

# Argiak zuzendutako tratamendu alternatiboa minbiziaren kontra

(Light-driven alternative therapy for cancer disease)

Rebeca Sola, Enrique García Martínez de la Hidalga, Jorge Bañuelos\*

Kimika Fisikoa Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU)

**LABURPENA:** Osasunaren esparruan, minbizia da gaixotasunen artean gizartearen kezka garrantzitsuenetakoa beraren heriotza-tasa altua dela eta. Ikerkuntzan ahalegin nabariak eta ugariak egiten ari dira minbizia sendatzeko, metodo terapeutiko berriak bilatzeko, eta erradioterapiaren eta kimioterapiaren albo-efektu kaltegarriak ekiditeko. Azken bolada honetan, alternatiba osagarri gisa terapia fotodinamikoak arrakasta izan du, batez ere larruazaleko minbiziak tratatzeko. Metodo honetan argiak fotosentikortzaile bat aktibatzen du oxigeno singletea sortzeko. Izan ere, azken espezie hori zitotoxikoa da, eta aktibitate antikantzerigenoa erakusten du. Lan honetan, arreta fotosentikortzaileetan jartzen da. Zehazki, horien zenbait alderdi garrantzitsu azaldu eta aztertzen dira, hala nola haien diseinu molekularra, bete behar dituzten eskakizunak aipatuz, eta orobat azalduz zer prozesu fotofisiko dauden argiak zuzendutako oxigeno singletearen sorreraren atzean. Bukatzeko, adierazten dira gaur egun eskuragarri dauden fotosentikortzaile organikoak, bereziki BODIPY izeneko koloratzaileak azpimarratuz.

**HITZ GAKOAK:** minbizia, terapia fotodinamikoa, fotosentikortzaileak.

**ABSTRACT:** *One of the most noticeable concerns in society related with health is cancer owing to its high mortality rate. A great deal of research is conducted to treat cancer, find novel therapeutic treatments, and to avoid the harmful side effects of radiotherapy and chemotherapy. Nowadays, photodynamic therapy has arisen as a successful complementary alternative, mainly for skin diseases induced by cancer. In this light-driven method, a photosensitizer is required to generate singlet oxygen. Indeed, this last cytotoxic moiety shows anticarcinogenic activity. The herein reported work is focused on photosensitizers. To this aim, we detail the molecular design to fulfill the required conditions, and explain the underlying photophysical phenomena behind the light-induced singlet oxygen generation. Finally, we report the state of the art regarding organic photosensitizers, with special interest in those based on BODIPY dyes.*

**KEYWORDS:** cancer, photodynamic therapy, photosensitizers.

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Jorge Bañuelos, Kimika Fisikoa Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU), 644 PK, 48080 Bilbo, Euskal Herria. – jorge.banuelos@ehu.eus – <https://orcid.org/0000-0002-8444-4383>.

**Nola aipatu / How to cite:** Sola, Rebeca; García Martínez de la Hidalga, Enrique; Bañuelos, Jorge (2020). «Argiak zuzendutako tratamendu alternatiboa minbiziaren kontra»; *Ekaia*, 37, 2020, 145-157. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.20722>).

Jasoa: 10 maiatza, 2019; Onartua: 15 uztaila, 2019.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2020 UPV/EHU



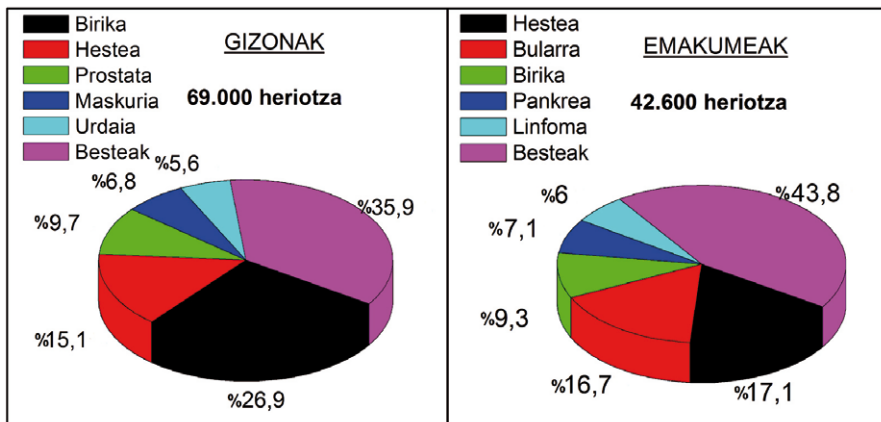
Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

