

Fotodinamično zdravljenje raka

Photodynamic therapy of cancer

Matija Rojnik, Janko Kos

Povzetek: Fotodinamično zdravljenje (FDZ) je način zdravljenja, pri katerem uporabljamo vidno ali bližnjo IR svetlobo, s katero aktiviramo fotoobčutljivo spojino (FS) ob prisotnosti kisika. S FDZ zdravimo različne bolezni, tudi rak. Kombinacija FS, vidne svetlobe in kisika povzroči nastanek citotoksičnih reaktivnih kisikovih zvrsti, ki neposredno ali posredno delujejo na tumor. Po dodatku FS obsevamo obolelo mesto s svetlobo, praviloma z valovno dolžino nad 600 nm. Zaradi omejene globine prodiranja svetlobe je FDZ najbolj primerna za zdravljenje kožnih tumorjev, medtem ko je zdravljenje drugih vrst raka odvisno od uporabe optičnih vlaken, s katerimi lahko obsevamo notranje tumorje. Selektivno kopičenje FS v tumorskih celicah dosežemo z vezavo specifičnih ligandov, kot so protitelesa, na FS ali pa na dostavne sisteme, v katere predhodno vgradimo FS.

Ključne besede: fotodinamično zdravljenje, fotoobčutljive spojine, rak, dostavni sistemi

Abstract: Photodynamic therapy (PDT) is a treatment using visible or near IR light for activation of the photosensitizer in the presence of oxygen. It is used in therapy of various diseases including cancer. In PDT a combination of a photosensitising drug, visible light and oxygen causes a production of cytotoxic reactive oxygen species that have direct or indirect effect on tumour tissue. After administration of a photosensitizer we expose the diseased tissue to a light usually of a wavelength above 600 nm. Due to the low penetration of the light with this wavelength, PDT is appropriate for the therapy of skin tumours, while the therapy of other tumours depends on the optic fibres used for light delivery. Selective concentration of photosensitizers in tumour cells can be achieved by coupling of ligands, such as antibodies on the photosensitiser or on specific delivery systems loaded by the photosensitizer.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, cancer, delivery systems

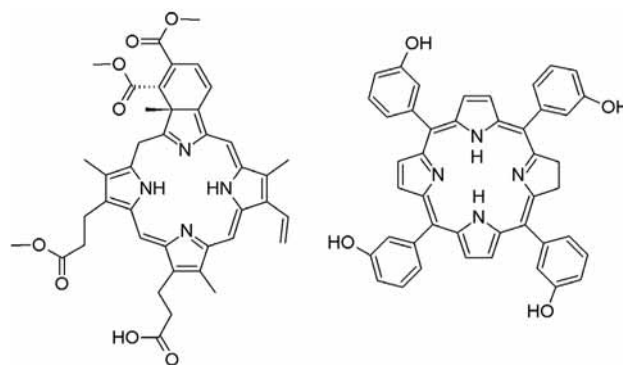
1 Uvod

V začetku 20. stoletja so za zdravljenje raka prvič začeli uporabljati spojine, ki ob obsevanju s svetlobo primernih valovnih dolžin povzročijo nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti, kar ima toksične učinke na tumorsko tkivo. Temu pravimo fotodinamično zdravljenje (FDZ) in danes predstavlja uveljavljeno metodo zdravljenja rakavih in drugih obolenj.

FDZ se je v zadnjih treh desetletjih izkazalo kot učinkovito pri zdravljenju zgodnjih stopenj pljučnega raka, raka požiralnika, raka mehurja, raka vratu in glave, najbolj primerno pa je za zdravljenje kožnega raka. FDZ lahko uporabljamo tudi pri zdravljenju nekaterih boleznih oči, kože in na mestih, kjer poteka lokalno vnetje (revmatoidni artritis) ali okužba (dentalne okužbe) (1,2).

