

**Feoforbid cynkowy jako fotouczulacz w terapii fotodynamicznej
ludzkiego gruczolaka (Adenocarcinoma) w modelu *in vitro* oraz *in vivo***

Doktorant: mgr Monika Jakubowska

Promotor: prof. dr hab. Krystyna Urbańska

Gruczolakorak to jeden z najczęściej spotykanych typów nowotworów złośliwych. Do szczególnie często stwierdzanych u pacjentów miejsc lokalizacji gruczolakoraków należą płuco, sutek i jelito grube. Terapia gruczolakoraków stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej onkologii, a zatem poszukiwanie metod leczenia innych niż chirurgia czy radioterapia jest niezwykle aktualnym problemem badawczym. Wiele wskazuje na to, że terapia fotodynamiczna wpisuje się w lukę istniejącą w aktualnych zapotrzebowaniach terapeutycznych onkologii.

W prezentowanych badaniach scharakteryzowano feoforbid cynkowy, pochodną cynkową chlorofilu *a*, jako fotouczulacz w terapii fotodynamicznej gruczolakoraków^[1-3]. Ocenę aktywności terapeutycznej feoforbidu cynkowego dokonano *in vitro*^[1], dla trzech linii komórkowych ludzkiego gruczolaka płuca A549, sutka MCF-7 i jelita grubego LoVo, oraz *in vivo*^[1-3], w ludzkich guzach A549 rosnących w ciele myszy bezgrasiczych BALB/cA *nude*.

Wykazano, że feoforbid cynkowy (w bardzo niskich stężeniach i dla niskich dawek światła) powoduje silny efekt fotodynamiczny^[1], prowadzący do 100% śmiertelności komórek A549, MCF-7 i LoVo.

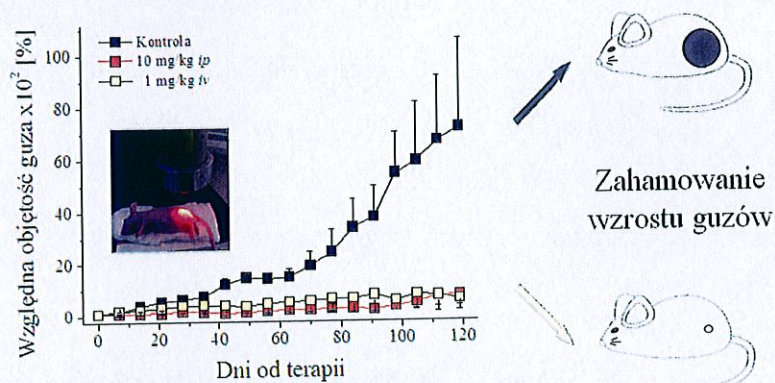
W badaniach mechanizmów śmierci komórkowej^[1] porównano działanie feoforbidu cynkowego, jego magnezowej pochodnej – chlorofilidu, a także stosowanego klinicznie fotouczulacza Photofrin, i światła. Wykazano, że badane pochodne chlorofilu *a* powodują silny efekt fotodynamiczny prowadzący do śmierci komórek (apoptoza/nekroza); w tych samych warunkach Photofrin powoduje zaledwie około 10% spadek przeżywalności komórek.

Silny efekt terapeutyczny feoforbidu cynkowego potwierdzono również w modelu *in vivo*^[1-3]: badany fotouczulacz w dawce 10 mg/kg (podanie dootrzewnowe), oraz 1 mg/kg (podanie dożylnie), powodował całkowitą regresję lub istotne spowolnienie tempa wzrostu guzów po naświetleniu światłem czerwonym w dawce 120 J/cm² (obserwacja guzów do 120 dni po terapii). Uzyskano średnio pięciokrotną różnicę zmniejszenia względnej objętości guza względem guzów kontrolnych. Analiza histologiczna^[1,2] wykazała obecność komórek układu

**Feoforbid cynkowy jako fotouczulacz w terapii fotodynamicznej
ludzkiego gruczolakoraka (*Adenocarcinoma*) w modelu *in vitro* oraz *in vivo***

odpornościowego (nacieki leukocytarne), co może świadczyć o aktywacji odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko guzowi poddanemu terapii fotodynamicznej.

W widmach EPR^[2,3] badanych ludzkich guzów rosnących w ciele myszy bezgranicznych wykryto sygnały nitrozyhemoglobiny, pochodnej hemoglobiny oraz tlenku azotu(II). Sygnały EPR pochodzące od nitrozyhemoglobiny opisywano dotychczas dla guzów zwierzęcych rosnących u zwierząt (przeszczepy wewnątrzgatunkowe), i bardzo rzadko dla guzów ludzkich pochodzących od pacjentów. W opisywanych badaniach^[2] po raz pierwszy wykryto sygnały nitrozyhemoglobiny dla guzów ludzkich rosnących w ciele myszy bezgranicznych (przeszczep międzygatunkowy), co może stanowić istotną informację w postrzeganiu natury modeli guzów ludzkich rosnących w organizmach zwierzęcych^[2].



Rys. 1 Zahamowanie wzrostu guza A549 poddanego terapii fotodynamicznej z użyciem feoforbidu cynkowego jako fotouczulacza

Publikacje:

[1] **M. Jakubowska**, M. Szczygiel, D. Michalczyk-Wetula, A. Susz, G. Stochel, M. Elas, L. Fiedor, K. Urbanska. *Zinc-pheophorbide a – highly efficient low-cost photosensitizer against human adenocarcinoma in cellular and animal models*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 10(3), pp. 266 – 277 (2013)

[2] **M. Jakubowska**, D. Michalczyk-Wetula, J. Pyka, A. Susz, K. Urbanska, B. K. Płonka, P. Kuleta, P. Łacki, M. Krzykawska-Serda, L. Fiedor, P. M. Płonka. *Nitrosylhemoglobin in photodynamically stressed human tumors growing in nude mice*. Nitric Oxide 35, pp. 79 – 88 (2013)

[3] **M. Jakubowska**, M. Śniegocka, E. Podgórska, D. Michalczyk-Wetula, K. Urbanska, A. Susz, L. Fiedor, J. Pyka, P. M. Płonka. *Pulmonary metastases of the A549-derived lung adenocarcinoma tumors growing in nude mice. A multiple case study*. Acta Biochimica Polonica, w druku (2013)

Monika Jakubowska