

Fototerapia – metoda wykorzystywana w leczeniu przewlekłych schorzeń dermatologicznych

Phototherapy: The method used in the treatment of chronic dermatological diseases

Klaudia Banach, Marta Karkoszka, Dorota Wrześniok

Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Abstrakt

Wykorzystanie energii świetlnej w terapii schorzeń o różnej etiologii towarzyszy człowiekowi od czasów starożytnych. Elementem decydującym o powodzeniu terapii jest dobranie odpowiedniej długości promieniowania (terapia NB-UVB, BB-UVB i UVA1) lub wystąpienie interakcji między substancją światłoczułą skumulowaną w zmienionej chorobowo tkance a zastosowanym promieniowaniem (terapia PUVA oraz terapia fotodynamiczna). Metody terapeutyczne wykorzystujące energię świetlną są klasyfikowane na podstawie wykorzystywanego zakresu promieniowania. Obecnie wyróżnia się fototerapię UV, wykorzystującą promieniowanie UVA lub UVB oraz terapię fotodynamiczną (PDT; photodynamic therapy), podczas której stosowane jest promieniowanie o długości fali 350-700 nm.

Fototerapia UV wykorzystywana jest do leczenia schorzeń dermatologicznych, takich jak łuszczyca, bielactwo oraz atopowe zapalenie skóry, ze względu na jej działanie immunosupresyjne i antyproliferacyjne. Jest dostępna w postaci terapii PUVA polegającej na wykorzystaniu synergicznego działania promieniowania ultrafioletowego (UVA) oraz związków o działaniu światłoczułym (8-metoksypsoralen, 5-metoksypsoralen). Ponadto wyróżniono monoterapię promieniowaniem ultrafioletowym A1 (UVA1), szerokozakresowym UVB (BB-UVB) i wąskozakresowym UVB (NB-UVB). Terapia fotodynamiczna obok konwencjonalnych metod leczenia jest nowoczesną i nieinwazyjną alternatywą wykorzystywaną zarówno w diagnostyce, jak i terapii chorób o różnej etiologii. W 90% przypadków PDT jest stosowana w schorzeniach dermatologicznych, takich jak trądzik pospolity czy łuszczyca. Selektowna aktywność cytotoksyczna wykazywana w kierunku złośliwych komórek nowotworowych powoduje, że terapia fotodynamiczna stosowana jest także z powodzeniem w leczeniu zmian onkologicznych. Duży postęp, przejawiający się zarówno w opracowywaniu innowacyjnych substancji światłoczułych, jak i nowych źródeł promieniowania, sprawia, iż zakres stosowalności terapii fotodynamicznej ciągle się poszerza.

W artykule przedstawiono obecnie dostępne formy fototerapii poprzez opis mechanizmu ich działania, zastosowania oraz możliwości powstania skutków niepożądanych.

Słowa kluczowe

fototerapia • terapia UV • terapia fotodynamiczna

Otrzymano: 27.05.2020, Zaakceptowano: 25.06.2021

Abstract

Light energy is used in the therapy of various etiology diseases since ancient times. The main element determining the success of the therapy is the selection of the appropriate radiation length (NB-UVB, BB-UVB and UVA1 therapy) or the interaction between the photosensitive substance accumulated in the diseased tissue and the radiation used (PUVA therapy and photodynamic therapy). Therapeutic methods using light energy are classified based on the radiation range used. Currently, UV phototherapy is distinguished, using UVA or UVB radiation, and photodynamic therapy (PDT), which uses radiation oscillating in the range of 350-700 nm.

Due to its immunosuppressive and antiproliferative effects, UV phototherapy is used to treat dermatological diseases such as psoriasis, vitiligo and atopic dermatitis. PUVA therapy uses the synergistic effect of ultraviolet radiation (UVA) and compounds with photosensitizing action (8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen). In addition, monotherapy with ultraviolet radiation A1 (UVA1), broad-band UVB (BB-UVB) and narrow-band UVB (NB-UVB) are used.

Photodynamic therapy, apart from conventional treatment methods, is a modern and non-invasive alternative used both in the diagnosis and treatment of diseases of various etiologies. In 90% of cases, PDT is used to treat dermatological diseases such as acne vulgaris or psoriasis, allowing us to avoid invasive surgical intervention. Selective cytotoxic activity towards malignant tumor cells means that photodynamic therapy is also successfully used in the oncological treatment. The great progress made in the development of innovative photosensitive substances as well as new radiation sources expands the range of applicability of photodynamic therapy.

The aim of the study is to present the current forms of phototherapy by describing the mechanism of their action, application and the possibility of adverse effects.

Keywords

phototherapy • UV therapy • photodynamic therapy

Received: 27.05.2020, Accepted: 25.06.2021

WSTĘP

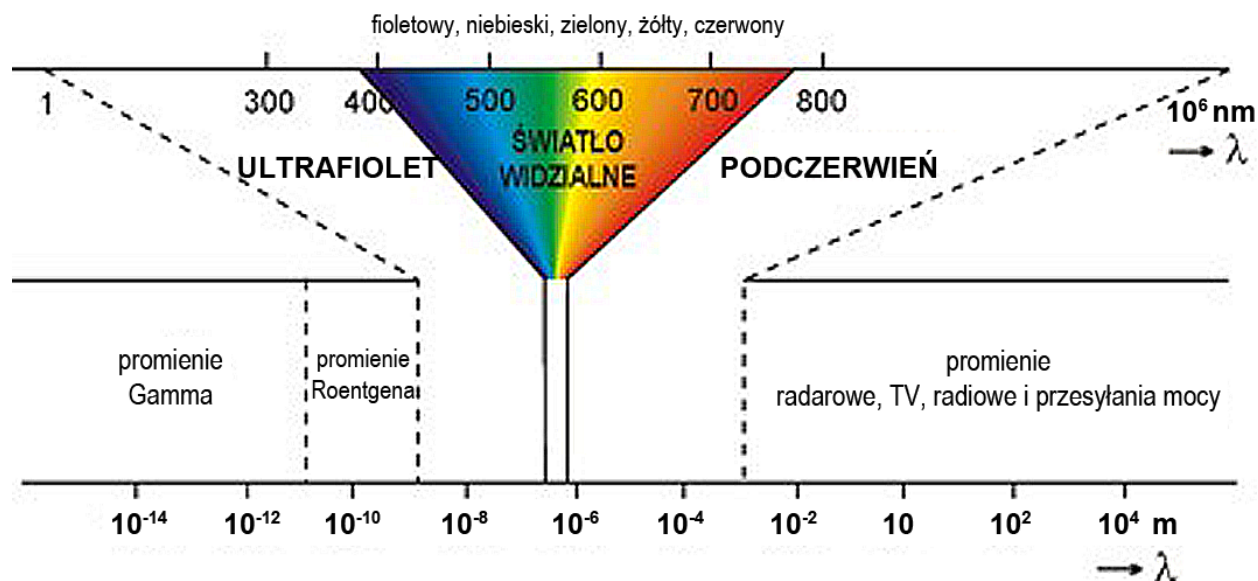
Fototerapia jest metodą stosowaną w schorzeniach dermatologicznych wykorzystującą wpływ energii świetlnej na organizm [1]. Początki światłoterapii datowane są na czasy starożytne, kiedy to odkryto, iż stosowanie naturalnych produktów pochodzenia roślinnego w połączeniu z ekspozycją na promieniowanie słoneczne może być skutecznym sposobem leczenia chorób o różnej etiologii [2]. Pierwszymi schorzeniami, w leczeniu których wykorzystywano fototerapię, były łuszczyca, bielactwo, psychozy oraz krzywica [3].

Metody terapeutyczne wykorzystujące energię świetlną klasyfikowane są w zależności od wykorzystywanej długości fali [4]. Widmo spektroskopowe energii świetlnej złożone jest z niejonizującego promieniowania ultrafioletowego (promieniowania UV), światła widzialnego oraz podczerwieni (IR) [2]. Ekspozycja na promieniowanie jest związana z przekazywaniem energii, która jest odwrotnie proporcjonalna do długości fali (im krótsza długość fali, tym większa energia) [1]. Promieniowanie ultrafioletowe, którego głównym źródłem jest słońce, jest częścią spektrum elektromagnetycznego, którego zakres długości fal wynosi 100–400 nm. Promieniowanie UV ma wyższą energię niż światło widzialne, a podział funkcjonalny wyróżnia dodatkowo promieniowanie UVA, którego zakres długości fal wynosi 320–380 nm, UVB: 280–320 nm oraz UVC: 200–280 nm. W zakresie promieniowania UVA wyróżniane są dodatkowo zakresy UVA1: 340–400 nm oraz UVA2: 320–340 nm [5]. W światłoterapii za skuteczne uważa się stosowanie promieniowania o długości fal 300–

900 nm [2]. Każdy z wymienionych zakresów długości fal oddziałuje na skórę człowieka w odmienny sposób – promieniowanie UVA przenika do głębokich warstw skóry właściwej, natomiast promieniowanie UVB oddziałuje przede wszystkim na wierzchnią warstwę skóry – naskórek oraz w niewielkim stopniu na powierzchniowe warstwy skóry właściwej [1]. Promieniowanie UVC nie oddziałuje na człowieka, gdyż niemal całkowicie jest pochłaniane przez warstwę ozonową Ziemi, natomiast promieniowanie o długości fal powyżej 400 nm, w zależności od czasu ekspozycji, stopnia unaczynienia skóry oraz powierzchni ciała, może spowodować wystąpienie rumienia ciepłego miejscowego lub ogólnoustrojowego, któremu towarzyszą objawy [5]:

- zwiększenie przepływu krwi przez naczynia krwionośne skóry;
- zwężenie światła dużych naczyń krwionośnych klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- rozszerzenie światła naczyń krwionośnych w obrębie mózgu, nerek, śledziony;
- obniżenie napięcia mięśni;
- podwyższenie progu odczuwania bólu;
- przyspieszenie przemiany materii;
- pobudzenie receptorów ciepłych skóry.

Różna głębokość penetracji skóry przez wymienione rodzaje promieniowania determinuje ich zastosowanie w fototerapii. Promieniowanie UVA stosuje się w chorobach obejmujących głębokie warstwy skóry, takie jak: twardzina ograniczona (łac. *morphea*), natomiast UVB wykorzystywane jest w terapii powierzchniowych dermatoz np. trądzika pospolitego [1].



Rycina 1. Widmo promieniowania elektromagnetycznego [6]

Pod wpływem ekspozycji na promieniowanie UV w organizmie dochodzi do zmian na poziomie molekularnym. Wskutek absorpcji promieniowania UVA przez endogenne chromofory, do których zaliczyć można melaniny i ich prekursor, porfiryny oraz aminokwasy aromatyczne, wzbudzana jest energia fotonu, która następnie jest przekazywana na akceptory, do których zalicza się np. cząsteczki tlenu. Jest to przyczyną generowania reaktywnych form tlenu (RFT), spośród których za najbardziej cytotoksyczną uważa się tlen singletowy ($^1\text{O}_2$). Innymi RFT są rodniki hydroksylowe ($^{\bullet}\text{HO}$), nadtlenek wodoru (H_2O_2) oraz anionorodniki ponadnadtlenkowe ($^{\bullet}\text{O}_2^-$) zdolne do destrukcji każdego z elementów helisy DNA [7, 8].

