

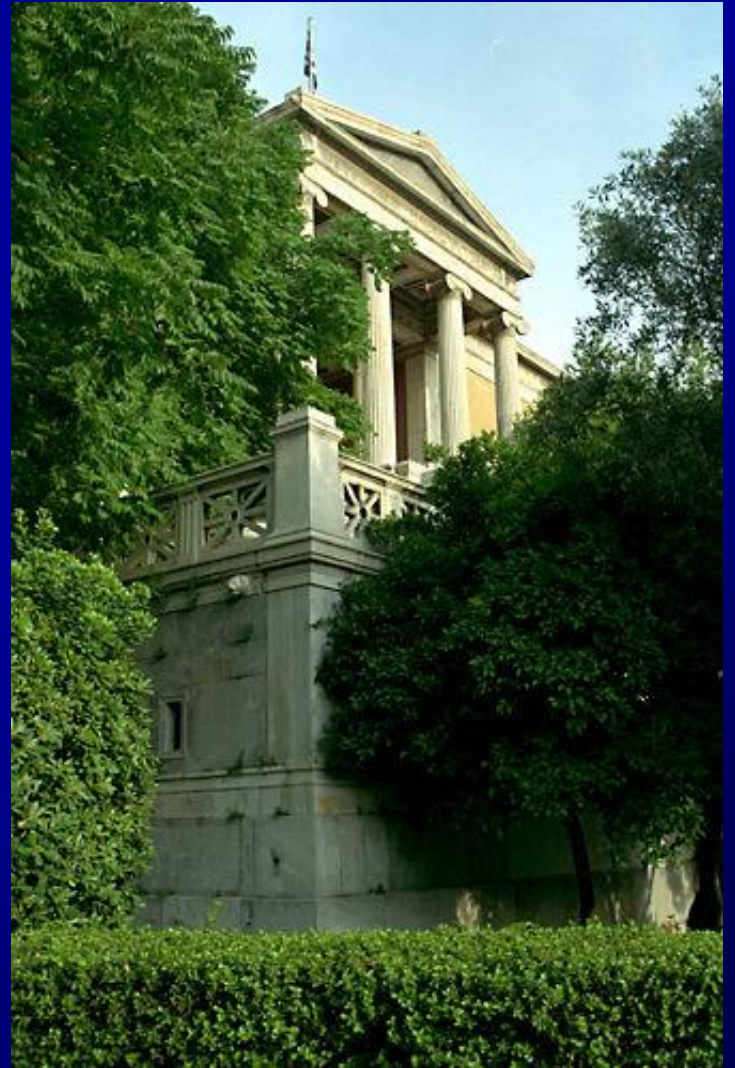


Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο  
Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών  
Εργαστήριο Βιοϊατρικής Οπτικής και Εφαρμοσμένης Βιοφυσικής

# Φωτοδυναμική Θεραπεία

**Ελένη Αλεξανδράτου**

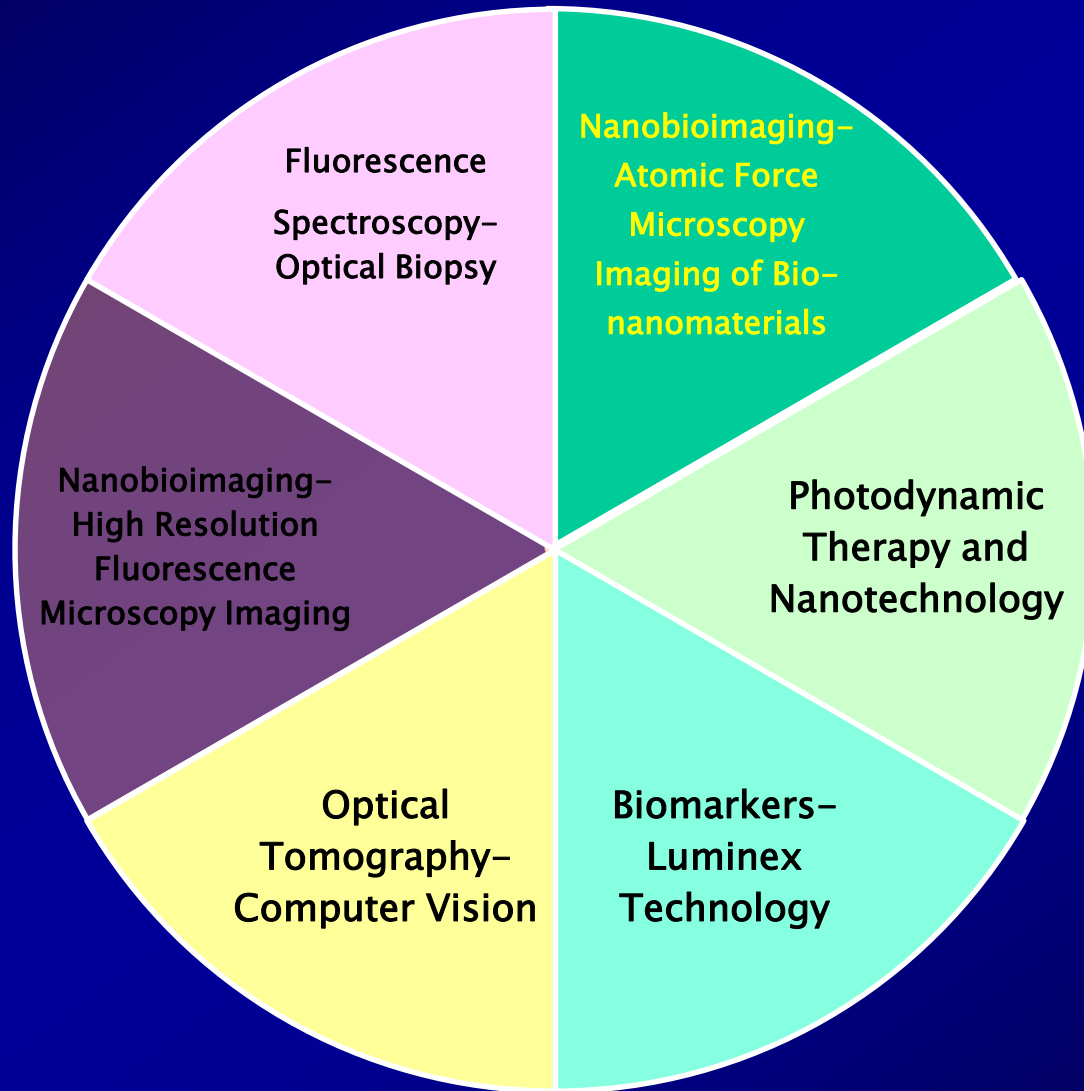
**Ασπασία Πετρή**





# Εργαστήριο Βιοιατρικής Οπτικής και Εφαρμοσμένης Βιοφυσικής

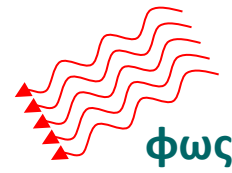
# ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ



