

Substâncias ativadas pela luz: potentes armas na batalha contra o câncer

Araceli Verónica Flores Nardy Ribeiro^{1,2}, André Romero da Silva³,
Gabriela Pessotti Novaes¹, Marciela Belisário¹,
Renato Atílio Jorge⁴ e Joselito Nardy Ribeiro^{1*}

*e-mail para contato: nariber@cefetes.br

RESUMO

A terapia fotodinâmica, recente no Brasil, é uma metodologia médica empregada no tratamento de diversos tipos de doenças de caráter oncológico e não oncológico. Esta terapia emprega a combinação de oxigênio e substâncias ativadas pela luz (fotossensibilizadores) na geração de radicais livres tóxicos. Estes, por sua vez, provocam uma cascata de eventos oxidativos que resultam na morte das células doentes por processos de morte celular conhecidos como apoptose e/ou necrose. A proposta deste artigo é apresentar os princípios básicos, bem como o potencial de aplicação desta modalidade de tratamento.

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is a clinical treatment utilized in the therapy of cancer and others diseases. In this therapy, lighth-sensitive-molecules, called photosensitizers, are activated by visible lighth generating reactive species of oxygen. These reactive forms initiate a sequence of oxidative events resulting in tumor cell death by apoptosis and/or necrosis. The purpose of this article is to present the basic principles of PDT as well as its potential of application on this modality of medical therapy.

PALAVRAS-CHAVE: PDT, Câncer, Fotossensibilizadores, Radicais livres

¹. Laboratório Priestley, Centro de Ciências da Saúde, Hospital das Clínicas, UFES, Campus de Maruípe, Av. Marechal Campos s/n, Bairro de Maruípe, Vitória-ES, CEP: 29101.091

². Coordenadoria de Licenciatura em Químicas, CEFETES, Avenida Vitória 1729, Bairro Jucutuquara, Vitória-ES, CEP: 29.040-780

³ CEFETES Unidade de Aracruz, Centro, Aracruz-ES, CEP: 29190-000

⁴ Instituto de Química da UNICAMP, Barão Geraldo, Campinas-SP, C.P. 6154, CEP: 13083-970.

INTRODUÇÃO

Assim como a AIDS, o câncer é a doença que mais assusta a humanidade! Todos os anos, algo em torno de sete milhões de pessoas morrem por causa de câncer no mundo, sendo 140.000 só no Brasil! Em 2002, 400.000 brasileiros foram diagnosticados como portadores desta patologia, e destes, 130.000 perderam suas vidas (PIVETTA, 2004). Para 2006 o Instituto Nacional do Câncer fez uma estimativa de 427.000 casos, sendo que os tumores mais diagnosticados seriam: de próstata, pulmão, estômago, mama, colo de útero e intestino. Estima-se, que até o final de 2008, o câncer de mama, um dos mais preocupantes, seja diagnosticado em mais de 49.000 brasileiras. Previsões para 2020 sugerem um número assustador de 15 milhões de novos casos no mundo, sendo que 12 milhões poderão vir a falecer (INCA, 2008).

Os três tratamentos mais empregados para o câncer são: quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Apesar da relativa eficácia, a perspectiva de cura nem sempre existe e, além disso, os efeitos adversos, provocados por estas terapias, costumam ser bastante dolorosos. Problemas como: queda de cabelo, náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, desfiguração e outros, são bem comuns. Por causa destes e outros fatores, a terapia fotodinâmica (PDT, *do inglês Photodynamic Therapy*), sem efeitos colaterais consideráveis, surge como uma alternativa cada vez mais empregada no tratamento de diversos tipos de tumores (MACHADO, 2000).

UM POUCO DA HISTÓRIA DA PDT

Apesar de ser recente no Brasil, a PDT teve sua origem em 1900 quando o estudante de doutorado Oscar Raab, orientado por von Tappeiner, observou que a combinação de luz solar com o corante acridina era capaz de destruir o microorganismo paramécio (RAAB, 1900). Três anos depois, foi realizada a primeira aplicação clínica da terapia fotodinâmica com o uso tópico de eosina e luz no tratamento de carcinoma basocelular (TAPPEINER e JESIONEK, 1903). Em 1907, a PDT foi definida como sendo a interação entre luz, uma substância fotossensibilizadora (FTS) e moléculas de oxigênio (O₂) (TAPPEINER e JODLBAUER, 1907). O emprego desta combinação poderia resultar em um estresse oxidativo no tecido tumoral, levando-o à morte. Em 1924, observou-se que moléculas de porfirinas podiam, na presença de luz, tornarem-se tóxicas para tecidos doentes (POLICARD, 1924). Quase no fim dos anos 60, Lipson

