

University of Groningen

Activiteit van geneesmiddelen reguleren met licht

Welleman, Ilse M.; Szymanski, Wiktor

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Welleman, I. M., & Szymanski, W. (2023). Activiteit van geneesmiddelen reguleren met licht: Ontwikkelingen in de fotofarmacologie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 167, Artikel D7444. <https://www.ntvg.nl/artikelen/activiteit-van-geneesmiddelen-reguleren-met-licht#auteursinformatie>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Activiteit van geneesmiddelen reguleren met licht

Ontwikkelingen in de fotofarmacologie

Ilse M. Welleman en Wiktor Szymanski

Samenvatting

Al duizenden jaren maakt de mens gebruik van zichtbaar licht voor medische toepassingen. Tegenwoordig wordt licht klinisch gebruikt voor intraoperatieve beeldvorming en fotodynamische therapie. De precisie waarmee licht toegediend kan worden, maakt in potentie veilige en gerichte farmacologische behandelingen mogelijk. Dat is de drijfveer achter het opkomende gebied van de fotofarmacologie, die geneesmiddelen ontwikkelt waarvan de activiteit kan worden gereguleerd door bestraling met licht. Fotofarmacologische geneesmiddelen kunnen op twee manieren worden ontworpen. Ten eerste kan een geneesmiddel worden gedeactiveerd door er een groep aan te koppelen die met licht weer kan worden verwijderd. Ten tweede kan een moleculaire fotoschakelaar in een geneesmiddelmolecuul worden ingebouwd, zodat het met verschillende kleuren licht kan worden aan- en uitgeschakeld. In dit artikel geven we een overzicht van de basisprincipes en de toekomst van de fotofarmacologie, op weg naar klinische toepassingen.

Licht wordt al heel lang toegepast in geneeskundige behandelingen, soms in combinatie met bepaalde stoffen uit planten. Die toepassing wordt steeds verfijnder. Er zijn zelfs geneesmiddelen die met licht 'aan- en uitgeschakeld' kunnen worden. Hoe werkt dat? En wat zijn de vooruitzichten?

Sinds de oudheid gebruikt de mensheid licht om ziekten te genezen. Een voorbeeld hiervan is in het oude Egypte te vinden. Naar vermeldt de Ebers-Papyrus de behandeling van huidziekten onder zonlicht. Ook is bekend dat de Egyptenaren groot akkerscherm (*Ammi majus*) gebruikten, een plant die psoraleen bevat.¹ Een ander voorbeeld komt uit de hindoeïstische Atharvaveda, waar in een van de hymnen staat dat licht samen met de plant *Psoralea corylifolia* wordt gebruikt om lepra te behandelen.¹ Ook vandaag de dag passen we licht toe in medische behandelingen. Een voorbeeld hiervan is de behandeling van hyperbilirubinemie met fotherapie. Tijdens deze behandeling wordt een neonat in blauw licht gelegd om de toxische vorm van bilirubine om te zetten naar een wateroplosbare vorm, die vervolgens via de ontlasting en urine het lichaam verlaat.² Wat maakt licht zo aantrekkelijk als hulpmiddel bij medische behandelingen? Ten eerste is de toepassing goed controleerbaar.³ Door de recente ontwikkelingen in laser- en led-technologie kunnen we licht toedienen met een ongekende controle over waar, wanneer, hoe lang en met welke intensiteit we dat doen. Ten tweede heeft zichtbaar licht zelf geen invloed op de menselijke fysiologie, wat betekent dat de behandeling veilig en selectief is. Maar hoe zien medische behandelingen met licht eruit op moleculair niveau?

