

## **Problemstellung**



## 2 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Liganden für den Estrogenrezeptor zu entwickeln, die neben ausreichender Rezeptoraffinität über gute Fluoreszenzeigenschaften verfügen und damit zur Visualisierung des ER dienen können. Aufgrund der bereits beschriebenen geringen Rezeptoraffinität fluoreszenzmarkierter ER-Liganden (Konjugate) konzentriert sich diese Arbeit auf die Synthese inhärent fluoreszierender Verbindungen. Optimale Fluoreszenz benötigt ein möglichst planares System. Dagegen ist für gute Rezeptoraffinität eine Torsion der Arylreste aus der Ebene des konjugierten Ringsystems erforderlich.

Die neu synthetisierten Verbindungen sollen sich von der Struktur des Raloxifens ableiten und hinsichtlich ihrer agonistischen und antagonistischen Wirkungen am ER untersucht werden. Da bereits für Raloxifen die Zytotoxizität an verschiedenen Zelllinien beschrieben ist (MCF-7:  $IC_{50} = 0.4 \pm 0.3 \text{ nM}$  <sup>[174]</sup>, MDA-MB 231:  $IC_{50} = 57 \pm 1 \text{ }\mu\text{M}$  <sup>[175]</sup>), besteht eine weitere Aufgabe in der Ermittlung der proliferativen Eigenschaften an hormonabhängigen MCF-7 Zellen bzw. der hormonunabhängigen MDA-MB 231 Zelllinie.

Die Position der Hydroxygruppen spielt für die Interaktion mit dem ER eine entscheidende Rolle. Aus diesem Grund soll der Einfluss ihrer Stellung auf die Rezeptoraffinität untersucht werden. Eine weitere Aufgabe besteht in der Überprüfung, inwiefern die Einführung von Halogenatomen, die eine Steigerung der Lipophilie zur Folge hat, die hydrophoben Wechselwirkungen mit der Rezeptorbindungstasche erhöht.

Aufgrund der vorgesehenen Verwendung der neuen Verbindungen sind zur Charakterisierung UV- und Fluoreszenzuntersuchungen erforderlich. Bei ausreichender Fluoreszenz und Affinität zum ER sollen Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen mittels Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FKS) untersucht werden. Auch die Bestimmung der ER-Konzentration und -Verteilung im Brustkrebsgewebe unter Verwendung der Fluoreszenzmikroskopie ist möglich, wenn die Emission der

Liganden außerhalb der Eigenfluoreszenz der Zellen liegt und die Quantenausbeute hoch genug ist.

Durch das Vorhandensein von  $A_1$ - und  $A_3$ -AR in MCF-7 Zellen bzw. von  $A_{2b}$ -AR in MDA-MB 231 Zellen und der strukturellen Ähnlichkeit der zu synthetisierenden Benzimidazole mit bekannten AR-Liganden (Kap. 1.3.2) ist eine Wechselwirkung durchaus vorstellbar und soll für ausgewählte Derivate mittels Radioliganden-Bindungsassays bestimmt werden. Dabei soll das besondere Augenmerk auf Verbindungen gelegt werden, die sich durch zytotoxische Wirkung auszeichnen.