5	Ácido 6-(2-trifluoroacetil)hidrazinonicotínico (5, HYNIC-TFA).....	55
4.2.6	6-(2-Trifluoroacetil)hidrazinonicotinato de <i>N</i> -hidroxisuccinimidilo (6, Suc-HYNIC-TFA).....	55
4.2.7	(<i>E</i>)-6-(2-benziliden)hidrazinonicotinato de <i>N</i> -hidroxisuccinimidilo (7, Suc-HYNIC-hidrazona).....	56
4.3	Síntesis de derivados de <i>N</i> -óxido de piridina	57
4.3.1	<i>N</i> -óxido de ácido 6-cloronicotínico (8).....	57
4.3.2	6-Cloronicotinato de <i>N</i> -hidroxisuccinimidilo (9).....	58
4.3.3	<i>N</i> -butil-6-cloronicotinamida (10)	58
4.3.4	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -butil-6-cloronicotinamida (11)	59
4.4	Resultados y Discusión.....	61
4.4.1	Síntesis de Suc-HYNIC y derivados	61
4.4.2	Derivados de <i>N</i> -óxido de Piridina.....	72
5	Marcación y evaluación de análogos de α-MSH con ^{99m}Tc	78
5.1	Metodología experimental: Generalidades.....	79
5.2	Estudio de las condiciones de desprotección de los derivados de HYNIC	80
5.3	Síntesis de análogos de alfa- MSH derivatizados con HYNIC.	80
5.4	Ensayo in vitro de unión competitiva	81
5.5	Marcación con ^{99m}Tc de análogos de α -MSH-HYNIC	81
5.5.1	Condiciones de marcación	81
5.5.2	Purificación de ^{99m}Tc -HYNIC-cyc-MSH	82
5.5.3	Coeficiente de partición o Log P	83
5.5.4	Estabilidad <i>in vitro</i>	83
5.5.5	Estudios <i>in vitro</i> de unión	84
5.5.6	Evaluación Biológica <i>in vivo</i>	84
5.6	Resultados	87
5.6.1	Estudio de las condiciones de desprotección de los derivados de HYNIC.....	87

5.6.2	Conjugación de análogos de alfa- MSH con Suc-HYNIC y sus derivados	91
5.6.3	Ensayo in vitro de unión competitiva	97
5.6.4	Marcación con ^{99m} Tc de HYNIC-cyc-MSH	97
5.6.4.1	Condiciones de marcación.....	97
5.6.4.2	Coeficiente de reparto o log P.....	99
5.6.4.3	Estabilidad <i>in vitro</i>	99
5.6.5.4	Estudios <i>in vitro</i> de unión.....	101
5.6.5.4	Evaluación biológica.....	102
5.7	Discusión.....	111
6	Conclusiones y perspectivas.....	115
7	Abreviaturas 119	
8	Bibliografía 122	
9	Agradecimientos 134	