Het gebruik van licht in de geneeskunde

Inmiddels begrijpen we hoe de hiervoor genoemde planten onder invloed van zonlicht werkzaam zijn. We kunnen deze kennis gebruiken om kunstmatige systemen te ontwerpen die licht omzetten in een genezend effect. Dit kan door middel van een molecuul dat zowel fotoactief als bioactief is. Fotoactieve moleculen absorberen de lichtenergie van fotonen en komen hierdoor in een hogere energetische toestand (zie het infokader). Vanuit deze toestand keren zij zo snel mogelijk terug naar de grondtoestand, waarbij de energie die vrijkomt op verschillende manieren kan worden gebruikt in de kliniek.⁴

Neem bijvoorbeeld het molecuul psoraleen, dat aanwezig is in groot akkerscherm. Psoraleenmoleculen die zijn aangeslagen door licht, dragen de energie over aan zuurstofmoleculen in hun omgeving om terug te kunnen keren naar hun grondtoestand. Dit resulteert in de vorming van zeer reactieve zuurstofcomponenten, die plaatselijk alles op hun pad wegbranden. Dit is het principe achter fotodynamische therapie, waarbij licht wordt gebruikt om plaatselijk moleculen te prikkelen om tumorcellen of infecties uit te roeien.⁵ Voorbeelden hiervan zijn de behandeling van onder meer blaaskanker, slokdarmkanker en periodontitis.^{1,6,7}

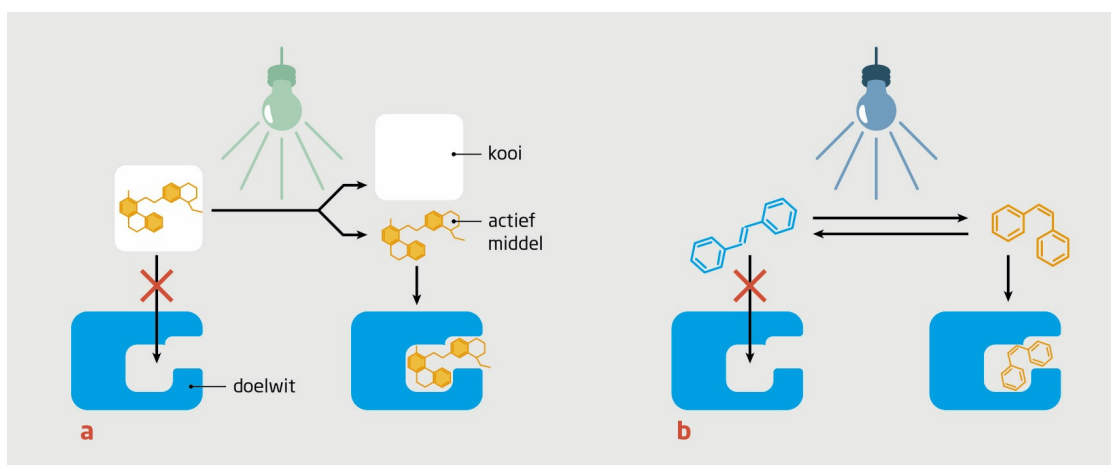
Een ander proces waarmee een door licht geëxciteerd molecuul energie kan vrijmaken om terug te keren naar de grondtoestand, is de emissie van een foton. Dit proces staat bekend als fluorescentie. Aangezien een deel van de geabsorbeerde energie in de

aangeslagen toestand verloren gaat, zal een uitgezonden foton een iets lagere energie hebben, dat wil zeggen: zijn kleur zal verschuiven naar de rode kant van de regenboog ten opzichte van het geabsorbeerde foton. Dit verschil staat bekend als de Stokes-verschuiving. Dit is zeer nuttig, want het stelt ons in staat om met fluorescentiecamera's fluorescerende moleculen in beeld te brengen. Dat vormt de basis voor optische beeldvorming waarbij bijvoorbeeld uitzaaiingen tijdens operaties worden gemarkeerd met fluorescerende moleculen.⁸

Maar als we licht gebruiken om een ziekte te lokaliseren, kunnen we het dan ook gebruiken om een behandeling op een bepaalde plaats te activeren, zodat we bijwerkingen in de rest van het lichaam vermijden? Het opkomende gebied van de fotofarmacologie zou het antwoord op deze uitdaging kunnen zijn.⁹

De activiteit van geneesmiddelen met licht reguleren

Fotofarmacologie is gebaseerd op nog weer andere processen die een molecuul kan doorlopen wanneer het uit de aangeslagen toestand komt. Deze processen, gezamenlijk bekend als fotochemie, berusten op een chemische reactie van het molecuul: het maken, verbreken of veranderen van chemische bindingen tussen atomen. Dankzij deze reacties kunnen wij licht gebruiken om geneesmiddelen plaatselijk te activeren. Dit is pure farmacologische activatie naar een krachtiger medicijn zonder de formatie van niet-selectieve, toxische zuurstofcomponenten zoals in het voorbeeld van psoraleen. Er zijn twee algemene manieren van fotofarmacologie: omkeerbare en onomkeerbare fotofarmacologie (figuur 1).



