



Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y
Electrónica

Terapia Fotodinámica: Una área de oportunidad en México



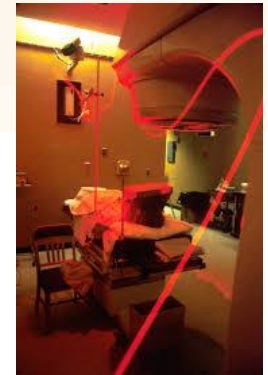
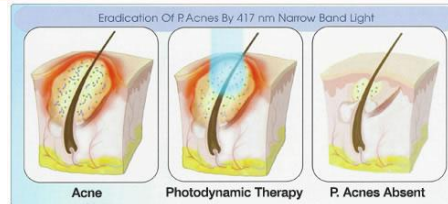
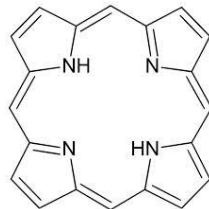
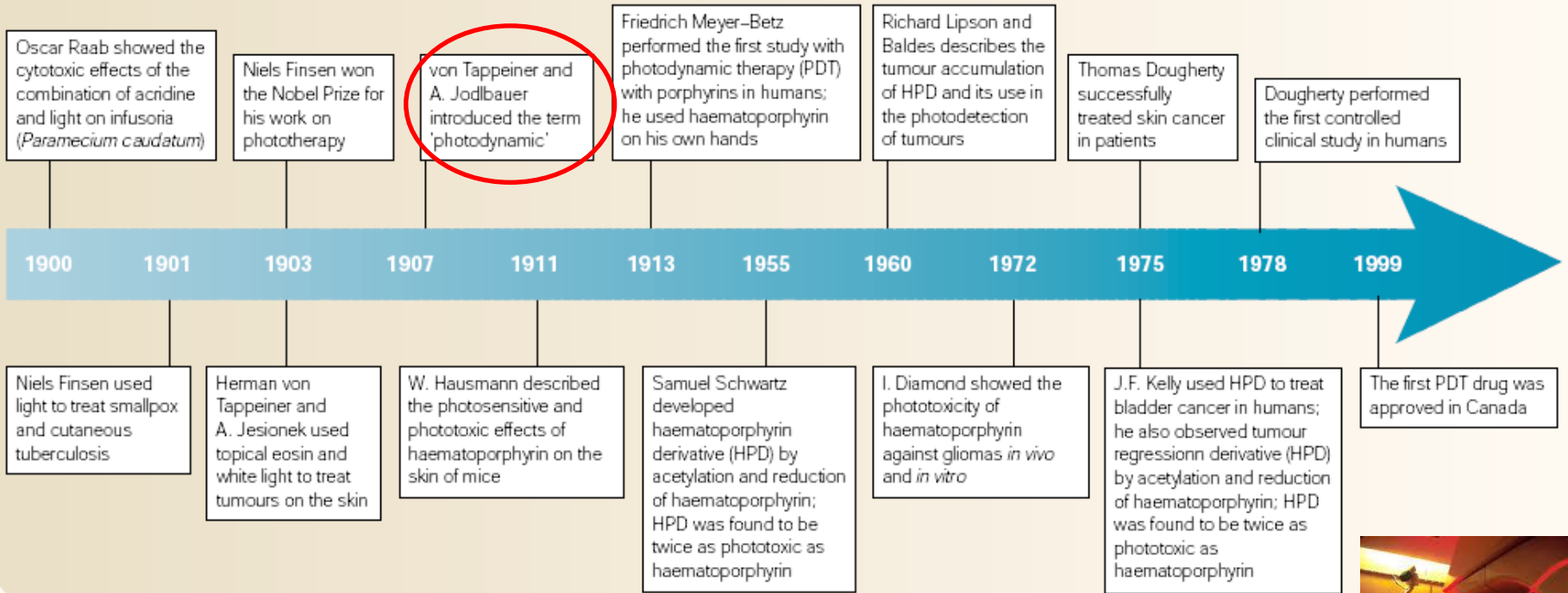
Rubén Ramos-García
Coordinación de Óptica
rgarcia@inaoep.mx
Tel 52 (222) 266 3100 Ext.2214



