

MEMÓRIAS
DA
ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE
LISBOA

CLASSE DE CIÊNCIAS

TOMO XLVIII

**Compostos de Tipo Porfirínico
na Luta Contra Cancro e Microrganismoso**

JOSÉ A. S. CAVALEIRO



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE LISBOA

LISBOA • 2022

Compostos de Tipo Porfirínico na Luta Contra Cancro e Microrganismos

JOSÉ A. S. CAVALEIRO¹

1. INTRODUÇÃO

A ocorrência natural de compostos de tipo porfirínico tem despertado a atenção de muitos cientistas ao longo dos tempos. Certamente que a ocorrência natural dos pigmentos presentes no sangue animal e nas folhas verdes muito terá contribuído para as ações de procura de conhecimento sobre tais compostos. No século XIX já era sabido que o composto responsável pela cor do sangue é derivado pirrólico contendo iões Ferro [1a] existindo ainda semelhança estrutural com os pigmentos das folhas verdes, embora a presença de iões Mg nos do reino vegetal só ficasse conhecida em 1906 [1b]. A participação de tais compostos nos processos vitais de respiração e de fotossíntese estava assim, nessa fase, a ser já apontada. Porém somente em 1929 foi reportada por H. Fischer (Prémio Nobel em 1930) a síntese da protoporfirina-IX (Figura 1a), o que demonstrou, sem ambiguidade, a estrutura tetrapirrólica dos compostos de tipo porfirínico. É essa porfirina que, uma vez complexada com Fe(II), está presente nos processos respiratórios, embora recentemente tenha surgido sugestão para o envolvimento também de porfirinatos de Fe(III) no mecanismo desses processos [2]. Relativamente aos compostos fotossintéticos vulgarmente referidos como clorofilas deverá ser referido que a síntese da clorofila-*a* (Figura 1b) foi levada a cabo em 1960 por R. B. Woodward [3], (Prémio Nobel em 1965) e a clarificação estereoquímica da mesma foi reportada em 1967 por I. Fleming [4].

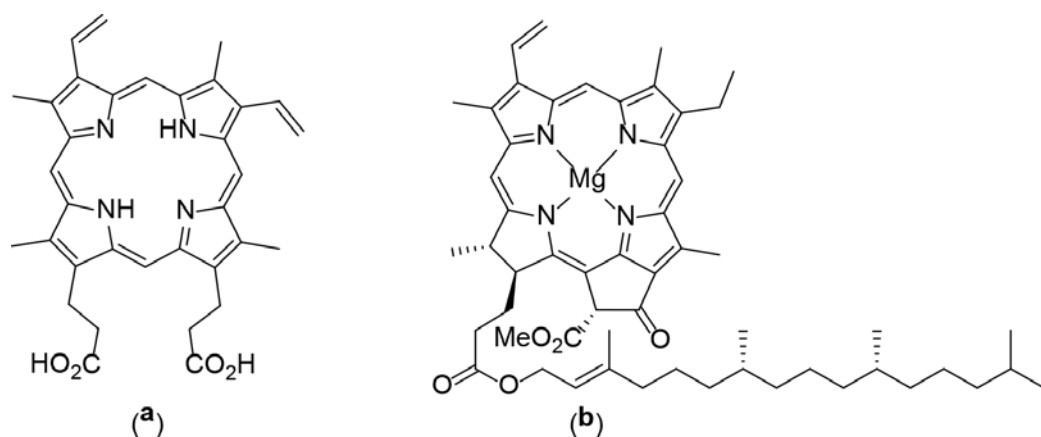


Figura 1.
Estruturas de Protoporfirina-IX (a) e de Clorofila-a (b)

¹ Departamento de Química, Universidade de Aveiro
3810-193 Aveiro

Sobretudo depois do fim da II Guerra Mundial desenvolveram-se estudos intensivos envolvendo os compostos de tipo porfirínico. Esses estudos incidiram sobre a procura de novos métodos de síntese para os referidos compostos e o estabelecimento dos modos de ação, biossíntese e catabolismo dos derivados porfirínicos naturais. Enzimas com centros ativos porfirínicos, caso dos citocromos, catalases e peroxidases, tornaram-se conhecidas e assim outros estudos de mímica dessas “entidades” foram também considerados. Este facto levou muitos cientistas a considerarem a procura de potenciais aplicações para compostos de tipo porfirínico, naturais e sintéticos. Tais aplicações centram-se no uso de tais compostos em células solares, como sensores, semi- e supercondutores, cristais líquidos e ainda como catalisadores oxidativos e também como biocidas, mas significativamente em Medicina. Os estudos de aplicação medicinal estão a ter valor científico muito importante; está demonstrado e nalguns casos já com aprovação medicinal que tais compostos poderão atuar como agentes anti-cancro [5a,b], (terapia fotodinâmica de neoplasias; PDT) e também na foto-inativação de microrganismos (PDI). A comunicação que deu origem a este texto centrou-se no relato de alguns desses estudos.

2. INTERVENÇÃO DE COMPOSTOS DE TIPO PORFIRÍNICO COMO FOTOSSENSIBILIZADORES EM PROCESSOS DE APLICAÇÃO MEDICINAL

A partir do início do século XX começaram a realizar-se diversos estudos visando a pesquisa de novos processos para o diagnóstico e tratamento de neoplasias. Doenças cancerosas são para os seres humanos a segunda causa de morte no mundo. Assim encontrar novos, simples e efetivos métodos de tratamento era, e continua a ser, um enorme objetivo de trabalho para muitos cientistas (*e. g.*, químicos, biólogos, farmacêuticos, médicos).

Foi demonstrado que os processos de terapia fotodinâmica exigem a intervenção simultânea de três intervenientes, a saber: o composto administrado por via intravenosa ou tópica, uma radiação de comprimento de onda entre 620 e 850 nm e o oxigénio presente no tecido vivo. O composto de tipo porfirínico, com síntese acessível e com estabilidade nas futuras formulações, deve ser não tóxico na ausência de radiação e ser preferencialmente retido nas células neoplásicas; há, de fato, estudos que permitem que tal situação tenha lugar através de características anfífilas estruturais ou pelo uso de lipossomas fosfolipídicos. Aí, o composto irá atuar como fotossensibilizador (PS); no seu estado de singleto normal, sob a ação da radiação, atinge o estado excitado de singleto. Ao atingir tal estado, poderá retornar ao estado de singleto normal, havendo emissão de fluorescência, ou originar o estado excitado de tripleto por cruzamento inter-sistemas. Neste estado poderá haver reação (tipo I) com o substrato (células neoplásicas) ou originar reação (tipo II) com o oxigénio presente no seu estado fundamental (oxigénio tripleto) no meio biológico. Há a formação de espécies reativas de oxigénio (O_2^* , HO^* , H_2O_2 no primeiro caso e oxigénio singleto 1O_2 no segundo caso). Estes dois tipos I e II de reação podem ocorrer em simultâneo, mas há indicação de que é a reação de tipo II a que tem preferencialmente lugar *in vivo* sendo, desse modo, a espécie reativa principal em PDT. O resultado final resultante das reações deverá ser a morte (necrose ou apoptose) das células cancerosas envolvendo as referidas espécies reativas de oxigénio e particularmente as de oxigénio singleto [5].