relatou um caso de tratamento bem sucedido de câncer de mama empregando, como agentes fotossensibilizadores, derivados de porfirina conhecidos como hematoporfirinas (HpD) e irradiação seletiva com luz visível (LIPSON et al., 1966). Mais tarde, a equipe de Weishaupt postulou que o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) era o principal agente tóxico produzido através da combinação entre luz, FTS e O_2 (WEISHAUPT et al., 1976). No fim dos anos 70, a partir dos trabalhos do médico Thomas Dougherty e sua equipe, a PDT passou a ser reconhecida como mais um tratamento para o câncer, tendo sido empregada com sucesso no tratamento de vários tipos de tumores. Thomas Dougherty foi um dos principais fundadores do mais avançado centro de terapia fotodinâmica, vinculado ao Roswell Parck Cancer Institute em Búffalo, E.U.A (DOUGHERT e Mc DONALD, 2001).

No Brasil, os estudos em PDT começaram a ganhar espaço a partir de 1987, nas dissertações de mestrado e teses de doutorado de Denise Maria Zezell (ZEZELL, 1987; ZEZELL, 1991), orientada por Jorge Humberto Nicola da UNICAMP. Atualmente, alguns grupos importantes colaboram enormemente para o avanço da PDT no Brasil. Dentre estes grupos podemos citar os grupos do Laboratório de Fotobiologia e Fotomedicina chefiado pelo Dr. Antônio Cláudio Tedesco da USP de Ribeirão Preto-SP, O Grupo do Dr. Renato Atílio Jorge da UNICAMP, Dr. Antonio Eduardo da Hora Machado da Universidade Federal de Uberlândia, Dr. Noburu Hioka da Universidade Estadual de Maringá, Dra. Rosângela Itri e Dra. Janice Perussi da USP de São Carlos-SP, Dr. Maurício Baptista da USP de São Paulo-SP, Dr. João Paulo Tardivo da Faculdade de Medicina do ABC, nosso Grupo do Laboratório Priestley do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo e vários outros que estiveram presentes no II Encontro Brasileiro de PDT realizado em 2007 em São Pedro-SP. O primeiro encontro foi realizado em 2002, quando nosso grupo ainda estava sendo formado. A importância daquele evento, para o avanço da PDT no Brasil, foi tão relevante, que no segundo encontro, em 2007, foi fácil perceber o avanço e o aumento considerável no número de pesquisadores, médicos, veterinários e dentistas que passaram a se dedicar ao estudo e aplicação clínica desta terapia. O Hospital Amaral Carvalho de Jaú-SP, por exemplo, já conta com um centro avançado de terapia fotodinâmica, que vem beneficiando muitos portadores de câncer. Além desse hospital, o Instituto da Visão da UNIFESP, emprega a PDT no tratamento da Degeneração Senil da Mácula (DSM), uma doença considerada a segunda causa de cegueira nos idosos (SILVA, 2008).

FUNDAMENTOS BÁSICOS DA PDT.

A PDT é uma técnica que vem sendo utilizada no tratamento do câncer, bem como em outras doenças de caráter não oncológico (RIBEIRO et al., 2005). Nesta terapia, o paciente recebe uma dosagem de um FTS, que se acumula preferencialmente no tecido tumoral (OLEINICK et al., 2002). Tal acúmulo se dá em razão da formação de complexos intravasculares entre as substâncias fotossensíveis e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (MICHELS e SCHMIDT-ERFURTH, 2003). Devido à maior concentração de receptores desta lipoproteína nas células tumorais (em comparação com as normais), há o acúmulo preferencial dos fotossensibilizadores no tumor, de modo que a seletividade para o tecido tumoral é maior, em relação aos tecidos saudáveis (SIMPLICIO et al., 2002). Após este acúmulo, o médico irradia uma área delimitada, contendo o tumor, empregando uma fonte energética que emita luz com comprimento de onda acima de 600 nm. As fontes abaixo deste valor não são eficientes, uma vez que a luz emitida é absorvida, em grande parte, por substâncias presentes no organismo do paciente como, por exemplo, a melanina. Isto dificulta a ativação do FTS e torna mais difícil, a regressão tumoral. (OSTLER et al, 2000; RIBEIRO et al., 2005). A irradiação do tecido doente tem como finalidade, provocar a excitação da SFTS. Esta última, ao ser excitada, transfere energia e/ou elétrons para o oxigênio gerando espécies reativas de oxigênio (ROS, *do inglês Reactive Oxygen Species*). Tais espécies geram uma cascata de eventos oxidativos que culminam na morte do tecido tumoral por processos de apoptose e/ou necrose (McCAUGHAN, 1999).

