



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Łukasz Dariusz Sobotta

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Stypendysta 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 fotochemiczna porfirazyn i ftalocyjanin z podstawnikami heterocyklicznymi i alkoksylowymi o potencjalnym zastosowaniu w terapii fotodynamicznej

Praca doktorska dotyczy terapii fotodynamicznej (PDT – *photodynamic therapy*), która jest metodą leczenia nowotworów oraz zmian przednowotworowych, infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. Ponadto w okulistyce wysoką efektywność obserwuje się w przypadku leczenia zwyrodnień plamki żółtej związanej z wiekiem. Związki używane jako fotouczulacze umożliwiają również poprzez zjawisko fluorescencji wizualizować zmiany nowotworowe, ta część terapii nazywana jest diagnostyką fotodynamiczną (PDD – *photodynamic diagnostic*). Metoda PDT polega na podaniu nietoksycznego leku – fotouczulacza, a następnie naświetleniu światłem widzialnym, co powoduje wzbudzenie związku a następnie „przeniesienie” jego energii na tlen cząsteczkowy, w wyniku czego generowany jest tlen singletowy – wysoce reaktywna forma tlenu. Substratami w reakcji z tlenem singletowym są lipidy, kwasy nukleinowe, organelle i błony komórkowe. Następstwem tych procesów jest śmierć komórek nowotworowych na drodze apoptozy (programowana śmierć komórki) lub nekrozy (niekontrolowana przez komórkę martwica). W założeniu metoda jest bardziej efektywna i selektywna (dzięki naświetlaniu światłem, czyli „włączeniu” procesu fotodynamicznego wyłącznie w obrębie zmian chorobowych) niż radioterapia i chemioterapia, umożliwiając jednocześnie zminimalizowanie efektów ubocznych. Leczenie obejmuje kilka etapów: (I) podanie fotouczulacza miejscowo, parenteralnie lub doustnie, (II) akumulacja fotouczulacza w tkance nowotworowej, (III) naświetlanie tkanki nowotworowej, (IV) apoptoza lub nekroza – śmierć komórek nowotworowych, (V) proces rekonwalescencji. Jednym z warunków powodzenia fotodynamicznych metod leczenia - jest dobór właściwego fotouczulacza, posiadającego: (i) odpowiednie właściwości spektroskopowe tj. absorpcję promieniowania w zakresie 600–800 nm, ponieważ dla tego zakresu transparentność tkanek jest największa, przy jednoczesnych minimalnych interferencjach substancji endogennych,

(ii) wysoką wydajność fluorescencji, istotną dla fotodynamicznej diagnostyki, (iv) wysoką wydajność generowania tlenu singletowego, (v) krótki odstęp czasu pomiędzy aplikacją i maksymalną kumulacją w tkance docelowej, (vi) możliwie szybką eliminację, (vii) brak efektów fototoksycznych.

W Polsce prężnie działającymi ośrodkami, leczącymi zmiany nowotworowe metodą PDT są ośrodki w Zabrze i Bytomiu, w których stosuje się kwas 5-aminolewulinowy (ALA) jako pro-lek. W Wielkopolsce lekarze onkolodzy z Oddziału Chirurgii Głowy i Szyi i Onkologii Laryngologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w dniu 8 listopada 2011 roku, po raz pierwszy w Polsce zastosowali do leczenia nowotworu metodą PDT preparat Foscan, który zapewnia bardzo dobrą kontrolę kliniczną onkologicznych zmian skórnych, raka płuc, prostaty oraz guzów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi. Opracowanie nowych fotouczulaczy, posiadających korzystniejsze właściwości od dotychczas stosowanych, stwarza w perspektywie czasu szansę zacieśnienia współpracy nauki z biznesem zarówno, jeśli chodzi o małe prywatne gabinety, jak również firmy farmaceutyczne i ośrodki kliniczne. Terapia fotodynamiczna jest skuteczna w leczeniu zmian skórnych takich jak: rogowacenie słoneczne, trądzik oporny na leczenie innymi metodami, brodawek płaskich i kłykcin kolczystych, opracowanie nowego obiecującego fotouczulacza, daje możliwość otrzymania nowej postaci leku/kosmetyku, skutecznego w tych schorzeniach. Terapia fotodynamiczna jest uznaną w swej skuteczności metodą w USA i państwach Europy Zachodniej, ponadto sukcesywnie jest wprowadzana do polskiego lecznictwa (leczenie zwyrodnienia plamki żółtej w kilkunastu polskich ośrodkach, wyspecjalizowane ośrodki w Zabrze i Bytomiu – prof. A. Sieroń, pierwsze próby podjęcia leczenia preparatem nowej generacji - Foscan w Poznańskim Centrum Onkologii). Wprowadzenie najnowszych metod leczenia pozwoli na większą skuteczność terapii w odniesieniu do mieszkańców Wielkopolski. PDT w porównaniu do konwencjonalnych metod leczenia generuje mniej objawów ubocznych, a tym samym większy komfort pacjentów podczas terapii. Umożliwi to szybki powrót rekonwalescentów do aktywności zawodowej i społecznej.

Spośród dotychczas poznanych substancji fotouczulających tylko nieliczne spełniają większość stawianych im wymagań. Z tego względu intensywnie poszukuje się nowych substancji, szczególnie wśród porfiryroidów z grupy ftalocyjanin i porfirazyn. Dlatego też jako założenia pracy doktorskiej zaplanowano badania obejmujące charakterystykę fotochemiczną, fotofizyczną oraz ocenę aktywności biologicznej fotouczulaczy z grupy syntetycznych porfiryroidów (ftalocyjanin i porfirazyn), pod kątem przydatności w terapii oraz diagnostyce fotodynamicznej, jak również względem użyteczności w terapii fotodynamicznej skierowanej przeciw wirusom. Związki do badań stanowią szeregi: porfirazyn i ftalocyjanin, które są związkami autorskimi, a ich synteza została przeprowadzona w Katedrze i Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W

ramach pracy doktorskiej ustalono czystość chemiczną związków będących przedmiotem badań. Przeprowadzono analizę właściwości spektralnych. Oceniono ich tendencję do agregacji, zjawisko to uniemożliwia generowanie tlenu singletowego, dlatego bardzo istotne jest wyznaczenie zakresu stężeń, w których nie obserwuje się form zagregowanych. Przeprowadzono studia fototrwałości związków. Oceniono zdolność generowania tlenu singletowego, parametru kluczowego dla PDT. Przeprowadzono badania aktywności przeciwnowotworowej i przeciwwirusowej porfirynoidów. Badania zostały wykonane we współpracy z prof. J. Balzarinim na Uniwersytecie w Leuven w Belgii. Najbardziej obiecującymi fotouczulaczami spośród badanych makrocycli, które kwalifikują się do badań *in vivo* okazały się ftalocyjaniny z inkorporowanym jonem Zn(II), Cu(II) oraz ich forma demetalowana. Dodatkowo ftalocyjanina miedziowa wykazywała obiecujące właściwości w fotoinaktywacji wirusów w tym wirusa grypy.

Ponadto wielowątkowa charakterystyka właściwości badanych związków może stać się punktem wyjścia do otrzymania nowych wydajniejszych ogniw słonecznych, superszybkich złącz w elektronice oraz w oczyszczaniu ścieków ze związków fenolowych.