3. FOTOSSENSIBILIZADORES COM APROVAÇÃO MEDICINAL

Existem já diversos PSs como novas drogas formuladas e com aprovação medicinal para serem usadas no tratamento de várias doenças, tais como cânceros da pele, pâncreas, pulmão, bexiga, esôfago, pescoço e outras como acne, psoríase e degeneração macular.

Outros potenciais PSs estão sendo considerados em estudos importantes tendo como alvo outros tipos de câncer. Também a aplicação potencial em processos de fotoinativação de microrganismos (fungos, vírus e bactérias), sobretudo aqueles que apresentam grande resistência aos processos clinicamente usados atualmente, está a ser considerada por diversos grupos de investigação. Espera-se que tal possibilidade venha a abrir uma outra “janela” para a aplicação dos compostos de tipo porfirínico na procura de melhores condições de vida.

3.1 “Photofrin”

Durante a segunda metade do século XX foram realizados estudos de aplicação medicinal de grande significado envolvendo porfirinas e derivados. O trabalho desenvolvido pelo grupo de Dougherty (Buffalo, EUA) merece aqui uma referência especial [6]. Em 1976 foram comunicados resultados de grande significado biológico envolvendo hematoporfirina (Figura 2); o derivado obtido a partir dessa porfirina, (HpD), demonstrou potencialidades de aplicação clínica no tratamento de carcinoma da bexiga [7]. Porém HpD é uma mistura complexa de espécies oligoméricas, quimicamente obtidas a partir de hematoporfirina, (Figura 2), com purificação cromatográfica posterior. Essa purificação permite isolar a fração contendo as formas oligoméricas, as quais demonstraram ser as mais ativas. Essas formas contêm funções éter, éster e carbono-carbono nos substituintes entre os macrociclos. Tal mistura deu origem à primeira formulação comercial de PS com aprovação medicinal, tendo sido patenteada em 1993 com a designação de “Photofrin” (QLT Phototherapeutics, Vancouver), (Figura 3). Idêntica aprovação teve lugar noutros países, nalguns casos com variantes comerciais, para o tratamento doutros tipos de câncer. Os compostos envolvidos são também considerados como sendo os que constituem a primeira geração de fotossensibilizadores.

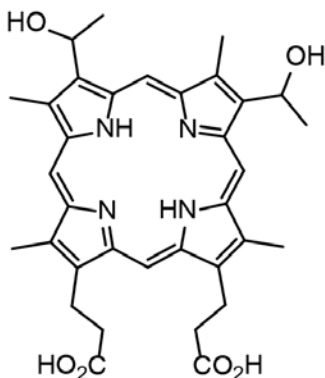


Figura 2.
Estrutura de Hematoporfirina

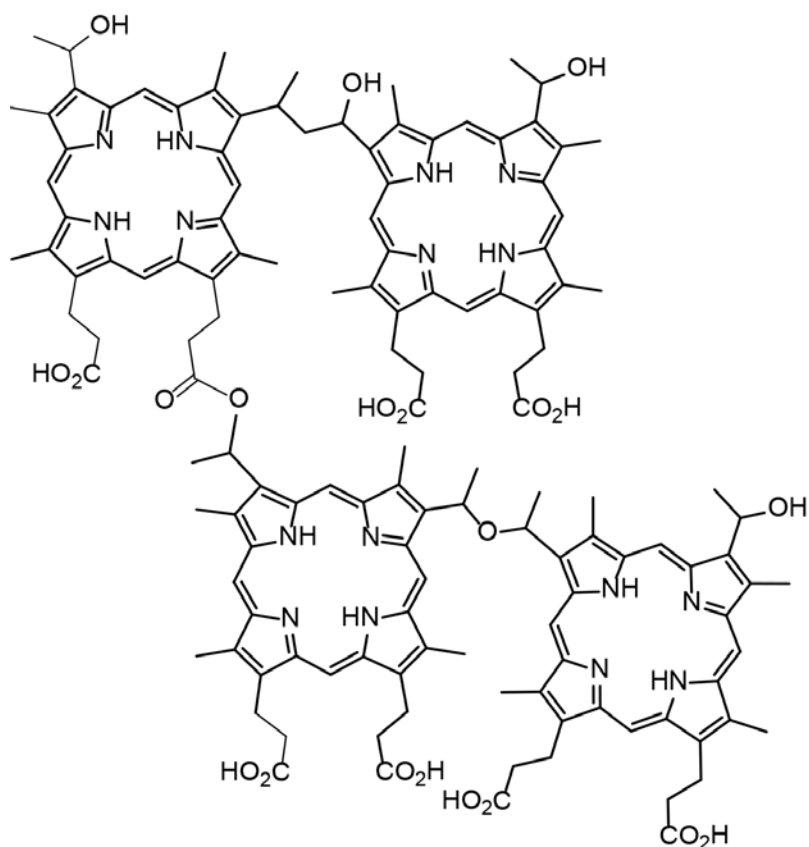
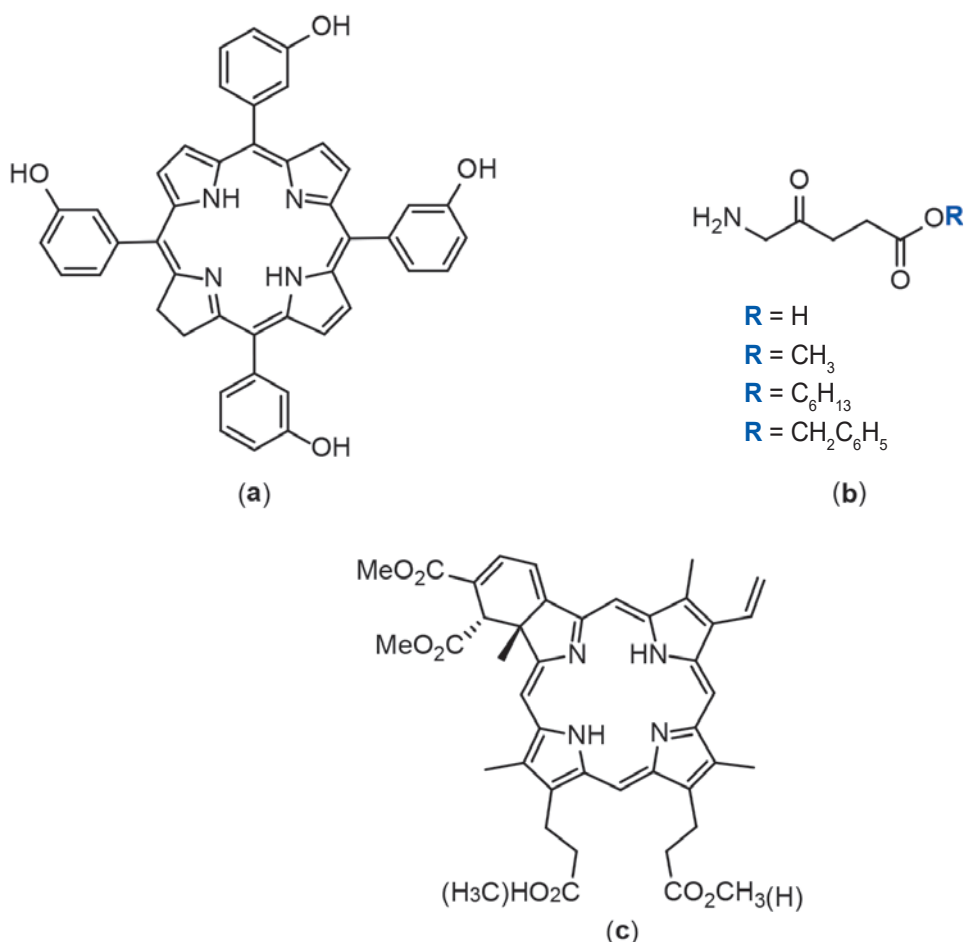