Figuur 1
Het principe van onomkeerbare en omkeerbare farmacologische regulatie met licht

(a) Bij onomkeerbare fotofarmacologie is het geneesmiddel gebonden in een 'fotokooi', waardoor het inactief is. Onder invloed van licht komt de actieve stof vrij uit de kooi en kan het zijn werking uitoefenen. (b) Bij omkeerbare fotofarmacologie is het geneesmiddel gebonden aan een moleculaire 'fotoswitch'. Met licht van een specifieke golflengte wordt een vorm met lage potentie (blauw; bindt slecht aan het doelwit) geïsoomereerd tot een vorm met hoge potentie (oranje; bindt goed aan het doelwit). De actieve vorm is thermisch instabiel en gaat na verloop van tijd weer over in de inactieve vorm. Ook kan de actieve vorm 'op commando' omgezet worden in de inactieve vorm door het te bestralen met licht van een andere golflengte.

Onomkeerbare fotofarmacologie

Bij onomkeerbare fotofarmacologie wordt een bestaand geneesmiddel gewijzigd door er een groep aan te koppelen die reageert op licht, een zogenoemde 'fotokooi'. Door de fotokooi is het geneesmiddel inactief.¹⁰ Bij de bestraling met licht breekt de binding tussen het geneesmiddel en de fotokooi, en komt de farmacologisch actieve stof vrij (zie figuur 1). Dit proces verloopt slechts in één richting, dat wil zeggen: wanneer de binding verbroken is, kan de fotokooi het geneesmiddel niet meer deactiveren.

Nadat de fotokooi is verwijderd, kan het actieve geneesmiddel zich vrij over het lichaam van de patiënt verspreiden. Dit kan resulteren in bijwerkingen, bijvoorbeeld als het een erg toxisch cytostaticum betreft. Dat beperkt de precisie van de behandeling. Toch is de onomkeerbare aanpak vaak de eerste keuze bij het ontwerpen van licht-responsieve geneesmiddelen, omdat hiermee grote verschillen in biologische activiteit kunnen worden bereikt tussen het gedeactiveerde en het vrije geneesmiddel.

Omkeerbare fotofarmacologie

In de omkeerbare fotofarmacologie wordt ernaar gestreefd de activering omkeerbaar te maken, zodat het geneesmiddel op commando kan worden aangeschakeld of uitgeschakeld.⁹ Om dit te bereiken worden er andere chemische hulpmiddelen gebruikt, namelijk moleculaire fotoschakelaars ('fotoswitch'). Deze moleculen hebben twee vormen, 'cis' en 'trans' genaamd, die van elkaar verschillen in eigenschappen. Door bestraling met licht van verschillende kleuren kan worden geschakeld tussen deze twee vormen.

Meestal is een van die vormen ook thermisch instabiel, en schakelt het molecuul na verloop van tijd weer terug naar de thermisch stabiele vorm. Met 'moleculaire engineering' krijgen chemici steeds meer grip op de kleuren van het licht die voor het omschakelen kunnen worden gebruikt en op de levensduur van de instabiele vorm.

Het meest uitdagende deel van een fotofarmacologisch geneesmiddelontwerp is de integratie van de moleculaire fotoschakelaar in de structuur van het geneesmiddelmolecuul, zodanig dat de thermisch instabiele vorm een veel hogere biologische activiteit vertoont dan de stabiele vorm. Als dit eenmaal is bereikt, kan men de biologische activiteit echt lokaal reguleren. Het geneesmiddel wordt dan onder bestraling ingeschakeld en wordt vervolgens uitgeschakeld wanneer het de lichtstraal verlaat.

