

ANHANG

I Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen

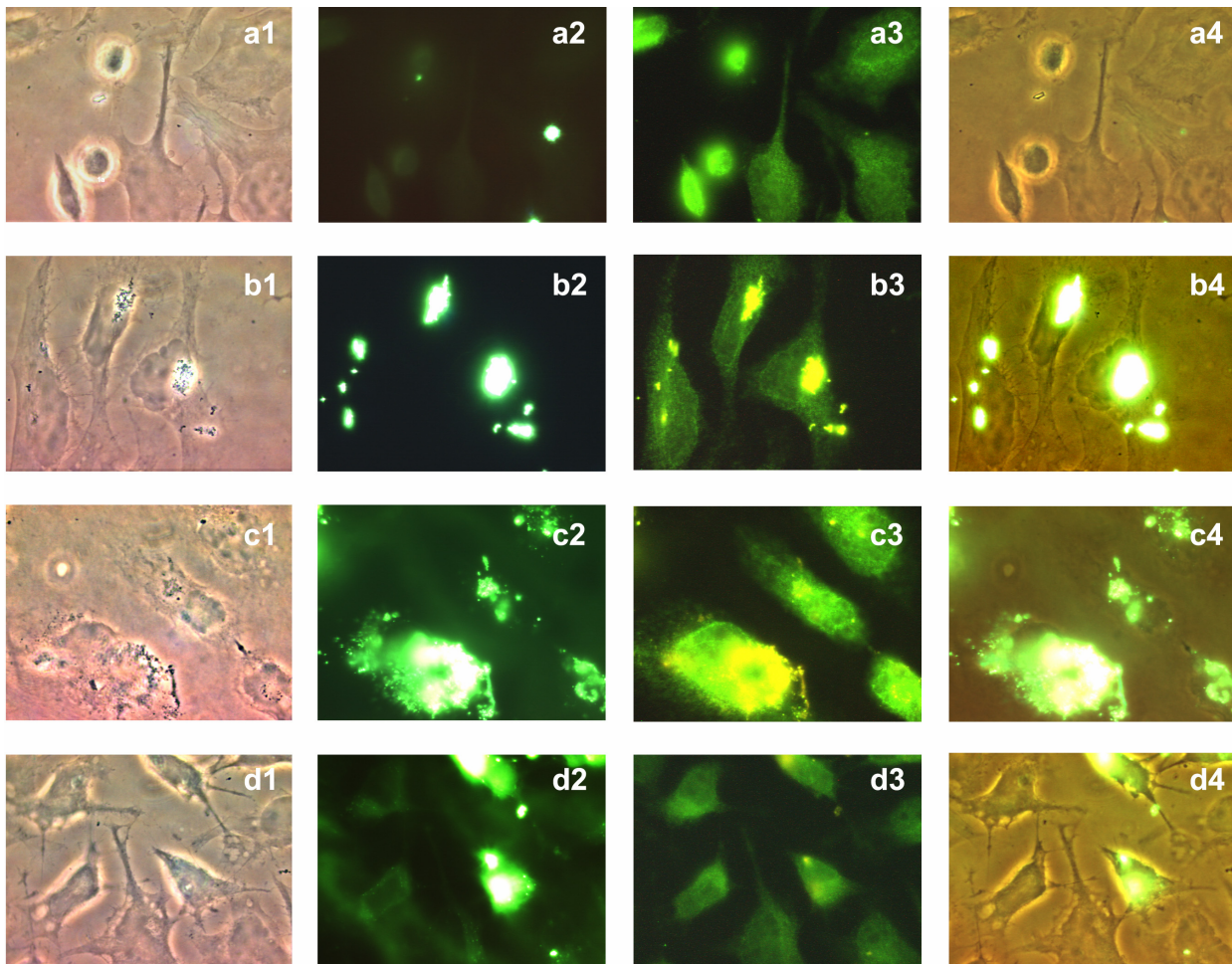


Abb. I Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen zur zellulären Aufnahme und intrazellulären Verteilung der Dendrimere 48, 49, 56 und 58 in HeLa Zellen.