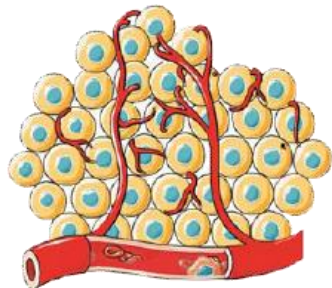
# Φωτοδυναμική Θεραπεία

## Αρχή Λειτουργίας :

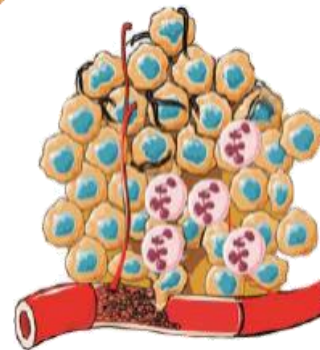
οξυγόνο



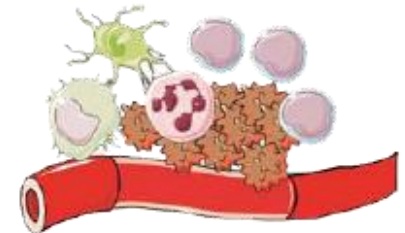
φωτοευαισθητοποιητής



καρκινικός ιστός

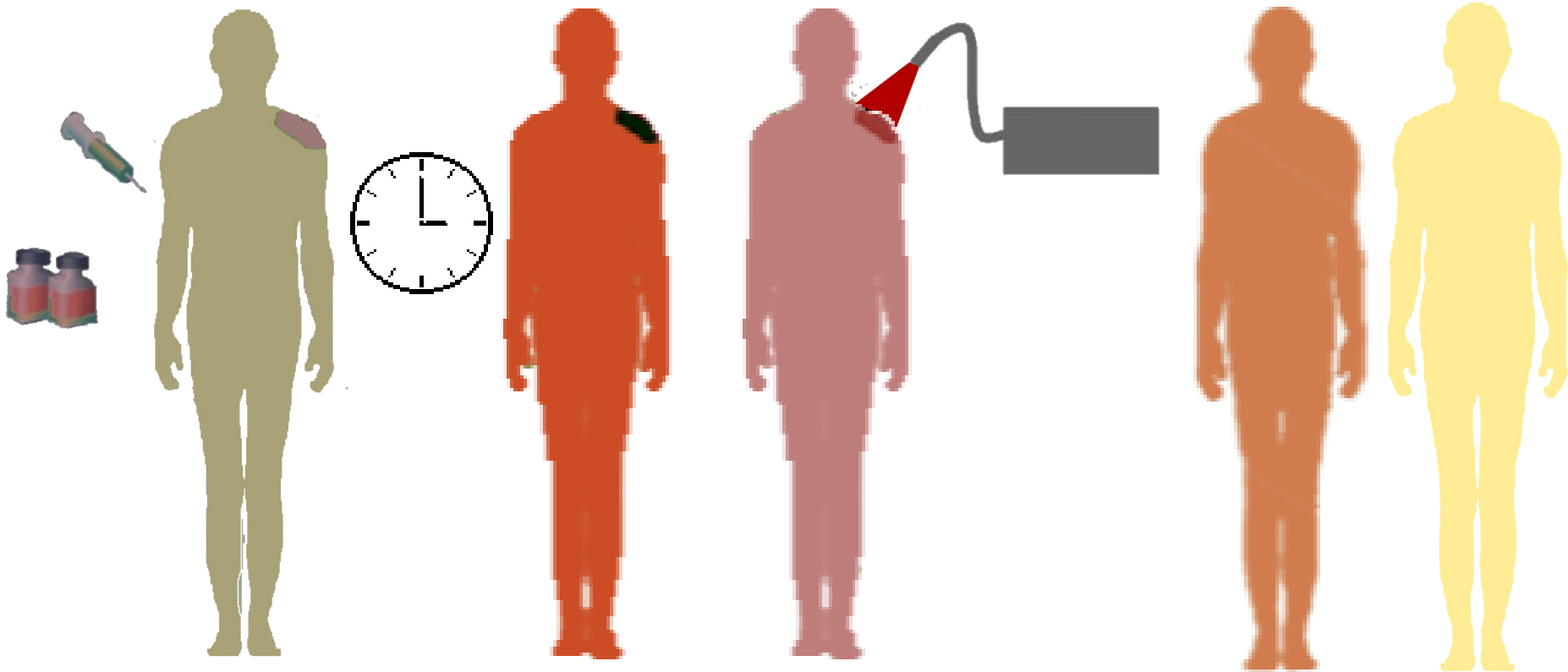


μηχανισμοί νέκρωσης  
καρκινικού ιστού

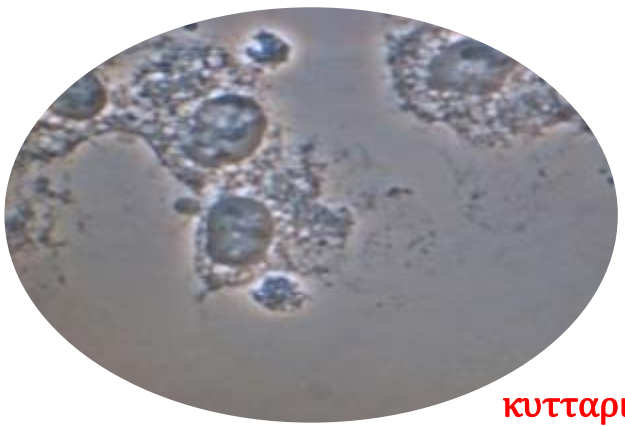


νέκρωση  
καρκινικών ιστών

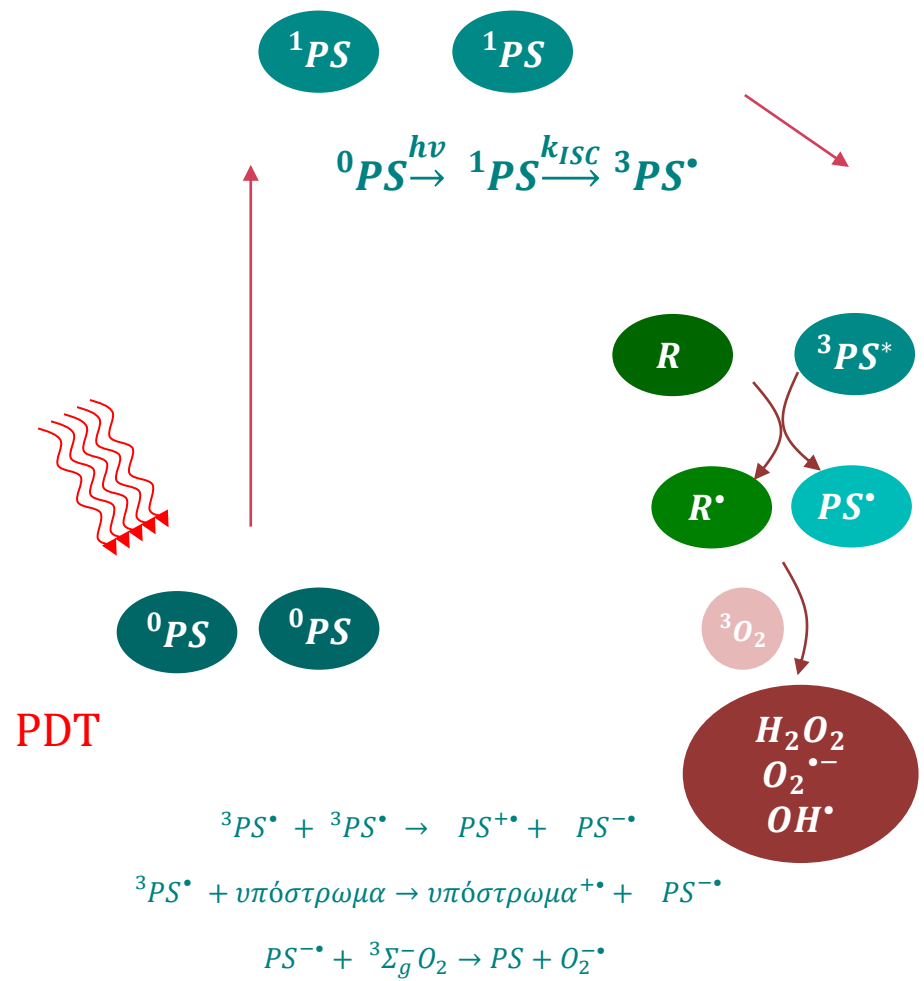
# Σημαντικότερα Στάδια Φωτοδυναμικής Θεραπείας



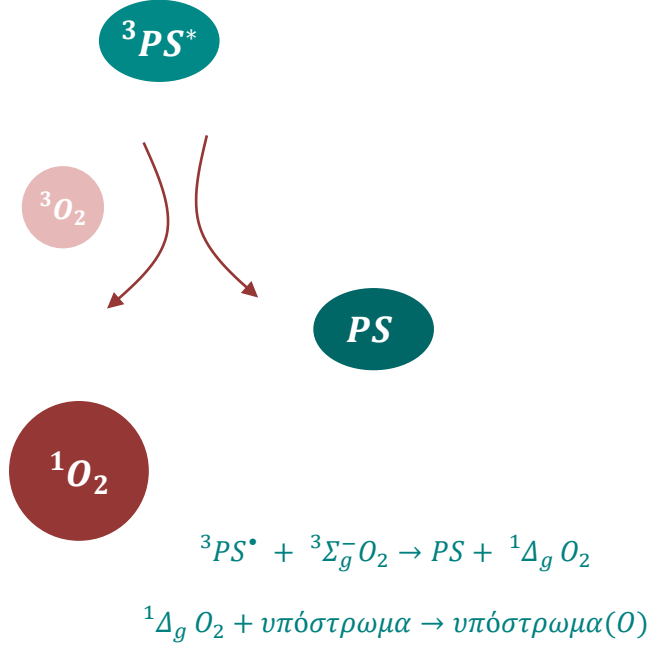
# Απορρόφηση φωτός από φωτοευαισθητοποιητή



κυτταρικός θάνατος

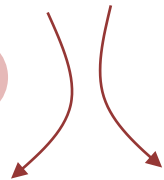


Αντιδράσεις τύπου I



Αντιδράσεις τύπου II

PDT





# Τύποι Αντιδράσεων

Ο φωτοευαισθητοποιητής που βρίσκεται στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση μπορεί:

- Να αντιδράσει με το υπόστρωμα μέσω μεταφοράς ενός πρωτονίου ή ηλεκτρονίου παράγοντας ελεύθερες ρίζες

## αντιδράσεις τύπου I ή αντιδράσεις ελευθέρων ριζών

- Να μεταφέρει απ'ευθείας την ενέργειά του σε ένα μόριο οξυγόνου μετατρέποντας το σε μονήρες οξυγόνο

