

Abstract

The subject of the presented work is the synthesis and investigation of engineered biocompatible magnetic hybrid nanoparticles with a tailor-made multifunctional polymer shell for a variety of applications in biomedicine.

Superparamagnetic magnetite nanoparticles are prepared by surface-initiated Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) to result in a multifunctional brush-like polymer shell. The main component of the shell is poly(2-methoxy)-oligoethyleneglycol methacrylate of varying sidechain length. Above the transition temperature T_c , the polymer chains collapse on the particle surface, resulting in agglomeration, hence enabling the opportunity for easy separation.

Additionally, comonomers with functional groups, β -Cyclodextrin (β -CD) or succinimidyl ester, can be used to incorporate the functionality into the polymeric shell. The hybrid nanoparticles have a hydrodynamic diameter up to 150 nm and form a stable dispersion in aqueous medium. By relaxation processes the particles are able to generate heat within an alternating magnetic field in the kHz range and may serve as intrinsic heating sources.

The functionalized particles are used for different applications in the biomedical field.

β -CD-functional particles are used to create a model system for drug delivery. The β -CD units are able to bind reversibly to a potential guest by complex formation, to transport it and release it afterwards above T_c in an alternating magnetic field. Succinimidyl ester functional particles are able to bind amines by formation of stable amide bonds. These can be used to bind proteins, such as membrane proteins *in vitro* and *ex vivo*.

Additionally an enzyme, trypsin, can be immobilized on the particles' surface and be investigated for its catalytic activity, using suitable model reactions. The catalytic activity of the immobilized trypsin is shown to be thermally and magnetically tunable. Below T_c , the activity is low and shows a remarkable enhancement above the transition of the polymer.

In a redox active cancer therapy, the particles can be used to inhibit reactive oxygen species (ROS) within human fibroblasts and therefore stop transdifferentiation to myofibroblasts. In this way, the communication process between cancer cells and fibroblasts and the invasion of cancer cells into surrounding tissue can be reduced.

Kurzzusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Herstellung und Untersuchung von biokompatiblen magnetischen Hybrid-Nanopartikeln mit einer maßgeschneiderten multifunktionalen Polymerhülle für einen vielseitigen Einsatz in biomedizinischen Anwendungen.

Dazu werden superparamagnetische Magnetit-Nanopartikel hergestellt, die durch eine oberflächeninitiierte, kontrollierte radikalische Polymerisation (ATRP) mit einer multifunktionalen bürstenartigen Polymerhülle versehen werden. Die Hülle besteht überwiegend aus Poly(2-methoxyoligoethylenglycolmethacrylat) mit Seitenketten unterschiedlicher Länge und zeigt ein thermoresponsives Phasenverhalten. Oberhalb der Übergangstemperatur T_c kollabieren die Polymerketten auf der Oberfläche der Partikel und führen so zu einer Agglomeration und leichten Abtrennbarkeit der Partikel. Weitere Comonomere mit funktionellen Gruppen wie β -Cyclodextrin (β -CD) oder Succinimidylestern werden genutzt, um die entsprechenden Funktionalitäten in die Polymerhülle einzubringen. Die Hybrid-Nanopartikel haben einen hydrodynamischen Durchmesser von bis zu 150 nm und bilden stabile Dispersionen in wässrigen Medien. Die Magnetit-Partikel sind in der Lage, durch Relaxationsprozesse in einem magnetischen Wechselfeld Wärme zu generieren und so als intrinsische Heizquellen zu dienen.

Die funktionalisierten Hybridpartikel werden für verschiedene Anwendungsmöglichkeiten untersucht.

β -CD-funktionale Partikel werden genutzt, um ein Modell eines magnetisch schaltbare Wirkstofffreisetzungssystems herzustellen. Durch Bildung eines reversiblen Wirt-Gast-Komplexes mit den β -CD-Gruppen wird ein geeigneter Gast angebunden, transportiert und anschließend durch Temperaturerhöhung im Wechselfeld oberhalb T_c wieder freigesetzt.

Succinimidyl-funktionalisierte Partikel sind in der Lage, Amin-funktionale Stoffe durch Ausbildung von Amidbindungen kovalent zu immobilisieren. Dies wird zur magnetischen Anbindung und Separation von zellulären Membranproteinen *in vitro* und *ex vivo* genutzt. Des Weiteren wird ein Enzym, Trypsin, auf der Partikelhülle immobilisiert und auf seine katalytische Aktivität anhand ausgewählter Modellreaktionen untersucht. Es kann gezeigt werden, dass die Enzymaktivität der geträgerten Biokatalysatoren thermisch und magnetisch regulierbar ist. Bei Temperaturen unterhalb T_c zeigt das Enzym eine geringe katalytische Aktivität, die bei Überschreitung von T_c stark ansteigt.

In einer Anwendung zur Krebstherapie werden gesunde Fibroblasten mit den Hybrid-Nanopartikeln inkubiert, um durch Abfangen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) innerhalb der Zelle eine Transdifferenzierung zu Myofibroblasten zu unterdrücken. So wird die Kommunikation von Tumor-Zellen mit der Umgebung unterbunden und damit das Invasionspotential der Krebszellen reduziert.