Figura 3.
Esquema estrutural de forma tetramérica de “Photofrin”

“Photofrin” apresenta alguns inconvenientes ao ser usada em PDT. Foi, de fato, a primeira formulação com aprovação clínica mas apresenta vários inconvenientes. É mistura de componentes, não é um composto puro. Tem atividade moderada e não é muito seletiva. E é fraca a sua absorção de radiação no comprimento de onda de irradiação que se tem de usar (630 nm) no processo de PDT, o que obriga a que se use maior dose de PS ou de radiação. Assim a procura de novos e melhores PSs tem sido continuada. As características principais consideradas para um novo PS, de segunda geração, têm sido as seguintes: síntese simples e de alto rendimento; o PS deve ser puro, estável na formulação e com características anfífilas; não ter toxicidade na ausência de radiação. Alguns derivados novos foram sintetizados, avaliados e aprovados clinicamente, estando disponíveis em diversas formulações. Seguindo nomes comerciais, referir-se-ão seguidamente alguns fotossensibilizadores simples em uso em determinadas situações neoplásicas. Tais “drogas” aqui consideradas (Figura 4a-c) são as seguintes: (a) “Foscan”, (b) Ácido δ -Aminolevulínico (δ -ALA) e alguns dos seus ésteres e (c) “Visudyne”. Outros potenciais fotossensibilizadores, após desenvolvimento, adequada caracterização físico-química e estudos biológicos preliminares, têm vindo a ser considerados nas fases de avaliação medicinal requeridas; referir-se-ão, como exemplo desse grupo significativo, os referidos (Figura 5a,b) com as designações (a) MACE e (b) “Photochlor”.

**Figura 4.**

Estruturas de (a) “Foscan”, (b) ALA e ésteres (“Metvix”, $\text{R}=\text{CH}_3$, “Hexvix”, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_{13}$, “Benzvix”, $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), (c) “Visudyne”

3.2 “Foscan”

A designação “Foscan”, também com o nome “Temoporfin”, resultou da aprovação em 2001 do derivado di-hidroporfírico (Figura 4a) como PS após proposta da Scotia Pharmaceuticals. Este PS por ser uma di-hidroporfirina (clorina) tem ativação a 655 nm. Foi desenvolvido em Londres pelo grupo de R. Bonnett em 1989 [8].

Tem aplicações particularmente no tratamento de carcinomas do pescoço e cabeça [9].

3.3 Ácido δ-Aminolevulínico (δ-ALA) e alguns dos seus ésteres

δ-ALA (Figura 4b, $\text{R}=\text{H}$) é um precursor biossintético de protoporfirina-IX nos organismos vivos. Com o nome comercial “Levulan” é considerado como sendo um excelente agente de diagnóstico nos processos de deteção / localização de cancros. Sendo uma pro-droga origina *in vivo* protoporfirina-IX, que é o PS ativo no processo. As suas aplicações fototerapêuticas situam-se especialmente em cancros de pele e também nalguns da cavidade bucal. É usado em Portugal principalmente por médicos dermatologistas e veterinários [10].

Os seus ésteres metílico (“metvix”), hexílico (“hexvix”) e benzílico (“benzvix”) são usados em casos de cancro de pele e também de diagnóstico ao nível do esófago e da bexiga.

3.4 “Visudyne”

Um derivado benzoporfirínico (Figura 4c) com a designação “Verteporfin” faz parte da formulação comercial patenteada com o nome “Visudyne”. A excitação deste PS tem lugar a 690 nm. As aplicações mais significativas centram-se no globo ocular para o tratamento da degeneração macular geralmente em pessoas com mais de 50 anos de idade. O seu desenvolvimento ficou a dever-se à ação conjunta da QLT Phototherapeutics e CIBA Vision Corporation [11].

4. OUTROS POTENCIAIS FOTOSSENSIBILIZADORES (MACE E “PHOTOCHLOR”)

4.1 O fotossensibilizador designado por MACE (do inglês *monoaspartyl chlorin e₆*) pode ser obtido a partir da clorofila e ácido aspártico; contem um grupo amida a ligar o macrociclo tetrapirrólico ao referido ácido (Figura 5a). Foi desenvolvido no Japão pelas empresas Nippon Petrochemicals e Meiji Seika, com o acrónimo NPe6. Pode ser ativado a 660 nm. Tem sido testado em casos de cancros de pele e de pulmão [12].

4.2 “Photochlor” é um derivado di-hidroporfirínico que pode ser obtido em processo de degradação da clorofila (Figura 5b). É ativado a 665 nm. Foi usado com sucesso no tratamento de cães e gatos com situação neoplásica instalada. Os ensaios clínicos têm também envolvido pessoas com cancro de esófago.

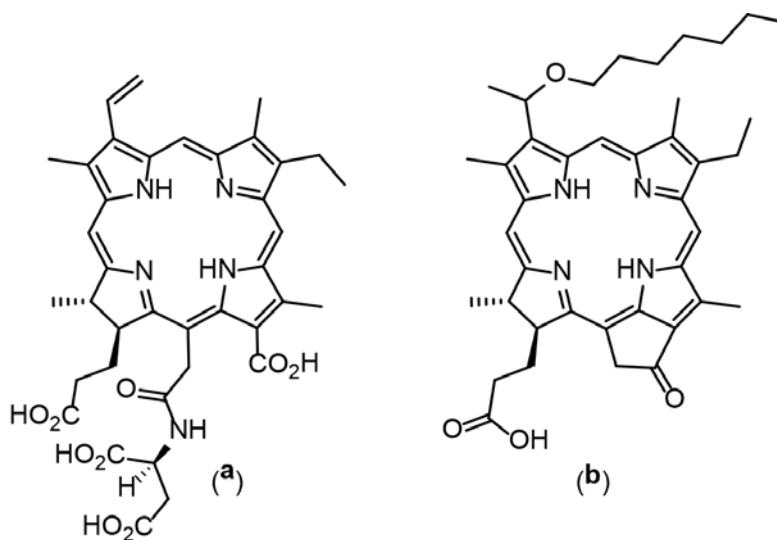


Figura 5.
Estruturas de (a) MACE e de (b) “Photochlor”

MACE e “Photochlor” são dois exemplos dum grupo muito significativo de compostos que após terem sido objeto de síntese, de caracterização estrutural e de avaliações físicas e biológicas, estão a ser submetidos às diversas fases de avaliação medicinal como futuras drogas a terem aplicação em oncologia [13].

