

2 Problemstellung

Ziel dieser Arbeit war eine weitere Optimierung der pharmakologischen Eigenschaften der Leitverbindung [meso-1,2-Bis(4-fluorphenyl)ethylendiamin]dichloroplatin(II) **m-4F-Pt-Cl₂**. Während bisher Änderungen am Neutralliganden und der Abgangsgruppen eingehend betrachtet wurden, sollten hier die guten Erfahrungen, die mit polynuklearen Wirkstoffen gemacht wurden, übertragen werden. Dabei war der Einfluss der Verbrückung zweier Platinzentren durch Diaminoalkane von besonderem Interesse, wobei Augenmerk auf die Kettenlänge des Brückenliganden und die Abgangsgruppen an den Platin gelegt werden sollte. Daneben war die Anbindung an Dendrimere als makromolekulare Träger für die Änderung der pharmakologischen Eigenschaften von hohem Interesse. Beide Strukturabänderungen sollten die Tumorselektivität weiter vergrößern und durch die vermutlich unterschiedliche Aufnahme in die Zellen und der veränderten Interaktion mit der DNA eine Kreuzresistenz zu Cisplatin vermeiden.

Zum besseren Verständnis der Veränderung der Pharmakologie ist neben der Bestimmung der antiproliferativen Aktivität auch die Bestimmung der Aufnahme und Verteilung in Tumorzellen, der Bindung an zelluläre DNA sowie der Inaktivierung durch Proteine nötig.

Im Fall der Anbindung von Platinverbindungen an Dendrimere war zu erwarten, dass die Dendrimere die biologischen Eigenschaften stark beeinflussen. Da dazu nur wenig bekannt war, musste die Carrierfunktion der Dendrimere noch untersucht werden. Da die Dendrimere als Trägermolekül selbst möglichst untoxisch sein sollten, sollte die Zytotoxizität an Zellkulturen untersucht werden. Hierbei war von besonderem Interesse, wie eine Änderung der Oberflächenstruktur der Dendrimere sich auf die Toxizität auswirkt. Es war geplant, als Oberflächenmodifikation Fluoreszenzmarker für Zellaufnahmestudien und Anbindungsstellen für Platinzytostatika in die Moleküle einzuführen. Um antiproliferativ wirken zu können, müssen die Zytostatika aus diesen Makromolekülen in den Zellen freigesetzt werden. Daher sollten Untersuchungen zur Freisetzung von Oberflächenfunktionalitäten und daran gebundenen Platinzytostatika mittels enzymatischer und nicht enzymatischer Hydrolyse durchgeführt werden.

Die Aufnahme in die Zellen und die zelluläre Verteilung stellen wichtige Faktoren für das Design neuer Dendrimer-basierter Wirkstoffe und für das Verständnis der teilweise beschriebenen Toxizität^[83,146,147] dar. Daher war beabsichtigt, die fluoreszenzmarkierten Dendrimere zu nutzen, um mittels Fluoreszenzmikroskopie Untersuchungen zur zellulären Verteilung durchzuführen.

Um den Einfluss der Oberflächenfunktionalitäten der Dendrimere auf die Aufnahme in die Zellen breiter untersuchen zu können, war die Entwicklung von Methoden zur Bestimmung der Zellaufnahme von Dendrimeren nötig, die keine besondere Markierung (Platin/Fluorophor) enthielten.