

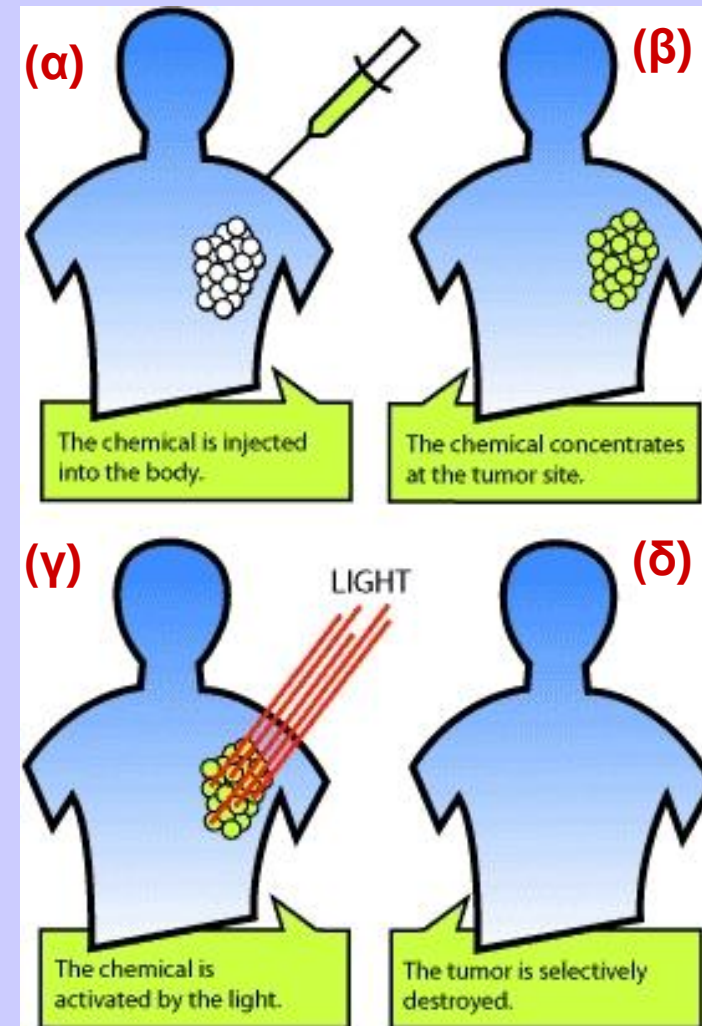
ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Είναι μια μέθοδος για την αντιμετώπιση και θεραπεία διάφορων παθολογικών καταστάσεων με τη χρήση κατάλληλων φωτοευαίσθητων ενώσεων που ονομάζονται **φωτοευαισθητοποιητές** (*photosensitizers*). Οι φωτοευαισθητοποιητές έχουν την ικανότητα, αφού διεγερθούν με κατάλληλο φως, να προκαλούν μια χημική μεταβολή σε άλλα μόρια.
- Κατάλληλοι φωτοευαισθητοποιητές έχουν την ικανότητα να συγκεντρώνονται περισσότερο σε παθολογικές μορφολογίες (π.χ. καρκινικοί όγκοι) σε σχέση με φυσιολογικούς ιστούς.
- Με την διέγερσή τους με κατάλληλο φως, παράγουν πολύ δραστικό οξυγόνο (μονήρες οξυγόνο) ή άλλες δραστικές ελεύθερες ρίζες που καταστρέφουν τους παθολογικούς ιστούς.
- Η θεραπευτική δράση διάφορων φωτοευαίσθητων ενώσεων (φυτικής προέλευσης) είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Σήμερα χρησιμοποιούνται για πολλές διάφορες νόσους και παθολογικές καταστάσεις.
- Η χορήγησή τους μπορεί να γίνει ενδοφλέβια ή και τοπικά (π.χ. στο δέρμα).

ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

■ Τα τέσσερα βασικά στάδια της φωτοδυναμικής θεραπείας:

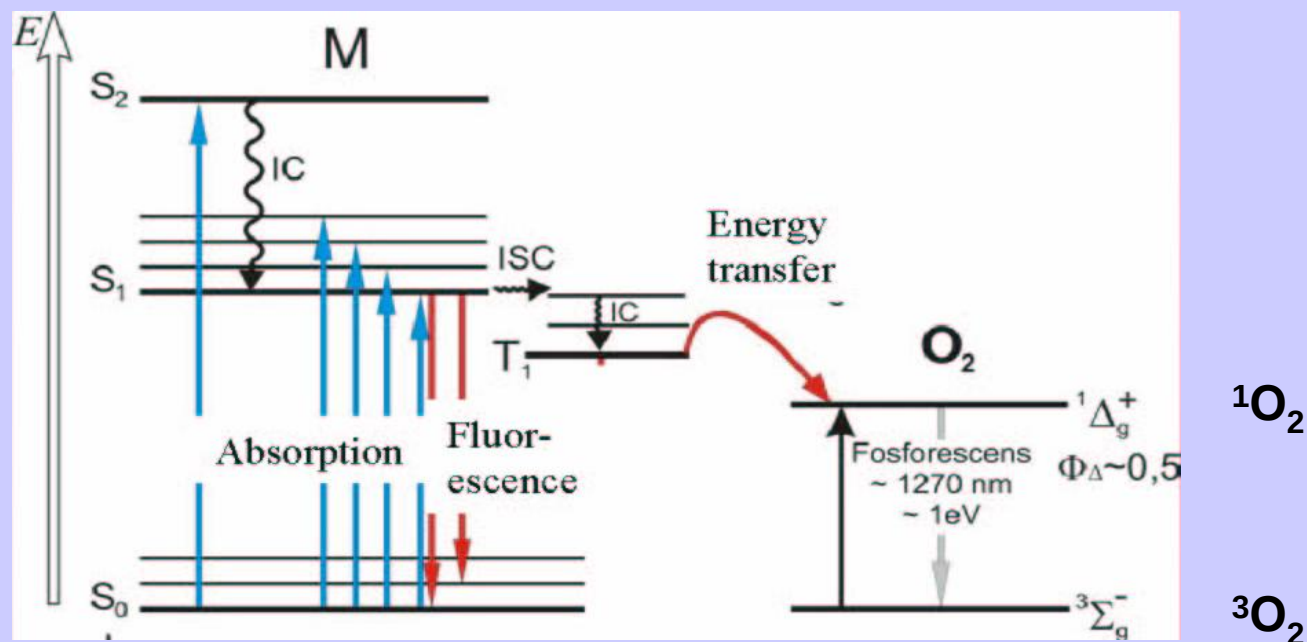
- (α) χορήγηση του φωτοευαισθητοποιητή,
- (β) επιλεκτική συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή στον όγκο,
- (γ) ακτινοβολήση του όγκου με κατάλληλο φως,
- (δ) ενεργοποίηση του φωτοευαισθητοποιητή και καταστροφή του όγκου.



ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Γιατί ο φωτοευαισθητοποιητής συγκεντρώνεται περισσότερο σε παθολογικούς ιστούς; Δεν είναι λεπτομερώς γνωστό, αλλά φαίνεται να είναι συνδυασμός διάφορων επιμέρους λόγων που έχουν σχέση με τη διαφορετική μορφολογία, μεταβολισμό, και λειτουργία των παθολογικών ιστών.
- ο φωτοευαισθητοποιητής συγκεντρώνεται και στα φυσιολογικά κύτταρα και ιστούς, αλλά αποβάλλεται πιο γρήγορα απ' ότι από τους παθολογικούς ιστούς.
- Υπάρχουν δύο βασικοί τρόποι δράσης στη φωτοδυναμική θεραπεία:
 - (1) Με την παραγωγή ελεύθερων ριζών (π.χ. ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου)
 - (2) Με την παραγωγή διεγερμένου οξυγόνου. Το οξυγόνο που βρίσκεται ελεύθερο στους ιστούς διεγείρεται από τον φωτοευαισθητοποιητή σε μια πολύ δραστική μορφή του (μονήρες οξυγόνο).
- Ο δεύτερος τρόπος είναι ο πιο συνηθισμένος στη φωτοδυναμική θεραπεία.

ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



- Με την απορρόφηση του φωτός ο φωτοευαισθητοποιητής φτάνει σε κάποια απλή διεγερμένη κατάσταση (S_1 , S_2)
- Με συνδυασμό μηχανισμών εσωτερικής μετατροπής (IC) και εσωτερικής διασταύρωσης (ISC) φτάνει στην χαμηλότερη τριπλή διεγερμένη στάθμη.
- Από την τριπλή στάθμη, το μόριο του φωτοευαισθητοποιητή μπορεί να αποδιεγερθεί δίνοντας ενέργεια σε ένα μόριο οξυγόνου το οποίο διεγείρεται από την τριπλή κατάσταση (3O_2) στην απλή κατάσταση (1O_2 - μονήρες οξυγόνο).
- Το μονήρες οξυγόνο είναι πολύ δραστικό και αντιδρά βίαια καταστρέφοντας μόρια που βρίσκονται στο άμεσο περιβάλλον του.

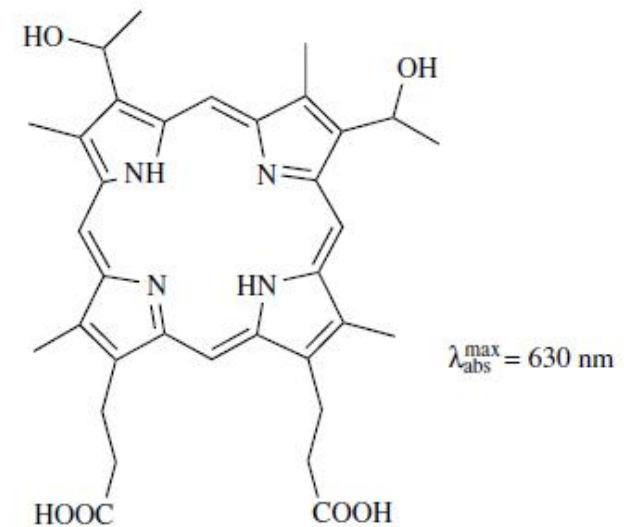
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

- Ο φωτοευαισθητοποιητής πρέπει να έχει την ικανότητα να συγκεντρώνεται επιλεκτικά σε παθολογικούς ιστούς.
- Θα πρέπει να έχει υδρόφοβο χαρακτήρα (λιπόφιλος) για να περνά τις κυτταρικές μεμβράνες και να μπαίνει στα κύτταρα. Για να μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια θα πρέπει όμως να είναι ταυτόχρονα υδρόφιλος, οπότε συχνά υδρόφοβοι φωτοευαισθητοποιητές τροποποιούνται χημικά με υδρόφιλες ομάδες.
- Ο φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει να απορροφά φως σε μήκη κύματος στα οποία ο φυσιολογικοί ιστοί έχουν ελάχιστη απορρόφηση. Αυτό συμβαίνει συνήθως στην περιοχή 600-1000 nm. Πάνω από τα 900 nm πάντως, η ενέργεια του φωτός δεν είναι αρκετή για την παραγωγή διεγερμένου οξυγόνου.
- Ο φωτοευαισθητοποιητής δεν θα πρέπει να είναι τοξικός.
- Ο φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει να έχει μεγάλη ικανότητα για εσωτερική διασταύρωση στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση, και η τριπλή διεγερμένη κατάσταση θα πρέπει να έχει μεγάλο χρόνο ζωής για να είναι πιο αποτελεσματική η παραγωγή διεγερμένου οξυγόνου.
- Μετά την χρήση του, ο φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει να μπορεί να αποβάλλεται γρήγορα και αποτελεσματικά από τον οργανισμό.