Prvo zdravilo, ki je bilo leta 1993 registrirano s strani Ameriške agencije za hrano in zdravila za uporabo v FDZ, je bil natrijev porfimer, ki se uporablja za zdravljenje raka mehurja in je trenutno najbolj uporabljena FS. Vendar je ta spojina slabo selektivna za rakavo tkivo in ima zaradi dolgega zadrževanja v organizmu pogoste neželene učinke, predvsem občutljivost kože na svetlobo. Druga generacija FS, katere predstavnik je verteporfin (slika 1), ima izboljšano selektivnost za rakavo tkivo in se hitreje izloča. Poleg omenjenih so danes v klinični uporabi še natrijev porfimer za zdravljenje pljučnega raka in različnih

rakov prebavnega trakta, temoporfin (slika 1), ki ima v Evropski uniji in na Japonskem dovoljenje za promet pri zdravljenju raka glave in vratu, idr. Za zdravljenje kožnih bolezni se uporablja aminolevulinska kislina (ALK), katere mehanizem delovanja se razlikuje od ostalih FS in bo predstavljen v nadaljevanju. Trenutno po svetu poteka preko 200 kliničnih raziskav, ki vključujejo uporabo FDZ (1, 2, 4).



Slika 1: FS z dovoljenjem za promet v Evropski uniji: verteporfin (levo) in temoporfin (desno) (3).

Figure 1: Photosensitizers with marketing authorisation in European Union: verteporfin (left) and temoporfin (right) (3).

2 Mehanizem delovanja

Fotodinamična aktivnost FS je osnovana na fotooksidativnih reakcijah, ki izzovejo biokemijske in morfološke reakcije v tarčnih tkivih. FS najprej vnesemo, ponavadi intravensko, v primerni formulaciji. Po določenem času, ko se spojina nakopiči v tarčnem tkivu, sledi obsevanje obolelega tkiva z lasersko svetlobo primernih valovnih dolžin. Fotoobčutljive spojine, ki so danes v uporabi, ponavadi obsevamo s svetlobo valovnih dolžin nad 600 nm. FS absorbira svetlobo in preide v vzbujeno stanje, v katerem povzroči tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti preko prenosa elektronov ali energije, pri čemer nastanejo radikali in superoksidi ali pa singletni kisik. Slednji naj bi bil odgovoren za večino citotoksičnih učinkov, ki izhajajo iz FDZ (5, 6).

Odziv na FDZ je odvisen od uporabljene FS, farmacevtske formulacije, pogojev obsevanja, oksigenacije tkiva in od tipa celic. Singletni kisik deluje na zelo kratkih razdaljah, zato je lokalizacija FS v tkivih in celicah ključnega pomena za uspešno zdravljenje. FS so zelo hidrofobne, zato se ponavadi nalagajo v organelih z membranami (mitohondriji, lizosomi, Golgijev aparat, endoplazmatski retikulum), kjer pride do primarne poškodbe. Celice se odzovejo s spremembo izražanja proteinov, začno proizvajati stresne proteine, da bi omejile škodo, če pa so poškodbe preobsežne, pride do apoptoze ali nekroze celic. Lokalizacija FS v mitohondrijih in endoplazemskem retikulumu ponavadi vodi v apoptozo, medtem ko lokalizacija v plazemski membrani ali lizosomih zavira oziroma prepreči apoptozo.

Na tkivnem nivoju obstajata dva mehanizma uničenja tumorja (slika 2):

- *posredni*, kjer pride do poškodb tumorskega žilja in medceličnega matriksa, kar vodi v hipoksijo, ki je razlog za smrt tumorskih celic;
- *neposredni*, kjer pride do delovanja FS v samih tumorskih celicah.

Po poškodbi žilja v tumorsko tkivo vdrejo limfociti, makrofagi in druge celice imunskega sistema, ki sprožijo vnetje, to pa lahko pripomore k dolgoročni uspešnosti FDZ (7, 8).

