



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Rare-earth nanoparticles in bioimaging and therapy

Yu, Z.

Citation

Yu, Z. (2023, July 5). *Rare-earth nanoparticles in bioimaging and therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3629783>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3629783>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse Samenvatting

De uitstekende eigenschappen van RENPs, zoals het hebben van meervoudige optische eigenschappen, een hoge fotostabiliteit, een lange fluorescentie levensduur en een lage cytotoxiciteit, alsmede hun veelbelovende toepassingen op biomedisch gebied hebben ertoe geleid dat RENPs de laatste decennia een van de belangrijkste onderzoekstrends voor optische sondes zijn geworden. In dit proefschrift richtten wij ons op twee aspecten van RENPs als biologische dragers en multifunctionele beeldvormende sondes voor de behandeling en diagnose van ziekten. Ten eerste werd vanwege de aanpasbaarheid en hoge luminescentie-efficiëntie van UCNPs de effectiviteit onderzocht van een nanoplatform geconstrueerd met UCNPs als drager voor immunotherapie. Met succes werd een immunotherapeutische strategie gevonden die in real time kon worden gevolgd. Ten tweede hebben we RENPs gesynthetiseerd en geoptimaliseerd voor multimodale beeldvormingstechnieken door specifieke ionen in hun samenstelling te gebruiken. Dit vanwege de hoge tijdskosten en lage diagnostische efficiëntie van enkelvoudige beeldvormingsmodaliteiten bij de diagnose van ziekten. Voorlopige evaluaties van verschillende beeldvormende modaliteiten lieten de mogelijkheden zien om de kosten van de gezondheidszorg te verlagen en de efficiëntie van de gezondheidszorg te verbeteren.

UCNPs hebben een grote Stokes shift en kunnen worden geëxciteerd in het NIR-gebied en gedetecteerd in het UV/zichtbare bereik. **Hoofdstuk 2** beschrijft een studie die UCNPs met uitstekende morfologische kenmerken en luminescentie-efficiëntie gebruikt als primaire dragers voor de begeleiding van antigeenpresentatie aan DCs om een immuunrespons te activeren, die in real time kan worden gevolgd met moleculaire beeldvorming.

Meerdere bindingsplaatsen op het oppervlak van UCNPs maken

eenvoudige conjugatie van gefunctionaliseerde en doelmoleculen mogelijk. Door het antigeen OVA24 en het adjuvans Pam3CSK4 te binden aan de UCNPs via een amidecondensatiereactie wordt rijping van DCs en antigeenpresentatiereacties gestimuleerd. *In vivo* en *in vitro* experimenten laten zien dat dit nanoplatform de DC-activering, antigeenpresentatie en T-celactivering bevordert, en dat de oppervlaktemodificaties de luminescentie-efficiëntie van het nanoplatform nauwelijks beïnvloeden. Bovendien maakt ons nanoplatform een meer gevoelige DC immunactivatie en tracking mogelijk dan enkelvoudige antigeen-presenterende NPs. Dit onderzoek biedt een nieuwe strategie voor het ontwerpen van DC-vaccins die in real-time kunnen worden gevolgd.

In **hoofdstuk 3** wordt de recente vooruitgang in het onderzoek naar de synthese, de functionalisering en de biologische toepassingen van RENPs samengevat aan de hand van literatuuronderzoek. Hierbij wordt de nadruk gelegd op resultaten op het gebied van NIR-II-fluorescente beeldvorming en kankertherapie. Eerst worden de belangrijkste huidige modaliteiten voor medische beeldvorming besproken, met name optische beeldvorming waarbij RENPs als belangrijkste beeldvormende sondes worden gebruikt. Door de vele energieniveaus van RE-elementen hebben RENPs zowel UC- als DC-eigenschappen. Echter, de geringe penetratiediepte en de hoge autofluorescentie van UCNPs maken deze ongeschikt voor dieper gelegen weefsels zodat de focus ligt op DCNPs die beeldvorming en therapie in het NIR-II-gebied in dieper gelegen weefsel mogelijk maken. Vervolgens geven we een overzicht van de toepassingen van NIR-II-nanoprobes met Nd- en Er-elementen als belangrijkste emitterende centra voor beeldvorming in diepgelegen weefsel, fluorescentie begeleide operatiehandelingen, informatieopslag en decodering. Goede synthese- en modificatiemethoden van NPs zijn voorwaarden voor het ontwerp van gefunctionaliseerde NPs en in deze studie wordt een overzicht gegeven over de huidige toepassingen van gefunctionaliseerde NIR-II RENPs voor kankertherapie. Onderzoek met NIR-II RENPs heeft een aantal veelbelovende resultaten geboekt op