ΕΙΔΗ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

- Υπάρχουν διάφορα είδη φωτοευαισθητοποιητών.
- Το πιο διαδεδομένο είναι το Photofrin (porfimer sodium) το οποίο είναι ένα μίγμα διάφορων παραγώγων αιματοπορφυρίνης καθώς και ολιγομερών αυτής. Έτσι, δεν έχει καλά καθορισμένη σύσταση και δομή.
- Έχει μέγιστο απορρόφησης γύρω στα 630 nm (κόκκινο φως) πράγμα που επιτρέπει διείσδυση γύρω στα 1-2 mm στους ιστούς. Έτσι, ο στόχος στον ιστό δεν πρέπει να απέχει περισσότερο από αυτή την απόσταση.
- Το Photofrin είναι μη τοξικό αλλά παρακρατείται στο δέρμα και έτσι ασθενείς πρέπει ν αποφεύγουν έκθεση στο ήλιο για 4-6 εβδομάδες μετά την θεραπεία.

Αιματοπορφυρίνη

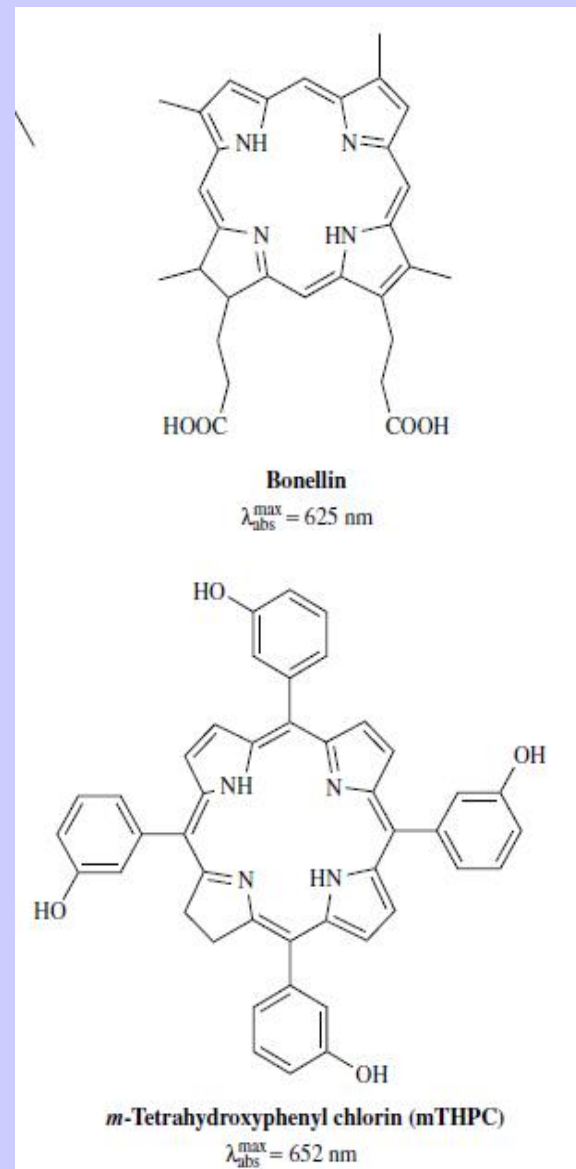


ΕΙΔΗ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

- **Χλωρίνες:** μοιάζουν με τις πορφυρίνες αλλά έχουν ένα λιγότερο διπλό δεσμό στο δακτύλιο τους. Σαν αποτέλεσμα παρουσιάζουν οπτική απορρόφηση σε μεγαλύτερα μήκη κύματος (>600 nm).
- **Βακτηριοχλωρίνες:** έχουν δύο λιγότερους διπλούς δεσμούς από τις πορφυρίνες και έναν λιγότερο από τις χλωρίνες. Παρουσιάζουν οπτική απορρόφηση σε ακόμα πιο μεγάλα μήκη κύματος (750-800 nm) με πιο βαθιά διείσδυση μέσα στο βιολογικό ιστό.
