



## TERAPIA FOTODINÂMICA NO CÂNCER: UMA REVISÃO

*Andréia Brito de Souza, Leila Maluene Goncalves Ferreira, Marcos Vinícius Macedo de Oliveira*

### INTRODUÇÃO

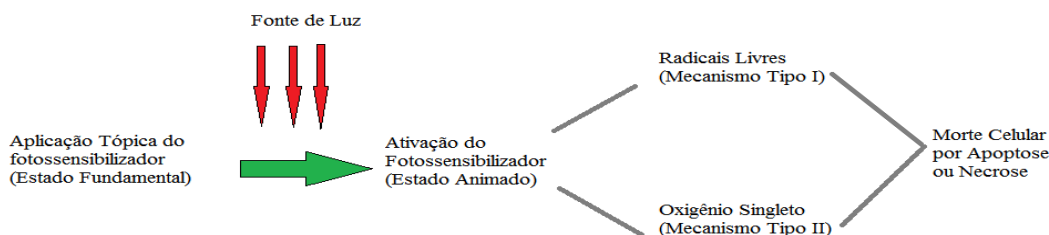
A terapia fotodinâmica (TFD) é um tratamento que consiste na interação de uma droga fotossensível (1) não tóxica e uma luz visível. Em comparação com tratamentos tradicionais para o câncer como cirurgia, radioterapia e quimioterapia que podem causar efeitos colaterais graves devido à perda de função da célula normal causada pela falta de especificidade dos tratamentos à célula tumoral, a terapia TFD é um tratamento seguro e pouco invasivo, capaz de promover uma atividade citotóxica seletiva para células-alvo patológicas, especialmente células malignas(2).

A TFD cumpre com muitos requisitos médicos antes não cumpridos como a seletividade tumoral, segurança e é também um método pouco invasivo, ganhando cada vez mais atenção. A cirurgia não pode ser executada em casos de metástase e em locais próximos a órgãos vitais e a medula óssea. A radioterapia pode causar efeitos colaterais graves a longo prazo como danos a células normais, cicatriz e imunossupressão. A droga utilizada na quimioterapia pode ocasionar efeitos colaterais tóxicos sistêmicos. A TFD tem mostrado ótimos resultados principalmente no tratamento de câncer epitelial de fase inicial, bem como de pulmão, esôfago, gastrointestinal, próstata, bucal, bexiga e pele(3, 4). Com o uso de fibra óptica e endoscopia, a luz pode chegar a quase todo organismo, elevando sua aplicabilidade. A interação da luz com a FS resulta em certo grau de seletividade, o que é importante na terapia oncológica. A TFD significa uma melhora na qualidade de vida e sobrevida para muitos pacientes com câncer ainda oferece um potencial significativo de melhoria. Além do desenvolvimento de novas drogas TFD, o uso de transportadores nanométricos para FS é uma abordagem promissora, que tende a melhorar a eficiência da atividade fotodinâmica e que pode superar muitos efeitos colaterais associados com a terapia fotodinâmica clássicos(4). Neste artigo, objetivamos a revisão de literatura descrevendo principalmente o conceito, histórico e mecanismo de ação da terapia fotodinâmica no câncer.

