

ZASTOSOWANIE HIPERYCYNY W TERAPII FOTODYNAMICZNEJ – PRZEGLĄD BADAŃ KLINICZNYCH

THE USE OF HYPERICIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY – RECENT CLINICAL TRIALS

**Marta Kaleta-Richter^{1*}, Anna Dyrła², Kamila Cylupa², Piotr Porwoł²,
Aleksandra Kawczyk-Krupka², Wojciech Król³, Aleksander Sieroń²**

¹ Szpital Specjalistyczny w Zabrze, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Alergologii, 41-800 Zabrze, ul. Curie-Skłodowskiej 10

² Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej, 41-902 Bytom, ul. Batorego 15

³ Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, 41-808 Zabrze Rokitnica, ul. Jordana 19

* e-mail: martakaleta.mk@gmail.com

STRESZCZENIE

Terapia fotodynamiczna (PDT) jest perspektywiczną metodą leczenia wybranych chorób nowotworowych i nienowotworowych. Hiperycyna, która jest otrzymana z dziurawca zwyczajnego, jest obiecującym fotouczulaczem w aspekcie badań klinicznych, które wykazały korzystny efekt w leczeniu schorzeń dermatologicznych, laryngologicznych, urologicznych i okulistycznych. Na podstawie powyższych badań można sądzić, iż terapia fotodynamiczna może stać się skuteczną alternatywą, a co najważniejsze, małoinwazyjną metodą leczenia onkologicznego.

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, hiperycyna, dziurawiec zwyczajny, onkologia, badania kliniczne

ABSTRACT

Photodynamic therapy is a perspective treatment of some cancer and non-cancer diseases. Hypericin, which is obtained from the plant *Hypericum perforatum*, is the future photosensitizer in the context of clinical trials. Positive results were obtained in the field of dermatological diseases, laryngeal (ear, nose, throat - ENT), in urology and ophthalmology. On the basis of these results, one may assume that photodynamic therapy can become an effective minimally invasive alternative method for cancer treatment.

Keywords: photodynamic therapy, hypericin, *Hypericum perforatum*, oncology, clinical research

1. Wstęp

Terapia fotodynamiczna (PDT) jest nowoczesną i bardzo obiecującą formą leczenia wybranych typów nowotworów oraz schorzeń pozaonkologicznych. Coraz częściej jest uznawana i stosowana w wielu ośrodkach klinicznych [1, 2]. Historia klinicznego zastosowania terapii fotodynamicznej sięga 1970 roku. Od tego czasu wielu pacjentów zarówno we wczesnych, jak i w zaawansowanych stadiach różnych typów nowotworów zostało poddanych leczeniu metodą PDT [3]. Terapia ta wykazuje duży potencjał w wybiórczym niszczeniu komórek nowotworowych z jednoczesnym oszczędzaniem okolicznych zdrowych tkanek [4]. Podczas PDT zachodzi wiele procesów fotofizycznych i fotochemicznych [5]. W terapii fotodynamicznej stosuje się środek fotoczuły, który jest aktywowany przez światło [6]. Naświetlanie tkanki powoduje wzbudzenie w komórkach reakcji chemicznych, prowadzących do produkcji reaktywnych form tlenu działających cytotoksycznie. Uszkodzenie komórki następuje na drodze martwicy lub apoptozy. Apoptoza może zachodzić na drodze mechanizmu receptorowego (indukowanego przez ligand działający na receptor błony komórkowej [7, 8]) lub mitochondrialnego (indukowanego przez bodźce silnie stresujące, jak promieniowanie UV, wysokie stężenie utleniaczy, które uszkadzają DNA [9, 10, 11]).

Obie formy uszkodzenia powodują całkowite zniszczenie chorej tkanki [12]. Jednym z coraz szerzej badanych i używanych fotoczułaczy jest hiperycyna, otrzymywana z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) o ciemnoczerwonej barwie. Substancja ta ma naukowo potwierdzone korzystne działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwdepresyjne i wspomagające gojenie się ran [13]. Warto zauważyć, że hiperycyna jest jednym z najsilniejszych naturalnych fotoczułaczy wykorzystywanych w terapii fotodynamicznej. Minęło już ponad 70 lat od pierwszej ekstrakcji hiperycyny z dziurawca zwyczajnego, który zawiera wiele polifenoli [14]. Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem hiperycyny może być wykorzystana w leczeniu różnych chorób nowotworowych i nienowotworowych [15].

2. Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem hiperycyny – badania kliniczne

Niniejsza praca poświęcono jest przeglądowi najnowszych badań klinicznych dotyczących zastosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu chorób nowotworowych i nienowotworowych z użyciem hiperycyny jako fotoczułacza. Do tej pory obiecujące efekty uzyskano w leczeniu międzybłoniaka opłucnej, nowotworach skóry, chorobach nienowotworowych skóry, raku noso-gardła, raku pęcherza moczowego oraz schorzeniach okulistycznych [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Historia wykorzystania hiperycyny jako fotoczułacza w terapii fotodynamicznej sięga opublikowanego w 1996 roku artykułu Koren i wsp., w którym opisano pierwsze wykorzystanie miejscowe *in vivo* w nawracającym międzybłoniaku opłucnej. Policykliczny chinon z dziurawca zwyczajnego został użyty jednocześnie z innym fotoczułaczem – hematoporfiryną, co zaowocowało destrukcją guza. Wcześniejsze doświadczenia z użyciem samej hematoporfiryny nie przyniosły efektów, źródło światła (laser argonowy o długości fali 623 nm) pozostało takie samo w obu próbach klinicznych [16].