Mogelijke toepassingen

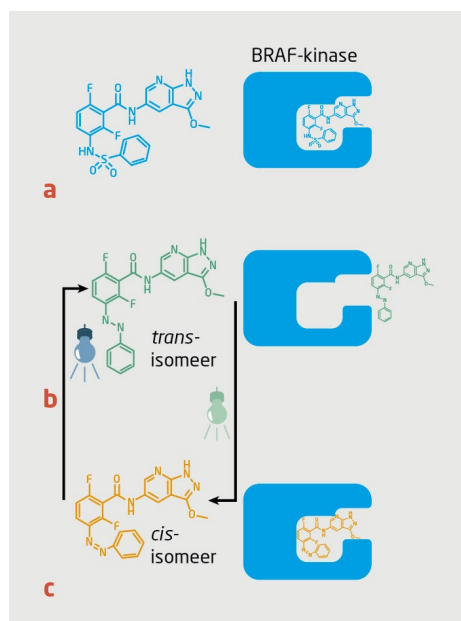
Fotofarmacologie zal haar volle potentie laten zien in toepassingen waarbij de activiteit van een geneesmiddel nauwkeurig in tijd en positie moet worden gecontroleerd. In dit verband kunnen twee hoofdindicaties voor omkeerbare fotofarmacologische behandelingen worden onderscheiden: behandeling van kanker en behandeling van bacteriële infecties.

Behandeling van kanker

Bij de behandeling van kanker kan met behulp van fotofarmacologie lokale activering van cytostatica mogelijk gemaakt worden, waardoor de rest van het lichaam wordt beschermd tegen ernstige bijwerkingen van de behandeling. Op dit moment bestaan er al kankermedicijnen die fotoschakelbaar gemaakt zijn, waaronder de histondeacetylase(HDAC)-remmer belinostat,¹¹ de dihydrofolaatreductase(DHFR)-remmer methotrexaat,¹² en de tubulinepolymerisatieremmer combretastatine A-4.¹³

Het ontwerp van een fotoschakelbaar chemotherapeuticum kan worden geïllustreerd met de lichtgestuurde BRAF V600E-kinaseremmer in figuur 2, geïnspireerd op de structuur van geneesmiddelen als vemurafenib en dabrafenib.¹⁴ De originele enzymremmer past goed in het actieve centrum van het enzym en remt de activiteit (figuur 2a). De reversibel activeerbare enzymremmer is zo ontworpen dat de *trans*-isomeer niet goed past in het actieve centrum van het enzym (figuur 2b), maar de *cis*-isomeer wél (figuur 2c). Wanneer de inactieve *trans*-isomeer met licht van een specifieke golflengte bestraald wordt, gaat deze vorm over in de *cis*-isomeer, die net zo goed in het enzym past als de originele enzymremmer.

Een lokaal geactiveerd molecuul kan na activatie vrij door het lichaam bewegen. Zoals gezegd kan dit leiden tot bijwerkingen. Daarom is het lichtgestuurde molecuul in figuur 2 zo ontworpen dat het ook kan terugkeren naar de niet-actieve *trans*-vorm door bestraling met licht van een andere golflengte dan waarmee het geactiveerd wordt.



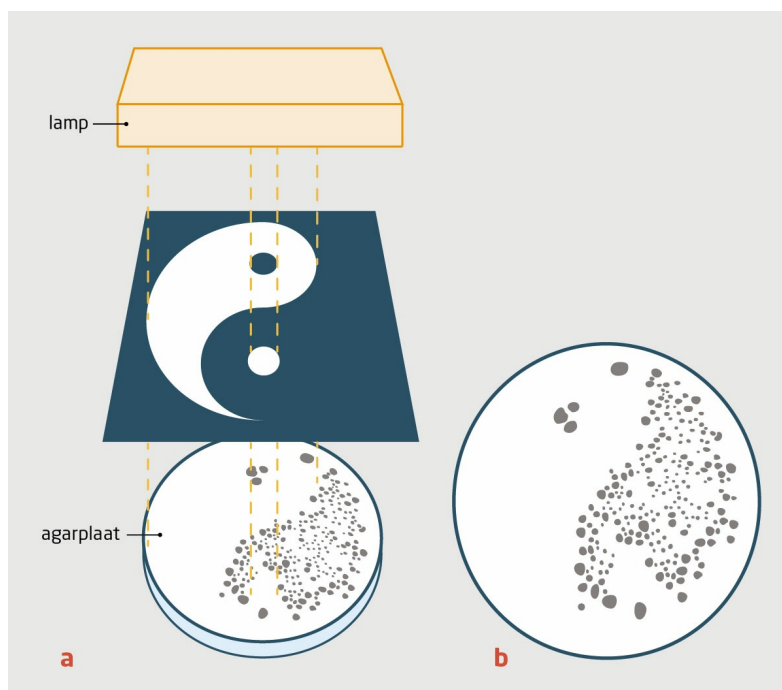
Figuur 2
Voorbeeld van een lichtgestuurd
chemotherapeutikum