Indukowane promieniowaniem UVA oksydacyjne uszkodzenie komórek prozapalnych jest przyczyną ich apoptozy, wywołując tym samym działanie przeciwzapalne. Innym mechanizmem przeciwzapalnego działania UVA jest peroksydacja lipidów błonowych, które pośrednio wpływają na oksydazę hemową odpowiedzialną za działanie przeciwzapalne [7].

Promieniowanie UVB indukuje w sposób bezpośredni powstawanie mutacji w DNA przez uszkodzenie wiązań występujących między zasadami pirymidynowymi oraz generowanie m.in. dimerów cyklobutanowych, które odpowiadają za nieprawidłowe zginanie i fałdowanie cząsteczek kwasów nukleinowych, uniemożliwiając prawidłowe odczytanie informacji zapisanej w DNA. UVB powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego lub apoptozę keratynocytów przez regulację białka p53. Ponadto promieniowanie to aktywuje czynnik NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) prowadząc do apoptozy komórek T, uwalnia immunosupresyjne prostaglandyny i cytokiny, zmniejsza liczbę i funkcję komórek APC (antigen presenting cells; komórki prezentujące antygen) oraz zmniejsza wydzielanie prozapalnej interleukiny 23 [7, 8].

Podstawowymi metodami terapeutycznymi wykorzystującymi promieniowanie świetlne są fototerapia UV (wykorzystująca promieniowanie UVA lub UVB) oraz terapia fotodynamiczna, której zakres promieniowania oscyluje w granicach 350–700 nm [4].

FOTOTERAPIA UV

Promieniowanie ultrafioletowe już od dawna było wykorzystywane w schorzeniach dermatologicznych. W okresie rządów kolonialnych brytyjscy lekarze zaobserwowali, że pacjenci z łuszczycą doświadczyli znacznej poprawy zmian chorobowych podczas pobytu w Indiach, a w 1903 r. dermatolog Niels Ryberg Finsen

otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny za wkład w leczenie chorych wiązką światła, zwłaszcza tocznia pospolitego [1]. Obecnie fototerapia wykorzystywana jest w wielu schorzeniach dermatologicznych, takich jak łuszczyca, bielactwo, atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, skórny chłoniak z komórek T, przewlekły świąd i mastocytoza. Jest to metoda terapeutyczna szczególnie wykorzystywana u pacjentów, u których inne metody leczenia miejscowego nie są skuteczne, a leczenie biologiczne lub ogólnoustrojowe nie jest wskazane. W dermatologii wykorzystywane jest promieniowanie UV z zakresu UVB oraz UVA [9, 10].

W zależności od długości promieniowania ultrafioletowego użytego do przeprowadzenia fototerapii wyróżnia się następujące rodzaje [1, 11]:

- PUVA (psoralen ultra-violet A) – promieniowanie UVA (320–400 nm) wykorzystywane w połączeniu z psoralenem (5-metoksypsoralenem lub 8-metoksypsoralenem),
- UVA1 (340–400 nm),
- BB-UVB (broad band UVB) – szerokopasmowy UVB (280–320 nm),
- NB-UVB (narrow band UVB) – wąskopasmowy UVB (311 nm).

Terapia PUVA

Fototerapia PUVA jest metodą stosowaną w schorzeniach dermatologicznych, wykorzystującą synergiczne działanie promieniowania oraz fotosensybilizatora. Dobór fotouczulacza wykorzystywanego w terapii zależy od długości stosowanej fali promieniowania. Warto zaznaczyć, iż oddzielne zastosowanie promieniowania i fotosensybilizatora nie powinno wpływać na organizm, a wyłącznie zastosowanie tych dwóch elementów może wywołać efekt terapeutyczny [12]. Skutkiem wzbudzenia fotosensybilizatora przez promieniowanie UV jest powstanie swoistej reakcji fototoksycznej. Reakcja fototoksyczna inaczej zwana fototoksycznym zapaleniem skóry to reakcja fotochemiczna, która powstała w wyniku napromieniowania leku lub innej substancji o charakterze fototoksycznym promieniowaniem UV. Polega na uszkodzeniu struktur komórkowych przez wolne rodniki wytworzone w jej przebiegu [13].

Mechanizm działania PUVA

Mechanizm działania terapii PUVA jest związany z reakcjami fotochemicznymi I i II typu. Reakcja fotochemiczna I typu (bezpośrednia) skutkuje sieciowaniem sąsiednich nici DNA i utworzeniem cykloadduktów przez fotoaddycję fotosensybilizatora do zasad pirymidynowych. Powstałe cykloaddukty hamują syntezę DNA i hiperproliferyację naskórka, która jest cechą charakterystyczną łuszczycy.

Dodatkowymi komórkowymi skutkami działania terapii PUVA są dysfunkcja mitochondriów, tworzenie RFT i apoptoza komórek Langerhansa, keratynocytów i limfocytów [14, 15]. Reakcja fotochemiczna II typu (pośrednia) indukuje powstanie reaktywnych form tlenu uszkadzających błony komórkowe i elementy cytoplazmatyczne [14, 16].

Fotouczulacze/fotosensybilizatory

Psoraleny są związkami występującymi w roślinach i pełnią funkcję naturalnych środków owadobójczych. Zaliczane są do związków z grupy furokumaryn, które mają charakter fototoksyczny, co zostało wykorzystane w terapii PUVA [17]. Psoraleny aplikowane są w dwojaki sposób – wewnętrznie i zewnętrznie. Psoraleny mogą być przyjmowane doustnie w postaci kapsułek i tabletek lub stosowane miejscowo jako kąpiele, a także aplikowane bezpośrednio na zmienioną chorobowo skórę w postaci roztworu, żelu lub balsamu. Związkiem najczęściej wykorzystywanym w fototerapii jest metoksalen (8-metoksypsoralen; 8-MOP) [12]. Metoksalen (9-metoksi-7H-furo[3,2-g]-chromen-7-on) jest substancją fotoaktywną występującą w nasionach rośliny *Ammi majus* (Umbelliferae) oraz w korzeniach *Heracleum candicans* [13, 18]. Stosowany jest miejscowo lub doustnie w połączeniu z UVA w leczeniu bielactwa i ciężkiej łuszczycy. Metoksalen metabolizowany jest w wątrobie i w ponad 90% wydalany z moczem. Lek osiąga maksymalne działanie po 2 godzinach od przyjęcia, a fotowrażliwość ustępuje po 8-10 godzinach po doustnym przyjęciu. W fototerapii używany jest także 5-metoksypsoralen (5-MOP) – pochodna bergaptenu, który charakteryzuje się podobną skutecznością jak 8-metoksypsoralen i jest lepiej tolerowany przez pacjentów (wywołuje mniej działań niepożądanych) [19].

Rodzaje terapii PUVA

Fototerapię wykorzystującą promieniowanie UVA (PUVA) można podzielić na pięć typów:

- PUVA - klasyczna – psoralen podawany jest pacjentowi doustnie,
- kąpiel PUVA – naświetlanie promieniowaniem UVA po kąpeli w roztworze psoralenu,
- PUVA - miejscowa – psoraleny podawane są bezpośrednio na zmienioną chorobowo skórę w postaci preparatów zewnętrznych,
- RePUVA – połączenie PUVA z retinoidami [20],
- PUVA sol – to metoda polegająca na zastosowaniu psoralenu oraz naświetlaniu promieniowaniem słonecznym. Brak możliwości ścisłej kontroli warunków atmosferycznych, takich jak kąt padania promieni słonecznych czy dawka promieniowania sprawia, iż metoda ta jest rzadko stosowana, ze względu na duże ryzyko występowania poparzeń słonecznych [21].

Pierwszym etapem fototerapii jest określenie wrażliwości skóry na wybrany fotouczulacz i stosowaną dawkę promieniowania. Dawka promieniowania UVA dobierana jest głównie na podstawie fototypu skóry wg Fitzpatricka, a za optymalnie dobraną uważa się taką, która wywołuje niewielką reakcję rumieniową na skórze, ale jednocześnie nie powoduje poparzenia. Dawka jest stopniowo zwiększana, w zależności od reakcji skórnej pacjenta o około 0,5–1,5 J/cm² [22]. Dobór dawki promieniowania jest uzależniony od wielkości powierzchni skóry poddawanej naświetlaniom, wrażliwości i typu skóry, a liczba i częstota zabiegów zależą od zaaplikowanej jednorazowo dawki. Następnie psoralen w dawce 0,6 mg/kg masy ciała podawany jest pacjentowi około 2 godziny przed naświetlaniem. Substancję fotoaktywną należy przyjmować na czczo, ponieważ pokarmy bogate w tłuszcz opóźniają jej wchłanianie i zmniejszają maksymalne stężenie we krwi. Wykazano, że międzyosobnicze różnice dotyczące ilości oraz szybkości wchłaniania leku mogą wpłynąć na efektywność stosowanego leczenia [9].

Przyjęty doustnie metoksalen wiąże się odwracalnie z albuminą surowicy krwi w 75–80%. Dystrybucja psoralenu przebiega w obrębie wszystkich narządów organizmu jednak bez ekspozycji na promieniowanie UV jest szybko z niego wydalany. Metoksalen jest metabolizowany w wątrobie i w ponad 90% wydalany z moczem. Powstałe metabolity metoksalenu nie ulegają kumulacji w organizmie i nie wykazują aktywności biologicznej. Substancje będące induktorami enzymów cytochromu P-450 przyspieszają metabolizm metoksalenu, czego skutkiem jest osłabienie biologicznego działania PUVA [23].

Następnym etapem terapii PUVA jest wzbudzenie podanej substancji światłoczułej przez napromieniowanie pacjenta promieniowaniem UVA. Najczęściej wykorzystywanym źródłem promieniowania są żarówki fluorescencyjne o maksymalnej emisji przy długości fali wynoszącej 325 nm, gdyż aktywacja psoralenu zachodzi między 320 a 330 nm [24]. Pacjenci, u których zmiany skórne obejmują duże obszary ciała, poddawani są naświetlaniu uogólnionemu (całego ciała), a chorzy, u których występują zmiany o charakterze ograniczonym (np. zmiany na kończynach górnych lub dolnych), poddawani są naświetlaniu jedynie w partiach chorobowo zmienionych. Zabiegi przeprowadzane są dwa lub trzy razy w tygodniu, w odstępie co najmniej 48 godzin. Jeśli nie zaobserwowano rumienia, dawka UVA jest zwiększana podczas kolejnego zabiegu, aż do uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego, a następnie jest utrzymywana. Średnia liczba zabiegów fototerapii łuszczycy (lub innych zapalnych chorób skóry) wynosi 25–30 [25]. Zewnętrzne stosowanie psoralenów wskazane jest szczególnie u pacjentów, którzy

po doustnym przyjęciu leku doznają działań niepożądanych w postaci mdłości oraz wymiotów [9].