5. EXEMPLOS DE NOVOS DERIVADOS SINTETIZADOS NA UNIVERSIDADE DE AVEIRO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS MESMOS

Será referenciada a síntese de cada um dos exemplos aqui considerados. Foram tomadas em consideração as características que devem manifestar-se num bom fotossensibilizador em termos de facilidade e rendimento de síntese, anfifilicidade, estabilidade no estado sólido e em solução, boas propriedades fotofísicas, toxicidade na ausência de radiação, etc. Considerou-se igualmente que a introdução de substituintes polares, particularmente catiónicos e também de tipos glicosídico, amínico, amino-ácido e peptídico, iria contribuir para maior eficácia biológica dos novos compostos. Tais grupos, além de contribuírem para maior solubilidade em água e estabilidade do conjugado resultante, aumentando a capacidade do composto em PDT, também participam nos processos de reconhecimento e metabolismo em células e microrganismos.

Indicam-se seguidamente alguns compostos como exemplos da gama dos derivados considerados nos estudos levados a cabo.

5.1 Dímeros porfirínicos

Com base na situação estrutural e propriedades não desejáveis de “Photofrin” foram sintetizados e avaliados sistemas porfirínicos diméricos esperando obter informação relevante sobre a ação do derivado da hematoporfirina (HpD). Esses dímeros foram ligados entre si através de funções amida como sistemas de ligação entre as unidades porfirínicas monoméricas, sem ou com substituintes em diversas posições dos macrociclos. O dímero apresentado na Figura 6, contendo substituintes metoxilo em posições *meta* dos grupos fenilo dum dos macrociclos, foi um dos novos compostos sintetizados. A seletividade para o tumor e a ação biológica de tais dímeros foram avaliadas *in vivo* em ratos nos quais se tinham implantado fibrossarcomas. O dímero apresentado nessa figura foi o que demonstrou melhor seletividade (em relação ao tecido normal) e também o que causou atraso significativo no crescimento do tumor depois da irradiação levada a cabo [14].

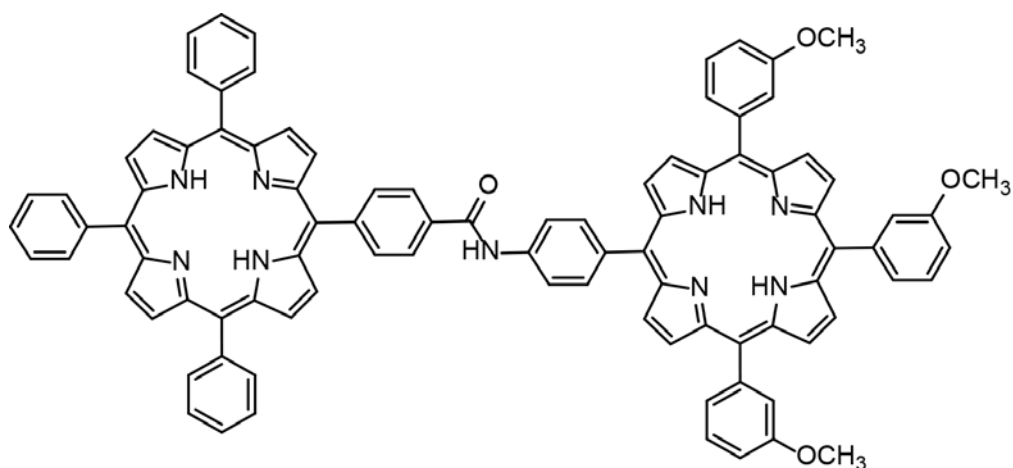


Figura 6.

Estrutura de dímero obtido a partir de derivados monoméricos de hematoporfirina

5.2 Derivados de tipo porfirínico conjugados com biomoléculas

Os carboidratos, aminoácidos e péptidos/ proteínas estão entre as biomoléculas que têm sido consideradas na síntese de muitos potenciais fotossensibilizadores a serem biologicamente avaliados. Será de realçar que aqueles compostos, após conjugação com os derivados porfirínicos, acarretam, como atrás se refere, aumento das propriedades biológicas do potencial fotossensibilizador particularmente no aumento da especificidade para os tecidos tumorais. A galactose, pela sua interação com proteínas que a ela se ligarão, tem sido muito considerada uma vez que contribuirá para haver um aumento do fotossensibilizador nos tecidos tumorais onde essas proteínas especialmente existem. Também com aminoácidos e seus polímeros se têm sintetizado e avaliado vários conjugados de tipo porfirínico, muitos deles revelando excelentes resultados que poderão levar a novos fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica.

5.2.1 Porfirinas com grupos catiónicos e galactosilo

Sintetizaram-se alguns derivados de porfirinas catiónicas (com grupos metil-piridínio) e outros substituintes de tipos α - e α/β -galactopiranosilo, [15], Figura 7. Tais fotossensibilizadores foram avaliados pelas correspondentes foto-citotoxicidades em culturas de queratinócitos com origem em pele humana (linha celular NCTC 2544). Foi verificada a existência de necrose provocada por esses derivados de galactose nos queratinócitos estudados. Tais derivados poderão ser considerados como sendo de muito interesse como fotossensibilizadores em dermatologia [15].

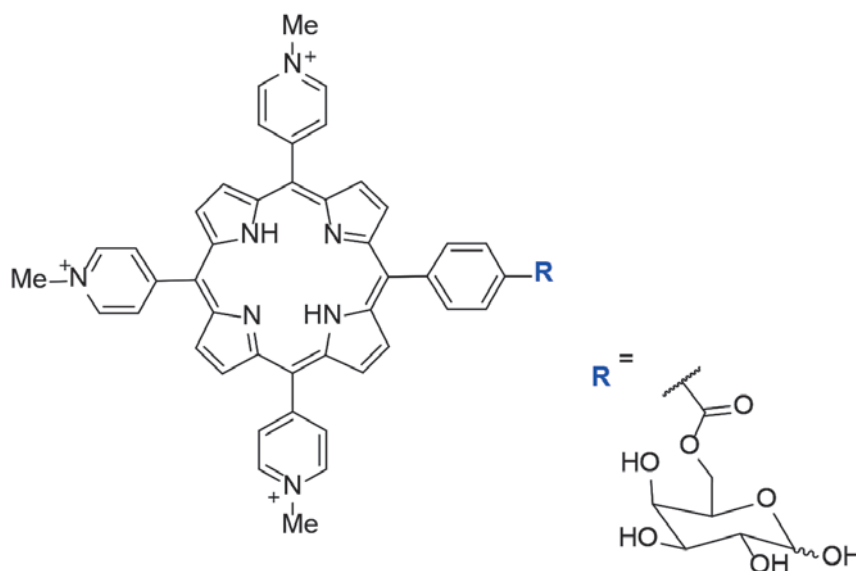


Figura 7.
Estrutura de porfirina com grupos metil-piridínio e galactosilo

5.2.2 Porfirinas com vários grupos galactodendríticos

Sintetizaram-se derivados porfirínicos contendo quatro unidades dendríticas que incluem oito substituintes galactosilo, dos quais se apresenta um exemplo na Figura 8, [16a]. Tais derivados contendo oito grupos galactosilo apresentam solubilidade apreciável em meios aquosos; foram testados *in vivo*