(a) Deze BRAF-kinaseremmer is de basis geweest voor een lichtgestuurde verbinding, waarvan de inactieve *trans*-isomeer (b) niet kan binden aan het BRAF-kinase. Onder invloed van licht met een specifieke golflengte gaat de *trans*-isomeer over in de *cis*-isomeer (c), die wél in staat is om het BRAF-kinase te remmen. (Bewerking van een eerder gepubliceerde figuur.¹⁶)

Behandeling van bacteriële infecties

Het tweede gebied waarop fotofarmacologie van invloed kan zijn, is de behandeling van bacteriële infecties met antibiotica. Er is een toename van de resistentie tegen antibiotica door het overmatig gebruik ervan in de geneeskunde en de veehouderij. Wanneer antibiotica in het milieu komen, zetten zij bacteriën onder evolutionaire druk om resistentie te ontwikkelen en te verspreiden.¹⁵ Een niet voor de hand liggende aanpak van dit probleem zou zijn om antibiotica te produceren die inactief zijn en pas na bestraling met licht gedurende een beperkte tijd bacteriedodend werken.

Dit idee is verwezenlijkt met een fotoschakelbaar antibioticum (figuur 3),¹⁶ dat gebaseerd is op de chinolonen; voorbeelden uit deze groep zijn ciprofloxacin en ofloxacin. In de thermisch stabiele toestand vertoont de *trans*-isomeer van dit antibioticum een zeer geringe antibiotische activiteit. Onder bestraling met UV-licht schakelt het over naar de krachtigere *cis*-vorm, die enkele uren bestaat voordat het uit zichzelf terugkeert naar de *trans*-toestand. Dit geneesmiddel moet worden gebruikt onmiddellijk nadat het is geactiveerd; tegen de tijd dat het aan de omgeving wordt afgegeven, heeft het zijn kracht verloren.



Figuur 3
Voorbeeld van een lichtgestuurd antibioticum

(a) Er is een chinolon-antibioticum ontwikkeld waarvan de *trans*-isomeer weinig actief is. Onder invloed van licht met een bepaalde golflengte gaat deze vorm over in de actievere *cis*-isomeer. De *cis*-isomeer keert na verloop van tijd spontaan terug naar de *trans*-vorm. Door een agarplaat met dit antibioticum op bepaalde plaatsen te belichten, is zichtbaar te maken dat lichtsturing werkt. (b) De bacteriën zijn alleen gegroeid op de onbelichte delen van de agarplaat. (Bewerking van een eerder gepubliceerde figuur.¹⁶)

Uitdaging

De belangrijkste uitdaging voor de toepassing van fotofarmacologie is de penetratie van het licht in het menselijk lichaam. Zelfs met het diepst doordringende nabij-infrarode licht kunnen we slechts 1-2 cm diep in zachte weefsels doordringen. Met dit in gedachten hebben wij in het verleden samen met chirurgen vijf klassen van organen in het menselijk lichaam gedefinieerd, gerangschikt naar de mate van ingrijpen die vereist is voor de fotofarmacologische behandeling (tabel).^{17,18} Wij verwachten dat fotofarmacologie haar eerste echte toepassing zal vinden in huidziekten en oogaandoeningen. Deze toepassingen zullen hopelijk de weg vrijmaken voor toepassingen dieper in het menselijke lichaam.

klasse	bereikbaarheid voor licht	voorbeelden van organen
I	altijd bereikbaar met licht van elke kleur	huid, ogen
II	via de huid, met nabij-infrarood licht	schildklier, testikels, sommige lymfeklieren, spieren en botten die ondiep onder de huid liggen
III	via endoscopie	maag-darmstelsel, mond en keel, sinussen, luchtwegen, baarmoederhals, galwegen, blaas
IV	via een kleine incisie	buikvlies, alveesklier, lever, eierstokken, nieren en milt; prostaat, de meeste bloedvaten, klieren, lymfeklieren, spieren en botten
V	via een grote incisie of tijdens een operatie	hersenen en beenmerg