## αντιδράσεις τύπου II ή αντιδράσεις μονήρους οξυγόνου

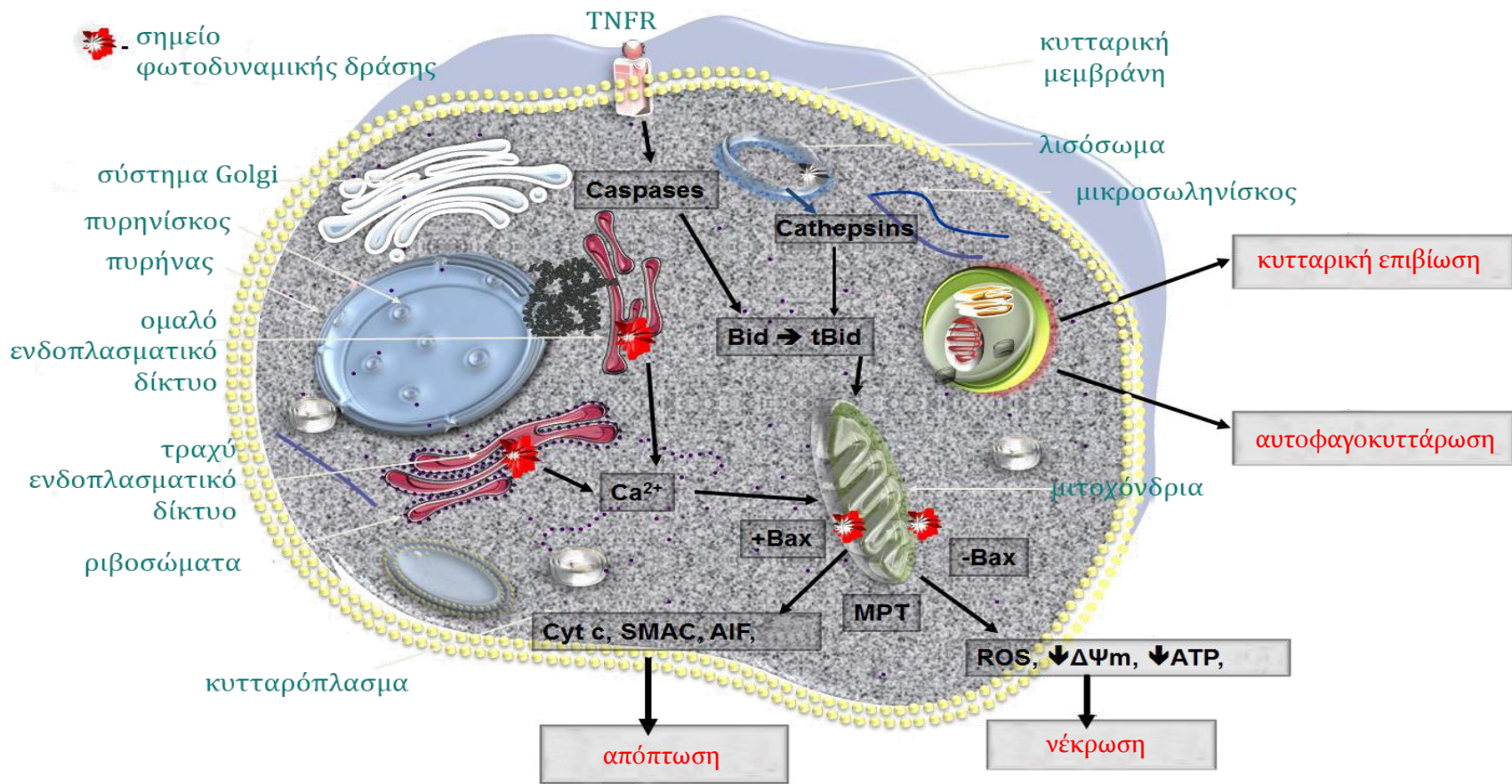
Το ποσοστό με το οποίο θα συμμετέχουν οι δύο τύποι αντιδράσεων στο τελικό κυτταροτοξικό αποτέλεσμα εξαρτάται από:

- Από την συγκέντρωση οξυγόνου
- Από το pH
- Από τον φωτοευαισθητοποιητή
- Από το είδος του κυττάρου

Η τοξικότητα που προκαλούν οι δράσεις αυτές, στις περισσότερες in vivo περιπτώσεις οφείλεται στις αντιδράσεις μονήρους οξυγόνου.

# Ενδοκυττάρια Φωτοδυναμική Δράση

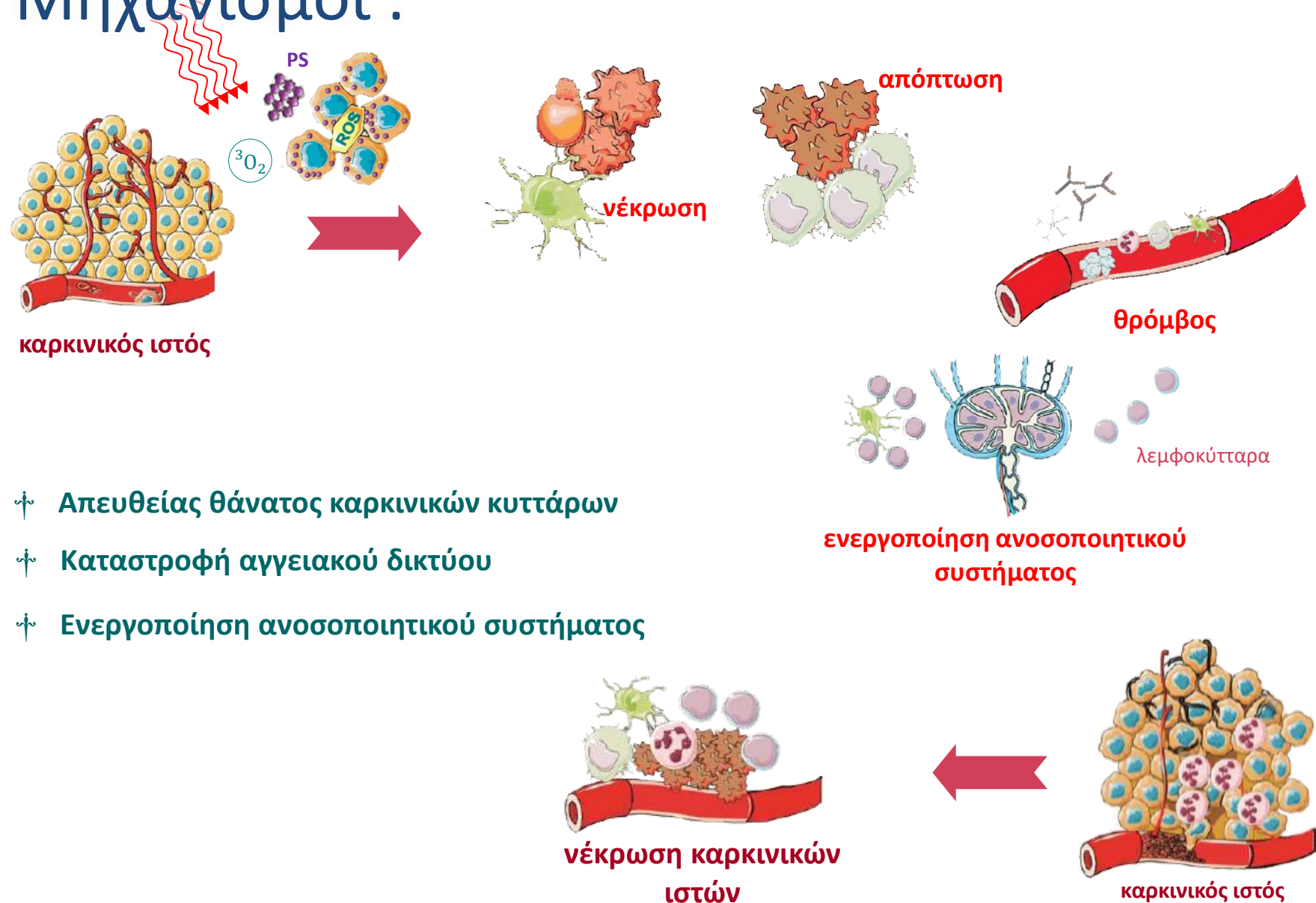
- πάρα πολύ δραστικά,
- πολύ μικρούς χρόνους ζωής της τάξης των 10-50μs.
- πάρα πολύ μικρές ακτίνες της τάξεως του 0.1μm.



