

A fotodinamiás terápia hatóanyagainak fotofizikai tulajdonságai

KUBINYI Miklós^{1,2}, VIDÓCZY Tamás¹

Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpont, Szerkezeti Kémiai Intézet, 1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67.

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

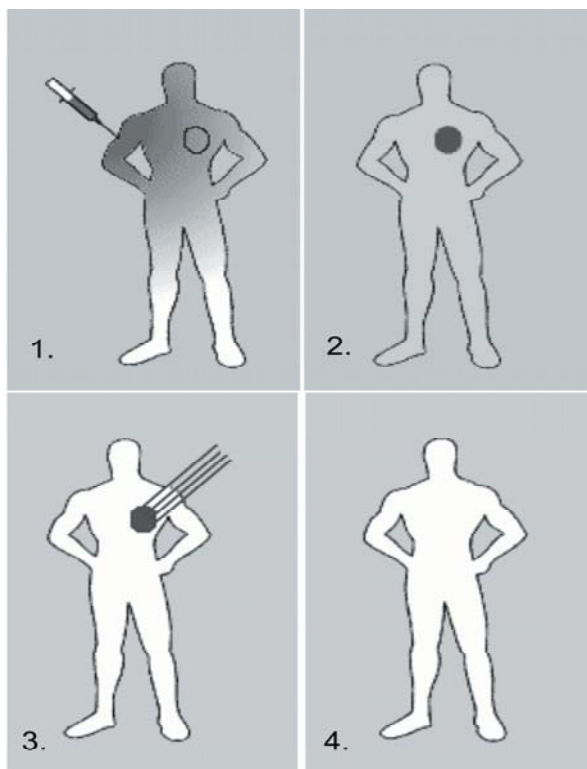
Bevezetés: a fotodinamás hatás definíciója, a terápia rövid ismertetése

Tappenheimer és doktoránsa vette észre 1900-ban, hogy bizonyos festékekkel (pl. akridin, eozin) megfestett baktériumtenyészetek elpusztultak, ha jelentős intenzitású fény érte a tenyésztő edényt.¹ Az UV sugarak sejtpusztító hatása akkor már ismert volt, az igazi újdonságot az jelentette, hogy megfelelő festékanyagok jelenlétében a látható hullámhosszúságú fény (amely egyébként nyilvánvalóan ártalmatlan az élő szervezetekre) is képes volt sejthalál előidézésére. Pontosan definiálták a sejtpusztulás feltételeit: a fotoszenzibilizátor, látható hullámhosszúságú fény és oxigén együttes jelenlétében bekövetkező sejtpusztulás okát nevezték „photodynamische Wirkung”-nak.² A magyar szakmai nyelvben a fotodinamiás, ill. a fotodinamikus hatás kifejezést használják, az előbbi az elterjedtebb, noha kissé idegenül hangzik. Az elnevezés a fény erejével történő sejtpusztításra utal.

Bár a hatást felismerők maguk is javasolták a jelenség felhasználását rákos bőrbetegségek kezelésére,³ próbálkozásaik feledésbe merültek. Ezzel egy időben vált ismertté, hogy a hematoporfirin is képes ilyen hatás kifejtésére,⁴ de a hatvanas évekig kellett várni arra a felismerésre, hogy a hematoporfirin nagyobb mértékben halmozódik fel a rákos sejtekben, mint az egészségesekben.⁵ A hatvanas évek végén próbálkozott először Tom Dougherty a New York állambeli Buffalóban a két jelenség gyógyító célú összekapcsolásával, iskolát alapítva ezen tevékenységével⁶. Az igazi áttörésre, az amerikai Food and Drug Administration hivatalos engedélyére azonban a kilencvenes évek közepéig kellett várni. Azóta mind Amerikában, mind Európában néhány jól meghatározott betegség esetében engedélyezett a fotodinamiás terápia (PDT), mint módszer (illetve annak aktív komponense, a fotoszenzibilizátor, valamint a besugárzáshoz használatos technikai eszközök).