Tabel
Bereikbaarheid van organen voor licht

Indeling in vijf klassen⁵

Vooruitzichten

Hoe ver is de fotofarmacologie van de kliniek verwijderd? In november 2022 werd de behandeling met een moleculaire fotoschakelaar voor het eerst toegepast bij de mens, bij een Australische patiënt met retinitis pigmentosa. Deze behandeling was

bedoeld voor het herstel van het gezichtsvermogen en vond plaats in het kader van een fase I/II dosisescalatiestudie (ABACUS; clinical trial identifier: [NCT05282953](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05282953)).

Hoewel veel vragen over de farmacokinetiek, toxiciteit en werkzaamheid van dit soort middelen nog onbeantwoord zijn, heeft de fotofarmacologie het potentieel om licht naar de kliniek te brengen en de manier waarop wij bepaalde ziekten behandelen, te veranderen. Natuurlijk blijft het een uitdaging om het licht in het menselijk lichaam te laten doordringen tot de plaatsen waar het nodig is, maar wij blijven zoeken naar nieuwe methoden. Zo zouden wij in plaats van licht toe te dienen, licht in het lichaam kunnen genereren. De methodes daarvoor kunnen gebaseerd zijn op chemoluminescentie, bioluminescentie, röntgenscintillatie of sonoluminescentie. Als een van deze methodes goed geoptimaliseerd is en licht inderdaad genereerd kan worden op de gewenste plek in het menselijk lichaam, komt de klinische toepassing van fotofarmacologie weer een stap dichterbij.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7444
- Universiteit van Groningen-UMC Groningen, Medical Imaging Center, Groningen: I.M. Welleman, MSc, en prof.dr. W. Szymanski, PhD, scheikundigen.
- Contact: W. Szymanski (w.szymanski@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 22 februari 2023
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2023;167:D7444