Φωτοδυναμική δράση παρατηρείται **μόνο** σε σημεία που ακτινοβολήθηκαν και είχαν προηγουμένως απορροφήσει ικανή ποσότητα φωτοευαισθητοποιητή.

# Φωτοδυναμική Θεραπεία

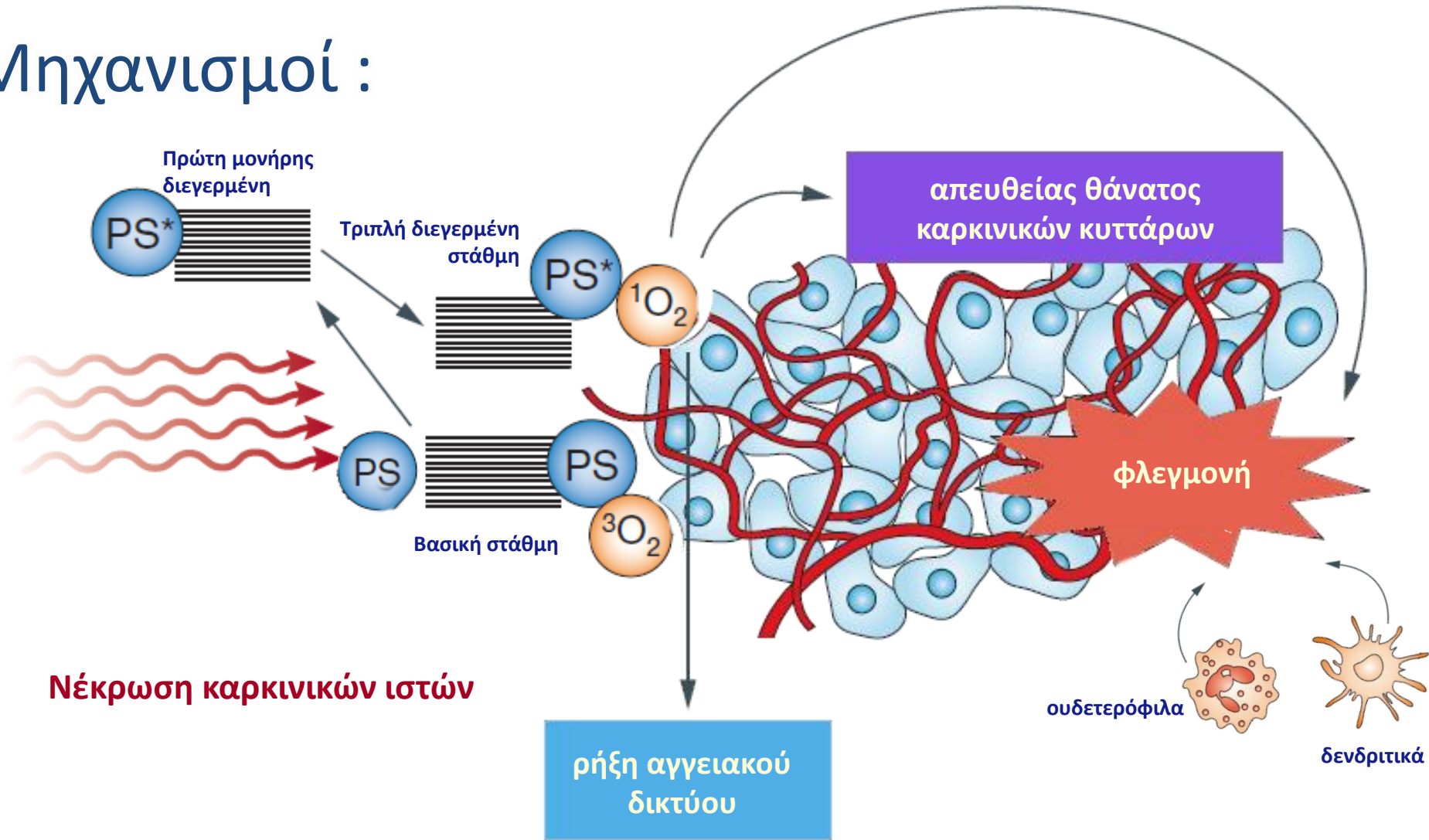
## Μηχανισμοί :



- † Απευθείας θάνατος καρκινικών κυττάρων
- † Καταστροφή αγγειακού δικτύου
- † Ενεργοποίηση ανοσοποιητικού συστήματος

# Φωτοδυναμική Θεραπεία

## Μηχανισμοί :



**Νέκρωση καρκινικών ιστών**

- † Απευθείας θάνατος καρκινικών κυττάρων
- † Καταστροφή αγγειακού δικτύου
- † Ενεργοποίηση ανοσοποιητικού συστήματος

# Χαρακτηριστικά Φωτοευαισθητοποιητών

## A Photophysicist, a Photobiologist wish list....

### † Φωτοφυσικά χαρακτηριστικά

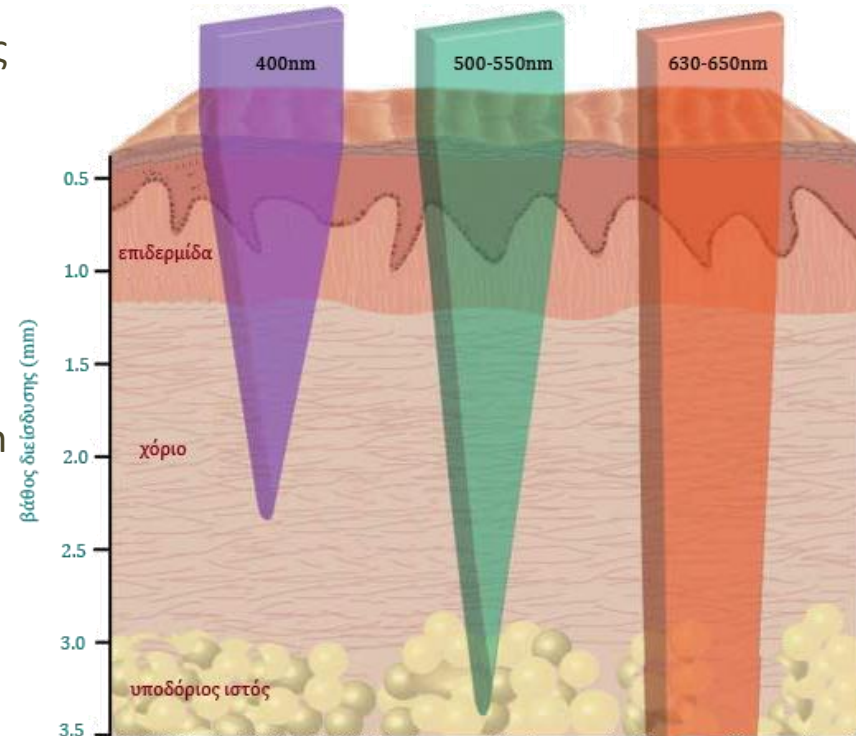
- Μεγάλο χρόνο ζωής στην τριπλή διεγερμένη στάθμη
- Ικανοποιητική παραγωγή ελευθέρων ριζών και/ή μονήρους οξυγόνου