### DESENVOLVIMENTO

#### Mecanismo

A TFD ocorre através de um promissor procedimento terapêutico minimamente invasivo. Os componentes são a luz de um comprimento de onda específico, um FS - molécula que converte a energia da luz em potencial químico e, oxigênio. Estes componentes unidos são tóxicos, pois causam uma reação fotoquímica produzindo o oxigênio singleto que causa toxicidade levando a morte celular por apoptose ou necrose. A administração do FS ocorre por via oral ou intravenosa, e é direcionada a uma célula alvo, célula tumoral. O FS, ao entrar na corrente sanguínea, pode ser absorvido por quase todas as células do corpo. O tipo de FS (corante) é escolhido de acordo com sua farmacocinética favorecendo a sua permanência na célula tumoral após as células normais terem eliminado o corante. A ativação do FS pela luz ocorre apenas após a eliminação do corante pelas células normais. No momento em que o fotossensibilizador é exposto a comprimentos de onda específicos da luz, ativa-se então a partir de um "estado fundamental" para um "estado animado". Ele retorna para o estado fundamental, então a energia liberada pode mediar à morte celular de dois modos (figura 1). Pode reagir com o substrato por transferência de elétrons ou hidrogênio para formar radicais livres (mecanismo tipo I), ou por transferência de energia ao oxigênio para produzir oxigênio singleto (mecanismo tipo II)(5). Esta reação fotodinâmica acarreta numa destruição química do tecido tumoral mediada por oxigênio molecular singleto e outras reações. A terapia fotodinâmica, portanto, promove a morte da célula tumoral com produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) rompimento da vasculatura do tumor, indução da inflamação e o aumento da imunidade anti-tumoral(6).





**Figura 1: Mecanismo de ação da terapia fotodinâmica na célula alvo.  
Fotossensibilizadores: Ácido 5-Aminolevulínico (7) E 5-Metilaminolevulinato (8)**

Um dos agentes de fotossensibilização é o ácido aminolevulínico, um metabolito endógeno que está presente em quase todas as células de mamíferos. Depois que ocorre a exposição à luz dentro de um dos picos de absorção de PpIX (410-635 nm), são geradas espécies de radicais livres citotóxicos. Rapidamente o ALA é excretado, dificultando possíveis efeitos colaterais tóxicos. O ALA é administrado de forma a ignorar o controle *feedback* negativo de sua via metabólica, levando ao acúmulo seletivo de PpIX na mucosa e tecidos epiteliais, não ocorrendo este acúmulo no estroma, fato que minimiza os danos para as camadas mais profundas. (9).

O ALA tem maior lipofilicidade e pode penetrar mais profundamente na pele. Ele é relativamente seletivo e se concentra no tecido alvo, o que é relacionado a uma permeabilidade superficial alterada, podendo ser causada pela alteração da barreira cutânea ou devido à alteração do metabolismo de porfirinas por células tumorais. O ALA é uma fórmula de nanoemulsão. Formulações que utilizam ALA têm sido com frequência aplicada clinicamente, porém algumas vezes apresentam restrição devido sua estabilidade a curto prazo e penetração na pele desprotegida (pobre). Tem sido observado que no tratamento utilizando o ALA tem se notado a presença de dor durante a TFD, com efeito biológico. O 5-metilaminolevulinato, assim como o ALA, tem sido frequentemente utilizado no tratamento do carcinoma basocelular superficial, doença de Bowen (carcinoma espinocelular *in situ*) e queratoses actínicas pré-malignas. O MAL pode desenvolver menos dor em relação ao tratamento com ALA, no entanto o mecanismo da dor ainda está em estudo(10).

### Terapia fotodinâmica e o câncer

A TFD envolve a imunidade inata de forma eficaz na resposta inflamatória do hospedeiro com câncer, alterando o microambiente tumoral que estimula a liberação de mediadores pró-inflamatórios e a resposta de fase aguda a partir do local tratado com TFD. O sistema complemento atua tanto como um mediador direto da inflamação como estimulante de células que libera mediadores inflamatórios secundários como citocinas IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10. Células tumorais tratadas com TFD produzem sinais que podem aumentar a função das células dendríticas (CDs) e de linfócitos T citotóxicos (CTLs). É considerado que células tumorais que sofrem apoptose são silenciosamente eliminadas de forma não inflamatória por macrófagos, dificilmente estimulando a imunidade anti-tumoral. Para que ocorra a indução da imunidade anti-tumoral após o tratamento com TFD depende da presença de células T CD8<sup>+</sup> e também, em alguns casos, as células natural killer (NK). Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> reconhecem a célula ou tecido alvo por meio da junção do receptor de células T com moléculas de MHC (complexo principal de histocompatibilidade) na membrana das células alvo, esta ligação causa a ativação desses linfócitos e eliminação dos antígenos. Os receptores de MHC de classe I quando se ligam a células NK inibem a morte das células alvo, sendo necessário para a liberação de moléculas MHC classe I, o reconhecimento de células tumorais por células T CD8<sup>+</sup> e células NK CD8<sup>+</sup> 16. O ROS, sendo ele superóxido, radical hidroxila, oxigênio singleto ou, peróxido de hidrogênio, pode propiciar a morte celular por apoptose ou sinais de necrose. Quando a célula passa por algum estresse oxidativo, alguns mecanismos de proteção são ativados(11).