Die Zellen wurden kultiviert und vorbehandelt wie in Kap. 7.5 und Kap. 7.7 beschrieben. Inkubiert wurden die Zellen für 20 Stunden bei 37 °C mit (a) Dendrimer 48; (b) Dendrimer 49; (c) Dendrimer 56; (d) Dendrimer 58. Die erste Spalte zeigt das Phasenkontrastbild, die zweite die Dendrimer-Fluoreszenz und die dritte Spalte die Cy2-Fluoreszenz. In der vierten Spalte sind die deckungsgleich übereinandergelagerten Phasenkontrast- und Dendrimerfluoreszenz-Bilder zu sehen. Die Bilder wurden in Kooperation mit Dr. H. Otto^{XXII} an einem *Leica DMIRB* Fluoreszenzmikroskop (100-fach Ölimmersionsobjektiv) aufgenommen.

^{XXII} In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. F. Hucho am Institut für Chemie/Biochemie der Freien Universität Berlin.

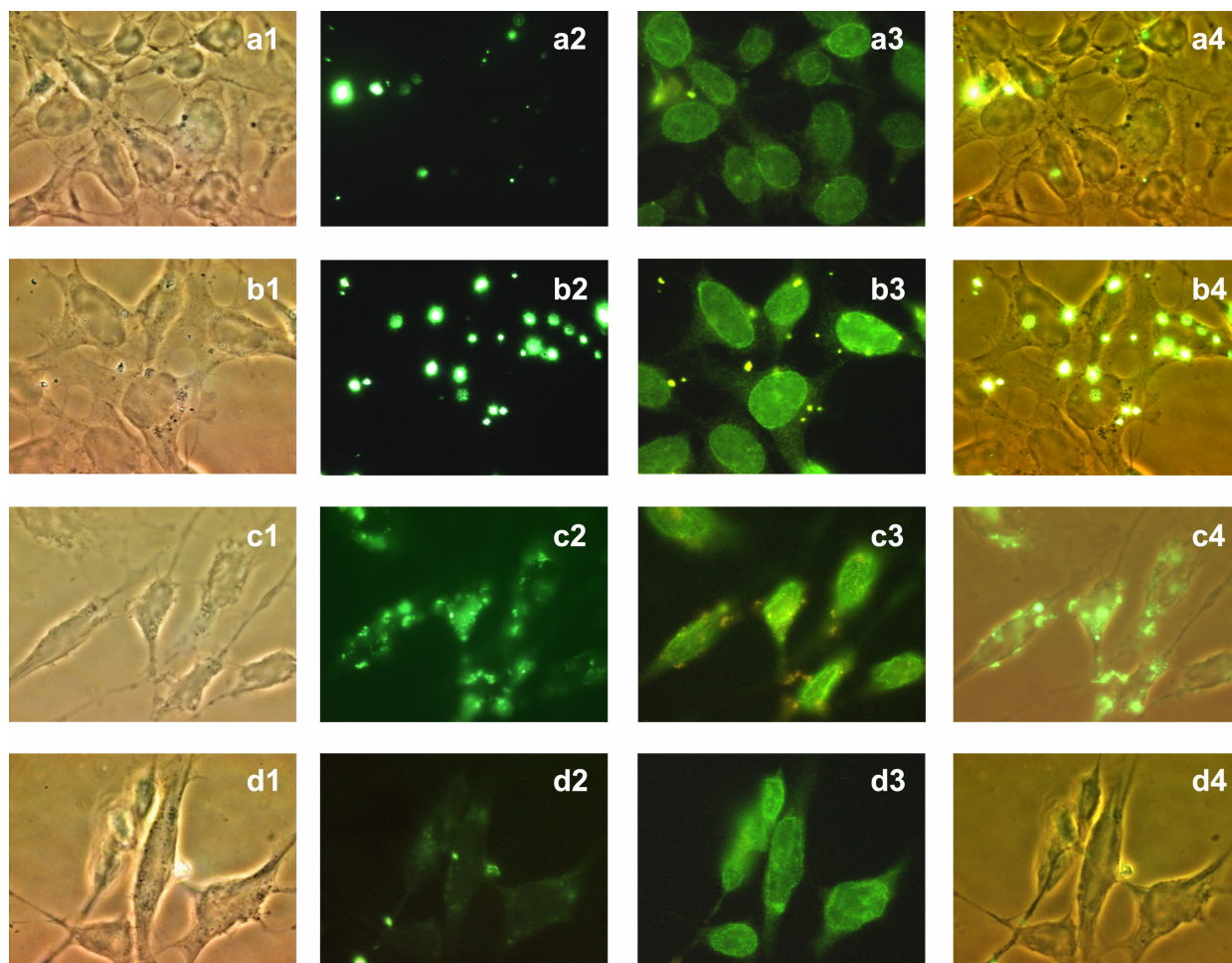


Abb. II Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen zur zellulären Aufnahme und intrazellulären Verteilung der Dendrimere 48, 49, 56 und 58 in NIH 3T3 Zellen.