Terapia Fotodinámica (PDT)

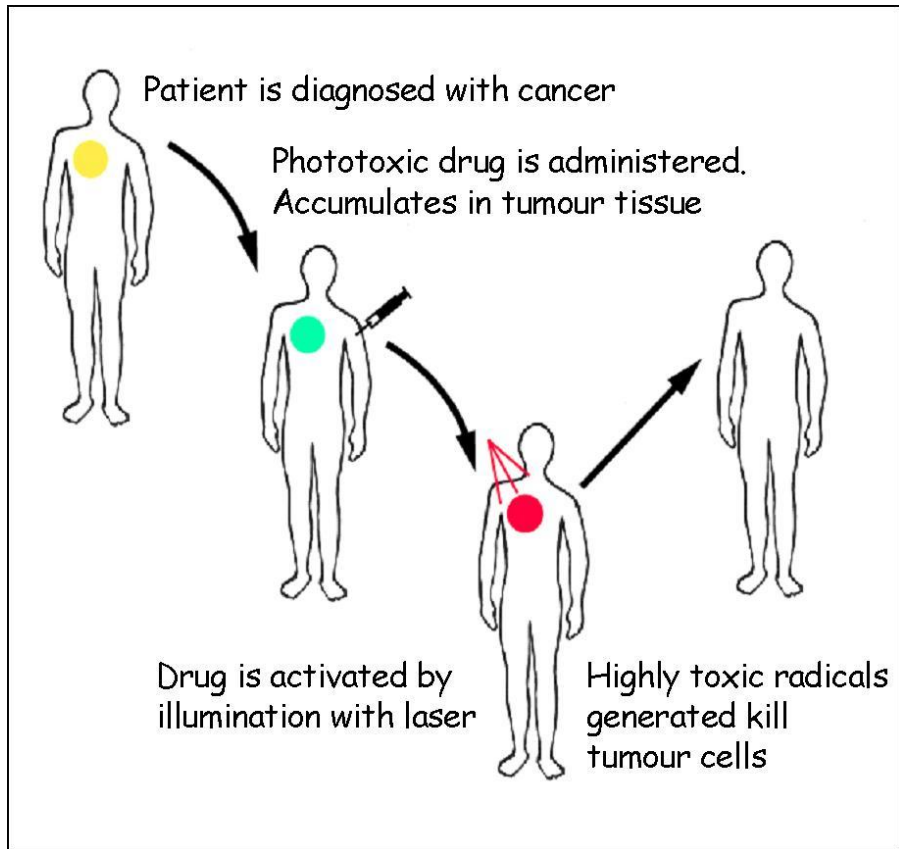
- **Antecedentes**
- **¿Qué es la terapia fotodinámica?**
- **¿Cómo funciona PDT?**
- **Efectos secundarios**
- **Oportunidades en México**

Historia de la PDT (1900-presente)



¿Qué es la Terapia Fotodinámica?

Es una terapia que utiliza *compuestos químicos no tóxicos activados por luz* (fotosensibilizador) y que una vez iluminados producen una forma de para las células y tumores *oxígeno altamente tóxico*



Ventajas:

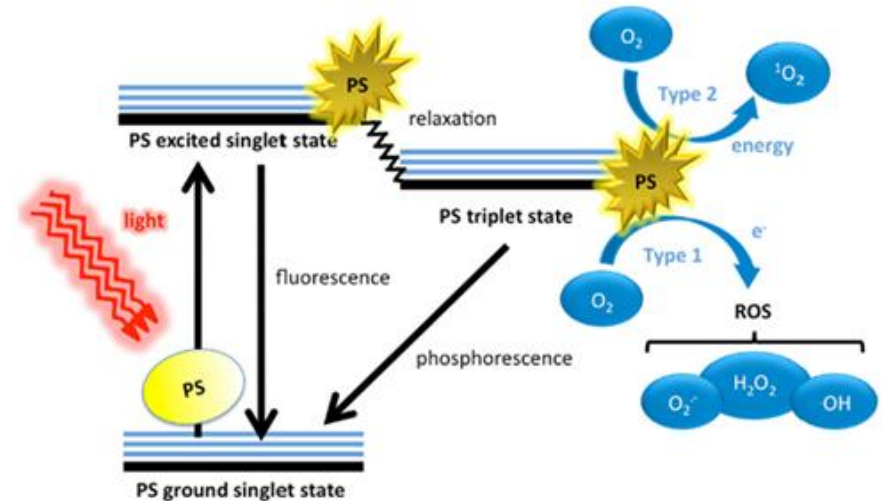
- Baja toxicidad
- Poco invasivo
- Ataque selectivo
- Efectos terapeuticos rápidos
- No efectos secundarios importantes
- Mucho más barato

PDT involucra 3 componentes claves:

1) **Fotosensitizador (FS)**

2) **Fuente de luz**

3) **Oxígeno.**



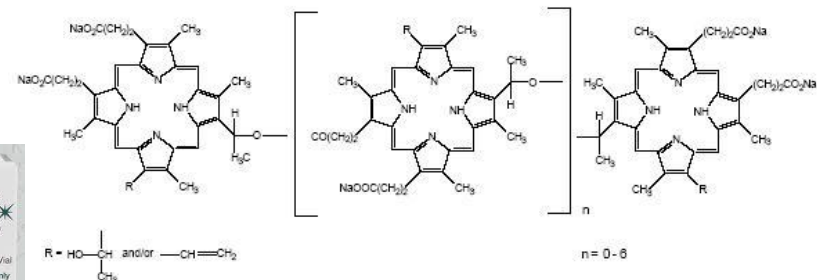
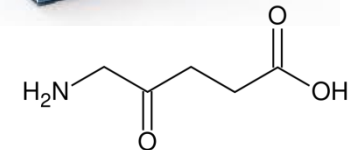
Type I PDT- Generación de **radicales libres** generados por la transferencia de un electron (reactive oxygen species ROS): superoxido $O_2^{\bullet-}$ peroxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidróxilo $\bullet OH$ (mas reactivo).

Type II PDT- Transferencia de un electron del oxígeno para producir **oxígeno singulete**

Los ROS generados por PDT tienen un radio de acción de ~10–20 nm. Difusión es muy limitada

Características de los fotosensibilizadores

- Generalmente los FS tienen una estructura molecular de enlaces conjugados (delocalización de electrones π).
- Alta absorción en el rojo-NIR
- Alta eficiencia cuántica de producción de oxígeno singlete
- Alta estabilidad química
- Baja toxicidad en la oscuridad
- *Absorción selectiva en tumores*



Fotosensitizadores comerciales

Table 1 | **Photosensitizers for malignant diseases**

Sensitizer	Trade name	Potential indications	Activation
------------	------------	-----------------------	------------

Table 2 | **Type of cancer and approved drugs (2003)**

Disease	Drug	Country
Pre-cancer		
Actinic keratosis	Levulan, Metvix	EU
Barrett's oesophagus	Photofrin	EU, USA
Cervical dysplasia	Photofrin	Japan
Cancer		
Basal-cell carcinoma	Metvix	EU
Cervical cancer	Photofrin	Japan
Endobroncheal cancer	Photofrin	Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Ireland, Japan, The Netherlands, UK, USA
Oesophageal cancer	Photofrin	Canada, Denmark, Finland, France, Ireland, Japan, The Netherlands, UK, USA
Gastric cancer	Photofrin	Japan
Head and neck cancer	Foscan	EU
Papillary bladder cancer	Photofrin	Canada

Photodynamic therapy has also been undertaken in other countries with haematoporphyrin derivative and porphyrin mixtures (China and India), and phthalocyanines (Russia and India). EU, European Union; UK, United Kingdom; USA, The United States.

diverse solid tumour origins			
Taporfin sodium	Talaporfin	Solid tumours from diverse origins	664 nm

*Indications that are registered in one or more countries (all other indications are in development). 5-ALA, 5-aminolevulinic acid; BPD-MA, benzoporphyrin derivative-monoacid ring A; HPD, haematoporphyrin derivative; HPPH, 2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide-alpha; mTHPC, meta-tetrahydroxyphenylchlorin; SnET2, tin ethyl etiopurpurin.