Napjainkban a módszernek számos különböző megvalósítása használatos, közülük az egyik legelterjedtebb változat sematikusán az 1. ábrán látható módon foglalható össze. Az első lépés a szenzibilizátor bejuttatása a szervezetbe; ez történhet intravénás injekció segítségével, de használatos a szájon át történő bejuttatás, és a helyi alkalmazás is. Ezután megfelelő ideig várni kell, amíg az élettani folyamatok következtében a rákos sejtekben felhalmozódott, illetve a környező ép szövetekben jelenlévő fotoszenzibilizátor aránya megfelelő lesz (ez néhány perctől akár 3 napig is eltarthat), és ekkor kell az alkalmazott fotoszenzibilizátor elnyelési spektrumának megfelelő hullámhosszúságú (látható) fénnel besugározni a kezelni kívánt felületet. A fénynek a lágyszövetekbe történő behatolási mélysége erősen függ hullámhosszától (~ 600 és ~ 1000 nm között

mérhető számottevő fényáteresztés, az ideális a 700 - 800 nm tartomány, így akár 1 cm vastag szövet is kezelhető). A sejtkárosító hatás eredményeképp változatos biokémiai és élettani reakciók játszódnak le, amelyek nyomán részben apoptózis, részben nekrozis következik be, majd ezt követően az elpusztult terület esztétikai szempontból nagyon szépen, hegesezés nélkül gyógyul.

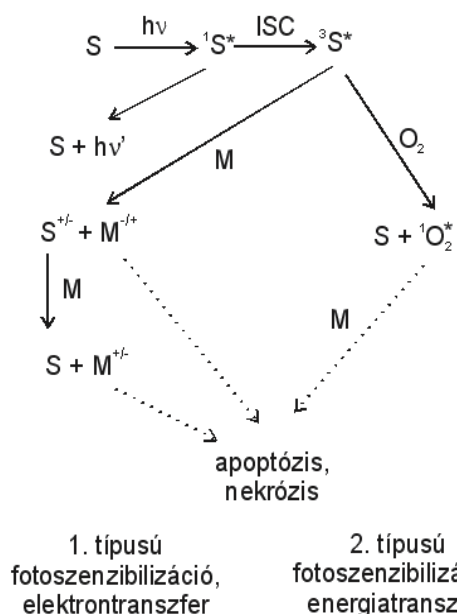


1. Ábra. A fotodinamiás terápia elvi sémája. 1. lépés: a fotoszenzibilizátor bejuttatása a szervezetbe. 2. lépés: várokozás a szelektív felhalmozódásra. 3. lépés: látható hullámhosszúságú fénnel történő megvilágítás. 4. lépés: a kóros szövet szelektív pusztulása.

A PDT-t eredetileg rosszindulatú daganatos megbetegedések kezelésére dolgozták ki, és ma is ez fő felhasználási terület. A pigmentált melanoma kezelésén kívül (ebben az esetben a pigment az akadálya a sikeres kezelésnek) sokféle rákos, vagy rákot megelőző állapot kezelésére használják, amelyekhez kellő intenzitású fényt el tudnak juttatni⁷. Elsősorban a testfelszínen (a bőrgyógyászatban⁸), illetve az üreges szervek belső felületén elhelyezkedő daganatok kezelésére alkalmas (pl. szájsebészetben,⁹ a tüdőgyógyászatban,¹⁰ nyelőcső,¹¹ húgyhólyag¹² és egyes nőgyógyászati elváltozások¹³ kezelésére). Jó fényáteresztő szövetek esetében nem üreges szervek kezelésével is

próbálkoznak, pl. agysebészetben¹⁴, illetve a prosztatata elváltozásainak gyógyításában.¹⁵ Az utóbbi időben a PDT-t egyre többet használják egyes nem rosszindulatú, de hiperproliferatív megbetegedések kezelésére, mint a nedves típusú időskori makula-degeneráció¹⁶ és a pikkelysömör.¹⁷ Új alkalmazási területe pedig a gombás bőrbetegségek elleni felhasználás,¹⁸ illetve a multidrog-rezisztens baktériumok elleni küzdelem.¹⁹ Nagy előnye, hogy a hagyományos daganatellenes terápiás eljárásokkal (kemo- illetve radioterápia) szemben az immunrendszert nem gyöngíti, hanem erősíti.²⁰

A fotoszenzibilizátorok hatásának mechanizmusa



2. Ábra. A fotoszenzibilizáció (fényérzékenyítés) sémája. Az „S” a fotoszenzibilizátort, az „M” élettanilag fontos molekulát jelöl.