Leczenie ogólne w postaci doustnej stosowane jest u pacjentów, u których zmiany łuszczycowe obejmują dużą powierzchnię ciała. Preferowaną terapią łuszczycy z wykorzystaniem psolarenów jest zastosowanie leczenia zewnętrznego (np. kąpiele w roztworze zawierającym psolaren) [26]. Psolareny miejscowo stosowane są w postaci 1% roztworu 8-metoksypsolarenu, który aplikowany jest precyzyjnie na miejsca zmienione chorobowo. Ponadto roztwór wykorzystywany jest do kąpieli określonej części ciała (np. dłonie, stopy) wymagającej terapii. Inną metodą jest 30-minutowa kąpiel całego ciała w 80 l wody i 15 ml 1% roztworu 8-MOP, bezpośrednio po której pacjent poddawany jest naświetlaniu promieniowaniem UVA [27].

Klasyczna metoda terapii PUVA charakteryzuje się dużą skutecznością terapeutyczną, gdyż doustne podawanie psolarenów umożliwia uzyskanie u około 73% pacjentów wskaźnika PASI - 75, oznaczającego 75% redukcję nasilenia zmian skórnych. Kąpiel PUVA pozwala natomiast na uzyskanie pozytywnych wyników terapii jedynie u 47% leczonych [28].

Terapię PUVA charakteryzuje działanie immunosupresyjne i antyproliferacyjne, dlatego stosowana jest w dermatozach zapalnych. Biologiczne skutki zastosowania fototerapii wykorzystującej promieniowanie UVA obejmują zahamowanie cyklu komórkowego limfocytów oraz indukcję ich apoptozy. Dodatkowo terapia PUVA wykazuje działanie immunomodulujące, polegające na zwiększeniu wydzielania interleukiny 2, interferonu gamma oraz zmniejszeniu ilości interleukin -4, -5 i -10. PUVA wpływa także na aktywność genów, wywołując wzrost ekspresji współczynników transkrypcji NF- κ B i p53 [29]. Obecnie PUVA jest zatwierdzona przez Agencję Żywności i Leków (FDA; Food and Drug Administration) jako terapia łuszczycy i bielactwa nabytego. Inne powszechne zastosowania PUVA obejmują leczenie atopowego zapalenia skóry, liszaja płaskiego, ziarniniaka grzybiastego, łysienia plackowatego, twardziny, świądu idiopatycznego, przewlekłej pokrzywki oraz pokrzywki świetlnej (odczulanie pacjenta) [23].

Najczęstszym wskazaniem do leczenia PUVA jest łuszczyca, szczególnie jej odmiany o ciężkim przebiegu, gdzie inne terapie nie dają zadowalających efektów terapeutycznych [30]. Przeprowadzone w grupie 1300 pacjentów z łuszczycą badanie wykazało remisję zmian skórnych u 88% poddanych terapii PUVA [28].

W celu zwiększenia skuteczności terapii PUVA stosuje się leczenie skojarzone z doustnym podawaniem retinoidów (np. acytretyny). W badaniach z udziałem 265 pacjentów chorujących na łuszczycę analizowano stosowanie doustnych pochodnych witaminy A w połączeniu z terapią PUVA. Analizy wykazały, że leczenie skojarzone wiązało

się z 22% większym prawdopodobieństwem oczyszczenia skóry ze zmian łuszczycowych niż monoterapia PUVA i 47% większym prawdopodobieństwem poprawy niż monoterapia pochodną witaminy A [6]. W innym badaniu z udziałem 60 pacjentów z ciężką łuszczycą porównywano wpływ łącznej terapii PUVA wraz z acytretyną oraz monoterapii PUVA. Uzyskane wyniki wykazały remisję zmian skórnych u 96% pacjentów poddanych terapii skojarzonej, podczas gdy podobny efekt osiągnięto u 80% pacjentów leczonych wyłącznie PUVA [28].

Terapia PUVA cechuje się dużą skutecznością w atopowym zapaleniu skóry, ponieważ wywołuje modulację odpowiedzi immunologicznej przez działanie proapoptotyczne na limfocyty, zwiększenie ekspresji MHC-I (major histocompatibility complex I; główny układ zgodności tkankowej klasy I) oraz wytwarzania interferonu gamma [20].

Działania niepożądane

Terapia z wykorzystaniem promieniowania ultrafioletowego może wywoływać wiele działań niepożądanych, które w zależności od czasu ich wystąpienia dzielone są na bezpośrednie i pośrednie. Pierwsze z nich występują natychmiast lub w krótkim czasie po przeprowadzeniu terapii i zalicza się do nich nudności i wymioty (w przypadku terapii doustnej psolarenami), zawroty głowy, trudności z zasypianiem oraz zaburzenia nastroju. Ponadto mogą wystąpić zmiany skórne w postaci rumienia, pęcherzy oraz świądu. Powikłaniami odległymi, czyli występującymi po upływie dłuższego czasu od zabiegu fototerapii są: przyspieszenie procesu starzenia skóry (zmniejszenie elastyczności, pojawienie zmarszczek i przebarwień) oraz zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów skóry (np. raka kolczystokomórkowego skóry, raka podstawnokomórkowego skóry oraz czerniaka) [6, 23].

Przeciwwskazania

Ze względu na to, iż fototerapia może wywierać działania niepożądane, jest przeciwwskazana u pacjentów:

- w okresie ciąży i laktacji,
- posiadających znamiona dysplastyczne oraz wcześniej chorujących na nowotwory,
- chorujących na toczeń rumieniowaty, porfirię oraz genodermatozy (*xeroderma pigmentosum*, zespół Cockayne'a, zespół Blooma),
- leczonych cyklosporyną A,
- w młodym wieku (do 12. roku życia),
- chorujących na zaćmę lub jaskrę,
- z nadwrażliwością na substancje fotouwrażliwiające lub światło,
- stosujących inne substancje o działaniu światłouczulającym, takie jak tetracykliny, sulfonamidy,

pochodne fenotiazyny, leki stosowane w depresji (np. imipramina, amitryptylina, dezipramina),

- posiadających towarzyszące choroby neurologiczne – w tym padaczkę,
- z ciężkim uszkodzeniem wątroby lub nerek [24].

Terapia UVA1

Terapia promieniowaniem UVA1 wykorzystywana jest w chorobach zapalnych skóry, w tym sklerodermatoz. Terapię tę dzieli się ze względu na dawkę promieniowania, wyróżniając:

- UVA1 o wysokiej dawce ($> 60 \text{ J/cm}^2$),
- UVA1 o średniej dawce ($30\text{--}59 \text{ J/cm}^2$),
- UVA1 o niskiej dawce ($10\text{--}29 \text{ J/cm}^2$).

Urządzeniami stosowanymi do celów terapeutycznych są lampy fluorescencyjne, które umożliwiają fototerapię UVA1 o niskiej i średniej dawce oraz żarówki metalohalogenkowe o dużej mocy, które umożliwiają fototerapię UVA1 o wysokiej dawce [31].

Fototerapia UVA1 jest metodą wpływającą na różne etapy procesu tworzenia zwłóknień w skórze, poprzez hamowanie stanu zapalnego oraz zapobieganie tworzenia zwłóknień w obrębie skóry. Badania wykazały, iż naświetlanie UVA1 nawet w małych dawkach może hamować syntezę kolagenu, zwiększać aktywność kolagenazy i zmniejszać naciek komórkowy, powodując kliniczne zmiękczenie zmian skórnych [32]. Wykazano także potencjalny wpływ UVA1 na ekspresję genu *SMAD7*, zaangażowanego w transdukcję sygnału transformującego czynnika wzrostu beta ($\text{TGF-}\beta$) z powierzchni komórki do jądra, a który odgrywa główną rolę w patogenezie zapalnych chorób skóry. Ponadto terapia ta obniża poziom ludzkiej β -defensyny oraz interleukin-6 i -8, co wpływa na efekt terapeutyczny w sklerodermatozach [33].

Badanie pacjentów z twardziną, którzy poddani zostali terapii UVA1 (co najmniej dziesięć razy) wykazało poprawę stanu skóry u 20% osób leczonych niską dawką UVA1, 83% osób leczonych średnią dawką oraz 100% osób leczonych wysoką dawką [34].

Terapię UVA1 po raz pierwszy zastosowano u osób z atopowym zapaleniem skóry, dalsze badania wykazały jej dużą skuteczność u pacjentów chorujących na pokrzywkę barwnikową, twardzinę, liszaj twardzinowy, wyprysk potnicowy oraz ziarniniak grzybiasty. Leczenie to stosowane jest w postaci monoterapii przez określony czas (10–15 ekspozycji) [32, 35]. Terapia UVA1 wykazuje skuteczność u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry przez właściwości immunoregulacyjne, zwłaszcza przez indukcję apoptozy komórek T CD4⁺ i komórek Langerhansa oraz wpływ na poziom określonych cytokin [36].

Najczęstszym działaniem niepożądanym fototerapii z zastosowaniem promieniowania UVA1 jest nadmierna pigmentacja skóry (opalenie skóry), która może utrzymywać

się przez wiele miesięcy. Ponadto może dochodzić do aktywacji opryszczki zwykłej oraz powstawania pokrzywki cholinergicznej. Nie zaobserwowano u pacjentów ekspozowanych na UVA1 zwiększonej częstotliwości nowotworów skóry, jednak badania wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że promieniowanie UVA1 może indukować powstawanie raka płaskonabłonkowego i czerniaka [33, 37].

Terapia UVB

Wyróżniono dwie metody fototerapeutyczne wykorzystujące promieniowanie UVB: szerokopasmową (BB-UVB) oraz wąskopasmową (NB-UVB). Zarówno szerokopasmowy oraz wąskopasmowy zakres promieniowania wykorzystywany jest do leczenia: atopowego zapalenia skóry, łuszczycy, świądu, świerzbieżki, przyluszczy, ziarniniaka grzybiastego, róży oraz łojotokowego zapalenia skóry. Terapia BB-UVB stosowana jest u pacjentów chorujących na pierwotne chłoniaki skórne, a NB-UVB u osób z bielactwem, przewlekłą pokrzywką spontaniczną, pokrzywką świetlną oraz plamicą barwnikową. NB-UVB cechuje się dużą skutecznością terapeutyczną, szczególnie w leczeniu łuszczycy i wyprysku atopowego [28].

Dawka promieniowania w przypadku UVB dobierana jest na podstawie fototypu skóry wg Fitzpatricka lub alternatywnie, przez określenie minimalnej dawki rumieniowej MED-B - czyli dawki promieniowania UVB, która powoduje wystąpienie wyraźnie odgraniczonego jednolitego rumienia pokrywającego cały odsłonięty obszar niezabezpieczonej skóry, po 24 godzinach od naświetlania [38]. Początkowa dawka promieniowania wyznaczona w oparciu o fototyp skóry może wynosić $150\text{--}400 \text{ mJ/cm}^2$ lub 70% MED-B. Następnie dawka jest zwiększana o 10–15%, zgodnie z tolerancją pacjenta, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 3 J/cm^2 na ciele i 1 J/cm^2 w obrębie twarzy [28, 39, 40].