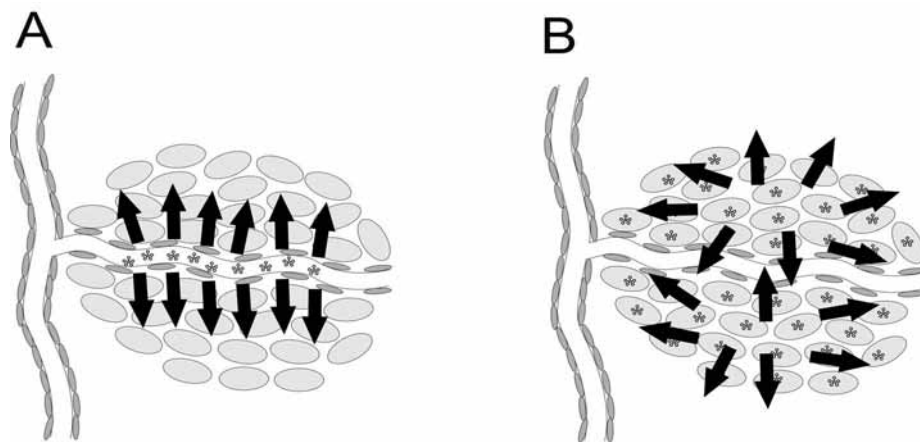
S fluorescenčno mikroskopijo je bil verteporfin lokaliziran v tumorskem žilju po 15 minutah, v tumorskih celicah pa šele po treh urah po vnosu, kar bi lahko izkoristili za načrtno uničenje posamzenih delov tumorja.

Učinkovitost zdravljenja lahko povečamo, če hkrati s FDZ izvajamo še dodatno zdravljenje, ki zmanjša neželene učinke ali pa ustvari pogoje, v katerih je tumor bolj dovzeten za FDZ. Pomembna spremljevalka FDZ je hipoksija, ki nastane zaradi povečane porabe kisika in zaradi poškodb tumorskega ožilja. Hipoksija je eden glavnih spodbujajočih dejavnikov za angiogenezo, ki jo narekuje žilni endotelijski rastni dejavnik. V več raziskavah je bilo odkrito povečano izločanje žilnega endotelijskega rastnega dejavnika po FDZ, s čimer so raziskovalci povezovali tvorjenje metastaz in posledično slabši rezultat zdravljenja. V eni od raziskav je bil živalim takoj po FDZ dan inhibitor žilnega endotelijskega rastnega dejavnika, kar je imelo za posledico bolj učinkovito FDZ, poleg tega pa se je zmanjšalo tudi število metastaz.

Pred nekaj leti je bila odkrita povezava med povečano celično diferenciacijo in učinkovitostjo FDZ. Značilno za tumorske celice je da bolj proliferirajo, so pa manj diferencirane. Z dodatkom učinkovin kot sta vitamin D in metotreksat, vzpodbudimo diferenciacijo v tumorskih celicah, kar ima za posledico povečanje njihove dovzetnosti za protitumorsko zdravljenje. Pokazalo se je, da vnos metotreksata pred dodatkom FS poveča kopičenje le-te v tumorskih celicah, poleg tega pa tudi izniči efekt povečanega števila metastaz zaradi izločanja žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (1).

FS imajo več absorpcijskih vrhov, njihova pomembna lastnost pa je lastna fluorescenca. Ta lastnost je pomembna za diagnostiko, saj lahko s FS ne le zdravimo, ampak s posebnimi kamerami tudi zaznamo tumorsko tkivo, če se spojina specifično kopiči v tumorskih celicah. Takemu načinu diagnosticiranja pravimo fotodinamična diagnostika (FDD). Veliko kliničnih raziskav z uporabo FDD je bilo opravljenih na bolnikih z rakom mehurja. Po intravezikalnem vnosu ALK ali njenega heksilnega estra se v tumorjih mehurja specifično poveča tvorba protoporfirina IX (PpIX), ki ga je mogoče zaznati s fluorescenčno endoskopijo. V kliničnih raziskavah je bilo pokazano, da je FDD veliko bolj občutljiva v primerjavi s trenutno uveljavljenimi metodami za odkrivanje tumorjev mehurja (9, 10).