- **Βενζοπορφυρίνες:** είναι παράγωγα χλωρινών και έχουν παρόμοια πλεονεκτήματα αλλά και με επιπλέον πιο γρήγορη συγκέντρωση στο στόχο της θεραπείας και πιο γρήγορη αποβολή από τον οργανισμό.
- Ένα βασικό μειονέκτημα των παραπάνω είναι το γεγονός ότι οι χλωρίνες και οι βακτηριοχλωρίνες μετατρέπονται σε πορφυρίνες μέσα στον οργανισμό πράγμα που γενικά περιορίζει τη χρησιμότητά τους και αναιρεί τα πλεονεκτήματά τους

ΕΙΔΗ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

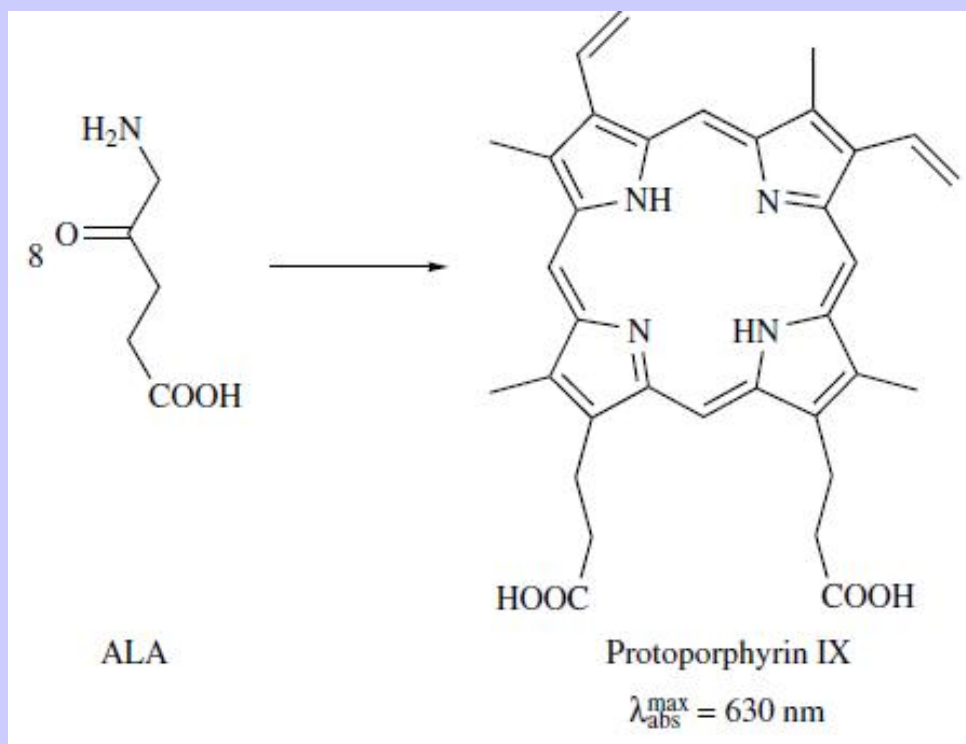
- Δύο χλωρίνες που χρησιμοποιούνται στη φωτοδυναμική θεραπεία, μπονελίνη (πάνω) και μετα-τετραυδροξυφενυλχλωρίνη (m-THPC) (κάτω).
- Η m-THPC χρησιμοποιείται στη θεραπεία καρκινικών όγκων και έχει βρεθεί ότι είναι 200 φορές πιο αποτελεσματική από το Photofrin οδηγώντας έτσι σε μικρότερες δόσεις της ένωσης και του φωτός. Είναι επίσης πιο υδρόφοβη πράγμα που οδηγεί σε πιο καλή απορρόφηση από τα καρκινικά κύτταρα.
- Οι περιφερειακές υδροξυλομάδες της m-THPC αυξάνουν τη διαλυτότητα της ένωσης στο νερό.



