



**KAPITAŁ LUDZKI**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



**UNIA EUROPEJSKA**  
EUROPEJSKI  
FUNDUSZ SPOŁECZNY



**Małgorzata Kucińska**

**Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Toksykologii**

Stypendystka projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

## Ocena możliwości zastosowania nowych funkcjonalizowanych ftalocyjanin w terapii fotodynamicznej chorób nowotworowych

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach rozwijających się oraz wysokorozwiniętych, generując znaczne koszty społeczne i ekonomiczne. Stosowane obecnie strategie terapeutyczne w dalszym ciągu nie zapewniają oczekiwanej skuteczności i selektywności oraz obarczone są poważnymi skutkami ubocznymi, dlatego badania nad opracowywaniem nowych strategii leczenia stanowią intensywnie rozwijającą się dziedzinę nauk medycznych. Jedną z metod budzących duże nadzieje jest terapia fotodynamiczna (PDT). Terapia fotodynamiczna to mało inwazyjna metoda leczenia opierająca się na wykorzystaniu związku chemicznego tzw. fotouczulacza oraz światła o określonej długości fali, który w obecności tlenu inicjuje reakcję fotodynamiczną. W wyniku reakcji fotodynamicznej powstają toksyczne reaktywne formy tlenu/wolne rodniki umożliwiające eliminację komórek nowotworowych. Bardzo istotną zaletą PDT jest możliwość uzyskania działania selektywnego, z uwagi na fakt, że wiele fotouczulaczy gromadzi się w wyższych stężeniach w tkankach i komórkach nowotworowych w porównaniu ze zdrową tkanką. Dodatkowo ograniczenie naświetlania jedynie do miejsca zmiany nowotworowej pozwala zwiększyć selektywny efekt PDT. Pomimo, niezwykle obiecujących wstępnych wyników PDT ciągle nie jest jeszcze rutynowo stosowaną metodą w onkologii, a procesy zachodzące w komórkach nowotworowych po jej zastosowaniu ciągle nie są jeszcze wystarczająco dobrze poznane. Ponadto liczba fotouczulaczy dostępnych dla współczesnej medycyny jest również stosunkowo niewielka.

Badania z zakresu PDT w ciągu ostatnich lat przyniosły wiele informacji wyjaśniających mechanizm działania fotouczulaczy, jednocześnie jednak wiele pytań pozostaje bez

odpowiedzi. Określenie możliwości ingerencji w procesy biochemiczne w komórkach nowotworowych jak i ich skutki, są niezbędne dla zrozumienia mechanizmu działania przeciwnowotworowego fotouczulaczy. Bardzo istotne jest poznanie zależności pomiędzy trzema głównymi szlakami śmierci komórki: apoptozą, nekrozą/nekroptozą oraz autofagią będących następstwem zastosowania terapii fotodynamicznej, jak również dostarczenie pełniejszych informacji z zakresu wolnorodnikowych procesów indukowanych na skutek reakcji fotodynamicznych.

Celem prowadzonych badań prezentowanej pracy doktorskiej jest ocena aktywności przeciwnowotworowej nowych fotouczulaczy z grupy ftalocyjanin. Testowane ftalocyjaniny wyposażone zostały w peryferyjne ugrupowania morfolinowe w pozycjach nieperyferyjnych (tj. 1,4) pierścieni ftalocyjaninowych i posiadają skoordynowany jon metalu: TG3 (dwie grupy morfolinowe; jon cynku), TG4 (8 grup morfolinowych; jon magnezu), TG18 (8 grup morfolinowych; jon cynku); TG15 (8 grup morfolinowych; jon magnezu; w postaci soli). Związki zostały zsyntetyzowane w Katedrze Technologii Chemicznej Środków Leczniczych (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu) przez zespół dr hab. Tomasza Goślińskiego, a właściwości fotochemiczne zbadane przez zespół pani profesor Jadwigi Mielcarek z Katedry Chemii Nieorganicznej i Analitycznej (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu). Badania wstępne przeprowadzone w modelu *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich komórek nowotworowych, mające na celu ocenę cytotoksyczności i wchłaniania tych związków przez komórki nowotworowe stały się podstawą do wytypowania jednego związku (TG3) do dalszych szczegółowych badań.

Kolejny etap pracy podejmował próbę wyjaśnienia mechanizmu, w jaki sposób wybrany związek oddziałuje na komórki nowotworowe, oraz jakie procesy zachodzące na poziomie komórki warunkują jego aktywność biologiczną i efektywność działania. Założone cele prezentowanej pracy doktorskiej postanowiono zrealizować poprzez przeprowadzenie badań z zakresu:

- **określenia wpływu badanego związku na typ śmierci komórkowej** (detekcja apoptozy, analizę zmian nekrotyczno – apoptotycznych, wpływ na cykl komórkowy i cytoszkielet komórek, analiza zmian potencjału błony mitochondrialnej, oznaczenie aktywności kaspazy-9 i -3, oznaczenie poziomu 35 białek pro-antyapoptotycznych, wpływ inhibitorów nekrozy/nekroptozy, autofagii i białka Bcl-2

- **wolnorodnikowego mechanizmu działania** (detekcja stresu oksydacyjnego, wpływ inhibitorów enzymów antyoksydacyjnych (katalazy, dysmutazy mitochondrialnej, cytozolowej

oraz syntetazy glutationu), analiza zmian stężenia glutationu, detekcja wolnorodnikowych uszkodzeń DNA, poziom tlenu azotu)

- **lokalizacji badanego związku** (lokalizacja w mitochondrium, retikulum endoplazmatycznym oraz lizosomach)

Uzyskane wyniki wskazują, że związek TG3 stanowi niezwykle interesujący i obiecujący fotouczulacz o ciekawej aktywności biologicznej i potencjalnym zastosowaniu do eliminacji komórek nowotworowych. Jednak konieczne są dalsze badania jego właściwości biologicznych uwzględniające dotychczas uzyskane wyniki, zwłaszcza badania *in vivo*.

PDT w krajach wysokorozwiniętych należy do coraz częściej stosowanych metod leczenia chorób nowotworowych, zarówno powierzchniowych jak również głębiej umiejscowionych nowotworów, natomiast w Polsce nadal niewiele ośrodków dysponuje PDT w zakresie stosowanych metod terapeutycznych. W związku z tym niezwykle istotne jest wspieranie badań z zakresu PDT zmierzających do rozwoju tej metody leczenia w Polsce, a dotychczasowe efekty badań podkreślają istotność prowadzenia badań nad aktywnością nowych fotouczulaczy. Wsparcie badań dotyczących aktywności biologicznej i mechanizmu działania nowych związków o potencjalnym zastosowaniu w PDT stanowiących przedmiot pracy doktorskiej przyczynia się do rozwijania wiedzy z zakresu PDT na obszarze Wielkopolski. Praca doktorska niewątpliwie porusza istotne zagadnienie, jakim jest rozwój nowoczesnych metod leczenia chorób nowotworowych oraz łączy w sobie, co wydaje się być obecnie szczególnie ważne, możliwość powiązania nauk podstawowych z naukami stosowanymi. Stworzenie korzystnych warunków do prowadzenia badań z zakresu PDT prowadzi do wzmocnienia potencjału naukowego województwa wielkopolskiego, a w przyszłości do stworzenia nowych miejsc pracy dla wysoko wykwalifikowanego personelu medycznego i jak również personelu pomocniczego, kształtując równocześnie możliwości stworzenia w przyszłości w naszym regionie innowacyjnego ośrodka zapewniającego swoim mieszkańcom dostęp do nowoczesnych metod leczenia.