FONTES DE LUZ EM PDT

Lâmpadas convencionais, diodos emissores de luz (LED) e lasers têm sido usados como fontes de irradiação na PDT. O rápido desenvolvimento dos lasers com o seu conseqüente barateamento desestimula o uso de lâmpadas convencionais, uma vez que os lasers são mais eficientes na excitação do FTS. Sua elevada potência possibilita que os períodos de irradiação do tumor sejam bem mais curtos. Além disso, ao contrário das lâmpadas, eles são facilmente acoplados às fibras óticas permitindo irradiações de tumores em órgãos internos. No entanto, no tratamento de grandes lesões da pele, fontes como os LED's são superiores aos lasers devido ao seu largo campo de irradiação

Entretanto, mesmo com o barateamento, ainda existe a questão a vantagem econômica, principalmente quando se trata de câncer superficial. Neste caso, o uso de lâmpadas convencionais também tem se mostrado adequado (RIBEIRO et al., 2005).

AS ESPÉCIES REATIVAS GERADAS EM PDT

Os mecanismos de geração de ROS, durante o tratamento com PDT, podem ser dos tipos I e/ou II (SIBATA et al., 2000). O radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) é gerado no mecanismo tipo I através da transferência de elétrons do FTS, excitado pela luz, para o oxigênio no estado fundamental. O $O_2^{\bullet-}$ pode favorecer o aparecimento de outras espécies, como o radical hidroxila (OH^{\bullet}) e peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$). Tais espécies são bastante agressivas para o tecido tumoral (SHARMAN et al., 2000). No entanto, o mecanismo que gera 1O_2 (tipo II), de transferência de energia, parece ser muito mais comum em PDT (OCHSNER, 1997). Isto ocorre Em razão das reações de transferência de energia serem mais rápidas do que as reações de transferência de elétrons observadas no mecanismo tipo I (MACHADO, 2000; SILVA et al., 2008). Como o tempo de vida do oxigênio singlete é muito curto ($\sim 2\mu s$), esta espécie reativa reage no seu sítio de formação. Esta característica é muito importante do ponto de vista clínico, já que o raio de ação do oxigênio singlete fica restrito à região do tumor, diminuindo as chances de lesões em tecidos vizinhos sadios. Oxigênio singlete é mais agressivo que as demais ROS e pode reagir instantaneamente com lipídeos insaturados (incluindo colesterol), aminoácidos (como o triptofano, histidina e metionina) e ácido nucléicos. Lipídeos insaturados e proteínas são os principais constituintes das membranas biológicas. Portanto, as reações fotooxidativas podem ocasionar alterações da permeabilidade celular, provocando a morte do tecido tumoral (DOUGHERT e MC DONALD, 2001). A maioria das drogas fotoquimioterápicas em uso, e outras substâncias em avaliação pela nossa equipe, são eficientes na produção de 1O_2 (RIBEIRO e JORGE, 2004; RIBEIRO e JORGE 2005; TEDESCO et al., 2005; RIBEIRO et al., 2007; RONCHI et al., 2007; SILVA et al., 2008).