Die Zellen wurden kultiviert und vorbehandelt wie in Kap. 7.5 und Kap. 7.7 für die HeLa Zellen beschrieben. Inkubiert wurden die Zellen für 20 Stunden bei 37 °C mit (a) Dendrimer 48; (b) Dendrimer 49; (c) Dendrimer 56; (d) Dendrimer 58. Die erste Spalte zeigt das Phasenkontrastbild, die zweite die Dendrimer-Fluoreszenz und die dritte Spalte die Cy2-Fluoreszenz. In der vierten Spalte sind die deckungsgleich übereinandergelagerten Phasenkontrast- und Dendrimerfluoreszenz-Bilder zu sehen. Die Bilder wurden in Kooperation mit Dr. H. Otto^{XXII} an einem *Leica DMIRB* Fluoreszenzmikroskop (100-fach Ölimmersionsobjektiv) aufgenommen.

II Abkürzungen und Akronyme

Abb.	Abbildung
AIBN	2,2'-Azobisisobuttersäurenitril
ASGPR	Asialoglycoprotein
a. u.	arbitrary units
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BNCT	Bor-Neutroneneinfangtherapie (boron neutron capture therapy)
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
br	broad, breit (NMR)
Bzl	Benzyl
bzw.	beziehungsweise
calcd	calculated, berechnet
CBDC	Cyclobutan-1,1-dicarboxylat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CCA	α -Cyano-4-hydroxycimtsäure (α -cyano-4-hydroxy-cinnamonic acid)
cont.	contain(ing), enthalten
CSi	Carbosilan
Cy2	Carbocyanin
d	Dublett (NMR)
δ	Chemische Verschiebung (NMR)
DAB	Diaminobutan
DAE	Diaminoethan
Dansyl	5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfonyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Doublett vom Doublett (NMR)
DEAE	Diethylaminoethyl
decomp	decomposition, Zersetzung
Dendr.	Dendrimer
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DIC	differential interference contrast
DIPEA	N-Ethyldiisopropylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

DNA	Desoxyribonucleinsäure
Dns	Dansyl
DO3A	makrozyklischen Tetraazatriazetat-Chelatligand für Gd ³⁺
DOX	Doxorubicin
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DSM	Dutch State Mines
EA	elemental analysis, Elementaranalyse
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDC	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid
EDT	ethane dithiole
EI	electron ionisation (Elektronenstoßionisation; MS)
EPR	enhanced permeability and retention
eq.	equivalent(s), Äquivalent(e)
ER	Endoplasmatisches Reticulum
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>lat.: et alii</i> (und andere)
eV	Elektronenvolt (MS)
FAB	fast atom bombardement (weiche Ionisierung; MS)
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
g	Gramm
G1, G2, G3, ...	(Dendrimer oder Dendron der) ersten, zweiten, dritten, ... Generation
Gew.	Gewicht
GFP	Green Fluorescent Protein
ggf.	gegebenenfalls
<i>griech.</i>	griechisch
h	hour(s), Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-teramethyluroniumtetrafluoroborat
HFIP	1,1,1,3,3,3,-Hexafluoroisopropanol
HOAt	7-Aza-1-hydroxybenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie (high-performance liquid chromatography)
HPMA	<i>N</i> -(2-Hydroxypropyl)methacrylamid
HRMS	high resolution MS, hochaufgelöste Masse
I	Intensität

IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	coupling constant, Kopplungskonstante (NMR)
Kap.	Kapitel
kDa	Kilodalton
λ	Wellenlänge
LAP-2	Lamina-assoziiertes Polypeptid 2
<i>lat.</i>	lateinisch
Lit.	Literatur
m	Multiplett (NMR)
<i>m</i>	meta
M	molar
[M] ⁺	Molekülpeak (MS)
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation - Time of Flight
MAP	multiple antigen peptide
MDR	multi drug resistant
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
MNBA	<i>m</i> -nitrobenzyl alcohol
mol	Einheit der Stoffmenge
m.p.	melting point, Schmelzpunkt
MRI	magnetic resonance imaging, Magnetresonanz-Imaging
MS	Massenspektrometrie
MTX	Methotrexat
<i>m/z</i>	Masse pro Ionenladung (MS)
μ g	Mikrogramm
NBS	<i>n</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie, nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Pam	Phenylacetamidomethyl
PAMAM	Poly(amidoamin)
Pbf	2,2,4,6,7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl
PBS	phosphate buffered saline
PEG	Poly(ethylenglykol)

