

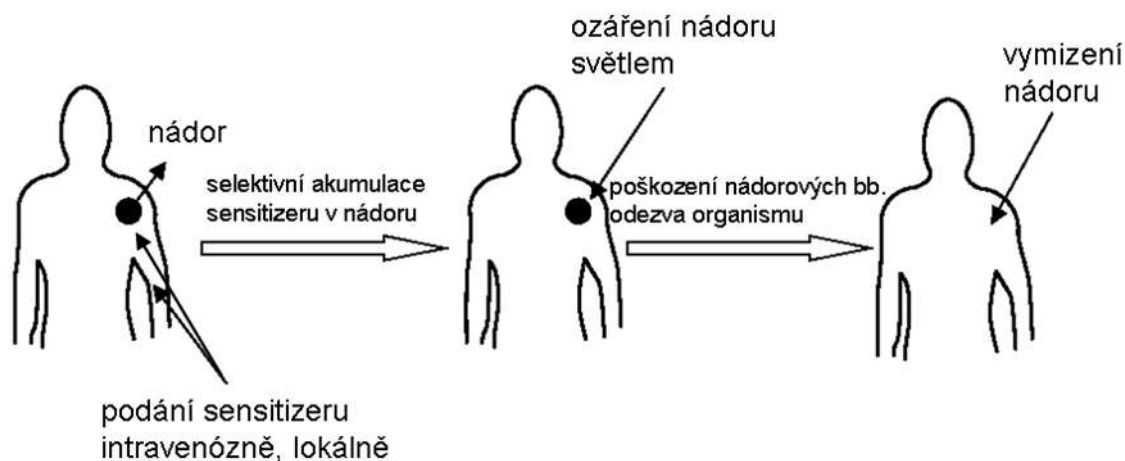
Fotodynamická terapie (PDT)

Protinádorová terapie

Protinádorová terapie zahrnuje v současné době zejména chirurgickou léčbu, radioterapii, chemoterapii, imunoterapii a hypertermii. Jejím cílem je dosažení rovnováhy mezi destrukcí tumorových buněk a zachování fyziologických funkcí buněk nenádorových. Fotodynamická terapie (PDT) je jednou z možností léčby nádorového onemocnění (zejména u adjuvantní léčby), i řady nenádorových onemocnění, především kožních lézí a očních chorob. PDT nemá kromě fotosensibilizace kůže vedlejší účinky. Je založena na spolupůsobení tří složek -fotosenzitivní látky, světla a kyslíku.

Fotodynamická terapie (PDT)

Jde o selektivní akumulaci látky zvané sensitizer (fotosensitizer, fotosensibilizátor) v nádoru a následnému ozáření tumoru světlem. Sensitizer je bez světelné aktivace netoxický, a má vlastnost vlastní fluorescence, které se také využívá v diagnostice nádorových buněk. Vlivem absorpce světla dochází v sensitizeru ke vzniku excitovaných stavů, které dále vedou ke vzniku volných radikálů a reaktivních forem kyslíku (ROS), které ničí patologickou tkáň.



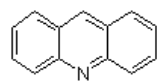
Obr. 1 Schéma léčebné procedury PDT

Základní vlastností všech sensitizerů je, že mají schopnost se ve zvýšeném množství kumulovat v buňkách, které vykazují zvýšený růst a proliferaci.

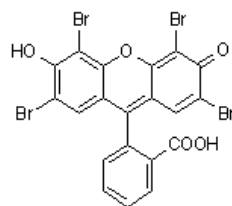
Počátky PDT

Staří Egypťané, Indové nebo Číňané používali světlo k léčbě kožních onemocnění (např. lupénky, při ztrátě kožního pigmentu nebo dokonce i rakoviny), infekcí nebo i některých duševních chorob. Na začátku 20. století Oscar Raab (student medicíny) a Prof. von Tappeiner (v Mnichově, 1900) pozorovali, že kombinace akridinové červeně a světla má na protozoa *Paramecium* smrtící účinek. V roce 1903 von Tappeiner a dermatolog Jesionek aplikovali topicky eosin a bílé světlo také i při léčbě kožního nádoru. Navíc Von Tappeiner zjistil, že pro účinný efekt je zapotřebí přítomnosti kyslíku.