A fotoszenzibilizátor hatásának fotokémiai alapja az a primer reakció, mely során a gerjesztett (triplett) szenzibilizátor vagy elektronátadással reagál (ezt I. típusú fotoszenzibilizációnak nevezzük), vagy energia-átadás történik (II. típusú fotoszenzibilizáció – ezeket a kategóriákat G. O. Schenk definiálta).²¹ Az utóbbi folyamatra kevés biomolekula (a szervezetben jelenlevő, élettanilag fontos molekulákat nevezzük így az egyszerűség kedvéért) lenne képes, ezzel szemben ez az energia-átadás jó hatásfokkal történik az alapállapotú oxigénre. A folyamatban gerjesztett (szingulett) oxigén keletkezik, mely nagy reaktivitása miatt hatékony sejtkárosító. A szingulett oxigén élettartama vizes közegben amúgy is rövid (kb. 4 μ s), de a biomolekulák jelenléte miatt általában nem éri el az 1 μ s-ot sem. Emiatt az a távolság, amire eldiffundálhat, még a sejtek méretét tekintve is kicsiny, vagyis csak ott fejtheti ki hatását, ahol a fotoszenzibilizátor a sejten belül felhalmozódott. Ezért is döntő jelentőségű, hogy biokémiai sajátosságai következtében mely sejtalkotó(k)ban halmozódik fel a fotoszenzibilizátor.

A használatban levő fotoszenzibilizátorok jó kvantumhatásfokkal (~0,1) fluoreszkálnak. Ez a terápia szempontjából veszteség ugyan (amelyik molekula

fluoreszkál, abból abban a gerjesztési ciklusban nem lesz triplétt fotoszenzibilizátor), de sokat segít a kezelendő terület vizualizálásában. A porfirinek legintenzívebb abszorpciós sávja az *ú.n.* Soret-sáv 400 nm körül található, tehát kék fényel gerjeszthető; a fluoreszcencia jellemző hullámhossza pedig 650 nm körüli (a nagy különbség oka az, hogy a Soret-sáv a második szingulett gerjesztett állapotra gerjeszti a molekulát, a fluoreszcencia pedig az első gerjesztett szingulett állapotból ered). A jelentős hullámhossz-különbség miatt egyszerű olyan színszűrőt találni, amelyiken keresztül nézve a megvilágított területet a fokozott felhalmozódás szabad szemmel is észlelhető, ezzel mind PDT-s alkalmazás során, mind pedig sebészeti beavatkozás alatt a tumor határa jól megállapítható.

A fentiek alapján a PDT-ben fotoszenzibilizátorként alkalmazható anyagoknak többféle fotofizikai-fotokémiai követelménynek kell eleget tenniük. Mivel a lágy szövetek fényáteresztése a 600 és 900 nm között a legnagyobb, a hatóanyagoknak jelentős abszorpciót kell mutatnia ebben a tartományban. Nagy hatásfokkal kell tripléttet képeznie. Ebben a tekintetben kedvezőtlen, ha a vegyület hajlamos az aggregálódásra, mivel az aggregáció elsősorban a szingulett gerjesztett állapot belső konverzió útján történő dezaktiválódását segíti elő, ami teljes mértékben veszteség a terápia szempontjából. A triplétt állapot energiája nagyobb kell legyen, mint a szingulett oxigén gerjesztési energiája, élettartama pedig hosszú kell legyen, hogy maradjon idő az energia- (esetleg elektron-)átadásra. A PDT során alkalmazott erős fénysugár hatására ne bomoljon gyorsan a hatóanyag, de lassú bomlás esetleg előnyös lehet, mivel emiatt a fény a kóros szövetek mélyebb rétegeibe is behatolhat.