V preglednici 1 so prikazane spojine, ki se že uporabljajo v FDT ali pa jih preiskujejo v kliničnih študijah. Spojine, ki so odebljene, so registrirane s strani Ameriške agencije za hrano in zdravila ali Evropske agencije za zdravila za uporabo v Združenih državah Amerike oz. članicah Evropske unije (3, 11, 12).



Slika 2: Posredno (A) in neposredno (B) delovanje FDZ na tumor.

Figure 2: Indirect (A) and direct (B) effect of PDT on tumour tissue.

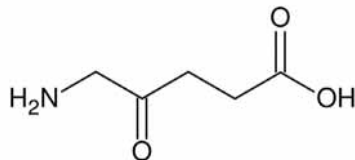
Preglednica 1: Spojine, ki se uporabljajo v klinični praksi oz. v kliničnih raziskavah za FDZ (3, 11, 12).

Table 1: Compounds used in clinical practice and clinical trials for PDT (3, 11, 12).

Spojina	Uporaba
5-aminolevulinska kislina	karcinom bazalnih celic, aktinska keratoza
Metilaminolevulinska kislina	karcinom bazalnih celic, aktinska keratoza
Metoksalen	luskavica
Natrijev porfimer	rak pljuč in požiralnika
Natrijev talaporfin	kolorektalni rak in rak jeter
Lutecijev moteksafin	rak prostate, neoplazme materničnega vratu
Silicijev ftalocianin	kožni rak, rak vratu in glave, rak dojke
Temoporfin	rak glave in vratu
Verteporfin	mokra oblika starostne okvare rumene pege, bolezenska kratkovidnost

3 FS za topikalno uporabo

Za topikalno uporabo se danes uporabljata predvsem ALK (slika 3) in metilni ester ALK. FDZ na osnovi ALK se uspešno uporablja v zdravljenju aken, bazalnega celičnega karcinoma, Bownove bolezni, Pagetove bolezni, idr.



Slika 3: Aminolevulinska kislina (13).

Figure 3: Aminolevulinic acid (13).

ALK je vodotopna molekula in je izhodna spojina v sintezi hema. ALK je predzdravilo, njen vnos povzroči povečano sintezo endogene fotoobčutljive spojine PpIX v celicah. Zaradi omejene kapacitete encima ferohelataze, ki pretvarja PpIX v hem, se ta spojina kopiči v celicah, kar izkoriščamo v FDZ. Kopičenje ALK je povečano v tumorskih celicah, kar zmanjšuje neželene starne učinkine pri FDZ (6, 14, 15).

ALK je majhna molekula, zato prehajanje v kožno tkivo iz topikalnih dostavnih sistemov ni problematično. Omejitev je njena hidrofilna narava, kar sicer omejuje prehodnost skozi zdravo kožo, so pa epiteljske bariere, ki pokrivajo neoplazme, bolj dovzetne za prehod ALK, kar še poveča njeno selektivnost. Iz omenjenega lahko razberemo, da je ALK zelo učinkovita za zdravljenje površinskih kožnih obolenj, vendar pa njena hidrofilnost preprečuje prodiranje v globlje tkivo. ALK je vgrajena v poltrdne farmacevtske oblike, kot so mazila, kreme in geli. V zadnjem času pa so v razvoju novi dostavni sistemi, ki bi povečali prodiranje ALK v globlje plasti kože. Najpreprostejša rešitev je sprememba same spojine z lipofilnimi komponentami (npr. zaestrenje karboksilne skupine) in pa dodatek pospeševalcev prodiranja (DMSO). ALK se lahko vnaša tudi z obliži in

bioadhezivnimi geli, za povečan vnos pa se uporabljajo tudi številne fizikalne metode kot so iontoforeza in sonoforeza. Ti dostavni sistemi, zaenkrat niso izpolnili velikih pričakovanj, nekatere pa je potrebno še preizkusiti v kliničnih študijah. Razvoj je na tem področju zelo zaželen, saj je FDZ idealna metoda za zdravljenje raznih kožnih bolezni (14).