PEI	Poly(ethylenimin)
PEO	Poly(ethylenoxy)
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
PLL	Poly(L-Lysin)
PNA	peptide nucleic acid
PPI	Poly(propylenimin)
ppm	parts per million (NMR)
Prop	Propyl
PS	Polystyrol
q	Quartett (NMR)
quin	Quintett (NMR)
R_f	Verhältnis der von Substanz und Lösungsmittel zurückgelegten Strecken vom Startpunkt bei der Dünnschichtchromatographie („ratio of fronts“)
RNA	Ribonucleinsäure
RP-HPLC	reversed-phase Hochleistungs-Flüssigchromatographie, high-performance liquid chromatography
s	Singulett (NMR)
s.	siehe
S.	Seite
sec	second(s), Sekunde(n)
t	Triplet (NMR)
TATU	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium Tetrafluoroborat
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
<i>t</i> Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
TEM	Transmissions-Elektronenmikroskopie (transmission electron microscopy)
<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIMP	tissue inhibitor of metalloproteinase
TIPS	triisopropylsilane
TLC	thin layer chromatography
u. a.	unter anderem
UV	Ultravioletter Wellenlängenbereich (Absorptionsspektroskopie)
v	volume, Volumen
Vers.	Version
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel

III Symbole für die Aminosäuren

Tab. I: Dreibuchstabencode der natürlichen α -L-Aminosäuren

Aminosäure	Abkürzung
Alanin	Ala
Arginin	Arg
Asparagin	Asn
Asparaginsäure	Asp
Cystein	Cys
Glutamin	Gln
Glutaminsäure	Glu
Glycin	Gly
Histidin	His
Isoleucin	Ile
Leucin	Leu
Lysin	Lys
Methionin	Met
Phenylalanin	Phe
Prolin	Pro
Serin	Ser
Threonin	Thr
Tryptophan	Trp
Tyrosin	Tyr
Valin	Val

Tab. II: Dreibuchstabencode der sonstigen Amino- und Sulfonsäuren

Aminosäure	Abkürzung
D/L-Diaminopropionsäure	Dpa
5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfonsäure	Dns

