

مقاله پژوهشی

مروری بر روش فتودینامیک تراپی با رویکرد حسگرهای نوری مختلف

پرنیا همتی^۱، سید مهدی طبایی^۲، مینا سادات نادری^۳*

^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران
^۲ گروه پژوهشی لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده پارا، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳ بیوفیزیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

* نویسنده مسئول مکاتبات: ms.naderi@ian-tnb.ac.ir

تاریخ پذیرش: بهمن ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: آذر ۱۴۰۱

DOI: 10.30495/jdb.2023.1975290.1345

<https://dorl.net/dor/20.1001.1.2008692.1402.15.4.6.0>

چکیده

فتودینامیک تراپی یک روش درمانی برای بیماری‌هایی مانند سرطان با حداقل تهاجم است. حساس کننده نور، که به عنوان یک کاتالیزور در هنگام جذب نور عمل می‌کند، اکسیژن را به گونه‌های اکسیژن فعال سیتوتوکسیک تبدیل می‌کند که سلول‌های بدخیم را از طریق آپوپتوز ویا نکروز از بین می‌برد، عروق تومور را تخریب می‌کند و ایمنی را تحریک می‌کند. هدف از این مطالعه معرفی و بررسی عملکرد انواع حساسگرهای نوری در درمان بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های پوستی و سرطان پوست با روش فتودینامیک تراپی است. در این مطالعه ۱۰ سال اخیر در سایت‌های science direct, and Scopus, PubMed, scholargoogle مقالات ۱۰ سال اخیر در سایت‌های science direct, and Scopus, PubMed, scholargoogle حسگرهای نوری، فتودینامیک تراپی، سرطان، پوست و لیزر کم توان بررسی گردید. روش‌های درمانی مختلفی برای سرطان وجود دارد که روش درمانی فتودینامیکی یک روش درمانی امیدوار کننده برای انواع سرطان‌ها است. از مزایای این روش استفاده از تشعشعات غیر یونیزه کننده است که منجر به حداقل آسیب به DNA و بافت‌های اطراف می‌شود، بنابراین این روش می‌تواند با توجه به بافت مورد نظر از حسگرهای نوری مختلف با طول موج‌های نوری مختلف در بهبود روش‌های درمانی با مکانیسم منحصر به فرد خود اثر کمک کننده داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: فتودینامیک تراپی، حسگرهای نوری، لیزر کم توان، سرطان، پوست.

مقدمه

برای میکروارگانیزم‌ها، سموم، اشعه ماوراء بنفش عمل می‌کند. پوست به عنوان سدی برای از دست دادن آب و الکترولیت عمل می‌کند و یک ارگان فعال دفع، متابولیسم، احساس، تنظیم دما و ایمنولوژی بدن است [2].

پوست سه لایه اصلی دارد: اپیدرم، درم و هیپودرم [3]. بیرونی ترین لایه پوست اپیدرم است. لایه‌های اپیدرم شامل لایه

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است و هزینه‌های درمانی و روانی زیادی را بر جامعه تحمیل می‌کند. یکی از سرطان‌های بسیار شایع، سرطان پوست است.

پوست

پوست، بزرگ‌ترین اندام بدن است [1]، و به عنوان یک مانعی

سپس می‌توانند به قسمتهای مجاور بدن حمله کرده و به سایر اندامها گسترش یابند. سرطان عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است و حدود 10 میلیون مرگ را در سال 2020 به خود اختصاص داده است. سرطان پوست غیر ملانوم یکی شایع ترین سرطان‌ها در سال 2020 بود [۷و۶]. در این میان بروز سرطان پوست در سراسر جهان در حال افزایش است.

انواع سرطان پوست

سرطان سلول بازال (BCC)، سرطان کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) جزء سرطان‌های پوستی غیر ملانوم هستند. سرطان پوست ملانوم خطرناک ترین نوع سرطان پوست است [۸].

سرطان سلول بازال (BCC)

سرطان سلول بازال می‌تواند از جمعیت‌های متعدد سلول‌های بنیادی، از جمله برآمدگی فولیکولی و اپیدرم بین فولیکولی ناشی شود و می‌تواند به بافت اطراف نفوذ کرده و به آن آسیب برساند. عواملی که سبب بروز سرطان BCC در افراد می‌شود شامل سابقه سرطان پوست، سرکوب سیستم ایمنی، قرار گرفتن در معرض ارسنیک، و استعداد ژنتیکی مانند سندرم سلول بنیادی نئوس (گورلین) است [۹].

ملانوم

ملانوم از تکثیر کنترل نشده ملانوسیت‌ها، یعنی سلول‌های اپیدرمی که رنگدانه یا ملانین تولید می‌کنند، ناشی می‌شود ملانوم پوستی به هرگونه ضایعه پوستی با ملانوسیت‌های بدخیم موجود در پوست اشاره دارد و شامل گسترش سطحی، انواع گره دار (ندولی)، عدسی آکرال و ملانوم بدخیم است [۱۰]. ملانوما یکی از جدی ترین اشکال سرطان پوست است، زیرا می‌تواند از طریق سیستم لنفاوی و جریان خون به سایر قسمت‌های بدن متاستاز دهد. این تنها بخش کوچکی از موارد سرطان پوست را تشکیل می‌دهد. 75 درصد مرگ و میر ناشی از سرطان پوست مختص این نوع است [۱۱]. مهمترین فاکتور خطر برای ایجاد ملانوم بدخیم، قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش، به دلیل اثر ژنوتوکسیک آنها است. همچنین قرار گرفتن در معرض نور خورشید به صورت متناوب باعث ابتلا به ملانوما می‌شود به

پایه (عمیق ترین قسمت اپیدرم)، لایه خاردار، لایه گرانولوزوم، لایه شفاف و لایه شاخی (سطحی ترین قسمت اپیدرم) است.

سلول‌های اپیدرم شامل: کراتینوسیت‌ها، ملانوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس و سلول مرکل هستند. اپیدرم، عمدتاً توسط کراتینوسیت‌ها پر شده است. کراتینوسیت‌ها سلول‌های نگهبان بسیار فعال هستند که طیفی از گیرنده‌های مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) و گیرنده‌های سیتوکین را بیان می‌کنند. آنها قادر به پاسخ دادن (و همچنین تولید) طیف گسترده ای از سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و فاکتورهای رشد هستند. بنابراین، کراتینوسیت‌ها در بسیاری از اختلالات التهابی پوست نقش دارند. به طیف متنوعی از واسطه‌های التهابی تولید شده توسط کراتینوسیت‌ها، «سیتوکینوسیت» گفته می‌شود [۴].

کراتینوسیت‌ها بر اساس مورفولوژی و موقعیت سلولی به چهار لایه تقسیم می‌شود. این لایه‌ها از عمقی تا سطحی عبارتند از: لایه سلولی پایه (Stratum basale)، لایه سلولی خاردار یا سنگفرشی (Stratum spinosum)، لایه سلولی دانه‌ای (stratum granulosum) و لایه سلولی شاخی یا شاخی (stratum corneum) [۵]. کراتینوسیت‌ها همچنین در تشکیل زائده‌های اپیدرمی از جمله فولیکول‌های مو، غدد چربی و غدد اکرین نقش دارند. کراتینوسیت‌ها طیف وسیعی از سیتوکین‌ها را بیان و ترشح می‌کنند که می‌توانند پاسخ‌های التهابی را تحت تأثیر قرار داده و تقویت کنند، تکثیر کراتینوسیت‌ها را القاء کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها را به پوست افزایش دهند. درم، قسمت اعظم پوست را تشکیل می‌دهد، در درجه اول از الیاف کلاژن سنتز شده توسط فیبروبلاست‌های پوستی تشکیل شده است و استحکام کششی و مقاومت مکانیکی را در برابر پوست ایجاد می‌کند. در نهایت، درونی ترین لایه هیپودرم است که چربی را به عنوان ذخیره انرژی برای بدن ذخیره می‌کند، و نقش مهمی در تنظیم حرارت دارد [۶].

سرطان

سرطان یک اصطلاح عمومی برای گروه بزرگی از بیماری‌هایی است که می‌توانند هر قسمت از بدن را تحت تأثیر قرار دهند. یکی از ویژگی‌های بارز سرطان، رشد سریع سلول‌های غیر طبیعی است که بیش از حد سلول‌های معمول رشد می‌کنند و

برخی از داروهای آنتی بیوتیکی مانند ووریکونازول) احتمال بروز بیشتری دارد و با سرعت بیشتری رشد کند [۱۹ و ۲۰ و ۲۱].

روش‌های مختلف درمان سرطان پوست

راه‌های مختلف درمانی برای سرطان وجود دارد مانند الکترودیوکاسیون و کورتاژ این روش درمانی عبارت است از برداشت سطح مبتلا به سرطان پوست با استفاده از ابزاری ساینده و سپس سوزاندن پایه سرطان با استفاده از سوزن الکتریکی. این روش درمانی اغلب برای سلول‌های سنگفرشی کوچک استفاده می‌شود [۲۲]. کورتاژ و کریوتراپی، این گزینه درمانی نیز مانند روش قبلی می‌باشد، بعد از برداشت تومور و کورتاژ، پایه و لبه‌های بیوپسی در تماس با نیتروژن مایع قرار می‌گیرد [۲۳]. لیزر درمانی، پرتو شدید نور توده‌های سرطانی را تبخیر می‌کند و معمولاً آسیب اندکی نیز به بافت‌های اطراف وارد می‌شود و ریسک خونریزی، تورم و اسکار کاهش می‌یابد. درمان با استفاده از لیزر می‌تواند برای ضایعات خیلی سطحی پوست گزینه مناسبی باشد [۲۴]. فریز کردن، این رویکرد درمانی عبارت است از فریز کردن سلول‌های سرطانی با استفاده از نیتروژن مایع، این گزینه می‌تواند برای ضایعات سطحی پوست مناسب باشد [۲۵]. جراحی موس، در طول جراحی موس پزشک لایه سرطانی را لایه به لایه بر می‌دارد و هر لایه را زیر میکروسکوپ بررسی می‌کند تا مطمئن شود سلول‌های ناهنجاری دیگر در لایه‌های پوستی وجود ندارد. این روش به جراح امکان می‌دهد تا کل توده را بردارد و از برداشت حجم زیادی از پوست سالم اطراف ضایعات جلوگیری می‌شود. رادیوتراپی، در رادیوتراپی از اشعه‌هایی با انرژی بالا مانند اشعه ایکس برای کشتن سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. این روش برای تومورهای عمیق‌تر، تومورهایی که بعد از جراحی ریسک عود را به همراه دارند و تومورها در افرادی که نمی‌توانند جراحی انجام دهند مفید می‌باشد. جراحی، جراحی ماوس رادیوتراپی و شیمی درمانی که رایج‌ترین روش درمانی برای سرکوب سلول‌های سرطانی می‌باشد. با این حال داروهای شیمی درمانی نه تنها سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند بلکه به بافت‌های طبیعی بدن آسیب می‌رسانند و باعث ایجاد عوارض جانبی می‌شوند [۲۶].