ΕΙΔΗ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

- **5-αμινολεβουλινικό οξύ (ALA):** είναι ένωση που χρησιμοποιεί ο οργανισμός για να παράγει πρωτοπορφυρίνη IX που χρησιμοποιείται στην αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη και άλλες ενώσεις.
- Έτσι μπορεί να γίνει χορήγηση ALA αντί για πορφυρίνες κατευθείαν με το πλεονέκτημα να επιτυγχάνεται ικανή θεραπευτική συγκέντρωση σε 4-6 ώρες (αντί για λίγες μέρες με το Photofrin) και αποβολή από το σώμα σε 24 ώρες (αντί για πολλές μέρες ή και εβδομάδες).

**Σύνθεση πρωτοπορφυρίνης IX
στον οργανισμό από 8 μόρια ALA**

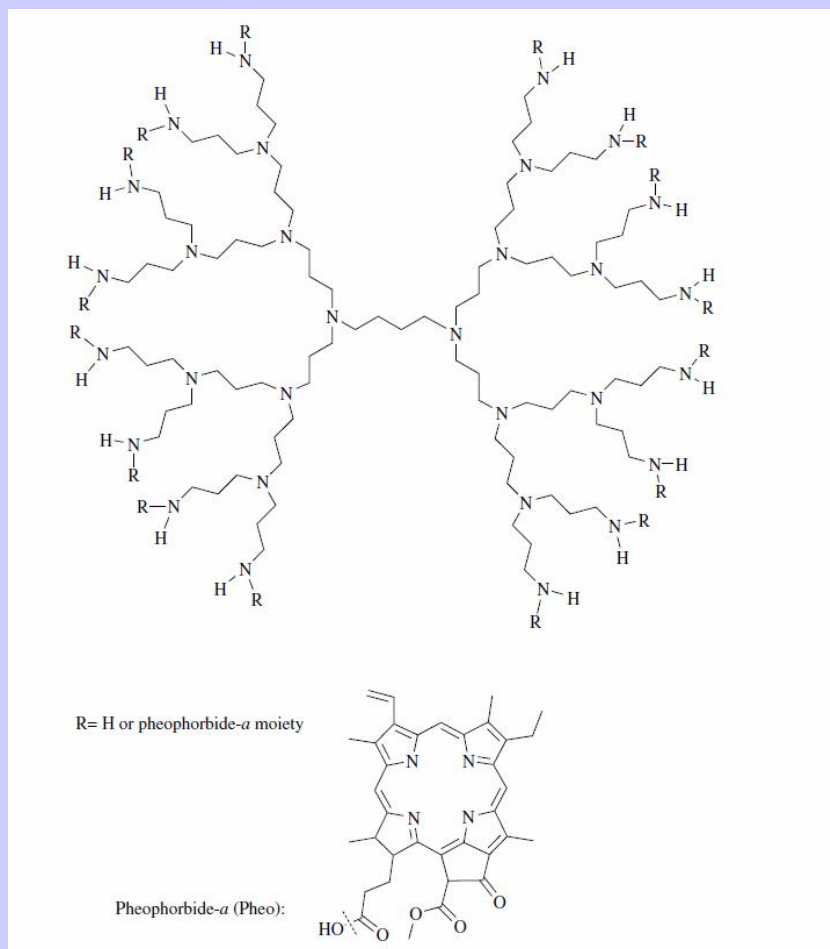


ΕΙΔΗ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

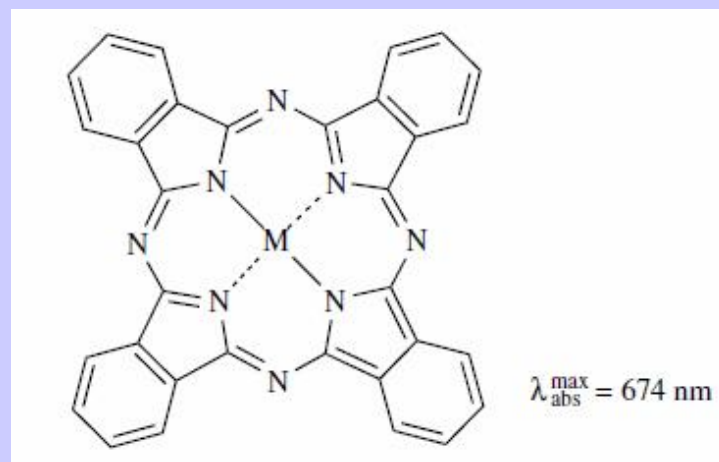
- **Φθαλοκυανίνες και ναφθαλοκυανίνες:** πολύ υδρόφοβες ενώσεις, με απορρόφηση στα 670-680 nm. Με την προσθήκη ενός ατόμου μετάλλου στο κέντρο του δακτυλίου όπως Zn ή Al η διάρκεια ζωής της τριπλής κατάστασης αυξάνει, πράγμα που οδηγεί σε πιο αποτελεσματικό φωτοευαισθητοποιητή.