em situação tumoral, para se detectar a proteína galectina-1. Esta proteína está presente em muitos ambientes tumorais, particularmente em tumores da bexiga, podendo fazer “associações” com unidades de galactose. O estudo *in vivo* consistiu na inoculação de células tumorais (UM-UC-3luc⁺) na zona dorsal de ratos Balb/c. Os resultados obtidos mostraram existir elevada associação do macrociclo a galectina-1, a existência de citotoxicidade significativa após a ativação fotodinâmica e redução de tamanho e crescimento do tumor [16b].

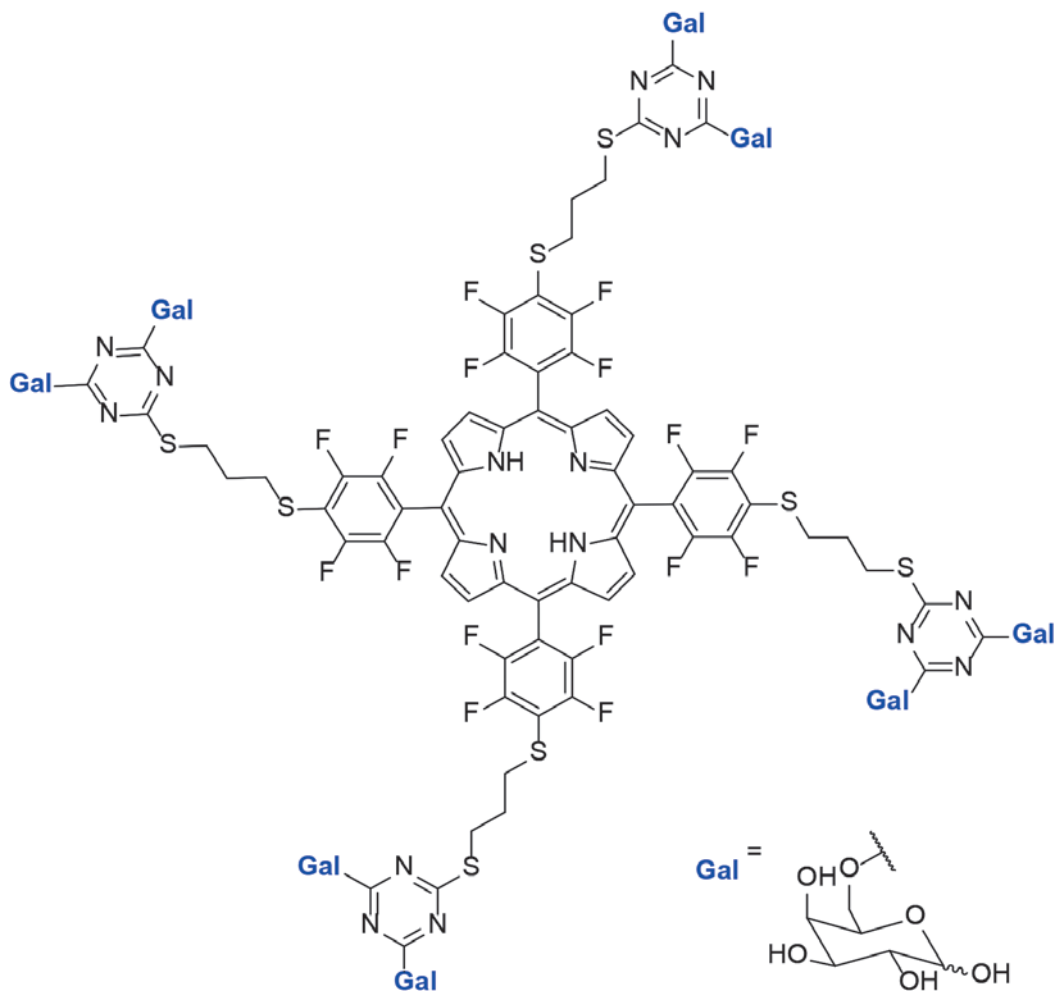


Figura 8.
Estrutura de porfirina com grupos galactodendríticos

5.2.3 Conjugados porfirínicos com substituintes de tipo aminoácido

Como já foi referido, o acoplamento de porfirinas a biomoléculas acarreta um aumento significativo das correspondentes propriedades como fotossensibilizadores. Particularmente o acoplamento de derivados porfirínicos com aminoácidos dá origem a maior interação com tumores e a maior solubilidade em meios aquosos. No âmbito de estudos de síntese de novos derivados com potencial aplicação em PDT sintetizaram-se novos compostos, (Figura 9), estruturalmente contendo a conjugação da

unidade porfirínica a aminoácidos (tirosina e a três outros como ésteres metílicos de glicina, serina e sulfóxido de metionina), [17].

Fez-se o estudo do efeito fotodinâmico de cada conjugado em células tumorais (HeLa) e não tumorais (HaCat).

Os quatro conjugados apresentam boa foto-estabilidade e podem gerar oxigénio singleto. Apresentam boa atividade foto-citotóxica nas duas linhas celulares, com o derivado da tirosina a ser o melhor na letalidade das células HeLa.

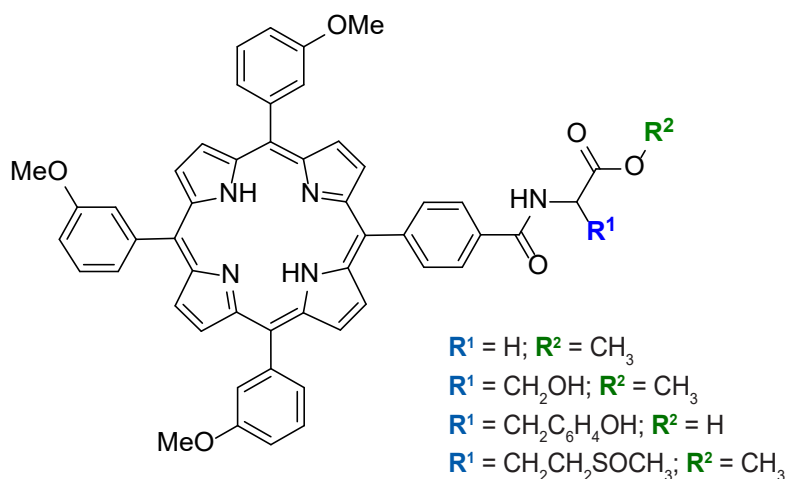


Figura 9.