همین دلیل سابقه آفتاب سوختگی خصوصاً در دوران کودکی با بالاترین خطر همراه است [۱۱]. در واقع میزان UVA که در یک جلسه معمولی در سولاریوم اتفاق می‌افتد، در مقایسه با قرار گرفتن در معرض نور آفتاب در هنگام فعالیت‌های معمولی در فضای باز یا حتی در هنگام آفتاب گرفتن به طور قابل توجهی بیشتر است [۱۲]. همچنین فتوشیموتراپی و پرتودرمانی Psoralen-UVA که برای درمان پسوریازیس استفاده می‌شود نیز با افزایش خطر ملانوما همراه بوده است. مهم‌ترین فاکتورهای خطر میزان تعداد NEVI ملانوسیتیک، حساسیت و حساسیت ژنتیکی است NEVI ملانوسیتیک تجمع خوش خیم ملانوسیت‌ها یا سلول‌های نووس است و ممکن است مادرزادی یا اکتسابی باشد [۱۳].

کارسینوم سلول سنگفرشی پوست SCC

SCC اولیه از کراتینوسیت‌های اپیدرم یا ضمامن آن بوجود می‌آید [۱۴]. ابتلا به SCC اغلب با زخم یا کورک سفت (القا شده)، پلاک یا ندول که، اغلب با یک پایه چسبنده همراه هستند ایجاد می‌شود [۱۵]. SCC می‌تواند در غیاب ضایعه پیش ساز بوجود بیاید یا می‌تواند در اثر کراتوز اکتینیک^۱ (AK) یا بیماری بوون^۲ ایجاد شود. این بیماری برای مدت زمان متغیری تهاجمی باقی می‌ماند، اما این پتانسیل را دارد که به غدد لنفاوی منطقه ای یا از طریق جریان خون در نقاط دورتر، به ویژه در افراد سرکوب شده سیستم ایمنی، گسترش یابد [۱۵]. ضایعات پرخطر SCC آنهاپی هستند که، که در محل‌های بدون نور روی لب یا گوش‌ها ایجاد می‌شوند که شامل زخم‌های مزمن و تومورهایی با قطر بیش از 20 میلی متر یا دارای عمق بافت تهاجمی بیش از 4 میلی متر است [۱۶]. این بیماری به ویژه در افرادی با پوست روشن و در افراد دارای اختلالات ژنتیکی مانند آلبینیسم، گزودرما پیگمنتوزوم XP و بیماری اپیدرمولیزیس بولوسا EB شایع است [17,18]. سایر عوامل ابتلا به این بیماری سرکوب سیستم ایمنی است و در برخی از بیماران مبتلا به سیستم ایمنی غیر طبیعی یا بیمارانی که داروهای خاصی مصرف می‌کنند (از جمله داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند: سیکلوسپورین و احتمالاً

¹ Actinic Keratosis

² Bowen

فتودینامیکی" توصیف کردند [۳۲ و ۳۳ و ۳۴]. واکنش التهابی قوی که توسط PDT تحریک شده است، باعث تکثیر ایمنوسایت‌ها مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها می‌شود. این سلول‌ها به سرعت می‌توانند به بافت تومور نفوذ کنند تا پاسخ ایمنی خاص در برابر سلول‌های تومور ایجاد شود [۳۵]. PDT برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پوستی بسیار مناسب می‌باشد زیرا هیچ تغییر قابل توجهی در دمای بافت وجود بوجود نمی‌آید، و باعث حفظ بافت همبند و حداقل فیبروز می‌شود همچنین باعث احتباس آناتومی عملکردی و یکپارچگی مکانیکی اندام‌هایی که متحمل PDT شده‌اند، می‌شود [۳۶]. PDT گزینه‌ی درمانی ارزشمندی است زیرا باعث حداقل مسمومیت طبیعی بافت، اثرات سیستمیک ناچیز، کاهش عوارض بلند مدت، عدم وجود مکانیسم‌های مقاومت ذاتی یا اکتسابی ای و همچنین اثرات محافظتی از اندام‌ها می‌شود. این روش این پتانسیل را دارد که در جریان اصلی درمان سرطان قرار گیرد. این روش اولین روش درمانی ترکیب دارو (PS) و دستگاه لیزر بود که توسط FDA تأیید شد [۳۶]. PDT شامل سه جزء ضروری است: حساسگر نوری (PS)، نور لیزر و اکسیژن [۳۷ و ۳۸]. هیچ یک از این‌ها به تنهایی سمی نیستند، اما در ترکیب با یکدیگر یک واکنش فتوشیمیایی را آغاز می‌کنند که در تولید یک محصول بسیار واکنش پذیر به نام اکسیژن منفرد به اوج خود می‌رسد، واکنش اخیر باعث سمیت قابل توجهی می‌شود که منجر به مرگ سلولی از طریق آپوپتوز یا نکروز می‌گردد. این واکنش‌ها منجر به ایجاد (ROS) رادیکال آزاد و یا یون‌های رادیکالی می‌شوند این مواد در ادامه با اکسیژن مولکولی در حالت پایه واکنش داده و تولید رادیکال‌های آنیون سوپراکسید هیدروژن پراکسید و هیدروکسیل میکنند. بنابراین می‌توان از عنصر اکسیژن به عنوان فاکتور سوم و یا شرط انجام چنین تعاملاتی نام برد که این عنصر در بافت‌های بدن بطور طبیعی وجود دارد [۳۹]. اثرات ضد توموری PDT ناشی از سه مکانیسم مرتبط است که شامل: اثرات سیتوتوکسیک مستقیم بر روی سلول‌های تومور، آسیب به عروق تومور و ایجاد واکنش التهابی قوی که می‌تواند منجر به ایجاد ایمنی سیستمیک شود. اثر بخشی این مکانیسم‌ها تا حد زیادی به نوع و دوز PS مورد استفاده، زمان بین تجویز PS و قرار گرفتن در معرض نور، دوز کلی نور و میزان نفوذ آن، غلظت اکسیژن تومور بستگی دارد.

راه‌های درمانی دیگر سرطان مانند: ژن درمانی (Gene therapy) [۲۷]، فتوترمال تراپی (photothermal therapy) [۲۸]، ایمنوتراپی (immuno therapy) [۲۹]. یکی از روش‌های درمانی سرطان فتودینامیک تراپی (PDT) می‌باشد [۳۰].

روش فتودینامیک تراپی

فتودینامیک تراپی (PDT) یک روش درمانی با حداقل تهاجم از نظر بالینی است که می‌تواند فعالیت سیتوتوکسیک انتخابی را بر روی سلول‌های بدخیم اعمال کند. این روش شامل تجویز یک عامل حساس به نور (PS) به دنبال تابش نور لیزر در طول موج مربوط به یک نوار جذب از حساس کننده است که در حضور اکسیژن، مجموعه‌ای از فرایندهای شیمیایی منجر به مرگ مستقیم سلول‌های تومور، آسیب به ریز عروق و ایجاد واکنش التهابی موضعی می‌شود. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که PDT می‌تواند تومورهای اولیه را درمان کند [۳۱]. بیش از سه هزار سال است که از نور برای درمان استفاده می‌شود. تمدن‌های مصر، هند و چین باستان از نور برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله پسوریازیس، راشیتیس، ویتیلیگو و سرطان پوست استفاده می‌کردند. در پایان قرن نوزدهم در دانمارک، نیلز فینسن^۱ «فتوتراپی» یا استفاده از نور را برای درمان بیماری‌ها توسعه داد. وی دریافت که قرار گرفتن در معرض نور قرمز از تشکیل و ترشح جوش‌های آبله جلوگیری می‌کند و می‌توان از آن برای درمان این بیماری استفاده کرد. او همچنین از نور فرابنفش خورشید برای درمان سل پوستی استفاده کرد. این آغاز نور درمانی مدرن بود و در سال ۱۹۰۳ به فینسن برای اکتشافاتش جایزه نوبل اعطا شد. بیش از ۱۰۰ سال پیش، محققان همچنین مشاهده کردند که ترکیبی از نور و برخی مواد شیمیایی می‌تواند باعث مرگ سلولی شود. در سال ۱۹۰۰، اسکار راب^۲، دانشجوی آلمانی پزشکی گزارش داد که طول موج‌های خاصی برای اینفوژوریا - از جمله گونه‌ای از پارامسیوم - در حضور آکریدین ۵ کشته هستند. بعداً، هرمان فون تاپینر^۳ تومورهای پوست را با انوزین موضعی و نور سفید در سال ۱۹۰۳ درمان کرد. آنها این پدیده را به عنوان "عمل

¹ Niels Ryberg Finsen

² Oscar Raab

³ von Tappeiner

مزایای درمان با روش PDT

PDT را می‌توان قبل یا بعد از شیمی درمانی، رادیوتراپی یا جراحی بدون به خطر انداختن این روش‌های درمانی استفاده کرد. هیچ یک از PS های تأیید شده از نظر بالینی در هسته سلول‌ها تجمع نمی‌یابند و آسیب DNA را که می‌تواند سرطان را باشد یا منجر به ایجاد کلون‌های مقاوم شود، محدود می‌کند. علاوه بر این، عوارض جانبی شیمی درمانی یا پرتودرمانی در این روش وجود ندارد. مقاومت رادیویی یا شیمیایی بر حساسیت به PDT تأثیر نمی‌گذارد [۳۶]. می‌توان از فتودینامیک تراپی به عنوان جراحی یا رادیودرمانی در درمان‌های انواع سرطان و پیش سرطان‌ها استفاده کرد این یک سری امتیازات دارد، مانند: نسبت به جراحی تهاجم کمتری دارد. تنها زمان کوتاهی طول می‌کشد و بیشتر اوقات به طور سرپایی انجام می‌شود. به راحتی می‌توان آن را هدف یابی کرد. برخلاف رادیو تراپی، فتودینامیک تراپی می‌تواند زمان‌های زیادی در همان محل در صورت نیاز تکرار شود. معمولاً بعد از بهبود محل زخم اثری باقی نمی‌ماند یا بصورت ناچیز است. اغلب هزینه‌ی درمان کمتری دارد [۳۶ و ۳۹]. زنده ماندن سلول‌های تومور به میزان مواد مغذی تامین شده توسط رگ‌های خونی نیز بستگی دارد. بنابراین هدف قرار دادن عروق تومور یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان سرطان است. فتودینامیک تراپی معمولاً حوزه‌هایی را درمان می‌کند که نور به آن‌ها می‌رسد. بنابراین این روش درومانی بیشتر در مورد پوست یا زیر پوست، یا در بافت ارگان‌هایی که می‌توانند به منبع نور برسند استفاده می‌شود. از آنجا که نور نمی‌تواند خیلی زیاد در غشاهای بدن حرکت کند، فتودینامیک تراپی نمی‌تواند برای درمان سرطان‌های بزرگ یا سرطان‌هایی که تاحدزبادی به پوست یا ارگان‌های دیگر سرایت کرده است برسد. فتودینامیک تراپی نمی‌تواند برای درمان سرطان‌هایی باشد که بافت‌های زیادی در بدن را درگیر کرده است [۳۶ و ۳۹ و ۴۰]. داروهای استفاده شده برای فتودینامیک تراپی افراد را برای مدتی به نور حساس می‌کند، بنابراین احتیاط‌های خاصی باید بعد از استفاده از دارو به کار گرفته شود. فتودینامیک تراپی نمی‌تواند در افرادی که بیماری‌های خونی خاصی مانند پورفیری^۱ دارند استفاده شود. [۴۱ و ۴۲].