- **Κατιονικοί φωτοευαισθητοποιητές:** είναι χρωστικές με θετικό φορτίο. Δεσμεύονται μέσα στο κύτταρο και στα μιτοχόνδρια. Ένας τέτοιος φωτοευαισθητοποιητής είναι το μπλε του μεθυλενίου (methelene blue) που χρησιμοποιείται και στην αντιμικροβιακή φωτοδυναμική θεραπεία.
- **Δενδριμερείς φωτοευαισθητοποιητές:** είναι πολυμερή μόρια με πολλές διακλαδώσεις και θέσεις στις οποίες μπορούν να συνδεθούν πολλαπλοί φωτοευαισθητοποιητές. Δύο βασικά μειονεκτήματα τους είναι ότι προκαλούν αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος και λόγω του μεγέθους τους είναι γενικά δύσκολο να μπουν μέσα στο κύτταρο. Έχουν αναφερθεί και δενδριμερή που μεταφέρουν ALA με σκοπό την πιο αποτελεσματική μεταφορά του και αύξηση της συγκέντρωσης του στο κύτταρο.

ΕΙΔΗ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

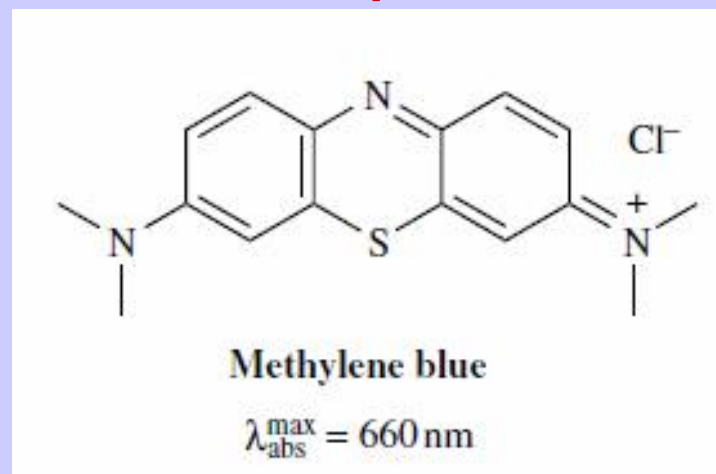
Δενδριμερές (πάνω) φέροντας
φωτοευαίσθητοποιητή (κάτω).