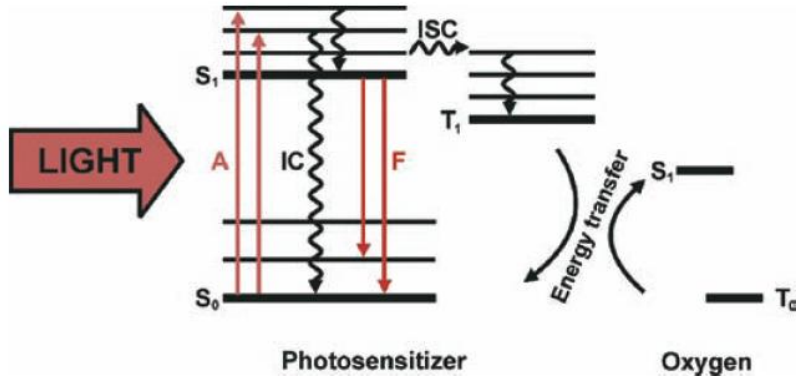
A diferencia de terapia con radiación ionizante (el daño se hace atacando el DNA de la célula), los fotosensitizadores atacan otras parte de la misma

✓ mTHPC daña la cubierta nuclear

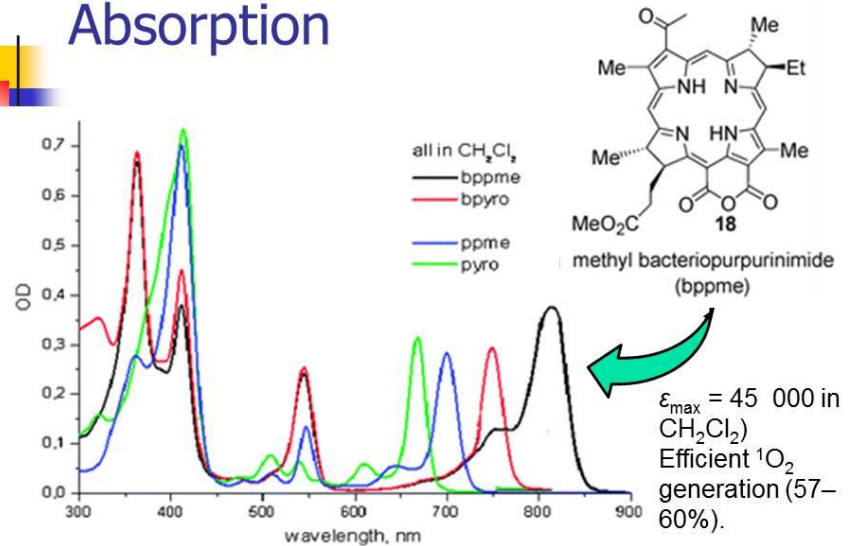
✓ ALA daña las mitocondria

✓ Azul de metileno daña los lisosomas

Fuentes de luz



Absorption



Laser/Diodo laser

Monocromático

Coherente

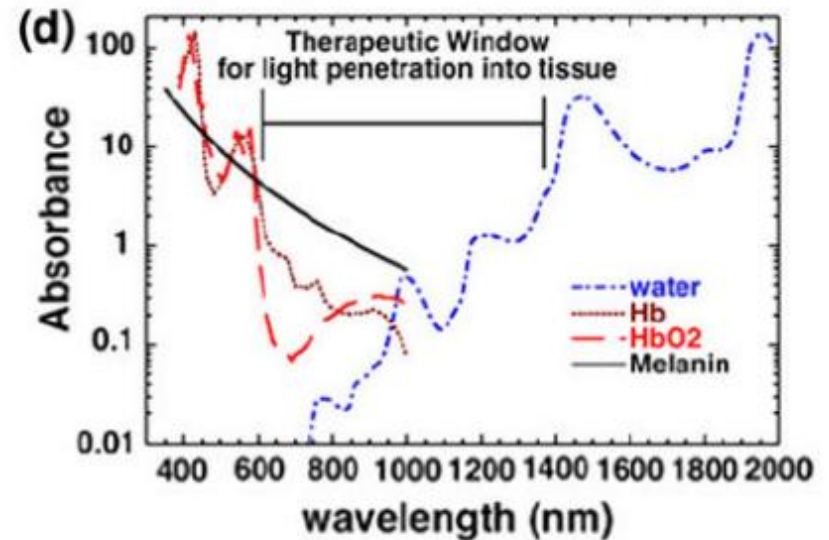
Alta potencia

Bajo costo

Bajo consumo eléctrico

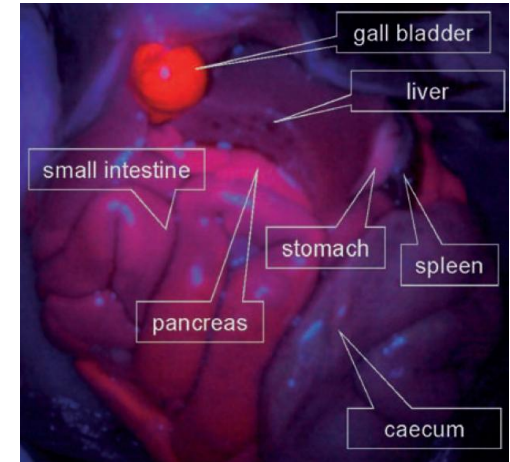
LED Bajo peso y pequeño volumen

<http://www.toptica.com/>



Algunos fotosensitizadores son selectivos