حساسگر نوری (PS)

حساس گرهای نوری در سلول‌های سرطانی و به میزان کمتری در بافت‌های سالم تجمع می‌یابند. اثربخشی PDT تا حد زیادی به خواص حساس کننده نور استفاده شده بستگی دارد. تحقیقات زیادی برای سنتز و بهینه سازی خواص فیزیکوشیمیایی ترکیبات فعال نوری انجام شده است. اغلب حساس کننده‌های نوری جدید با منشاء طبیعی مانند گیاهان به دست می‌آیند. برای اینکه یک PS در درمان بیماری‌های نئوپلاستیک استفاده شود، باید چندین شرط را داشته باشد:

- PS باید به طور انتخابی در بافت نئوپلاستیک تجمع یابد.
- PS ترجیحاً باید به صورت یک ترکیب خالص به راحتی در دسترس باشد و خواص شیمیایی آن باید به دقت مشخص شود
- PS نباید اثرات فوتوتوکسیک در بافت سالم داشته باشد نوارهای جذبی حساس کننده نور نباید روی نوارهای جذبی رنگ‌های درون زا مانند ملانین یا هموگلوبین و نوارهای جذب آب در ناحیه مادون قرمز نزدیک همپوشانی داشته باشند.
- PS باید به طور موثر با نور واکنش نشان دهد تا اکسیژن یا رادیکال‌های منفرد تولید کند.
- PS و این محصولات نوری باید با خواص فارماکوکینتیک بهینه مشخص شوند.
- PS باید عوارض جانبی و سمیت کمی داشته باشد و به راحتی از بدن دفع شود تا پس از درمان از سمیت نوری جلوگیری شود.

فاصله بین تجویز دارو و تابش طوری باشد که ماده حساسگر نور زمان کافی برای پخش از بافت‌های طبیعی را داشته باشد، ممکن است آسیب عروقی مشخصی ایجاد می‌کند. بنابراین بهتر است فاصله تجویز دارو و تابش نور کوتاه باشد [۳۴]. در موارد استفاده از Photofrin یا متا-تترا هیدروکسی فنیل کلرین (mTHPC) فواصل بین تجویز دارو و نور معمولاً طولانی‌تر (در حدود 24 تا 72 ساعت) است [۴۴]. بنابراین، فواصل زمانی مختلف بین تزریق کردن PS و تجویز نورلیزر باعث می‌شود سلول‌های تومور با مکانیسم‌های مختلف تخریب شوند و

¹ Porphyrins

موش نیز استفاده شده است [۵۶]. از مشتقات هماتوپورفیرین به عنوان حساس کننده به نور در درمان ۷۹ بیمار مبتلا به سرطان مری نیز استفاده شده است، دوز تجویز 5 میلی گرم بر کیلوگرم بصورت وریدی به بیماران تزریق شده است و از لیزر بخار طلا و لیزر نیمه هادی را به ترتیب به عنوان منبع نور درمانی با چگالی توان $100\text{--}300\text{mW/cm}^2$ و چگالی انرژی $100\text{--}300\text{J/cm}^2$ اعمال شده است. نتیجه این آزمایش اینگونه بود: 47 بیمار در گروه مشتقات هماتوپورفیرین شامل 3 بیمار 6/4% با پاسخ کامل، 31 بیمار 66% با پاسخ نسبی، 10 بیمار 21/3% با پاسخ جزئی و 3 بیمار 6/4% بدون تغییر بودند [۵۷]. در یک مقاله علمی دیگر به بررسی سمیت سلولی دو حساسگر نوری MgTPPS4 به همراه TPPS4 و مقایسه آن با سایر گروه‌های فلزی (ZnTPPS4, PdTPPS4) بر روی ملانوم پوست انسان و رده‌های سلولی فیروبلاست موش پرداخته شده است. یک درمان فتودینامیک توسط دیویدهای ساطع نور با سه دوز مختلف 1, 5, 10 (J/cm^2) القاء شده و نتایج بدست آمده از این تحقیق به این صورت بوده است که مناسب ترین حساس کننده به نور ZnTPPS4 است زیرا بیشترین تأثیر کشندگی را بر سلول‌های ملانوما و کمترین تأثیر کشندگی را بر سلول‌های فیروبلاست دارد و به نظر می‌رسد دومین حساس کننده نور موثر MgTPPS4 می‌باشد [۵۸]. گرچه Photofrin متداول ترین حساس کننده به نور است، اما محدودیت‌های متعددی برای این ترکیب وجود دارد. اولاً از حدود 60 ترکیب تشکیل شده است و بنابراین احیا ترکیب آن دشوار است. اگرچه این ترکیب دارای حداکثر جذب مفید 630 نانومتر است، ضریب جذب مولی آن در این طول موج کم است. بنابراین، غلظت‌های بالایی از حساس کننده و نور باید به تومور داده شود. علاوه بر این، فتوفرین برای بافت تومور چندان انتخابی نیست [۵۹]. یکی از مشتقات پورفیرین و یا داروهای سنتتیک که اواخر دهه 1980 ساخته شده 5-آمینولولینیک اسید (ALA) است. که از مواد حساس به نور نسل دوم خوانده می‌شوند. کاربرد ALA در PDT برای اختلالات پوستی برای اولین بار در سال 1990 معرفی شد. مهم ترین مزیت موضعی ALA عدم وجود حساسیت پوستی سیستمیک است. مولکول 5-ALA یک اسید آمینه و پیشرو Protoporphyrin IX است. این کشف که اسید 5-

پیامدهای متفاوتی داشته باشند. استفاده از حساس کننده‌های نور در فواصل زمانی متعدد مؤثرترین راه برای هدف قرار دادن عروق خونی تومور و سلول‌های تومور است [۴۵ و ۴۶]. راه دیگر برای هدایت حساسگر نوری، استفاده از حامل‌های هدف‌گیری خاص، مانند آنتی‌بادی‌های کونژوگه که به آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور یا آنتی‌ژن‌های عروقی هدایت می‌شوند، است [۴۷]. محل اثر حساسگر نوری در یک سلول نیز به اثربخشی PDT کمک می‌کند. در واقع، میتوکندری‌ها به عنوان برخی از مؤثرترین اجزاء درون سلولی برای آسیب نوری پیشنهاد شده‌اند. این عوامل هنگام ترکیب PDT با سایر روش‌های درمانی، مانند درمان‌هایی که برای هدف قرار دادن مناطق مختلف درون سلولی یا عملکردهای سلولی طراحی شده‌اند، مهم است [۴۸ و ۴۹ و ۵۰]. مواد حساس به نور در سه نسل طبقه‌بندی می‌شوند. به صورت سنتی، پورفیرین‌ها و مشتقات آن نسل اول مواد حساس به نور نامیده می‌شوند [۵۱ و ۵۲]. بسیاری از PS‌های مورد استفاده در سرطان درمانی بر اساس یک ساختار تراپیرول، شبیه به پروتوپورفیرین موجود در هموگلوبین است. اولین PS که از نظر بالینی برای درمان سرطان به کار رفته است، مخلوط محلول در آب پورفیرین‌ها به نام مشتق هماتوپورفیرین (HPD) بود، که یک شکل خالص از آن، سدیم پورفیرم، بعداً به عنوان فتوفرین شناخته شد [۵۳]. هماتوپورفیرین‌ها از حساسگرهای نسل اول هستند. برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در سال 1966 از هماتوپورفیرین HPD به عنوان PS استفاده کردند. ثابت شده است که پس از چند ساعت تزریق HPD با روش فتودینامیک تراپی می‌تواند به طور انتخابی سرطان متاستاتیک پستان را از بین ببرد. در سال 1996، هماتوپورفیرین اولین حساس کننده به نور بود که به طور رسمی برای استفاده بالینی تایید شد. به عنوان نماینده نسل اول حساس کننده نور، به طور گسترده در درمان بیماری‌های مختلف از آن استفاده شده است [۵۳ و ۵۴]. همچنین برای درمان سرطان ریه به روش PDT نیز از هماتوپورفیرین به عنوان حساسگر استفاده شده است، در این روش به بیماران تزریق داخل وریدی هماتوپورفیرین هیپورفین 2/5 میلی گرم بر کیلوگرم داده شد و بیمار مقابل نور لیزر نیمه هادی با طول موج 630 نانومتر قرار گرفته است [۵۵]. از پورفیرم سدیم در مقابل PS785 برای درمان فتودینامیکی پیوند زنگرافت سرطان ریه در

لایه‌های سلول‌های انسانی مشتق شده از آدنوکارسینوم پستان (MCF-7 و MDA-MB) به طور کاملاً متفاوت به شاخص‌های فلورسنتس واکنش نشان می‌دهند. سلول‌ها به مدت 6 یا 16 دقیقه با دوز ثابت نور 4.5 J/cm^2 همراه با نور LED و ماده حساسگر متیلن بلو^۱ تحت تابش قرار گرفتند [64]. مطالعه PDT با واسطه ماده حساسگر پیروپورفوروبید α -متیل استر (MPPa-PDT) برای سرکوب متاستاز در سلول‌های سرطان سینه MCF-7 نیز گزارش شده است. این نتایج نشان می‌دهد که MPPa-PDT متاستاز سلول‌های MCF-7 را هم در شرایط *in vitro* و هم *in vivo* مهار می‌کند و می‌تواند در مسیر سیگنالینگ MMP-9 وابسته به Akt/NF-kB دخالت داشته باشد. بنابراین، MPPa-PDT می‌تواند یک درمان امیدوارکننده برای سرکوب متاستاز سرطان سینه باشد [65].