IV Zusammenstellung der wichtigsten Dendrimmerstrukturen

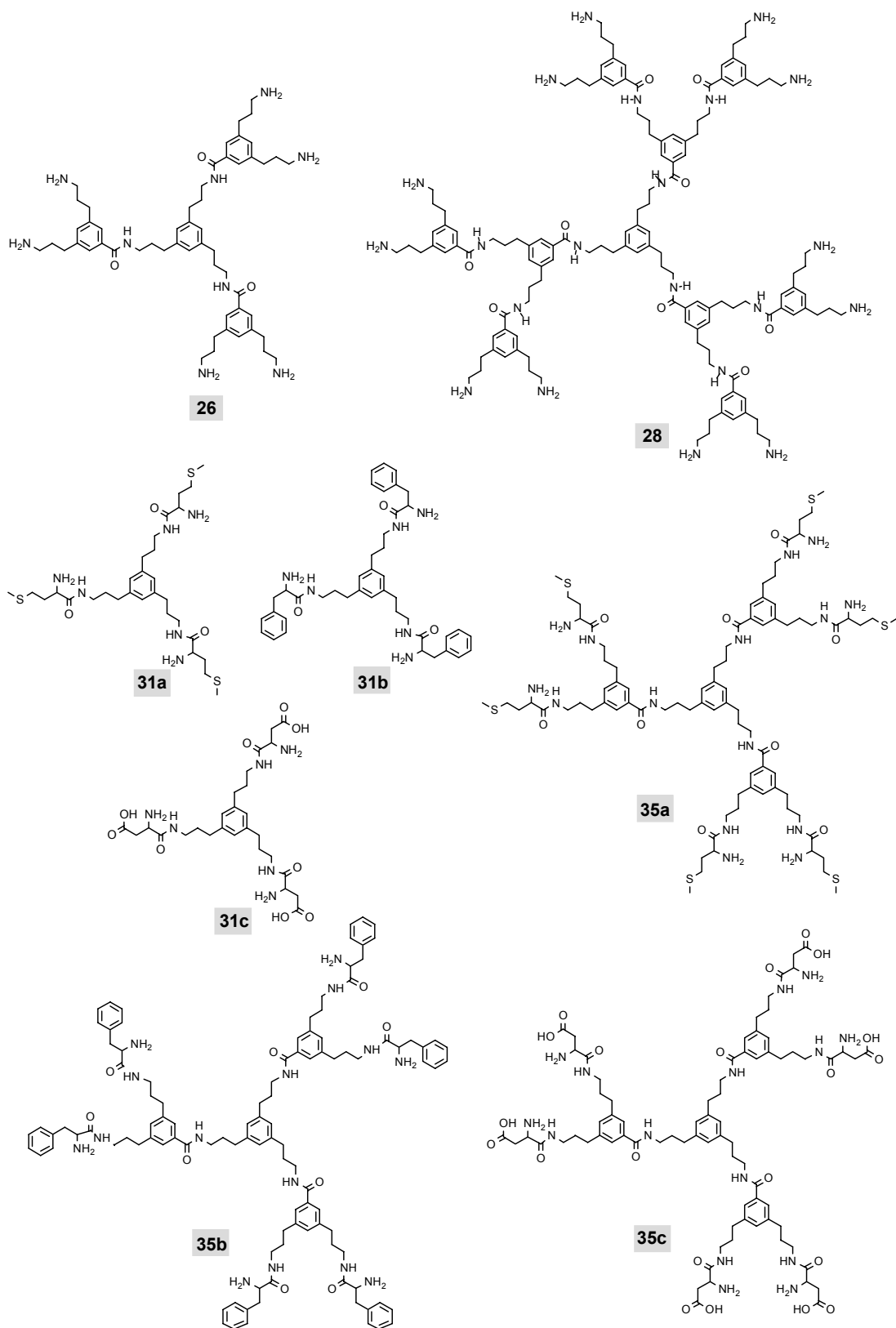


Abb. III Die Dendrimere 26 und 28 des Basis-Satzes sowie die Dendrimere 31a-c und 35a-c mit den natürlichen Aminosäuren L-Methionin, L-Phenylalanin und L-Asparaginsäure.

