

Inhalt

1	Zusammenfassung.....	5
2	Einleitung.....	7
2.1	Krebsproblematik und konventionelle Behandlungsmethoden	7
2.2	Neue Behandlungsmethoden auf Basis nanopartikulärer Substanzen.....	9
2.3	Passives Tumor Targeting und EPR-Effekt.....	11
2.4	Metalle als Therapeutika	14
3	Zielsetzung der Arbeit	18
4	Ergebnisse und Diskussion	19
4.1	Platin- und Goldkomplexe	19
4.1.1	Platinkomplexe.....	19
4.1.1.1	<i>In vitro</i> Toxizität von AWa 145 und AWa 127.....	19
4.1.1.2	Induktion von Doppelstrangbrüchen durch AWa 127 und AWa 145.....	21
4.1.2	Goldkomplexe	24
4.1.2.1	<i>In vitro</i> Toxizität von SB124, SB235, SB112 und SBCS209	25
4.1.2.2	Beeinflussung der Zellzyklusverteilung durch SB124, SB112, SBCS209	27
4.1.2.3	Untersuchung des Einflusses von SB124 und SBCS209 auf die Mitose.....	27
4.2	β -SnWO ₄ -Nanopartikel als Photosensitizer für die Photodynamische Tumorthherapie	29
4.2.1	Photokatalytisch aktive Substanzen.....	29
4.2.2	Synthese der β -SnWO ₄ Nanopartikel	31
4.2.3	Aufnahme, intrazelluläre Distribution und Phototoxizität von β -SnWO ₄	32
4.2.4	Einfluss von β -SnWO ₄ auf die Zellproliferation	33
4.2.5	Einfluss von β -SnWO ₄ auf die Organellintegrität.....	34
4.2.6	<i>In vitro</i> Phototoxizität von β -SnWO ₄	35
4.2.7	Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) bei Belichtung von β -SnWO ₄	37
4.2.8	<i>In vivo</i> Pharmakokinetik von β -SnWO ₄	38
4.2.9	<i>In vivo</i> Phototoxizität von β -SnWO ₄	40
4.2.10	Anreicherung von β -SnWO ₄ im Zielgewebe und in anderen Organen.....	45
4.3	Doxorubicin gefüllte, metallbasierte Nanohohlkugeln in der Krebstherapie	48
4.3.1	Doxorubicin gefüllte Nanocontainer aus AlO(OH): DOX@AlO(OH)	48
4.3.1.1	Synthese von DOX@AlO(OH)	49
4.3.1.2	Aufnahme und intrazelluläre Distribution von DOX@AlO(OH).....	51
4.3.1.3	<i>In vitro</i> Toxizität von DOX@AlO(OH)	54
4.3.1.4	<i>In vitro</i> Untersuchung des transendothelialen Transports von DOX@AlO(OH) ...	56



4.3.1.5	<i>In vivo</i> Toxizität von DOX@AlO(OH)	59
4.3.1.6	Doxorubicin gefüllte Nanocontainer aus Gd ₂ (CO ₃) ₃ : DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	65
4.3.1.7	Synthese von DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	65
4.3.1.8	Aufnahme und intrazelluläre Distribution von DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	66
4.3.1.9	<i>In vitro</i> Toxizität von DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	70
4.3.1.10	Aufnahmemechanismus von DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	71
4.3.1.11	<i>In vitro</i> Freisetzungskinetik von Doxorubicin aus DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	74
4.4	Multimodales Drug Delivery System zur Radiochemotherapie	77
4.4.1	Abtrennung nicht eingebauter Bestandteile	80
4.4.2	Quantifizierung des sAuNP-Einbaus	81
4.4.3	Interaktion von DoxCPa und sAuNP mit der Lipiddoppelschicht des Liposoms	83
4.5	Abschließende Diskussion und Vergleich der untersuchten Substanzen	86
4.6	Transferstudien in Richtung 3D-ADME	89
4.6.1	Multizelluläre Tumorsphäroide (MCTS)	89
4.6.2	<i>In vitro</i> Hautkrebsmodell	90
5	Material und Methoden	92
5.1	Material	92
5.1.1	Reagenzien	92
5.1.2	Geräte	94
5.1.3	Verbrauchsmaterialien	96
5.1.4	Zelllinien, Organismen	97
5.2	Methoden	98
5.2.1	Zellkultur	98
5.2.2	MTT-Test	98
5.2.3	Konfokalmikroskopie	98
5.2.4	γH2AX-Färbung	99
5.2.5	Visualisierung der Mikrotubuli durch BacMam2.0 Virus CellLight™ Tubulin GFP ...	100
5.2.6	Fluorescence Assisted Cell Sorting (FACS)	101
5.2.7	Synthese der β-SnWO ₄ -Nanopartikel	102
5.2.8	Transmissionselektronenmikroskopie	103
5.2.9	Dynamische Lichtstreuung (DLS) und Zetapotential-Messungen	103
5.2.10	Künstliches Tageslicht und blaue LED	103
5.2.11	Nachweis reaktiver Sauerstoffspezies durch H ₂ DCFDA	104
5.2.12	Tierhaltung	104
5.2.13	<i>In vivo</i> Studien: 4T1/BALB/c System	104



5.2.14	ICP-OES und ICP-MS	106
5.2.15	Synthese von DOX@AlO(OH)	107
5.2.16	<i>In vitro</i> Untersuchungen im $\mu 3D Vasc$	108
5.2.17	Synthese von DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	109
5.2.18	Inhibition der Endozytose	110
5.2.19	<i>In vitro</i> Freisetzung von Doxorubicin aus DOX@Gd ₂ (CO ₃) ₃	110
5.2.20	FTIR-Spektroskopie.....	110
5.2.21	Synthese des Doxorubicintransporters (DoxCPPa)	111
5.2.22	Synthese der stearylaminbeschichteten Goldnanopartikel (sAuNP, 2 nm)	113
5.2.23	Präparation der Liposomen.....	114
5.2.24	Gelpermeationschromatographie.....	115
6	Abkürzungsverzeichnis.....	117
7	Literaturverzeichnis.....	119
8	Annex.....	141
9	Lebenslauf	143
9.1	Bildungsweg	143
9.2	Fortbildungen	143
9.3	Stipendien.....	143
9.4	Veröffentlichungen.....	143
9.5	Konferenzbeiträge	144
9.6	Vorträge.....	145