Algumas moléculas antioxidantes intracelulares como a glutatona (GSH) ou heme oxigenase-1 (HO-1), podem controlar o ROS. O HO-1 é uma proteína citoprotectora poderosa que está relacionada em mecanismos de defesa celulares, podendo ser ativada em diferentes condições de stress, como o stress oxidativo. O objetivo da TFD é que a indução da apoptose ocorra somente nas células tumorais, esta seleção ocorre através da acumulação do fotossensibilizador preferencialmente nas células tumorais. A GSH desempenha funções como prevenção de inflamação, melhora da função imune e está envolvida na transdução de sinal. Ainda que a glutamina seja tradicionalmente considerada um aminoácido não essencial, é importante durante o stress catabólico, tais como lesão grave, trauma e sépsis(11). A oncogenes é capaz de induzir alterações no metabolismo exibidos nas células tumorais aumentando a proliferação, é importante que o metabolismo de glutamina suporte a proliferação celular. Glutaminolysis é necessária para suprimir o stress oxidativo em células cancerosas, devido à glutamina participar na síntese de GSH contribuindo também para restaurar GSH a sua forma reduzida, promovendo aumento de produção de NADPH através da regulação da enzima málico(12).

O processamento de antígeno tumoral pelas células apresentadoras de antígenos (APCs linfonodo) podem ter mediado uma resposta imunológica localizada resultando à necrose celular generalizada. Antes considerada como fenômeno passivo, atualmente a necrose passou a ser considerada como morte celular programada. Uma vez que a apoptose ocasiona a morte de células individuais e, a necrose promove a morte de grande número de células. Ele ocorre através da intervenção de vias de sinalização complexas sendo ativadas quando, por exemplo, ocorre isquemia e hipóxia



devido vascularização ineficiente fazendo com que a célula não tenha energia, existem também fármacos anti-câncer que induzem a necrose. A necrose estimula o sistema imune, gerando liberação de uma variedade de moléculas citoplasmáticas para o espaço extracelular após a perda de integridade da membrana celular conduzindo a ativação de macrófagos e APCs maturação de células dendríticas e proliferação de células T, em sequência ocorre otimização de apresentação de antígeno tumoral e fagocitose de células mortas(13).

O oxigênio singlete provoca lesão microvascular aguda e obstrução dos vasos sanguíneos no tumor induzindo a apoptose de células tumorais, atingindo assim o objetivo do tratamento local de estudos pré-clínicos e clínicos bem sucedidos que resulta na primeira droga fotossensibilizante oficialmente aprovada para utilização em TFD de tumores selecionados, conhecidos como Photofrin<sup>®</sup>, um derivado semi-purificado hematoporfirina(14).

O stress celular produz como resposta a indução da proteína p53, desencadeando diferentes resultados celulares, o que inclui a parada do ciclo celular, a apoptose e senescência. A p53, um supressor de tumor que regula seus genes alvo, tanto positivo como negativamente. Promove a destruição seletiva de células anormais ou estressadas, evitando assim a transformação em células cancerosas. Esta mediação de supressão de tumor pode ocorrer através da indução da expressão de glutaminase 2 (GLS2). A GLS2 é uma enzima responsável pela conversão do glutamato de glutamina, que como o GLS regula a biossíntese de GSH e fosforilação oxidativa mitocondrial. Níveis de GLS 2 foram significativamente reduzidos em tumores hepáticos, e estes resultados fornecem evidência de que o metabolismo de glutamina pode contribuir para a função supressora de tumores de p53(12).