PDT به همراه حساسگر نوری متا تتر (هیدروکسی فنیل) کلر (m-THPC) بر روی هفت بیمار مبتلا به سرطان سینه انجام شده است. حساسگر نوری نور متا تتر (هیدروکسی فنیل) کلرین (m-THPC) است که به صورت داخل وریدی اعمال شد و PDT با استفاده از m-THPC منجر به پاسخ کامل در همه بیماران شد [66]. یکی دیگر از حساسگرهای نسل دوم رز بنگال^۲ است. رز بنگال (RB) یک رنگ با ساختار گراننتی است که عمدتاً در چشم پزشکی به عنوان ابزار تشخیصی استفاده می‌شود [67]. از رز بنگال همراه با نانو وزیکول‌های لیپیدی در فتودینامیک تراپی ملانوما نیز استفاده شده است. در این روش، از نانوزیکول‌های لیپیدی تغییر شکل پذیر، که به عنوان ترانسفرزوم (TF) نیز شناخته می‌شوند، برای انتقال پوستی هدفمند RB به ضایعات ملانوما استفاده شده است. از حامل‌های ترانسفرزومال به طور همزمان استفاده شد تا نفوذ RB را به عمیق‌ترین لایه‌های پوست افزایش دهند و RB را از تخریب نوری ناخواسته محافظت کنند. RB-TF به طور بالقوه می‌تواند انتخاب پذیری نسبت به سلول‌های سرطانی را افزایش دهد. با در نظر گرفتن نتایج بررسی‌های مشخصه و سمیت سلولی انجام شده بر روی RB-TF، نتیجه می‌گیریم که RB-TF یک ابزار جایگزین بالقوه معتبر برای مبارزه با ضایعات اولیه ملانوما از طریق تحویل پوستی

آمینولولینیک (ALA) یک پیشرو بیوسنتزیک حساسگر Protoporphyrin IX¹⁰ است، منجر به کاربردهای بسیاری شده است که در آن می‌توان استرهای ALA یا ALA را به صورت موضعی استفاده یا کرد. طبق مقالات ارائه شده بیماری کراتوز اکتینیک AK با روش فتودینامیک تراپی از حساسگر نوری (ALA-5)-(5-aminolevulinic acid) همراه با نور آبی رنگ LED استفاده شده است. همچنین از فرمول استری شده، متیل اینولولینات (MAL) برای درمان سرطان BCC سطحی یا ندولی، بیماری بوون و AK نیز استفاده شده است و عمق اثر آن حدود 0/5 سانتی متر است [60 و 61]. برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پوست غیرملانوم (NMSCs)، مانند کارسینوم سلول‌های بازال (BCC)، فتودینامیک تراپی (PDT) با استفاده از حساسگر سیستمیک متا-تترا هیدروکسی فنیل کلرین (mTHPC) انجام شده است و درمان اثر بخش بوده است. این نتایج با دوز حساسگر نسبتاً کم و مناسب برای بیمار (0.04-0.05 mg/kg) به دست آمد و حساسیت به نور پس از عمل کوتاه‌تر بوده است [62]. یکی دیگر از آزمایش‌های فتودینامیکی انجام شده، استفاده از نانوذرات اکسید آهن (γ) پورفیرین سنتز شده با تکنیک لیزر پیرولیز، عامل دار شده با پورفیرین تترآ آمونوم (TPPS) روی سلول‌های ملانوم پوست انسان بود است و تنها پس از 1 دقیقه قرار گرفتن در معرض نور آبی رنگ لیزر کارایی بارگذاری پورفیرین بر روی نانوحامل‌های اکسید آهن با استفاده از طیف سنجی جذبی و FTIR برآورد شد. بازده اکسیژن منفرد از طریق ویژگی‌های فسفرسانس اکسیژن منفرد در 1270 نانومتر برای نانوذرات عامل‌دار پورفیرین و رز بنگال به عنوان استاندارد تعیین شد. تابش با یک LED 1 mW/cm^2 405nm نانومتر، به مدت 1 دقیقه پس از تیمار سلول‌های ملانوما با نانوذرات اکسید آهن عامل‌دار سلول‌های ملانوما با نانوذرات اکسید آهن عامل‌دار (TPPS (γ -Fe₂O₃ NPs_TPPS) انجام شد و به مدت 24 ساعت انکوبه شدند. آزمایش‌های بیولوژیکی یک اثر ضد سرطانی بالای کمپلکس‌های γ -Fe₂O₃ NPs_TPPS را نشان دادند که با مهار تکثیر سلول‌های تومور، کاهش چسبندگی سلولی و القای مرگ سلولی از طریق ROS تولید شده توسط TPPS را نشان داده است [63]. در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شد که تک

¹ Methylene blue

² Rose bengal (4,5,6,7-tetrachloro-2',4',5',7'-tetraiodofluorescein)

دارویی آنها مورد مطالعه قرار می‌گیرد و خواص ضد سرطانی آنها ارزیابی می‌شود. تلاش‌های انجام شده منجر به کشف تعدادی از داروهای ضد سرطان شده است. تخمین زده می‌شود که در سال‌های 1981 تا 2019، تقریباً 25 درصد از کل داروهای ضد سرطان ثبت شده جدید از محصولات طبیعی مشتق شده‌اند [۷۱]. به عنوان مثال، فوتوتروف‌ها به لطف رنگدانه‌های فتوستنتزی مانند کلروفیل و باکتریوکلروفیل قادر به جذب انرژی در نور هستند. محصولات تجزیه کلروفیل معمولاً برای اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آزمایش می‌شوند. Pheophorbide a مشتق کلروفیل (PPBa) یک حساس کننده به نور است که می‌تواند اثرات ضد تکثیر قابل توجهی را در چندین رده سلولی سرطان انسان ایجاد کند این ترکیب از فضولات کرم ابریشم و گیاه دارویی چینی *Scutellaria barbata* جدا شده است. در بسیاری از مطالعات اثر مهاري فنوفوربايد a را بر رشد سلول‌های نئوپلاستیک انسانی گزارش می‌کنند [۷۲، ۷۳ و ۷۴]. مطالعات مربوط به سمیت تیره فنوفوربیدها در کارسینوم کبدی سرطان رحم انسان، گلیوبلاستوما مولتی فرم و سرطان مثانه [75] انجام شده است. مطالعات PDT با اثر مهاري فنوفوربايد در سرطان سر و گردن [۷۶]، مری بارت [۷۷]، لوسمی [۷۸]، سرطان پروستات [۷۹ و ۸۰] و سرطان مری [۸۱] گزارش شده است.

کورکومین^۱ یا دی فرولوئیل متان جزء فعال ادویه زردچوبه است و دارای خواص ضد التهابی می‌باشد. کورکومین یک آنتی‌اکسیدان قوی است. کورکومینوئیدهای مورد استفاده در PDT به طور قابل توجهی از زنده ماندن سلولی در رده‌های سلولی سرطان سینه جلوگیری می‌کنند. فعالیت فارماکولوژیک وسیع کورکومین، مانند فعالیت‌های ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد التهابی و ضد توموری توصیف شده است [۸۲]. اثر فتودینامیک کورکومین به عنوان یک داروی ضد سرطان بر روی مدل تومور A431 (کارسینوم اپیتلیال سلول انسانی) بررسی شد. آنها نشان دادند که رشد تومور به طور قابل توجهی در PDT مهار می‌شود، در حالی که گروه کنترل کاهشی در حجم تومور نشان نداد. مطالعات متعددی با استفاده از کورکومین در PDT انجام شده و خواص ضد سرطانی و ضد باکتریایی آن را تایید کرده است [۸۳]. تحقیقات نشان می‌دهد که استفاده از PDT و

در غیاب نور است [۶۷]. در یک روش درمانی دیگر، نانوذرات (UCNPs) با مولکول‌های PS ترکیب می‌شوند تا به طور موثر ROS تولید کنند. در این روش درمانی، β -NaYF₄: Yb³⁺ + Er³⁺ را به عنوان UCNPs و رز بنگال (RB) را به عنوان مولکول‌های PS به کار گرفته شده‌اند و PDT in vitro بر روی سلول‌های سرطانی پستان موش 4T1 انجام شده است و بقای سلول‌های سرطانی به 33 درصد کاهش یافت که نشان دهنده کارایی درمان بسیار خوب است [۶۸]. اثرات آزمایشگاهی رز بنگال (RB) را به عنوان یک حساس کننده نور (PS) و نور سبز (500-550 نانومتر) برای از بین بردن دو رده سلولی سرطان پستان MDA-MB-231 و T47D انجام شده است و بهترین اثر با غلظت 5 میکرومولار و دوز نور 10 J/cm² بدست آمده است [۶۹]. با اتصال کووالانسی رز بنگال (RB) به پپتید آرمی پاتیک C(KLAKLAK)₂ (AMP) و استفاده از RB-C (KLAKLAK)₂ به عنوان حساسگر نتایج موثری برای درمان فتودینامیکی ملانوما در موش مشاهده شده است. درمان ملانوما به روش PDT و با واسطه RB-C (KLAKLAK) تومورهای زیر جلدی B16-F10-Luc2 در موش‌های C57 منجر به ضایعاتی شد که 479% کوچکتر از حیوانات تحت درمان با PDT با واسطه RB بوده‌اند [۷۰].

حسگرهای طبیعی

از زمان‌های قدیم، داروهای گیاهی حاصل از فرآورده‌های طبیعی برای درمان بیماری‌های مختلف انسان مورد استفاده قرار گرفته است. بیشتر داروهای کنونی از گیاهان دارویی مختلف مشتق می‌شوند و بدیهی است که عصاره‌های گیاهی و ترکیبات آنها باید به عنوان اجزای فعال سرب در اکتشافات داروهای سرطان مورد بررسی قرار گیرند. طبیعت ذخیره ارزشمندی برای گیاهان دارویی است و بسیاری از ترکیبات فعال دارویی جدا شده از گیاهان دارویی برای خواص فتوآکتیو آزمایش نشده‌اند. مطالعات کمی برای شناسایی ترکیبات شیمیایی جدید با نور فعال از عصاره‌های گیاهی انجام شده است که می‌توانند به عنوان PSهای طبیعی قوی مورد استفاده قرار گیرند. در دهه‌های اخیر، تلاش‌های زیادی برای جداسازی محصولات جدید با منشاء طبیعی از میکروب‌ها، گیاهان و سایر موجودات زنده صورت گرفته است. خواص

¹ Curcumin

نوری مطلوب (۶۰۰-۶۷۰ نانومتر) و حلالیت در محلول‌های آبی است. همچنین به راحتی در دسترس است و کلروفیلین با موفقیت در برابر سلول‌های سرطانی مثانه و رده سلولی سرطان سینه MCF7 استفاده شده است [۹۶ و ۹۷ و ۹۸].

هایپریرسین یک مشتق آنتراکینون است که از گیاه هوفاریقون^۲ جدا شده است و به عنوان یک ضد ویروس، ضد افسردگی، آنتی بیوتیک طبیعی و به عنوان یک داروی ضد سرطان نیز استفاده می‌شود. فعالیت فتودینامیک هایپریرسین به جذب بالای سلولی آن به دلیل چربی دوستی بالای آن نسبت داده می‌شود. این مولکولی که به یک حامل به شکل لیپوزوم، میسل یا نانوذرات نیاز دارد. تتودوسیو و همکاران مکانیسم هایپریرسین-PDT را بررسی کرد و متوجه شدند که هایپریرسین عمدتاً در غشای اندامک‌های مختلف، به ویژه میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی Golgi-(ER) کمپلکس تجمع می‌یابد و از طریق واکنش‌های نوع I و نوع II باعث مرگ سلولی می‌شود. در درمان فتودینامیک با هایپریرسین، گونه‌های اکسیژن فعال تولید شده می‌تواند باعث آسیب اکسیداتیو و تخریب تومورهای نئوپلاستیک شود. طبق مطالعات، مکانیسم‌های اصلی مرگ سلول‌های سرطانی پس از هایپریرسین-PDT آپوپتوز، اتوفاژی و نکروز است [۹۹]. PDT با واسطه هایپریرسین در درمان، گلیوبلاستوما [100] و تومورهای مثانه [۱۰۱] استفاده شده است. درمان با هایپریرسین فعال بیماران مبتلا به سلول‌های کارسینوم نازوفارنکس [۱۰۲] و سلول‌های پانکراس [۱۰۳] انسانی امیدوارکننده است. به طور خلاصه، هایپریرسین یکی از قوی‌ترین PS استخراج شده از منابع طبیعی است. مشتق مزو - تراهایدروکسی فیل کلرین لیپوزومی (Foslipos®) و هایپریرسین در ترکیب برای درمان سلول سنگفرشی سر و گردن (HNSCC) استفاده شده است [۱۰۴].