## 1. SARRERA

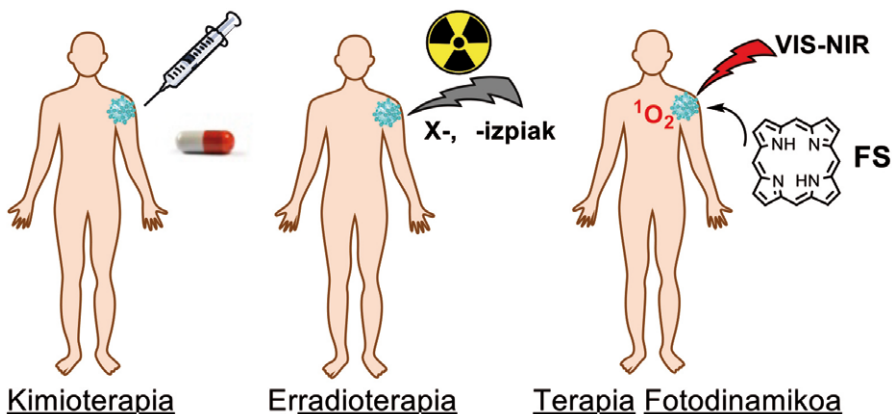
Europar Batasunak bultzatutako Horizonte 2020 (H2020) esparru-plan-gintzak agintzen ditu ikerkuntzaren helburuak eta zereginak 2014tik [1]. Proposamen horren oinarriko helburuak dira: gizartearen erronkei aurre egitea, enpresen lidergoa bultzatzea eta zientziaren bikaintasuna bermatzea. Izan ere, H2020 ekimenak gizartea eta zientzia hurbiltzea nahi du bereziki haien arteko ulermena eta komunikazioa sustatuz. Hori dela eta, H2020ren zeharkako gaitasun nagusietariko bat ikerketa eta berrikuntza arduratsua da (RRI, *Responsible Research and Innovation*) [2]. Helburua ikerketa zientifikoa bideratzea da gizartearen kezkei eta eskaerei erantzuna emateko, eta, era berean, gizarteak ulertzea ikerkuntza ezinbestekoa dela garapenerako eta eguneroko bizitza hobetzeko. Erronka honek gobernuen, gizartearen, enpresen eta zientzialarien parte hartzea eta elkarlana behar du. Harreman hori errazteko RRI ekimenak zazpi oinarriko erronka aipatu ditu. Horietako bat «Osasuna, demografia-aldaketa eta ongizatea» da. Ildo horretatik gizartearentzat ikerkuntza oso garrantzitsua da, gaixotasunei eta sendatzeko tratamendu berritzaileei dagokienez. Gaixotasunen artean, gaur egun ardura gehien sortzen dutenetatik minbizia da aipagarriena, biztanleen heriotza-kausa ohargarrienetarikoa delako mundu osoan. Hain zuzen ere, Osasun Munduko Erakundearen (OME) arabera minbizia da heriotzaren bigarren kausa [3]. Azken txostenen arabera, urtero, minbizia dela eta, 8,2 milioi biztanle gutxi gorabehera hiltzen dira, eta 14,1 milioi minbizi kasu berri agertzen dira mundu osoan (OMEko Globocan proiektuaren arabera) [4]. Espainian, Espainiako Onkologia Medikoaren Elkartearen (SEOM, *Sociedad Española de Oncología Médica*) arabera, minbizia heriotzen % 13ren arduraduna da, [5]. 1. irudian, Espainian minbiziak eragindako heriotza kopurua adierazten da, sexuaren arabera, tumore motaren eragina zehaztuz [6]. Beraz, minbiziaren inguruko ikerketa sustatzen ari da; helburuen artean hauek ditugu: gaixotasunaren mekanismo biologikoa ulertzea, horren hedapena aztertzea, prebentzioa sustatzea edo gizakien osasunean dituen eraginak murriztea.

Gaur egun erabiltzen diren metodo terapeutiko ohikoenak minbizia tratatzeko (ebakuntzaz gainera) bi dira: kimioterapia eta erradioterapia (2. irudia). Kasu gehienetan bi tratamenduok batera baina txandaka aplikatzen dira. Kimioterapiaren sendagaiak erabiltzen dira minbiziari aurre egiteko, hau da, horren hedapena eta hazkundera gelditzeko, gorputzeko beste guneetan (metastasia) kaltetutako zelulak hiltzeko eta mina arintzeko [7]. Kimioterapiak hazkunde azkarreko zelulak hiltzen ditu, eta zelula kantzerigenoak horien artean daude. Kimioterapia-zikloetan, senda-gaia dosifikatzen da minbizi motaren arabera bai ahoz (pilulak) bai zain barneko injekzioen bidez, (2. irudia). Aldiz, erradioterapiaren energia altuko izpi elektromagnetiko ahaltsuak erabiltzen dira (gehienbat X edo Gamma izpiak) zelula kantzerigenoak ahultzeko edo hiltzeko (2. irudia) [8]. Ba-

tzuetan substantzia erradioaktiboak ere erabiltzen dira. Erradiazioak kaltetutako zelulen ADN-a apurtzen du, eta hala haien hazkunde eta zatitzea ekiditen du, edo zelulak berak hiltzen ditu. Kimioterapiarekin alderatuz, non gorputz osoak jasaten duen sendagaien eragina, erradioterapian minbiziak kaltetuta dagoen gorputzaren gunera zuzentzen da erradiazioa. Horrela, tumore-gunearen inguruan dauden zelula osasuntsuak ez dira hainbeste kaltetzen.



**1. irudia.** Espainian 2014an gizonen eta emakumeen heriotzak tumore motaren arabera (Osasunaren Munduko Erakundetik datuak hartuta [6]).



**2. irudia.** Minbizia tratatzeko teknikak: kimioterapia (pilulen edo injekzioen bidez), erradioterapia (X eta gamma izpiak erabiliz) eta terapia fotodinamikoa (fotosentikortzailea, FS, ikusgaiko edo infragorri hurbileko argiaren bidez oxigeno singletea,  $^1O_2$ , lortzeko).

