

Rzówj badań dotyczĄcych fotodynamicznej terapii onkologicznej

Tomasz Osmatek¹, Tomasz GoŹliński²

¹ Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Lecznich, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Tomasz Osmatek, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, e-mail: tosmatek@interia.pl, tel. 061 854 66 14

Wstę

Powszechnie wiadomo, że Źwiatło, będc Źródłem energii, moŹe oddziaływać z materią i istotnie zmieniać właściwości róznych substancji chemicznych. Dlatego teŹ promieniowanie Źwiatłne wykorzystywano w medycynie i farmacji od tysięcy lat. Dowody na korzystny wpływ Źwiatła w odniesieniu do niektórych schorzeń moŹna znaleźć, m.in. w dziełach medycznych pochodzących ze staroŹytnego Egiptu, Indii oraz Chin. JuŹ wtedy zauwaŹono, Źe wiele substancji chemicznych pod wpływem promieniowania wywiera swoisty wpływ na organizm człowieka. Z czasem nauczono się wykorzystywać zachodzące procesy fotochemiczne, przede wszystkim w leczeniu takich chorób, jak łuszczycyca, krzywica, a nawet psychozy. StaroŹytni Egipcjanie z powodzeniem maskowali objawy bielactwa, stosując sok z owoców aminka egipskiego (*Ammi visnaga fructus*), który pod wpływem Źwiatła wywoływał zmianę barwy skóry, imitując naturalną opaleniznę. Okazało się, Źe terapia z zastosowaniem psolarenów obecnych w tej roślinie, poddawanych działaniu promieniowania UV-A, to skuteczny i powszechnie stosowany po dzień dzisiejszy sposób leczenia łuszczycy, a zachodzące zjawisko nazwano fotosensibilizacją.

„Ojcem helioterapii” nazwano greckiego lekarza Herodota, który w swoich poradnikach wielokrotnie podkreślał, Źe Źwiatło słoneczne odgrywa istotną rolę w procesie przywracania zdrowia.

W późniejszym czasie, na przełomie XVIII i XIX wieku we Francji pozytywne efekty uzyskiwano stosując Źwiatło w leczeniu m.in. gruŹlicy, krzywicy, szkorbutu, reumatyzmu oraz paraliŹu czy osłabienia mięśniowego.

The development of photodynamic therapy in tumor

treatment · Photodynamic therapy is a sort of photochemotherapy that uses light to excite chemical compounds administered previously to the patient. It bases on selective absorption of radiation by photosensitizers and subsequent generation of reactive oxygen species. It is a suitable method for diagnosis and treatment of localized tumors and many other diseases.

It is obvious that light has been utilized in medicine and pharmacy since antiquity. The history of photodynamic therapy embraces a large number of significant experiments and discoveries that contributed to the fact that PDT is nowadays the most potent and efficient method of tumor treatment.

Keywords: photodynamic therapy, photodynamic diagnosis, porphyrins, photosensitizers.

© Farm Pol, 2009, 65(8): 549-552

Do dalszego rozwoju fototerapii przyczynił się duński lekarz – Niels Finsen, który stosując Źwiatło o barwie czerwonej, z powodzeniem zapobiegał ropieniu krost, pojawiających się u pacjentów z ospą prawdziwą. W 1903 r. otrzymał Nagrodę Nobla za rozwój fototerapii gruŹlicy skóry (*lupus vulgaris*) z wykorzystaniem promieniowania UV. Ponadto jako pierwszy wykorzystał w lecznictwie łukowe lampy węgłowe [1, 2].

Fototerapia, fotochemioterapia i terapia fotodynamiczna

Istnieją rózne sposoby wykorzystania Źwiatła w lecznictwie. Podczas gdy fototerapia bazuje na absorpcji Źwiatła przez endogenne składniki komórek

i w roku 1903, po raz pierwszy eozynę zastosowano jako „fotouczulacz” do terapii nowotworów skóry. Autorzy ci, jako pierwsi użyli terminu „akcja fotodynamiczna” w celu opisanie odkrytego zjawiska. Na **rycynie 2** przedstawiono oryginalną fotografię dokumentującą skuteczną terapię wrzodu niszczącego, umiejscowionego na dolnej wardze pacjenta, z wykorzystaniem efektu fotodynamicznego.