ویتامین‌ها

در سال‌های اخیر مکمل‌هایی، از جمله کلستیریلول-1,25 (Dihydroxycholecalciferol) شکل فعال ویتامین D و ویتامین D₃ نیز در درمان فتودینامیک تراپی نیز استفاده شده‌اند [۱۰۵]. درمان فتودینامیک تقویت شده با مکمل‌های ویتامین D یا D₃ برای درمان سرطان‌های سلول سنگفرشی پوست، کراتوز

نانوفرمولاسیون‌های کورکومین اثر زیادی بر تولید ROS دارد، بنابراین تابش نور لیزر منجر به رشد بیش از حد ROS خواهد شد. جدیدترین نانوفرمولاسیون‌های کورکومین دارای خواص زیادی هستند از جمله سرطان رده سلولی پوستی A431 انسان [۸۴ و ۸۵]، سلول‌های سرطانی پستان MCF-7 [۸۶ و ۸۷ و ۸۸]. نانوذرات سلنیوم - پلی‌اتیلن گلیکول - کورکومین (Se-PEG-Cur) به عنوان حساس‌گر نوری در مطالعه و درمان سلول‌های سرطانی پوست ملانوما نیز استفاده شده است [۸۹] و در یک مطالعه دیگر کورکومین لیپوزومی را به عنوان یک حساس‌گر قوی در درمان کارسینوم سلول سنگفرشی، ملانوما و سلول‌های طبیعی کراتینوسیت HaCaT معرفی شده است [۹۰]. آنتراکینون‌ها گروهی از ترکیبات هستند که از برگ‌ها و ساقه‌های *Heterophyllaea pustulata* Hook f جدا شده‌اند. گیاه (Rubiaceae) اثر فوتوتوکسیک طبیعی نشان می‌دهند و خواص حساس به نور خود تولید اکسیژن منفرد و/یا رادیکال آنیون سوپراکسید می‌کند. آنتراکینون‌هایی مانند soranjidiol، rubiadin 1- methyl ether و rubiadin 1- methyl ether فعالیت PDT را در برابر سلول‌های سرطان پستان انسانی ترانسفکت شده با کاسپاز-۳ (MCF-7) نشان دادند AQها به عنوان مهارکننده‌های کیناز و تیروزیناز و همچنین عوامل سمیت سلولی گزارش شدند [۹۱].

مشتقات تیوفن با خواص سیتوتوکسیک و فوتوتوکسیک نسبت به سلول‌های نئوپلاستیک شناخته می‌شوند ترکیبات پلی استیلن و تیوفن توسط نور با طول موج ۳۱۴-۳۵۰ نانومتر فعال یا برانگیخته می‌شوند. تیوفن‌های مشتق شده از ریشه گیاه شکر تیغال^۱ برای رده‌های سلولی سرطانی انسان از جمله MCF-7، HeLa، HL-60، K562 و A375-S2 سیتوتوکسیک هستند. جدا از اثر سیتوتوکسیک قوی بر روی رده‌های سلولی تومور انسان، خواص ضد درد قوی، ضد التهابی و ضد باکتریایی آن‌ها نیز ذکر شده است [۹۲ و ۹۳ و ۹۴ و ۹۵].

سیانوباکتری‌ها منبع کلروفیلین هستند که از مشتقات کلروفیل است. کلروفیلین عمدتاً در لیپوزوم و میتوکندری است که در آن سلول‌های سرطانی با اتوفاژی و آپوپتوز در PDT از بین می‌روند. مطالعات نشان داده است که کلروفیلین دارای خواص

² L. *Hypericum perforatum*

³ cholecalciferol-D3

¹Echinops latifolius Tausch

بهبود بخشد و در اثرات ضد سرطانی آن را از طریق القاء اپتوز افزایش دهد [۱۲۱].

نمونه دیگر استفاده از ویتامین K3 است. که در سلول‌های سرطانی رابدومیوسارکوما^۳ استفاده شده است. اثر تخریب سلولی قابل توجهی پس از تجویز ویتامین K3 به عنوان یک نئوآدجوانت مشاهده شد است [۱۲۲]. ترکیب یک داروی شیمی درمانی (CDDP-سیس پلاتین) با ویتامین K3 نیز برای افزایش اثربخشی استفاده شده است.

موارد شناخته شده ای از کاربرد ویتامین C نیز قبل از فرآیند تابش وجود دارد که از آن در سلول‌های سرطانی ملانوما در غلظت‌های مختلف یک ساعت قبل از تابش انکوبه شده بودند. در این آزمایش مشاهده شده است که مکمل ویتامین C باعث افزایش ۱۰ درصدی زنده مانایی سلولی می‌شود. مکمل ویتامین C باعث کاهش قابل توجهی در سمیت سلولی ناشی از درمان فتودینامیک در سلول‌های ملانوما می‌شود [۱۲۳].

مصرف ویتامین A نیز در پیشگیری و درمان سرطان پوست توصیه می‌شود. در مطالعه ای تاثیر نور لیزر کم توان به همراه ویتامین A بر فاکتورهای سلولی سلول‌های ملانوم انسان مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج آزمایش نشان داد که تابش نور لیزر با دوز 2 و 5 J/cm² و ویتامین A با غلظت 50 میکرومولار باعث کاهش زنده مانایی سلول‌های سرطانی و القاء اپتوز شد [۱۲۴].

نور لیزر در فتودینامیک تراپی

منبع نوری که برای تحریک ماده حساس به نور به کار می‌رود باید بتواند طول موجی تولید کند که توسط مولکول‌هایی که در فاصله بین ماده حساس به نور و منبع نوری قرار گرفته اند، جذب نشوند و بتوانند ماده حساس به نور را فعال کنند. با توجه به نکته فوق طول موج نور تولید شده توسط منبع نور می‌بایست در محدوده 630 تا 700 نانومتر و حداکثر تا 800 نانومتر باشد. میزان نفوذ نور در این طول موج‌ها 0/5 سانتیمتر برای طول موج 630 nm و 1/5cm در طول موج 700 nm می‌باشد. همچنین ماده حساس به نور ایده آل، ماده ای می‌باشد که دارای حداکثر جذب در این ناحیه باشد [۱۲۵]. در یک مطالعه که توسط طبایی و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام شد نشان داده شد که استفاده از ماده حساسگر

اکتینیک و پسوریازیس گزارش شده است. تحقیقات تجربی در مورد تأثیر درمان فتودینامیک با ویتامین D یا D3 نیز در رده‌های سلولی سرطان سینه و در مدل‌های حیوانی نیز انجام شده است ویتامین D3 و هر یک از آنالوگ‌های آن یک هورمون استروئیدی است که در متابولیسم کلسیم نقش دارد. در مطالعات تجربی نشان داده شده است که این مکمل تولید پروتوپورفیرین IX را در میتوکندری افزایش می‌دهد و از تخریب سلول‌های سرطانی در طول PDT حمایت می‌کند [۱۰۶ و ۱۰۷]. ویتامین D3 در متابولیسم کلسیم نقش دارد. در مطالعات تجربی نشان داده شده است که این مکمل تولید پروتوپورفیرین IX را در میتوکندری افزایش می‌دهد و از تخریب سلول‌های سرطانی در طول PDT حمایت می‌کند. تجزیه و تحلیل تأثیر کلسیتریول بر فیزیولوژی سلول‌ها اغلب در مطالعات آزمایشگاهی مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. اکنون مشخص شده است که کلسیتریول با افزایش عملکردی P53 باعث ترمیم جهش‌های ناشی از اشعه ماوراء بنفش در کراتینوسیت‌ها می‌شود و چندین اثر ضد توموری بر روی تومورهای اپیدرمی از طریق سیستم ایمنی دارد [۱۰۸ و ۱۰۹]. درمان ویتامین D با استفاده از کلسیتریول، کلسیپوتریول^۱ و تاکلسیتول^۲ برای درمان بیماری‌های پوستی از جمله پسوریازیس، درماتیت آتوپیک و ویتیلیگو مورد استفاده قرار گرفته است [۱۱۰ و ۱۱۱]. یک فرضیه رایج این است که PDT با درمان کمکی ویتامین D موثرتر از PDT به تنهایی است [۱۱۲]. پیشنهاد شده است که ویتامین D و D3 محیط تومور را اصلاح می‌کنند و امکان کاهش دوز موثر PS تجویز شده را فراهم می‌کنند [۱۱۳].

محققان PDT غنی شده با ویتامین D را در مواردی مانند کراتوز اکتینیک [۱۱۴ و ۱۱۵]، پسوریازیس انسانی [۱۱۶] و موسینوز فولیکولی پوست سر معرفی کردند [۱۱۷]. تحقیقات همچنین بر روی رده‌های سلولی گلیوم انسانی U87 و T98 [۱۱۸ و ۱۱۹]، سلول‌های سرطان پروستات [۱۲۰] انجام شده است. در یک مطالعه دیگر اثر تابش لیزر کم توان و همچنین نقش ویتامین D در سلول‌های سرطانی ملانوما پوستی انسان رده A375 مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات نشان می‌دهد پرتور درمانی با نور لیزر کم توان با استفاده از ویتامین D می‌تواند نفوذ سلولی را

¹ Calcipotriol

² Tacalcitol

³ Rhabdomyosarcoma

- [7] Bouwstra JA, Pilgram GSK, Ponex M. Structure of the skin barrier. In: Elias PM, Feingold KR, editors. *Skin Barrier*. Taylor & Francis; New York: 2006. pp. 65–96.
- [8] Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1081–1086. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1187.
- [9] Cohen PR, Quiñones MT, Uebelhoer NS. Red Dot Basal Cell Carcinoma: Literature Review of a Unique Clinical Subtype of Basal Cell Carcinoma. Published online 2021 Feb 15.
- [10] Kasprzak JM, Xu YG. Diagnosis and management of lentigo maligna: a review. *Drugs in Context* 2015;4:212281.
- [11] Kyrgidis A, Tzellos TG, Triaridis S. Melanoma: Stem cells, sun exposure and hallmarks for carcinogenesis, molecular concepts and future clinical implications, *J Carcinom.* 2010; 9: 3
- [12] Griffin LL, Ali FR, Lear JT. Non-melanoma skin cancer. *Clinical Medicine* 2016; 16(1): 62-5.
- [13] WE Damsky and M Bosenberg. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship Author manuscript; available in PMC 2018 May 2.
- [14] Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010; 375(9715): 673-85.
- [15] Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4.
- [16] Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM. Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. www.bsds.org.uk/uploads/pdfs/SCCguide2009.pdf (accessed 15 November 2017).
- [17] Hoorens I, Vossaert K, Pil L, Boone B, Schepper S, Ongenaes K, et al. Total-body examination vs lesion-directed skin cancer screening. *JAMA Dermatology* 2016; 152(1): 27-34.