A MORTE DAS CÉLULAS TUMORAIS NA PDT

O transporte e a entrada dos fotossensibilizadores dentro das células são afetados pelo ambiente celular, formação de complexos extracelulares entre fotossensibilizador e proteínas, bem como, por propriedades físico-químicas como a polaridade do fotossensibilizador e a natureza química dos substituintes laterais presentes em sua estrutura, a presença de metais ligados ao núcleo central porfirínico e a tendência dos fotossensibilizadores em sofrerem agregação. Estudos têm mostrado que os fotossensibilizadores podem ser localizados na membrana plasmática, lisossomos, citoplasma e mitocôndria (OLEINICK et al., 2002) como demonstrado, também, pelo nosso grupo em colaboração com a equipe do Dr. Aníbal Vercesi da UNICAMP (INADA et al., 2007). Devido à supressão em sistemas biológicos, o tempo de vida do oxigênio singlete é curto (10-40 ns). Assumindo a mesma constante de difusão para o $^1\text{O}_2$ como para o oxigênio molecular em células, o raio de ação do oxigênio singlete é de apenas 10-20 nm (MOAN et al., 1992). Portanto, a destruição causada pelo efeito fotodinâmico ocorre próximo ao local de geração primária do $^1\text{O}_2$ na célula. Sendo assim, somente as estruturas celulares próximas as regiões com alta concentração do fotossensibilizador serão destruídas pela PDT (JUZENIENE et al., 2006). Resultados experimentais têm mostrado que a inativação das células aumenta com a lipofilicidade dos fotossensibilizadores devido maior acúmulo intracelular (NELSON et al., 1986). Ressalta-se que frações muito pequenas do DNA das células podem ser destruídas pela PDT desde que a maioria das porfirinas e demais Fotossensibilizadores (com exceção de alguns compostos aniônicos e catiônicos) não se localizam no núcleo, o que é interessante por evitar que produzam mutações e conseqüentemente efeitos carcinogênicos (JUZENIENE et al., 2006). Entretanto, ressalta-se que fotossensibilizadores solúveis em água (clorinas, meso-tetrafenilporfirinas sulfonadas e ftalocianinas de alumínio di e tetrasulfonadas) causaram destruição do DNA após períodos de irradiações de baixa fluência ou períodos fracionados de irradiação devido a redistribuição dos fotossensibilizadores liberados de lisossomos para o núcleo da célula (JUZENIENE et al., 2006). Resultados experimentais têm demonstrado que fotossensibilizadores localizados em mitocôndrias induzem a apoptose celular enquanto que necroses celulares são observadas para fotossensibilizadores localizados em lisossomos e na membrana plasmática. Em 2005 nós publicamos um review reunindo os melhores trabalhos experimentais que demonstram a importância da participação da mitocôndria na apoptose de células tumorais induzida pela PDT (RIBEIRO et al., 2004). Necrose e apoptose são dois caminhos pelos quais as células eucarióticas podem morrer.

A necrose é caracterizada pelo fato de a morte celular ocorrer geralmente devido a lesões físicas, como os danos vasculares nos tecidos tumorais ocasionados pela PDT, enquanto que a apoptose é uma morte geneticamente programada devido aos danos genéticos subletais que sinalizam à uma série de proteases, como as caspases, para catalisar reações hidrolíticas responsáveis pela clivagem e inativação de proteínas que protegem as células da morte (ALMEIDA e LINDEN, 2005). O grande interesse pela apoptose está baseado no fato de que, em geral, ela é induzida por baixas concentrações de medicamento que não são suficientes para alterar a homeostase celular. Diferentemente, os processos necróticos causam alterações no equilíbrio fisiológico celular, o que resulta no influxo de água para a célula e conseqüente destruição da integridade da membrana, levando a um processo inflamatório. Portanto, a morte celular ocasionada por apoptose não causa processos inflamatórios na região irradiada, o que é vantajoso para os pacientes com câncer, quando comparada a uma massiva necrose e uma subseqüente inflamação da região necrosada (PLAETZER et al., 2005). Ding et al. (2004) demonstraram que o processo apoptótico iniciado pela PDT pode ser ocasionado pela degradação de proteínas transmembrânicas (Ca^{2+} -ATPase) responsáveis pelo bombeamento de Ca^{2+} do citosol ao interior do retículo endoplasmático (RE). Estas proteínas, localizadas nas membranas do RE, mantêm a concentração de íons Ca^{2+} no retículo endoplasmático de 3 a 4 vezes maior do que no citosol. Como o íon Ca^{2+} é um mensageiro secundário que pode sinalizar às células para iniciarem o processo apoptótico ou necrótico, a degradação destas proteínas sarco-endoplasmáticas pode causar um aumento da concentração de íons Ca^{2+} no citosol, provocando a liberação de citocromo C pelas mitocôndrias. O citocromo C presente no citosol liga-se a procaspase-9 (pro-enzima apoptótica), ocasionando a auto clivagem e ativação desta caspase a qual ativa a caspase-3, desencadeando uma cascata de caspases que leva a apoptose celular (OLEINICK et al., 2002). Fotossensibilizadores localizados em lisossomos podem não produzir fototoxicidade celular após a irradiação, mas a produção de oxigênio singlete pode provocar a ruptura dos lisossomos, e conseqüentemente, a liberação de enzimas lisossomais que podem degradar outros componentes celulares (GEZE et al., 1993). Além disso, moléculas do fotossensibilizador liberadas na ruptura dos lisossomos podem se relocar em outras organelas como nas membranas mitocondriais, permitindo que fotodestruições possam ocorrer em outros sítios celulares (MOAN et al., 1994). Pesquisas (GOLLNICK et al., 1997; CASTANO et al., 2006) revelaram que a PDT também pode destruir o tumor via

