



Anna Meschkov (Autor)

Fluoreszierende, metallbasierte Nanosysteme zum gezielten Wirkstofftransport



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/8200>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



Inhalt

1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung	3
2.1 Krebsentstehung und konventionelle Behandlungsmethoden	3
2.2 Gezielter Wirkstofftransport für die Tumorthherapie	5
2.3 Photodynamische Therapie.....	10
2.4 Bildgebende Verfahren zur Tumordiagnostik.....	13
2.5 3D Zellkulturmodelle für die Wirkstoffentwicklung.....	16
3. Zielsetzung.....	19
4. Ergebnisse und Diskussion	20
4.1 Zirconium-basierte Nanocontainer zum Transport von lipophilen Wirkstoffen.....	20
4.1.1 ZrO(mdp) _{0,5} (HPO ₄) _{0,5} Nanocontainer mit Lumogen Rot.....	22
4.1.1.1 Visualisierung der Zellaufnahme und der intrazellulären Distribution.....	23
4.1.1.2 <i>In vitro</i> Zytotoxizität	26
4.1.1.3 Biokompatibilität der unbeladenen Nanocontainer.....	28
4.1.1.4 Aufklärung des Aufnahmemechanismus	31
4.1.1.5 Untersuchung der Nanopartikelaufnahme in einem MCTS-Modell	35
4.1.1.6 Untersuchung des transendothelialen Transports im <i>vasQchip</i>	36
4.1.1.7 <i>In vivo</i> Aufnahme und Distribution.....	38
4.1.2 ZrO(mdp) _{0,5} (HPO ₄) _{0,5} Nanocontainer mit Paclitaxel	41
4.1.2.1 <i>In vitro</i> Toxizitätsscreening	42
4.1.2.2 Einfluss der Nanopartikel auf das Sphäroidwachstum.....	48
4.1.2.3 Untersuchung der systemischen Toxizität <i>in vivo</i>	53
4.1.3 ZrO(mdp) _{0,5} (HPO ₄) _{0,5} Nanocontainer mit Irinotecan.....	56
4.1.3.1 Untersuchung der Zellaufnahme und intrazellulären Distribution.....	57
4.1.3.2 <i>In vitro</i> Toxizitätsscreening	60
4.1.3.3 Einfluss der Oberflächenmodifizierung mit Folsäure auf den Aufnahmemechanismus	65
4.1.3.4 Einfluss der Nanopartikel auf das Sphäroidwachstum.....	71



4.1.3.5	Untersuchung der systemischen Toxizität <i>in vivo</i>	75
4.1.3.6	<i>In vivo</i> Distribution der Nanopartikel	77
4.2	Gadolinium-basierte Hybridnanopartikel für die photodynamische Tumorthherapie	80
4.2.1	Gd ₄ ³⁺ [AIPCS ₄] ₃ ⁴⁻ Nanopartikel mit Aluminium(III)-chlorophthalocyanintetrasulfonsäure	82
4.2.1.1	Untersuchung der Aufnahme und der intrazellulären Distribution	83
4.2.1.2	Einfluss der Nanopartikel auf die Zellproliferation	84
4.2.1.3	Untersuchung der Phototoxizität in einem Melanom-Modell	86
4.2.1.4	Einfluss der Nanopartikel auf das Sphäroidwachstum	89
4.2.1.5	Nachweis der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies	91
4.2.1.6	<i>In vitro</i> Phototoxizität	93
4.2.1.7	<i>In vivo</i> Phototoxizität	94
4.2.2	Multimodale, Gd-basierte Nanopartikel mit Pemetrexed	95
4.2.2.1	Nanopartikelaufnahme und Phototoxizität	97
4.2.2.2	Quantifizierung der Phototoxizität und der Biokompatibilität	100
4.2.2.3	Untersuchung der tumorwachstumshemmenden Wirkung	106
4.2.2.4	Hemmung der Angiogenese	111
4.2.2.5	<i>In vivo</i> Phototoxizität	114
4.3	Diskussion	116
5.	Material und Methoden	122
5.1	Material	122
5.1.1	Zellen und Organismen	122
5.1.2	Zellkulturmedien	122
5.1.3	Chemikalien	123
5.1.4	Verbrauchsmaterialien	125
5.1.5	Geräte	126
5.1.6	Software	127
5.2	Methoden	128
5.2.1	Synthesevorschriften	128



5.2.1.1	Öl-in-Wasser-Mikroemulsion für die Nanopartikelsynthese	128
5.2.1.2	Synthese der LR@ZrO(mdp) _{0,5} (HPO ₄) _{0,5} -Nanopartikel	128
5.2.1.3	Synthese der PTX@ZrO(mdp) _{0,5} (HPO ₄) _{0,5} -Nanopartikel.....	129
5.2.1.4	Synthese der ITC@ZrO(mdp) _{0,5} (HPO ₄) _{0,5} -Nanopartikel.....	129
5.2.1.5	Synthese der Gd ₄ ³⁺ [AIPCS ₄] ₃ ⁴⁻ -Nanopartikel.....	129
5.2.1.6	Synthese der [Gd(OH)] ²⁺ [(PMX) _{0,74} (AIPCS ₄) _{0,13}] ²⁻ Nanopartikel.....	130
5.2.1.7	Synthese der [Gd(OH)] ²⁺ [(PMX) _{0,70} (TPPS ₄) _{0,15}] ²⁻ Nanopartikel.....	130
5.2.1.8	GelMA-Synthese	131
5.2.2	<i>In vitro</i> Experimente in 2D Zellkultur.....	131
5.2.2.1	Kultivierung von Zellen.....	131
5.2.2.2	Einfrieren und Lagerung von den Zellen.....	131
5.2.2.3	Untersuchung der Zellaufnahme	131
5.2.2.4	MTT-Assay.....	133
5.2.2.5	Untersuchung des Endozytose-Mechanismus.....	133
5.2.2.6	Untersuchung der Phototoxizität <i>in vitro</i>	134
5.2.2.7	Zellproliferationsstudie	134
5.2.2.8	PI/FDA Färbung 2D.....	135
5.2.2.9	PI/Hoechst Färbung und Caspase Assay.....	135
5.2.2.10	Untersuchung der Zellaufnahme bei 4°C.....	136
5.2.2.11	Nachweis der ROS Bildung mit H ₂ DCFDA	136
5.2.3	<i>In vitro</i> Experimente in 3D Zellkultur.....	137
5.2.3.1	Kultivierung von Tumorsphäroiden.....	137
5.2.3.2	PI/FDA Färbung von Tumorsphäroiden.....	137
5.2.3.3	Experimente in einem 3D-Dermis-Melanom-Modell	137
5.2.3.4	Angiogenese	137
5.2.3.5	Organ-on-a-Chip-Modell.....	138
5.2.4	<i>In vivo</i> Experimente mit Zebrafischlarven.....	138
5.2.4.1	Handhabung von Zebrafischen	138
5.2.4.2	Fischembryo-Toxizitätstest (FET).....	138



5.2.4.3	Untersuchung der Nanopartikelanreicherung <i>in vivo</i>	139
5.2.4.4	Mikroinjektion von den Nanopartikeln	139
5.2.4.5	Untersuchung der Phototoxizität <i>in vivo</i>	139
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	141
7.	Literatur	145
	Lebenslauf.....	160
	Danksagung	162