Mindehhez társulnak a biológiai követelmények: kellő szelektivitással el kell tudni juttatni ezeket a molekulákat a kívánt célterületre, ezt pedig biokémiai sajátosságok határozzák meg (biokémiai sajátosságok alatt mind az esetleges receptor-kötődést, mind a fiziko-kémiai paraméterek által meghatározott tulajdonságokat, mint pl. lipofilitás, pH-függő sajátosságok, stb. értjük). A passzív, illetve az aktív célba-juttatás mára szinte külön tudományággá vált (nemcsak a PDT,²² hanem általában az onkológia területén). Ideális esetben maga a fotoszenzibilizátor nem toxikus, így arra is remény van, hogy a multidrog-rezisztens megbetegedéseket is lehessen ezzel a módszerrel kezelni.

Az engedélyezett fotoszenzibilizátorok kivétel nélkül porfirin-vázis vegyületek (Photofrin[®], Foscan[®], Visudyn[®]). Klinikai kipróbálás alatt állnak további tetrapirrol-származékok (pl. Toocad[®], porficének, klorinok, bakterio-klorinok), aza-származékok (ftalo- és naftalocianinok), valamint néhány más vegyület (hipericin illetve fenotiazin származékok). Egyszerűsége miatt elterjedt a hem-ciklus felhasználása a fotoszenzibilizátor *in situ* előállítására: ebben az esetben a szervezetbe (akár helyileg, akár szájon át) juttatott 5-amino-levulénsav (ALA) hatására a kórosan felfokozott anyagcserével rendelkező sejtek sok protoporfirin IX-et termelnek, ami kiváló fotoszenzibilizátor, de ez nem halmozódik fel tartósan a szervezetben, ezért sokkal kisebb mértékű általános fényérzékenyítő hatással kell számolni, mind más fotoszenzibilizátorok esetében.²³

Vizsgálati módszereink

Laboratóriumunk egyik kutatási témája PDT hatóanyagként potenciálisan alkalmazható vegyületek fotofizikai-fotokémiai tulajdonságainak tanulmányozása. Kísérleti módszerként a stacionárius UV-látható abszorpciós spektroszkópia és a fluoreszcencia-spektroszkópia mellett időfelbontásos technikákat is használtunk: időkorrelált egyfoton-számlálást és lézeres villanófényt fotolízist. Az előbbi a szingulett gerjesztett állapot élettartamának mérésére szolgál, az utóbbival meghatározható a triplétt állapot élettartama és reaktivitása, továbbá a szingulett oxigén keletkezésének kvantumhatásfoka.

A villanófényt-fotolízis során Q-kapcsolt Nd-YAG lézer felharmonikusaival, tehát 532 nm-es vagy 355 nm-es 3-7 ns villanási idejű fényimpulzussal gerjesztjük a mintát, és követjük az UV-látható spektrumban bekövetkező változásokat 10 ns-os időfelbontással. A szingulett oxigén kimutatására nagyérzékenységű Ge-fotodiódát használunk, mely mintegy 200 ns-os időállandóval teszi lehetővé az 1,27 μm -es emisszió mérését.

A méréseket vagy homogén oldatban, vagy L- α -dipalmitoil-foszfátidilkolinból (DPPC) illetve L- α -dimirisztoil-foszfátidilkolinból (DMPC) készült kisméretű unilamelláris foszfolipid vezikulák jelenlétében végezzük, amelyek a sejtek membránját modellezik. A hidrofób fotoszenzibilizátorok ezen vezikulák kettősrétegébe ágyazódnak be, az ilyen rendszerekkel jól modellezhető a sejtmembránba, illetve a mitokondrium membránjában levő fotoszenzibilizátor viselkedése.

Vizsgálati eredményeink porfirin- illetve ftalocianin-vázak fotoszenzibilizátorokkal

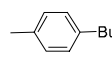
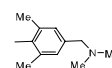
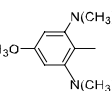
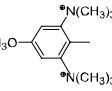
A fotoszenzibilizátor-tervezés során ma az a kérdés, hogyan lehet a megfelelő fotofizikai paraméterekkel rendelkező molekulát olyan funkció csoportokkal felszerelni, melyek elősegítik a molekula célba juttatását, a felhalmozódás fokozott szelektivitását. Másképp fogalmazva nem az a cél, hogy az elfogadható szinten lévő (~0,5) szingulett oxigén keletkezési kvantumhatásfokkal rendelkező fotoszenzibilizátort úgy módosítsuk, hogy ez a kvantumhatásfok 10-20%-kal jobb legyen (hiszen egy kétszeres faktornál jobb eredmény már elvileg sem érhető el), hanem a biokémiai sajátosságok sikeres befolyásolásával remélhetjük a számottevően jobb terápiás hatás elérését.

