

# Otwieranie bariery krew-mózg za pomocą terapii fotodynamicznej



Maria Przygoda<sup>1</sup>  
Aldona Sokołowska<sup>1</sup>

1. Kolegium Nauk Medycznych, Instytut Nauk Medycznych, Koło Naukowe Biochemików *URCell*.

**Opiekun naukowy jednostki organizacyjnej:**  
**dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR**  
**dr hab. n. med. David Aebisher, prof. UR**

## Wprowadzenie:

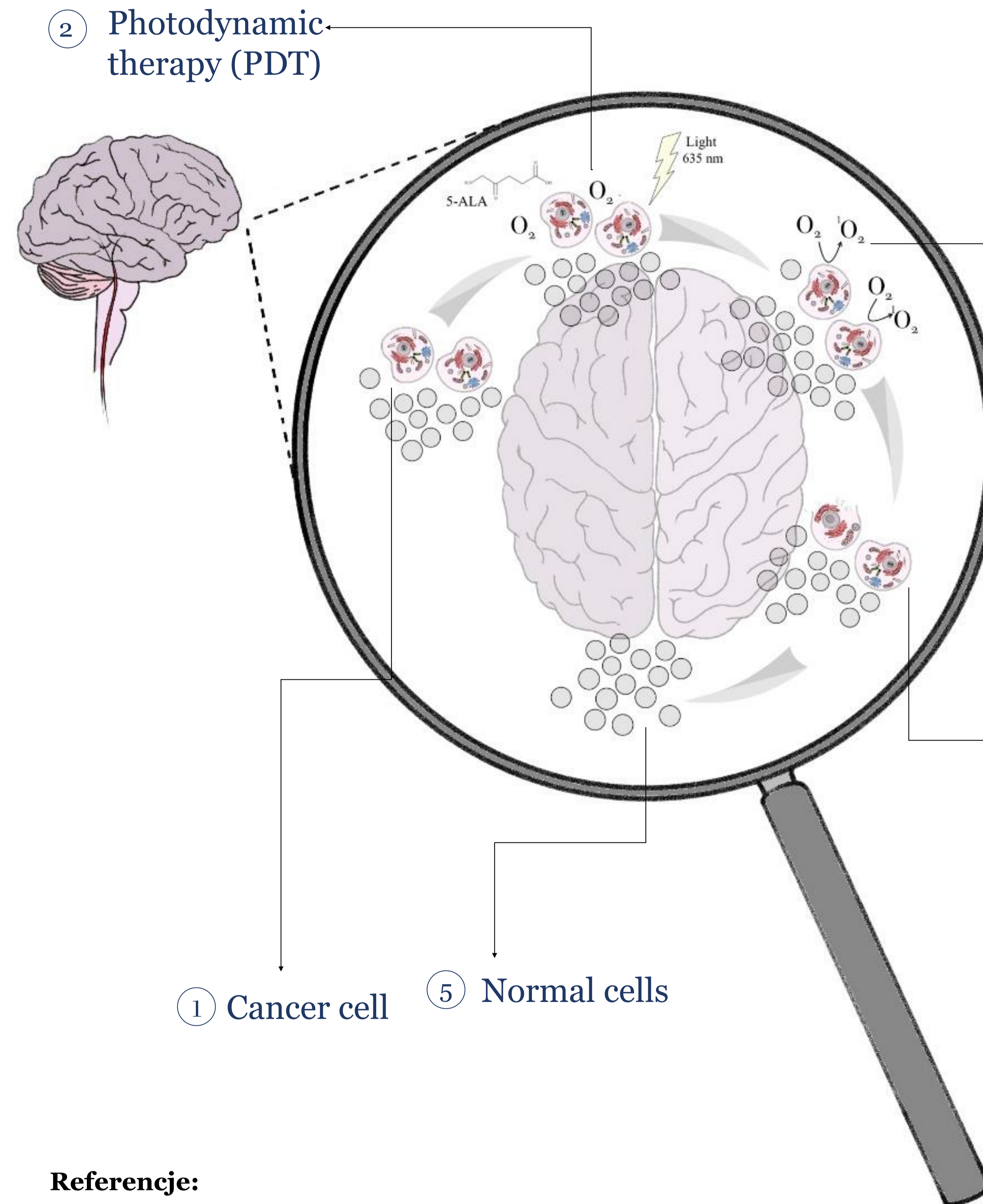
- Pierwsze doniesienia o zastosowaniu terapii fotodynamicznej (PDT) w leczeniu guzów mózgu pochodzą z drugiej połowy XX wieku.
- Trwają badania nad przydatność diagnostyki i terapii fotodynamicznej w leczeniu guzów OUN.
- PDT wykazuje małą inwazyjność, bezpieczeństwo stosowania i korzystne uzupełnienie standardowych terapii.
- PDT prowadzi do otwarcia bariery krew-mózg (BBB).