Szerokopasmowa terapia UVB (BB-UVB) była pierwszą metodą fototerapii zastosowaną u pacjentów z łuszczycą. Pierwszy schemat fototerapii UVB nazwano metodą Goeckermanna i polegał na zastosowaniu smoły węglowej, a następnie napromieniowaniu UVB wyemitowanym przez kwarcówkę rtęciową. Ze względu na to, iż preparaty smoły węglowej działały rakotwórczo zaprzestano jej stosowania [41]. Obecnie stosowane są lampy fluorescencyjne emitujące promieniowanie długości $280\text{--}320 \text{ nm}$. Kuracja z wykorzystaniem BB-UVB stosowana jest okresowo, kilka razy w tygodniu. Lozinski i wsp. porównując skuteczność terapii BB-UVB i PUVA zastosowanej u pacjentów chorujących na łuszczycę wykazali, że całkowitą remisję zmian skórnych uzyskano u 36 pacjentów (30%) poddanych terapii BB-UVB oraz 53 pacjentów (42%) leczonych PUVA, co wskazuje na lepszą skuteczność terapii PUVA [42].

Obecnie również terapia NB-UVB zastępuje BB-UVB, ponieważ wykazano, że jest bardziej skuteczna w leczeniu łuszczycy [20].

Terapia wykorzystująca szerokopasmowe promieniowanie UVB okazała się skuteczna w leczeniu pacjentów z bielactwem. W badaniu z udziałem 14 pacjentów chorujących na bielactwo, poddawanych kuracji z zastosowaniem BB-UVB, wykazano, że 8 pacjentów (57%) uzyskało ponad 75% repigmentacji po upływie 12 miesięcy [43].

Fototerapia NB-UVB zwykle jest zalecana u pacjentów posiadających zmiany skórne obejmujące co najmniej 10% powierzchni ciała. W ciężkiej łuszczycy ogniskowej skóry, gdy zmiany zajmują poniżej 10% powierzchni, stosowana jest fototerapia celowana. Ukierunkowana fototerapia UVB działa dobrze w obszarach odpornych na leczenie, takich jak łokcie, kolana i podudzia [20, 39].

W terapii wąskopasmowym UVB źródłem światła jest lampa TL-01, a najczęstszym modelem urządzenia do fototerapii jest kabina pionowa wyposażona w 24–48 lamp. Lampa TL-01 to powleczona luminoforem świetlówka emitująca fale o długości 310–315 nm, co zapewnia redukcję zbędnego promieniowania, minimalizując ryzyko poparzenia lub innych działań niepożądanych promieniowania. Kabiny NB-UVB mają wewnętrzne urządzenie obliczające czas potrzebny do podania danej dawki [38, 44].

Promieniowanie UVB zmniejsza ilość interleukiny -17, -22 oraz -23, zaliczanych do podstawowych w etiopatogenezie łuszczycy, dlatego terapia ta stosowana jest w tej chorobie. Ponadto w trakcie naświetlania dochodzi do zahamowania nadmiernej proliferacji keratynocytów oraz apoptozy komórek Langerhansa, limfocytów T i keratynocytów umiejscowionych w zmienionej zapalnie skórze. Fototerapia hamuje hiperproliferyzację naskórka i angiogenezę przez zakłócanie syntezy białek i kwasów nukleinowych [20, 41].

Terapia NB-UVB stosowana jest w łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej uogólnionej, w tym łuszczycy kropelkowej, gdy samo leczenie miejscowe nie jest skuteczne. Ponadto można ją stosować u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby lub u osób ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. W łuszczycy kropekowej oraz gardłowej zalecane jest łączenie NB-UVB z innymi miejscowymi i ogólnoustrojowymi metodami leczenia [45].

Wstępne badania wskazują również, że terapię NB-UVB można łączyć z leczeniem biologicznym oraz z ogólnoustrojowym przyjmowaniem retinoidów [28]. Zadowalające wyniki terapeutyczne NB-UVB wykazano u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [46].

Dla chorych na bielactwo najlepszą fototerapią jest NB-UVB, gdyż jest skuteczniejsza w porównaniu z terapią PUVA, będącą jedną z podstawowych metod terapeutycznych tej

choroby [44, 47, 48]. NB-UVB działa przez indukcję enzymu tyrozynazy (głównego enzymu procesu melanogenezy) i zwiększenie ekspresji HMB-45 (obecność antygenu czerniaka ludzkiego HMB-45 wskazuje na aktywne tworzenie melanosomów, a tym samym na różnicowanie melanocytów) na powierzchni melanosomu. Leczenie powinno trwać od sześciu do dwunastu miesięcy [38, 49]. Ponadto w celu osiągnięcia lepszego efektu terapeutycznego pacjenci mogą stosować dodatkowo inhibitory kalcyneuryny lub analogi witaminy D [50]. Leczenie bielactwa powinno być różnokierunkowe, dlatego skuteczniejsza jest terapia łącząca stosowanie inhibitorów JAK (inhibitorów kinaz janusowych) oraz fototerapię NB-UVB, które mają na celu odtworzenie pigmentacji skóry u pacjentów z bielactwem nabytym. Przeprowadzone badania dowiodły lepszą efektywność terapii NB-UVB w stosunku do PUVA, ponieważ wykazano większą liczbę pacjentów (64%) posiadających ponad 50% repigmentację po 6 miesiącach leczenia NB-UVB, niż w grupie PUVA (36%). Ponadto odpowiednie dopasowanie koloru zmian depigmentacyjnych do skóry zdrowej odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie NB-UVB, a w grupie poddanych PUVA tylko u 44% osób poddanych terapii [38].

Krótkoterminowymi niekorzystnymi skutkami terapii z zastosowaniem zarówno BB-UVB, jak i NB-UVB są rumień, świąd, pieczenie, klucie i sporadyczne pęcherze występujące na skórze poddanej leczeniu. Podobnie jak w nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne, wykazano zwiększoną częstotliwość pojawiania się opryszczki u pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem promieniowania UVB [20, 39].

Długoterminowymi działaniami niepożądanymi fototerapii BB-UVB i NB-UVB jest fotostarzenie i zwiększone ryzyko fotokarcynogenezy. Jednak przeprowadzone w grupie 3867 pacjentów (97% z fototypami skóry I-III) przez 5 lat badanie wpływu fototerapii UVB na częstotliwość występowania nowotworów skóry nie wykazało istotnego związku między występowaniem czerniaka i innych nowotworów skóry a leczeniem NB-UVB [50, 51].

Przeciwwskazaniami do fototerapii UVB są tocząc rumieniowaty, *xeroderma pigmentosum*, przewlekłe zapalenie skóry wywołane promieniowaniem słonecznym i pokrzywka świetlna. Terapię należy stosować ostrożnie u pacjentów w przeszłości leczonych arsenem, promieniowaniem jonizującym lub PUVA ze względu na możliwość nasilenia fotokarcynogenezy [39, 52]. Fototerapia nie jest wskazana u pacjentów z czerniakiem, znamionami atypowymi, mnogimi nieczerniakowymi nowotworami skóry oraz po przeszczepach w trakcie przyjmowania leków immunosupresyjnych [20]. Ze względu na szeroki zakres działania prawie wszystkich leków wykazujących potencjalnie niepożądane działanie fotouczulające,

fototerapia NB-UVB może być bezpiecznie stosowana u pacjentów przyjmujących leki lub inne środki o charakterze fotouczulającym [9].

Główne różnice występujące między terapiami wykorzystującymi promieniowanie UVA i UVB w przebiegu terapii łuszczycy wskazują m.in., że:

- terapię PUVA charakteryzuje większa skuteczność w leczeniu łuszczycy niż fototerapię wykorzystującą promieniowanie UVB (BB-UVB),
- uzyskany efekt terapeutyczny w wyniku leczenia promieniowaniem UVA utrzymuje się dłużej w porównaniu z terapią UVB,
- PUVA niesie za sobą większe ryzyko wystąpienia długoterminowych działań niepożądanych, co wynika z głębszej penetracji skóry przez promieniowanie UVA w porównaniu do UVB [23].

TERAPIA FOTODYNAMICZNA

Terapia fotodynamiczna (PDT; photodynamic therapy) oprócz konwencjonalnych metod leczenia, do których zaliczyć można interwencję chirurgiczną, radioterapię, chemioterapię oraz immunoterapię, jest nowoczesną oraz nieinwazyjną alternatywą wykorzystywaną zarówno w diagnostyce jak i terapii chorób o różnej etiologii [53]. Zadowalające wyniki uzyskiwane podczas leczenia terapią fotodynamiczną oraz możliwość synergistycznego stosowania PDT i innych metod sprawia, iż zakres wskazań, pozwalający na wykorzystanie tej metody stale się poszerza [54].

Mechanizm działania

Molekularny mechanizm działania terapii PDT oparty jest na oddziaływaniu między trzema elementami: substancją światłoczułą (PS; photosensitizer), energią świetlną o odpowiedniej długości fali oraz obecnym w tkankach tlenem [55]. Pierwszym etapem terapii fotodynamicznej jest miejscowe lub ogólnoustrojowe podanie substancji fotouczulającej, która kumuluje się w chorobowo zmienionej tkance. Następnie, pod wpływem ekspozycji fotouczulacza na promieniowanie o specyficznej dla niego długości fali, dochodzi do zapoczątkowania reakcji fotodynamicznej, która polega na absorpcji energii fotonu przez substancję światłoczułą. Wynikiem pochłonięcia promieniowania przez fotouczulacz jest przejście do stanu wzbudzonego, czego skutkiem może być bezpośrednia utrata energii, której towarzyszy występowanie fluorescencji wykorzystywane w fotodiagnostyce lub przejście bezpromieniste indukujące powstawanie trwalszej, wzbudzonej postaci substancji światłoczułej [56]. W wyniku zachodzącej reakcji generowane są wolne rodniki tlenowe, zdolne do indukcji uszkodzeń w tkance, w której się znajdują. Reakcja

fototoksyczna może przebiegać w dwojaki sposób, natomiast elementem decydującym o mechanizmie zachodzenia głównego elementu PDT jest dostępność molekularnego tlenu w miejscu zachodzenia reakcji:

- Reakcja fototoksyczna typu pierwszego:

Reakcja fototoksyczna typu pierwszego zachodzi w przypadku obniżonego stężenia tlenu w tkance. Dochodzi wówczas do wytworzenia rodnikowej substancji światłoczułej, która reagując z tlenem wytwarza formy nadtlenkowe, rodniki hydroksylowe oraz jony ponadtlenkowe, zdolne do indukcji wolnorodnikowych reakcji łańcuchowych.

- Reakcja fototoksyczna typu drugiego:

Wysokie stężenie tlenu molekularnego w tkance będącej celem reakcji fototoksycznej skutkuje preferencją drugiego typu reakcji, którego podstawę stanowi zdolność wzbudzenia tlenu do stanu singletowego [57]. Uważa się, iż drugi typ mechanizmu reakcji fototoksycznej jest procesem efektywniejszym, ze względu na powstawanie najbardziej cytotoksycznej reaktywnej formy tlenu, jaką jest tlen singletowy [58].

Destrukcja i uszkodzenie tkanek, do którego dochodzi podczas stosowania terapii fotodynamicznej, są wynikiem zachodzenia następujących reakcji:

- przyłączenia tlenu singletowego do związków heterocyklicznych typu dienów, których przykładem jest histydyna,
- utlenienia nienasyconych kwasów tłuszczowych do wodorotlenków,
- utlenienia siarczków do sulfotlenków zachodzące np. w przypadku metioniny,
- oddziaływania z substancjami mającymi wiązania nienasycone, tj. cholesterol.