### Perspectivas futuras

A inserção da nanotecnologia tem viabilizado várias ferramentas que permitem a aplicação para TFD, gerando novas expectativas para a aplicação desta terapia para diferentes tipos de doença, tais como o melanoma. Como exemplo, tem as nanopartículas à base de lípidos (NP), NP à base de polímero, micelas lipídicas de polietileno glicol à base de sílica (NP-), NP de ouro, nanopartículas de conversão ascendente, NP de óxido de ferro, nanocápsulas e os fulerenos já estão sendo aplicados no tratamento de melanoma *in vitro* e *in vivo* (modelos experimentais), mostrando resultados interessantes. O estudo atual sobre a nanotecnologia para TFD tem como objetivo melhorar formulações existentes ou focadas no desenvolvimento de veículos de entrega direcionados. Podendo também melhorar a solubilidade de drogas fracamente solúveis em água, proteção contra degradação do fármaco, produzem uma liberação prolongada do fármaco, e aumentar a biodisponibilidade do fármaco. Dentre outras vantagens, a capacidade de carregamento a múltiplas drogas, facilitando a terapia de combinação; e criação de NPs de múltiplas funções, como por exemplo, direcionamento para células cancerosas e, ao mesmo tempo permitir o contraste da imagem(14).

Sobre o ponto de vista dos autores a terapia fotodinâmica é um tratamento muito promissor devido à simplicidade de execução do método a ausência de efeitos colaterais graves a longo e curto prazo como cicatriz, toxicidade das células normais, e promete uma melhor alternativa aos tratamentos tradicionais do câncer. Observa-se ainda que são necessários o desenvolvimento de mais estudos para ampliar o conhecimento e melhorar as técnicas utilizadas, como por exemplo o aprimoramento da nanotecnologia.

### RESULTADOS

Para a elaboração deste artigo foram pesquisados artigos publicados sobre terapia fotodinâmica os quais foram encontrados cerca de 200 artigos no banco de dados da Pubmed. Destes encontrados foram utilizados 14 artigos com a finalidade de esclarecimento e o embasamento dos dados descritos no texto.

### CONCLUSÃO

A TFD é um tratamento promissor que cada vez mais está ganhando espaço na medicina do tratamento de vários tipos de câncer como câncer de estômago-intestino, esôfago, pulmão, pele, bucal. É um tratamento não invasivo e que não apresenta efeitos colaterais graves devido a sua alta especificidade a célula ou tecido alvo, a rápida eliminação do FS pelas células normais e a citotoxicidade ativada apenas pela luz específica, podendo substituir os tratamentos convencionais do câncer como radioterapia, quimioterapia e cirurgia que têm graves efeitos colaterais. No entanto a TFD não é capaz de atingir locais anatômicos muito complexos como a cavidade abdominal. Com a inserção da nanotecnologia na TFD permite um resultado mais promissor que a TFD convencional.