### † Φαρμακολογικά Χαρακτηριστικά

- Επιλεκτικότητα ως προς τους καρκινικούς ιστούς
- Γρήγορη αποδέσμευση από τους υγιείς ιστούς
- Έλλειψη τοξικότητας απουσία φωτός
- Φθορισμός

### † Φυσικοχημικά Χαρακτηριστικά

- Μεγάλη απορρόφηση στην περιοχή 600-850 nm
- Μικρή απορρόφηση στην περιοχή 300-600nm
- Αμφίφιλες ενώσεις
- Χημική καθαρότητα



# Φωτοευαισθητοποιητές



γενιά	1 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>
PS	<b>Photofrin</b>	<b>ALA</b>	<b>Foscan</b>	<b>Purlytin</b>	<b>NPe6</b>	<b>Phthalocyanines</b>	<b>Visudyne</b>	<b>Lutrin</b>	<b>Tookad®</b>
Μήκος κύματος απορρόφησης <i>nm</i>	<b>630</b>	<b>635</b>	<b>652</b>	<b>660</b>	<b>664</b>	<b>670</b>	<b>690</b>	<b>732</b>	<b>763</b>
Μοριακός συντελεστής απορρόφησης $M^{-1}cm^{-1}$	1170	< 5000	30 000	28 000	40 000		35000	42 000	88 500
Δόση χορήγησης <b>mg/kg</b>	2	τοπική 20% ALA	0.15	1.2	2.5 – 3.5		6	0.6 – 7.2	2 – 4
Δόση ενέργειας $J/cm^2$	150	150	10	200	100	100	100	120	360

# Σημαντικότεροι Φωτοευαισθητοποιητές

## *Φωτοευαισθητοποιητές 1ης γενιάς*

- Παράγωγα αιματοπορφυρίνης
- Παράγωγα εστέρα διααιματοπορφυρίνης
- Ακτινοβόληση στα 630nm



- 👉 Παραμένουσα φωτοευαισθησία
- 👉 Μικρή κβαντική απόδοση
- 👉 Μείγμα μη σταθερής σύστασης

# Σημαντικότεροι Φωτοευαισθητοποιητές

## *Φωτοευαισθητοποιητές 2ης γενιάς*

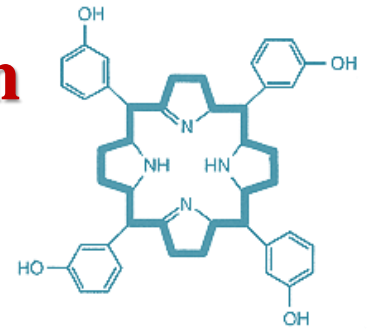
- Χλωρίνες
  - Φθαλοκυανίνες
  - Αμινολεβουλινικό οξύ
- 
- Ακτινοβόληση σε μεγαλύτερα μήκη κύματος
  - Μεγαλύτερη επιλεκτικότητα
  - Ταχύτερη απομάκρυνση από τους υγιείς ιστούς





# **m-THPC**

## **meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin**

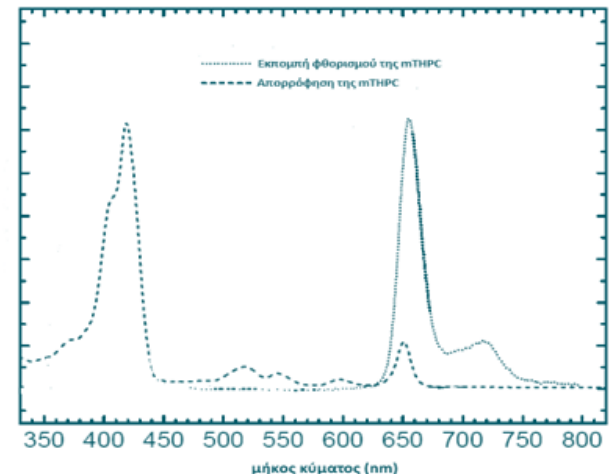


- ⊗ 652nm , μεγαλύτερο βάθος διείσδυσης
- ⊗ υψηλή επιλεκτικότητα στον καρκινικό ιστό (καρκινικός /υγιής ιστός ~100:1)
- ⊗ μεγάλη κβαντική απόδοση σε χαμηλότερες δόσεις ενέργειας
- ⊗ ~200 φορές πιο αποδοτική από τη Photofrin

**Όμως :**

**m-THPC εξαιρετικά υδρόφοβο μόριο**

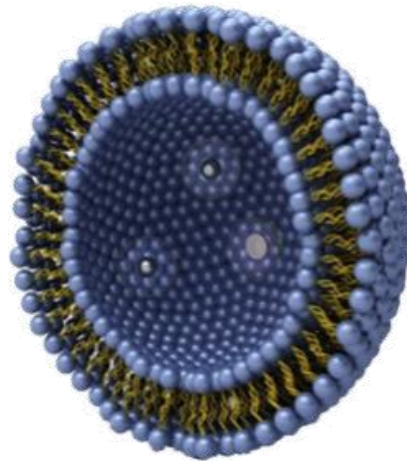
- ⊗ ασθενής διαλυτότητα στα βιολογικά μέσα
- ⊗ ισχυρά συσσωματώνεται σε υδατικά μέσα
- ⊗ αναποτελεσματική παραγωγή ελευθέρων ριζών και μονήρους οξυγόνου



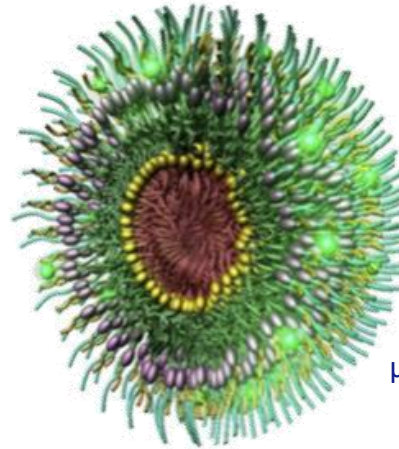
# Νανοτεχνολογία & Φωτοδυναμική...



