

# Vertiefte Untersuchungen zum Wirkmechanismus und zur Toxizität der Melphalan-Benzylguanidin (MBG) Hybride im Vergleich zu Melphalan *in vitro*

Neuroblastome sind eine aggressive Form von Krebs im Kindesalter. Eine ihrer Besonderheiten ist, dass sie bestimmte Moleküle besonders gut aufnehmen, darunter das diagnostisch und therapeutisch genutzte radioaktive meta-Iodbenzylguanidin (mIBG). Diese gezielte Aufnahme geschieht über einen speziellen Transporter auf der Zelloberfläche von Neuroblastomzellen, den sogenannten Noradrenalin-Transporter. Dieses Prinzip macht sich unser Projekt zunutze, um die Chemotherapie gezielter und verträglicher zu machen.

Ziel des Projekts ist es, neue Wirkstoffe zu entwickeln, die die Wirksamkeit des Chemotherapeutikums Melphalan mit der zielgerichteten Aufnahme von mIBG kombinieren. Dafür wurden sogenannte Melphalan-Benzylguanidin-Hybride (MBG-Hybride) entwickelt. Diese Moleküle sollen bevorzugt von Neuroblastomzellen aufgenommen werden und dort besonders effektiv wirken, während gesundes Gewebe besser geschont wird.

Laboruntersuchungen in der ersten Projektphase zeigten, dass diese neuen MBG-Hybride mindestens genauso wirksam sind wie Melphalan, gleichzeitig scheint ihre Wirkung allerdings gezielter zu sein, da sie bevorzugt in Neuroblastomzellen aufgenommen werden. Damit ist ein vielversprechender Ausgangspunkt für weitere präklinische Forschung geschaffen.

In der nun beantragten nächsten Projektphase möchten wir genauer untersuchen, warum bestimmte Neuroblastomzellen die neuen Wirkstoffe so gut aufnehmen, welche Transportmechanismen beteiligt sind und wie sich die Aufnahme gezielt weiter verbessern lässt. Während der Noradrenalin-Transporter ein wichtiger Akteur ist, deuten erste Ergebnisse darauf hin, dass bei manchen anderen Zelllinien weitere Transporter, insbesondere sogenannte organische Kationentransporter, beteiligt sein könnten. Das macht die Situation komplex, eröffnet aber auch die Chance, die Selektivität der Wirkstoffe gezielt zu beeinflussen. Bestimmte Medikamente können sich auf die Transportwege auswirken. So ist bekannt, dass Corticosteroide die Aufnahme über organische Kationentransporter hemmen können. Durch solche Modulationen könnte die Aufnahme der Hybride in gesunden Zellen weiter reduziert werden, was die Behandlung noch präziser und verträglicher machen würde. Neben diesen biologischen Experimenten sollen mit Hilfe von modernen computerbasierten molekularen Docking-Analysen untersucht werden, wie gut die verschiedenen Hybride in die Bindungsstellen der beteiligten Transporter passen. Diese Einblicke auf molekularer Ebene sind entscheidend, um die Wirkmechanismen besser zu verstehen und mögliche Optimierungspotenziale zu erkennen.

Insgesamt sollen die geplanten Untersuchungen eine fundierte Grundlage schaffen, um unsere Hybride gezielt weiterzuentwickeln und deren therapeutische Breite zu erweitern. Diese Arbeiten schaffen schließlich die Grundlage für den nächsten Schritt: Tierversuche und präklinische Untersuchungen, die erforderlich sind, um die neuen Wirkstoffe langfristig in klinischen Studien bei Kindern mit Neuroblastom testen zu können.

## **Unser langfristiges Ziel ist klar:**

Eine wirkungsvollere und zugleich verträglichere Therapieoption für Kinder mit Neuroblastom zu entwickeln.