Za główne miejsce molekularnego ataku tlenu singletowego uważa się związki zawierające podwójne wiązania, a więc będące strukturalnymi składnikami błon komórkowych. Po przyłączeniu fotosensybilizatorów do dwuwarstwy fosfolipidowej następuje ich translokacja do wnętrza komórki i organelli komórkowych, takich jak aparat Golgiego, lizosomy, mitochondria czy jądra komórkowe, stających się nowym miejscem oddziaływania generowanych RFT [56]. Wewnątrzkomórkowe umiejscowienie substancji światłoczułej decyduje o zachodzeniu śmierci komórkowej. Apoptoza indukowana jest kumulacją PS w obrębie mitochondriów, nekroza zachodzi w wyniku destrukcji i utraty integralności błony komórkowej, natomiast autofagia może być spowodowana uszkodzeniem lizosomów bądź siateczki śródplazmatycznej [58].

Fotosensybilizatory

Substancje światłoczułe, tworzące oprócz energii świetlnej i tlenu niezbędny element do prowadzenia terapii

fotodynamicznej, klasyfikowane są w obrębie trzech generacji.

Do pierwszej generacji substancji światłoczułych zaliczane są aromatyczne związki makrocycliczne z grupy porfiryn. Aromatyczny pierścień porfiryńowy zawierający 22 niesparowane elektrony oraz sprzężony układ wiązań nienasyconych odpowiada za chromoforowe właściwości porfiryn oraz ich pochodnych. Podstawową strukturą fotosensybilizatorów pierwszej generacji jest układ porfiry. Porfina, mimo zdolności absorbowania szerokiego zakresu promieniowania UV, jest substancją, której zastosowanie w warunkach klinicznych nie jest możliwe ze względu na słabą kumulację w tkankach nowotworowych. W celu poprawy zdolności selektywnej kumulacji PS w tkankach nowotworowych do hydrofobowego szkieletu porfiryńowego wprowadzane są różnego rodzaju podstawniki. Charakter chemiczny podstawników umożliwia otrzymanie pochodnych o dowolnych właściwościach chemicznych – związków lipofilowych, amfifilowych bądź lipofobowych [2, 57]. Pierwszym fotosensybilizatorem zatwierdzonym przez FDA do użytku w praktyce klinicznej była hematoporfiryna (HpD; hematoporphyrin D), izolowana z hemoglobiny krwi. Mieszanina HpD zawierająca formy mono-, di- oraz oligomeryczne ze względu na hydrofobowy charakter cechowała się niewielką zdolnością selektywnej kumulacji w tkankach nowotworowych. Hematoporfirynę wykorzystywano w terapii fotodynamicznej nowotworów płuc, przełyku, pęcherza moczowego, żołądka oraz szyjki macicy [59]. Słabe wchłanianie PS w oknie terapeutycznym oraz zdolność wywoływania 4-12-tygodniowej nadwrażliwości na światło stały się przyczyną podjęcia dalszych poszukiwań substancji światłoczułych cechujących się korzystniejszymi skutkami działania [2, 60].

Druga generacja substancji światłoczułych stosowanych w terapii fotodynamicznej obejmuje związki otrzymywane w wyniku chemicznych modyfikacji porfiry, polegających na addycji podstawników do pierścieni pirolowych lub mostków metylenowych [2]. Do drugiej generacji PS zalicza się substancje, takie jak: kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA), chloryny, teksafiryny, pochodne tiopuryny oraz benzoporfiryny [61, 62]. Związki te charakteryzuje większa czystość chemiczna, lepsze wnikiwanie do tkanek głębokich, większa wydajność generowania tlenu singletowego oraz szybsza eliminacja z organizmu, ograniczająca występowanie działań niepożądanych wynikających ze stosowania terapii PDT [63]. Istotną rolę w fotouczulaniu komórek odegrał prekursor protoporfiryny IX – kwas 5-aminolewulinowy, stosowany w terapii wielu nowotworów powierzchniowych, głównie jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego.

Końcowym etapem biosyntezy hemu jest katalizowane przez ferrochelatazę wprowadzenie jonów żelaza Fe^{2+}

do wnętrza pierścienia protoporfirynowego. Skutkiem aplikacji kwasu 5-aminolewulinowego jest przekroczenie kompleksujących zdolności ferrochelatazy i kumulacja protoporfiryny w komórkach nowotworowych. 5-ALA to rodzaj proleku wywołującego 1-2-dniową wrażliwość skóry na promieniowanie [64]. Pomimo poprawy właściwości PS II generacji w stosunku do generacji poprzedniej ich wprowadzenie nie spowodowało całkowitej eliminacji wad. Głównym czynnikiem ograniczającym podawanie substancji światłoczułych drugiej generacji jest ich słaba rozpuszczalność w wodzie [53, 65].

Ze względu na duże możliwości zastosowania terapii fotodynamicznej w schorzeniach o różnej etiologii, w tym chorób nowotworowych, podjęto próby udoskonalenia właściwości substancji fotouczulających. Innowacje dotyczą aplikacji substancji światłoczułych w postaci umożliwiającej selektywną kumulację w tkankach nowotworowych – celowanie aktywne i pasywne (bierne) oraz napromieniowania jedynie chorobowo zmienionych tkanek [8, 19].

Mechanizm celowania biernego oparty jest na fizjologicznych i morfologicznych różnicach między tkanką prawidłową a nowotworową. Lite guzy nowotworowe ze względu na szybką i niekontrolowaną proliferację komórek cechują się nieprawidłową budową tkanek, która ogranicza pobieranie i dystrybucję leków w ich obrębie [66]. Słabo rozwinięty układ limfatyczny oraz nieprawidłowa budowa naczyń powstałych w procesie neowaskularyzacji sprawia, iż śródbłonek nowotworu nie jest szczelny. Umożliwia to preferencyjną kumulację makroczałstek w strukturze guza (EPR; enhanced vascular permeability and retention – efekt zwiększonej przepuszczalności i retencji w tkankach nowotworowych) [67]. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym kumulacji PS w tkance nowotworowej jest obniżone pH w mikrośrodkowisku guza, które sprawia, że substancje światłoczułe o właściwościach hydrofobowych wykazują tendencję do wynaczyniania i zatrzymywania się w jego komórkach [68]. Fotosensybilizatory o charakterze hydrofobowym poddaje się kapsułkowaniu w nanostrukturach (liposomy i cząstki polimerowe), gdyż ulegają agregacji po podaniu dożylnym, co może spowodować powstawanie powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Wytwarzanie tlenu singletowego jest podstawową cechą decydującą o skuteczności terapii PDT, dlatego też opracowano dwie klasy nanostruktur – biodegradowalne i nieulegające biodegradacji – zdolne do różnego wytwarzania tlenu singletowego. Do biodegradowalnych nanostruktur wykonanych z naturalnych lub syntetycznych materiałów zaliczane są liposomy oraz micle. Do wytworzenia RFT konieczne jest uwolnienie PS w procesie dyfuzji lub erozji tych nanocząstek. W przypadku nanostruktur nieulegających biodegradacji nie trzeba uwalniać PS, jednak

musi on być zdolny do swobodnej dyfuzji, aby wytworzenie tlenu singletowego było możliwe. Mimo innowacyjności pasywnego celowania fotosensybilizatorów do tkanek nowotworowych metoda ma ograniczenia, do których należy brak wykazywania efektu EPR przez guzy we wczesnym stadium rozwoju, który uniemożliwia kumulację PS [69].

Aktywne celowanie umożliwia gromadzenie PS w zmianie nowotworowej przez tworzenie połączeń fotosensybilizatorów z nośnikami zdolnymi do oddziaływania z określonymi komórkami. Główną metodą aktywnego celowania substancji światłoczułych jest kierowanie cząsteczek na przeciwciała swoiście związane z guzem lub receptory ulegające nadmiernej ekspresji w tkance nowotworowej [53, 65].

Związki światłoczułe stosowane zarówno w terapii jak i diagnostyce powinny cechować następujące właściwości [57, 70, 71, 72]:

- duża czystość chemiczna,
- stabilność termiczna,
- dobra rozpuszczalność w płynach ustrojowych organizmu,
- zdolność do selektywnej kumulacji w tkance objętej procesem patologicznym przy jednoczesnej zdolności do szybkiej eliminacji z tkanek prawidłowych, w celu minimalizacji działań niepożądanych fototerapii,
- zdolność do absorpcji energii świetlnej jedynie przy ściśle określonej długości fali, różnej od pasm absorpcji charakterystycznych dla barwników endogennych (za minimalną uważana jest zdolność do absorpcji promieniowania w zakresie fal o długości 400–600 nm, natomiast za maksymalną długość uważana jest absorpcja promieniowania 600–800 nm),
- maksymalna reaktywność fotochemiczna przy długości fali charakterystycznej dla danego związku,
- brak toksyczności w razie braku naświetlania,
- łatwość aplikacji substancji światłoczułej,
- niski koszt i prosta procedura syntezy fotouczulacza.

Promieniowanie UV

Promieniowanie UV umożliwia inicjację reakcji fotodynamicznej. Pierwotnie stosowanym źródłem promieniowania było słońce, które powodowało powstawanie wielu działań niepożądanych ze względu na szeroki zakres emitowanego widma spektroskopowego oraz zdolność wzbudzania dużej ilości fotosensybilizatorów [73]. Podstawowym wymogiem stawianym źródłom emitującym fale UV wykorzystywanym w terapii PDT jest zapewnienie monochromatyczności emitowanego promieniowania [57]. Początkowo stosowano lampy łukowe, jednak ciepło powstające w trakcie terapii powodowało poparzenia skóry [57]. Następnie zmienione chorobowo tkanki naświetlano za pomocą rzutników, lamp halogenowych, ksenonowych, metalohalogenkowych i rtęciowych,

jednak najbardziej popularnym generatorem promieniowania używanym w PDT są lasery i diody laserowe. Pozwalają one na dobór parametrów, tj. długość i fluencja fali promieniowania precyzyjnie dostosowanych do substancji fotouczulającej [71]. Wykorzystanie światłowodu jako źródła promieniowania w terapii PDT umożliwia poszerzenie zakresu stosowalności terapii fotodynamicznej jako nieinwazyjnej metody zwalczania nowotworów występujących w obrębie głęboko położonych tkanek [73].

Zakres wykorzystywanego promieniowania UV w terapii fotodynamicznej zależy od lokalizacji zmiany chorobowej oraz rodzaju wykorzystywanego fotosensybilizatora. W celach diagnostycznych oraz w terapii zmian powierzchniowych wykorzystywane jest promieniowanie o długościach fal 390–410 nm (światło niebieskie), które przenika tkanki na głębokość 1–2 mm. W zaawansowanych zmianach nowotworowych o dużych rozmiarach stosuje się promieniowanie o długości fali 620–670 nm (światło czerwone) osiągające głębokość 1 cm [71].

Głębokość przenikania promieniowania zależy nie tylko od długości fali, lecz również od stopnia pigmentacji naświetlanej tkanki. W przypadku tkanek cechujących się dużą zawartością melaniny promieniowanie o długości fali 400 nm przenika do organizmu na głębokość 0,2–0,6 mm. Czynnikiem decydującym o głębokości przenikania promieniowania do tkanek o niskiej zawartości melaniny jest hemoglobina. Światło niebieskie przenika tkanki białe na głębokość 0,5–1,5 mm, natomiast promieniowanie, którego długość fali wynosi 900 nm, wnika na głębokość 3,5–6 mm [74].