Estruturas de conjugados porfirínicos com lisina e ésteres metílicos de glicina, serina e sulfóxido de metionina

5.2.4 Conjugados porfirínicos com albuminas de soro e com anticorpos monoclonais

Foi feita a síntese de conjugados de porfirina com albuminas HSA e BSA (albuminas do soro humano e bovino) e também com anticorpos monoclonais (mAb), [18], Figura 10.

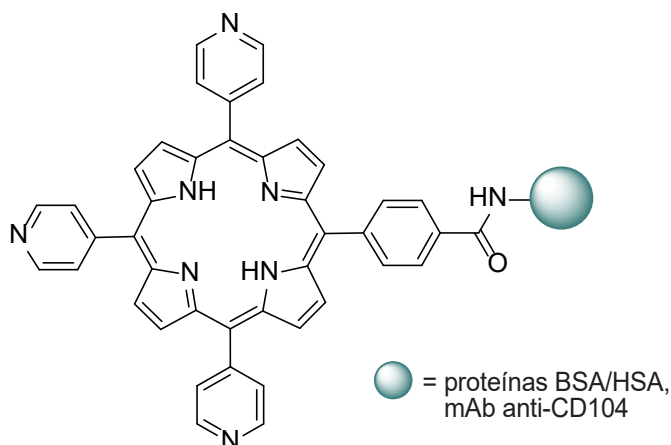


Figura 10.

Conjugados porfirínicos com albuminas de soro e com anticorpos monoclonais

Tais biomoléculas quando conjugadas com a porfirina (unidade fotossensibilizadora) deveriam acarretar para cada conjugado um maior grau de especificidade para o tumor. Deverão também contribuir para maior acumulação do conjugado no tumor.

Os resultados da conjugação mostraram para os respectivos produtos um aumento de foto-atividade. A avaliação biológica mostrou que a porfirina conjugada com mAb anti-CD104 é mais eficiente contra células tumorais da bexiga do que os conjugados com HSA e BSA. Os resultados obtidos *in vitro* são muito importantes e apontam para estudos futuros *in vivo*.

6. DERIVADOS PORFIRÍNICOS COMO AGENTES ANTI-MICRORGANISMOS

A procura constante de melhores condições de vida implica que se devem pesquisar condições de luta contra os microrganismos que a todo o momento atacam os seres vivos. Uma aproximação a tal objetivo será considerar que as condições de atuação de derivados porfirínicos em terapia fotodinâmica, que envolvem fotossensibilizador, oxigênio e luz, venham também a ser consideradas no ataque a vírus, bactérias e fungos. Desse modo poder-se-á considerar que existirá uma nova e valiosa metodologia de ataque a microrganismos, muitos dos quais são resistentes à ação das drogas em uso corrente.

6.1 Fotoinativação de vírus

Muitos tipos de vírus são responsáveis por várias infecções em humanos e também por várias situações clínicas desagradáveis. O vírus herpes simplex está nessas condições, particularmente em pacientes imunodeficientes, em senhoras grávidas e recém-nascidos. O herpes simplex tipo 1 (HSV-1) foi o vírus considerado neste trabalho. Foram planejados e sintetizados derivados porfirínicos catiónicos, Figura 11a,b, uma vez que já era conhecido que espécies catiónicas são mais ativas contra vírus e bactérias relativamente às neutras e aniônicas. Os estudos de atividade virucida foram realizados expondo HSV-1 a doses de cada fotossensibilizador não citotóxicas, determinadas previamente com células Vero, seguindo-se irradiação adequada. Dos dois fotossensibilizadores usados, Figura 11, a,b, o isômero (a) demonstrou originar maior inativação do vírus em menor tempo de irradiação, [19].

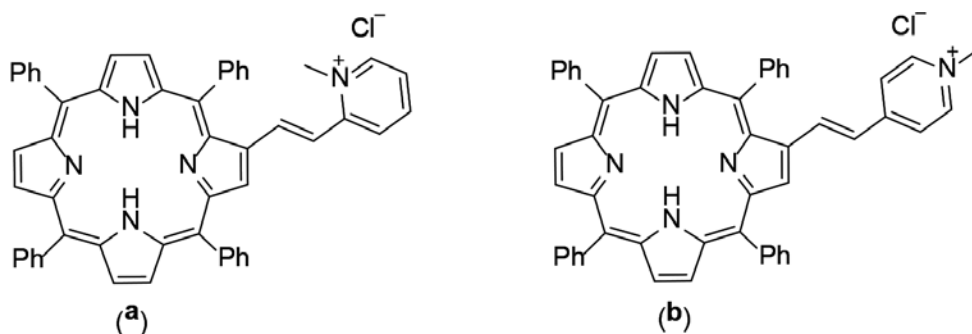


Figura 11.
Estruturas a) e b) de porfirinas isoméricas com grupos metil-piridínio

6.2 Fotoinativação de bactérias

A destruição fotodinâmica de microrganismos patogénicos baseia-se no fato de que certos fotossensibilizadores, quando ativados por radiação adequada, originam espécies reativas de oxigénio, que serão as ativas no processo de destruir ou afetar as membranas bacterianas. Com fotossensibilizadores conjugados com determinadas moléculas como poly-S-lisina e com grupos catiónicos, há fotoinativação de bactérias Gram-positivas e também Gram-negativas, o que não se verifica com fotossensibilizadores aniónicos ou neutros para as Gram-negativas.

Foram sintetizados os conjugados catiónicos com substituintes poli-S-lisina e poli-S-lisina cationizada, Figura 12a,b. A eficiência de cada um na eficiência antibacteriana foi testada com bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) e *Staphylococcus aureus* MRSA 110 resistente a metilina e Gram-negativa (*Escherichia coli* O4).

Os resultados obtidos mostraram que os dois conjugados originaram a fotoinativação de ambas estirpes de *S. aureus*. A situação semelhante ocorreu na fotoinativação de *E. coli*, mas com maior eficiência em menor tempo de irradiação, com o conjugado (a). Sugere-se a possibilidade de vir a ser obtida futura droga com espectro largo de atividade antibacteriana.

