

Leki w terapii fotodynamicznej PDT

Drugs in photodynamic therapy PDT

mgr Marta Kliber, dr hab. Małgorzata A. Broda, prof. UO, dr Joanna Nackiewicz
Zakład Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego, Wydział Chemii, Uniwersytet Opolski
kierownik zakładu: dr hab. Małgorzata Anna Broda, prof. UO

PDF TEXT lekwpolisce.pl

Oddano do publikacji: 12.01.2015

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna (PDT), fotouczulacze, nowotwory, leki.

Streszczenie: Terapia fotodynamiczna (PDT) jest efektywną metodą leczenia różnych rodzajów nowotworów. Główną zaletą tej metody jest selektywne niszczenie zmian nowotworowych, bez zbędnych uszkodzeń tkanek zdrowych. Do zainicjowania reakcji fotodynamicznej i w konsekwencji zniszczenia tkanki nowotworowej wymagane są trzy składniki: fotouczulacz, światło o odpowiedniej długości fali i tlen. Najistotniejsze są fotouczulacze (leki), które powinny spełniać szereg kryteriów. Istnieje grupa leków, które zostały zaakceptowane i są obecnie stosowane w praktyce klinicznej w wielu krajach na całym świecie, również w Polsce. Nadal trwają badania nad syntezą nowych fotouczulaczy o lepszych parametrach klinicznych.

Key words: photodynamic therapy (PDT), photosensitizer, cancer, drugs.

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) is an efficient method of various types of cancer treatment. The main advantage of this method is selective destruction of cancerous changes, without unnecessary damage of normal tissue. To initiate the photodynamic reaction and, consequently, destruction of tumor tissue three components are required: a photosensitizer, light of a suitable wavelength and oxygen. The most important in PDT is the presence of photosensitizers, which must meet a number of criteria. In spite of several PDT drugs in clinical use there is a need for new and more efficient photosensitizers.

Wprowadzenie

Terapia fotodynamiczna (ang. *Photodynamic Therapy* – PDT) jest prężnie rozwijającą się i powszechnie akceptowaną metodą leczenia wielu chorób (głównie różnych rodzajów nowotworów), którą stosuje się w takich dziedzinach medycyny jak onkologia czy dermatologia [1]. Odznacza się szeregiem bardzo istotnych zalet, które wyróżniają ją spośród stosowanych obecnie technik terapeutycznych, tj. leczenia operacyjnego, chemioterapii, hormonoterapii, radioterapii. Metoda ta stanowi przydatne narzędzie w onkologii od kilkudziesięciu lat, jednak dopiero w ostatnich latach nastąpił jej intensywny rozwój [2].

Terapia PDT pozwala przede wszystkim na selektywne niszczenie zmian nowotworowych,

bez zbędnych uszkodzeń tkanek zdrowych i dzięki temu jest minimalnie inwazyjnym sposobem leczenia w onkologii [3-5]. Dodatkową zaletą tej metody, w porównaniu do tradycyjnych technik leczenia, stanowi możliwość jej wielokrotnego powtarzania w tym samym miejscu bez obawy, że podane przy niej leki zakumulują się w organizmie i ich działanie przyniesie nieoczekiwane efekty uboczne [2, 6].

Zasada działania terapii PDT

Terapia fotodynamiczna PDT to metoda leczenia nowotworów będąca formą światłoterapii. Dzięki złożonym procesom fizykochemicznym zachodzącym w tkankach po aktywacji światłem zaaplikowanego wcześniej leku – świa-

łoczułego związku chemicznego – tzw. fotouczulacza, inaczej fotosensybilizatora, następuje destrukcja chorobowo zmienionych tkanek i komórek. Procesy te pozwalają na selektywne niszczenie struktur komórkowych w obszarze zmian patologicznych i noszą nazwę reakcji fotocytotoksycznych [7].

Zainicjowanie reakcji fotodynamicznej i niszczenie tkanki nowotworowej w procesie selektywnego fotoutleniania wymaga trzech podstawowych składników:

- fotouczulacza, będącego barwnikiem selektywnie gromadzącym się w tkance nowotworowej i uczulającym ją na działanie światła
- źródła światła, które emituje promieniowanie o odpowiedniej długości fali zdolne do wzbudzenia zakumulowanego w tkance nowotworowej leku, przy czym pasmo emisji źródła światła musi pokrywać się z pasmem absorpcji fotosensybilizatora
- tlenu molekularnego rozpuszczonego w tkance [5, 8].

Badania wykazały, że te trzy składniki są całkowicie bezpieczne, kiedy działają osobno, natomiast w połączeniu wykazują destrukcyjny wpływ na tkankę [9].