Ez a felismerés annak következménye, hogy számos publikáció tapasztalata (köztük saját korábbi közleményeink is) kísérletileg is igazolta azt a tényt, hogy a porfirin- illetve ftalocianin-váz fotofizikai tulajdonságait maga a váz szabja meg, az oldallánci szubsztituensek ezeket a paramétereket nem befolyásolják számottevően (ezzel szemben a biokémiai sajátosságokat elsősorban ezek az oldalláncok határozzák meg). Ezt mutatja az 1. táblázat is, melyben saját kísérleti adatainkat tüntettük fel.

Még az olyan nagymértékű változás, mint amilyen az 1. táblázat két utolsó sorában látható (semleges molekula összehasonlítása egy okta-kationos molekulával) sem

eredményez jelentős változást a fotofizikai paraméterekben – a szingulett oxigén hozam növekedése valószínűleg annak tudható be, hogy az okta-kationos molekula kevésbé hajlamos az aggregációra, ezért kisebb a belső konverzió szerepe a szingulett állapot dezaktiválódásában. A központi fémion megváltoztatása ezzel szemben komoly mértékben befolyásolja a fotofizikai jellemzőket,²⁴ erre jó példa, hogy fémion távollétében a porfirin triplétt gyakorlatilag nem foszforeszkálnak, de pl. a palládium-porfirinek foszforeszcencia-kvantumhatásfoka nagy.

1. Táblázat. Porphirin- és ftalocianin-vázak vegyületek néhány fotofizikai paramétere

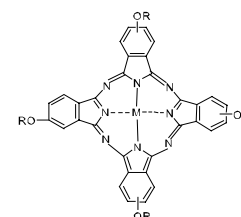
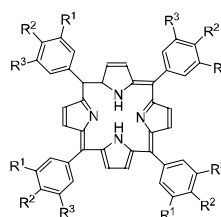
Váz*	Vegyület Szubsztituensek	Abszorpciós sáv 600 nm felett (nm) [$\epsilon(10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1})$]	Φ^{**} $^1\text{O}_2$	Hivat- kozás
A	$\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$	648 [0,032]	0,69	25
benzol				
A	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^3 = \text{H}$	654 [0,049]	0,69	25
benzol				
A	$\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{OCH}_3$ $\text{R}^2 = \text{H}$	648 [0,029]	0,73	25
benzol				
A	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OCH}_3$	648 [0,047]	0,66	25
benzol				
B	Nincs „RO” szubsztituens; $\text{M} = \text{Zn}$	666 [3,02]	0,42	26
etanol				
B	$\text{R} = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ $\text{M} = \text{Zn}$	675 [0,93]	0,42	26
etanol				
B	$\text{R} =$ 	675 [1,05]	0,47	26
etanol	$\text{M} = \text{Zn}$			
B	$\text{R} =$ 	677 [0,85]	0,59	26
etanol	$\text{M} = \text{Zn}$			
B	$\text{R} =$ 	689 [0,89]	0,64	-
toluol	$\text{M} = \text{Zn}$			
B	$\text{R} =$ 	681 [0,36]	0,86	-
etanol	$\text{M} = \text{Zn}$			

* Az oldószert kis betűvel van feltüntetve.

** Szingulett oxigén keletkezésének kvantumhatásfoka

A: 5,10,15,20-tetakis-fenil-porphirin váz:

B: ftalocianin-váz:



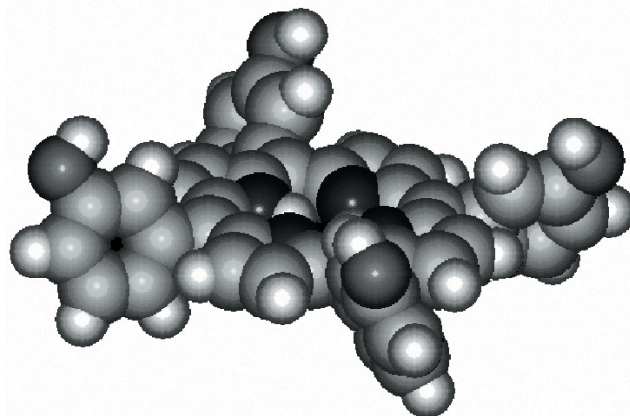
A porfirinek és ftalocianinok fotofizikai jellemzőit jelentősen befolyásolja a mikrokörnyezet. Az oldószerhatást általában nem lehet egyszerűen vizsgálni, mert a viszonylag nagy molekulák rosszul oldódnak a legtöbb oldószerben – sokszor már annak is örülhetünk, ha találunk egy olyan oldószert, amiben az oldhatóság meghaladja a $10 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ értéket. Az erősen lipofil molekulákat azonban viszonylag könnyű foszfolipid vezikulák kettősrétegébe juttatni, és ott vizsgálni fotofizikai, fotokémiai jellemzőiket. A használt kisméretű unilamelláris foszfolipid vezikulák kettősrétegének merevsége hőmérsékletfüggő, a kettősréteg gél-állapotból a fő fázisátalakulási hőmérsékleten alakul át folyadékkristályos állapotba (a folyamat a szilárd anyagok olvadásához hasonlítható). A fotoszenzibilizátor alapállapotú (triplett) oxigén általi kioltását (ez az a kölcsönhatás, amelyben szingulett oxigén keletkezik) vizsgáltuk foszfolipid vezikulák kettősrétegében. A fő fázisátalakulási hőmérséklet alatt a kioltás sebességi együtthatója jelentős mértékben függ a hőmérséklettől (ilyen körülmények között a fotoszenzibilizátor elmozdulása elhanyagolható, az oxigén diffúziójának sebessége a meghatározó folyamat, ami függ a hőmérséklettől), a fő fázisátalakulási hőmérséklet felett a hőmérsékletfüggés már csak kis mértékű. A hőmérsékletfüggés jellemzésére a legalkalmasabb az Arrhenius-ábrázolásban kapható egyenes meredeksége, a látszólagos aktiválási energiát. A 2. táblázatban ilyen látszólagos aktiválási energiát mutatunk be a fő fázisátalakulási hőmérséklet alatt (a fő fázisátalakulási hőmérséklet felett a látszólagos aktiválási energia hibahatáron belül megegyezik az oxigén vízben történő diffúziójának látszólagos aktiválási energiájával).

2. Táblázat. Triplet porfirinek oxigén által történő kioltása sebességi állandóinak látszólagos aktiválási energiája különböző L- α -dipalmitoil-foszfatidilkolin vezikulákban a fő fázisátalakulási hőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleteken.

Váz*	Vegyület Szubsztituensek	Látszólagos aktiválási energia, kJ mol^{-1}
A	$\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$	33
A	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OCH}_3$	38
A	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$	42

* A vázszerkezet az 1. táblázat lábjegyzetében látható.

A 2. táblázat adatai szerint az oxigén nehezebben éri el a teljesen apoláros molekulát, mind a poláros csoportot is tartalmazó analógot. Értelmezésünk szerint ennek az az oka, hogy az apoláros molekula mélyen a kettősréteg alkil-csoportokból álló középső részébe van ágyazva, míg a poláros oldalláncot tartalmazó molekula a kettősréteg belsejében, de a poláros fejcsoportok közelében található. A 3. ábrán látható a 2. táblázat első sorában szereplő 5,10,15,20-(3-hidroxi)-tetrafenil-porfirin szemiempirikus kvantumkémiai módszerrel optimalizált geometriája. Az ábrából könnyen megérthető, hogy a 3-hidroxi-fenil szubsztituensek megfelelő térállása esetén a molekulának van egy poláros része, ami nyilván szívesen kötődik a kettősréteg poláros fejcsoportjaihoz, míg az apoláros porfirin-gyűrű inkább a kettősréteg apoláros alkil-csoportjai között helyezkedik el.



3. Ábra. 5,10,15,20-tetra-(3-hidroxi)-fenil-porfirin térbeli képe, a hidroxil-csoportok mind a négy fenil-gyűrű esetében felfelé állnak.