Terapia fotodynamiczna z zastosowaniem hiperycyny jest obiecującą formą leczenia chorób dermatologicznych. Satysfakcjonujące wyniki uzyskano w leczeniu skórnej postaci chłoniaka z komórek T (ziarniniaka grzybiastego) oraz łuszczycy. Badaną grupę pacjentów podzielono na dwie podgrupy – w pierwszej stosowano roztwór hiperycyny na zmiany skórne, natomiast druga grupa pacjentów otrzymywała placebo. Badanie prowadzono przez 6 tygodni, aplikując hiperycynę dwa razy w tygodniu oraz stosując naświetlania światłem o gęstości energii 8–20 J/cm². Efekty były zaskakująco dobre w grupie pacjentów, u których aplikowano roztwór fotoczułacza [17, 18].

W badaniu Kacerovskiej i wsp. brali udział pacjenci z rakiem skóry, rakiem podstawnokomórkowym oraz z chorobą Bowena. U wszystkich pacjentów aplikowano hiperycynę, a po inkubacji w zaciemnieniu naświetlano światłem w dawce 75 J/cm². W terapii trwającej 6 tygodni opisano całkowitą remisję u 11% chorych z rakiem podstawnokomórkowym i u 80% pacjentów z chorobą Bowena. Podczas badania pacjenci zgłaszali nasilone działanie niepożądane (ból) [18].

Rak podstawnokomórkowy jest najczęstszą postacią raka skóry, w którym leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne, a w przypadku guzów nieoperacyjnych stosuje się radioterapię. W ostatnich

latach w wybranych postaciach raków podstawnocomórkowych coraz częściej sięga się do mało inwazyjnej terapii fotodynamicznej, polegającej w tym przypadku na podaniu fotouczulacza, najczęściej aplikowanego miejscowo, który wraz z naświetlaniem falą o określonej długości oraz w odpowiedniej dawce energii uruchamia reakcje powodujące destrukcję tkanki nowotworowej. Odbywa się to na drodze bezpośredniej (nekroza, apoptoza) i pośredniej (zamykanie naczyń guza) oraz poprzez mechanizmy immunologiczne. Mała inwazyjność metody związana z wybiórczym niszczeniem tkanki nowotworowej jest atutem tej formy leczenia i tak na prawdę jedynym mankamentem tego typu terapii jest ból występujący u pacjenta w trakcie naświetlania. W związku z powyższym terapia ta może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną [19Error! Bookmark not defined.].

Alecu i wsp. wprowadzili hiperycynę jako fotouczulacz do badań nad pacjentami z rakiem podstawnocomórkowym i rakiem kolczystokomórkowym. Zastosowali na zmiany nowotworowe roztwór hiperycyny, naświetlając zmiany światłem 3–5 razy w tygodniu przez okres 2–6 tygodni. Badacze w swojej pracy udowodnili dużą selektywność fotouczulacza względem komórek nowotworowych [20].

W piśmiennictwie opisano także zastosowanie PDT z hiperycyną u pacjentów z rakiem jamy nosowo-gardłowej. Policykliczny chinon z dziurawca został użyty razem z inhibitorem COX-2 (Celebrex). W sześciogodzinnej terapii fotodynamicznej uzyskano kontrolę wzrostu guza, aczkolwiek efekty nie były wystarczająco radykalne i tym samym satysfakcjonujące [21Error! Bookmark not defined.].

Z najnowszych doniesień wynika, że trwają badania nad użyciem terapii fotodynamicznej z hiperycyną w leczeniu raka pęcherza moczowego. W badaniach Strauba i wsp. użyto jednocześnie poliwinylpirolidonu z hiperycyną, aby określić optymalną dawkę skuteczną, a jednocześnie bezpieczną dla pacjentów. Wstępne wyniki badań dają duże nadzieje na skuteczne leczenie metodą PDT z hiperycyną [22].

Możliwości wykorzystania hiperycyny badane były również w okulistyce w leczeniu zwyrodnienia plamki żółtej. PDT z hiperycyną stosowano w leczeniu w poddołkowej neowaskularyzacji w starym zwyrodnieniu plamki. Fotouczulacz podawano doustnie w dawce 1800 mg, naświetlając oczy światłem lasera argonowego w dawce 24 J/cm². Skutki uboczne terapii były niewielkie. Zalety tej nowatorskiej i niskobudżetowej metody wynikają z antyproliferacyjnych właściwości hiperycyny [23Error! Bookmark not defined.].