## Cel:

Przedstawienie mechanizmów otwierania bariery krew-mózg za pośrednictwem PDT.

## Metoda:

- PDT polega na zastosowaniu środka fotouczulającego (PS), który po aktywacji światłem o określonej długości fali skutkuje selektywnym uszkodzeniem tkanki działając cytotoksycznie na komórki nowotworowe.
- Najczęściej opisywanym PS jest kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) [1].
- Badania wykazują, że użycie lasera o długości fali światła 635 nm i 5-ALA powoduje otwarcie BBB bez żadnych uszkodzeń tkanek mózgowych [2-5].
- BBB odgrywa ważną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), co stanowi wyzwanie dla skutecznej terapii większości chorób OUN [7].
- Niektóre doniesienia pokazują, że PDT ma wpływ na komórki śródbłonna, powodując zwiększenie odstępów między komórkami śródbłonna poprzez zmiany cytoszkieletu, zaokrąglanie komórek i utratę zwężenia z powodu depolaryzacji mikrotubul [8-10].
- Tradycyjne wyjaśnienie przeciwnowotworowego działania PDT to uszkodzenie komórek śródbłonna indukowane przez  $^1O_2$ , powodujące zapaść mikronaczyń guza na skutek apoptozy [11,12]. Zmniejsza się odporność naczyń na fotoindukowany stres oksydacyjny, co prowadzi do redystrybucji wapnia, zmniejszenia napływu i uwalniania wapnia zmagazynowanego wewnątrzkomórkowo [13,14].
- Inne badania [15] ujawniły podwyższoną ekspresję ARRB1, odpowiedzialnego za sygnalizację procesów przezłonowych, oraz spadek ekspresji CLND-5 i VE-kadheryny jako głównych składników integralności BBB [16].



## Wyniki i wnioski:

- Większość badań dotyczących PDT mózgu znajduje się w fazie przedklinicznej, a ich zastosowanie w guzach mózgu ma na celu przede wszystkim zwiększenie przeżywalności pacjentów i poprawę ich jakości życia.
- Stosowanie PS nie wiąże się z poważnymi ostrymi skutkami ubocznymi, jednak potencjalne długoterminowe skutki uboczne nie są jeszcze znane.
- PDT jest obiecującym narzędziem wśród najmniej inwazyjnych alternatywnych metod leczenia guzów mózgu.
- Otwarcie bariery krew-mózg indukowane PDT ukazuje nowe strategie dostarczania leku do mózgu.

