

Fotodynaamisen syöpäterapiän kliiniset sovellukset

Luk-Tutkielma
Turun yliopisto
Fysiikka
2024
Fil. yo. Vilhelmiina Suvanto
Tarkastaja:
Jarno Salonen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Fysiikan laitos

Opiskelija, Vilhelmiina Suvanto Fotodynaamisen syöpäterapien kliiniset sovellukset

Pro Gradu, 17 s., 3 liites.

Fysiikka

Huhtikuu 2024

Fotodynaaminen syöpäterapia on valoherkistimiin ja valoon perustuva syövän hoitokeino. Menetelmä ei ole vielä kovin yleisessä käytössä, mutta sitä kehitetään koko ajan. Fotodynaaminen syöpäterapia on keskittynyt enemmän kehon pinnallisten syöpien hoitoon, mutta sen laajentamista myös syväkudosten hoitoon tutkitaan parhaillaan. Hoidon etuja ovat tämän kustannustehokkuus, sekä potilaalle aiheutuvien sivuvaikutusten vähäisyys. Hoito perustuu syöpäsoluihin lokalisoituneiden valoherkistimien valotukseen, mikä saa näissä radikaaliketjureaktion aikaan ja johtaa apoptoottisen vasteen syntymiseen ja syöpäsolun kuolemaan.

Asiasanat: PDT, valoherkistin, syöpäterapia, ROS

Sisällys

Johdanto	1
1 Tausta	2
2 Toimintaperiaate ja laitteisto	4
2.1 PDT menetelmänä	4
2.2 PDT:n toimintaperiaate	5
2.3 Hoidossa tarvittavat laitteet ja osat	8
3 Solubiologia	9
3.1 PS:n kohde selektiivisyys	9
3.2 ROS-hoito	10
3.3 Solujen kuoleminen	11
4 Pintahoito	14
5 Tulevaisuuden näkymät	15
5.1 Mahdolliset kehityskohteet	15

Johdanto

Syöpä on yksi maailman yleisimmistä taudeista ja kuolinsyistä, vaikka sen hoitokeinot ovat kehittyneet viimeisien vuosikymmenien aikana huomattavasti. Valoterapiaa on käytetty jo kauan, mutta sen potentiaalia syöpähoidossa on alettu hyödyntää vasta viime vuosikymmeninä. Fotodynaaminen syöpäterapia (PDT) on sytotoksinen valopohjainen hoito, joka perustuu tietyn mittaisella aallonpituudella säteilytettävien valoherkistimien(PS) virittymiseen syöpäsoluissa ja näiden laukaisemaan apoptoottiseen vasteeseen, mikä johtaa syöpäsolun kuolemaan. Hoitomuoto on herättänyt paljon kiinnostusta lyhyellä ajalla saavutettavan sytotoksisuutensa ja helppoutensa takia verrattuna muihin perinteisiin hoitomuotoihin, kuten kemoterapiaan, sädehoitoihin ja leikkaukseen. PDT aiheuttaa myös potilaalle huomattavasti vähemmän sivuvaikutuksia kuin muut hoitokeinot, sekä mahdollistaa hoidon kohdentamisen tarkasti hoidettavalle alueelle, jolloin potilaan terveisiin soluihin kohdistuva haitta on mahdollisimman pieni.

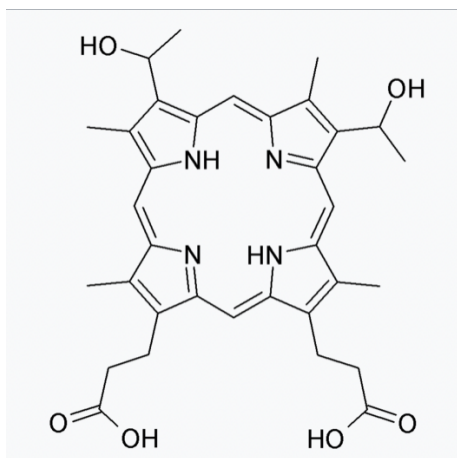
Tällä hetkellä PDT on kliinisesti käytössä vasta muutamissa hoidoissa, mutta se kehittyy huimaa vauhtia ja useita prekliinisiä kokeita on koko ajan käynnissä. PDT:tä voidaan käyttää yksinään tai yhdessä perinteisten hoitomuotojen kanssa, sekä adjuvanttihoitona pidempiaikaisen taudinhallinnan saavuttamiseksi. Kyseinen tutkielma perehtyy PDT hoidon toiminta mekanismiin, mahdollisiin hoitokohteisiin, sekä PDT:n kehitysmahdollisuuksiin.