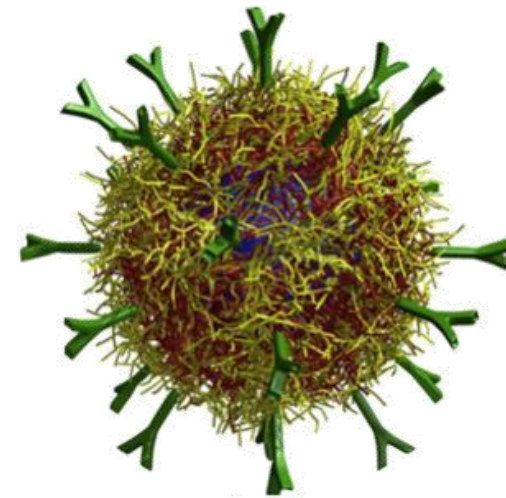
νανοσωματίδια πολυμερών



λιποσώματα



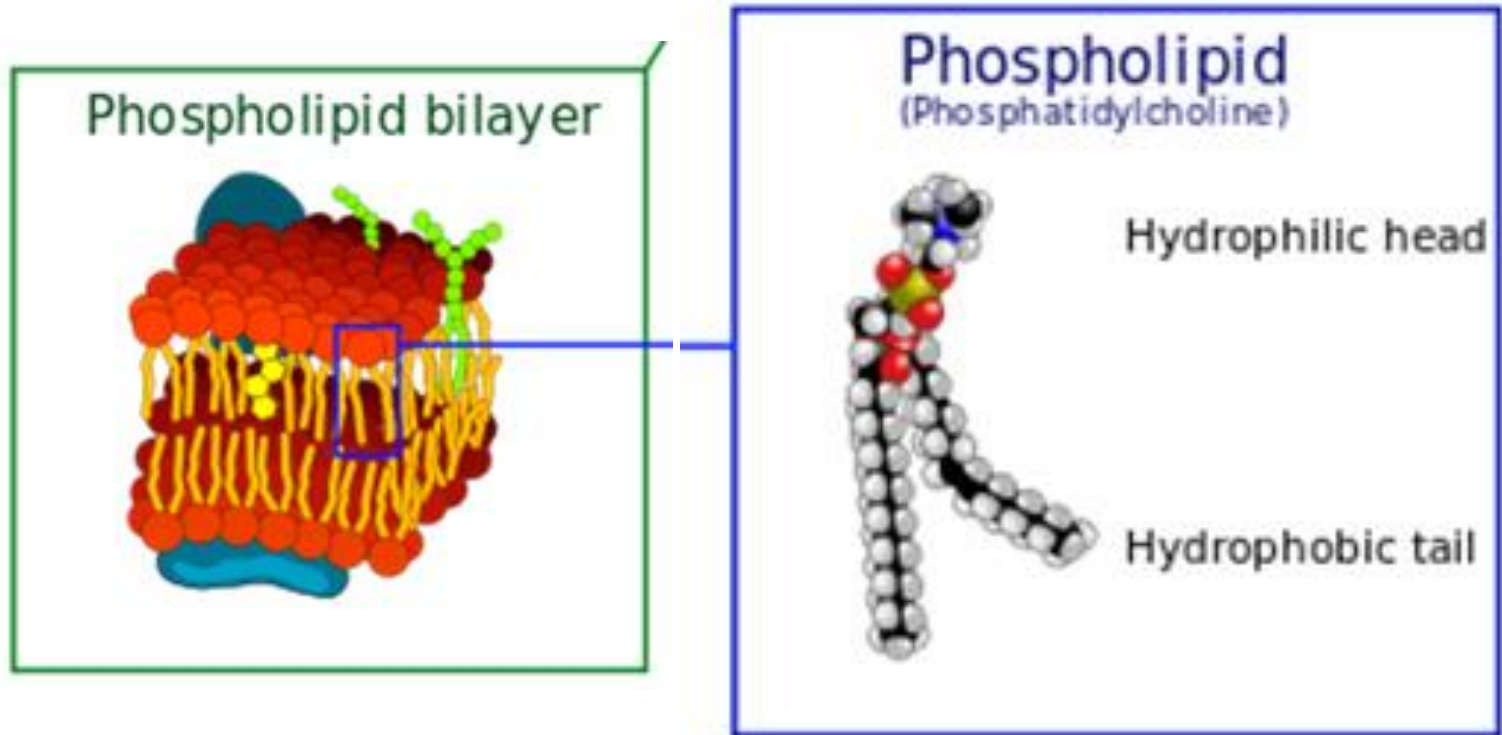
μικκύλια



πολυστρωματικές Lbl  
κάψουλες

- ☞ Σωματίδια διαστάσεων 1-100nm
- ☞ φορείς μεταφοράς φαρμάκων – βελτίωση βιοδιαθεσιμότητάς τους
- ☞ αύξηση διαλυτότητας σε υδατικά μέσα υδρόφοβων ουσιών
- ☞ προστασία από επιδράσεις αποικοδομητικών ενζύμων οργανισμού (παρατείνουν τον χρόνο ημιζωής τους στην κυκλοφορία του αίματος, αποτρέψουν τη διάσπαση του φαρμάκου αμέσως μετά τη χορήγηση του )
- ☞ διευκόλυνση εισόδου ουσίας στα κύτταρα

# Φωσφολιπίδια

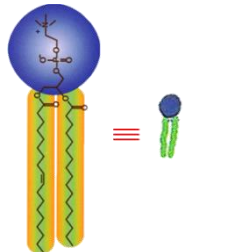


Μόρια αμφίφιλα.

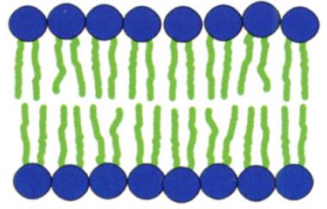
Το ένα τους άκρο αποτελείται από μία φορτισμένη περιοχή και το υπόλοιπο μόριο αποτελείται από δύο μακριές αλυσίδες λιπαρών οξέων μη πολικές