## 3 Singlet oxygen formation

## 4 Cancer cell death: • necrosis • apoptosis

## 1 Cancer cell    5 Normal cells

## Referencje:

1. Międzybrodzka A., Bartusik-Aebisher D., Aebisher D., Cieslar G., Kawczyk-Krupka A. A review of preferential photosensitizers in brain cancer and photodynamic therapy. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 78, 457-465 (2021).
2. Abdurashitov A., Tuchin V., Glushkovskaya O. Photodynamic therapy of brain tumors and novel optical coherence tomography strategies for in vivo monitoring of cerebral fluid dynamics. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 13, (2019).
3. C. Zhang, W. Feng, Y. Li, J. Kürths, T. Yu, O. Semyachkina-Glushkovskaya, D. Zhu, Age differences in photodynamic opening of blood-brain barrier through optical clearing skull window in mice, *Lasers Surg. Med.* (2019).
4. Ch. Zhang, W. Feng, E. Vodovosova, D. Tretiakova, I. Boldyrev, Yu. Li, Ju. Kurths, T. Yu, O. Semyachkina-Glushkovskaya, D. Zhu, Photodynamic opening of the blood-brain barrier to high weight molecules and liposomes through an optical clearing skull window, *Biomed. Opt. Express* 9, 4850-4862 (2018).
5. O. Semyachkina-Glushkovskaya, J. Kürths, E. Borisova, S. Sokolovsky, N. Mantareva, I. Angelov, A. Shirokov, N. Navolokin, N. Shushunova, A. Khorovodov, M. Ulanova, M. Sagatova, I. Ahranovich, O. Sindeeva, A. Gekalyuk, A. Bordova, E. Rafailov, Photodynamic opening of blood-brain barrier, *Biomed. Opt. Express* 8(11) (2017).
6. N. J. Abbott, A. A. K. Patabendige, D. E. M. Dolman, S. R. Yusof, D. J. Begley, Structure and function of the blood-brain barrier, *Neurobiol. Dis.* 37, 13-25 (2010).
7. W. M. Pardridge, Molecular Trojan horses for blood-brain barrier drug delivery, *Curr. Opin. Pharmacol.* 6, 494-500 (2006).
8. V. H. Fingar, Vascular effects of photodynamic therapy, *J. Clin. Laser Med. Sur.* 14(5), 323-328 (1996).
9. S. S. Hu, H. B. Cheng, Y. R. Zheng, R. Y. Zhang, W. Yue, H. Zhang, Effects of photodynamic therapy on the ultrastructure of glioma cells, *Biomed. Environ. Sci.* 20(4), 269-273 (2007).
10. L. A. Sporn, T. H. Foster, Photofrin and light induces microtubule depolymerization in cultured human endothelial cells, *Cancer Res.* 52(12), 3443-3448 (1992).
11. M. S. Mathews, Cerebral edema following photodynamic therapy using endogenous and exogenous photosensitizers in normal brain, *Lasers Surg. Med.* 43, 892-900 (2011).
12. S. S. Styli, Photodynamic therapy of cerebral glioma - A review Part I - A biological basis, *J. Clin. Neurosci.* 13, 615-625 (2006).
13. P. Agostinis, K. Berg, K. A. Cengel et al., Photodynamic therapy of cancer: An update, *Ca-a Cancer J. Clin.* 61(4), 250-281 (2011).
14. F. Yoshino, H. Shoji, M. C. I. Lee, Vascular effects of singlet oxygen ( $O_2(^1O_2)$ ) generated by photo-excitation on adrenergic neurotransmission in isolated rabbit mesenteric vein, *Redox. Rep.* 7(5):266-270 (2002).
15. Abdurashitov A., Tuchin V., Glushkovskaya O. Photodynamic therapy of brain tumors and novel optical coherence tomography strategies for in vivo monitoring of cerebral fluid dynamics. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 13, (2019).
16. M. R. Hara, J. J. Kovacs, E. J. Whalen, S. Raja-gopal, R. T. Strachan, W. Grant, A. J. Towers, B. Williams, C. M. Lam, K. Xiao, S. K. Shenoy, S. G. Gregory, S. Ahn, D. R. Duckett, R. J. Lefkowitz, A stress response pathway regulates DNA damage through beta(2)-adrenoreceptors and beta-arrestin-1, *Nature*, 477, 349-353 (2011).