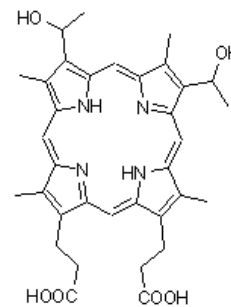
První schválená léčba využívající deriváty hematoporphyrinu, jako je Photofrin I®, byla provedena v Kanadě v roce 1993 u karcinomu močového měchýře.



Akridin



Eosin

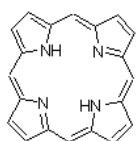


Hematoporphyrin

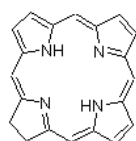
Obr. 2 První skupina sensitizérů, které byly spojeny se začátky PDT

Nové látky s lepšími vlastnostmi jak z hlediska farmakokinetiky, tak z hlediska fotodynamických vlastností tvoří sensitizery až „druhé generace“.

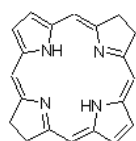
Mezi sensitizery 2. generace můžeme zařadit deriváty porfyriu, ftalocyaniny, naftalocyaniny a chloriny, bakteriochloriny (degradační produkty chlorofylu), pheoforbidy a pyropheoforbidy, purpuriny, 5-aminolevulovou kyselinu (ALA), texafyryny, porfyceny a další. Absorbují při vyšších vlnových délkách světla, a tím nedochází k jeho pohlcování vnitřními barvivy a světlo tak může lépe pronikat tkáněmi. Dále jsou charakterizovány kratší kožní fotosenzitivitou a lepším poměrem kumulace mezi nádorovou a zdravou tkání.



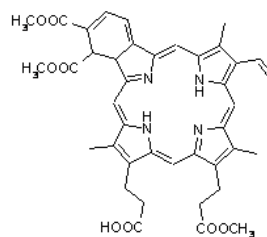
Porfyrin



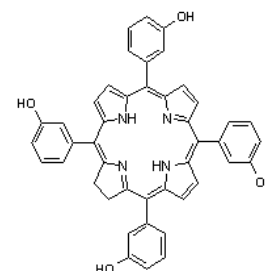
Chlorin



Bakteriochlorin



**Verteporfin
(Visudyne™)**



**Temoporfin
(Foscan®)**

Obr. 3 Chemická struktura vybraných sensitizérů 2. generace

V říjnu roku 2001 byl Foscan použit u léčby nádorů v oblasti hlavy a krku, jež byly rezistentní k jiným terapiím (radioterapii, chemoterapii). Visudyne se dnes používá k terapii AMD (senilní makulární degenerace). Ftalocyaniny (tetra-aza-benzo-porfyriny) mají pyrrolovou skupinu vázanou k benzenovému řetězci. Jejich absorpční spektrum je v červené oblasti světla (670 – 700 nm), což je výhodné pro jeho lepší penetraci do tkáně. Vykazují minimální kožní fototoxicitu a mají výrazný cytotoxický účinek na většinu nádorových buněk.

5-aminolevulinová kyselina (ALA, Levulan) se používá k léčbě prekancerózy kůže (aktinoidní keratóze), fotodetekci karcinomu močového měchýře (tj. k diagnostice) a u klinických testů k léčbě melanomu, Barrettova jícnu a psoriázy.

Jako sensitizery třetí generace se někdy označují sensitizery druhé generace spojené s některými biomolekulami, umožňující tak cílenější biodistribuci v těle nebo uvnitř samotné buňky. Nejčastěji se jedná o hydrofobní sensitizery, na kterých jsou navázány protilátky, nebo jsou obklopeny glykosidovými a lipidovými molekulami, které jednak chrání sensitizery před jeho rozštěpením a také usnadňují transport do nádorových buněk.