

Terapia fotodinâmica (TFD) tem sido foco substancial de investigação e desenvolvimento para aplicação na área da medicina por várias décadas. Entretanto, TFD é ainda muito menos conhecido que tratamentos já bem consolidados (quimioterapia, radioterapia, cirurgia) e não tem alcançado uma posição proeminente na prática clínica. Na expectativa de levantar alguns pontos sobre estratégias a nível molecular para aumentar a eficácia da TFD tornando os protocolos de TFD mais preciso e confiável, três principais estratégias são destacadas nesta tese: (i) otimização da interação do fotossensibilizador (FS) com membranas, (ii) especificidade do fotossensibilizador em alvos intracelulares e (iii) biodisponibilidade do fotossensibilizador na forma monomérica através do uso de um nanocarreador. Uma série de fotossensibilizadores anfifílicos (PpNetNI, CisDiMPyP, TPPS<sub>2a</sub>, AlPcS<sub>2a</sub>) foram avaliados em termos de propriedades fotofísica e fotoquímica, interação com membranas e fotodano em membranas. Os dados indicaram que os diferentes grupos periféricos não afetam significativamente as propriedades fotofísicas das porfirinas, entretanto isso impacta diretamente na interação FS-membrana. CisDiMPyP exibe maior ligação em membranas do que PpNetNI (ambos são porfirinas anfifílicas positivamente carregadas e com propriedades fotofísicas similares), provavelmente porque os grupos periféricos fenil fornecem impedimento estérico evitando empilhamento  $\pi$ - $\pi$  e também aumentando as interações hidrofóbicas com a membrana. Embora TPPS<sub>2a</sub> contém dois grupos com cargas negativas, este tem maior interação com membranas negativamente carregadas do que PpNetNI indicando que interações hidrofóbicas e dipolares desempenham um papel importante na definição da afinidade destas moléculas em membranas. A menor incorporação da AlPcS<sub>2a</sub> em membranas foi atribuída à maior rigidez da molécula e maior polaridade no centro de seu cromóforo devido ao metal. Dentro desta série de quatro compostos anfifílicos estudados em membranas, foram selecionadas as duas porfirinas com maiores interações e fotodano em membrana (CisDiMPyP and TPPS<sub>2a</sub>) para maiores investigações em células eucarióticas. Apesar da similaridade de estrutura e propriedades fotofísicas, CisDiMPyP e TPPS<sub>2a</sub> dispõem de cargas opostas. Como consequências destas cargas opostas, cada fotossensibilizador é direcionado para uma organela específica. No caso de porfirina carregada positivamente (CisDiMPyP), esta se localiza principalmente em mitocôndrias e desencadeia a morte apoptótica. Por outro lado, a porfirina carregada negativamente (TPPS<sub>2a</sub>) é direcionada para os lisossomos prejudicando as funções pró-sobrevivência da autofagia e resultando em morte celular associada a autofagia. O fotodano em lisossomos e a indução da morte celular associada à autofagia causada por TPPS<sub>2a</sub> mostraram ser mais eficazes para inibir a proliferação celular, mesmo que a incorporação celular e a eficiência de ligação em membrana da TPPS<sub>2a</sub> sejam mais baixas. Isso vai contra alguns paradigmas da literatura que descrevem que a relação entre a maior fototoxicidade e maior interação com membranas e ressalta a mitocôndria como alvo intracelular chave. Nanoesferas derivadas da tirosina foram utilizadas como nanocarreadores das porfirinas CisDiMPyP and TPPS<sub>2a</sub> com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade do FS. A escolha deste copolímero foi devida sua biodegradabilidade, biocompatibilidade, boa capacidade de encapsulamento, fácil micelização e extrema estabilidade das micelas. Embora as porfirinas não alteram as propriedades das nanoesferas (ex. tamanho, carga superficial, estabilidade), as nanoesferas são capazes de melhorar as propriedades fotoquímicas e fotofísicas fornecendo melhor geração e tempo de vida do  $^1O_2$ . Além disso, estas nanopartículas aumentam a fototoxicidade de porfirinas sem alterar a localização intracelular e o mecanismo de morte celular.