- 1) Frecuentemente tumores contienen una fracción más grande de macrófagos que tejido normal
- 2) tumores tienen un sistema microvascular defectuoso (fugas)
- 3) tumores tienen un pobre sistema de drenado linfático
- 4) *El pH extracelular es bajo en tumores*
- 5) *Tumores contienen una gran cantidad relativa de colágeno nuevo*
- 6) Tejido tumoral contiene más receptores para lipoproteínas

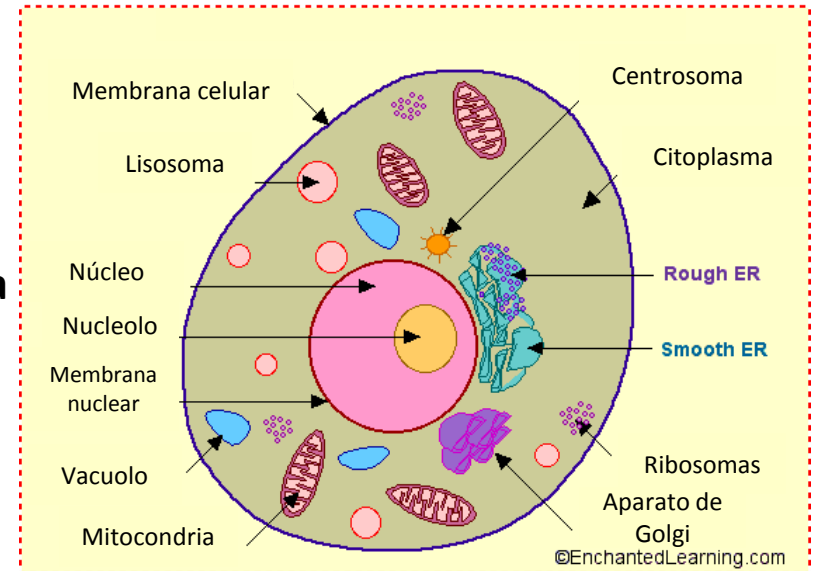


Red PpIX-fluorescence 3 h after intraperitoneal injection of 100 mg/kg ALA into a mouse immediately postmortem. The bile in the gall bladder shows the strongest fluorescence.

¿Como actúa PDT?

