

Celem projektu jest zbadanie przeciwnowotworowego działania nowych światłoczułych kompleksów metali przejściowych, których siłę działania antynowotworowego można będzie zwiększać lub zmniejszać poprzez naświetlanie światłem widzialnym z rozdzielczością czasowoprzestrzenną. Badane związki będą obejmowały kompleksy platyny (analogi cisplatyny), palladu, złota i srebra.

Jak wykazały liczne badania kompleksy metali przejściowych mają silne działanie cytotoksyczne. Przykładami tego typu substancji jest cisplatyna i jej pochodne (karboplatyna, oksaliplatyna), które są powszechnie znanymi chemoterapeutykami. Są one stosowane w terapii wielu typów nowotworów złośliwych, w tym nowotworów jajników, jąder, szyi, głowy oraz pęcherza. Działanie cisplatyny opiera się na wiązaniu się jej cząsteczek z zasadami azotowymi obecnymi w łańcuchu DNA, głównie z guaniną. Wiązanie to powoduje zmiany w strukturze DNA, hamuje jego replikację i w ten sposób hamuje transkrypcję RNA, zatrzymuje podział komórek nowotworowych i ostatecznie prowadzi do ich śmierci. Niestety cisplatyna jest silnie toksyczna również dla zdrowych tkanek. Toksyczność ta powoduje, że cisplatyna posiada bardzo wiele poważnych skutków niepożądanych takich jak infekcje, krwotoki, zmęczenie, wymioty, biegunki, utrata słuchu, niewydolność nerek, trudności z oddychaniem i wtórny nowotwór. Ponadto skuteczność cisplatyny i jej pochodnych zmniejsza się z czasem w wyniku rozwinięcia się oporności na ten lek oraz pojawienia się oporności krzyżowej.

Rozwiązaniem problemu skutków niepożądanych leków będących kompleksami metali przejściowych, których przykładem jest cisplatyna, może być wprowadzenie do ich cząsteczek związków, które zmieniają swoją strukturę pod wpływem światła o określonej długości fali. Zmiany takie mogą jednocześnie powodować zmiany we właściwościach farmakologicznych leku, w tym w efektywności ich działania przeciwnowotworowego. Optymalnie zmiany te powinny zachodzić pod wpływem światła widzialnego o określonej długości fali oraz powinna istnieć możliwość ich odwrócenia również za pomocą światła widzialnego o innej długości fali.

Jak wykazały nasze wstępne badania właściwości takie wykazują kompleksy platyny, do których wprowadzono cząsteczki światłoczułego związku będącego pochodną aryloazopirazolu. Związki tego typu nazywane są fotoprzełącznikami. Cząsteczka tego fotoprzełącznika zmienia kształt z wydłużonego na zakrzywiony (tj. ulega fotoizomeryzacji *trans-cis*) pod wpływem naświetlania promieniowaniem o długości fali 365-400 nm, natomiast „prostuje się” (tj. ulega fotoizomeryzacji *cis-trans*) pod wpływem naświetlania światłem o długości fali 530 nm (tj. zielonym). Cząsteczka tego związku „prostuje się” również bez udziału światła, ale proces ten przebiega wówczas bardzo powoli. Podczas wstępnych badań *in vitro* na komórkach mysiego czerniaka (B16) oraz mysiego raka piersi (4T1) wykazaliśmy, że kompleks platyny zawierający ten fotoprzełącznik po naświetleniu światłem o długości fali 365-400 nm jest względnie mało toksyczny, natomiast po naświetleniu promieniowaniem o długości fali 530 nanometrów staje się znacznie bardziej toksyczny dla tych komórek. Można więc oczekiwać że możliwe będzie wzmocnienie przeciwnowotworowego działania tego typu związków poprzez naświetlanie selektywnie w precyzyjnie określonym miejscu i przez określony czas po jego ogólnoustrojowym bądź miejscowym podaniu w formie mniej toksycznej. Według naszej najlepszej wiedzy światłoczułe przeciwnowotworowe kompleksy metali przejściowych, w szczególności pochodne platyny, nie zostały do tej pory otrzymane.