کلرین e6 و تابش نور لیزر با طول موج 665nm مجر به درمان بیمار مبتلا به سرطان ندولار BCC گردید [۱۲۶]. در تودینامیک تریای از لیزر کم توان استفاده میشود. لیزرهای کم توان برخلاف لیزر پرتوان گرما آزاد نکرده و سبب تخریب بافتها نمی‌شوند، بلکه با خاصیت ایجاد واکنش فتوشیمیایی به بهبود متابولیسم سلولی کمک می‌کنند. لیزر منبع نور ایده آل برای فتودینامیک تریای می‌باشد. این امر به دلیل تک رنگ و همچنین همدوس بودن لیزر می‌باشد. تک رنگ بودن به نور این توانایی را میدهد که دقیقاً با پیک حداکثر جذب نور ماده حساس به نور در محدوده ای که نفوذ نور به بافت در بیشترین میزان خود می‌باشد، جور شود. بنابراین از افزایش حرارت بافت توسط طول موج‌هایی که در محدوده فعال کردن ماده حساس به نور نمی‌باشد، جلوگیری می‌کند [۱۲۷].

منابع

- [1] Ralf Paus L, Klein J, Permana PA, Owecki M, Chaldakov GN, Böhm M, et al. What are subcutaneous adipocytes really good for...? *Exp Dermatol.* 2007; 16(1): 45–47. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00519_1
- [2] Booth A, Magnuson A, Foster M. Detrimental and protective fat: body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;17(1): 13–27. doi: 10.1515/hmbci-2014-0009
- [3] Rivera-Gonzalez G, Shook B, Horsley V. Adipocytes in skin health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(3): 1–18
- [4] Singh A, Morris RJ. Innate immunity and the regulation and mobilization of keratinocyte stem cells: are the old players playing a new game? *Exp Dermatol.* 2012;21(9):660–664. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01566.x
- [5] Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol.* 2002;12(4):390–3
- [6] Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069–1080. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.

- [18] Tan KB, Tan SH, Jaffar H, Simulators of Squamous Cell Carcinoma of the Skin: Diagnostic Challenges on Small Biopsies and Clinicopathological Correlation. Published online 2013 Jun 25.
- [19] Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *British Journal of Dermatology*. 2017; 177(2): 359-72.
- [20] George S. W and R Jackson. Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Skin by Electrodesiccation and Curettage, *Can Med Assoc J*. 1964 Feb; 90(6): 408-413
- [21] Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021 Feb; 9(2): 171.
- [22] Foley P., Shumack S., Goh M., Cryotherapy and electrodesiccation and curettage, 25 November 2019.
- [23] Soleymani T, Abrouk M, Kelly MK, An Analysis of Laser Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer, *Dermatol Surg*. 2017 May.
- [24] Alam M, Armstrong A, Bordeaux KJ, Baum C, Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma Published online 2018 Jan 10.
- [25] Shi J, Xiao Z, Kamaly N, Farokhzad OC. Self-assembled targeted nanoparticles: Evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res*. 2011; 44: 1123-1134.
- [26] Remant Bahadur K.C, Gold nanoparticle-based gene delivery: promises and challenges, *Nanotechnol Rev* 2014; 3(3): 269-280.
- [27] Rita Mendes, Gold Nanoparticle Approach to the Selective Delivery of Gene Silencing in Cancer—The Case for Combined Delivery?, *Genes* 2017, 94.
- [28] Chang R, Hsu CF, Bor author T. Fabrication of Chlorophyll-Incorporated Nanogels for Potential Applications in Photothermal Cancer Therapy. *ACS Omega*. 2018 Nov 30; 3(11): 16057-16062. Published online 2018 Nov 27
- [29] Cruz, L.J., Tacke, P.J., Rueda, F., Domingo, J.C., Albericio, F., Figdor, C.G., Targeting nanoparticles to dendritic cells for immunotherapy. *Method. Enzymol*. 2012; 509, 143-16330.
- [30] Gunaydin G, Gedik ME., Ayan S. Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer—A Review of the Current Clinical Status. *Front Chem*. 2021; 9: 686303
- [31] Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., et al. (2011). Photodynamic Therapy of Cancer: an Update. *CA: A Cancer J*.
- [32] Raab, O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. *Zeitung Biol*. 39, 524-526 (1900).
- [33] Prime, J. *Les accidents toxiques par l'eosinate de sodium* (Jouve and Boyer, Paris, 1900).
- [34] von Tappeiner, H. & Jodlbauer, A. *Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Gesammelte Untersuchungen über die photodynamische Erscheinung* (Vogel, F. C., Leipzig, 1907).
- [35] Castano AP, Mroz P, and Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer*. Author manuscript; available in PMC 2010 Sep
- [36] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011 Jul-Aug; 61(4): 250-81. doi: 10.3322/caac.20114. Epub 2011 May 26. PMID: 21617154; PMCID: PMC3209659.
- [37] Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 889-905.
- [38] Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 380-387
- [39] Gunaydin G., Gedik ME., Ayan S. Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer—Are view of the Current Clinical Status. *Front Chem*. 2021; 9: 6
- [40] Shik Kim H, and Lee DY. Nanomedicine in Clinical Photodynamic Therapy for the Treatment of Brain Tumors. *Biomedicines* 2022, 10, 96.

- [41] Wan MT, and Y Lin J. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. Published online 2014 May 21. doi: 10.2147/CCID.S35334.
- [42] Kou J, Dou D, and Yang L, Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. 2017 Oct 6; 8(46): 81591–81603. Published online 2017 Aug 11. doi: 10.18632/oncotarget.20189
- [43] Castano AP, Demidova TN, and Hamblin MR, Mechanisms in photodynamic therapy: Part three—Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. Author manuscript; available in PMC 2014 Jul 23.
- [44] Ostańska E., Dorota D, Aebischer B. The potential of photodynamic therapy in current breast cancer treatment methodologies. Received 10 June 2020, Revised 12 January 2021, Accepted 18 January 2021, Available online 28 January 2021, Version of Record 28 January 2021.
- [45] Cramers, P. et al. Foscan uptake and tissue distribution in relation to photodynamic efficacy. *Br. J. Cancer* 88, 283–290 (2003).
- [46] Pogue, B. W. et al. Photodynamic therapy with verteporfin in the radiation-induced fibrosarcoma-1 tumor causes enhanced radiation sensitivity. *Cancer Res.* 63, 1025–1033 (2003).
- [47] Ruoslahti, E. Specialization of tumour vasculature. *Nature Rev. Cancer* 2, 83–90 (2002).
- [48] McBride, G. Studies expand potential uses of photodynamic therapy. *JNCI Cancer Spectrum* 94, 1740–1742 (2002).
- [49] Duska, L. R., Hamblin, M. R., Miller, J. L. & Hasan, T. Combination photoimmunotherapy and cisplatin: effects on human ovarian cancer ex vivo. *JNCI Cancer Spectrum* 91, 1557–1563 (1999).
- [50] Nath S., Saad MA., Pigula M., Photoimmunotherapy of Ovarian Cancer: A Unique Niche in the Management of Advanced Disease. *Cancers* 2019, 11(12).
- [51] Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000. 19–212: 1.
- [52] Alexander C. Kumbler. Photodynamic therapy, *Medical Laser Application* 2005; 20: 37–45
- [53] Plekhova N., Shevchenko O., Korshunova O, Development of Novel Tetrapyrrole Structure Photosensitizers for Cancer Photodynamic Therapy, 2022 Feb; 9(2): 82. Published online 2022 Feb 19. doi: 10.3390/bioengineering9020082
- [54] Khani T., Jadidi M., Hasanzadeh H, Moshfegh SH. Hematoporphyrin Is a Promising Sensitizer for Dual-Frequency Sono-photodynamic Therapy in Mice Breast Cancer. March 14, 2022.
- [55] Lin C, Zhang Y, Zhao Q, Sun P, Gao Z, Cui S. Analysis of the short-term effect of photodynamic therapy on primary bronchial lung cancer. *Lasers Med Sci.* 2021 Jun;36(4):753-761. doi: 10.1007/s10103-020-03080-5. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594348; PMCID: PMC8121718.
- [56] Nwogu C., Kloc A., Attwood K, Bshara W, Durrani F, Pandey R. Porfimer Sodium Versus PS785 for Photodynamic Therapy (PDT) of Lung Cancer Xenografts in Mice. *J Surg Res.* 2021 Jul;263:245-250. doi: 10.1016/j.jss.2020.12.067. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33713956.
- [57] Liu H, Liu Y, Wang L, Ruan X, Wang F, Xu D, Zhang J, Jia X, Liu D. Evaluation on Short-Term Therapeutic Effect of 2 Porphyrin Photosensitizer-Mediated Photodynamic Therapy for Esophageal Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2019 Jan 1;18:1533033819831989. doi: 10.1177/1533033819831989. PMID: 30885065; PMCID: PMC6425523.
- [58] Malina L, Tomankova KB, Malohlava J, Jiravova J, Manisova B, Zapletalova J, Kolarova H. The in vitro cytotoxicity of metal-complexes of porphyrin sensitizer intended for photodynamic therapy. *Toxicol In Vitro.* 2016 Aug;34:246-256. doi: 10.1016/j.tiv.2016.04.010. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27107484.
- [59] Orenstein A, Kostenich G, Roitman L, Shechtman Y, Kopolovic Y, Ehrenberg B, Malik Z. A comparative study of tissue distribution and photodynamic therapy selectivity of chlorin e6, Photofrin II and ALA-induced protoporphyrin IX in a colon carcinoma model. *Br J Cancer.* 1996 Apr;73(8):937-44. doi: 10.1038/bjc.1996.185. PMID: 8611429; PMCID: PMC2075833.