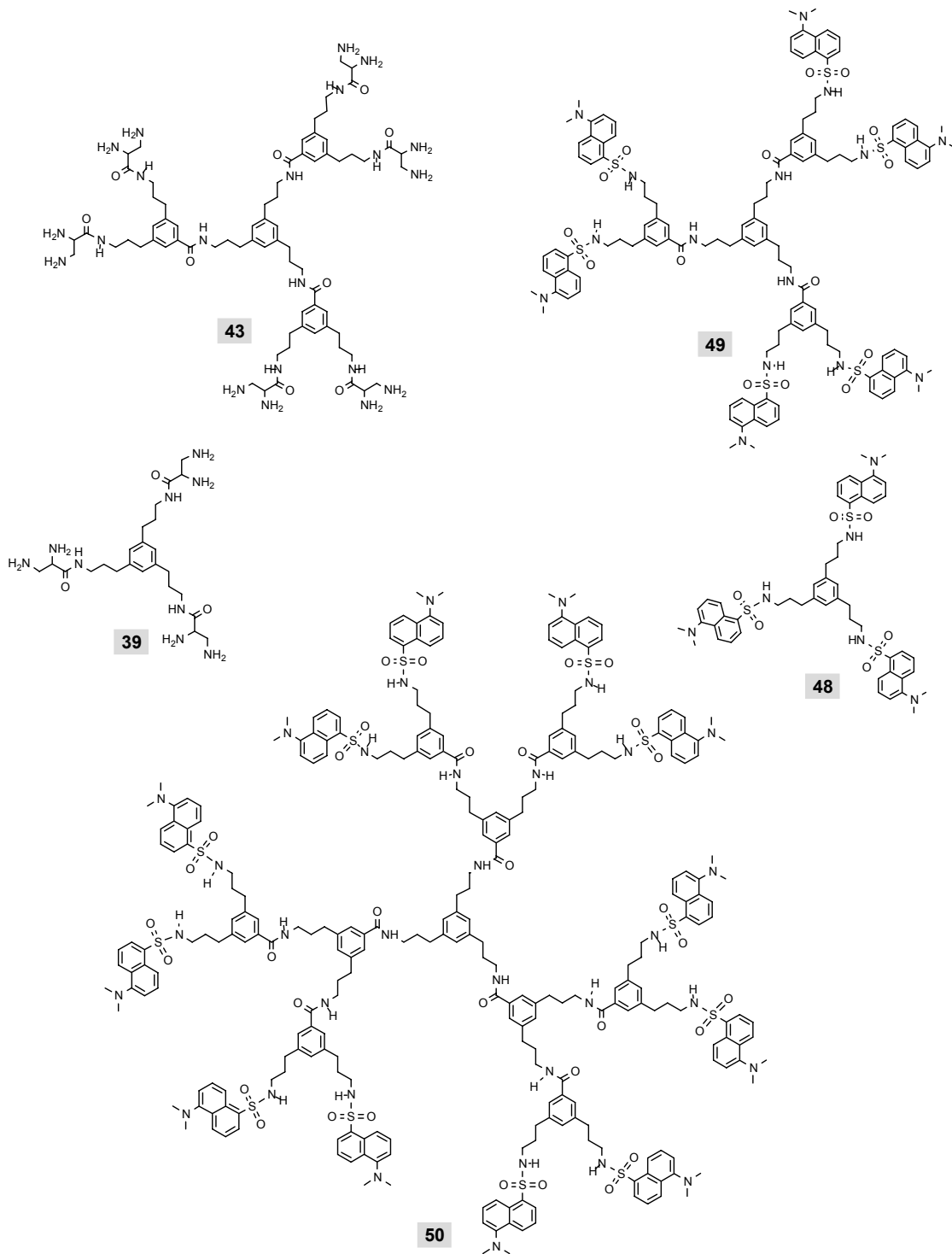


Abb. IV Die Dendrimere 39 und 43 mit Ethylendiamin-Liganden sowie die vollständig dancylierten Dendrimere 48, 49 und 50.

