

**Przeciwnowotworowa terapia fotodynamiczna z zastosowaniem
pochoďnej bakteriochloryny
Wybrane efekty komórkowe, naczyniowe i immunologiczne**

mgr Martyna Krzykawska-Serda

Terapia fotodynamiczna (PDT) polega na współdziałaniu trzech komponentów osobno nietoksycznych: (1) fotosensybilizatora (PS), (2) tlenu oraz (3) światła o odpowiedniej, do stosowanego PS, długości fali. Przeciwnowotworowa selektywność tej terapii polega na wybiórczym naświetlaniu nowotworu, a także na zdolności fotosensybilizatora do akumulowania się w tkance guza w ilościach większych niż w otaczających go tkankach. W wyniku naświetlania następuje wzbudzenie zgromadzonego w tkance fotosensybilizatora prowadzące do generowania tlenu singletowego i wolnych rodników. To właśnie reaktywne formy tlenu (ROS) są dla tkanki bezpośrednim czynnikiem stresowym i inicjują kaskadę różnorodnych mechanizmów biologicznych, które w konsekwencji prowadzą do zniszczenia nowotworu. Skuteczność terapeutyczna (całkowity, długoterminowy zanik nowotworu) w przypadku PDT jest wypadkową trzech, wzajemnie powiązanych mechanizmów biologicznych: odpowiedzi komórkowej, naczyniowej oraz układu immunologicznego.

Podstawowym celem pracy było scharakteryzowanie wybranych efektów biologicznych wywołanych przez F₂BMet-PDT. Podjęto próbę odpowiedzi na pytanie: czy na podstawie analizowanych parametrów można zoptymalizować proces niszczenia nowotworu przez PDT? Starano się także określić czynniki krytyczne odpowiedzi guza na terapię, które warunkują skuteczność terapii w walce z chorobą nowotworową.

Do wykonania eksperymentów użyto nowej, syntetycznej i fotostabilnej pochoďnej bakteriochloryny (F₂BMet), która dzięki swoim cechom fizykochemicznym pretenduje do miana *idealnego fotosensybilizatora* (Arnaut i wsp., 2013).

W pierwszej kolejności zbadano skutki towarzyszące zastosowaniu PDT z nową, syntetyczną bakteriochloryną (F₂BMet) w roli PS, względem różnych nowotworów w układzie *in vitro* oraz *in vivo*. Kolejne doświadczenia zmierzały do zbadania wybranych efektów komórkowych, naczyniowych i immunologicznych tak, by ocenić ich wpływ na osiągnięcie wysokiej skuteczności biologicznej.

Analizie poddano między innymi wybrane rodzaje śmierci komórkowej, wpływ efektu fotodynamicznego na powstawanie przerzutów, a także powierzchniowe mikrokążenie krwi w traktowanych PDT obszarach guza. Zbadano strukturę i funkcję naczyń w guzie po terapii, zmiany pO₂ w tkance guza oraz wpływ PDT na angiogenezę nowotworu. Oceniono stopień aktywacji makrofagów i neutrofilów, zmiany w poziomach cytokin pro- i przeciwzapalnych oraz możliwość generowania długoterminowej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom guza.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że terapia fotodynamiczna z wykorzystaniem pochodnej bakteriochloryny jest niezwykle obiecująca ze względu na cechy fizykochemiczne zastosowanego fotosensybilizatora. Ponadto, pokazano możliwość sterowania mechanizmami biologicznymi poprzez użycie różnych protokołów terapeutycznych PDT, a w szczególności różnych dawek: fotosensybilizatora i światła, a także zmiennych interwałów czasowych.