1 Tausta

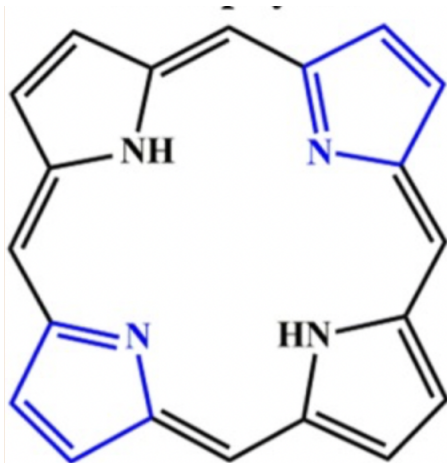
Valoterapiaa on käytetty hoitokeinona jo useita vuosia, mutta sen potentiaalia syöpähoidossa tai osana sitä on osattu hyödyntää vasta muutamia vuosikymmeniä. Valoterapian keksi Niels Ryberg Finsen 1895, josta hänelle myönnettiin Nobelin palkinto vuonna 1903 [1]. Tämän jälkeen valoterapiaa on lähdetty tutkimaan ja kehittämään mahdolliseksi hoitomuodoksi syövän hoidossa. Alussa haasteena oli löytää tapoja miten valoherkkiä aineita saataisiin hyödynnettyä. Tähän läpimurron teki kuitenkin Thomas Dougherty, joka toteutti prekliinisiä syöpähoitoja PDT:n avulla ensimmäisen kerran vuonna 1975 ja kolme vuotta myöhemmin jo ensimmäisen kliinisen kokeen ihmisillä [2].

Tutkimusten alkuvaiheissa Etelä-Kalifornian lääketieteellisessä korkeakoulussa Dougherty tutki hoidon potentiaalia käyttämällä valolle herkistävänä aineena hematoporfyriniinivalmistetta (HPD). HPD:tä valaistiin 150 watin hehkulampulla, jonka valosta suodatettiin käyttöön vain 620nm – 640nm allonpituudet. Tutkimusryhmä käytti ainoastaan HPD:tä valolleherkistimenä (PS) vuoteen 1978 saakka saaden tällä useita onnistuneita hoitotuloksia. HPD osoitti kokeissa erityisesti kykyä lokalisoitua kudoksiin, jotka jakautuivat nopeammin verrattuna ympäröiviin kudoksiin, mikä paljasti myös sen kyvyn kerääntyä pahanlaatuisiin kasvaimiin. Toinen HPD:n tärkeä ominaisuus oli singlettihapen muodostuminen porfyriineihin tulevan valon vaikutuksesta, mikä on yksi PDT:n sytotoksisimmista aineista. Positiivisten koetulosten, sekä tietojen jakaminen HPD:stä johti siihen, että Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) hyväksyi PDT:n hoitomuodoksi ensimmäisenä ruokatorven syöpään vuonna 1995.[3]

Nykyään FDA on hyväksynyt PDT:n hoitomuodoksi ruokatorvensyövän lisäksi keuhkosityövän, pahanlaatuisten gynekologisten kasvainten, pään- ja kaulan alueen syöpien, sekä tiettyjen ihosyöpien hoitoon [2]. Hoidoissa tarvittavia FDA:n hyväksymiä PS:iä ei kuitenkaan ole markkinoilla kuin muutamia ja näistä yleisin on photofrin, joka on rakenteeltaan lähes sama kuin HPD, mutta tästä on poistettu monomeeriset porfyriinit [3].



Kuva 1. Hematoporfyrinin rakenne. [4]



Kuva 2. Photofriinin rakenne. [5]

2 Toimintaperiaate ja laitteisto

2.1 PDT menetelmänä

PDT menetelmänä perustuu sähkömagneettisen valon ja valoherkistimien avulla tehtävään kudosten hoitoon. Hoitoa voidaan käyttää kehon pinnallisiin kerroksiin, sillä vielä tällä hetkellä käytettävällä valolla on rajallinen tunkeutumissyvyys ja sen tehokkuus heikkenee huomattavasti syvemmälle kudokseen mentäessä. Kuitenkin tavannomaisille hoidoille vastustuskykyisten pinnallisten syöpien hoidossa ja esimerkiksi silmänpohjan rappeuman hoidossa PDT on osoittanut erittäin lupaavia tuloksia. [6]