biomedisch gebied en de gunstige vooruitzichten en uitdagingen van NIR-II RENPs maken het dat RENPs een belangrijke rol zullen spelen bij het traceren van medicijnafgifte en multispectrale moleculaire beeldvorming.

In **hoofdstuk 4** worden de nadelen van enkelvoudige modaliteit beeldvormende sondes, die geen uitgebreide diagnostische informatie verschaffen en gevoelig zijn voor diagnostische vertekening, duidelijker in de medische diagnostiek. Om deze situatie te verbeteren is onderzoek nodig dat zich richt op multimodaliteits sondes die meer gedetailleerde diagnostische informatie kunnen verschaffen. Door de eigenschappen van verschillende RE-elementen te analyseren, hebben we nieuwe multifunctionele NPs gesynthetiseerd door drie RE-elementen te co-doperen met CaF_2 als matrix. In deze structuur fungeert Nd^{3+} als het NIR-II stralingscentrum dat zorgt voor de PA eigenschappen. De belangrijkste rol van Ce^{3+} is het doorbreken van het agglomeratie-effect van Nd^{3+} en het verbeteren van de NIR-II luminescentie-efficiëntie. Gd^{3+} zorgt voor de MR-eigenschappen van de NPs. Om te bepalen of deze NP's mogelijk biologische activiteit vertoonden werd de morfologie en de bioveiligheid van de NPs geanalyseerd met als resultaat dat deze NP's een kleine omvang en een lage biotoxiciteit hadden en geen immuunreacties in het lichaam veroorzaakten. Vervolgens werden de NP's in vitro experimenten verder geëvalueerd als multimodaliteits sondes in NIR-II/PA/MR beeldvorming op basis van de eigenschappen van de RE-elementen. Uit de resultaten blijkt dat de NPs een superieure NIR-II luminescentie hebben in vergelijking met afzonderlijke NPs met een Nd-centrum. Ook lieten deze NPs zien over uitstekende paramagnetisch eigenschappen te beschikken en gebruikt kunnen worden voor PA-beeldvorming. Vastgesteld werd dat CaF_2 : Ce, Gd, Nd NPs zeer veelbelovend zijn als traceerbare NIR-II/PA/MR-beeldvormende sondes.

Onze eerdere studies lieten zien dat CaF_2 : Ce, Gd, Nd NPs uitstekende NIR-II/MR-eigenschappen hebben maar zwakke PA-karakteristieken. In

hoofdstuk 5 hebben we Y^{3+} toegepast om de in hoofdstuk 4 genoemde NPs te optimaliseren. We hebben gekozen voor Y^{3+} elementen ter vervanging van Ce^{3+} omdat de verbetering van de RENPs met behulp van Y^{3+} breed in de literatuur is beschreven. Ook is gebleken dat de NIR-II luminescentie van NPs omgekeerd evenredig is aan hun PA-eigenschappen. Door het gebruik van nieuwe combinaties van RE-elementen onderzochten we of de eigenschappen van NP's effectief verbeterd konden worden om zo een beter evenwicht tussen NIR-II- luminescentie en PA-prestaties te verkrijgen. Na synthese van de NPs met behulp van een hydrothermische methode bleek uit een uitgebreide analyse de nieuwe geoptimaliseerde NPs superieure PA-prestaties vertoonden zonder een significante vermindering van de NIR-II- en MR-prestaties in vergelijking met de $CaF_2: Ce, Gd, Nd$ NP's uit hoofdstuk 4. Dit idee biedt een nieuwe en veelbelovende onderzoeksrichting voor de ontwikkeling van eenvoudige en efficiënte multimodale beeldvormingssondes.