Φθαλοκυανίνες



Μπλε του μεθυλενίου



ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- ❖ Καρκίνος του πνεύμονα, του οισοφάγου, του δέρματος, του στήθους, του εγκεφάλου, του παχέος εντέρου, της ουροδόχου κύστης, κ.α.
- ❖ Πολλές από τις παραπάνω εφαρμογές είναι σε ερευνητικό στάδιο με τη χρήση διάφορων φωτοευαισθητοποιητών.
- ❖ Ο πρώτος φωτοευαισθητοποιητής του οποίου εγκρίθηκε η χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες (FDA) ήταν το Photofrin.
- ❖ Άλλες αντιπροσωπευτικές εφαρμογές:
 - καρδιοαγγειακό σύστημα:** αθηροσκλήρωση,
 - δέρμα:** ακτινική κεράτωση, ψωρίαση, ακμή,
 - νόσοι ανοσοποιητικού συστήματος:** ρευματοειδής αρθρίτιδα,
 - οφθαλμολογία:** εκφύλιση ωχράς κηλίδας,
 - διάφορες εφαρμογές αντιμικροβιακής και αντιιικής δράσης:** βακτήρια της στοματικής κοιλότητας, HIV.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η φωτοδυναμική θεραπεία λειτουργεί μέσω τριών διαφορετικών τρόπων:

- (α) **κυτταρικές βλάβες:** ο φωτοευαισθητοποιητής συγκεντρώνεται στην κυτταρική μεμβράνη οπότε προκαλεί βλάβες σ' αυτή και τελικά νέκρωση του κυττάρου. Εναλλακτικά μπορεί να έχουμε εντοπισμό του φωτοευαισθητοποιητή σε μεμβράνες κυτταρικών οργανιδίων όπως τα μιτοχόνδρια και τα λυσοσώματα με συνεπακόλουθη καταστροφή αυτών και περαιτέρω καταστροφή του κυττάρου μέσω απόπτωσης (ομαλός, προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος).
- (β) **βλάβες στα αγγεία:** ο φωτοευαισθητοποιητής προκαλεί ζημιές στα κύτταρα των αγγείων (ενδοθηλιακά κύτταρα) που συνεπάγεται γενικότερες βλάβες στο αγγειακό δίκτυο που υποστηρίζει μια παθολογική μορφολογία (π.χ. καρκινικός όγκος).
- (γ) **ενεργοποίηση ανοσοποιητικού συστήματος:** η δράση του φωτοευαισθητοποιητή ενεργοποιεί λεμφοκύτταρα καθώς και μια γενικότερη αντίδραση φλεγμονής από τον οργανισμό που οδηγεί στην καταστροφή μιας παθολογικής μορφολογίας.

Συνδυασμός των παραπάνω τριών μηχανισμών είναι επίσης δυνατός.

ΠΗΓΕΣ ΦΩΤΟΣ ΓΙΑ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Οποιαδήποτε κατάλληλη πηγή φωτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη φωτοδυναμική θεραπεία. Οι πρώτες παρατηρήσεις φωτοδυναμικής θεραπείας έγιναν από την αρχαιότητα με το φως του ήλιου.
- Στην πράξη, χρησιμοποιούνται lasers λόγω των εξής δύο βασικών πλεονεκτημάτων:
 - (α) υψηλή παρεχόμενη ένταση φωτός σε συγκεκριμένο μήκος κύματος διευκολύνει την επιλεκτική και αποτελεσματική διέγερση των φωτοευαίσθητοποιητών.
 - (β) το φως laser μπορεί σχετικά εύκολα να διοχετευτεί σε οπτικές ίνες με ικανοποιητική ένταση για την αποτελεσματική μετάδοση σε μια συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση μέσα στον οργανισμό.
- Lasers χρωστικών παρέχουν ακτινοβολία στην περιοχή 630-690 nm και χρησιμοποιούνται συχνά στη φωτοδυναμική θεραπεία. Χρησιμοποιούνται επίσης lasers στερεάς κατάστασης (διόδων ημιαγωγών) σε μήκη κύματος 760-840 nm όπως επίσης και lasers με μεταβλητό μήκος κύματος σαν τα Ti:sapphire lasers (690-1100 nm) και τα lasers αλεξανδρίτη (720-800 nm).