Terapia fotodynamiczna jest procedurą kilkuetapową. Przebieg klinicznej, typowej terapii PDT przedstawia się następująco:

- systemowa lub miejscowa aplikacja fotouczulacza na tkankę (miejscowe zastosowanie leku pozwala na leczenie zmian skórnych, natomiast iniekcja dożylna daje możliwość leczenia zmian położonych głębiej w organizmie)
- akumulacja światłoczułego leku w komórkach zmienionych chorobowo
- naświetlanie nowotworu światłem o odpowiedniej długości fali, zgodnym z maksimum absorpcji fotosensybilizatora
- wytwarzanie przez wzbudzony fotouczu-

lacz reaktywnych form tlenu (ROS – ang. *reactive oxygen species*), które wywołują sekwencje reakcji utleniania, ostatecznie prowadzące do śmierci komórek nowotworowych [1,7].

Charakterystyka leków fotouczulających

Szczególną rolę w terapii fotodynamicznej pełnią fotouczulacze (leki) – barwniki, które łatwo ulegają aktywacji pod wpływem światła o odpowiedniej długości fali [7, 10]. Fotosensybilizatory stosowane w leczeniu onkologicznych zmian powinny spełniać szereg kryteriów oraz przejść przez cztery fazy badań klinicznych [7]. Istnieje wiele związków fotouczulających, lecz nie wszystkie z nich nadają się do wykorzystania w terapii fotodynamicznej.

Idealny lek stosowany w PDT musi spełniać określone warunki, a mianowicie [11-15]:

- powinien być czysty chemicznie i utrzymywać stały skład w trakcie terapii
- powinien wykazywać minimalną toksyczność przed naświetlaniem (w ciemności); wysoka toksyczność wskazywałaby na podobieństwo terapii fotodynamicznej do chemioterapii
- powinien selektywnie gromadzić się w komórkach nowotworowych i zachowywać aktywność przez co najmniej kilkadziesiąt godzin (70-150 godz.), natomiast w zdrowych komórkach nie powinien dawać efektów fototoksycznych (cytotoksyczność, mutagenność)
- powinien dysponować wysoką wydajnością kwantową tworzenia stanu tripletoowego, która warunkuje wysoką wydajność kwantową tworzenia tlenu singletowego i innych reaktywnych form tlenu, co jest gwarancją wysokiej cytotoksyczności dla komórek zmienionych chorobowo
- fotosensybilizatory nie powinny ulegać zja-

wisku agregacji, ponieważ nagromadzenie cząsteczek w jednym miejscu znacznie obniża cytotoksyczność

- nadmiar barwnika powinien być łatwo i szybko wydalany z organizmu
- nie powinien stanowić źródła efektów ubocznych
- ponadto fotouczulacz powinien posiadać wysoki współczynnik absorpcji w zakresie długości fali od ok. 600 nm do 1200 nm; penetracja tkanek przez światło w tym obszarze jest największa, a zakres ten jest rozpatrywany jako optymalny dla PDT i okreśłany mianem *okienka terapeutycznego*; w tym przedziale długości fali pasma absorpcji fotouczulacza nie pokrywają się z pasmami absorpcji barwników endogennych (melanina, hemoglobina, oksyhemoglobina) oraz z pasmami absorpcji wody – daje to możliwość zastosowania światła o długości fali przenikającej przez ośrodki, które znajdują się przed leczoną zmianą; głębokość wnikania światła w głąb tkanek rośnie wraz z długością fali.

Wymagania stawiane fotosensybilizatorom są bardzo wysokie i trudno znaleźć „idealny” lek, który spełniałby jednocześnie wszyst-

kie powyższe kryteria. W ostatnich latach, pod kątem użyteczności w terapii PDT, przebadano setki znanych i nowo zsyntetyzowanych związków wykazujących właściwości fotouczulające, jednak w dalszym ciągu poszukuje się bezpieczniejszych i skuteczniejszych w leczeniu fotouczulaczy [6, 16].

Leki stosowane w terapii PDT

Poszukiwanie nowych leków fotouczulających narzuciło klasyfikowanie ich w generacje, z których każda następna jest lepsza od poprzedniej.

Pierwszym fotouczulaczem dopuszczonym przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) do zastosowania w terapii PDT jest preparat o nazwie handlowej *Photofrin*[®], który stanowi mieszaninę pochodnych hematoporfiryny [14, 17]. *Photofrin*[®] (należący do tzw. pierwszej generacji fotosensybilizatorów) po raz pierwszy dopuszczono do zastosowania klinicznego w przypadku raka pęcherza moczowego, w Kanadzie w 1993 r. Od tego czasu terapia PDT została przyjęta przez władze nadzorujące w innych krajach, takich jak: Stany Zjednoczone, Japonia, Holandia, a także inne