modulação da resposta do sistema imunológico, ativando ou suprimindo a produção de moduladores como as citocinas. A expressão da interleucina-6 (proteína segregada pelos macrófagos) (IL-6) em modelos de tumores de ratos aumentou depois da aplicação da PDT, enquanto que a da interleucina-10 (citoquina antiinflamatória) diminuiu, sugerindo que o processo inflamatório seja devido, parcialmente, ao aumento da expressão da IL-6. Bellnier (1991) mostrou que proteínas receptoras da superfície celular, ricas em cisteína, (TNF- α , do inglês tumor necrosis factor), quando administradas como adjuvantes do fotossensibilizador Photofrin® em PDT, aumentaram a fototoxicidade e seletividade do fotossensibilizador em decorrência do TNF estimular o crescimento de macrófagos e conseqüentemente da resposta inflamatória. Foi demonstrado, também, que a PDT pode prolongar a expressão da ciclooxigenase 2 (COX 2), a qual é responsável por produzir mediadores inflamatórios chamados de eicosanóides (como prostaglandina E₂ (PGE₂) e leucotrienos), regulando a expressão da interleucina-12 (pró-inflamatória) e sua atividade anti-tumoral em carcinomas de mama de ratos (MITSUHASHI et al., 2004).

SUBSTÂNCIAS FOTOSSENSIBILIZADORAS EM PDT

O primeiro fotossensibilizador aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizado clinicamente foi o Photofrin®, um derivado de hematoporfirina o qual apresenta outros variantes comerciais (Photosan®, Photogem®, Photocarcinorin® e Haematodrex®) (NYMAN e HYNNINEN, 2004; BROWN et al., 2004). Em razão dos bons resultados obtidos em estudos clínicos o Photofrin® já foi aprovado pelos órgãos de saúde de mais de 40 países para tratamento de diversos tipos de câncer (NYMAN e HYNNINEN, 2004). Atualmente, mais três compostos aprovados pela FDA estão sendo utilizados na PDT: o Visudyne® (verteporfina ou monoácido derivado de benzoporfirina) no tratamento da degeneração macular, o Levulan® (ácido aminolevulínico) no tratamento da queratose actínica, e o Metvix® (aminolevulinato de metila) no tratamento de queratose actínica e carcinoma basocelular (NYMAN e HYNNINEN, 2004; BROWN et al., 2004). Ressalta-se que o Visudyne® também foi recentemente aprovado pela EMEA (European Medical Agency) e a CPHA (Canadian Public Healthy Agency) para o tratamento da degeneração macular. Mais recentemente, um novo fotossensibilizador (Foscan®, m-tetrahidroxifenilclorina) foi aprovado pela EMEA para uso no tratamento de carcinomas celulares da cabeça e do pescoço (SILVA,

2008). Além disso, outros compostos estão sendo estudados em testes clínicos de fase I, II e III, para aplicações em diversos tipos de câncer, como ftalocianinas de alumínio sulfonadas, ftalocianinas de zinco, etiopurpurinato de estanho (IV), texafirinato de lutécio (III), e hexoxifitoclorina (SILVA, 2008). Em 2002 nosso grupo iniciou seus estudos em PDT. Atualmente, uma das nossas linhas de pesquisa é a investigação de novas substâncias para uso clínico em PDT. Nossos trabalhos pré-clínicos têm revelado substâncias promissoras como octaetilporfirina (TEDESCO et al., 2005) tetra-mesitilporfirina (RIBEIRO e JORGE, 2005), protoporfirina de magnésio (RONCHI et al., 2007), e tetrafenilporfirina de índio (SILVA et al., 2008) (Fig. 1). Todas estas substâncias se mostraram muito eficientes na produção de oxigênio singlete, destruição de biomoléculas e células, quando expostas à luz, na presença de oxigênio.