PDT:n teho perustuu oikeanlaisen valoherkistimen ja aallonpituudeltaan optimaalisen valon valitsemiseen. Tämä saa PS:t virittymään ja muodostamaan reaktiivisia molekyylejä tai vapaita radikaaleja, jotka pystyvät reagoimaan ympäröivän mikroympäristön kanssa [6]. Hoidon selektiivisyyteen ja kohdentamiseen voidaan käyttää erilaisia tapoja, kuten kohdentaa hoito suoraan paikallisesti kasvaimeen erilaisten menetelmien esimerkiksi immunokonjugaattien avulla. Toinen tapa on kohdistaa valo suoraan hoidettavalle alueelle, jolloin saadaan hoito kohdistettua pahanlaatuiseen kudokseen ja vältettyä terveen kudoksen säteilytystä [6]. Hoidon onnistumisen kannalta tärkeintä kuitenkin on radikaalien vaikutus kudoksessa. Eri radikaaleilla on erilaisia vaikutuksia kudoksen soluihin ja niiden soluorganelleihin. Jotkut vaikuttavat solukalvoon, kun taas joidenkin radikaalien sytotoksinen vaikutus kohdistuu esimerkiksi soluelimiin. Tavoite kaikissa on kuitenkin sama, saada kohde kudoksen soluja vaurioitettua niin, että pahanlaatuinen kudokseksi saataisiin tuhottua kokonaan.

Tällä hetkellä PDT:tä käytetään yksinään ainoana hoitomuotona, sekä perinteisen leikkauksen ja kemoterapian kanssa yhdessä. PDT:n etuna on että se ei vaikuta muiden hoitomuotojen tehokkuuteen ja siksi sitä voidaan käyttää näiden kanssa samaan aikaan. Erityisesti viimeaikaisten raporttien mukaan PDT voisi toimia adjuvanttihoitona leikkaukselle, lisäten samalla pitkäaikaista taudinhallinnan todennäköisyyttä [1]. Verrattuna perinteisiin hoitumutuihin PDT:ssä on myös huomattavasti vähemmän sivuvaikutuksia, mikä parantaa potilaiden elämänlaatua. Lisäksi hoitomuoto on huomattavasti kustannustehokkaampi palliatiiviseen kirurgiaan ja kemoterapiaan verrattuna.

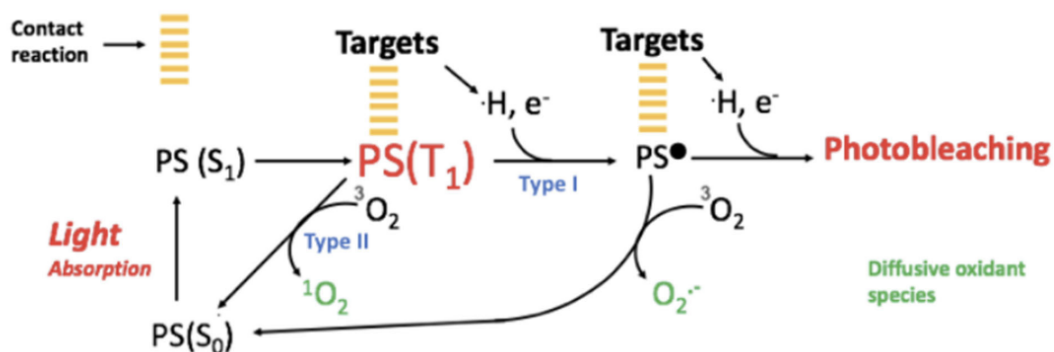
2.2 PDT:n toimintaperiaate

PDT:n kolme tärkeintä osaa ovat valoherkistimet, valo ja happi. Hoito perustuu potilaalle annettavaan valolle herkistävään aineeseen, joka voidaan antaa suun kautta, suonensisäisesti tai onttoihin elimiin [7]. Kliinisesti käytössä olevia ja FDA:n hyväksymiä valonherkistinaineita on vain muutamia, joita on lueteltuna kuvan (3) taulukossa. Näistä erityisesti porfimeerinatrium (Photofrin), mTHPC (Foscan), NPe6 (Laserphyrin) ja Veteporfiini (Visudyne) ovat osoittaneet kykyä kerääntyä syöpäkasvaimiin, mikä tekee niistä hyviä solukohtaiseen syöpähoitoon [1].

	Generic name	Excitation Wavelength	Manufacturer	Application
First generation	Clinically approved			
	Photofrin®	630	Axcan Pharma, Canada	Esophageal cancer, Lung adenocarcinoma, Endobronchial cancer
Second generation	Ameluz®/Levulan®	635	DUSA, USA	Mild to moderate actinic keratosis
	Metvix®/Metvixia®	570–670	Galderma, UK	Non-hyperkeratotic actinic keratosis and basal cell carcinoma
	Foscan®	652	Biolitec, Germany	Advanced Head and neck cancer
	Laserphyrin®	664	Meiji Seika, Japan	Early centrally located lung cancer
	Visudyne®	690	Novartis, Switzerland	Age-related macular degeneration
	Redaporfin®	749	Luzitin, Portugal	Biliary tract cancer
	Under clinical trials			
	Fotolon	665	Apocare Pharma, Germany	Nasopharyngeal, sarcoma
	Radachlorin	662	Rada-pharma, Russia	skin cancer
	Photochlor	664	Rosewell Park	Head and neck cancer
	TOOKAD	762	Negma-Lerads	Prostate cancer
	Antrin	732	Pharmacyclics	coronary artery disease
	Photrex	664	Miravant, USA	AMD
	Talaporfin	664	Meiji Seika, Japan	colorectal neoplasms, Liver metastasis

