

## Relação entre a estrutura de fotossensibilizadores fenotiazínicos e o dano em membranas modelo

Isabel O. L. Bacellar (IC)<sup>1\*</sup>, Christiane Pavani (PQ)<sup>1</sup>, Mark Wainwright (PQ)<sup>2</sup>, Mauricio S. Baptista (PQ)<sup>1</sup>

\*isabel@iq.usp.br

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>School of Pharmacy and Chemistry, Liverpool John Moores University - Liverpool, Inglaterra.

Palavras Chave: terapia fotodinâmica, fotossensibilizadores, fenotiazínicos, oxigênio singlete, membranas

### Introdução

A aplicação de compostos fenotiazínicos como fotossensibilizadores (FS) em terapia fotodinâmica (PDT) possibilita o desenvolvimento de protocolos de PDT baixo custo. Visando determinar as características que modulam a eficiência do dano fotoinduzido, buscou-se estabelecer relações entre a estrutura e a atividade fotoinduzida de danos em membranas de uma série de fenotiazínicos: azul de metileno (MB), azul de toluidina (TBO), 1,9-dimetil-azul de metileno (DMMB) e azul de metileno hidrofóbico (DO) (Figura 1). Conduziram-se os estudos em sistemas biomiméticos e em solventes apropriados.

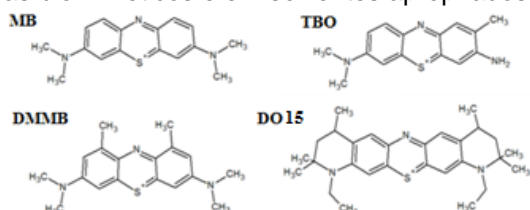


Figura 1. Estruturas moleculares de MB, TBO, DMMB e DO.

### Resultados e Discussão

Os compostos, com exceção de DO, diferem pouco quanto a propriedades fotofísicas e fotoquímicas em solução (Tabela 1). Os menores valores de  $\Phi_f$  e  $\Phi_\Delta$  apresentados por DO sugerem que a introdução dos grupos laterais aumenta o número de modos vibracionais, viabilizando a desexcitação não-radiativa. Note também que DO exibe razão entre monômeros e dímeros maior que as dos outros FSs ( $R_{abs}$ , Tabela 1), indicando possível desfavorecimento da agregação por interações entre os grupos laterais. Supõe-se que agregação de fenotiazínicos diminua a eficiência de geração de oxigênio singlete ( $^1O_2$ ), espécie de grande relevância para o dano fotoinduzido. (1) Esperava-se também que os grupos laterais de DO o tornassem mais hidrofóbico que os outros FSs, aumentando sua afinidade por membranas. De fato, DO ligou-se eficientemente em lipossomos de lecitina de soja (determinação por centrifugação), seguido por DMMB, TBO e MB – os dois últimos com baixa eficiência de ligação (L%, Tabela 1). Finalmente, estudou-se o dano fotoinduzido (irradiação com LED  $\lambda_{em} = 639$  nm) em lipossomos

tilamelares de lecitina de soja com carboxifluoresceína encapsulada – sonda cuja fluorescência é auto-suprimida no interior dos lipossomos. A porcentagem de dano causado por cada FS, caracterizada por aumento da intensidade de fluorescência, encontra-se na Tabela 1 (D%). Praticamente não se observa dano quando a ligação em membrana é baixa (MB e TBO), mas há danos significativos se a afinidade pelos lipossomos é alta (DMMB e DO).

**Tabela 1.** Valores de  $\Phi_f$  e  $\Phi_\Delta$  em etanol (rendimentos quânticos de emissão e de geração de  $^1O_2$ ); porcentagem de dano em lipossomos (D%) e ligação em membrana (L%), [FS] = 15  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ . Razão  $R_{abs}$  entre as absorvâncias do monômero e do agregado -  $[\text{NaCl}]_{(aq)} = 3 \text{ mol.L}^{-1}$ .

	MB	TBO	DMMB	DO
$\Phi_\Delta$	0,52	0,55 ± 0,9	0,59 ± 0,8	0,23 ± 0,7
$\Phi_f / 10^{-2}$	4	7,3 ± 0,2	4,5 ± 0,5	3,6 ± 0,1
L(%)	1,005 ± 0,004	5,37 ± 0,05	50 ± 1	65,8 ± 0,5
D(%)	2,9 ± 0,2	3,8 ± 0,5	92 ± 4	95 ± 6
$R_{abs}$	1,44	1,08	0,122	3,37

### Conclusões

O estudo indicou que a afinidade pela membrana é a propriedade essencial para que o FS seja capaz de danificar lipossomos, pois permite que o  $^1O_2$  seja gerado próximo aos lipídeos que devem ser oxidados. (1) Destaca-se o caso de DO, em que a menor eficiência fotofísica é compensada pela maior afinidade por membranas e pela menor tendência à agregação, levando à alta eficiência de dano em membranas – comparável à de DMMB. Isso sugere que os parâmetros fotofísicos não são os únicos, nem os mais importantes, que devem ser considerados para estabelecer a eficiência fotodinâmica.

### Agradecimentos

À FAPESP.

<sup>1</sup> Tardivo, J. P. et al. *Photodiag. Photodyn. Ther.* **2005**, 2,175.