4 FDZ s sistemskim vnosom FS

Pri FDZ s sistemskim vnosom FS je potreben razvoj dostavnih sistemov, ki selektivno ciljajo tumorske celice, saj bi le tako lahko zmanjšali neželene učinke takega zdravljenja. Napredek pri razvoju FDZ s sistemskim vnosom FS je pogojen tudi z napredkom v laserski tehnologiji, ki je ključni del FDZ. Vidna svetloba namreč prodre le nekaj milimetrov v samo tkivo, tako da od zunaj ne moremo aktivirati FS, ki se nahajajo globlje v telesu. Rešitev ponujajo optična vlakna, s katerimi lahko vnesemo lasersko svetlobo na notranje tumorje.

4.1 Konjugati s FS

Po sistemskem vnosu se večina FS veže na proteine v plazmi, npr. albumin in lipoproteine. Zaradi povečane proliferacije tumorjev imajo tumorske celice na površini več receptorjev za lipoproteine v primerjavi z normalnimi, kar vodi do kopičenja FS, vezane na lipoproteine, v tumorskih celicah. Tumorske celice imajo večje energetske potrebe, zato izražajo tudi večje količine prenašalcev za monosaharide. S kovalentno vezavo FS na monosaharide dosežemo selektivno kopičenje spojine v tumorskih celicah, hkrati pa povečamo topnost spojine v vodnih medijih.

Peptidni ligandi so majhne molekule, ki jih je relativno lahko sintetizirati in imajo lahko veliko vezavno afiniteto za specifičen receptor. S konjugatom FS in peptida, ki ima afiniteto do receptorja, izraženega predvsem na tumorskih celicah, lahko ciljamo tumorske celice, teoretično pa bi lahko ciljali celo posamezen del celice (npr. mitohondrije), kar bi še dodatno pripomoglo k selektivnosti FDZ. Take konjugate ponavadi tvorimo med amino skupino peptida in karboksilno skupino FS, tako da nastane amidna vez. Ti konjugati imajo podobne lastnosti kot sama spojina, vendar je lahko tvorba reaktivnih kisikovih zvrsti nekoliko zmanjšana. Podobno kot konjugati s saharidi so tudi ti konjugati bolj topni v vodnih medijih kot sama FS.

Za povečanje specifičnosti zdravljenja lahko FS konjugiramo tudi s proteini. Ti proteini so lahko ligandi, ki se vežejo na celične receptorje, za katere je znano, da se bolj izražajo na površini tumorskih celic, ali pa monoklonska protitelesa proti tem receptorjem. Kovalentna vezava proteinov z FS je lahko težavna, saj mora biti ohranjena njihova nativna struktura, kar pomeni, da morajo reakcije potekati pri milih pogojih. Konjugacija ponavadi poteka preko amino skupin lizinskih ali argininskih ostankov in karboksilne skupine na FS. Vezava večjega števila molekul FS na eno molekulo proteina lahko zakrije mesto vezave na receptor, kovalentna vez pa lahko povzroči spremembo strukture proteina, kar zmanjša biološko aktivnost. To lahko izboljšamo z uporabo distančnikov (npr. dekstrana), ki jih vgradimo med protein in FS. Na tak način lahko na eno molekulo proteina vezemo več molekul FS in s tem povečamo koncentracijo FS na mestu delovanja.

FS lahko konjugiramo tudi z različnimi večjimi molekulami. Taki konjugati izkoriščajo učinek povečane prepustnosti in zadrževanja,

poleg tega pa lahko nanje vežemo vse prej omenjene molekule in so torej osnova bolj kompleksnih dostavnih sistemov (1, 16).

