

Sunhwa Baek

Dr. med.

Steuerung der lokalen Anreicherung von Endothel-spezifischen Nanopartikeln durch die mikrozirkulatorische Scherkraft und Avidität im experimentellen hepatozellulären Karzinom

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Eduard Ryschich

Das hepatozelluläre Karzinom ist eine Tumorentität mit zunehmender Inzidenz und schlechter Prognose und weist bisher unbefriedigende Behandlungsergebnisse, insbesondere für die Patienten mit inoperablem Tumor, auf. Als einer der gut vaskularisierten Tumore ist das hepatozelluläre Karzinom auf die Angiogenese für die Entwicklung, Progression und Metastasierung angewiesen. Daher stellt das Tumorgefäßsystem ein wichtiges Ziel beim Tumortargeting dar. Aufgrund ihrer biometrischen Größe bieten die Nanopartikel einzigartige physikalische und chemische Eigenschaften. Darüber hinaus können die Nanopartikel durch die Applikation verschiedener Wirkstoffe und/oder die Beschichtung der Partikeloberfläche funktionalisiert werden. Insbesondere durch die Beschichtung der Oberfläche mit tumorendothelspezifischen Antikörpern kann ein synergistischer Effekt von Endotheltargeting und Nanoträger erreicht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neues Verfahren, bei dem funktionalisierte Nanopartikel tumorendothelspezifisch angereichert werden, experimentell evaluiert. Die Funktionalisierung wurde durch die Beschichtung von Nanopartikeln mit Antikörper gegen CD146, das als spezifische Oberflächenmarker auf dem Tumorendothel des hepatozellulären Karzinoms eine besonders hohe Avidität aufweisen, erreicht. Zur Herstellung der funktionalisierten Nanopartikel, die eine optimale Anreicherung der Nanopartikel an Tumorendothel ermöglichen, wurden verschiedene Methoden ausgetestet. Anschließend wurde ein Protokoll für die Herstellung der Nanopartikel etabliert. Weiterhin wurde die Auswirkung von Scherkraft und Avidität auf die Bindung der Nanopartikel am Endothel mittels eines Mikroperfusionssystems analysiert. Die Avidität der Nanopartikel korrelierte sowohl bei Tumorendothel als auch bei Leberendothel mit der Bindungskapazität. Die Bindung der

Nanopartikel am Tumorendothel war immer höher als am Leberendothel, wobei die Bindung der Nanopartikel am Leberendothel mit Steigerung der Scherkraft steiler als am Tumorendothel abgefallen war. Während die Nanopartikel deutlich scherkraftabhängig gebunden haben, hat die Scherkraft keinen wesentlichen Einfluss auf die Bindung der Antikörper gezeigt. Schließlich wurde die Avidität der Nanopartikel, welche eine maximale tumorendothelspezifische Anreicherung unter den Bedingungen der Tumormikrozirkulation bei niedriger Scherkraft ermöglicht, bestimmt. Die Avidität der Nanopartikel wurde so eingestellt, dass die Mikroperfusionsbedingungen in den Tumorgefäßen gezielt die Bindung der Nanopartikel an Leberendothel nicht erlaubt haben und dadurch eine bevorzugte Nanopartikelbindung unter der niedrigen Scherkraft an Tumorendothel erreicht wurde. Schließlich hat die intravenöse Applikation der Nanopartikel und anti-CD146 Antikörper gezeigt, dass die endothelspezifische Anreicherung der Nanopartikel auch *in vivo* möglich ist.

Zusammengefasst kann die selektive Bindung der mit anti-CD146 Antikörper beschichteten Nanopartikel am Tumorendothel durch folgende Faktoren erreicht werden: Überexpression der endothelialen Epitope auf dem Tumorendothel und hohe Scherung der Nanopartikel aus dem Normalendothel unter physiologischen Umständen. Darüber hinaus kann die niedrige mittlere Scherkraft im Tumor dazu beitragen, die selektive Anreicherung der Nanopartikel auf dem Tumorendothel unter niedriger Flussgeschwindigkeit zu gewährleisten. Angepasst an die Mikroperfusionsbedingungen in den Tumorgefäßen kann die Avidität der Nanopartikel so eingestellt werden, dass diese am Tumorendothel unter niedriger Scherkraft maximal gebunden werden.