- [60] Berger Y, Greppi A, Siri O, Neier R, Juillerat-Jeanneret L. Ethylene glycol and amino acid derivatives of 5-aminolevulinic acid as new photosensitizing precursors of protoporphyrin IX in cells. *J Med Chem.* 2000 Dec 14; 43(25): 4738-46. doi: 10.1021/jm000981q. PMID: 11123982.
- [61] Cohen DK, Lee PK. Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancers. *Cancers (Basel).* 2016 Oct 4;8(10):90. doi: 10.3390/cancers8100090. PMID: 27782043; PMCID: PMC5082380.
- [62] Horlings RK, Terra JB, Witjes MJ. mTHPC mediated, systemic photodynamic therapy (PDT) for nonmelanoma skin cancers: Case and literature review. *Lasers Surg Med.* 2015 Dec;47(10):779-87. doi: 10.1002/lsm.22429. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26462858.
- [63] Nistorescu S, Udrea AM, Badea MA, Lungu I, Boni M, Tozar T, Dumitrache F, Maraloiu VA, Popescu RG, Fleaca C, Andronescu E, Dinischiotu A, Staicu A, Balas M. Low Blue Dose Photodynamic Therapy with Porphyrin-Iron Oxide Nanoparticles Complexes: In Vitro Study on Human Melanoma Cells. *Pharmaceutics.* 2021 Dec 10;13(12):2130. doi: 10.3390/pharmaceutics13122130. PMID: 34959411; PMCID: PMC8705854.
- [64] Dos Santos AF, de Almeida DRQ, Terra LF, Wailemann RAM, Gomes VM, Arini GS, Ravagnani FG, Baptista MS, Labriola L. Fluence Rate Determines PDT Efficiency in Breast Cancer Cells Displaying Different GSH Levels. *Photochem Photobiol.* 2020 May;96(3):658-667. doi: 10.1111/php.13182. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31742700.
- [65] Huang L, Lin H, Chen Q, Yu L, Bai D. MPPa-PDT suppresses breast tumor migration/invasion by inhibiting Akt-NF- κ B-dependent MMP-9 expression via ROS. *BMC Cancer.* 2019 Nov 29;19(1):1159. doi: 10.1186/s12885-019-6374-x. PMID: 31783821; PMCID: PMC6884812.
- [66] Wyss P, Schwarz V, Dobler-Girdziunaite D, Hornung R, Walt H, Degen A, Fehr M. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer. *Int J Cancer.* 2001 Sep 1;93(5):720-4. doi: 10.1002/ijc.1400. PMID: 11477585.
- [67] Demartis S, Rassu G, Murgia S, Casula L, Giunchedi P, Gavini E. Improving Dermal Delivery of Rose Bengal by Deformable Lipid Nanovesicles for Topical Treatment of Melanoma. *Mol Pharm.* 2021 Nov 1;18(11):4046-4057. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00468. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554752; PMCID: PMC8564756.
- [68] Borodziuk A, Kowalik P, Duda M, Wojciechowski T, Minikayev R, Kalinowska D, Klepka M, Sobczak K, Kłopotowski Ł, Sikora B. Unmodified Rose Bengal photosensitizer conjugated with NaYF₄:Yb,Er upconverting nanoparticles for efficient photodynamic therapy. *Nanotechnology.* 2020 Nov 13; 31(46): 465101. doi: 10.1088/1361-6528/aba975. PMID: 32717731.
- [69] Ramirez R, Mazzocco T, S Rose bengal as a photosensitizer in the photodynamic therapy of breast cancer cell lines ,*Proceedings of the SPIE, Volume 11070, id. 11070A1 4 pp. (2019).* Pub Date: August 2019 10.1117/12.2525456 , 2019SPIE11070E..A1A
- [70] Dhillon SK, Porter SL, Rizk N, Sheng Y, McKaig T, Burnett K, White B, Nesbitt H, Matin RN, McHale AP, Callan B, Callan JF. Rose Bengal-Amphiphilic Peptide Conjugate for Enhanced Photodynamic Therapy of Malignant Melanoma. *J Med Chem.* 2020 Feb 13;63(3):1328-1336. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01802. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31940202.
- [71] Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020 Mar 27;83(3):770-803. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32162523.
- [72] Saide A, Lauritano C, Ianora A. Pheophorbide a: State of the Art. *Mar Drugs.* 2020 May 14;18(5):257. doi: 10.3390/md18050257. PMID: 32423035; PMCID: PMC7281735.
- [73] Tang P.M., Chan J.Y., Au S.W., Kong S.K., Tsui S.K., Waye M.M., Mak T.C., Fong W.P., Fung K.P. Pheophorbide a an

- active compound isolated from *Scutellaria barbata*, possesses photodynamic activities by inducing apoptosis in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol. Ther.* 2006;5:1111–1116. doi: 10.4161/cbt.5.9.2950.
- [74] Tang P.M., Liu X.Z., Zhang D.M., Fong W.P., Fung K.P. Pheophorbide a based photodynamic therapy induces apoptosis via mitochondrial-mediated pathway in human uterine carcinosarcoma. *Cancer Biol. Ther.* 2009;8:533–539. doi: 10.4161/cbt.8.6.7694.
- [75] Bergstrom L.C., Vucenic I., Hagen I.K., Chernomorsky S.A., Poretz R.D. In-vitro photocytotoxicity of lysosomotropic immunoliposomes containing pheophorbide a with human bladder carcinoma cells. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1994;24:17–23. doi: 10.1016/1011-1344(94)07008-3.
- [76] Chung P.S., He P., Shin J.I., Hwang H.J., Lee S.J., Ahn J.C. Photodynamic therapy with 9-hydroxypheophorbide alpha on AMC-HN-3 human head and neck cancer cells: Induction of apoptosis via photoactivation of mitochondria and endoplasmic reticulum. *Cancer Biol. Ther.* 2009;8:1343–1351. doi: 10.4161/cbt.8.14.8693.
- [77] Qumseya B.J., David W., Wolfsen H.C. Photodynamic therapy for barrett's esophagus and esophageal carcinoma. *Clin. Endosc.* 2013;46:30–37. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.30.
- [78] Lee W.Y., Lim D.S., Ko S.H., Park Y.J., Ryu K.S., Ahn M.Y., Kim Y.R., Lee D.W., Cho C.W. Photoactivation of pheophorbide a induces a mitochondrial-mediated apoptosis in Jurkat leukaemia cells. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2004;75:119–126. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2004.05.005.
- [79] Della Pietra E., Simonella F., Bonavida B., Xodo L.E., Rapozzi V. Repeated sub-optimal photodynamic treatments with pheophorbide a induce an epithelial mesenchymal transition in prostate cancer cells via nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2015;45:43–53. doi: 10.1016/j.niox.2015.02.005
- [80] Gheewala T., Skwor T., Munirathinam G. Photodynamic therapy using pheophorbide and 670 nm LEDs exhibits anti-cancer effects in-vitro in androgen dependent prostate cancer. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2018;21:130–137. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.026.
- [81] Wu D., Liu Z., Fu Y., Zhang Y., Tang N., Wang Q., Tao L. Efficacy of 2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide-a in photodynamic therapy of human esophageal squamous cancer cells. *Oncol. Lett.* 2013;6:1111–1119. doi: 10.3892/ol.2013.1493.
- [82] Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol.* 2015 Sep;83:111-24. doi: 10.1016/j.fct.2015.05.022. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26066364.
- [83] Dujic J, Kippenberger S, Ramirez-Bosca A, Diaz-Alperi J, Bereiter-Hahn J, Kaufmann R, Bernd A, Hofmann M. Curcumin in combination with visible light inhibits tumor growth in a xenograft tumor model. *Int J Cancer.* 2009 Mar 15;124(6):1422-8. doi: 10.1002/ijc.23997. PMID: 19035461.
- [84] Xin, Y.; Huang, Q.; Zhang, P.; Guo, W.W.; Zhang, L.Z.; Jiang, G. Demethoxycurcumin in combination with ultraviolet radiation B induces apoptosis through the mitochondrial pathway and caspase activation in A431 and HaCaT cells. *Tumour Biol.* 2017, 39,1010428317706216.
- [85] Abdel Fadeel, D.A.; Kamel, R.; Fadel, M. PEGylated lipid nanocarrier for enhancing photodynamic therapy of skin carcinoma using curcumin: In-vitro/in-vivo studies and histopathological examination. *Sci. Rep.* 2020, 10, 10435.
- [86] Kamel, A.E.; Fadel, M.; Louis, D. Curcumin-loaded nanostructured lipid carriers prepared using Peceol™ and olive oil in photodynamic therapy: Development and application in breast cancer cell line. *Int. J. Nanomed.* 2019, 14, 5073–5085.
- [87] Raschpichler, M.; Preis, E.; Pinnapireddy, S.R.; Baghdan, E.; Pourasghar, M.; Schneider, M.; Bakowsky, U. Photodynamic inactivation of circulating

- tumor cells: An innovative approach against metastatic cancer. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2020, 157,38–46.
- [88] Halevas, E.; Arvanitidou, M.; Mavroidi, B.; Hatzidimitriou, A.G.; Politopoulos, K.; Alexandratou, E.; Pelecanou, M.; Sagnou, M. A novel curcumin gallium complex as photosensitizer in photodynamic therapy: Synthesis, structural and physicochemical characterization, photophysical properties and in vitro studies against breast cancer cells. *J. Mol. Struct.* 2021, 1240, 130485
- [89] Mohammadi, S.; Soratijahromi, E.; Dehdari Vais, R.; Sattarahmady, N. Phototherapy and Sonotherapy of Melanoma Cancer Cells. Using Nanoparticles of Selenium-Polyethylene Glycol-Curcumin as a Dual-Mode Sensitizer. *J. Biomed. Phys. Eng.* 2020, 10, 597–606.
- [90] Woźniak, M.; Nowak, M.; Lazebna, A.; Wiśniewski, K.; Jabłońska, I.; Szpadel, K.; Grzeszczak, A.; Gubernator, J.; Ziółkowski, P. The Comparison of In Vitro Photosensitizing Efficacy of Curcumin-Loaded Liposomes Following Photodynamic Therapy on Melanoma MUG-Mel2, Squamous Cell Carcinoma SCC-25, and Normal Keratinocyte HaCaT Cells. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 374.
- [91] Comini LR, Fernandez IM, Rumie Vittar NB, Núñez Montoya SC, Cabrera JL, Rivarola VA. Photodynamic activity of anthraquinones isolated from *Heterophyllaea pustulata* Hook f. (Rubiaceae) on MCF-7c3 breast cancer cells. *Phytomedicine.* 2011 Sep 15;18(12):1093-5. doi: 10.1016/j.phymed.2011.05.008. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21665453.
- [92] Kubrak TP, Kołodziej P, Sawicki J, Mazur A, Kozirowska K, Aebischer D. Some Natural Photosensitizers and Their Medicinal Properties for Use in Photodynamic Therapy. *Molecules.* 2022 Feb 10;27(4):1192. doi: 10.3390/molecules27041192. PMID: 35208984; PMCID: PMC8879555.
- [93] Marles, R.J.; Compadre, R.L.; Compadre, C.M.; Soucy-Breau, C.; Redmond, R.W.; Duval, F.; Mehta, B.; Morand, P.; Scaiano, J.C.; Arnason, J.T. Thiophenes as mosquito larvicides: Structure-toxicity relationship analysis. *Pestic. Biochem. Physiol.* 1991, 41, 89–100.
- [94] Zhang, P.; Jin, W.-R.; Shi, Q.; He, H.; Ma, Z.; Qu, H.-B. Two novel thiophenes from *Echinops grijissi* Hance. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2008, 10, 977–981
- [95] Naithani, R.; Mehta, R.G.; Shukla, D.; Chandrasekera, S.N.; Moriarty, R.M. Antiviral Activity of Phytochemicals: A Current Perspective. *Diet. Compon. Immune Funct.* 2010, 421–468.
- [96] Gomaa, I.; Ali, S.E.; El-Tayeb, T.A.; Abdel-Kader, M.H. Chlorophyll derivative mediated PDT versus methotrexate: An in vitro study using MCF-7 cells. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2012, 9, 362–368.
- [97] Ichimaru, Y.; Kanaeda, N.; Tominaga, S.; Suzui, M.; Maeda, T.; Fujii, H.; Nakao, M.; Yoshioka, H. Sasa veitchii extract induces anticancer effects via inhibition of cyclin D1 expression in MCF-7 cells. *Nagoya J. Med. Sci.* 2020, 82, 509–518.
- [98] Barnes, J.; Anderson, L.A.; Phillipson, J.D. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001, 53, 583–600
- [99] Liu, X.; Jiang, C.; Li, Y.; Liu, W.; Yao, N.; Gao, M.; Ji, Y.; Huang, D.; Yin, Z.; Sun, Z.; et al. Evaluation of hypericin: Effect of aggregation on targeting biodistribution. *J. Pharm. Sci.* 2015, 104, 215–222.
- [100] Zupkó, I.; Kamuhabwa, A.R.; D'Hallewin, M.A.; Baert, L.; DeWitte, P.A. In vivo photodynamic activity of hypericin in transitional cell carcinoma bladder tumors. *Int. J. Oncol.* 2001, 18, 1099–1105
- [101] Zupkó, I.; Kamuhabwa, A.R.; D'Hallewin, M.A.; Baert, L.; DeWitte, P.A. In vivo photodynamic activity of hypericin in transitional cell carcinoma bladder tumors. *Int. J. Oncol.* 2001, 18, 1099–1105.
- [102] Xu, C.; Leung, A. Light-activated hypericin induces cellular destruction of nasopharyngeal carcinoma cells. *Laser. Phys. Lett.* 2010, 7, 68.
- [103] Liu, C.D.; Kwan, D.; Saxton, R.E.; McFadden, D.W. Hypericin and photodynamic therapy decreases human