Literatuur

1. Abdel-Kader MH. The journey of PDT throughout history: PDT from Pharos to present. In: Kostron H, Hasan T (eds.). Photodynamic medicine: from bench to clinic. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2016. pp. 1-21.
2. Anderson CM, Kandasamy Y, Kilcullen M. The efficacy of home phototherapy for physiological and non-physiological neonatal jaundice: A systematic review. *J Neonatal Nurs.* 2022;28:312-26. [doi:10.1016/j.jnn.2021.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jnn.2021.08.010).
3. Yun SH, Kwok SJJ. Light in diagnosis, therapy and surgery. *Nat Biomed Eng.* 2017;1:0008. [Medline](https://doi.org/10.1038/nrn1071)
4. Welleman IM, Hoorens MWH, Feringa BL, Boersma HH, Szymanski W. Photoresponsive molecular tools for emerging applications of light in medicine. *Chem Sci (Camb).* 2020;11:11672-91. [doi:10.1039/D0SC04187D](https://doi.org/10.1039/D0SC04187D). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041872/)
5. Dolmans DEJGJ, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:380-7. [doi:10.1038/nrc1071](https://doi.org/10.1038/nrc1071). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441872/)
6. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer-A Review of the Current Clinical Status. *Front Chem.* 2021;9:686303. [doi:10.3389/fchem.2021.686303](https://doi.org/10.3389/fchem.2021.686303). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36630303/)
7. Bundidpun P, Srisuwantha R, Laosrisin N. Clinical effects of photodynamic therapy as an adjunct to full-mouth ultrasonic scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis. *Laser Ther.* 2018;27:33-9. [doi:10.5978/islsm.18-OR-03](https://doi.org/10.5978/islsm.18-OR-03). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
8. Schouw HM, Huisman LA, Janssen YF, et al. Targeted optical fluorescence imaging: a meta-narrative review and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:4272-92. [doi:10.1007/s00259-021-05504-y](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05504-y). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000000/)
9. Velema WA, Szymanski W, Feringa BL. Photopharmacology: beyond proof of principle. *J Am Chem Soc.* 2014;136:2178-91. [doi:10.1021/ja413063e](https://doi.org/10.1021/ja413063e). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24000000/)
10. Klán P, Šolomek T, Bochet CG, et al. Photoremovable protecting groups in chemistry and biology: Reaction mechanisms and efficacy. *Chem Rev.* 2013;113:119-91.
11. Szymanski W, Ourailidou ME, Velema WA, Dekker FJ, Feringa BL. Light-controlled histone deacetylase (HDAC) inhibitors: towards photopharmacological chemotherapy. *Chemistry.* 2015;21:16517-24. [doi:10.1002/chem.201502809](https://doi.org/10.1002/chem.201502809). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000000/)
12. Matera C, Gomila AMJ, Camarero N, Libergoli M, Soler C, Gorostiza P. Photoswitchable antimetabolite for targeted photoactivated chemotherapy. *J Am Chem Soc.* 2018;140:15764-73. [doi:10.1021/jacs.8b08249](https://doi.org/10.1021/jacs.8b08249). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
13. Borowiak M, Nahaboo W, Reynders M, et al. Photoswitchable inhibitors of microtubule dynamics optically control mitosis and cell death. *Cell.* 2015;162:403-11. [doi:10.1016/j.cell.2015.06.049](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.06.049). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000000/)
14. Hoorens MWH, Ourailidou ME, Rodat T, et al. Light-controlled inhibition of BRAFV600E kinase. *Eur J Med Chem.* 2019;179:133-46. [doi:10.1016/j.ejmech.2019.06.042](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.042). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000000/)
15. Martínez JL. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science.* 2008;321:365-7. [doi:10.1126/science.1159483](https://doi.org/10.1126/science.1159483). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000000/)
16. Velema WA, van der Berg JP, Hansen MJ, Szymanski W, Driessen AJM, Feringa BL. Optical control of antibacterial activity. *Nat Chem.* 2013;5:924-8. [doi:10.1038/nchem.1750](https://doi.org/10.1038/nchem.1750). [Medline](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24000000/)
17. Lerch MM, Hansen MJ, van Dam GM, Szymanski W, Feringa BL. Emerging targets in photopharmacology. *Angew Chem Int Ed Engl.*

2016;55:10978-99. [doi:10.1002/anie.201601931](https://doi.org/10.1002/anie.201601931). [Medline](#)

18. Van Dam GM, Themelis G, Crane LMA, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results. *Nat Med.* 2011;17:1315-9. [doi:10.1038/nm.2472](https://doi.org/10.1038/nm.2472). [Medline](#)

Licht: het zichtbare en het onzichtbare

Licht is elektromagnetische straling die zowel het karakter van een golf als van een deeltje heeft. Deze deeltjes worden fotonen genoemd. Fotonen kunnen verschillende energieniveaus hebben. In de geneeskunde worden fotonen van bijna alle energieniveaus gebruikt. Fotonen met zeer lage energieën – een kleine fractie van een elektronvolt (eV) – komen overeen met radiogolven en worden gebruikt bij MRI. Fotonen met zeer hoge energieën – KeV tot MeV – vertegenwoordigen röntgen- en gammastraling. Deze fotonen worden onder meer gebruikt bij radiotherapie, CT en positronemissietomografie (PET).

Ergens tussen deze uitersten, in het zeer smalle bereik van enkele eV, vinden we zichtbaar licht. Dit is zo genoemd omdat we fotonen met deze energieën met onze eigen ogen kunnen waarnemen. Aan de onderkant van het spectrum, bij circa 1,75 eV, ligt de kleur rood en aan de bovenkant, bij circa 3,1 eV, ligt violet, met alle kleuren van de regenboog ertussenin. Ultraviolet (UV) licht ligt bij hogere energieën dan het zichtbare bereik, terwijl infrarood licht (IR) bestaat uit fotonen met lagere energieën.

Wat UV-licht, zichtbaar licht en IR-licht bijzonder maakt, is het feit dat het door moleculen kan worden geabsorbeerd en dat het deze in een welbepaalde aangeslagen toestand kan brengen. Moleculen in aangeslagen toestand vinden op allerlei gebied hun toepassing in de kliniek.