Hala ere, aipatutako bi metodoen desabantaila horixe bera da, zelula osasuntsu eta kaltetuak bereizteko selektibotasun eza. Hori dela eta, bi metodo horiek albo-efektu ugari ekar ditzakete, eta batzuetan latza izan daitezke tratatzen den gorputzaren gunearen arabera. Hala nola, ile-galera, nekea, aldaketak larruzalean, zorabioak eta okadak. Egoera horren aurrean, gogotik ikertzen ari da metodo alternatiboak, osagarriak, eragin-korrek eta selektiboagoak bilatzeko minbizia tratatzeko osasunerako kaltegarriak diren gainerako efektuak saihestuz. Behar horien ondorioz, azken urteotan terapia fotodinamikoa (TFD) arreta handia jasotzen ari da (2. irudia) [9]. Metodo horretan, gizakiontzat toxikoak ez diren fotosentikortzaile izeneko molekulak erabiltzen dira, organikoak izan ohi direnak [10-12]. Horiek minbiziaren ingurunean kokatu, eta argiaren bidez aktibatzen dira (ikusgaiko edo infragorri hurbileko eremuan). Argiak zuzendutako teknologia hori aplikatzeko estrategia bat baino gehiago daude [13, 14]. Hala ere, azken urteotan arreta eta arrakasta gehien jasotzen ari dena oxigeno singletean oinarritzen da [15, 16]. Espezie gako hori ingurugiroko oxigenotik sortzen da, eta oso erreaktiboa da beraren ingurunean dauden zelula kantzerigenoak suntsitzeko [17]. Irradiazioa gelditzen denean, aktibitate zitotoxikoa desagertzen da, eta baldintza horietan fotosentikortzailea guztiz geldoa da, alegia, ez dauka inongo eraginik inguruko organuluetan. TFD kontzeptua ez da berria, eta pasa den mendearen hasieratik ezaguna da [18], baina orain dela urte batzuk hasi da horren inguruan biziki ikertzen alternatiba osagarri gisa, batez ere larruzaleko minbiziak tratatzeko [19].

Lan honen helburua argiak zuzendutako terapia berritzaile hau agerian jartzea da. Horretarako fotofisikaren ikuspuntutik zertan datzan azalduko da, eta adieraziko da zein diren fotosentikortzaileek bete behar dituzten eskakizunak minbiziaren aurkako tratamendua ahalbidetzeko. Bukatzeko, aurkeztuko dira oxigeno singletea sortzeko gaur egun erabiltzen diren molekulak, diseinu molekularren garrantzia aipatuz.

## **2. EZTABAIDA**

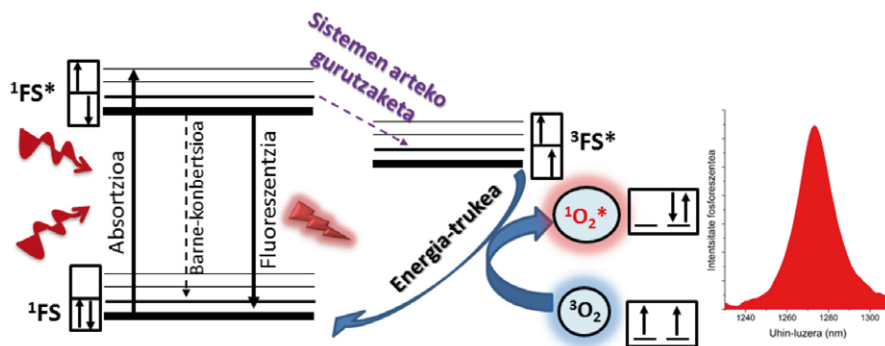
### **2.1. Oxigeno singletearen sorreraren mekanismoa**

TFDren bidez aktibitate antikantzerigenoa lortzeko oxigeno singletea ( $^1\text{O}_2^*$ ) sortzea aukera erabiliena da gaur egun [10-12, 15, 16]. Oxigenoa egoera honetan oso erreaktiboa eta zitotoxikoa da. Beraz, haren inguruko zelula kantzerigenoak deuseztatzeke aproposa da; beste guneetako zelula osasuntsuak kaltetu gabe. Oxigenoaren oinarritzko egoera tripletea ( $^3\text{O}_2$ ) da, eta ez da hain erreaktiboa. Hura kitzikatzen denean, oxigenoa singlete egoeran sortzen da. Fotosentikortzailearen (FS) zeregin nagusia, beraz, espezie horren sorrera gidatzea da. Horretarako, FSak argia eraginkortasu-

nez xurgatu beharra dauka, argia izanik, beraz, prozesua aktibatzen duena. TFDn erabiltzen den argi mota ikusgaiko edo infragorriko eremuko da; aldiz, erradioterapiarekin X-edo  $\gamma$ -izpiak erabiltzen dira, erradiazio askoz energetiko eta arriskutsuagoa izanik osasunerako.