A kettősrétegbe történő speciális beágyazódást fluoreszcencia-depolarizációs kísérlettel sikerült alátámasztani. A fluoreszcencia-depolarizáció azt mutatja meg, hogy a gerjesztés és az emisszió között eltelt nagyon rövid idő alatt a molekula térbeli orientációja megváltozik-e: kismértékű depolarizáció az orientáció megtartására utal, míg nagymértékű depolarizáció a molekula szabad rotációját mutatja. Foszfolipid kettősrétegbe ágyazott porfirinek rotációja a fő fázisátalakulási hőmérséklet alatt nyilván gátolt, mert a kettősréteg merev, ilyen hőmérsékleteken tehát kismértékű depolarizációt tapasztalunk bármely porfirin-származék esetében. A fő fázisátalakulási hőmérséklet felett azonban a porfirin rotációja gyakorlatilag nem gátolt, amennyiben a porfirin a kettősréteg mélyén, az alkil-láncok között helyezkedik el (pl. a 5,10,15,20-tetrafenil-porfirin), ilyen körülmények között tehát nagymértékű a fluoreszcencia-depolarizáció. Ezzel szemben a 3. ábrán látható molekula esetében még a foszfolipid vezikula fő fázisátalakulási hőmérséklete felett is viszonylag kismértékű marad a fluoreszcencia-depolarizáció, mert a molekula szabad rotációját gátolja, hogy a hidroxil-csoportok a foszfolipid poláros fejcsoportjai közelében helyezkednek el, mintegy lehorgonyozva a molekulát a membrán szélén. Ez a jól-definiált membrán-lokalizáció is hozzájárulhat ahhoz, hogy a 5,10,15,20-tetra-(3-hidroxi)-fenil-porfirinnel közeli rokon 5,10,15,20-tetra-(3-hidroxi)-fenil-klorin az egyik „befutott”, engedélyezett PDT-s szenzibilizátor (FOSCAN® néven).

Az új, potenciálisan fotoszenzibilizátorként használható molekulák minősítése, fotofizikai jellemzése még nagyon távol van attól, hogy ezekből ténylegesen alkalmazott gyógyszerek kerüljenek kidolgozásra. A tématerületen felhalmozódott tapasztalatainkkal azonban közvetlenül is hozzá tudunk járulni a módszer magyarországi bevezetéséhez, hiszen terveink alapján a Kémiai Kutatóközpont műhelyében készült el az a berendezés-együttes (nagynyomású xenonlámpára alapozott fényforrás, fényvezetők és fényintenzitás-mérők), amellyel az Országos Gyógyintézeti Központ Fül- orr- gégegyógyászati Osztályán Dr. Csokonai Vitéz Lajos vezetésével mintegy 4 éve alkalmazzák sikeresen az ALA PDT-t.

Köszönetnyilvánítás.

A témakörben végzett kísérleteinket az OTKA (T-42546), az NKTH (NKFP 1/047/2001 MediChem, 1/A/005/04 MediChem2) és a Tét (A-22/99, A-12/02, A-13/04) támogatta. Dr. Bitter Istvánnak köszönetet mondunk egyes fotoszenzibilizátork előállításáért, Dr. Jakus Juditnak köszönjük az előadás összeállításához nyújtott értékes segítségét.

Összefoglalás

A fotodinamiás terápia egy új, elsősorban rosszindulatú daganatos megbetegedések kezelésére szolgáló eljárás, mely során a rákos sejteket fotoszenzibilizátor, oxigén és látható hullámhosszúságú fény együttes segítségével lehet elpusztítani. Áttekintjük a fotoszenzibilizátorként potenciálisan alkalmazható anyagok fotofizikai tulajdonságait (abszorpciós és fluoreszcenciaspektrum, spinváltó átmenet, szingulett oxigén képzés), és ezek jelentőségét a fotodinamiás hatás elérésében.