4.2 Dostavni sistemi za sistemski vnos FS

Značilnost teh sistemov je izkoriščanje učinka povečane prepustnosti in zadrževanja. Tumorsko tkivo ima svoje ožilje, katerega endotelijska bariera je bolj porozna v primerjavi z normalnim ožiljem. Večji dostavni sistemi prehajajo v tumorsko tkivo, medtem ko je normalna endotelijska bariera za njih neprehodna. Po drugi strani pa je v tumorskem tkivu slabo razvit limfatični sistem, ki odvaja prepuščene snovi iz medceličnega prostora, zato ti sistemi ne le prehajajo v tumorsko tkivo, ampak se tam tudi zadržujejo. V te dostavne sisteme lahko vgradimo velike količine FS, ki se kopiči v tumorskem tkivu, kar poveča učinkovitost FDZ.

4.2.1 Miceli

Miceli so okrogli makromolekulski kompleksi, ki se tvorijo spontano, ko amfifilen polimer zmešamo z vodno raztopino, v primeru, ko je dosežena kritična micelna koncentracija. Hidrofobne enote polimera tvorijo notranjost micela, kamor lahko vgradimo hidrofobno FS. Polimerni miceli lahko povečajo učinkovitost FDZ *in vitro* z večjo internalizacijo v celice. Micele lahko tudi liofiliziramo, kar daje možnost za dolgotrajno shranjevanje pripravkov. Velika prednost teh sistemov je njihova enostavna priprava (16).

4.2.2 Liposomi

Liposomi so dostavni sistemi, sestavljeni iz fosfolipidov, pogosto pa je vključen tudi holesterol. Slednji poveča rigidnost sistema in tako zmanjša uhajanje spojine ter poveča stabilnost dvosloja, ki je značilen za liposome. V večih raziskavah je bilo potrjeno, da liposomi povečajo učinkovitost FDZ. Ugotovljeno je bilo, da se FS, vgrajene v liposome, lokalizirajo v drugih celičnih organelih kot FS, dane v standardnih raztopinah (16, 17).

Liposomi se v organizmu ne zadržujejo dolgo zaradi izmenjave lipidov z lipoproteini, kar vodi v razpad liposomov, po drugi strani pa ti veliki sistemi po opsonizaciji postanejo lahka tarča mononuklearnega fagocitnega sistema. Slednje poveča koncentracijo FS v jetrih, vranici in kostnem mozgu.

Verteporfin ima v obliki liposomske formulacije dovoljenje za promet v EU. Uporablja se za zdravljenje bolnikov s subfovealno horoidno neovaskularizacijo. To je nenormalna rast krvnih žil pod rumeno pego, osrednjim delom mrežnice. Liposomska formulacija verteporfina se uporablja pri dveh boleznih, mokri obliki starostne okvare rumene pege in bolezenski kratkovidnosti, redkemu tipu kratkovidnosti, pri kateri pride do prekomerne rasti očesnega zrkla. Na trgu je od leta 2007 (17, 18).

4.2.3 Nanodelci

Nanodelci so trdni koloidni delci velikosti 10-1000 nm. Za te dostavne sisteme je v zadnjih letih veliko zanimanja, tudi pri razvoju dostavnih sistemov za sistemski vnos FS. Razlogi za to so: v njihovo strukturo lahko vgradimo hidrofobno spojino; imajo veliko površino, primerno za vezavo peptidnih ali proteinskih molekul; celice jih brez težav internalizirajo; možno je kontrolirati sproščanje FS in nenazadnje, obstaja že veliko različnih strategij za njihovo pripravo (2, 19).