Fotosentikortzaile (FS) bat argia xurgatzeko gai den molekula bat da. FSa, kanpoko estimulurik gabe, bere oinarrizko egoera elektronikoan aurkitzen da, hau da, singlete egoeran ( $^1\text{FS}$ , non elektroien spinak antiparaleloki kokatuta dauden) (3. irudia). FSa ikusgaiko edo infragorriko argiaz irradiatzen denean, molekulak fotoiak xurgatzen ditu, eta egoera kitzikatura pasatzen da (gehiegizko energia izango du; oinarrizko egoeran zeuden elektroietariko bat energia altuagoko maila batera, egoera batera pasatuko da) anizkoiztasuna mantenduz ( $^1\text{FS}^*$ ). Behin egoera kitzikatu horretan dagoenean elektroia, lehian dauden hainbat prozesu gerta daitezke (3. irudia). Elektroia oinarrizko egoerara buelta daiteke, eta fotoiak emititu (argia emititu, fluoreszentzia) edo beroa ingurunean barreiatu (barne-konbertsioa). Bestalde, triplete egoera kitzikatura ( $^3\text{FS}^*$ , non spin elektronikoak paraleloki kokatuta dauden) pasa daiteke sistemen arteko gurutzaketaren bidez. Oxigeno singletea sortzeko azken prozesua areagotzea ezinbestekoa da [20]. Izan ere, fotosentikortzailearen triplete ( $^3\text{FS}^*$ ) horren spin-egoera akoplamendua eta energia aproposa da ingurugiroko oxigenoa ( $^3\text{O}_2$ ) kitzikatzeko (3. irudia). Beraz, argiaren ondorioz fotosentikortzailea bere triplete egoera kitzikatura ( $^3\text{FS}^*$ ) pasatu behar da, sistemen arteko gurutzaketari esker. Behin egoera horretan, inguruko oxigenoarekin talka egiten duenean horrekin truka dezake bere gehiegizko energia, oxigenoa bera kitzikatuz eta oxigeno singletea ( $^1\text{O}_2$ ) eskuratuz. Azken hau, barreiatzean, zelulekin topatzen bada, horiek suntsitu ditzake bere izaera zitotoxikoa dela eta. Kitzikapen-argia amatatzen bada, fotosentikortzailea ezin daiteke pasa egoera triplete kitzikatu horretara, eta, beraz, oxigeno singletearen sorrera gelditzen da. Espektroskopia aldetik, eta saiakera *in vivo* edo *in vitro* egin baino lehen, egiazta daiteke fotosentikortzailearen arrakasta oxigeno singletea lortzeko. Izan ere, oxigeno espezie horrek emisio fosforeszente bereizgarri bat du 1.250-1.300 nm-ko eremu espektrean (3. irudia). Beraz, oxigeno singletearen igorpen-banda horren intentsitatea neurtuz, jakin daiteke FSaren etekina nahi dugun helburua betetzeko.

Hori guztia kontuan hartuz, fotosentikortzailearen hautaketa eta diseinua gakoa dira oxigeno singletearen sorrera ahalbidetzeko argiaren eraginez, eta era horretan baliagarria izateko terapia fotodinamikoan.



**3. irudia.** Prozesu fotofisiko posibleak FS bat argiarekin kitzikatu ostean. Horien artean, sistemen arteko gurutzaketa nabarmentzen da, oxigeno singletea ( $^1\text{O}_2$ ) sortzea ahalbidetzen duen prozesua baita.  $^1\text{O}_2$ -aren igorpen-espektroa ere erakusten da (fosforeszentzia).

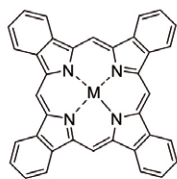
## 2.2. Fotosentikortzaile organikoak

Molekula bat fotosentikortzaile gisa aukeratzeko orduan, hainbat betebeharrak hartu behar dira oxigeno singletearen sorrera eraginkorra izateko. Fotosentikortzaile gisa, izaera ez-organikoa duten nanopartikulak edo puntu kuantikoak maiz erabili dira [21]. Baina molekula organikoek zenbait abantaila dituzte halako material ez-organikoen aurrean, hala nola biobateragarritasun hobea, toxizitate eza, eta molekula-egitura borondatez eraldatzeko aukera gehiago; izan ere, sintesi organikoaren baliabideak erabiliz, propietateak ere moldatzen ahal dira [22]. Horretaz gain, substantzia ez-organikoek argia espektro elektromagnetikoaren eremu ultramorean xurgatu ohi dute, eta hori aplikazio biologikoetarako ez da interesgarria, gorputz-ehunek eremu horretako argia xurgatzen dutelako. Interesgarriagoa da fotosentikortzaileek eremu ikusgaietan, eta eremu gorritik ahalik eta hurbilen xurgatzea. Horrela, argia haiei helaraztea posiblea da. Beraz, atal honetan, eta goian aipatu diren ezaugarriak direla eta, azaltzen da zer baldintza bete behar dituzten molekula organikoek fotosentikortzaile idealak izateko:

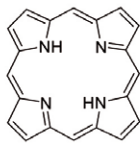
- Argia xurgatzeko ahalmen handia izatea eta egonkorra izatea. Lehen aipatutako tripleterako aktibazio hori aproposa izateko, molekula-aren xurgapena handia behar da irradiatzeko erabiltzen den uhin-luzera tartean, eta ezin da hondatu argiaren eraginez, nahiz eta luzaro irradiatu. Beraz, molekula fotoi kantitate altua absorbatzeko gai izan behar du, baina baita irradiazio hori jasateko bezain sendoa izan, bere barruan jarrai dezan nahiz eta denbora luzean argipean egon.
- Eremu gorriko (600 nm-tik gora) edo infragorri hurbileko (750 nm-tik gora) argia xurgatzeko gai izatea. Argi mota hori sakonki sartzen

da ehunetan (3 eta 5 mm inguru, hurrenez hurren), eta errazago irits daiteke minbizira, inguru biologikoarekin interferentziak murriztagoak baitira.

