

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/67541> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rood, M.T.M.

Title: Reversible noncovalent assemblies for imaging applications

Issue Date: 2018-12-20

Samenvatting

Moleculaire beeldvorming speelt een cruciale rol in medische diagnoses. Er is een constante vraag naar nieuwe en verbeterde contrastmiddelen voor moleculaire beeldvorming met verbeterde resolutie, specificiteit, stabiliteit, veiligheid en beheersbare kosten (Hoofdstuk 1). Het onderzoek in dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling van stoffen voor activeerbare moleculaire beeldvorming op basis van luminescentie-levensduur en daarnaast hoe supramoleculaire chemie gebruikt kan worden om de buitenkant van levende cellen te modificeren.

De fotofysische interacties tussen de anorganische luminofoor $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ en de organische luminofoor Cy5 zijn gebruikt in het ontwerp van activeerbare contrastmiddelen voor moleculaire beeldvorming op basis van luminescentie-levensduur in Hoofdstuk 2 en 3.

In Hoofdstuk 2 is de potentie van het concept en de manier waarop beide luminoforen elkaar uitdoven onderzocht door de luminoforen direct aan elkaar te binden via een disulfide binding. Een Förster resonantie uitdovingsmechanisme leidde tot een sterke vermindering in de luminescentie-intensiteit van $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ en een verkorting van de luminescentie-levensduur. De uitdoving van het signaal van Cy5 werd toegeschreven aan een spin-orbit-koppeling effect vanwege de nabijheid van het zware iridium atoom, hetgeen een andere manier van energieverval mogelijk maakte. Een splitsing van de disulfide binding die de luminoforen linkte, leidde tot herstel van beide signalen, waarbij ook de luminescentie-levensduur van $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ werd hersteld tot de originele waarde.

In Hoofdstuk 3 werden beide luminoforen, $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ en Cy5, gekoppeld aan twee uiteindes van een peptide dat specifiek geknipt kan

worden door de tumor-gerelateerde enzymen Matrix Metalloproteinases (MMP) 2 en 9. Een haarspeld-structuur op basis van lading zorgde voor nabijheid van de luminoforen, en hierdoor werd uitdoving van beide luminoforen bereikt. Hierbij werd ook de luminescentie-levensduur van $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ aanzienlijk verkort. Doorbreking van het peptide leidde tot een activering van het contrastmiddel, in de vorm van een toegenomen luminescentie-intensiteit van beide luminoforen en een toename in de luminescentie-levensduur van $\text{Ir}(\text{ppy})_3$.

De toepasbaarheid van de supramoleculaire interacties tussen β -cyclodextrine en adamantaan op een celmembraan werd onderzocht in Hoofdstuk 4 en 5.

In Hoofdstuk 4 werden supramoleculaire interacties tussen β -cyclodextrine en adamantaan gebruikt om multivalente β -cyclodextrine polymeren te binden aan een cel-oppervlak. Hoewel deze constructie reversibel was, kon deze ook gebruikt worden als platform om functionele vectoren aan te binden. Dit kon gebruikt worden om contrastmiddelen aan cellen te binden of om cel-cel interacties te bewerkstelligen.

In Hoofdstuk 5 werden de multivalente interacties tussen β -cyclodextrine en adamantaan op het celmembraan gebruikt om cellen laag voor laag te bedekken met polymeren. Cyclodextrine polymeren werden aan het celmembraan bevestigd op dezelfde wijze als in Hoofdstuk 4, waarna hieraan adamantaan-polymeren werden gebonden. Hierna werden afwisselend β -cyclodextrine- en adamantaan-polymeren aangebracht, waarbij elke toevoeging een verlagend effect op levensvatbaarheid van de cellen bleek te hebben. Ondanks de efficiënte inkapseling van de cellen bleek het therapeutische middel doxorubicine in staat om door de lagen met polymeren heen te dringen.