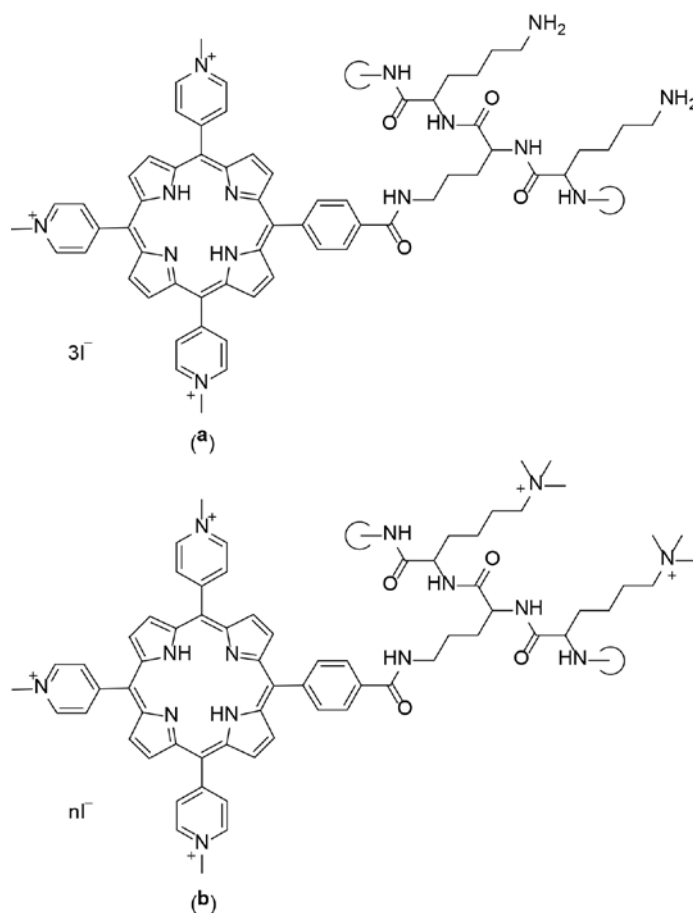


Figura 12.

Estruturas de conjugados de porfirina tricatiónica com poli-S-lisina e com poli-S-lisina cationizada

6.3 Inativação fotodinâmica de bactérias em amostras aquosas de origem hospitalar

Sabendo-se que alguns conjugados porfirínicos, em processos de fotoinativação, apresentam propriedades antibacterianas muito importantes, foi decidido estudar esse comportamento em amostras aquosas potencialmente ricas em microrganismos e em compostos de uso medicinal e outros, incluindo alguns de comportamento resistente, por exemplo, antibióticos. As amostras aquosas usadas foram recolhidas num hospital tendo em consideração que potencialmente a água lançada no ambiente poderá ser uma mistura complexa de compostos e organismos patogénicos e até resistentes a antibióticos. Também nessas condições o fotossensibilizador a usar deveria ser solúvel ou apreciavelmente solúvel em meios aquosos. A porfirina tetra-catiónica, Figura 13, é de síntese simples, estável e solúvel em água [21] e foi assim o fotossensibilizador escolhido. Foram consideradas quatro bactérias multi-resistentes, as *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. Baumannii* e *S. aureus*. A eficiência da foto-inativação foi analisada por irradiação feita com luz branca, em soluções tampão de fosfato e em amostras aquosas colhidas num hospital em três períodos diferentes. O potencial efeito sinérgico de antibióticos e de sulfato de sódio e dodecilo foi também considerado. Verificou-se haver inativação muito significativa (redução de 8 log) das bactérias nas soluções usadas.

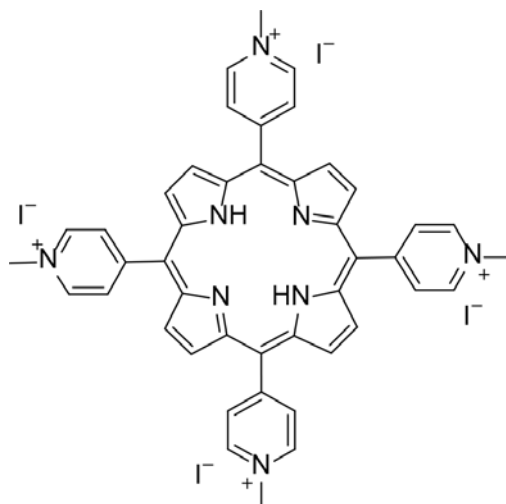


Figura 13.

Estrutura de porfirina tetra-catiónica com grupos metil-piridínio usada na avaliação antibacteriana em amostras aquosas

6.4 Híbridos porfirínico-nanomagnéticos na fotoinativação de microrganismos

Tendo em consideração o conhecimento de que certos derivados porfirínicos poderão ser usados como agentes anti-microrganismos, poder-se-á planear o tratamento de águas residuais ou outras amostras aquosas (por ex., em piscinas), por irradiação solar, usando um fotossensibilizador adequado? Em caso afirmativo como se separaria o fotossensibilizador usado após a fotoinativação ter lugar?

Este trabalho envolveu a síntese de conjugados porfirínico-nanomagnéticos estruturalmente contendo vários grupos substituintes neutros e catiónicos, dos quais se explicitam os dois da Figura 14, [22]. A fotoinativação foi analisada em soluções aquosas contendo *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) e

Escherichia coli (*E. coli*). Após irradiação com luz branca foi verificada inativação bacteriana muito significativa (5-6 log), especialmente com o fotossensibilizador multicatiónico, Figura 14b. E, significativamente, a purificação da mistura aquosa pode ser feita, em cada caso, com aproximação de campo magnético (ímã). Assim conjugados porfirínico-nanomagnéticos como os referidos poderão ser considerados como novos materiais para uso de desinfecção de amostras de águas.

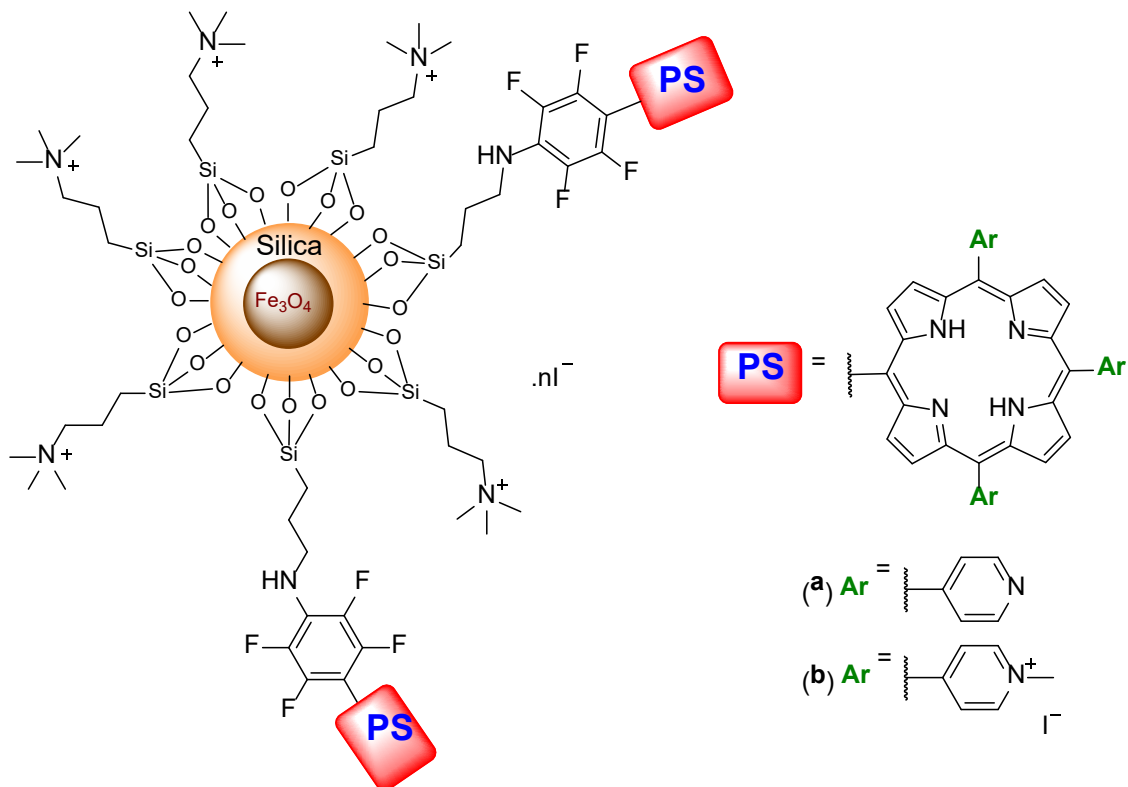


Figura 14.

