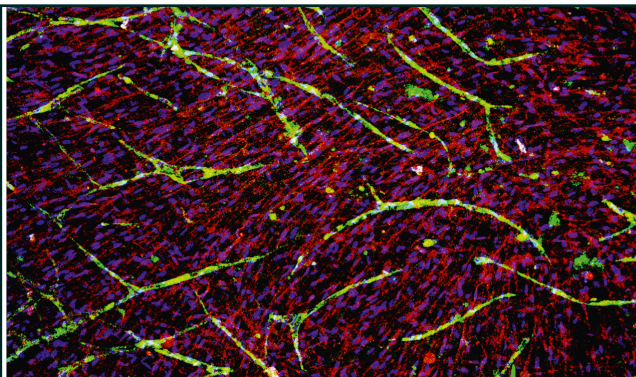




Eva Zittel (Autor)

**Evaluierung neuartiger *in vitro*-Modelle zur
Untersuchung von Wirkstoffen und therapeutisch
aktiven Nanopartikeln**



Eva Zittel

**Evaluierung neuartiger *in vitro*-Modelle
zur Untersuchung von Wirkstoffen und
therapeutisch aktiven Nanopartikeln**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7970>

Copyright:

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

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



Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	5
2.1. 2D und 3D Zellkultur	7
2.2. 3D Zellkultur Modelle	8
2.3. <i>Organ-on-a-Chip</i> -Systeme	9
2.4. Tumorthapie	13
2.5. Gezielter Transport von Wirkstoffen	14
2.6. Photodynamische Therapie	16
3. Zielsetzung	18
4. Ergebnisse	19
4.1. Dox@AIO(OH) Nanopartikel	19
4.1.1. Zelluläre Aufnahme und <i>in vitro</i> -Toxizität	20
4.1.2. <i>In vivo</i> -Studie	23
4.1.3. Sphäroide als <i>in vitro</i> -Tumormodell	24
4.1.4. Transportstudie im mikrofluidischen Modell <i>vasQchip</i>	26
4.1.5. Viabilitätsstudie im mikrofluidischen Modell <i>vasQchip</i>	31
4.2. Gd ₄ ³⁺ [AIPCS ₄] ₃ ⁴⁻ Nanopartikel	35
4.2.1. Zelluläre Aufnahme und Photoaktivierung	37
4.2.2. Biokompatibilität und Phototoxizität	38
4.2.3. Sphäroide als <i>in vitro</i> -Tumormodell	39
4.2.4. <i>In vitro</i> -Studie zur Angiogenese	41
4.3. Entwicklung des <i>vasQchip</i> Tumormodells	45
4.3.1. Gemeinsames Medium für Ko-Kultivierung	47
4.3.2. Ko-Kultur mit Endothelzellen	51
4.3.3. Ko-Kulturen mit Sphäroiden	54
4.4. Modell der Kleinen Atemwege in der Lunge	57
4.4.1. Analyse der exosomalen RNA während der Differenzierung	60
4.4.2. Analyse der exosomalen RNA während einer Wundheilung	65
4.4.3. Analyse der exosomalen RNA im <i>Organ-on-a-Chip</i> -Modell	67
4.4.4. Modell für eine Influenza-Infektion	68
4.4.5. Phagen Display	70
5. Diskussion	75



6. Methoden	80
6.1. Zellkultur.....	80
6.1.1. Untersuchung zur Angiogenese	82
6.1.2. Sphäroide	83
6.1.3. Zytotoxizitätsstudie mit MTT	83
6.1.4. Wachstumskurve.....	84
6.2. Konfokalmikroskopie.....	85
6.3. Der <i>vasQchip</i>	87
6.3.1. Herstellung des <i>vasQchips</i>	87
6.3.2. Besiedelung und Kultivierung von Zellen im <i>vasQchip</i>	88
6.3.3. Zytotoxizitätsstudie mit XTT.....	91
6.3.4. 3D Kultur in Fibringel.....	93
6.3.5. Fixierung und Färbung der Zellen.....	93
6.4. Modell der Kleinen Atemwege.....	94
6.4.1. Transwell®-System mit HSAEpC.....	94
6.4.2. Fluidisches Modell der Kleinen Atemwege mit HSAEpC.....	94
6.4.3. Analyse der exosomalen RNA	95
6.4.3.1. RNA Isolation.....	95
6.4.3.2. cDNA Synthese und „halb-verschachtelte“ qPCR.....	96
6.4.3.3. Behandlung differenzierter Zellen auf Transwell®-Filtern.....	97
6.5. Phagen Display.....	97
6.5.1. Verifizierung des Zielproteins.....	97
6.5.2. Phagen Display	98
6.6. Synthese der Nanopartikel	99
6.6.1. Dox@AIO(OH) Nanopartikel.....	99
6.6.2. Gd ₄ ³⁺ [AIPCS ₄] ₃ ⁴⁻ Nanopartikel.....	100
6.7. Materialien	101
7. Abkürzungen	106
8. Anhang	108
Literatur	117
Lebenslauf	126
Danksagung	129