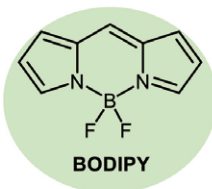
- Sistemen arteko gurutzaketaren probabilitate handia. Aurreko azpiatlean aipatu den bezala, prozesu fotofisiko hau egoera kitzikatuan ezinbestekoa da oxigeno singletea sortzeko lehenengo pauso gisa.



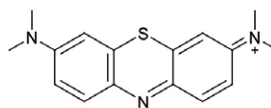
Ftalozianinak  
(M = Zn, Si, ...)



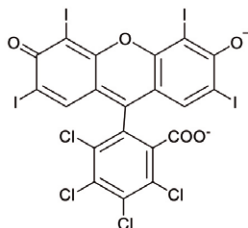
Porfirinak



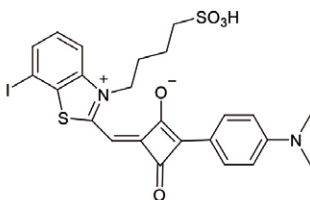
BODIPY



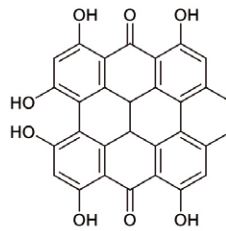
Fenotiazinium gatzak  
(metileno urdina)



Xanteno halogenatuak  
(bengal arrosa)



Eskuaranina



Perilenkinonak

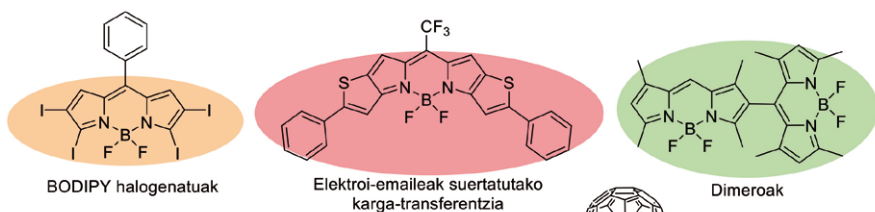
**4. irudia.** Fotosentikortzaile-ahalmena duten ohiko koloratzaile organikoak; argiztatu ostean oxigeno singletea sortzeko gai dira.

Eskakizun horiek guztiak betetzen dituzten kromoforo organikoak salgai egon daitezke, edo sintesi organikoaren bidez lor daitezke. Adibidez, 4. irudian aipatzen dira koloratzaile familia ezagunenak eta arrakastatsuenak oxigeno singletea sortzeko argia dela medio. Horien artean, azpimarratzekoak dira BODIPY izenekoak (*BORon DIPYrromethene*, 4. irudia). Nolabait BODIPYak porfirinaren «anaia» txikitat har daitezke. Izan ere, biek daukate komunean haien egituraren oinarri den dipirrometeno taldea. BODIPY motatako kromoforoak kimikoki oso egonkorak dira, baita kanpoko eraginen aurka ere; luzaro jasaten dute irradiazio ahaltzua eta etengabea, eta bermatzen dute argiaren xurgapen eraginkorra. Baina haien ezauzgarri nagusia nukleo kromoforikoak duen moldakortasun kimikoa da [23]. Izan ere, erreakzio kimiko ugari erabiltzen ahal dira nukleoan aldaketak eragiteko. Propietate horri esker, hainbat ordezkatzaile erants daitezke kromoforoaren posizio zehatzetan eta horrela koloratzailearen, hots, fotosentikortzailearen, propietate fotofisikoak modulatu borondatez [24]. Hurrengo

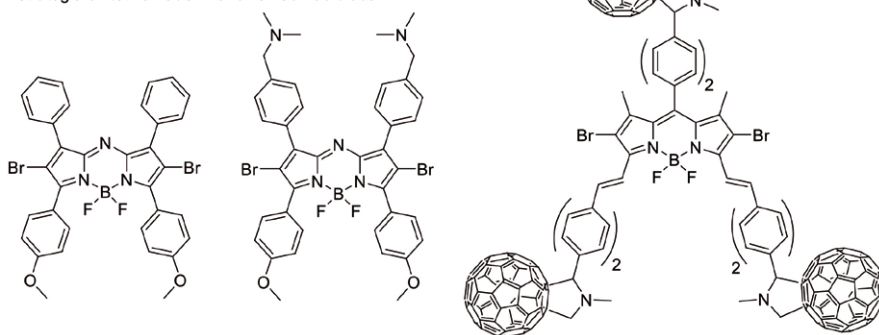
atalean, aipatzen da zer irizpideri jarraitzen zaien BODIPYak diseinatzeko, non goiko baldintzak fotosentikortzaile egokiak izateko betetzen diren.