Leki stosowane w praktyce klinicznej i prowadzonych badaniach klinicznych

Tabela 1

Fotouczulacz (nazwa handlowa)	Długość światła aktywującego	Leczenie
Foscan [®]	652 nm	Zatwierdzony do klinicznego leczenia raka głowy i szyi. Ponadto jest w II fazie badań klinicznych przeciwko rakowi jamy nosowo-gardłowej oraz dróg żółciowych w Europie, USA i Kanadzie.
Laserphyrin [®]	664 nm	Zatwierdzony do klinicznego stosowania we wczesnym stadium raka płuc w 2003 r. w Japonii. W III fazie klinicznej są badania przeciwko nowotworowi wątroby i nawracającemu nowotworowi szyi.
Visudyne [®]	686 nm	Został zatwierdzony do stosowania klinicznego u pacjentów ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem i reumatoidalnym zapaleniem stawów w 26 krajach. Ponadto jest w I/II fazie badań klinicznych przeciwko nowotworowi skóry i tuszczycy.
Lutrin [®]	732 nm	Zatwierdzony do klinicznego użycia u pacjentów z nawracającym rakiem prostaty i rakiem szyjki macicy. Ponadto został zbadany w I/II/III fazie badań klinicznych przeciwko rakowi piersi, czerniakowi i mięsakowi Kaposiego.
Photosens [®]	675 nm	Stosowany w praktyce klinicznej do leczenia m.in. nowotworów płuc, skóry, piersi, głowy, szyi, powiek, szyjki macicy.

[18]. Lek ten został zatwierdzony do klinicznego użycia nie tylko w przypadku raka pęcherza moczowego, ale również we wczesnym i późnym stadium raka płuc, raka przełyku, a także we wczesnym stadium raka szyjki macicy na całym świecie [19].

Choć preparat ten odniósł sukces w leczeniu niektórych nowotworów i nadal jest używany w praktyce klinicznej w wielu krajach, to ma pewne niepożądane cechy, m.in. zbyt długo akumuluje się w komórkach nowotworowych (do 48 godz.) i stosunkowo powoli jest usuwany z organizmu, powodując przy tym powstawanie wielu skutków ubocznych, takich jak np. nadwrażliwość na światło utrzymująca się do kilku tygodni [5]. Ponadto za słabo pochłania światło przy „terapeutycznej” długości fali, mianowicie absorbuje przy ok. 630 nm, gdzie penetracja tkanek przez światło jest ograniczona i pozwala leczyć nowotwory tylko do głębokości ok. 5 mm [20, 21].

Jednymi z najbardziej obiecujących fotouczulaczy drugiej generacji są *ftalocyjaniny* [21, 22]. Związki te spełniają wiele założeń „idealnego” fotouczulacza, mianowicie nie wykazują cytotoksyczności przed naświetlaniem (w ciemności), szybko i selektywnie kumulują się w komórkach nowotworowych, a z drugiej strony wykazują niskie powinowactwo do skóry i ich nadmiar jest łatwo wydalany z organizmu [7].

Ftalocyjaniny w porównaniu do porfiryn (fotouczulaczy pierwszej generacji) silniej absorbują światło przy wyższych długościach fal (ok. 680 nm), gdzie penetracja tkanek przez światło jest znacznie większa aniżeli w przypadku porfiryn. Dzięki temu możliwe jest leczenie zmian nowotworowych zlokalizowanych głębiej. Ponadto przeprowadzone dotychczas badania dowiodły, że kompleksy ftalocyjanin mające przyłączone do centrum pierścienia metale, takie jak: glin, cynk, gal, czy krzem, są szczególnie

obiecujące, jeżeli chodzi o zastosowanie w terapii PDT, ponieważ charakteryzują się wysoką wydajnością kwantową tworzenia tlenu singletowego i innych reaktywnych form tlenu, co jest gwarancją wysokiej cytotoksyczności dla komórek nowotworowych.

W ostatnich latach dużą uwagę jako fotouczulacze drugiej generacji skupiają *sulfonowe ftalocyjaniny cynku i glinu* [23]. Jednym z takich związków jest preparat o nazwie handlowej Photosens[®], będący mieszaniną sulfonowych ftalocyjanin glinu [24].

Na etapie badań klinicznych testowano już kilkadziesiąt różnych fotouczulaczy, jednak tylko niektóre z nich zostały zatwierdzone (obok Photofrinu[®]) do leczenia nowotworów u ludzi (tab. 1) [19].