Fotodaño & toxicidad es multifactorial

- ❖ Tipo de fotosensitizador
- ❖ Localización extracelular & intracelular
- ❖ Dosis total de fotosensitizador administrada
- ❖ Dosis total de exposición de luz
- ❖ Razón de flujo de luz
- ❖ Disponibilidad de oxígeno
- ❖ Tiempo entre administración del fotosensitizador y exposición a la luz



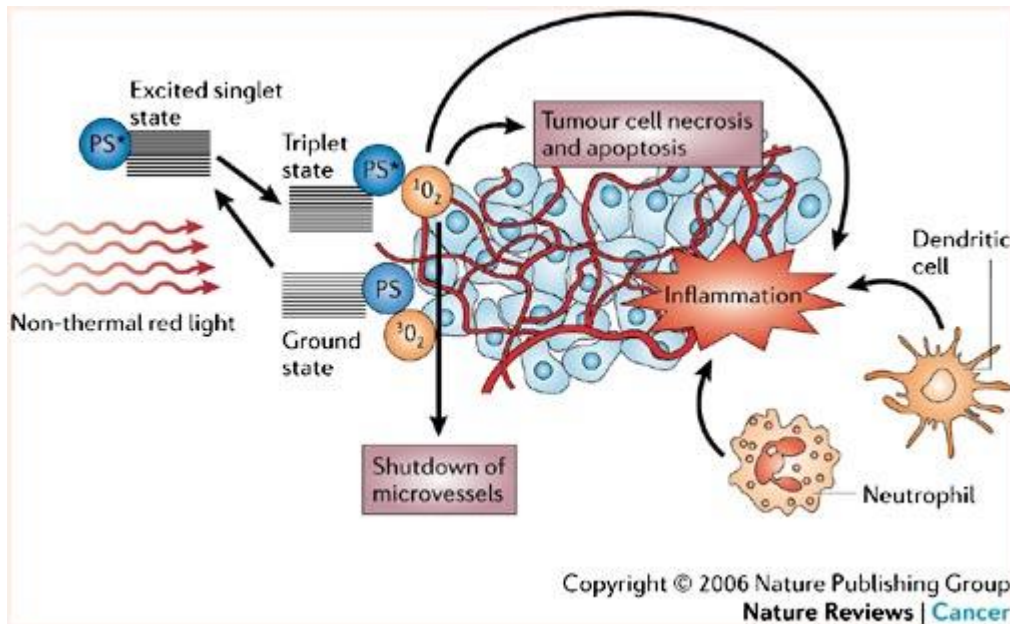
Una vez que el fotosensitizador es activado una cascada de múltiples señales son activadas y dependiendo de la región subcelular donde los ROS fueron generados y la magnitud del daño oxidativo las células pueden sobrevivir o morir.

¿Como actúa PDT?

Mecanismo de Fotodaño en PDT

- ✓ Destrucción directa de las células del tumor por ROS generados por PDT
- ✓ Daño de vasos vasculares asociados al tumor
- ✓ Activación del sistema inmune y destrucción de las células tumorosas.

