

2 Aufgabenstellung

In der letzten Zeit sind für die Wirkstoffentwicklung P-Glykoprotein und verwandte ABC-Transporter im Zusammenhang mit der Zytostatika-Resistenz und Arzneistoff-Interaktionen außerordentlich interessant geworden. Die vorliegende Arbeit soll sich in diese Forschungsrichtung einordnen und einen Beitrag zur Entwicklung und Charakterisierung entsprechender MDR-Modulatoren leisten.

Am Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität wurde in der Arbeitsgruppe *Dr. Schmidt / Prof. Büge* eine Reihe potentieller Wirkstoffe zur MDR-Modulation synthetisiert [Schmidt et al. 2002]. Ein Teil der Verbindungen mit Phenothiazin-Grundstruktur wurde bereits untersucht und Struktur-Wirkungs-Beziehungen konnten abgeleitet werden [Escobar Castillo 2000]. Neben den Phenothiazinen erfolgte die Synthese von Strukturen mit Hydantoin-, Carbazol- und Iminostilben-Grundkörpern sowie die Darstellung von neuartigen 1,3-Dioxolan- und 1,3-Dioxan-Derivaten [Ungvari 2005]. Die Zielstellung dieser Arbeit bestand in der Testung und Charakterisierung sämtlicher synthetisierter Verbindungen hinsichtlich ihrer MDR-modulatorischen Wirksamkeit, wobei die Phenothiazin-Derivate im Vordergrund standen.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Teilaufgaben:

1. Die zentrale Aufgabe war die Testung der neu synthetisierten Verbindungen an einem geeigneten biologischen Testmodell und die Ermittlung der entsprechenden Wirkungsstärken.
2. Dafür musste zunächst ein geeignetes biologisches Testmodell gefunden und charakterisiert werden. Das beinhaltete die Auswahl und Testung einer geeigneten Zellkultur, die entsprechende Transport-Moleküle exprimiert.
3. Für die Ermittlung des MDR-modulatorischen Potentials wurden geeignete Zytotoxizitätstests verwendet und ihre Eignung als sichere Screeningmethode geprüft. Dazu gehörte auch die Auswahl und Verwendung eines Auswertesystems, mit dem vergleichbare Wirkwerte bestimmbar waren.
4. Auf der Basis der Wirkwerte und der vorliegenden Daten zu den Strukturen ergab sich die Fragestellung, ob durch Struktur-Wirkungs-Analysen eine optimale Molekülstruktur beschrieben werden kann, die zur weiteren Aufklärung der Struktur von Transportmolekülen beiträgt sowie die Beschreibung von Pharmakophoren zulässt.