Kuva 3. Kliinisesti hyväksytyt ja kliinisissä testeissä olevat valoherkistimet. [5]

PDT:n teho perustuu PS:ien kykyyn tunkeutua kohdesoluihin. Riippuen valolle herkistävästä aineesta, se vaikuttaa kohdesoluihin kasvaimissa eri tavoin. Valolle herkistävät aineet eivät itsessään ole myrkyllisiä kohdesoluille, vaan ne muuttuvat myrkyllisiksi vasta, kun niitä valaistaan valolla, jonka aallonpituus on oikea kyseiselle valoherkistimelle [8]. Aallonpituudeltaan oikea valo saa PS:t virittymään ja virittynyt PS voi saada biomolekyyleissä hapettumisketjureaktion aikaan kahdella tapaa. Mekanismit erotellaan tyyppiin 1 ja 2. Tyypin 1 mekanismissa energia siirtyy elektronin tai vedyn avulla valoherkistimenä toimivasta molekyylistä biomolekyyliin, kun taas tyypin 2 mekanismissa valoherkistimen viritysendergia siirtyy molekyylihapiksi, joka tuottaa singlettihapetta ja pystyy vahingoittamaan kohdesolua [1].



Kuva 4. Solussa tapahtuvat hapetusketjureaktiot [1]

Tyyppin 1 ja 2 mekanismien toimintaa havainnollistaa kuva (4). Aallonpituudeltaan sopiva valo pystyy virittämään perustilassa $PS(S_0)$ olevan valoherkistimen singletti- $PS(S_1)$ ja tripletti-tilaan $PS(T_1)$. Tyyppin 1 mekanismissa syntynyt $PS(T_1)$ pystyy vahingoittamaan suoraan kohdesolun solu rakennetta ja tuottamaan näin radikaaleja, jotka pystyvät aloittamaan radikaaliketjureaktion. Tyyppin 2 mekanismissa taas $PS(T_1)$ reagoi molekyylihapen 3O_2 kanssa jolloin syntyy singlettihapetta 1O_2 joka suuren elektrofilisyytensä takia pystyy vahingoittamaan eri solurakenteita ja aikaan saamaan myös radikaaliketjureaktion. [1]

Kummankin mekanismin teho perustuu kohdesolun vahingoittamiseen. Kuitenkin tyyppin 1 kosketusreaktio aiheuttaa yleensä enemmän vahinkoa, sillä nämä pystyvät aiheuttamaan vakavampia vaurioita biomolekyyleihin. Kosketusreaktion haittapuolena on kuitenkin sen aiheuttama PS:ien valohajoaminen, mikä puolestaan haittaa PDT:n tehokkuutta. [1]

2.3 Hoidossa tarvittavat laitteet ja osat

PDT:n etuna on sen kustannustehokkuus, sillä hoidon toteuttamiseen ei tarvita kuin oikeanlainen valoherkistin ja valonlähde. Valonlähteen tulee kuitenkin lähettää juuri oikea aallonpituuksista valoa, jotta se pystyy virittämään valoherkistimet. Viimeaikoina uusia kehitysaskelaita on saatu parantamalla valonlähteiden tehokkuutta sekä siirrettävyyden ja tarkan optisen kuitukytkennän yhdistämistä. Uudet halvemmat ja kollimoimattomat valonlähteet ovat myös nopeuttaneet PDT:n muuttamista kliiniseksi toimenpiteeksi. Tällä hetkellä yleisimpinä valonlähteinä PDT:ssä toimivat LED- ja diodilaserit, sekä volframihehkulamput, metallihalogenidilamput, Xenonkaarilamput ja pulssilaserit. [1]

PDT:ssä tarvitaan myös useita erilaisia valoherkistimiä, sillä näillä on erilaisia vaikutuksia kohdekudoksissa. Kuitenkin tällä hetkellä kliinisessä käytössä olevia PS:iä ei ole vielä useita, ja niiden toiminnan ymmärtämisestä ja tehokkuuden parantamisesta on käynnissä useita eri tutkimuksia.