Estos 3 mecanismos estan íntimamente relacionados entre sí



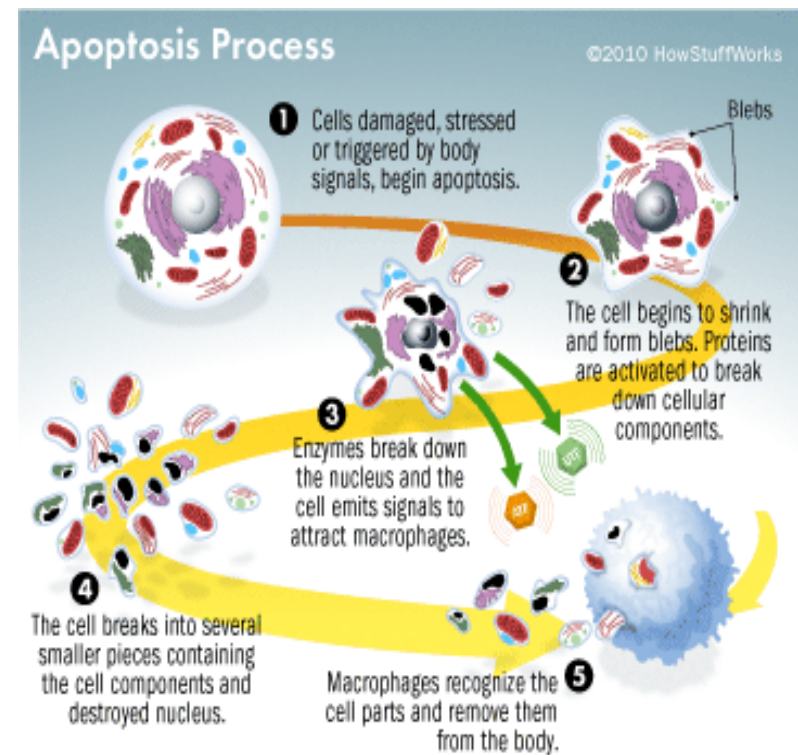
La importancia relativa de cada mecanismo depende del tipo de tumor pero la combinación de todos ellos es requerido para el control de tumores a largo plazo

i). Destrucción directa del tumor

TFD ha demostrado que la exposición *in vivo* de tumores reduce el número células tumorosas mediante apoptosis, necrosis y autofagia.

Procesos bioquímicos en células moribundas pueden evocar una variedad de procesos estresantes, sobre-regulación de proteínas y procesos similares.

Daño en las mitocondrias ha sido sugerido como un evento temprano en apoptosis inducido por PDT, lo que resulta en la liberación de factores apoptóticos como citocroma *c*, la cual activa a su vez una serie de eventos secundarios.



ii). Daño Vascular

La viabilidad de las células tumorosas depende de la cantidad de nutrientes suministradas por los vasos capilares. La formación y mantenimiento de los vasos capilares depende de factores de crecimiento producidos por el tumor o célula huésped

Destrucción del sistema vascular del tumor es un objetivo en tratamiento de cancer.

PDT causa colapso microvascular dando lugar a hipoxia y anoxia.

Photofrin también causa constricción vascular, trombosis e inhibición del crecimiento del tumor.



Wet age-related macular degeneration (Wet AMD) describes a condition whereby abnormal blood vessels grow under the central retina, or macula, inside of the eye

<http://www.retinalmd.com/en/services/in-the-office/treatment-of-wet-amd/>

iii) Respuesta Inmune

Un efecto directo de PDT es la destrucción de células tumorales pero se ha reportado infiltración de linfocitos, leucocitos y macrófagos en regiones donde TFD se ha aplicado, indicando activación del sistema inmune

El proceso inflamatorio es mediado por factores tales como sustancias vasoactivas, componentes del sistema de complemento, coagulación en cascada, proteínas de fase aguda, proteinasas, peroxidasas, ROS, quimiotaxis de leucocitos, citocinas, factores de crecimiento y otros inmunoreguladores.

Fue reportado que subproductos de células cancerígenas aisladas después de tratamiento con TFD con Photofrin fueron usados como vacunas en ratones para prevenir más tumores, indicando inmunidad específica a ese tumor

Efectos secundarios de TFD

- **La piel y los ojos son altamente sensibles a la luz por aproximadamente 6 semanas después del tratamiento. Se recomienda a los pacientes no exponerse al sol**
- **Puesto que fotosensitizadores tienden a acumularse en los tumores y son activados selectivamente dando como resultado daño mínimo al tejido normal. Sin embargo TFD puede causar quemaduras, hinchazón, dolor y cicatrización alrededor del tejido normal.**

Otros efectos secundarios están relacionados con el área tratada: Pueden incluir tos, problemas para tragar, dolor estomacal, dolor al respirar o falta de aire, taquicardia e hipertension y vómito

- **Importante: Estos efectos secundarios con usualmente temporales**

Principales limitaciones de PDT

Debido a la absorción y esparcimiento de la luz por la piel la luz no puede penetrar mas allá de un cm. Por tal razón, PDT es usualmente usada para tratar tumores superficiales o partes del cuerpo accesibles mediante endoscopios

PDT es poco eficiente en tratar tumores grandes.

