



Carmen Seidl (Autor)

# Vergleich verschiedener metallbasierter Therapeutika zur Anwendung in der Tumorthherapie



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7385>

Copyright:

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

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

## 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	$\beta$ -SnWO <sub>4</sub> -Nanopartikel als Photosensitizer für die Photodynamische Tumortherapie ....	29
4.2.1	Photokatalytisch aktive Substanzen.....	29
4.2.2	Synthese der $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> Nanopartikel .....	31
4.2.3	Aufnahme, intrazelluläre Distribution und Phototoxizität von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> .....	32
4.2.4	Einfluss von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> auf die Zellproliferation .....	33
4.2.5	Einfluss von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> auf die Organellintegrität.....	34
4.2.6	<i>In vitro</i> Phototoxizität von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> .....	35
4.2.7	Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) bei Belichtung von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> .....	37
4.2.8	<i>In vivo</i> Pharmakokinetik von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> .....	38
4.2.9	<i>In vivo</i> Phototoxizität von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> .....	40
4.2.10	Anreicherung von $\beta$ -SnWO <sub>4</sub> im Zielgewebe und in anderen Organen.....	45
4.3	Doxorubicin gefüllte, metallbasierte Nanohohlkugeln in der Krebstherapie .....	48
4.3.1	Doxorubicin gefüllte Nanocontainer aus AIO(OH): DOX@AIO(OH) .....	48
4.3.1.1	Synthese von DOX@AIO(OH) .....	49
4.3.1.2	Aufnahme und intrazelluläre Distribution von DOX@AIO(OH).....	51
4.3.1.3	<i>In vitro</i> Toxizität von DOX@AIO(OH) .....	54
4.3.1.4	<i>In vitro</i> Untersuchung des transendothelialen Transports von DOX@AIO(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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> : DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	65
4.3.1.7	Synthese von DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	65
4.3.1.8	Aufnahme und intrazelluläre Distribution von DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	66
4.3.1.9	<i>In vitro</i> Toxizität von DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	70
4.3.1.10	Aufnahmemechanismus von DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	71
4.3.1.11	<i>In vitro</i> Freisetzungskinetik von Doxorubicin aus DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	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 DoxCPPa 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 <sub>4</sub> -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 <sub>2</sub> 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 $\mu 3DVasc$ .....	108
5.2.17	Synthese von DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	109
5.2.18	Inhibition der Endozytose .....	110
5.2.19	<i>In vitro</i> Freisetzung von Doxorubicin aus DOX@Gd <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .....	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