Figura 1

CONCLUSÕES

Desde os trabalhos da equipe de Von Tappeiner, no início do século passado, dos esforços de Thomas Dougherty e vários outros, a PDT vem se tornando cada vez mais eficiente e popular. No Brasil, ela vem ganhando mais espaço a cada ano com a consolidação de fortes grupos de pesquisa e o surgimento de vários outros, muitas vezes implantados por membros dos primeiros grupos criados. Mas a PDT, no Brasil, não se restringe somente aos laboratórios de pesquisa! Vários profissionais médicos, médicos veterinários e dentistas estão empenhados na implantação e modernização de excelentes centros de tratamento com PDT. A busca por novos e mais eficientes fotossensibilizadores, a utilização de encapsuladores para melhorar a seletividade e eficiência fotodinâmica dos mesmos, o desenvolvimento de modernas fontes de radiação, bem como a implantação de centros de tratamento são apenas algumas das inúmeras provas de que a PDT já se consolidou como uma poderosa arma no combate ao câncer.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem as Fundações de Amparo a Pesquisa dos Estados de São Paulo (FAPESP) e Espírito Santo (FAPES) pelo apoio financeiro aos projetos envolvendo

terapia fotodinâmica realizados pela nossa equipe juntamente com o Dr. Renato Atílio Jorge da UNICAMP.

REFERÊNCIAS

Almeida CJG, Linden R. Phagocytosis of apoptotic cells: a matter of balance. *Cell. Mol. Life Sci.* v.62, 1532, 2005

Bellnier DA. Potentiation of photodynamic therapy in mice with recombinant human tumor necrosis factor-alpha. *J. Photochem. Photobiol. B-Biol.* v.8, p.203, 1991.

Bonnett R. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanines series for photodynamic therapy *Chemical Society Reviews*, v.24, n.1, p.19, 1995.

Brown SB, Brown EA, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol.* v.5, p.497, 2004.

Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat. Rev. Cancer.* v.6, p.535, 2006.

Dickson EFG, Goyan RL, Pottier RH. New directions in photodynamic therapy. *Cell. Mol. Biol.* v.48, p.939, 2003.

Ding X, Xu Q, Liu F, Zhou P, Gu Y, Zeng J, Na J, Dai W, Li X. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation. *Cancer Lett.* v.216, p.43, 2004.

Geze M, Morliere P, Maziere JC, Smith KM, Santus R. Lysosomes, a key target of hydrophobic photosensitizers proposed for 137 photochemotherapeutic applications. *J. Photochem. Photobiol. B-Biol.* v.20, p.23, 1993.

Gollnick SO, Liu X, Owczarczak B, Musser DA, Henderson BW. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy in vivo. *Cancer Res.* v.57, p.3904, 1997.

Inada NM, Silva AR, Jorge RA, Borecky J, Vercesi AE. Irradiated cationic mesoporphyrin induces larger damage to isolated rat liver mitochondria than the anionic form. *Archives of Biochemistry and Biophysics* v. 457, p.217, 2007.

Instituto Nacional do Câncer-INCA, www.inca.gov.br. Acessada em setembro de 2008.

Juzeniene A, Nielsen KP, Moan J. Biophysical Aspects of Photodynamic Therapy. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* v.25, p.7, 2006.

Kaestner L, Juzeniene A; Moan J. Erythrocytes – the ‘house elves’ of photodynamic therapy. *Photochemical and Photobiological Sciences*, v.3, p981, 2004.

Lipson RL, Gray MJ, Baldes EJ. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. *Ninth Internat. Cancer Congr.*, Tokyo, Japan, p. 393, 1966.

Mac Donald IJ, Douguert TJ. Basic principles of photodynamic therapy. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. v.5, n.2, p.105-129, 2001.

Machado AEH. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Química Nova*, v.23, n.2, p.237, 2000.

Marianne B, Riad AB, Fatemeh V, Michele S, Jean-Claude J, Dominique B, Herve F, Avigdor S, Yoram S, David B, Francine BC. Evaluation of the New Photosensitizer Stakel (WST-11) for Photodynamic Choroidal Vessel Occlusion in Rabbit and Rat Eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v.49, p.1633, 2008.

Mc Caughan JS. Photodynamic therapy: a review. *Drugs & Aging*, v.15, n.1, p.49, 1999.

Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci* v.44, p.2147, 2003.

Mitsuhashi M, Liu JG, Cao CJ, Shi XY, Mat XJ. Regulation of interleukin-12 gene expression and its anti-tumor activities by prostaglandin E2 derived from mammary carcinomas. *J. Leukoc. Biol.* v.76, p.322, 2004.

Moan J, Berg K, Bommer JC, Western A. Action spectra of phthalocyanines with respect to photosensitization of cells. *Photochem. Photobiol.* v.56, p.171, 1992.

Moan J, Berg K, Anholt H, Madslien K. Sulfonated aluminium phthalocyanines as sensitizers for photochemotherapy. Effects of small light doses on localization, dye fluorescence and photosensitivity in V79 cells. *Int.J. Cancer.* v.58, p.865, 1994.