Estruturas de híbridos porfirínico-nanomagnéticos usados na avaliação de foto-inativação de bactérias em amostras aquosas

7. COMENTÁRIO FINAL

Mostra-se que é possível sintetizar derivados porfirínicos com estruturas variadas e por vezes complexas. Após a síntese e caracterização estrutural de cada novo derivado, tem-se também procurado fazer estudos de aplicações que acarretem “valor acrescentado” para cada novo composto. A avaliação biológica, sobretudo relacionada com aplicações medicinais e ambientais, tem sido uma possibilidade sempre considerada com a intervenção de investigadores das respetivas áreas (p. e., medicina, farmácia, biologia). Mostra-se que aplicações medicinais aprovadas especialmente na área oncológica já existem com as necessárias aprovações, mas futuros novos compostos com melhores propriedades em PDT deverão ser desenvolvidos. Certamente muito trabalho irá ser ainda desenvolvido por grupos de muitos países na procura de novos compostos porfirínicos e suas aplicações em várias áreas de trabalho.

8. AGRADECIMENTOS

Os nossos agradecimentos são devidos aos colegas (nacionais e estrangeiros), investigadores e estudantes que participaram no nosso trabalho. A colaboração com grupos de outras áreas além da de Química merece ser aqui realçada e agradecida.

Estamos ainda agradecidos às instituições que permitiram que fosse possível a realização do trabalho atrás referido (Fundação para a Ciência e Tecnologia, Universidade de Aveiro, União Europeia —PDT EuroNet).

Agradece-se também ao Doutor Nuno Moura a colaboração prestada na elaboração da forma final deste manuscrito.

(COMUNICAÇÃO APRESENTADA À CLASSE DE CIÊNCIAS
NA SESSÃO DE 2 DE MAIO DE 2019)

9. REFERÊNCIAS

1. a) R. A. Sheldon, Ed., Oxidation Catalysis by Metalloporphyrins, *In: Metalloporphyrins in Catalytic Oxidations*, p. 6, Marcel Dekker, New York, 2004. b) R. Willstätter, *Ann. Chemie*, 1906, **350**, 48-82
2. S. J. Lippard and J. M. Berg, *In: "Principles of Bioinorganic Chemistry"*, p. 288, University Science Books, 1994
3. R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 3800-3802
4. I. Fleming, *Nature*, 1967, **216**, 151-152
5. a) Chemical Aspects of Photodynamic Therapy, R. Bonnett, Ed., Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, 2000; b) A. T. P. C. Gomes, M. G. P. M. S. Neves and J. A. S. Cavaleiro, *An. Acad. Bras. Cienc.* 2018, **90** (1 Suppl. 2), 993-1026
6. J. E. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K.R. Weishaupt, D. Boyle and A. Mittelman, *Cancer Res.*, 1978, **38**, 2628-2635
7. J. F. Kelly and M. E. Snell, *J. Urol.*, 1976, **115**, 150-151
8. R. Bonnett, R. D. White, U.-J. Winfield and M. C. Berenbaum, *Biochem. J.*, 1989, **261**, 277-280
9. M. G. Dilkes, M. L. De Jode and A. Rowntree-Taylor, *Lasers Med. Sci.*, 1997, **11**, 23-30
10. C. Brito, *Clinical Photodynamics*, 2008, **1**, 7
11. A. M. Richter, B. Kelly, J. Chow, D. J. Liu, G. M. N. Towers, D. Dolphin and J. G. Levy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1987, **79**, 1327-1332
12. S. Gomi, T. Nishizuka, O. Ushiroda, N. Uchida, H. Takahashi and S. Sumi, *Heterocycles*, 1998, **48**, 2231-2243
13. R. K. Pandey, A. B. Sumlin, S. Constantine, M. Aoudia, W. R. Potter, D. A. Bellnier, B. W. Henderson, M. A. Rodgers, K. M. Smith and T. J. Dougherty, *Photochem. Photobiol.*, 1996, **64**, 194-204
14. M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, M. G. H. Vicente, J. A. S. Cavaleiro, M. Neumann, H.-D. Brauer and G. Jori, *Photochem. Photobiol.*, 1997, **66**, 405-412
15. J. N. Silva, A. Galmiche, J. P. C. Tomé, A. Boullier, M. G. P. M. S. Neves, E. M. P. Silva, J.-C. Capiod, J. A. S. Cavaleiro, R. Santus, J.-C. Mazière, P. Filipe and P. Morlière, *Biochem. Pharmacol.*, 2010, **80**, 1373-1385
16. a) S. Silva, P. M. R. Pereira, P. Silva, F. A. A. Paz, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro and J. P. C. Tomé, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 3608-3610. b) P. M. R. Pereira, S. Silva, J. S. Ramalho, C. M. Gomes, H. Girão, J. A. S. Cavaleiro, C. A. F. Ribeiro, J. P. C. Tomé and R. Fernandes, *Eur. J. Cancer*, 2016, **68**, 60-69
17. V. V. Serra, A. Zamarrón, M. A. F. Faustino, M. I. Cruz, A. Blázquez, J. M. M. Rodrigues, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, A. Juarranz and F. Sanz-Rodríguez, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 6170-6178
18. P. M. R. Pereira, J. J. Carvalho, S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, R. J. Schneider, R. Fernandes and J. P. C. Tomé, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 1804-1811
19. E. M. P. Silva, F. Giuntini, M. A. F. Faustino, J. P. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, M. G. S. Marques, A. J. F. Correia, J. A. S. Cavaleiro, M. F. Caeiro, R. R. Duarte, S. A. P. Tavares, I. N. Pegado, B. Almeida, A. P. A. Matos and M. L. Valdeira, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 3333-3337
20. J. P. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, M. Soncin, M. Magaraggia and G. Jori, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 6649-6652
21. J. Almeida, J. P. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, A. Cunha, L. Costa, M. A. F. Faustino and A. Almeida, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2014, **13**, 626-633
22. C. M. B. Carvalho, E. Alves, L. Costa, J. P. C. Tomé, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro, A. Almeida, A. Cunha, Z. Lin and J. Rocha, *ACS Nano*, 2010, **4**, 7133-7140