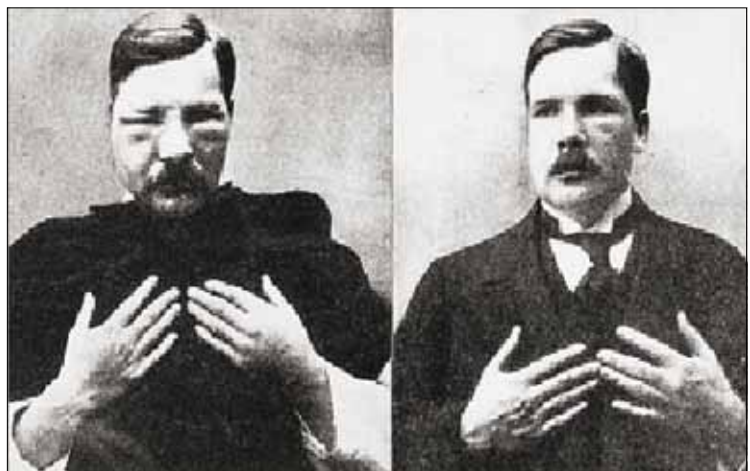
Wraz z rozwojem badań na temat terapii fotodynamicznej, pojawiało się coraz więcej systematycznych doniesień dotyczących substancji fotouczulających. Mimo, że obecność hematoporfiryny we krwi stwierdzono już w roku 1841 (Sherer), a właściwości fluorescencyjne opisano w 1867 r., aktywność fotouczulająca tego barwnika została odkryta dopiero w roku 1911 przez Hausmanna. Opisał on również reakcje fototoksyczne występujące u myszy, wskazując na ich podział na ostre, podostre i chroniczne. Natomiast już w roku 1913, Niemiec o nazwisku Meyer-Betz, celem oceny wpływu efektów fotouczulających na organizm człowieka, wstrzyknął sobie dożylnie 200 mg hematoporfiryny, po czym przez kilka godzin ekspozował ciało na działanie światła słonecznego. Jak przedstawia **rycina 3**, efektem przeprowadzonego doświadczenia były wyraźne reakcje fototoksyczne oraz intensywna opuchlizna. Dodatkowo pojawiły się także silny ból oraz swędzenie.

Niezwykle istotnym etapem badań w zakresie leczenia nowotworów było odkrycie właściwości emisyjnych barwników porfiryńowych. Pierwszym, który zaobserwował zjawisko „świecenia nowotworu” był Francuz, A. Policard, który odkrył charakterystyczną, czerwoną luminescencję komórek mięsaka, pochodzącą od hematoporfiryny, pojawiającą się w trakcie naświetlania lampami Wooda (promieniowanie UV).

Kolejne publikacje na temat diagnostyki fotodynamicznej ukazały się jednak dopiero w roku 1942, kiedy to dwaj naukowcy z Berlina, Auler i Banzer przeprowadzili szczegółową ocenę procesów akumulacji i fluorescencji porfiryń, podawanych egzogennie do organizmu.

W roku 1948 Figge i Weiland przeprowadzili szeroko zakrojone badania, dotyczące możliwości wykorzystania różnych pochodnych porfiryńowych w terapii i diagnostyce fotodynamicznej. Oceniali m.in. skuteczność takich związków jak hematoporfiryna, koproporfiryna, protoporfiryna i hematoporfiryna cynkowa.

W wyniku bardzo intensywnego rozwoju badań, już 70 lat po pierwszych, „skromnych” eksperymentach von Tappeinera i Jesionka, zaczęto rozważać wprowadzenie PDT do leczenia klinicznego. W roku 1972 na łamach czasopisma *The Lancet*, pojawiła się pierwsza poważna publikacja (*Photodynamic therapy of malignant tumours*), w której autorzy bezsprzecznie wykazali, że hematoporfiryna może zostać wykorzystana do selektywnego niszczenia komórek nowotworowych [2, 6, 7].



Ryc. 3. Friedrich Meyer-Betz bezpośrednio po przeprowadzeniu doświadczenia (z lewej) oraz kilka tygodni później (na podst. [2] i odnośników tam zawartych)

Trzy lata później wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez badaczy z Roswell Park Cancer Institute w Buffalo (USA), okrzyknięto kamieniem milowym w zakresie rozwoju PDT. Po raz pierwszy odnotowano udany przypadek wyleczenia nowotworu u myszy, z wykorzystaniem pochodnej hematoporfiryny. Po testach na zwierzętach przyszedł czas na ocenę skuteczności PDT u ludzi. Już w roku 1976 Kelly i Snell, ocenili wpływ efektu fotodynamicznego na nowotwory pęcherza moczowego. Natomiast dwa lata później Dougherty poddał naświetlaniu 25 pacjentów, na których skórze odnotowano obecność 113 miejsc zmienionych nowotworowo. Skuteczność leczenia była zdumiewająca; jedynie 2 obszary pozostały całkowicie obojętne na terapię. Wkrótce zastosowanie PDT rozszerzono do leczenia nowotworów płuc, przetyku, narządów rodnych, mózgu oraz głowy i szyi. Szacuje się, że do końca 1996 r. stosując PDT leczono kilkadziesiąt tysięcy osób z nowotworami o różnej lokalizacji i stopniu zaawansowania [8].