### 2.3. BODIPYan oinarritutako fotosentikortzaileak

BODIPYen xurgapen-gunea ikusgaiko alde gorrian kokatzeko estrategia ohikoena talde aromatikoa (ariloak, estiriloak) gehitzea da, kromoforoan aromatizitatea hedatzeko (5. irudia) [25]. Hala ere, garrantzitsuen da sistemen arteko gurutzaketa bultzatzea oxigeno singletearen sorrera ahalbidetzeko. Izan ere, koloratzaile horiek oso fluoreszenteak dira, eta tripletearen populazioa oso baxua da (ikusi 3. irudia; behin kitzikatuta, sistemen arteko gurutzaketa jasan ordez, koloratzaile fluoreszenteak berriro bueltatzen dira egoera egonkorrera, eta argia igortzen dute) [26]. Beraz, talde funtzional aproposak aukeratu behar dira prozesu hori areagotzeko. Batez ere bi estrategia erabili dira oro har hori lortzeko; atomo astunak eranstea [27], edo karga-transferentziako prozesuak sorraraztea [28] (5. irudia). Askotan bi efektu horiek konbinatzen dira kromoforo berdinean oxigeno singletearen sorrera areagotzeko (% 95eko etekina lortzen da kasu onenetan).



Estrategia sintetiko hauen konbinazioen adibideak:



**5. irudia.** BODIPYan oinarritutako molekula-egitura adierazgarriak fotosentikortzaile gisa.

Ziur aski orain arte metodo ohikoena BODIPYen oinarritutako fotosentikortzaileak garatzeko halogenazioa da, batez ere bromoa edo iodoa eran-



tsiz kromoforoan (5. irudia). Kasu horretan, sistemen arteko gurutzaketa areagotzen da *atomo astun* izeneko efektuagatik. Atomo horiek (bromoa edo iodoa), argiaren absortzioa alde gorrira desplazatzeaz gain, spin-orbita akoplamendua handitzen dute, eta elektroien singlete batetik triplete baterako saltoa erraztu egoera kitzikatuan (printzipioz, simetria-arauengatik debekatuta dagoen prozesua). Beste era batean esanda, atomo astun horiek ahalbidetzen dute bi egoera horien (singlete eta triplete) bibrazio-mailen arteko gainjarpena, eta spinen inbertsioa erraztu (3. irudia) eta trantsizioaren probabilitatea handitu.

Beste aukera bat talde elektroihartzaileak (fullerenoak, nitro taldeak) edo elektroimaileak (tiofenoak, aminoak, metoxiak), edo biak aldi berean, eranstea da, kromoforoan karga-transferentziako prozesuak sortzeko (5. irudia). Kitzikapenaren ondorioz, talde elektroimaileak bere karga pasa diezaioke talde elektroihartzaileari, hain zuzen karga-transferentziako prozesua betez. Horren ostean molekulan sortzen den karga-banaketa hori birkonbina daiteke eta tripletea bete, spin elektronikoen konbinazioaren arabera (paraleloa tripletea edo antiparaleloa singletea) [29]. Esan beharra dago karga-transferentziako prozesu guztiek ez dutela zertan tripletean amaitu, eta oraindik ikerketa asko behar dela ulertzeko molekula-egituraren eta ingurunearen eragina karga-transferentziaren bidezko tripletearen populazioan. Ildo horretatik, azken urteetan dimeroak aztertzen ari dira biziki, non bi kromoforo berdin elkarren artean kobalenteke lotzen diren (5. irudia) [30, 31]. Suertatutako azpiunitate kromoforiko horien arteko antolakuntza geometrikoa (ia perpendikularra) aproposa da karga-transferentziako prozesuak sorrarazteko kitzikapenaren ostean, eta eskuarki horietan tripletea betetzen da, fotosentikortzaile egokiak izanik [32]. Gainera, estrategia sintetiko horren bidez halogenoak ekiditen dira, atomo horien gehiegia kaltegarria izan daitekeelako gorputzerako.

Dena dela, BODIPY kromoforoek eskaintzen dituzten abantaila sintetikoez baliatuz, askotan goiko aukera guztiak konbinatzen dira kromoforo bakar batean fotosentikortzaile hobeak lortzeko [33, 34], hau da, oxigeno singletearen sorrera areagotzeko (5. irudia). Bibliografian aurki daitezke diseinu aldetik nahiko konplexuak diren BODIPYak, non talde aromatikoa, halogenoak eta talde elektroimaile/hartzaileak batera dauden [24]. Molekula-egituraren eta oxigeno singletearen sorreraren arteko erlazioa guztiz ulertzea da erronka, azken prozesu horren probabilitatea modulatzeko eta fotosentikortzaile berriak eta hobeak *ad hoc* diseinatzeko.

### **3. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNEN IKUSPEGIAK**

Aurrerapauso gehiago behar dira terapia fotodinamikoa minbizia tratatzeko edo sendatzeko alternatiba erreal gisa guztiz inplementatzeko. Momentuz, terapia osagarri gisa erabiltzen da erradioterapia eta kimioterapia

tratamenduekin batera, eta batez ere larruazaleko gaixotasunetan. Izan ere, argia 1 cm sakon sartzen da ehunetan kasu onenetan, nahikoa epidermisa eta dermisa zeharkatzeko. Gainera, argia sakonagoko organoetara bideratzea ez da erraza, nahiz eta ikerkuntzak aurrerapen handiak egin dituen zentzu horretan. Hala eta guztiz ere, lortutako emaitzak itxaropentsuak dira, eta tratamendu horri etorkizun oparoa iragartzen zaio.

