

## Zusammenfassende Projektbeschreibung

Untersuchungen zur selektiven Aufnahme und Zytotoxizität von Melphalan-Benzylguanidin-Hybriden im Vergleich zu mIBG und Melphalan in Neuroblastomzellen und anderen physiologisch relevanten Zellen

Radioaktiv-markiertes *meta*-Iodbenzylguanidin (mIBG) wird derzeit in der Diagnostik und Therapie des Neuroblastoms eingesetzt, während hingegen das alkylierende Cytostatikum Melphalan in der Chemotherapie zur Konditionierung von Neuroblastom-Patienten vor Stammzelltransplantation Verwendung findet, nicht aber bei der konventionellen Chemotherapie.

Melphalan besitzt eine alkylierende Wirkgruppe, die an die essentielle Aminosäure Phenylalanin gebunden ist. Dadurch kann Melphalan höchstwahrscheinlich von fast allen Zellen unspezifisch über spezielle Aminosäuretransporter aufgenommen werden. Hingegen erfolgt die Aufnahme von mIBG über den Noradrenalinrezeptor durch Neuroblastomzellen wesentlich selektiver. Um die alkylierende Wirkung des Melphalans mit der hohen Selektivität des mIBG zu kombinieren, wurden für dieses Projekt vier Benzylguanidin Hybridmoleküle entwickelt, die die Wirkgruppe des Melphalans anstelle des Iods tragen (MBG).

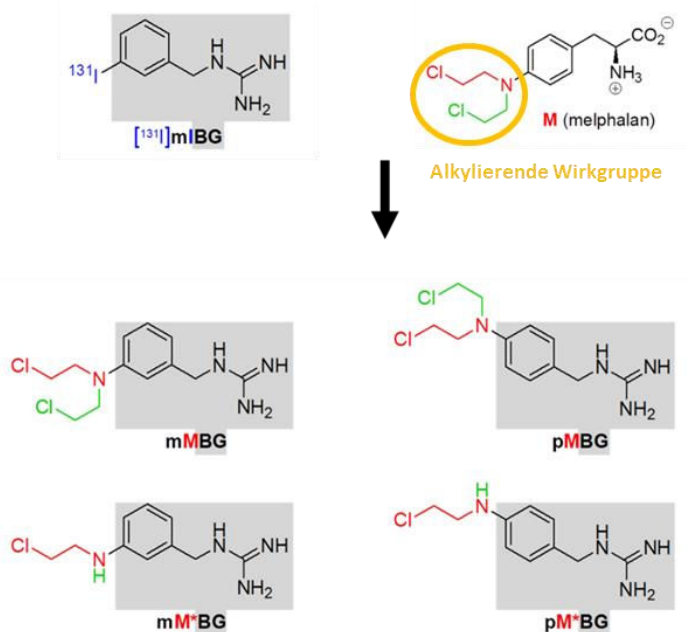


Abb. 1: mIBG, Melphalan und Melphalan-Benzylguanidin (MBG) Hybridmoleküle aus Iodbenzylguanidin (IBG) und der **alkylierenden Wirkgruppe** des Melphalans (M). mMBG und pMBG: Statt Phenylalanin (Phe) ist die Trägergruppe der Dialkylgruppe Benzylguanidin (BG). Die Dialkylgruppe ist in *meta*-Stellung (analog zu mIBG) oder in *para*-Stellung (wie bei Melphalan) an das BG gebunden. mM\*BG und pM\*BG: Struktur wie bei mMBG und pMBG, allerdings mit Bindung einer Monoalkylgruppe statt der Dialkylgruppe.

Ziel ist es, mit der Verwendung der Benzylguanidingruppe als Träger für die alkylierende Wirkgruppe des Melphalans, eine höhere Selektivität dieser gegenüber Neuroblastomen zu erreichen. In dem Projekt sollen die Unterschiede der Selektivität und der Zytotoxizität der vier Hybride und von Melphalan gegenüber Neuroblastomzellen ermittelt werden. Andere physiologisch wichtigen Zellen dienen als Kontrollzellen – eine Aufnahme der Hybridmoleküle und somit zytotoxische Effekte auf diese Zellen sollen hier im Vergleich zu Neuroblastomzellen möglichst gering ausfallen. Das beste Hybridmolekül soll dann in weiteren Versuchen näher charakterisiert und auch im *in vivo* Modell untersucht werden. Ziel ist es, eines der MBG-Hybride bei der Therapie des Neuroblastoms klinisch einsetzen zu können.