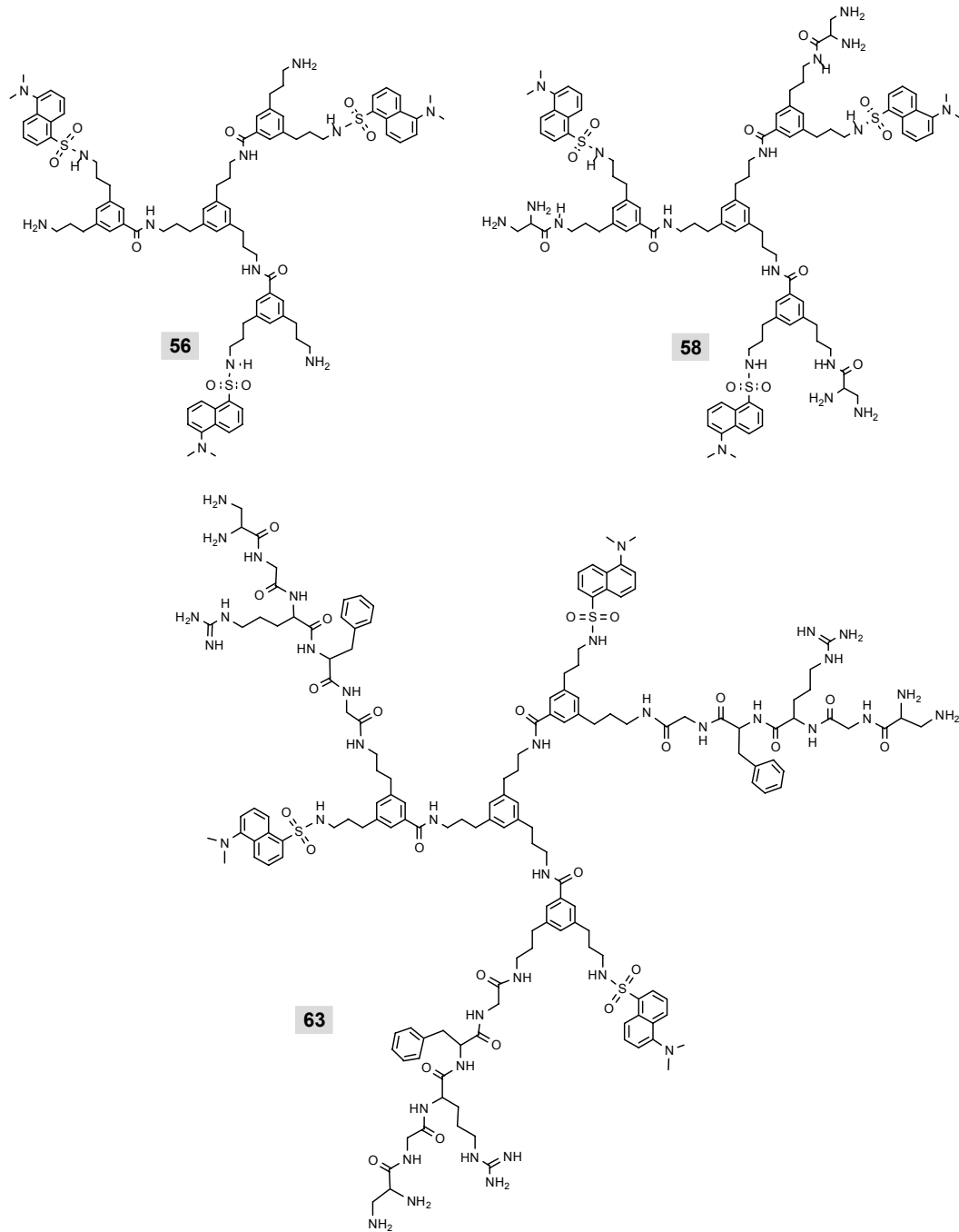


Abb. V Die „gemischt“-dansylierten Dendrimere 56 und 58 sowie das Peptidodendrimer 63.

V Publikationen und Präsentationen

Publikationen

S. Fuchs, T. Kapp, H. Otto, P. Franke, R. Gust, A. D. Schlüter, "Synthesis of a New Set of Poly(amidoamine) Dendrimers with Potential Application as Carrier Molecules for Anticancer Therapeutics", *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2003**, 88, 422-423.

S. Fuchs, T. Kapp, H. Otto, T. Schöneberg, P. Franke, R. Gust, A. D. Schlüter, "A Surface-Modified Dendrimer Set for Potential Application as Drug Delivery Vehicles: Synthesis, *In Vitro* Cytotoxicity, and Intracellular Localization", *Chem. Eur. J.*, **2004**, 5, 1167-1192.

S. Fuchs, A. D. Schlüter, "Dendrimers with a Peptide Cathepsin B Cleavage Site as Potential Drug Delivery Vehicles", *in Vorbereitung*.

T. Kapp, B. Kircher, S. Fuchs, A. D. Schlüter, R. Gust, "Systematical investigations on the cytotoxic behaviour of new sets of surface-modified dendrimers", *in Vorbereitung*.

T. Kapp, S. Fuchs, A. D. Schlüter, R. Gust, "Kinetic studies on the cellular uptake of a new set of fluorescence-labelled dendrimers", *in Vorbereitung*.

S. Pricl, A. Coslanich, M. Fermeiglia, M. Ferrone, L. Metullio, S. Fuchs, A. D. Schlüter, "Towards Dendrimers as Anticancer Drug Carriers: From *In Silico* to *In Vivo* Characterization", *in Vorbereitung*.

Präsentationen auf Tagungen (Poster)

4th Minerva Student School on Molecular, Interfacial and Biological Aspects of Mesostuctures, Rehovot and Beer-Sheva, Israel, 01.-04. April **2001**: S. Fuchs, R. Gust, A. D. Schlüter, "Synthesis of Dendrimer-Drug Conjugates for Antitumor Therapy".

ScienceFair, Berlin, Deutschland, 12.-15. September **2001**: S. Fuchs, S. Müller, R. Gust, A. D. Schlüter, "Neue Trägermoleküle für Krebstherapeutika".

5th International Symposium on Polymer Therapeutics, Cardiff, Großbritannien, 3. - 5. Januar **2002**: S. Fuchs, S. Müller, A. D. Schlüter, "Synthesis of Dendrimer-Drug Conjugates for Antitumor Therapy".

SFC Eurochem, Toulouse, Frankreich, 08.-11. Juli **2002**: S. Fuchs, T. Kapp, R. Gust, A. D. Schlüter, "Polyamidoamine Dendrimers with Natural Amino Acids as Carrier-Molecules for Anticancer Therapeutics".

225th ACS National Meeting, New Orleans, USA, 23.-27. März **2003**: S. Fuchs, T. Kapp, H. Otto, P. Franke, R. Gust, A. D. Schlüter, "Synthesis of a New Set of Poly(amidoamine) Dendrimers with Potential Application as Carrier Molecules for Anticancer Therapeutics".

