

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Odkrycie i zastosowanie antybiotyków pozwalających na selektywne niszczenie mikroorganizmów jest niewątpliwie jednym z najbardziej znaczących postępów w medycynie, pozwalających na leczenie, czy nawet całkowite wyeliminowanie, nieuleczalnych uprzednio chorób. Wydawało się, że z początkiem XXI wieku choroby powodowane przez mikroorganizmy zostaną ograniczone do poziomu nie mającego już poważnego wpływu na zdrowie populacji ludzkiej. Niestety, bakterie rozwinęły mechanizmy odporności na działanie dotychczas skutecznych leków przeciwbakteryjnych. Ponadto, bakterie posiadają zdolność do tworzenia niezwykle trudnych do zniszczenia biofilmów, które to, według Narodowego Instytutu Zdrowia, odpowiedzialne są za około 80% ludzkich infekcji. Fakty te wskazują, że koniecznym jest poszukiwanie nowych rozwiązań w walce z drobnoustrojami. Fotodynamiczna terapia przeciwbakteryjna (aPDT) jest nową, alternatywną metodą niszczenia mikroorganizmów.

Terapia fotodynamiczna wymaga współdziałania trzech elementów: tlenu, fotouczulacza (PS) oraz promieniowania elektromagnetycznego o długości fali dobranej do pasma absorpcji fotouczulacza. Absorpcja promieniowania przez cząsteczki fotouczulacza prowadzi, poprzez szereg procesów fotofizycznych, do zwiększenia populacji stanu trypletowego ($^3\text{PS}^*$). Przeniesienie energii lub elektronu ze wzbudzonego elektronowo stanu trypletowego ($^3\text{PS}^*$) cząsteczek fotouczulacza do cząsteczek tlenu molekularnego ($^3\text{O}_2$), prowadzi do produkcji tlenu singletowego ($^1\text{O}_2$) oraz innych reaktywnych form tlenu (ROS), które niszczą prawie wszystkie typy biomolekuł (białka, lipidy czy kwasy nukleinowe) oraz uszkadzają strukturę komórek. Zaletą aPDT jako potencjalnie nowej terapii przeciwbakteryjnej, jest to że działa ona dobrze nawet na bakterie odporne na antybiotyki, jak również na biofilmy bakteryjne. Niszczenie biofilmów bakteryjnych w aPDT znalazło zastosowanie w szczególności w leczeniu infekcji stomatologicznych.

Kluczową rolę w aPDT odgrywa fotouczulacz. Optymalny PS w terapii przeciwbakteryjnej powinien być nietoksyczny w ciemności, w szczególności dla zdrowych komórek gospodarza, posiadać wysoką wydajność kwantową tworzenia ROS, jak również wysoki molowy współczynnik absorpcji w zakresie widzialnym. Fotouczulacz powinien także wykazywać selektywność w stosunku do komórek mikroorganizmów w porównaniu do komórek gospodarza, w szczególności w warunkach krótkich czasów inkubacji. Optymalnie, PS dla potrzeb aPDT powinien posiadać ładunek dodatni, najlepiej pochodzący od czwartorzędowego atomu azotu lub zasadowych grup aminowych.

Niniejsze badania mają na celu syntezę serii nowych, małowymiarowych kationowych pochodnych heksajodowanej subftalocyjaniny, jak również jej koniugatów z wybranymi polimerami (chitozan, polietylenoimina). Subftalocyjaniny są niższymi homologami ftalocyjanin, zawierającymi 14 zdelokalizowanych elektronów π . Chlor przyłączony do atomu boru w cząsteczce subftalocyjaniny, łatwo ulega substytucji w reakcjach z różnego typu nukleofilami, co pozwala na selektywne otrzymanie monomodyfikowanej pochodnej. Obecność tak wielu atomów jodu w cząsteczce fotouczulacza powinno zapewnić mu wysoką efektywność populacji stanu trypletowego a tym samym bardzo wysoką wydajność produkcji tlenu singletowego oraz innych ROS. Głównym celem przedstawionego projektu jest zaprojektowanie nowych, tanich i łatwych w syntezie fotouczulaczy efektywnych w aPDT dla szerokiego spektrum mikroorganizmów. Badania realizowane w projekcie będą skupiać się na porównaniu efektywności w aPDT małowymiarowych kationowych fotouczulaczy, z koniugatami subftalocyjaniny.