

TERAPIA FOTODYNAMICZNA – NAUKOWA TEORIA I KLINICZNA PRAKTYKA

Anna Mazur

Studenckie Koło Naukowe biochemików URcell

Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych

Opiekun naukowy koła: dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Terapia fotodynamiczna (PDT) to leczenie raka, które wykorzystuje fotogenerowane reaktywne formy tlenu (ROS) do uszkodzenia docelowych komórek. Metoda PDT wykorzystuje fotouczulacze (PS), które są wzbudzone przez zewnętrzne światło widzialne, które nie uszkadza zdrowej tkanki. Podstawowym generowanym ROS jest tlen singletowy (1O_2), który reaguje z cząsteczkami komórek, ostatecznie powodując uszkodzenie tkanek i śmierć komórki. Obecny rozwój medycyny w znaczny sposób pozwolił zrozumieć biologię nowotworów. Jednak skuteczne leczenie wielu z nich stwarza liczne trudności. Od kilku tysięcy lat wiadomo, że światło zapewnia terapeutyczny potencjał. Istnieją terapie, które można zastosować w ich przypadku. Jedną z nich jest nowoczesna i mało inwazyjna terapia fotodynamiczna PDT. Jest ona dobrze tolerowana przez pacjentów i wiąże się z niewielkim wskaźnikiem nawrotów. Jej istotą jest wyborczy wpływ na tkanki biologiczne w wyniku reakcji fotochemicznych. Katalizatorem tych reakcji jest energia świetlna. PDT składa się z 3 podstawowych składników: fotouczulacza, światła i tlenu. Inicjują one wspólnie reakcję fotochemiczną, której kulminacją jest wytworzenie wysoce reaktywnego produktu – tlenu singletowego oraz wolnych rodników. Singletowy tlen aktywuje działanie cytotoksyczne (specyficzny mechanizm uszkadza funkcje życiowe komórek poprzez tworzenie głębokich zmian strukturalnych i funkcjonalnych błon komórkowych oraz zachodzących w nich procesów, w wyniku których komórki te obumierają).

MECHANIZM FOTOUZULACZA:

Fotouczulacz(PS) to cząsteczka zdolna do pochłaniania energii światła o określonej długości fali. Po wzbudzeniu fotosensybilizator przechodzi ze stanu podstawowego $PS(S_0)$, do wzbudzonych stanów singletowych $PS(S_1)$ i wzbudzonych stanów tripletowych $PS(T_1)$. Wzbudzony $PS(T_1)$ może reagować bezpośrednio z białkami lub lipidami (micelle), w reakcji fotochemicznej typu I, w wyniku czego powstają rodniki, zdolne do inicjowania rodnikowych reakcji łańcuchowych. Reakcje typu I prowadzą do zmian w płynności błony. W przeciwnym razie $PS(T_1)$ może reagować z tlenem cząsteczkowym O_2 , poprzez reakcję fotochemiczną typu II. Nadtlenek rodnikowy O_2^- i tlen singletowy O_2 są dyfuzyjnymi rodzajami utleniaczy generowanymi odpowiednio poprzez typ I i II reakcji fotochemicznej oraz zdolnymi do wydłużania czasu uszkodzenia komórki. Szczególne znaczenie dla PDT ma uszkodzenie białek i błon komórkowych w celu optymalizacji wydajności cytotoksycznej procesu.

Fotouczulacz	Rodzina chemiczna	Długość fali leczenia (nm)	Rodzaj raka	Charakterystyka
Porfirmer sodu, HPD: pochodna hematoporfiryny (Photofrin)	Porfiryryna	630	Przerzuty do płuc, przelyku, przewodu żółciowego, pęcherza moczowego, mózgu, jajnika, skóry piersi	PS I generacji Lokalizacja wewnątrzkomórkowa: błona plazmatyczna i mitochondria. Podawanie dożylnie
5-ALA: kwas 5-aminolewulinowy (Levulan)	Prekursor porfiryryny	630	Skóra, pęcherz, mózg, przelyk	PS II generacji. Lokalizacja wewnątrzkomórkowa: mitochondria Podanie miejscowe, doustne lub dożylnie
MAL: aminolewulinian metylu (Metvix)	Prekursor porfiryryny	630	Skóra	PS II generacji. Lokalizacja wewnątrzkomórkowa: mitochondria i ER Podanie miejscowe
h-ALA: heksyloaminolewulinian (Hexvix)	Prekursor porfiryryny	białe światło	komórka podstawna	PS II generacji. Lokalizacja wewnątrzkomórkowa: TBD Podanie miejscowe
Veteporfin, BDP: pochodna benzoporfiryryny (Visudyne)	Porfiryryna	690	Trzustka, piersi	PS II generacji. Lokalizacja wewnątrzkomórkowa: mitochondria Podanie dożylnie
Bakterioforbid palladu, padeliporfin, WST-11 (Tookad)	Porfiryryna	762	przelyk, prostata	Lokalizacja wewnątrzkomórkowa PS drugiej generacji : TBD. Podawanie dożylnie
Temoporfin, mTHPC: mezo-tetrahydroksyfenyl ochlor (Foscan)	chlor	652	Głowa i szyja, płuca, mózg, drogi żółciowe, skóra trzustki, piersi	PS II generacji. Lokalizacja wewnątrzkomórkowa: mitochondria, aparat Golgiego i ER Podanie dożylnie

