



## 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) <sub>0,5</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>0,5</sub> 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) <sub>0,5</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>0,5</sub> 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) <sub>0,5</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>0,5</sub> 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 <sub>4</sub> <sup>3+</sup> [AIPCS <sub>4</sub> ] <sub>3</sub> <sup>4-</sup> 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) <sub>0,5</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>0,5</sub> -Nanopartikel .....	128
5.2.1.3	Synthese der PTX@ZrO(mdp) <sub>0,5</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>0,5</sub> -Nanopartikel.....	129
5.2.1.4	Synthese der ITC@ZrO(mdp) <sub>0,5</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>0,5</sub> -Nanopartikel.....	129
5.2.1.5	Synthese der Gd <sub>4</sub> <sup>3+</sup> [AIPCS <sub>4</sub> ] <sub>3</sub> <sup>4-</sup> -Nanopartikel.....	129
5.2.1.6	Synthese der [Gd(OH)] <sup>2+</sup> [(PMX) <sub>0,74</sub> (AIPCS <sub>4</sub> ) <sub>0,13</sub> ] <sup>2-</sup> Nanopartikel.....	130
5.2.1.7	Synthese der [Gd(OH)] <sup>2+</sup> [(PMX) <sub>0,70</sub> (TPPS <sub>4</sub> ) <sub>0,15</sub> ] <sup>2-</sup> 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 <sub>2</sub> 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