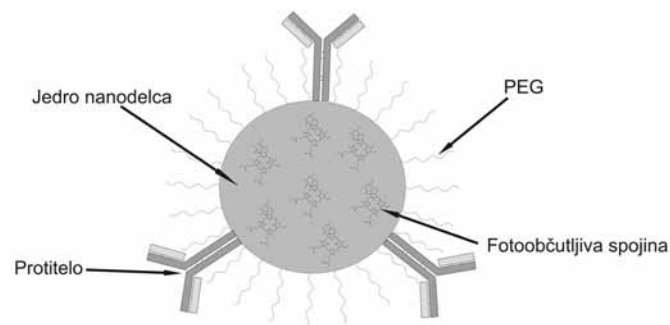
Nanodelce ločimo na biorazgradljive in nebiorazgradljive. Biorazgradljivi nanodelci so narejeni iz polimerov, ki se razgradijo v bioloških pogojih, posledica pa je sproščanje FS v okolje. Za njihovo pripravo se večinoma uporabljata polimer mlečne kisline in kopolimer mlečne in glikolne kisline. Njuna velika prednost poleg biorazgradljivosti je biokompatibilnost razgradnih produktov (mlečna in glikolna kislina), zato imajo taki polimeri nizko toksičnost. Premer takih nanodelcev je navadno med 100 in 400 nm, v njih pa lahko vgradimo veliko količino FS (okoli 7% m/m) (2, 20).

Nebiorazgradljivi nanodelci se manj uporabljajo za dostavo učinkovin. So pa ti nanodelci v primerjavi z biorazgradljivimi nanodelci predvsem bolj fizikalno stabilni, bolj odporni na spremembe pH-ja ter bolj ponovljivi glede velikosti in homogenosti. Ker pri FDZ končni nosilec delovanja ni sama FS, temveč reaktivne kisikove zvrsti, ki nastanejo po aktivaciji FS ob prisotnosti kisika, lahko v FDZ uporabljamo tudi nerazgradljive nanodelce, ki pa morajo biti dovolj porozni, da skozi njih prehaja svetloba in kisik ter v končni fazi toksični produkti reakcij. Pri uporabi nebiorazgradljivih nanodelcev v FDZ je večina raziskav usmerjenih v pripravo nanodelcev z organsko spremenjeno siliko (ORMOSIL), FS je lahko adsorbirana na površini ali pa kovalentno vezana na samo siliko (2, 16).

Posebna vrsta nebiorazgradljivih nanodelcev so aktivni nanodelci. FS vgradimo ali kovalentno vežemo na aktivne nanodelce, ki imajo lastnost, da ob obsevanju z rentgenskimi žarki ali svetlobo valovnih dolžin v infrardečem območju oddajajo svetlobo valovnih dolžin okoli 700 nm, kar aktivira vezano FS. Tako obsevanje prodira globlje v telo, zato so ti nanodelci zelo zanimivi za prihodnji razvoj FDZ (2).

4.2.4 Izboljšave dostavnih sistemov

Eden glavnih problemov dostavnih sistemov, kot so nanodelci ali liposomi, je da jih hitro prepoznajo in fagocitirajo celice mononuklearno fagocitnega sistema. Fagocitozo lahko vsaj omejimo z vezavo hidrofilnih molekul na površino liposoma oz. nanodelca, kar naredi slednjega nevidnega za makrofage. Uspehi so bili doseženi z vezavo glikolipidov na liposome, daleč najuspešnejša strategija pa je vezava polietilenglikola (PEG) na površino teh delcev. Molekule PEG tvorijo izredno gibljive hidrofilne verige na površini liposoma oz. nanodelca, kar prepreči vezavo na fagocite in fagocitozo (5).



Slika 4: Shema nanodelca za specifično ciljanje tumorskih celic.
Figure 4: Scheme of nanoparticle for specific targeting of tumour cells.