Każdy ze stosowanych fotouczulaczy wymaga indywidualnego doboru długości fal promieniowania, które umożliwiają jego aktywację [71]. Substancje światłoczułe pierwszej generacji stosowane są z promieniowaniem, którego długość fal mieści się w zakresie 624–640 nm, natomiast druga generacja fotouczulaczy wzbudzana jest promieniowaniem o długości 650–670 nm [56].

Precyzyjny dobór parametrów promieniowania jest podstawą zapewnienia maksymalnej efektywności terapii przy jednoczesnej minimalizacji powstawania działań niepożądanych [71].

Zastosowanie terapii fotodynamicznej

Terapia fotodynamiczna w 90% przypadków wykorzystywana jest w chorobach dermatologicznych, jednak jest także alternatywną metodą terapii zmian nowotworowych, która pozwala na uniknięcie inwazyjnej interwencji chirurgicznej [53]. Istotą metody PDT jest selektywne fotouczulenie tkanek chorobowych, do którego dochodzi w następstwie wzbudzenia promieniowaniem skumulowanego w nich fotosensybilizatora [74]. Warto zaznaczyć, iż zgodnie z obecną wiedzą przeciwnowotworowa aktywność terapii

fotodynamicznej opiera się na następujących elementach, które powodują śmierć komórek klonogennych:

- generowanie wolnych rodników tlenowych, zdolnych do bezpośredniego niszczenia komórek nowotworowych,
- uszkodzenie naczyń krwionośnych odpowiedzialnych za unaczynienie nowotworu, które powoduje niedotlenienie komórek guza i ich śmierć,
- aktywacja odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym [75].

Wskazaniami do terapii fotodynamicznej są:

- choroby onkologiczne, do których zalicza się rogowacenie słoneczne, chorobę Bowena, raka podstawnocomórkowego skóry oraz chłoniaka skóry,
- choroby nieonkologiczne, takie jak trądzik pospolity, infekcje wirusowe, łuszczyca, leishmanioza,
- medycyna estetyczna.

Rogowacenie słoneczne (AK; acnitic keratosis), jest zmianą przednowotworową wywołaną nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. AK jest umiejscowione głównie w obrębie skóry głowy i dłoni. Terapia rogowacenia słonecznego jest głównym elementem pozwalającym na uniknięcie ewolucji tego schorzenia w kierunku rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry [56, 64]. PDT stosowana jest w rogowaceniu, któremu towarzyszy mnogość zmian obecnych głównie na skórze głowy i twarzy [76]. Dotychczas prowadzono badania, porównujące skuteczność stosowania MAL-PDT, będącej odmianą terapii fotodynamicznej, która wykorzystuje światło dzienne z cyklami krioterapii. Analizy wykonanych badań wykazały większą skuteczność stosowania terapii fotodynamicznej pod względem osiągniętej u pacjentów remisji choroby [77, 78]. Uzyskanie remisji zależy od umiejscowienia zmian AK – obszary rogowacenia występujące w obrębie głowy umożliwiają uzyskanie remisji nawet w 90% przypadków, natomiast w przypadku zmian obecnych na ramionach terapia PDT pozwala na uzyskanie 50% remisji [64]. Dobre wyniki leczenia uzyskiwane podczas stosowania terapii fotodynamicznej skłaniają do poszukiwania nowych metod aplikacji PDT. Obecnie prowadzone są badania dotyczące stosowania terapii fotodynamicznej w postaci samoprzylepnych plastrów, frakcjonowanej ekspozycji na promieniowanie, ekspozycji na światło dzienne oraz stosowanie przenośnych źródeł promieniowania w warunkach ambulatoryjnych [56].

Objawem choroby Bowena jest występowanie na skórze stale powiększającej się pojedynczej, rumieniowatej, nieregularnej zmiany. Nieleczona choroba Bowena prowadzi do rozwoju płaskonabłonkowego nowotworu skóry. Metodami terapeutycznymi stosowanymi w tym schorzeniu są inwazyjne zabiegi chirurgiczne oraz nieinwazyjne terapie ablacyjne, do których zalicza się PDT [79]. Podczas stosowania terapii fotodynamicznej choroba Bowena ustępuje w 86–93% przypadków [78]. W celu optymalizacji

terapii ALA-PDT stosowanej w chorobie Bowena przeprowadzono wiele badań klinicznych porównujących tę metodę z innymi, referencyjnymi. ALA-PDT w porównaniu z krioterapią oraz leczeniem fluorouracylem umożliwia uzyskanie znacznie wyższego odsetka odpowiedzi na zastosowane leczenie – ALA-PDT 80% odpowiedzi; krioterapia 67%; fluorouracyl 42% [64].

Nieczerniakowe nowotwory skóry (NMSC; non-melanoma skin cancers), do których zaliczany jest rak podstawnocomórkowy (BCC; basal cell carcinoma) należą do najczęściej występujących zmian nowotworowych skóry wśród populacji kaukaskiej. W BCC terapia fotodynamiczna jest metodą stale zyskującą na popularności. Zastosowanie leczenia fotodynamicznego możliwe jest w łagodnych nowotworach podstawnocomórkowych. Bardziej agresywne odmiany BCC cechują się częstszym występowaniem nawrotów choroby, czego prawdopodobną przyczyną jest występowanie mutacji, nadających komórkom oporność na apoptozę [80]. Przeprowadzone badania wskazują, iż terapia MAL-PDT, ma podobną skuteczność w porównaniu z zastosowaniem interwencji chirurgicznej, umożliwia jednak uniknięcie pozostawiania blizn w obrębie miejsc poddanych terapii [81].

Chłoniaki pierwotne skóry (PCL; primary cutaneous lymphoma), należące do grupy chłoniaków nieziarniczych, tworzą zróżnicowaną grupę nowotworów układu chłonnego. Terapia fotodynamiczna wykorzystywana jest głównie w chłoniaku T-komórkowym i B-komórkowym jako alternatywna metoda terapeutyczna powodująca niewiele działań niepożądanych [17]. Prowadzone są badania, które wskazują, że dzięki PDT można uzyskać nawet całkowitą remisję choroby, po której nie obserwuje się wznowy. Jest to jednocześnie zabieg bezbolesny i dobrze tolerowany przez pacjentów [82].

Miejscowa terapia fotodynamiczna to dobrze znany schemat stosowany w schorzeniach onkologicznych, jednak w terapii chorób, którym towarzyszy występowanie stanów zapalnych skóry, wykorzystywane jest także jej działanie immunosupresyjne. Mechanizm działania leczniczego terapii fotodynamicznej we wskazaniach nieonkologicznych polega na modulacji odpowiedzi immunologicznej organizmu, która odbywa się na poziomie komórkowym i molekularnym [64]. Działanie immunosupresyjne terapii fotodynamicznej polega na ograniczeniu aktywności komórek Langerhansa obecnych w skórze i modulacji wydzielania czynników prozapalnych [83].

Trądzik jest schorzeniem dermatologicznym, którego patogenezą wiąże się z nadmiernym wytwarzaniem sebum, czemu towarzyszy stan zapalny oraz nadmierna kolonizacja skóry przez bakterie *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) [84, 85]. Terapia fotodynamiczna trądziku polega na aplikacji fotocuczulacza, który włączany jest do szlaku syntezy hemu,

a następnie w komórkach bakteryjnych jest przekształcany w protoporfirynę IX. W wyniku absorpcji promieniowania przez fotosensybilizator występuje reakcja fototoksyczna i nagromadzenie reaktywnych form tlenu w nabłonku, które eliminują *P. acnes* oraz modyfikują aktywność gruczołów łojowych. W dotychczas prowadzonych badaniach stosowano substancje światłoczułe, tj. kwas 5-aminolewulinowy, metyloaminolewulinian, zieleń indocyjanianową i kwas indolo-3-octowy, które aktywowano diodami LED, świetłówkami, pulsacyjnymi laserami barwnikowymi oraz intensywnym światłem pulsującym, emitującym promieniowanie o długościach fal 400–417 nm i 630 nm [64, 84]. W wyniku prowadzonych badań stwierdzono, iż terapia fotodynamiczna w trądziku umożliwia uzyskanie prawie 65% redukcji zmian zapalnych. Zadowalające wyniki przeprowadzonych badań stwarzają nadzieję, iż terapia PDT stanie się alternatywną metodą stosowaną do zwalczania tego schorzenia [84].

Nieonkologicznymi wskazaniami do zastosowania terapii fotodynamicznej są również wirusowe infekcje skóry, do których zalicza się choroby związane z zakażeniem wirusem HPV, mięczaka zakaźnego (*molluscum cognitosum*) i brodawki pospolite. Mechanizm działania PDT w terapii infekcji wirusowych polega na selektywnym niszczeniu

przez wolne rodniki tlenowe komórek zainfekowanych wirusem oraz indukcji ich martwicy i apoptozy. Do likwidacji brodawek stosuje się metodę fotodynamiczną, która umożliwia uniknięcie powstawania blizn w miejscach poddawanych terapii [64]. Kłykciny kończyste również poddawane są próbom terapii fotodynamicznej. Wyniki badań porównawczych wskazują, iż terapia fotodynamiczna, jak i referencyjna metoda leczenia, którą jest laseroterapia CO₂, dają podobne rezultaty remisji choroby – 100%. Wskaźnik nawrotu choroby jest jednak znacznie mniejszy – około 7% po zastosowaniu fototerapii w porównaniu do 19% w laseroterapii CO₂, a także powoduje mniej działań niepożądanych [86].

Przenikanie rogowej warstwy blaszek łuszczykowych i selektywna kumulacja w tkance chorobowej kwasu 5-aminolewulinowego umożliwiło zastosowanie terapii PDT w łuszczycy. Prowadzone badanie kliniczne I/II fazy wykazało poprawę u około 45% pacjentów, jednak konieczność przerywania terapii spowodowana bólem i pieczeniem sugeruje, iż konieczne jest poszukiwanie alternatywnych substancji fotouczulających, które ograniczyłyby działania niepożądane towarzyszące stosowanej terapii [87].