# Νανοτεχνολογία & Φωτοδυναμική...

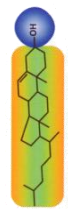
## Λιποσώματα



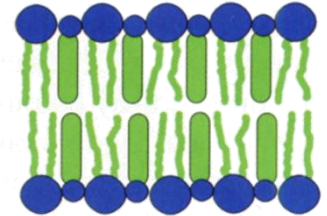
φωσφολιπίδιο  
phosphatidylcholin, PC



διπλοστοιβάδα  
λιπιδίων



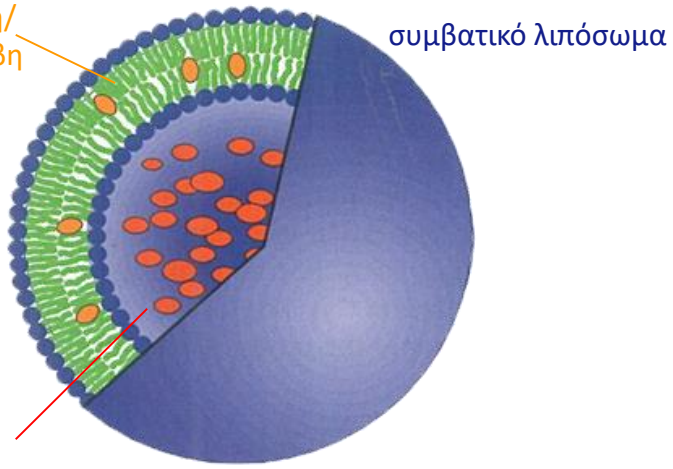
χοληστερόλη  
(cholesterol, CH)



διπλοστοιβάδα λιπιδίων  
/ χοληστερόλης

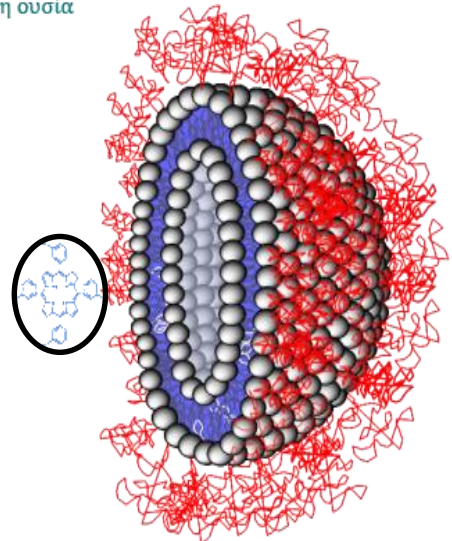
λιπόφιλη/  
υδρόφοβη  
ουσία

λιπόφοβη/  
υδρόφιλη  
ουσία



- ενθυλακωμένη ουσία
- ενσωματωμένη ουσία

- ⊗ μη τοξικά
- ⊗ βιοδιαθεσιμότητα
- ⊗ δέσμευση φωτοευαίσθητοποιητών με διαφορετικές ιδιότητες
- ⊗ μείωση σχηματισμού συσσωματώματα
- ⊗ βελτίωση επιλεκτικότητας στον καρκινικό όγκο

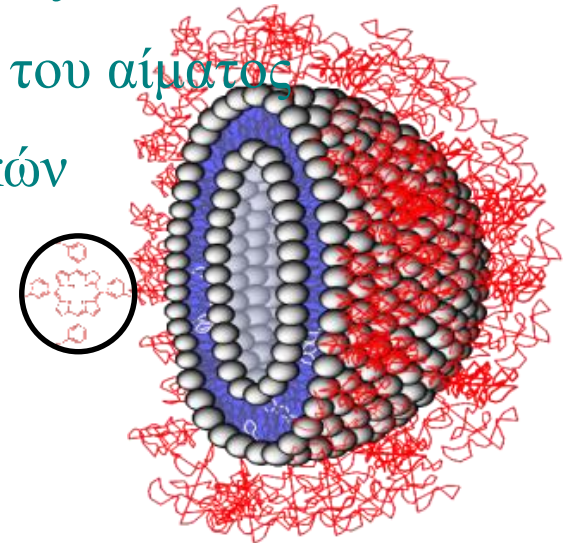


στερεοχημικά  
σταθεροποιημένο λιπόσωμα –  
επικάλυψη PEG

# ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

## Εγκλεισμός m-THPC

- ☞ Foslip : πρώτη μορφή σε συμβατικά λιποσώματα
- ☞ Fospeg: δεύτερη μορφή σε στερεοχημικά σταθεροποιημένα λιποσώματα
  - ☞ σημαντική σταθεροποίηση του λιποσώματος
  - ☞ αποτρέπει αλληλεπιδράσεις με συστατικά του αίματος
  - ☞ προστασία από επιδράσεις αποικοδομητικών ενζύμων οργανισμού



στερεοχημικά σταθεροποιημένο  
λιπόσωμα – επικάλυψη PEG

# Βασικές Πηγές Φωτός

- Λαμπτήρες
- Laser
- LED
- Έξυπνα υφάσματα
- Φωτοδυναμική Θεραπεία Ημέρας

# Πηγές φωτός

## lasers



- 👍 Μονοχρωματική ακτινοβολία
- 👍 Σύνδεση σε οπτικές ίνες
- 👎 Ακριβά
- 👎 Απαιτούν ιδιαίτερη συντήρηση
- 👎 Κάλυψη μικρής επιφάνειας.

## λυχνίες



- 👍 Ευρύ φάσμα – περισσότεροι φωτοευαίσθητοποιητές
- 👍 Ασύμφωνο φως- κάλυψη μεγάλης επιφάνειας
- 👍 Μικρό κόστος, διαθεσιμότητα

# Λαμπτήρες

- Παραγωγή ευρείας δέσμης φωτός πολυχρωματική
- Απομόνωση επιθυμητού μήκους κύματος και απόρριψη επιβλαβής ακτινοβολίας με χρήση φίλτρων
- Εύκολη, οικονομική συντήρηση
- Εύχρηστοι
- Κατάλληλοι για εκτενή επιφανειακά καρκινώματα
- Σχετικά μικρή πυκνότητα ισχύος





# Laser

- Εκπέμπουν μονοχρωματική, κατευθυντική ακτινοβολία
- Κοινά χαρακτηριστικά:
  - Στόχος η εκπομπή στα 600-650nm , όπου απορροφούν οι πορφυρίνες
  - Συνδυασμός με ένα μόνο φωτοευαισθητοποιητή
  - Συνεχής ακτινοβολίας ή παλμική
  - Υψηλή πυκνότητα ισχύος
  - Μικρές ή μεγάλες επιφάνειες του δέρματος

# Δίοδοι Εκπομπής Φωτός (L.E.D.s)

- Μονοχρωματική ακτινοβολία εντός εύρους 350-1100 nm
  - συνδυασμός με πολλούς φωτοευαισθητοποιητές
- Περιορισμένη ισχύς
- Οικονομικά, φορητά
- Εκτενείς και πολύπλοκες διατάξεις
  - κάλυψη και ομοιόμορφη ακτινοβολήση μεγάλων επιφανειών και δύσκολων ανατομικά περιοχών

# Κλινική χρήση των LED