Hivatkozások

1. von Tappeiner, H. *Münch. Med. Wochenschr.* **1900**, 47, 5.
2. von Tappeiner, H.; Jodlbauer, A. *Arch. Klin. Med.* **1904**, 80, 427.
3. Jesionek, A.; von Tappeiner, H. *Arch. Klin. Med.* **1905**, 82, 72.
4. Hausmann, W. *Biochem. Z.* **1908**, 14, 275.
5. Lipson, R.L.; Baldes, E.J.; Olsen, A.M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1961**, 26, 1.
6. Dougherty, T.J.; Kaufman, J.E.; Goldfarb, A.; Weishaupt, K.R.; Boyle, D.; Mittelman, A. *Cancer Research* **1978**, 38, 2628.
7. Triesscheijn, M.; Baas, P.; Schellens, J.H.M.; Stewart, F.A. *Oncologist* **2006**, 11, 1034.
8. Babilas, P.; Landthaler, M.; Szeimies, R.M. *Eur. J. Derm.* **2006**, 16, 340.
9. Scully, C.; Bagan, J.V. *Oral Oncol.* **2007**, 43, 107.
10. Usuda, J.; Kato, H.; Okunaka, T.; Furukawa, K.; Tsutsui, H.; Yamada, K.; Suga, Y.; Honda, H.; Nagatsuka, Y.; Ohira, T.; Tsuboi, M.; Hirano, T. *J. Thor. Oncol.* **2006**, 1, 489.
11. Boyer, J. *Ann. Chirurgie* **2006**, 131, 7.
12. Pinthus, J.H.; Bogaards, A.; Weersink, R.; Wilson, B.C.; Trachtenberg, J. *J. Urol.* **2006**, 175, 1201.
13. Gannon, M.J.; Brown, S.B. *Br. J. Obstetrics Gynaecology* **1999**, 106, 1246.
14. Stylli, S.S.; Kaye, A.H. *J. Clin. Neurosci.* **2006**, 13, 709.
15. Moore, C.M.; Hoh, I.M.; Bown, S.G.; Emberton, M. *Br. J. Urol. Int.* **2005**, 96, 754.
16. Kaiser, P.K. *Curr. Med. Res. Opinion* **2007**, 23, 477.
17. Morton, C.A.; Brown, S.B.; Collins, S.; Ibbotson, S.; Jenkinson, H.; Kurwa, H.; Langmack, K.; McKenna, K.; Moseley, H.; Pearse, A.D.; Stringer, M.; Taylor, D.K.; Wong, G.; Rhodes, L.E. *Br. J. Dermatology* **2002**, 146, 552.
18. Calzavara-Pinton, P.G.; Venturini, M.; Sala, R. *J. Photochem. Photobiol. B.: Biol.* **2005**, 78, 1.
19. Jori, G.; Fabris, C.; Soncin, M.; Ferro, S.; Coppellotti, O.; Dei, D.; Fantetti, L.; Chiti, G.; Roncucci, G. *Lasers Surgery Med.* **2006**, 38, 468.
20. Castano, A.P.; Mroz, P.; Hamblin, M.R. *Nature Reviews Cancer* **2006**, 6, 535.
21. Schenk, G.O. *Ind. Eng. Chem.* **1963**, 55, 40.
22. Chen, B.; Pogue, B.W.; Hoopes, P.J.; Hasan, T. *Crit. Rev. Eukaryotic Gene Expr.* **2006**, 16, 279.
23. Peng, Q.; Warloe, T.; Berg, K.; Moan, J.; Kongshaug, M.; Giercksky, K.E.; Nesland, J.M. *Cancer* **1997**, 79, 2282.
24. Vanderkooi, J.M.; Maniara, G.; Green, T.J.; Wilson, D.F. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 5476.
25. Katona, Z.; Grofcsik, A.; Baranyai, P.; Bitter, I.; Grabner, G.; Kubinyi, M.; Vidóczy, T. *J. Mol. Struct.* **1998**, 450, 41.
26. Grofcsik, A.; Baranyai, P.; Bitter, I.; Csokai, V.; Kubinyi, M.; Szegletes, K.; Tatai, J.; Vidóczy, T. *J. Mol. Struct.* **2004**, 704, 11.

Photophysical properties of the photosensitisers used in photodynamic therapy.

Photodynamic therapy is a new treatment modality used primarily for treat malignant tumors. It utilizes the selective cancer killing effect of the combined action exerted by a photosensitiser, oxygen and visible light. The photophysical properties (absorption and fluorescence spectra, intersystem crossing, formation of singlet oxygen) of photosensitisers are discussed involving their significance in the photodynamic effect.