Nelson JS, Sun CH, Berns MW. Study of the in vivo and in vitro photosensitizing capabilities of uroporphyrin I compared to Photofrin II. *Lasers Surg. Med.* v.6, p.131, 1986.

Nyman ES, Hynninen PH. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B-Biol.* v.73, p.1, 2004.

Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. *J. Photochem. Photobiol. B-Biol.* v.39, p.1, 1997.

Oleinick NL, Morris RL, Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochemical and Photobiological Science*, v.1, p.1, 2002.

Ostler RB, Scully AD, Taylor AG, Gould IR, Smith TA, Waite A, Phillips D. The effect of pH on the photophysics and photochemistry of di-sulphonated aluminum phthalocyanine. *Photochem. Photobiol.* v.71, p.397, 2000.

Pivetta M. Câncer, esperanças divididas. *Rev. FAPESP*, n.99, p.46, 2004.

Plaetzer K, Kiesslich T, Oberdanner CB, Krammer B. Apoptosis following photodynamic tumor therapy: induction, mechanism and detection. *Curr. Pharm. Design*. v.11, p.1151, 2005.

Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood, *C. R. Soc. Biol.* v.91, p.1423, 1924.

Raab O. Uber die wirkung fluoreszierender stoffe auf infusorien. *Z. Biol.* v.39, p.524, 1900.

Ribeiro JN, Silva AR, Jorge RA. Involvement of mitochondria in apoptosis of cancer cells induced by photodynamic therapy. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.40, n.6, p.385, 2004.

Ribeiro JN, Jorge RA. Análise das propriedades anticancerígenas de meso-tetramesitilporfirina empregando métodos espectroscópicos. *Analytica*, v.2, n.10, p.43, 2004.

Ribeiro JN, Flores AV, Mesquita R, Nicola JH, Nicola EM. Terapia Fotodinâmica: uma luz na luta contra o câncer. *Physicae*, v.5, n.2, p.5, 2005.

Ribeiro JN, Jorge RA. Determinação do mecanismo de destruição de células mediado por meso-tetramesitilporfirina, octaetilporfirina, octaetilporfirina de vanadil e luz visível. *Eclética Química*, v.30, n.1, p.7, 2005.

Ribeiro JN, Silva AR, Pelegrini A, Tedesco AC, Jorge. Influence of vanadyl group in the photodynamic activity of octaethylporphyrin. *Applied Cancer Research*, v.25, n.3, p.142, 2005.

Ribeiro JN. Avaliação da atividade fotodinâmica de porfirinas para uso em terapia fotodinâmica. Tese de Doutorado do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 88p, 2005.

Ribeiro JN, Jorge RA, Flores AV, Silva AR, Ronchi LM. Avaliação da atividade fotodinâmica de porfirinas para uso em terapia fotodinâmica através da fotoxidação de triptofano. *Eclética Química*, v.32, p.7, 2007.

Ronchi LM, Flores AV, Silva AR, Sena GL, Jorge RA. Influência da agregação e do fotobranqueamento na atividade fotodinâmica de protoporfirina de magnésio. *Revista Capixaba de Ciência e Tecnologia*, v.2, p.5, 2007.

Sharman WM, Allen CM, van Lier JE. Role of activated oxygen species in photodynamic therapy. *Methods Enzymol.* v.319, p.376, 2000.

Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. *Braz. J. Med. Biol. Res.* v.33, p.869, 2000.

Silva AR. Análise das Propriedades Fotossensibilizantes do In(III)-mesotetrafenilporfirina para uso em Terapia Fotodinâmica. Dissertação de mestrado do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 82p, 2003.

Silva AR. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, 2008.

Silva AR, Ribeiro JN, Rettori D, Jorge RA. Type II photooxidation mechanism of biomolecules using chloro (5,10,15,20-tetraphenylporinate) indium (III) as a photosensitizer. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.19, n.7, p.1311, 2008.

Silva AR, Ribeiro JN, Rettori D, Jorge RA. Type II photooxidation mechanism of biomolecules using chloro (5,10,15,20-tetraphenylporinate) indium (III) as a photosensitizer. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.19, n.7, p.1311, 2008.

Simplicio FI, Maionchi F, Hioka N. Photodynamic therapy: pharmacological aspects, applications and news from medications development. *Quím. Nova* v.25, p.801, 2002.

Spikes JD. Photobiology of porphyrins. In porphyrin localization and treatment of tumors. Doiron DR, Gomer CJ (eds). Alan RL, New York, 275p., 1984.