3rd International Dendrimer Symposium, Berlin, Deutschland, 17.-20. September **2003**: S. Fuchs, T. Kapp, H. Otto, T. Schöneberg, R. Gust, A. D. Schlüter, "Synthesis of a New Set of Poly(amidoamine) Dendrimers with Potential Application as Anticancer Therapeutics".

6th International Symposium on Polymer Therapeutics, Cardiff, Großbritannien, 07.-09. Januar **2004**: S. Müller, S. Fuchs, T. Kapp, H. Otto, R. Gust, A. D. Schlüter, "Synthesis of New Sets of Multifunctionally equipped Dendrimers with Potential Application as Carrier Molecules for Anticancer Therapeutics".

Weitere Tagungsteilnahmen

Berliner Polymerentage, Berlin, 14.-19. Oktober **2000**.

Makromolekulares Kolloquium, Freiburg i. Br., 22.-24. Februar **2001**.

Präsentationen der Kooperationspartner

ScienceFair, Berlin, Deutschland, 13.-15. Juni **2003**: T. Kapp, A. Dullin, S. Fuchs, S. Müller, A. D. Schlüter, R. Gust: "Neue Trägermoleküle für Krebstherapeutika" (Poster).

DPhG-Jahrestagung, Würzburg, Deutschland, 9.-11. Oktober **2003**: T. Kapp, B. Kircher, S. Fuchs, T. Schöneberg, A. D. Schlüter, R. Gust, "Surface-Modified Dendrimers with Potential

Application as Drug Delivery Vehicles: *In Vitro* Cytotoxicity and Intracellular Localization” (Poster).

2003 *AIChE Annual Meeting*, San Fransisco, USA, 16.-21. November **2003**: S. Pricl, A. Coslanich, M. Fermeiglia, M. Ferrone, L. Metullio, S. Fuchs, “Towards Dendrimers as Anticancer Drug Carriers: From *In Silico* to *In Vivo* Characterization” (Vortrag).

DFG-Forschergruppentreffen, Luckenwalde, Deutschland, 28.-29. November **2003**: T. Kapp, S. Fuchs, A. Dullin, B. Kircher, T. Schöneberg, A. D. Schlüter, R. Gust, “Dendrimere und Dendrimer-Platin-Addukte: Synthese, Cytotoxizität und Zellaufnahme“ (Vortrag).

VI Versicherung

Hiermit versichere ich, Sabine Fuchs, geb. 06. Mai 1971, die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit Hilfe der angegebenen Mittel verfaßt zu haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sabine Fuchs
Geburtsdatum: 06. Mai 1971
Geburtsort: Paderborn
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung und Studium

08/1977 – 07/1981 Bonifatius-Grundschule in Paderborn
08/1981-05/1990 St. Michael-Gymnasium in Paderborn
05/1990 Abitur
10/1990 – 03/1992 Lehramts-Studium (*Studienschwerpunkt*: Naturwissenschaft/Technik)
an der Universität-Gesamthochschule Paderborn
10/1992 – 01/1996 Grundstudium Biochemie (Diplom) an der Universität Bielefeld
01/1996 Diplom-Vorprüfung in Biochemie
02/1996 – 08/1998 Hauptstudium Biochemie (Diplom) an der Universität Bielefeld (*Studienschwerpunkte*: Bioorganische und Bioanorganische Chemie)
09/1998 – 03/1999 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. h.c. A. Müller an
der Universität Bielefeld. *Titel*: „Elektrophoretische und immunologi-
sche Untersuchungen an der Molybdän-unabhängigen Eisen-Nitro-
genase von *Rhodobacter capsulatus*“
Diplom Biochemie
08/1999 – 01/2000 Forschungsaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. R. Erdmann
an der Freien Universität Berlin (*Forschungsschwerpunkte*: Klonie-
rung, Expression und Charakterisierung peroxisomaler Proteine von
Saccharomyces cerevisiae)
seit 02/2000 Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. D. Schlüter an der Freien
Universität Berlin

Berufstätigkeit

- 07/1996 – 02/1999 Studentische Hilfskraft zur Betreuung des Anfängerpraktikums “*Allgemeine Anorganische und Physikalische Chemie*” für Chemiestudenten und der Fortgeschrittenenpraktika “*Immunologie*” und “*Gen-technologie*” für Biochemiestudenten der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld
- 08/1999 – 09/2003 Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Assistentin im Praktikum und Seminar „*Chemie für Mediziner*“ des Instituts für Chemie der Freien Universität Berlin