- pancreatic cancer in vitro and in vivo. *J. Surg. Res.* **2000**, 93, 137–143.
- [104] Gyenge, E.B.; Lüscher, D.; Forny, P.; Antoniol, M.; Geisberger, G.; Walt, H.; Patzke, G.; Maake, C. Photodynamic mechanisms induced by a combination of hypericin and a chlorin based-photosensitizer in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Photochem. Photobiol.* **2013**, 89, 150–162
- [105] Mazur A, Kozirowska K, Dynarowicz K, Aebisher D, Bartusik-Aebisher D. Vitamin D and Vitamin D3 Supplementation during Photodynamic Therapy: A Review. *Nutrients.* **2022 Sep 15**;14(18):3805. doi: 10.3390/nu14183805. PMID: 36145180; PMCID: PMC9502525.
- [106] Bullock TA, Negrey J, Hu B, Warren CB, Hasan T, Maytin EV. Significant improvement of facial actinic keratoses after blue light photodynamic therapy with oral vitamin D pretreatment: An interventional cohort-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* **2022 Jul**;87(1):80–86. doi: 10.1016/j.jaad.2022.02.067. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314199; PMCID: PMC9233022.
- [107] Moreno R., Nájera L., Mascaraque M., Juarranz Á., González S., Gilaberte Y. Influence of Serum Vitamin D Level in the Response of Actinic Keratosis to Photodynamic Therapy with Methylaminolevulinate. *J. Clin. Med.* **2020**;9:398. doi: 10.3390/jcm9020398.
- [108] Bullock T.A., Negrey J., Hu B., Warren C.B., Hasan T., Maytin E.V. Significant improvement of facial actinic keratoses after blue light photodynamic therapy with oral vitamin D pretreatment: An interventional cohort-controlled trial. *J. Am. Acad. Der-matol.* **2022**;87:80–86. doi: 10.1016/j.jaad.2022.02.067.
- [109] Moreno R., Nájera L., Mascaraque M., Juarranz Á., González S., Gilaberte Y. Influence of Serum Vitamin D Level in the Response of Actinic Keratosis to Photodynamic Therapy with Methylaminolevulinate. *J. Clin. Med.* **2020**; 9: 398. doi: 10.3390/jcm9020398.
- [110] Gerstmeier J, Possmayer AL, Bozkurt S, Hoffmann ME, Dikic I, Herold-Mende C, Burger MC, Münch C, Kögel D, Linder B. Calcitriol Promotes Differentiation of Glioma Stem-Like Cells and Increases Their Susceptibility to Temozolomide. *Cancers (Basel).* **2021 Jul 16**;13(14):3577. doi: 10.3390/cancers13143577. PMID: 34298790; PMCID: PMC8303292.
- [111] Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* **2018 Apr**; 19(2): 223-235. doi: 10.1007/s40257-017-0323-8. PMID: 28994020.
- [112] Mazur A, Kozirowska K, Dynarowicz K. Vitamin D and Vitamin D3 Supplementation during Photodynamic Therapy: A Review. **2022 Sep**; 14(18): 3805. Published online 2022 Sep 15. doi: 10.3390/nu14183805
- [113] Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, Savastano S. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* **2017 Jun**;18(2):195-205. doi: 10.1007/s11154-017-9411-6. PMID: 28176237; PMCID: PMC5486909.
- [114] Moreno R., Nájera L., Mascaraque M., Juarranz Á., González S., Gilaberte Y. Influence of Serum Vitamin D Level in the Response of Actinic Keratosis to Photodynamic Therapy with Methylaminolevulinate. *J. Clin. Med.* **2020**;9:398. doi: 10.3390/jcm9020398.
- [115] Bullock T.A., Negrey J., Hu B., Warren C.B., Hasan T., Maytin E.V. Significant improvement of facial actinic keratoses after blue light photodynamic therapy with oral vitamin D pretreatment: An interventional cohort-controlled trial. *J. Am. Acad. Der-matol.* **2022**;87:80–86. doi: 10.1016/j.jaad.2022.02.067.
- [116] Maytin, E.V.; Honari, G.; Khachemoune, A.; Taylor, C.R.; Ortel, B.; Pogue, B.W.; Sznycer-Taub, N.; Hasan, T. Vitamin D Com-bined with Aminolevulinate (ALA)-Mediated Photodynamic Therapy (PDT) for Human Psoriasis: A Proof-of-Principle Study. *Isr. J.Chem.* **2012**, 52, 767–775.

- [117] Giuffrida R, Borgia F, Marafioti I, Riso G, Cannavò SP. Combination of tacalcitol ointment and photodynamic therapy for the treatment of follicular mucinosis of the scalp. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Sep;27:487-489. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.07.003. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31299390.
- [118] Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A, Cramer G, Stepp H, Jesu Raj JG, Bozec D, Busch TM, Hadjipanayis CG. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2019 Feb;141(3):595-607. doi: 10.1007/s11060-019-03103-4. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30659522; PMCID: PMC6538286.
- [119] Chen X, Wang C, Teng L, Liu Y, Chen X, Yang G, Wang L, Liu H, Liu Z, Zhang D, Zhang Y, Guan H, Li X, Fu C, Zhao B, Yin F, Zhao S. Calcitriol enhances 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence and the effect of photodynamic therapy in human glioma. *Acta Oncol*. 2014 Mar;53(3):405-13. doi: 10.3109/0284186X.2013.819993. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24032442.
- [120] Ortel B, Sharlin D, O'Donnell D, Sinha AK, Maytin EV, Hasan T. Differentiation enhances aminolevulinic acid-dependent photodynamic treatment of LNCaP prostate cancer cells. *Br J Cancer*. 2002 Nov 18; 87(11): 1321-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6600575. PMID: 12439724; PMCID: PMC2408893.
- [121] M Ghanbari Zarandi, MS Naderi, SM Tabaie, S Hesami Tackallou. Effect of low level laser radiation with vitamin D in destroying skin cancer Melanoma cells. *Journal of Lasers in Medicine* 18 (3), 12-22
- [122] Mahmood, R.; Khurshid, A.; Khan, J.A.; Rafi, M.; Yousaf, M.S.; Maqsood, M.; Aalam, M.; Salman, M.; Ikram, M. Enhanced efficacy of chemophotodynamic therapy of rhabdomyosarcoma cells by using vitamin K3 as a neoadjuvant agent. *Laser Phys*. 2018, 29,015603.
- [123] Grimm S, Mvondo D, Grune T, Breusing N. The outcome of 5-ALA-mediated photodynamic treatment in melanoma cells is influenced by vitamin C and heme oxygenase-1. *Biofactors*. 2011 Jan-Feb;37(1):17-24. doi: 10.1002/biof.129. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21328623.
- [124] Banihashemi Torshizi M, Tabaie S M, Naderi M S, Hesami Tackallou S. Effect of low level laser irradiation with vitamin A on cell viability and apoptosis induction of human skin melanoma. *Tehran Univ Med J* 2022; 79 (10) :780-789
- [125] Ash C, Dubec M, Donne K, Bashford T. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. *Lasers Med Sci*. 2017 Nov;32(8):1909-1918. doi: 10.1007/s10103-017-2317-4. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28900751; PMCID: PMC5653719.
- [126] SM Tabaie, P Mansuri, MS Naderi, K Kebriti, Systemic Photodynamic Therapy With Chlorine e6 as a Photosensitizer for the Treatment of Nodular BCC: A Case Report. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2022.
- [127] Brancalion L, Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci*. 2002;17(3):173-86. doi: 10.1007/s101030200027. PMID: 12181632.

Review of the photodynamic therapy with the approach of different photosensitizers

Hemmati P.¹, Tabaie S. M.², Naderi M. S.^{3*}

¹ Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

² Department of Medical Laser, Medical Laser Research Center, Yara Institute, Academic Center for Education Culture and Research ACECR), Tehran, Iran.

³ Department of Biophysics, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

* (Corresponding author): ms.naderi@ian-tnb.ac.ir

DOI: [10.30495/jdb.2023.1975290.1345](https://doi.org/10.30495/jdb.2023.1975290.1345)

<https://dorl.net/dor/20.1001.1.2008692.1402.15.4.6.0>

Received: December.2022

Accepted: January 2023

Abstract

Photodynamic therapy is a minimally invasive treatment for diseases such as cancer. The photosensitizer, which acts as a catalyst upon absorption of light, converts oxygen into cytotoxic reactive oxygen species that destroy malignant cells through apoptosis or necrosis, destroy tumor vasculature, and Stimulate immunity. A photosensitizer activated by a specific biomarker is able to distinguish healthy from diseased cells, thereby reducing off-target photodamage. The purpose of this study is to introduce and evaluate the performance of different types of photosensitizers in the treatment of various diseases, including skin diseases and skin cancer, with the photodynamic therapy method. In this review study, the articles of the last 10 years on the sites Google Scholar, PubMed, Science Direct, and Scopus with the topics of photosensitizers, photodynamic therapy, cancer, skin, and low-power laser were reviewed. There are different methods for the treatment of cancer, Photodynamic therapy is a promising treatment method for all types of cancer. One of the advantages of this method is the use of non-ionizing radiation, which leads to minimal damage to DNA and surrounding tissues. This method can be improved by using different photosensitizers with different optical wavelengths according to the target tissue. treatments with their unique mechanisms to have a helpful effect.

Keywords: Photodynamic therapy, Photosensitizers, Lpower-ow laser, Cancer, Skin.