Kuva 5. PDT laitteisto [9]

3 Solubiologia

3.1 PS:n kohde selektiivisyys

PDT:n onnistumisen kannalta on oleellista, että valoherkistimet lokalisoituvat juuri syöpäsoluihin eivätkä kudoksen terveisiin soluihin. Tämän lisäksi PS:n lokalisoitumisen kohdan tunnistaminen on oleellista sen toiminnan ymmärtämisen sekä lääkehityksen kannalta. Mitä tarkemmin PS:ien käyttäytyminen tunnetaan, pystytään tätä kykyä parantamaan valmistettaessa uusia valoherkistimiä. Suuri osa valolle herkistävästä aineista on fluoresoivia, joten näiden sijaintia voidaan tutkia esimerkiksi fluoresenssimikroskopialla. Fluoresenssimikroskopia antaa meille tietoa valoherkistimien sijainnista säteilytyksen aikana, mutta sen saanto voi vaihdella sitoutumiskohdan mukaan, eikä välttämättä siksi kerro valovaurion tarkkaa kohtaa. [10], [11]

PDT:n tehokkuuden parantamiseksi useat tutkimukset ovatkin keskittyneet enemmän valovaurioiden tehoon subsellulaarisella tasolla, sillä nämä ovat yleisesti PDT:n pääkohteita. Valolle herkistävien aineiden lokalisointikuvioista neoplastisissa- sekä normaaleissa kudoksissa tiedetään kuitenkin vielä hyvin vähän, sillä jotkin näistä ovat hyvin monimutkaisia. Toisen sukupolven valoherkistimet ovat yleensä kuitenkin puhtaita yhdisteitä eivätkä seoksia mikä, tekee niiden paikannuksesta helpompaa ja niiden selektiivisyydestä tiedetään enemmän. [10], [11]

Subsellulaarisella tasolla mahdolliseksi PDT:n kohteiksi on arvioitu mitokondrioita, plasmakalvoja, lysosomeja, kasvainsolujen tumia sekä verisuonia. Kohteesta riippuen kasvaimen tuhoamismekanismi PDT:llä voi eri soluorganelleissa olla erilainen. Lisäksi valoherkistimen lokalisoitumiseen voi vaikuttaa aineen kemiallinen luonne, lääkkeen antotapa, aikaväli lääkkeen annon ja valolle altistuksen välillä sekä kasvaintyyppi. Myös makrofagien ja solujen ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin, mukana olo ja merkitys syöpäsolujen tuhoamisessa on vielä arvoitus. [10], [11]

3.2 ROS-hoito

Reaktiivisiin happiradikaaleihin perustuva hoito (ROS-hoito) perustuu erittäin elektrofilisten singlettihappien muodostumiseen kohdesolussa, jossa näitä käytetään radikaaliketjureaktioiden käynnistämiseen ja solujen tuhoamiseen. PDT:n toiminnan kannalta yksiä oleellisimpia osia on näiden radikaaliketjureaktioiden syntyminen ja niiden laukaisemien apoptoosiin johtavien reittien käynnistyminen. Valoherkistimien lokalisoiduttua neoplastisiin soluihin, niitä säteilyttämällä voidaan saada aikaan ketjureaktio, mikä johtaa solun kuolemaan. PS:ien virittyminen voi käynnistää radikaaliketjureaktion kahdella eri mekanismilla. [1]

Tyypin 1 mekanismissa virittynyt PS pystyy reagoimaan suoraan kohdesolun kanssa. Tällöin PS saa radikaaliketjureaktion aikaan kohdesolussa elektroni- tai vedyn siirron avulla. Virittynyt PS pystyy irrottamaan esimerkiksi vetyatomin tyydyttömästä rasvahaposta (LH), jolloin syntyy lipidiradikaali (L). Lipidiradikaaliin sitoutuu happimolekyyli, jolloin muodostuu peroksyyliradikaali (LOO), joka taas pystyy reagoimaan toisen lipidirasvahapon (LH) kanssa muodostaen lipidihydroperoksidin (LOOH). Lipidihydroperoksidin muodostuessa syntyy kuitenkin aina uusi lipidiradikaali (L), jolloin hapetusketjureaktio alkaa alusta. [1]

Tyypin 2 mekanismissa virittynyt PS reagoi molekyylihapen kanssa. Happi esiintyy perustilassaan triplettinä 3O_2 ja pystyy reagoimaan tällöin triplettillassa olevan virittyneen molekyylin kanssa, jolloin syntyy reaktiivisia singlettihappimolekyyliä 1O_2 . Syntyneet singlettihappimolekyylit ovat puolestaan erittäin elektrofilisiä ja voivat vahingoittamaan kohdesolun proteiineja, DNA:ta ja kalvoja käynnistäen näin apoptoosiin johtavat vasteen. [1], [12]