Behin ikusita molekula organikoek argia dela medio oxigeno singletea sortzeko izandako arrakasta, hurrengo erronka da sorrera hori kontrolpean modulatzeko. Hau da, fotosentikortzaileen sistemen arteko gurutzaketaren probabilitatea moldatzea molekula-egituraren bidez. Prozesu horren probabilitatea oso handia denean igorpen fluoreszentea asko murrizten da. Baina fotosentikortzaileak ahalmen fluoreszentea neurri batean mantentzea, baldin eta oxigeno singletea sortzeko gai bada, oso interesgarria da. Modu horretan, molekula berbera erabil daiteke minbizia tratatzeko oxigeno singletearen bidez, eta baita horren kokapena detektatzeko, bere igorpen fluoreszenteari jarraituz (mikroskopia fluoreszentea erabiliz, bioirudia). Hau da, molekula bera diagnosis eta terapia egiteko (teragnozia). Beste alde batetik, fotosentikortzailearen sentikortasuna bultzatzea interesgarria da orobat zelula kantzerigenoak selektiboki igartzeko. Izan ere, oxigeno singletea oso erreaktiboa da, eta zelula ez-kaltetuak ere suntsi ditzake. Beraz, fotosentikortzailea aztergai den eremu tumoralean espezifikoki lotzen bada edo gune kaltetura zuzen eta eraginkorki garraiatzeko modua baldin badago, albo-efektu horiek ekiditen dira. Horrela, selektibotasun horrek bi bide bermatuko lituzke: alde batetik, argiztatutako gunean bakarrik sortuko litzateke oxigeno singletea, eta, bestetik, espezie zitotoxikoa fotosentikortzailea dagoen eremuan bakarrik izango litzateke.

Baldintza horiek guztiak betetzeko BODIPY koloratzaileak plataforma molekular ideala dira. Kromoforo horietan posible da funtzionalitate ezberdinak txertatzea kromoforoaren egituraren posizio zehatzetan goian aipatutako eskakizunak lortzeko, hala nola taldeak xurgapen-banda gorri aldera eramateko, sistemen arteko gurutzaketa kontrolpean bultzatzeko eta minbi-ziak kaltetutako organora edo gunera selektiboki lotzeko. Horretarako, zentzuzko diseinu molekularra ezinbestekoa da. Erronka horrek jakintza-alor anitzeko (Kimika Organikoa, Kimika Fisikoa, Biokimika eta Biomedikuntza) ikertzaileen elkarlana eta ulermena behar du.

#### **4. ESKER ONAK**

Artikulu hau Eusko Jaurlaritzak emandako dirulaguntzari esker eraman da aurrera (IT912-16 proiektua). R. Solak doktoretza ondoko kontratua ere eskertzen dio Eusko Jaurlaritzari.

## 5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Europar Batasunaren web-orria: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en> 2019-03-28.
- [2] Europar Batasunaren web-orria: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/responsible-research-innovation> 2019-03-28.
- [3] Osasunaren Mundu Erakundearen web-orria: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/> 2014-12-05.
- [4] Osasunaren Mundu Erakundearen Minbizi Behatoki Globalaren web-orria: <https://gco.iarc.fr/> 2019-02-20.
- [5] Espainiako Onkologia Medikoaren Elkartearen (SEOM) web-orria: <https://seom.org/> 2019-02-22.
- [6] Osasunaren Mundu Erakundearen web-orria Espainian: <https://www.who.int/cancer/country-profiles/es/#E> 2014-12-05
- [7] Minbiziaren Institutu Nazionalaren (NIH) web-orria: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia> 2015-04-29.
- [8] NIHren web-orria: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia#ui-id-4> 2019-01-08.
- [9] DOLMANS, D.E., FUKUMURA, D., JAIN, R.K. 2003. «Photodynamic therapy for cancer». *Nature Reviews Cancer*, **3**, 380-387.
- [10] LOVELL, J.F., LIU, T.W.B., CHEN, J., Zheng, G. 2010. «Activatable photosensitizers for imaging and therapy». *Chemical Reviews*, **110**, 2839-2857.
- [11] ABRAHAMSE, H., HAMBLIN, M.R. 2016. «New photosensitizers for photodynamic therapy». *Biochemistry Journal*, **473**, 347-364.
- [12] LI, X., KOLEMEN, S., YOON, J., AKKAYA, E.U. 2017 «Activatable photosensitizers: agents for selective photodynamic therapy». *Advanced Functional Materials*, **27**, 1604053.
- [13] ALONSO DE CASTRO, S., RUGGIERO, E., RUIZ DE ANGULO, A., REZABAL, E., MAREQUE-RIVAS, J.C., LOPEZ, X., LÓPEZ-GALLEGO, F., SALASSA, L. 2017. «Riboflavin as a bioorthogonal photocatalyst for the activation of a Pt<sup>IV</sup> prodrug». *Chemical Science*, **8**, 4619-4625.
- [14] ALONSO DE CASTRO, S., TERENCEZI, A., GURRUCHAGA-PEREDA, J., SALASSA, L. 2019. «Catalyst concepts in medicinal inorganic chemistry». *Chemistry- A European Journal*, **25**, 6651-6660.
- [15] AGAZZI, M.L., BALLATORE, M.B., DURANTINI, A.M., DURANTINI, E.N., TOMÉ, A.C. 2019. «BODIPYs in antitumoral and antimicrobial photodynamic therapy: An integrating review». *Journal of Photochemistry and Photobiology C*, **40**, 21-48.
- [16] TURKSOY, A., YILDIZ, D., AKKAYA, E.U. 2019. «Photosensitization and controlled photosensitization with BODIPY dyes». *Coordination Chemistry Reviews*, **379**, 47-64.
- [17] OGILBY, P.R. 2010. «Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun». *Chemical Society Reviews*, **39**, 3181-3209.