Podsumowanie

Liczne badania kliniczne przeprowadzone na świecie dowiodły, że terapia PDT jest skuteczną metodą leczenia różnych nowotworów i wciąż cieszy się niestabnym zainteresowaniem wielu jednostek badawczych. Obecnie trwają intensywne badania mające na celu otrzymanie nowych, syntetycznych fotouczulaczy, dzięki którym będzie możliwe zwiększenie efektywności i skuteczności zastosowań terapii PDT. © P

Piśmiennictwo:

1. Marzorati M, Bigler P, Vermathen M, Interactions between selected photosensitizers and model membranes: an NMR classification, *Biochim Biophys Acta* 2011; 1808:1661–1672.
2. Brown SB, Brown EA, Walker I, The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment, *Lancet Oncol* 2004; 5:497–508.
3. Nombona N, Maduray K, Antunes E, Karsten A, Nyokong T, Synthesis of Phthalocyanine conjugates with gold nanoparticles and liposomes for photodynamic therapy, *J Photochem Photobiol B: Biology* 2012; 107:35–44.
4. Kudina NV, Berezov TT, Photodynamic therapy of cancer: search for ideal photosensitizer, *Biochem (Moscow) Supp Ser B: Biomed Chem* 2010; 4:95–103.
5. Trytek M, Makarska M, Polska K, Porfiryny i ftalocyjaniny. Cz. I Właściwości i niektóre zastosowania, *Biotechnologia* 2005; 4:109–127.
6. Hopper C, Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer, *Lancet Oncol* 2000; 1:212–219.
7. Tudaj A, Podbielska H, Zychowicz J, Stręk W, Światło leczy – wprowadzenie do terapii i diagnostyki fotodynamicznej w: Podbielska H, Sieroń A, Stręk W, Diagnostyka i terapia fotodynamiczna, Urban and Partner, Wrocław 2004; 1–32.

8. Graczykowska A, Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów, Bellona, Warszawa 1999; 15–20.
9. Schuitmaker JJ, Baas P, H. L. L. M. van Leengoed, F. W. van der Meulen, Star WM, N. van Zandwijk, Photodynamic therapy: a promising new modality for the treatment of cancer, *J Photochem Photobiol B: Biology* 1996; 34:3–12.
10. Graczykowska A, Biochemiczne i biofizyczne podstawy metody wykrywania i leczenia nowotworów z: Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów, Bellona, Warszawa 1999; 21–74.
11. Allison RR, Downie GH, Cuenca R, Hu XH, Childs CJH, Sibata CH, Photosensitizers in clinical PDT, *Photodiag Photodyn Ther* 2004; 1:27–42.
12. Nyman ES, Hynninen PH, Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy, *J Photochem Photobiol B* 2004; 73:1–28.
13. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects, *Lasers Medical Sciences* 2009; 24:259–268.
14. Allen CM, Sharman WM, J. E. Van Lier, Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer, *J Porphyrins Phthalocyanines* 2001; 5:161–169.
15. Kalka K, Merk H, Mukhtar H, Photodynamic therapy in dermatology, *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:389–413.
16. Tatikolov AS, Costa SMB, Photophysical and aggregation properties of a long-chain squarylium indocyanine dye, *J Photochem Photobiol A* 2001; 140:147–156.
17. Schaffer M, Schaffer PM, Corti L, Gardiman M, Sotti G, Hofstetter A, Jori G, Duhmke EJ, *Photochem Photobiol B* 2002; 66:157–164.
18. Jiang Z, Shao J, Yang T, Wang J, Jia L, Pharmaceutical development, composition and quantitative analysis of phthalocyanine as the photosensitizer for cancer photodynamic therapy, *J Pharm Biomed Anal* 2014; 87:98–104.
19. Yano S, Hirohara S, Obata M, Hagiya Y, Ogura S, Ikeda A, Kataoka H, Tanaka M, Joh T, Current states and future views in photodynamic therapy, *J Photochem Photobiol C: Photochem Rev* 2011; 12:46–67.
20. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR, Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiag Photodyn Ther* 2004; 1: 279–293.
21. Maduray K, Karsten A, Odhav B, Nyokong T, In vitro toxicity testing of zinc tetrasulphthalocyanines in fibroblast and keratinocyte cells for the treatment of melanoma cancer by photodynamic therapy, *J Photochem Photobiol B: Biology* 2011; 103: 98–104.
22. Nackiewicz J, Suchan A, Kliber M, Oktakarboksyftalocjaniny – związki o interesujących właściwościach spektralnych, fotochemicznych i katalitycznych, *CHEMIK* 2014, 68, 4: 369–376.
23. Wei S, Zhou J, Huang D, Wang X, Zhang B, Shen J, Synthesis and Type I/Type II photosensitizing properties of a novel amphiphilic zinc phthalocyanine, *Dyes Pigments* 2006, 71: 61–67.
24. Maduray K, Odhav B, Nyokong T, In vitro photodynamic effect of aluminum tetrasulphthalocyanines on melanoma skin cancer and healthy normal skin cells, *Photodiag Photodyn Ther* 2012; 9: 32–39.

mgr Marta Kliber
mkliber@uni.opole.pl