3.3 Solujen kuoleminen

Solun lopettaessa toimintansa siinä käynnistyy apoptoosi eli solukuolemaa ohjaava prosessi. Apoptoosin käynnistymiseen voi olla useita eri syitä ja tämän käynnistäminen neoplastisissa soluissa on PDT:n tehon kannalta merkittävää. Riippuen valoherkistimen subsellulaarisesta kohteesta PDT:n vaikutus ja vaste kohdesolussa voi olla erilainen. PDT:n tarkoituksena on saada säteilyttämällä kohdetta valoherkistimet virittymään ja virittymisen seurauksena solussa muodostuvien radikaalien aiheuttaman ketjureaktion johtamaan solukuolemaan. Pääkohteita, joihin PDT vaikuttaa ovat kasvainsolut, kasvainkerroksen mikroverisuonet, normaali mikroverisuonisto sekä tulehdus- ja immuunijärjestelmä, joissa PDT:n vaikutus voi tuottaa näihin useita

erilaisia vasteita, joita tarvitaan kasvaimen pidempiaikaiseen hallintaan. [10].

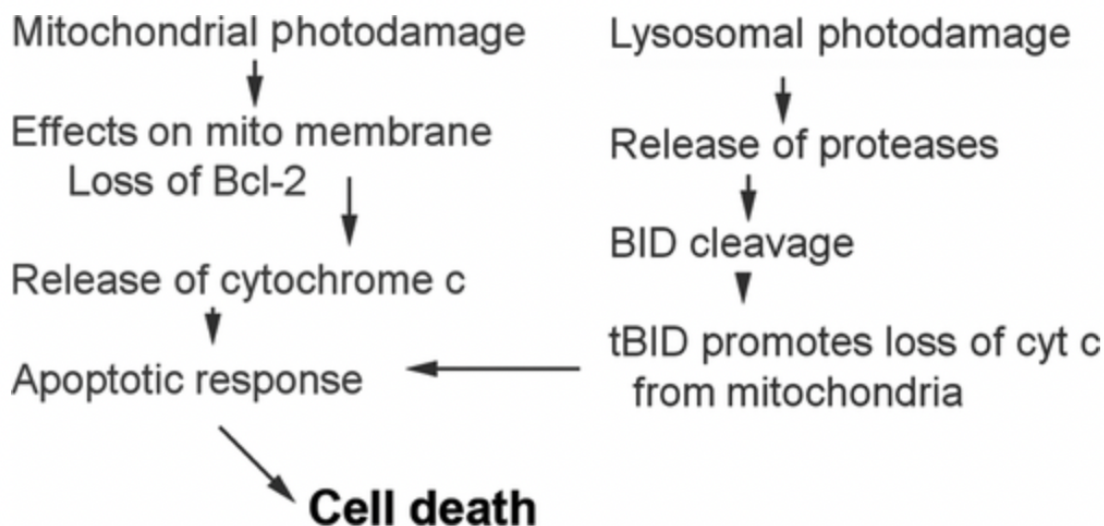
Yksi PDT:n kohteista neoplastisissa soluissa on näiden mikroverenkierto, joka kuljettaa kasvaimille ravinteita ja happea edistäen niiden kasvua. Tämän takia monilla eri valonherkistimillä on myös kasvaimen verenkiertoon vaikuttavia mekanismeja, jotka voivat erota toisistaan eri valonherkistäjillä paljonkin. Esimerkiksi photofrin voi saada mikroverisuonet supistumaan ja aiheuttaa makromolekyylien vuotamista suonista. PDT:n eri vaikutukset verisuoniin aiheuttavat neoplastisissa soluissa kuitenkin hypoksiaa, mikä voi täten rajoittaa neoplastisten solujen tappamista, sillä happi on yksi fotodynaamisen terapian tärkeimmistä aineista. Hoidon jälkeisten PDT:n aiheuttamien verisuonivaurioiden on kuitenkin huomattu edistävän pitkäaikaisista kasvaimen hallintaa aiheuttaen kasvaimissa jatkuvaa hypoksiaa. [10]

PDT:n tehon kannalta myös muiden solukuolemaan johtavien reittien kuin mikroverisuonien supistuminen on tärkeää. Apoptoosin käynnistymiseen on useita eri reittejä, joista yksi on esimerkiksi sytokromi c:n vapautuminen sytoplasmaan [13], [3]. Sytokromi c:tä voi vapautua esimerkiksi valovaurioituneista mitokondrioista niiden läpäisevyyden kasvaessa, mikä johtuu näiden huokosmuutoksista. Huokosmuutoksen mitokondriossa voi saada aikaan protoporfyriniin kiinnittyminen bentsodiatsepiinin reseptoriin mitokondrion ulkokalvolla. Ligandina bentsodiatsepiinireseptorille toimivan protoporfyriniin sekä muiden tähän kiinnittyvien valonherkistimien säteilytys aiheuttaa mitokondrion huokosten avautumisen ja apoptoosiin johtavien tekijöiden vapautumiseen sytoplasmaan. [10]

