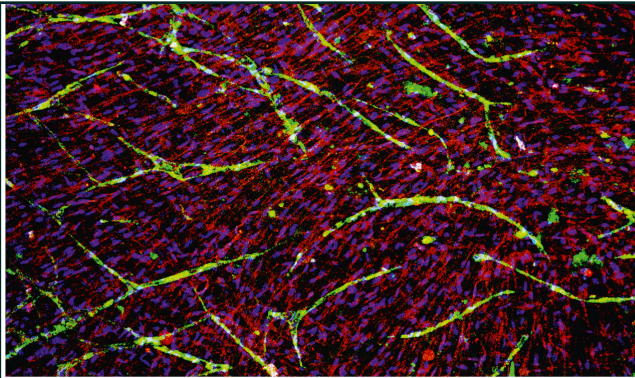




Eva Zittel (Autor)

**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](mailto: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. Tumorthherapie .....	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 <sub>4</sub> <sup>3+</sup> [AIPCS <sub>4</sub> ] <sub>3</sub> <sup>4-</sup> 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 <sub>4</sub> <sup>3+</sup> [AIPCS <sub>4</sub> ] <sub>3</sub> <sup>4-</sup> Nanopartikel.....	100
6.7. Materialien .....	101
7. Abkürzungen .....	106
8. Anhang.....	108
Literatur .....	117
Lebenslauf .....	126
Danksagung .....	129