Schemat leczenia raka (w szczególności nieczerniakowego raka skóry) terapią fotodynamiczną opiera się na zastosowaniu ALA (kwasu 5-aminolewulinowego) oraz jego estru metylowego, najczęściej powierzchniowo. Photofrin obecnie jest szeroko stosowany na całym świecie. Ma on kilka wad. Najbardziej problematyczna jest długotrwała nadwrażliwość skóry na światło, która może okazać się dokuczliwa zwłaszcza dla pacjentów z zaawansowanym nowotworem. Ważnym aspektem podczas stosowania tego fotouczulacza jest fakt, że między sesją terapii a lekami musi zostać zachowany odstęp czasowy 48 godzin, co jest niedogodne dla leczenia wielochorobowego. Foscan został zatwierdzony w Europie. Brak użytkowania go na terenie USA spowodowało zniechęcenie do stosowania go na całym świecie. Jest silnym fotouczulaczem o czym dowodzi mała wymagana dawka kliniczna i częstość występowania oparzeń skóry w miejscu wstrzyknięcia.²

Verteporfin był fotouczulaczem drugiej generacji opracowanym do leczenia wysiękowego AMD w porównaniu z fotosensybilizatorem pierwszej generacji (Photofrin) o słabszej absorpcji długości fali (630 nm), co wskazuje na 50% wzrost penetracji tkanki przez lek. Pojawienie się przeciwciał monoklonalnych spowodowało korzystniejsze efekty leczenia w tego typu schorzeniach.

Terapia przeciwnowotworowa:

Złożona interakcja w terapii fotodynamicznej powoduje, że w jednym celu wykorzystuje się dwa odrębne elementy, tj. fotoaktywowany lek zwany fotosensybilizatorem (PS) oraz światło, zwłaszcza z laserów. Odróżnienie PDT od innych terapii polega na jego wysokiej selektywności wobec komórek nowotworowych. Dwa nietoksyczne składniki, PS i światło, mogą powodować cytotoksyczność po fizycznej interakcji w miejscu guza.

Ze względu na różne czynniki, fotouczulacz jest wysoce selektywny wobec komórek nowotworowych co zwiększa możliwość jego wejścia do patologicznej tkanki. Gęste unaczynienie, zwiększona przepuszczalność błony komórkowej z powodu nadekspresji receptorów błonowych LDL, zmniejszony drenaż limfatyczny to cechy tkanki nowotworowej które zwiększają powinowactwo do wejścia PS wraz ze specyficznym i skupionym zastosowaniem światła w miejscu nowotworowo zmienionym.

Terapia fotodynamiczna (PDT) indukowana przez protoporfirynę IX (PpIX) jest szeroko stosowana w praktykach dermatologicznych, takich jak leczenie nowotworów skóry.

Naświetlanie światłem, dotlenienie skóry oraz penetracja leku to czynniki wpływające na szybkość klirensu. Słaba penetracja kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA) przy stosowaniu miejscowym jest ograniczona i ogranicza wytwarzanie PpIX, co może ograniczać wyniki PDT.

Stopień wyleczenia zależy głównie od rodzaju raka skóry:

-Podstawnomórkowego (BCC, basal cell carcinoma) — powierzchniowy (sBCC, superficial BCC), guzkowy, wrzodzący.

-Kolczystokomórkowego (SCC, squamous cell carcinoma) — powierzchniowy, gruczołowy. Postać powierzchniowej BCC osiąga najlepszą skuteczność leczenia PDT PpIX.

Podczas leczenia ALA-PDT w przypadku zmian sromu (Liszaj twardzinowy sromu), pacjentki mogą doświadczać różnego stopnia bóle w tej okolicy. Apoptoza indukowana światłem o mniejszej intensywności powoduje mniejszy dyskomfort w porównaniu do ciężkiej martwicy komórek indukowanej światłem o większej intensywności. Mediatorzy stanu zapalnego np. bradykininy są następstwem martwicy, prowadząc do aktywacji nerwów czuciowych i ruchowych indukując ból.

Terapia fotodynamiczna jest skutecznym podejściem z mniejszą liczbą działań niepożądanych w leczeniu liszaja twardzinowego sromu, zwłaszcza u pacjentek z nawracającymi epizodami po terapii lekowej i innych fizjoterapii. Podczas zabiegu ból sromu i uczucie pieczenia były skutecznie zwalczane zimnymi okładami i tradycyjnymi środkami przeciwbólowymi, przy czym wszystkie pacjentki tolerowały leczenie.

BIBLIOGRAFIA

1. dos Santos AF, de Almeida DRQ, Terra LF, Baptista MS, Labriola L. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. J Cancer Metastasis Treat 2019;5:25 . <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>
2. Hamblin, M.R. (2020), Photodynamic Therapy for Cancer: What's Past is Prologue. Photochem Photobiol, 96: 506-516. <https://doi.org/10.1111/php.13190>
3. Abrahamse, H.; Hamblin, M.R. New Photosensitizers for Photodynamic Therapy. Biochem. J. 2016, 473, 347–364.
4. Chizenga EP, Abrahamse H. Nanotechnology in Modern Photodynamic Therapy of Cancer: A Review of Cellular Resistance Patterns Affecting the Therapeutic Response. Pharmaceutics. 2020; 12(7):632. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070632>
5. Mathilde Champeau, Séverine Vignoud, Laurent Mortier, Serge Mordon, Photodynamic therapy for skin cancer: How to enhance drug penetration?, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, Volume 197, 2019, 111544, ISSN 1011-1344, DOI.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111544.
6. Metoda fotodynamicznego leczenia w dermatologii; Mirosław Kwaśny, Instytut Optoelektroniki, Wojskowa Akademia Techniczna. Forum Dermatologicum 2018, tom 4, nr 4, 138–147 DOI: 10.5603/FD.2018.0002
7. Zhang F, Li D, Shi L, Gu Y, Xu Y, Wu C. Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Photodynamic Therapy (PDT) in Refractory Vulvar Lichen Sclerosus: Preliminary Results. Med Sci Monit. 2021;27:e927406. Published 2021 Jan 7. doi:10.12659/MSM.927406