PDT:n kohteena voivat olla myös mitokondrioiden ulkokalvoilla tai endoplasmakalvoilla (ER) sijaitsevat Bcl-2 proteiinit. Bcl-2 proteiini on solun luontaista apoptoosia säätelevä proteiini, joka pystyy estämään tai indusoimaan tämän käynnistymis-

tä. PDT:n valoherkistimien kohdentaminen Bcl-2 proteiiniin ja tämän säteilytys voi aiheuttaa proteiiniin valovaurion. Säteilytyksestä syntyvä valovaurio vaikuttaa proteiinin kykyyn säädellä apoptoosia ja voi näin saada solussa solukuoleman käynnistymään. [13]

Vähemmän suora reitti neoplastisten solujen solukuolemaan on valovaurion kohdentuminen lysosomeihin. Lysosomeihin lokalisoituvien valoherkistimien säteilytys voi aiheuttaa lysosomaalisten proteaasien vapautumisen, mikä johtaa sytosolisen proteiinin Bid pilkkoutumiseen. Bid proteiini pilkkoutuu proteaasien vapautumisen vaikutuksesta pro-apoptoottisiksi fragmenteiksi, joista käytetään nimeä tBid. Tämä pystyy lisäämään sytokromi c:n vapautumista mitokondrioista jolloin näiden vuorovaikutus johtaa yleensä apoptoottiseen vasteeseen solussa. [13] Kuvassa (6) on esitettyä vielä syntyvät pro-apoptoottiset reitit PDT:n kohdentamisesta lysosomeihin ja mitokondrioihin.



Kuva 6. PDT:n kohdentamisesta lysosomeihin ja mitokondrioihin syntyvät pro-apoptoottiset reitit. [13]

4 Pintahoito

PDT:tä käytetään tällä hetkellä erityisesti pinnallisten syöpien hoitoon, sillä nykyisten säteilylaitteiden teho ei ole vielä riittävän tehokas tunkeutuakseen syvälle kudokseen. Pintahoito tarkoittaa kehon pinnalla olevia hoitokohteita, joissa valo tunkeutuu vain noin muutaman millimetrin syvyyteen. Tällaisissa tapauksissa PDT tarjoaa erittäin tehokkaan hoitokeinon.

PDT:n avulla voidaan hoitaa esimerkiksi ihosyöpää, joka sijaitsee ihon pinnalla. Tämä antaa erityisesti kosmeettisesti näkyville paikoille hyvä hoitovaihtoehtoon, joissa saatetaan haluta välttää kosmeettisia jälkiä, kuten leikkauksen jättämien arpien syntymistä. Pintahoidossa iholle levitetään tyypillisesti valolle herkistävää lääkeainetta, jonka annetaan vaikuttaa 3 – 4 tuntia. Tämän jälkeen hoitokohtaa säteilytetään oikeanlaisella valolla, mikä saa aikaan syöpäsoluissa solukuolemaan johtavan vasteen. Hoitokohdalle on tyypillistä tämän punoitus ja arpeutuminen valotuksen jälkeen, mutta nämä katoavat yleensä muutan viikon kuluessa säteilytyksestä, minkä jälkeen tilalle kasvaa uusi terve iho.[9]

Syöpien hoidon lisäksi PDT:tä voidaan käyttää esimerkiksi psoriaasin, aknen ja infektioiden hoitoon. Näillä hoitoalueilla PDT:tä on kuitenkin tutkittu huomattavasti vähemmän kuin syövän hoidossa. PDT on kuitenkin antanut positiivisia koetuloksia erityisesti aknen ja infektioiden hoidossa. Aknepotilailla PDT on parantanut potilaiden ihon laatua, joilla esimerkiksi antibiootit eivät ole tehonneet. PDT ei kuitenkaan tässä tapauksessa anna aina pysyvää tulosta, vaan aknen uusiutumisprosentti oli korkea hoidon lopettamisen jälkeen. Infektioautien hoidossa PDT tarjoaa lupaan vaihtoehtoon sen mikro-organismeja tuhoavan kyvyn ansiosta. Erityisesti lääke-resistenssisten bakteerien lisääntyessä infektioiden hoito PDT:llä voi olla ratkaiseva tekijä.[14], [15]

5 Tulevaisuuden näkymät

PDT:tä kehitetään koko ajan, ja sen eri osista koitetaan saada mahdollisimman tehokkaita hoidon kannalta. Tällä hetkellä FDA:n hyväksymiä PS:iä ei vielä ole hirveästi markkinoilla, mutta useita prekliinisiä kokeita on kuitenkin käynnissä koko ajan. PDT:n hyväksyminen ainoaksi hoitomuodoksi myös useamman syövän kohdalla on yksi tulevaisuuden tavoitteista. Tällä hetkellä PDT:tä käytetään vain muutamissa syövässä hoitokeinona ja leikkauksen sekä sädehoidon ja kemoterapian lisänä. PDT:ssä etuna on sen edullisuus verrattuna muihin hoitokeinoihin sekä potilaalle syntyvien sivuoireiden vähäisyys. [10], [6]