Poleg učinka povečane prepustnosti in zadrževanja večjo specifičnost zagotavlja še vezava peptidov in proteinov na površje

delca. Primer takšnega nanodelca je prikazan na sliki 4. Za kovalentno vezavo peptidov in proteinov na polimerno strukturo tudi tu uporabimo aminske skupine na proteinih in peptidih ter karboksilne in hidroksilne skupine na nanodelcih. Prednost teh sistemov pred konjugati je veliko večja količina FS, ki jo lahko dostavimo do tumorske celice. (1, 5).

5 Zaključek

FDZ je že uveljavljeno tako pri različnih vrsta rakavih obolenj kot pri drugih boleznih. Bistvena prednost FDZ je njegova specifičnost, saj le s svetlobo aktivirane FS sprožajo toksične učinke, poleg terapevtskega učinka pa omogočajo tudi diagnostično uporabo.

Izboljšanje FDZ predstavlja raziskovalcem pomemben izziv. Razvoj dostavnih sistemov, ki omogočajo sistemski vnos FS in pa ciljanje tumorskih celic, je pri tem eden glavnih pristopov, vendar se ti sistemi razen liposomske formulacije verteporfina še ne uporabljajo v klinični praksi.

Pomanjkljivost FDZ je njegova cena, saj moramo tu poleg razvoja samih spojin in dostavnih sistemov upoštevati še lasersko tehnologijo, ki je nujna za uporabo FDZ. Kljub temu predvidevamo, da bo imel FDZ v prihodnosti zelo pomembno vlogo pri zdravljenju rakavih obolenj.

6 Literatura

- Verma S, Watt GM, Mai Z, Hasan T. Strategies for enhanced photodynamic therapy effects. *Photochem Photobiol*. 2007 Sep-Oct;83(5):996-1005.
- Chatterjee DK, Fong LS, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008 Dec 14;60(15):1627-37.
- O'Neil, Maryadele J. The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed., Whitehouse Station : Merck, 2001. 9217,10030.
- U.S. national institutes of health (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>). Dostopano: 06-2009.
- Konan YN, Gurny R, Allémann E. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2002 Mar;66(2):89-106.
- Japelj B, Pečar S. Osnove in možnosti fotodinamičnega zdravljenja. *Farm vestn*. 2006;57:131-139.
- Moor AC. Signaling pathways in cell death and survival after photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2000 Aug;57(1):1-13.
- Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(12):1137-1150.
- Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int*. 2005 Aug;96(2):217-22.
- Goh AC, Lerner SP. Application of new technology in bladder cancer diagnosis and treatment. *World J Urol*. 2009 Jun;27(3):301-7.
- Spletišče Eudrapharm (<http://eudrapharm.eu/eudrapharm/>). Dostopano: 01-2010.
- Ameriška agencija za hrano in zdravila (<http://www.fda.gov/>). Dostopano: 01-2010.
- Wikipedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Aminolevulinic_acid). Dostopano: 01-2010.
- Donnelly RF, McCarron PA, Morrow DI, Sibani SA, Woolfson AD. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy. Part 1: Topical carrier platforms. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008 Jul;5(7):757-66.
- Josefsen LB, Boyle RW. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Met Based Drugs*. 2008;2008:276109.
- Sibani SA, McCarron PA, Woolfson AD, Donnelly RF. Photosensitizer delivery for photodynamic therapy. Part 2: systemic carrier platforms. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008 Nov;5(11):1241-54.
- Derycke AS, de Witte PA. Liposomes for photodynamic therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004 Jan 13;56(1):17-30.
- Evropsko Javno Poročilo O Ocenit Zdravila (EPAR)- Visudyne- Povzetek EPAR za javnost. 2008.
- Obermajer N, Kos J, Kristl J. Nanodelci: sodobni dostavni sistemi za učinkovine in antigene celicam imunskega sistema. *Farm vestn*. 2007;57:39-44.
- Bechet D, Couleaud P, Frochot C, Viriot ML, Guillemin F, Barberi-Heyob M. Nanoparticles as vehicles for delivery of photodynamic therapy agents. *Trends Biotechnol*. 2008 Nov;26(11):612-21.