Jak dotąd pod kątem użyteczności w terapii fotodynamicznej przebadano wiele znanych i nowo syntetyzowanych barwników oraz leków o potencjalnych właściwościach fotouczulających. Właściwości cytotoksyczne fotosensybilizatorów zależą od ich struktury chemicznej, właściwości fizykochemicznych oraz zdolności wnikania i retencji w tkance nowotworowej. Zwykle jeden barwnik nie jest wystarczająco skuteczny we wszystkich typach nowotworów, ze względu na niejednorodną strukturę morfometryczną tkanek nowotworowych (zawartość tkanki łącznej, zawartość endogennej martwicy, unaczynienie guza). Najlepiej przebadaną grupą związków stosowanych w PDT są barwniki porfiryńowe – pochodne hemu (czerwonego barwnika krwi). Pierwszym fotosensybilizatorem, który zyskał atest FDA (*Food and Drug Administration*) w USA jest dimer hematoporfiryny, znany pod nazwą handlową jako Photofrin, stosowany w praktyce klinicznej w wielu krajach. Poszerzanie możliwości

zastosowań i zwiększanie efektywności PDT, związane jest przede wszystkim z syntezą nowych fotoczułaczy, o określonych właściwościach, odpowiednich dla danej jednostki chorobowej. Obecnie stosowane fotoczułacze nie są doskonałe. Częstokroć pozostają przez długi czas w skórze, powodując przedłużającą się nadwrażliwość na światło słoneczne. Ponadto, ze względu na różną strukturę tkanek nowotworowych, nie są związkami uniwersalnymi i różnią się skutecznością leczenia poszczególnych jednostek chorobowych. Dodatkowo ich wybiórczość działania jest często niewystarczająca. Dlatego prowadzone są badania nad otrzymaniem nowych fotosensybilizatorów o większej selektywności, skuteczności i mniejszych efektach ubocznych. Wzrost skuteczności można osiągnąć poprzez zwiększenie wydajności kwantowej wzbudzenia tlenu singletowego oraz przez przesunięcie maksimum absorpcji w kierunku fal dłuższych, co pozwala na głębszą penetrację światła w głąb tkanek. Zmniejszenie skutków ubocznych jest możliwe poprzez skrócenie czasu półtrwania w tkankach i obniżenie klirensu osoczowego [9–14].

W Polsce pierwsze eksperymenty w zakresie PDT przeprowadzono w 1984 r. w Centralnym Szpitalu Klinicznym Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie, pod kierownictwem prof. Tadeusza Orłowskiego. Początkowo były to przedkliniczne testy na zwierzętach, natomiast w roku 1986 metodę fotodynamiczną zaczęto wykorzystywać do leczenia pacjentów.

Otrzymano: 2009.05.13 · Zaakceptowano: 2009.05.28

Piśmiennictwo:

1. Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M.: The History of Photodetection and Photodynamic Therapy. *Photochem. Photobiol.*, 2001, 74, 656–669.
2. Kick G., Messer G., Plewig G.: Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie. *Hautarzt*, 1996, 47, 644–649 i odnośniki tam zawarte.
3. Triesscheijn M., Baas P., Schellens J.H.M., Stewart F.A.: Photodynamic Therapy in Oncology. *The Oncologist*, 2006, 11, 1034–1044.
4. Mang T.S.: Dosimetric concepts for PDT. *Photodiag. Photodyn. Ther.*, 2008, 5, 217–223.
5. Iizuka J., Morimoto Y., Nakagishi Y., Kikuchi M., Masuzawa M.: Antitumor effect of PDT using Photofrin in a mouse angiosarcoma model. *Arch. Derm. Res.*, 2008, 300, 161–166.
6. Mitton D., Ackroyd R.: History of photodynamic therapy in Great Britain. *Photodiag. Photodyn. Ther.*, 2005, 2, 239–246.
7. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.-H., Childs C.J.H., Sibata C.H.: Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiag. Photodyn. Ther.*, 2004, 1, 27–42.
8. Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H.: Clinical PD/PDT in North America: An historical review. *Photodiag. Photodyn. Ther.*, 2004, 1, 263–277.
9. Wainwright M.: Dyes in the development of drugs and pharmaceuticals. *Dyes Pigments*, 2008, 76, 582–589.
10. Wainwright M.: The development of phenothiazinium photosensitizers. *Photodiag. Photodyn. Ther.*, 2005, 2, 263–272.
11. Al-Sherbini E. A. M., El Noury A. H., El Rouby M. N., Ibrahim T.: Vitamin E (a-tocopherol) enhances the PDT action of hematoporphyrin derivatives on cervical cancer cells. *Med. Las. Appl.*, 2009, 24, 65–73.
12. Paul B. T., Babu M. S., Santhoshkumar T. R., Karunakaran D., Selvam G. S., Brown K., Woo T, Sharma S., Naicker S., Murugesan R.: Biophysical evaluation of two red-shifted hypocrellin B derivatives as novel PDT agents. *J. Photochem. Photobiol. B*, 2009, 94, 38–44.
13. Isakau H. A., Parkhats M. V., Knyukshto V. N., Dzhagarov B. M., Petrov E. P., Petrov P. T.: Toward understanding the high PDT efficacy of chlorine6–polyvinylpyrrolidone formulations: Photophysical and molecular aspects of photosensitizer – polymer interaction *in vitro*. *J. Photochem. Photobiol. B*, 2008, 92, 165–174.
14. Durmuş M., Nyokong T.: Synthesis and solvent effects on the electronic absorption and fluorescence spectral properties of substituted zinc phthalocyanines. *Polyhedron*, 2007, 26, 2767–2776.