### REFERÊNCIAS



# FEPEG

FÓRUM DE ENSINO,  
PESQUISA, EXTENSÃO  
E GESTÃO

TRABALHOS CIENTÍFICOS APRESENTAÇÕES ARTÍSTICAS E CULTURAIS DEBATES MINICURSOS E PALESTRAS

23 A 26 SETEMBRO DE 2015  
Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

ISSN 1806-549X

A HUMANIZAÇÃO NA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO



1. Iles MM, Bishop DT, Taylor JC, Hayward NK, Brossard M, Cust AE, et al. The effect on melanoma risk of genes previously associated with telomere length. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Oct;106(10). PubMed PMID: 25231748. Pubmed Central PMCID: 4196080.
2. Wachowska M, Gabrysiak M, Golab J. Epigenetic remodeling combined with photodynamic therapy elicits anticancer immune responses. *Oncoimmunology*. 2014;3:e28837. PubMed PMID: 25057447. Pubmed Central PMCID: 4091536.
3. Tsujimoto H, Morimoto Y, Takahata R, Nomura S, Yoshida K, Horiguchi H, et al. Photodynamic therapy using nanoparticle loaded with indocyanine green for experimental peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer science*. 2014 Dec;105(12):1626-30. PubMed PMID: 25287817.
4. Wang H, Zhang HM, Yin HJ, Wei MQ, Sha H, Liu TJ, et al. Combination of a novel photosensitizer DTPP with 650 nm laser results in efficient apoptosis, arresting cell cycle and cytoskeleton protein changes in lung cancer A549 cells. *Lasers in medical science*. 2015 Jan;30(1):77-82. PubMed PMID: 24964751.
5. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2014;7:145-63. PubMed PMID: 24899818. Pubmed Central PMCID: 4038525.
6. Belicha-Villanueva A, Riddell J, Bangia N, Gollnick SO. The effect of photodynamic therapy on tumor cell expression of major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class I-related molecules. *Lasers in surgery and medicine*. 2012 Jan;44(1):60-8. PubMed PMID: 22246985. Pubmed Central PMCID: 3667415.
7. Bostrom MM, Irjala H, Mirtti T, Taimen P, Kauko T, Algars A, et al. Tumor-Associated Macrophages Provide Significant Prognostic Information in Urothelial Bladder Cancer. *PloS one*. 2015;10(7):e0133552. PubMed PMID: 26197470.
8. Baron ED, Malbasa CL, Santo-Domingo D, Fu P, Miller JD, Hanneman KK, et al. Silicon phthalocyanine (Pc 4) photodynamic therapy is a safe modality for cutaneous neoplasms: results of a phase 1 clinical trial. *Lasers in surgery and medicine*. 2010 Dec;42(10):728-35. PubMed PMID: 21246576. Pubmed Central PMCID: 3149858.
9. Wong SJ, Campbell B, Massey B, Lynch DP, Cohen EE, Blair E, et al. A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia. *Oral oncology*. 2013 Sep;49(9):970-6. PubMed PMID: 23845699. Pubmed Central PMCID: 4456032.
10. Baglo Y, Gabrielsen M, Sylte I, Gederaas OA. Homology modeling of human gamma-butyric acid transporters and the binding of pro-drugs 5-aminolevulinic acid and methyl aminolevulinic acid used in photodynamic therapy. *PloS one*. 2013;8(6):e65200. PubMed PMID: 23762315. Pubmed Central PMCID: 3676387.
11. Lee HM, Chung CW, Kim CH, Kim do H, Kwak TW, Jeong YI, et al. Defensive mechanism in cholangiocarcinoma cells against oxidative stress induced by chlorin e6-based photodynamic therapy. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:1451-62. PubMed PMID: 25258513. Pubmed Central PMCID: 4174044.
12. Kim MH, Kim H. Oncogenes and tumor suppressors regulate glutamine metabolism in cancer cells. *Journal of cancer prevention*. 2013 Sep;18(3):221-6. PubMed PMID: 25337549. Pubmed Central PMCID: 4189465.
13. Mitchell A, Bendavid Y. Medullary colon cancer presenting with total necrosis of all regional lymph node metastases: morphologic description of a presumed immune-mediated event. *Diagnostic pathology*. 2014;9:204. PubMed PMID: 25338547. Pubmed Central PMCID: 4209050.
14. Portilho FA, Cavalcanti CE, Miranda-Vilela AL, Estevanato LL, Longo JP, Almeida Santos Mde F, et al. Antitumor activity of photodynamic therapy performed with nanospheres containing zinc-phthalocyanine. *Journal of nanobiotechnology*. 2013;11:41. PubMed PMID: 24341795. Pubmed Central PMCID: 3881021.