5.1 Mahdolliset kehityskohteet

PDT:n tehokkuuden optimoiminen vaatii laajaa ymmärrystä valoherkistimistä ja niiden toiminnasta, sekä valoterapiasta. Tämä onkin siksi yksi tulevaisuuden haasteista saada lääkärit hyväksymään PDT toimivana hoitomuotona ja saada se kliiniseen käyttöön yleisemmin. Tietoa PDT:stä ja sen toiminnasta on yritetty lisätä erilaisten PD – kurssien avulla, joita ovat järjestäneet esimerkiksi eri PDT keskuksat. Myöskin PDT:n molekyylimekanismien ymmärtäminen ja lääkkeen ohjaaminen spesifiseen kohtaan tarjoavat tulevaisuudessa kehittämisen mahdollisuuksia. [10], [6], [1]

Toinen tulevaisuuden kehitys kohde on PDT:n tunkeutumissyvyyden parantaminen. Mitä syvemmälle kudokseen säteily saataisiin tunkeutumaan, sitä useampia syöpiä PDT:llä voitaisiin hoitaa. Tässä on kuitenkin vielä useita kehittämisen mahdollisuuksia ja esteitä ratkaistavaksi ennen kuin syvähoito – PDT:llä on mahdollista.

Oikeanlaisten valonlähteiden löytäminen ja niiden optimoiminen hoidettavaan kohtaan ovat esimerkiksi tällaisia. Säteilytyksen kohdentaminen hoidettavaan kohtaan vähentää sen haittavaikutuksia potilaan terveissä soluissa, joihin on voinut kertyä valolle herkistävää ainetta. Myös oikeiden valoherkistimien valinta on tärkeää ja niiden selektiivisyys syöpäsoluja kohtaan hoidon tehon parantamiseksi on merkitsevää. Tämän takia lääkeyhtiöiden ja laitesuunnittelijoiden yhteistyö on tärkeää parhaan mahdollisen lopputuloksen saamiseksi. [10], [6]

PDT:ssä on vielä siis monia kehittymismahdollisuuksia, mutta se on osoittanut jo useita etuja perinteisiin kliinisiin syövän hoitokeinoihin verrattuna, sekä osoittanut olevansa potentiaalinen hoito vaihtoehto. Tämän takia sekä huomattavasti potilaalle vähemmän sivuvaikutuksia aiheuttavana hoitomuotona on todennäköistä että PDT:n tutkimiseen ja kehittämiseen sijoitetaan tulevaisuudessa yhä enemmän resursseja, jotka mahdollistavat hoidon tehon parantamisen. [1]

Viitteet

- [1] A. F. Dos Santos, D. R. Q. De Almeida, L. F. Terra, M. S. Baptista ja L. Labriola, *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* (2019).
- [2] R. P. C. C. Center, Thomas Dougherty, PhD: Pioneer of Photodynamic Therapy (2021).
- [3] D. Kessel ja N. L. Oleinick, *Photochemistry and Photobiology* **94**, 213 (2018).
- [4] Wikipedia, Hematoporfyrini (2023).
- [5] R. Baskaran, J. Lee ja S.-G. Yang, *Biomaterials Research* **22**, 25 (2018).
- [6] S. Mallidi, S. Anbil, A.-L. Bulin, G. Obaid, M. Ichikawa ja T. Hasan, *Theranostics* **6**, 2458 (2016).
- [7] J. Dobson, G. F. De Queiroz ja J. P. Golding, *The Veterinary Journal* **233**, 8 (2018).
- [8] M. Clinic, Mayo Clinic nettisivu, Photodynamic therapy (2022).
- [9] E. sairaala, PDT eli fotodynaaminen hoito .
- [10] T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbek, J. Moan ja Q. Peng, *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **90**, 889 (1998).
- [11] Q. Peng, J. Moan ja J. M. Nesland, *Ultrastructural Pathology* **20**, 109 (1996).
- [12] Wikipedia, Happi (2023).
- [13] D. Kessel ja N. L. Oleinick, *Photochemistry and Photobiology* **94**, 213 (2018).
- [14] U. Keyal, A. K. Bhatta ja X. L. Wang, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **14**, 191 (2016).
- [15] G. B. Kharkwal, S. K. Sharma, Y.-Y. Huang, T. Dai ja M. R. Hamblin, *Lasers in Surgery and Medicine* **43**, 755 (2011).