PDT es usa para tratar tomores que no ha hecho metastasis.

OTRAS OPCIONES:

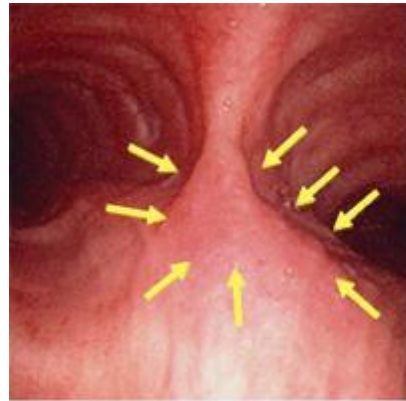
Uso de conjugados de antraceno-nitroanilina que liberan radicales de oxido nítrico (NO) cuando son iluminados. No se requiere de oxígeno

PDT puede mejorarse mediante nanoparticulas funcionalizadas

Algunos ejemplos



Cancers on the lip treated with PDT
Grant et al, Int J Cancer 1997;71:937-942

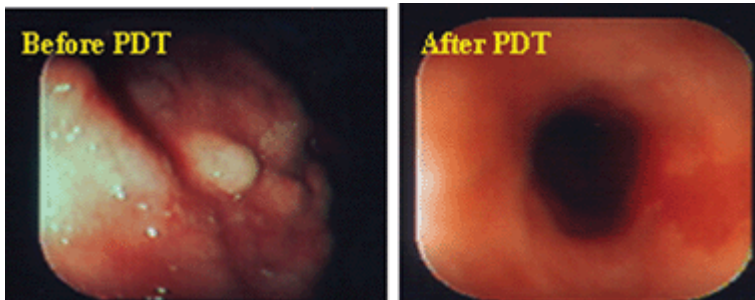


Before

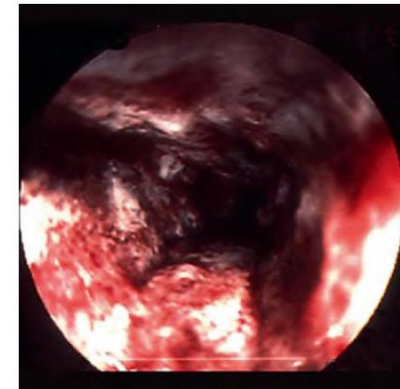
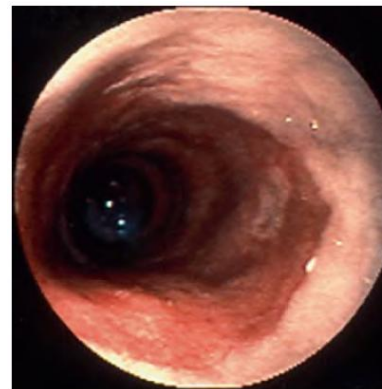


11 months after PDT

Curative PDT for early-stage lung cancer. A squamous cell lung tumor located at the carina in a 79-year-old man. J Natl Compr Canc Netw October 1, 2012 vol. 10 no. Suppl 2 S-3-S-8



Esophageal tumor (human) treated with HPPH-PDT
(Lasers in Surgery and Medicine, 2006, 4, 445).



Barrett's esophagus at the level of squamo-columnar junction before PDT. 48 h after PDT showing severe hemorrhagic necrosis. Masoud Panjehpour et al "Photodynamic Therapy for Barrett's Esophagus" Gastrointest Res. Basel, Karger, 2010, vol 27, pp 128-139

PDT en México

- **Eva Ramos Gallegos, investigadora de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN)**
- **Suren Stolik Isakina, de la Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica (ESIME), Unidad Zacatenco, del IPN**
- **Dra Maura Cardenas Garcia Facultad de Medicina BUAP y Violeta Luna UP Pachuca**
- **http://www.perfection.com.mx/terapia_fotodinamica.shtml**
- **<http://www.hospiten.com.mx/en/node/1872>**

Interesados en colaborar?

Gracias por su atención