Leiszmanioza jest chorobą rozpowszechnioną w krajach trzeciego świata. W związku z brakiem wytycznych

Tabela 1. Porównanie stosowanych metod fototerapeutycznych

Rodzaj terapii	Promieniowanie (długość fali)	Fotosensybilizatory	Zastosowanie	Źródło
PUVA (Psoralen Ultra-Violet)	UVA (320–400 nm)	8-metoksypsolaren, 5-metoksypsolaren	łuszczycy, bielactwo nabyte, atopowe zapalenie skóry, liszaj płaski, ziarniniak grzybiasty, łysienie plackowate, twardzina, świąd idiopatyczny, przewlekła pokrzywka, pokrzywka świetlna	[25]
UVA1	UVA (340–400 nm)	-	atopowe zapalenie skóry, pokrzywka barwnikowa, twardzina, liszaj twardzinowy, wyprysk potnicowy, ziarniniak grzybiasty	[58, 79]
BB-UVB (Broad Band-UVB)	UVB (280–320 nm)	-	atopowe zapalenie skóry, łuszczycy, świąd, świerzbączka, przyłuszczycy, ziarniniak grzybiasty, róża, łojotokowe zapalenie skóry, pierwotne chłoniaki skórne	[74]
NB-UVB (Narrow Band-UVB)	UVB (311 nm)	-	atopowe zapalenie skóry, łuszczycy, świąd, świerzbączka, przyłuszczycy, ziarniniak grzybiasty, róża, łojotokowe zapalenie skóry, bielactwo, przewlekła pokrzywka spontaniczna, pokrzywka świetlna, plamica barwnikowa	[74]
Terapia fotodynamiczna	Diagnostyka, terapia zmian powierzchnowych UVA (390–410 nm) Fotosensybilizatory I generacji Światło widzialne (624–640 nm) Fotosensybilizatory II generacji Światło widzialne (650–670 nm)	I generacja: Hematoporfiryna Protoporfiryna IX II generacja: Kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) Chloryny Teksafiryny Pochodne tiopuryny Benzoporfiryny	Wskazania onkologiczne: rogowacenie słoneczne, choroba Bowena, rak podstawnomórkowy skóry, chłoniak skóry Wskazania nieonkologiczne: trądzik pospolity, infekcje wirusowe, łuszczycy, leiszmanioza, medycyna estetyczna	[40, 46]

dotyczących zwalczania tej choroby podjęto próby zastosowania PDT. Badanie obejmowało stosowanie PDT, paromomycyny oraz placebo w trzech grupach kontrolnych. Analiza otrzymanych wyników wykazała, iż do całkowitego wyleczenia doszło u 93,5% pacjentów leczonych terapią fotodynamiczną w porównaniu do 41% wyleczonych, u których stosowano paromomycynę. Sugerowany mechanizm działania PDT w leczeniu chorych z leishmaniozą obejmuje destrukcję osłonki pierwotniaków oraz utlenienie lipidów i aminokwasów komórkowych. Wysoki koszt terapii fotodynamicznej jest przeszkodą w jej stosowaniu na szeroką skalę w ubogich krajach, jednak wydaje się skuteczną metodą [64, 87].

Poprawa walorów estetycznych skóry po zastosowanym leczeniu fotodynamicznym stała się przyczyną poszukiwania nowych zastosowań PDT w medycynie estetycznej. Obecnie uwaga skupiona jest na wpływie terapii fotodynamicznej na proces starzenia skóry. Wynikiem prowadzonych badań było stwierdzenie, że podczas stosowania terapii fotodynamicznej zmniejszyła się widoczność zmarszczek wokół oczu o 55%, przebarwień o prawie 60% oraz teleangiektazji o 80% [88]. Dokładny mechanizm działania przeciwstarzeniowego PDT nie jest znany. Obserwowana jest zarówno indukcja, jak i hamowanie syntezy kolagenu, jednak badania potwierdzają wzrost gęstości skóry po zastosowaniu PDT, będący prawdopodobnie wynikiem reorganizacji obecnych lub kumulacji nowych włókien kolagenowych [89].

Mimo poszukiwania alternatywnych metod terapii chorób, takich jak łuszczyca, bielactwo czy chłoniaki skóry, terapia wykorzystująca promieniowanie świetlne pozostaje podstawową metodą w wielu rodzajach dermatoz [90].

PODSUMOWANIE

Łuszczyca, bielactwo oraz inne choroby o podłożu immunologicznym są schorzeniami przewlekłymi, które znacznie obniżają jakość i komfort życia pacjentów, dlatego nadal podejmowane są próby opracowania nowych sposobów leczenia. Szczególnie dużą grupę metod terapeutycznych tworzy fototerapia, wykazująca zadowalające wyniki w leczeniu zmian dermatologicznych. Terapia fotodynamiczna wykorzystywana jest również w leczeniu onkologicznym. Rodzaje fototerapii oraz jej zastosowanie przedstawiono w tabeli 1.

Wykaz skrótów

AK – rogowacenie słoneczne (acutic keratosis); **ALA** – kwas aminolewulinowy; **APC** – komórki prezentujące antygen (antigen presenting cells); **BBUVB** – szerokopasmowy UVB

(broad band UVB); **BCC** – rak podstawnkomórkowy (basal cell carcinoma); **EPR** – efekt zwiększonej przepuszczalności i retencji (enhanced vascular permeability and retention); **FDA** – Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **HMB-45** – przeciwciało monoklonalne, które reaguje na antygen obecny w guzach melanocytowych (human melanoma black-45); **HpD** – hematoporfiryna D (hematoporphyrin D); **IR** – promieniowanie podczerwone; **LED** – dioda emitująca światło (lighting emitting diode); **MHC-I** – główny układ zgodności tkankowej klasy I (major histocompatibility complex I); **MOP** – metoksypsoralen; **NB-UVB** – wąskopasmowy UVB (narrow band UVB); **NF-κB** – czynnik jądrowego wzmacniacza łańcucha lekkiego kappa aktywowanych komórek B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NMSC** – nieczerniakowe nowotwory skóry (non-melanoma skin cancers); **p53** – czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego; **PASI** – wskaźnik aktywności i nasilenia łuszczycy (psoriasis activity and severity index); **PCL** – chłoniaki pierwotne skóry (primary cutaneous lymphoma); **PDT** – terapia fotodynamiczna (photodynamic therapy); **PS** – substancja fotouczulająca (photosensitizer); **PUVA** – fotochemioterapia promieniowaniem UVA z wykorzystaniem psoralenów (psoralen ultra-violet); **RFT** – reaktywne formy tlenu; **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor β); **UV** – promieniowanie ultrafioletowe.

Finansowanie

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr KNW-1-037/K/9/O finansowanego ze środków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Konflikt interesów

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

Piśmiennictwo

- [1] Singer S., Berneburg M.: Phototherapy. J. Dtsch. Dermatol. Ges., 2018; 16: 1120-1129
- [2] Nagy E.M., Dalla Via L., Ronconi L., Fregona D.: Recent advances in PUVA photochemotherapy and PDT for the treatment of cancer. Curr. Pharm. Des., 2010; 16: 1863-1876
- [3] Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M.: The history of photodetection and photodynamic therapy. Photochem. Photobiol., 2001; 74: 656-669

- [4] Duarte I., Buense R., Kobata C.: Phototherapy. *An. Bras. Dermatol.*, 2006; 81: 74-82
- [5] Matsumura Y., Ananthaswamy H.N.: Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004; 195: 298-308
- [6] Bailey E.E., Ference E.H., Alikhan A., Hession M.T., Armstrong A.W.: Combination treatments for psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Dermatol.*, 2012; 148: 511-522
- [7] Mohania D., Chandel S., Kumar P., Verma V., Digvijay K., Tripathi D., Choudhury K., Mitten S.K., Shah D.: Ultraviolet radiations: Skin defense-damage mechanism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017; 996: 71-87
- [8] Young A.R., Claveau J., Rossi A.B.: Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2017; 76: 100-109
- [9] Ibbotson S.H.: A perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy. *Front. Med.*, 2018; 5: 184
- [10] Jiang A.J., Lim H.W.: Phototherapy in the evaluation and management of photodermatoses. *Dermatol. Clin.*, 2020; 38: 71-77
- [11] Juarez M.C., Grossberg A.L.: Phototherapy in the pediatric population. *Dermatol. Clin.*, 2020; 38: 91-108
- [12] Maitray A., Rishi P.: Methoxsalen-induced macular toxicity. *Indian J. Ophthalmol.*, 2017; 65: 1243-1245
- [13] Klimas K., Fischer A.: Reakcja fototoksyczna i czynniki ją wywołujące. *Alergologia Info*, 2018; 4: 83-88
- [14] Bulat V., Situm M., Dediol I., Ljubicic I., Bradic L.: The mechanisms of action of phototherapy in the treatment of the most common dermatoses. *Coll. Antropol.*, 2011; 35: 147-151
- [15] Maleki M., Yazdanpanah M.J., Hamidi H., Jokar L.: Evaluation of PUVA-induced skin side effects in patients referred to the Imam Reza Hospital of Mashhad in 2005-2007. *Indian J. Dermatol.*, 2014; 59: 209
- [16] Briganti S., Wlaschek M., Hinrichs C., Bellei B., Flori E., Treiber N., Iben S., Picardo M., Scharffetter-Kochanek K.: Small molecular antioxidants effectively protect from PUVA-induced oxidative stress responses underlying fibroblast senescence and photoaging. *Free Radic. Biol. Med.*, 2008; 45: 636-44
- [17] Turbay S., Piro O.E., Echeverría G.A., Navarro A., Fernández-Liencre M.P., Fortuna M., Tuttolomondo M.E.: Theoretical and experimental study of a novel psoralen derivative: (E)-9-(3,4-dimethylpent-2-enyloxy)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2014; 123: 71-77
- [18] Bartnik M., Mazurek A.K.: Isolation of methoxyfuranocoumarins from *Ammi majus* by centrifugal partition chromatography. *J. Chromatogr. Sci.*, 2016; 54: 10-16
- [19] Salińska M., Kowalska H., Torzecka J.D., Waszczykowska E., Woźniacka A.: Phototoxic reaction due to solar radiation exposure in a psoriatic patient treated with PUVA therapy. *Med. Pr.*, 2019; 70: 763-768
- [20] Kemény L., Varga E., Novak Z.: Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2019; 15: 1205-1214
- [21] Khanna N., Nazli T., Siddiqui K.M., Kalaivani M., Rais-ur-Rahman.: A non-inferiority randomized controlled clinical trial comparing Unani formulation & psoralen plus ultraviolet A sol in chronic plaque psoriasis. *Indian J. Med. Res.*, 2018; 147: 66-72
- [22] Ware O.R., Guiyab J., Okoye G.A.: Phototherapy in skin of color. *Dermatol. Clin.*, 2020; 38: 63-69
- [23] Richard E.G.: The science and (lost) art of psoralen plus UVA phototherapy. *Dermatol. Clin.*, 2020; 38: 11-23
- [24] Sadowska M., Lesiak A., Narbutt J.: Application of phototherapy in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatol. Rev.*, 2019; 106: 198-209
- [25] Farahnik B., Nakamura M., Singh R.K., Abrouk M., Zhu T.H., Lee K.M., Jose M.V., DaLovichio R., Koo J., Bhutani T., Liao W.: The patient's guide to psoriasis treatment. Part 2: PUVA phototherapy. *Dermatol. Ther.*, 2016; 6: 315-324
- [26] Errichetti E., Piccirillo A., Ricciuti F., Ricciuti F.: Steroid-resistant localized lymphomatoid papulosis treated with local bath-PUVA therapy. *Indian J. Dermatol.*, 2013; 58: 163
- [27] Kubo R., Muramatsu S., Sagawa Y., Saito C., Kasuya S., Nishioaka A., Nishida E., Yamazaki S., Morita A.: Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.*, 2017; 86: 46-53
- [28] Elmets C.A., Lim H.W., Stoff B., Connor C., Cordoro K.M., Lebwohl M., Armstrong A.W., Davis D.M., Elewski B.E., Gelfand J.M. i wsp.: Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2019; 81:775-804
- [29] Yu Z., Wolf P.: How it works: The immunology underlying phototherapy. *Dermatol. Clin.*, 2020; 38: 37-53
- [30] Zhang P., Wu M.X.: A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med. Sci.*, 2018; 33: 173-180
- [31] El-Zawahry B.M., Elmasry M.F., Ragab A.: The role of long-wavelength ultraviolet A1 (UVA1) in acral vitiligo. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2019; 18:1155-1160
- [32] Zhang T., Shen Z., Zheng J., Jiang R.: Effect of UVA1 on hypertrophic scarring in the rabbit ear model. *Biosci. Rep.*, 2020; 40: BSR20190007
- [33] Keyal U., Bhatta A.K., Wang X.L.: UVA1 a promising approach for scleroderma. *Am. J. Transl. Res.*, 2017; 9: 4280-4287
- [34] Connolly K.L., Griffith J.L., McEvoy M., Lim H.W.: Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: Experience in 83 patients. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2015; 31: 289-295
- [35] Prasad S., Coias J., Chen H.W., Jacob H.: Utilizing UVA-1 phototherapy. *Dermatol. Clin.*, 2020; 38: 79-90
- [36] Pacifico A., Iacovelli P., Damiani G., Ferraro C., Cazzaniga S., Conic R.R., Leone G., Morrone A.: 'High dose' vs. 'medium dose' UVA1 phototherapy in Italian patients with severe atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2019; 33: 718-724
- [37] Kohli I., Braunberger T.L., Nahhas A.F., Mirza F.N., Mokhtari M., Lyons A.B., Kollias N., Ruvolo E., Lim H.W., Hamzavi I.H.: Long-wavelength ultraviolet A1 and visible light photoprotection: A mul-