Tappeiner von H, Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden stoffen. *Muench Med. Wochenschr.* v.47, p.2042, 1903.

Tappeiner von H, Jodlbauer A. Die sensibilisierende wirkung fluorescierender substanzen: Gesam melte untersuchugen uber die photodynamische erscheinung. Leipzig, Germany, F.C.W. Vogel, p.1, 1907.

Tedesco AC, Silva AR, Pelegri A, Ribeiro JN, Jorge RA. Influence of vanadyl group in the photodynamic activity of octaethylporphyrin. *Applied Cancer Research*, v.25, n.3, p.142, 2005.

Yan H, Guoxing X, Yiru P, Hong L, Xuedong Z, Maosong X. Zinc Phthalocyanine Tetrasulfonate (ZnPcS₄): A New Photosensitizer for Photodynamic Therapy in Choroidal Neovascularization. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, v.23, n.4, p.377, 2007.

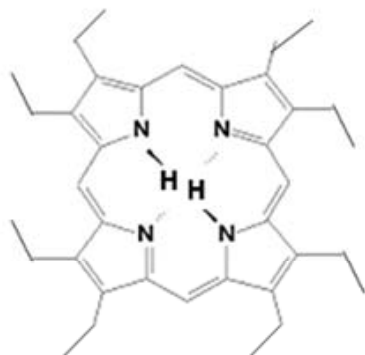
Weishaupt KR, Gomer CJ, Doughert TJ. Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photoinactivation of a murine tumor *Cancer Res.* v.36, p.2326, 1976.

Zezell DM. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, 1987.

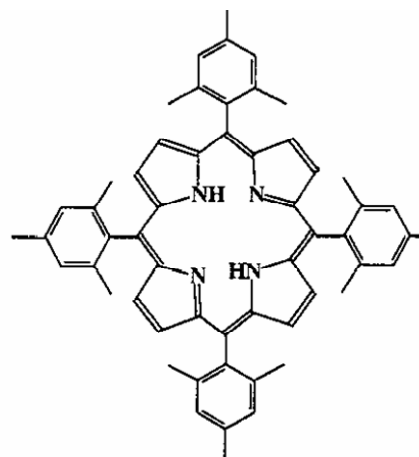
Zezell DM. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, 1991.

Figuras

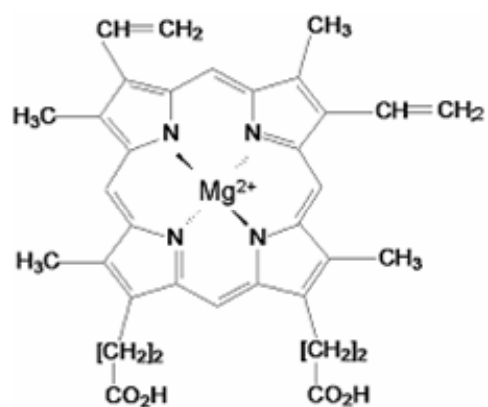
A



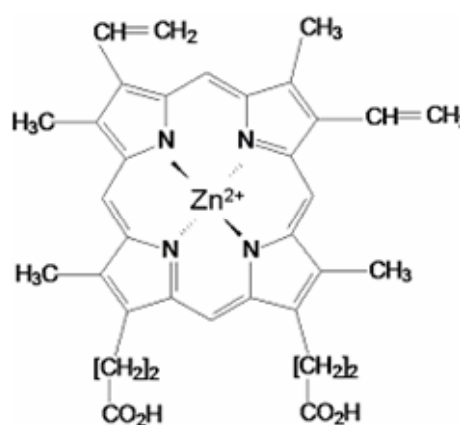
B



C



D



E

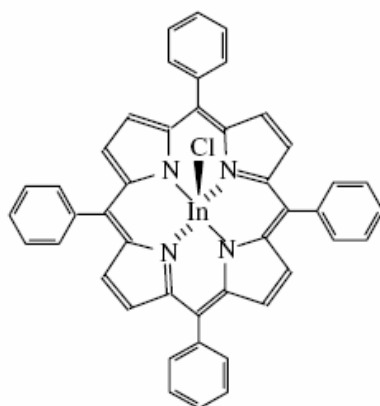


Figura 1. Fotossensibilizadores derivados de porfirinas investigados pela nossa equipe. Octetilporfirina (A), tetra-mesitilporfirina (B), protoporfirinas de magnésio (C) e zinco (D) e tetrafenilporfirina de índio (E).