- [18] MOAN, J., PENG, Q. 2003. «An outline of the hundred-year history of PDT». *Anticancer Research*, **23**, 3591-3600.
- [19] VROUENRAETS, M.B., VISSER, G.W., SNOW, G.B., VAN DONGEN, G.A. 2003. «Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy». *Anticancer Research*, **23**, 505-522.
- [20] ZHAO, J., WU, W., SUN, J., GUO, S. 2013 «Triplet photosensitizers: from molecular design to applications». *Chemical Society Reviews*, **42**, 5323-5351.
- [21] BIJU, V. 2014. «Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy». *Chemical Society Reviews*, **43**, 744-764.
- [22] MOLINER, F., KIELLAND, N., LAVILLA, R., VENDRELL, M. 2017. «Modern synthetic avenues for preparation of functional fluorophores». *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 3758-3769.
- [23] LOUDET, A., BURGESS, K. 2007. «BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties». *Chemical Reviews*, **107**, 4891-4932.
- [24] KAMKAEW, A., LIM, S.H., LEE, H.B., KIEW, L.V., CHUNG, L.Y., BURGESS, K. 2013. «BODIPY dyes in photodynamic therapy». *Chemical Society Reviews*, **42**, 77-88.
- [25] LU, L., MACK, J., YANG, Y., SHEN, Z. 2014. «Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs». *Chemical Society Reviews*, **43**, 4778-4823.
- [26] ZHAO, J., XU, K., YANG, W., WANG, Z., ZHONG, F. 2015. «The triplet excited state of BODIPY: formation, modulation and application». *Chemical Society Reviews*, **44**, 8399-8409.
- [27] LAKSHMI, V., RAO, M.R., RAVIKANTH, M. 2015. «Halogenated boron-dipyrromethenes: synthesis, properties and applications». *Organic & Biomolecular Chemistry*, **13**, 2501-2517.
- [28] WATLEY, R.L., AWUAH, S.G., BIO, M., CANTU, R., GOBEZE, H.B., NESTEROV, V.N., DAS, S.K., D'SOUZA, F., YOU, Y. 2015. «Dual functioning thieno-pyrrole fused BODIPY dyes for NIR optical imaging and photodynamic therapy: singlet oxygen generation without heavy atom assistance». *Chemistry – An Asian Journal*, **10**, 1335-1343.
- [29] BANDI, V., GOBEZE, H.B., LAKSHMI, V., RAVIKANTH, M., D'SOUZA, F. 2015. «Vectorial charge separation, and selective triplet-state formation during charge recombination in a pyrrolyl bridged BODIPY-fullerene dyad». *The Journal of Physical Chemistry C*, **119**, 8095-8102.
- [30] CAKMAK, Y., KOLEMEN, S., DUMAN, S., DEDE, Y., DOLEN, Y., KILIC, B., KOSTERELI, Z., YILDIRIN, L.T., DOGAN, A.L., GUC, D., AKKAYA, E.U. 2011. «Designing excited states: theory-guided access to efficient photosensitizers for photodynamic action». *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 11937-11941.

- [31] KOLEMEN, S., ISIK, M., KIM, G.M., KIM, D., GENG, H., BUYUKTE-MIZ, M., KARATAS, T., ZHANG, X.-F., DEDE, Y., YOON, J., AKKAYA, E.U. 2015. «Intracellular modulation of excited-state dynamics in a chromophore dyad: differential enhancement of photocytotoxicity targeting cancer cells». *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 5340-5344.
- [32] HARRIMAN, A., MALLON, L.J., ULRICH, G., ZIESSEL, R. 2007. «Rapid intersystem crossing in closely-spaced but orthogonal molecular dyads». *ChemPhysChem*, **8**, 1207-1214.
- [33] ZOU, J., YIN, Z., DING, K., TANG, Q., LI, J., SI, W., SHAO, J., ZHANG, Q., HUANG, W., DONG, X. 2017. «BODIPY derivatives for photodynamic therapy: influence of configuration versus heavy atom effects». *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 32475-32481.
- [34] KUE, C.S., NG, S.Y., YOON, S.H., KAMKAEW, A., CHUNG, L.Y., KIEW, L.V., LEE, H.B. 2018. «Recent strategies to improve boron dipyrromethene (BODIPY) for photodynamic cancer therapy: an updated review». *Photochemical & Photobiological Sciences*, **17**, 1691-1708.