- timodality assessment of dose and response. *Photochem. Photobiol.*, 2020; 96: 208-214
- [38] Khanna U., Khandpur S.: What is new in narrow-band ultraviolet-B therapy for vitiligo? *Indian Dermatol. Online J.*, 2019; 10: 234-243
- [39] Mehta D., Lim H.W.: Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Review of practical guidelines. *Am. J. Clin.* 2016; 17: 125-133
- [40] Pacifico A., Damiani G., Iacovelli P., Conic R.R., Scarabello A., Filoni A., Malagoli P., Bragazzi N.L., Pigatto P.D., Morrone A.: Photoadaptation to UVB TL01 in psoriatic patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2020; 34: 1750-1754
- [41] Rajpara A.N., O'Neill J.L., *Dermatol.*, Nolan B.V., Yentzer B.A., Feldman S.R.: Review of home phototherapy. *Dermatol. Online J.*, 2010; 16: 2
- [42] Lozinski A., Barzilai A., Pavlotsky F.: Broad-band UVB versus paint PUVA for palmoplantar psoriasis treatment. *J. Dermatolog. Treat.*, 2016; 27: 221-223
- [43] Köster W., Wiskemann A.: Phototherapy with UV-B in vitiligo. *Z. Hautkr.*, 1990; 65: 1022-1024, 1029
- [44] Doghaim N.N., El-Tatawy R.A., Ismail M.A., Ali D.A.M., El Attar Y.A.: Study the effect of erbium:YAG laser plus topical 5-fluorouracil in stable vitiligo resistant to NB-UVB phototherapy. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2020; 19: 122-130
- [45] Khater M.H., AbdallaAlhabib S., Elkshishy K.A., Khattab F.M.: Evaluation of Galectin3 levels in psoriatic patients treated by narrow-band UVB phototherapy. *J. Dermatolog. Treat.*, 2020; 31: 758-762
- [46] Ortiz-Salvador J.M., Pérez-Ferriols A.: Phototherapy in atopic dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017; 996: 279-286
- [47] Khemis A., Fontas E., Moulin S., Montaudié H., Lacour J.P., Passeron T.: Apremilast in combination with narrowband UVB in the treatment of vitiligo: A 52-week monocentric prospective randomized placebo-controlled study. *J. Invest. Dermatol.*, 2020; 140: 1533-1537.e2
- [48] Silpa-Archa N., Weerasubpong P., Junsuwan N., Yothachai P., Supapung O., Wongpraparut C.: Treatment outcome and persistence of repigmentation from narrow-band ultraviolet B phototherapy in vitiligo. *J. Dermatolog. Treat.*, 2019; 30: 691-696
- [49] Ocampo-Garza J., Salinas-Santander M., Welsh O., Herz-Ruelas M., Ocampo-Candiani J.: Expression of melanocortin 1 receptor before and after narrowband UVB phototherapy treatment in patients with stable vitiligo: A prospective study. *Exp. Ther. Med.*, 2020; 19: 1649-1654
- [50] Arora C.J., Rafiq M., Shumack S., Gupta M.: The efficacy and safety of tacrolimus as mono- and adjunctive therapy for vitiligo: A systematic review of randomised clinical trials. *Australas. J. Dermatol.*, 2020; 61: e1-e9
- [51] Thompson K.G., Kim N.: Distinguishing myth from fact: Photocarcinogenesis and phototherapy. *Dermatol. Clin.*, 2020; 38: 25-35
- [52] Esmat S., Hegazy R.A., Shalaby S., Hu S.C., Lan C.E.: Phototherapy and combination therapies for vitiligo. *Dermatol. Clin.*, 2017; 35: 171-192
- [53] Shirasu N., Nam S.O., Kuroki M.: Tumor-targeted photodynamic therapy. *Anticancer Res.*, 2013; 33: 2823-2831
- [54] Luo D., Carter K.A., Miranda D., Lovell J.F.: Chemophototherapy: An emerging treatment option for solid tumors. *Adv. Sci.*, 2016; 4: 1600106
- [55] Rkein A.M., Ozog D.M.: Photodynamic therapy. *Dermatol. Clin.*, 2014; 32: 415-425
- [56] Kwaśny M.: Metoda fotodynamicznego leczenia w dermatologii. *Forum Dermatol.*, 2018; 4: 138-147
- [57] Rojkiewicz M., Kozik W., Czapka M., Jarzembek K., Zięba G., Kuś P., Kozik V.: Fotodynamiczna terapia nowotworów. *Probl. Ekol.*, 2010; 14: 196-204
- [58] Kessel D., Oleinick N.L.: Photodynamic therapy and cell death pathways. *Methods Mol. Biol.*, 2010; 635: 35-46
- [59] Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P.: Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2007; 1776: 86-107
- [60] Chilakamarthi U., Giribabu L.: Photodynamic therapy: Past, present and future. *Chem. Rec.*, 2017; 17: 775-802
- [61] Moriwaki K., Sawada T., Akiyama M., Ikeda A., Kikuchi J., Matsumura T., Yano S., Katayoka H., Inoue M., Akashi H.: Synthesis and photophysical properties of S-mannosylated chlorins and their effect on photocytotoxicity in HeLa cells. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2018; 91: 230-236
- [62] Yoon I., Li J.Z., Shim Y.K.: Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. *Clin. Endosc.*, 2013; 46: 7-23
- [63] Kwiatkowski S., Knap B., Przysupski D., Saczko J., Kędzierska E., Knap-Czop K., Kotlińska J., Michel O., Kotowski K., Kulbacka J.: Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed. Pharmacother.*, 2018; 106: 1098-1107
- [64] Babilas P., Schreml S., Landthaler M., Szeimies R.M.: Photodynamic therapy in dermatology: State-of-the-art. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2010; 26: 118-132
- [65] Prażmo E.J., Kwaśny M., Łapiński M., Mielczarek A.: Photodynamic therapy as a promising method used in the treatment of oral diseases. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2016; 25: 799-807
- [66] Minchinton A.I., Tannock I.F.: Drug penetration in solid tumors. *Nat. Rev. Cancer*, 2006; 6: 583-592
- [67] Fang J., Nakamura H., Maeda H.: The EPR effect: Unique features of tumour blood vessels for drug delivery, factors involved and limitations and augmentation of the effect. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2011; 63: 136-151
- [68] Maeda H.: Tumor-selective delivery of macromolecular drugs via the EPR effect: Background and future prospects. *Bioconjug. Chem.*, 2010; 21: 797-802
- [69] Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R.: Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat. Nanotechnol.*, 2007; 2: 751-760
- [70] Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.A., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D. i wsp.: Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer J. Clin.*, 2011; 61: 250-281

- [71] Allison R.R.: Photodynamic therapy: Oncologic horizons. *Future Oncol.*, 2014; 10: 123-124
- [72] Kou J., Dou D., Yang L.: Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. *Oncotarget*, 2017; 8: 81591-81603
- [73] Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H.: Clinical PD/PDT in North America: An historical review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004; 1: 263-277
- [74] Kessel D.: More adventures in photodynamic therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16: 15188-15193
- [75] Dolmans D., Fukumura D., Jain R.K.: Photodynamic therapy for cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2003; 3: 380-387
- [76] Zeitouni N.C., Oseroff A.R., Shieh S.: Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers. Current review and update. *Mol. Immunol.*, 2003; 39: 1133-1136
- [77] Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M., Jarratt M.T., Lucky A.W., Pariser R.J., Yamauchi P.S.: Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003; 48: 227-232
- [78] Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S., Tanew A., Calzavara-Pinton P.G., Zane C., Sidoroff A., Hempel M., Ulrich J., Proebstle T. i wsp.: Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002; 47: 258-262
- [79] Kang H.K., Yun J.H., Son Y.M., Roh J.Y., Lee J.R.: Photodynamic therapy for Bowen's disease of the vulva area. *Ann. Dermatol.*, 2014; 26: 241-245
- [80] Fiechter S., Skaria A., Nievergelt H., Anex R., Borradori L., Parmentier L.: Facial basal cell carcinomas recurring after photodynamic therapy: A retrospective analysis of histological subtypes. *Dermatology*, 2012; 224: 346-351
- [81] Griffin L., Lear J.T.: Photodynamic therapy and non-melanoma skin cancer. *Cancers*, 2016; 8: 98
- [82] Zane C., Capezzera R., Sala R., Venturini M., Calzavara-Pinton P.: Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinate as sensitizer in the treatment of photo-damaged facial skin. *Lasers Surg. Med.*, 2007; 39: 203-209
- [83] Hayami J., Okamoto H., Sugihara A., Horio T.: Immunosuppressive effects of photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid. *J. Dermatol.*, 2007; 34: 320-327
- [84] Boen M., Brownell J., Patel P., Tsoukas M.M.: The role of photodynamic therapy in acne: An evidence-based review. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2017; 18: 311-321
- [85] Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., Dreno B.: Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br. J. Dermatol.*, 2005; 153: 1105-1113
- [86] Steinbauer J.M., Schreml S., Kohl E.A., Karrer S., Landthaler M., Szeimies R.M.: Photodynamic therapy in dermatology. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2010; 8: 454-464
- [87] Klein A., Balibas P., Karrer S., Landthaler M., Szeimies R.M.: Photodynamic therapy in dermatology – an update. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2008; 6: 839-845
- [88] Gold M.H., Bradshaw V.L., Boring M.M., Bridges T.M., Biron J.A.: Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol. Surg.*, 2006; 32: 795-801
- [89] Zane C., Venturini M., Sala R., Calzavara-Pinton P.: Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2006; 22: 254-258
- [90] Carrascosa J.M.: Fototerapia y fotoquimioterapia. *Actas Dermosifiliogr.*, 2004; 95: 259-284