3. Dyskusja

Hiperycyna jest obiecującym fotosensybilizatorem w kontekście możliwości klinicznego zastosowania terapii fotodynamicznej, ze względu na doskonałe właściwości fotouczulające. Hiperycyna stosowana w terapii fotodynamicznej poprzez swą cytotoksyczność wywołuje śmierć komórek nowotworowych na drodze różnych mechanizmów, w tym apoptozy i nekrozy komórek [24]. Hiperycyna jest tradycyjnym ziołowym lekiem otrzymywanym z dziurawca zwyczajnego, który jest stosowany do miejscowego leczenia powierzchownych ran, oparzeń, zapaleń skóry [25]. Wykazano jej przydatność w nowotworowych i nienowotworowych schorzeniach dermatologicznych, takich jak: łuszczyca, opryszczki, nieczerniakowy rak skóry, skórny chłoniak T-komórkowy [26]. Hiperycyna ma właściwości lipofilne, które ograniczają jej działanie terapeutyczne [27]. Należy jednoznacznie podkreślić, że istotnymi zaletami terapii fotodynamicznej są brak poważnych działań niepożądanych, skrócenie czasu leczenia oraz obniżenie kosztów terapii. Terapia fotodynamiczna jest nieinwazyjna i zapewnia optymalne efekty kosmetyczne [28]. Aktualnie terapia fotodynamiczna z hiperycyną wymaga dalszych badań [17].

LITERATURA

- [1] K. Plaetzer, B. Krammer, J. Berlanda, F. Berr, T. Kiesslich: *Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects*, Lasers in Medical Science, vol. 24(2), 2009, s. 259–268.
- [2] R.M. Szeimies, M. Landthaler, S. Karrer: *Non-oncologic indications for ALA-PDT*, Journal of Dermatological Treatment, vol. 13, 2002, s. 13–18.

- [3] J.J. Schuitmaker, P. Baas, H.L. van Leengoed, F.W. van der Meulen, W.M. Star, N. van Zandwijk: *Photodynamic therapy: promising new modality for the treatment of cancer*, Journal of Photochemistry and Photobiology B, vol. 34(1), 1996, s. 3–12.
- [4] P. Agostinis, K. Berg, K.A. Cengel, T.H. Foster, A.W. Girotti, S.O. Gollnick, S.M. Hahn, M.R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B.C. Wilson, J. Golab: *Photodynamic therapy of cancer: an update*, CA: A Cancer Journal for Clinicians, vol. 61(4), 2011, s. 250–281.
- [5] Z.S. Silva Jr, S.K. Bussadori, K.P. Fernandes, Y.Y. Huang, M.R. Hamblin: *Animal models for photodynamic therapy (PDT)*, Bioscience Reports, vol. 35(6), 2015, e00265.
- [6] R. Ron, A. Moghissi, K. Moghissi: *Photodynamic Therapy (PDT)*, Clinical Endoscopy, vol. 46(1), 2013, s. 24–29.
- [7] P.J. Naudé, J.A. den Boer, P.G. Luiten, U.L. Eisel: *Tumor necrosis factor receptor cross-talk*, The FEBS Journal, vol. 278 (6), 2011, s. 888–898.
- [8] A. Piotrowska, I. Izykowska, M. Podhorska-Okołów, M. Zabel, P. Dziegiel: *The structure of NF-kappaB family proteins and their role in apoptosis*, Postępy Higieny Medycyny Doświadczanej, vol. 62, 2008, s. 64–74.
- [9] P. Agostinis, E. Buytaert, H. Breyskens, N. Hendrickx: *Regulatory pathways in photodynamic therapy induced apoptosis*, Photochemical and Photobiological Sciences, vol. 3(8), 2004 s. 721–729.
- [10] A.C. Moor: *Signaling pathways in cell death and survival after photodynamic therapy*, Journal of Photochemical and Photobiological B, vol. 57(1), 2000, s. 1–13
- [11] K. Plaetzer, T. Kiesslich, C.M. Oberdanner, B. Krammer: *Apoptosis following photodynamic tumor therapy: induction, mechanisms and detection*, Current Pharmaceutical Design, vol. 11(9), 2005, s. 1151–1165.
- [12] T.A. Debele, S. Peng, H.C. Tsai: *Drug Carrier for Photodynamic Cancer Therapy*, International Journal of Molecular Science, vol. 16, 2015, s. 22094–22136.
- [13] M. Marrelli, G. Statti, F. Conforti, F. Menichini: *New Potential Pharmaceutical Applications of Hypericum Species*, Mini Reviews in Medicinal Chemistry Journal, vol. 16(9), 2016, s. 710–720.
- [14] A. Karioti, A.R. Bilia: *Hypericin as potential leads for new therapeutics*, International Journal of Molecular Science, vol. 11(2), 2010, s. 562–594.
- [15] J. Mikes, J. Koval, R. Jendzelovský, V. Sacková, I. Uhrinová, M. Kello, L. Kuliková, P. Fedorocko: *The role of p53 in the efficiency of photodynamic therapy with hypericin and subsequent long-term survival of colon cancer cells*, Photochemical & Photobiological Sciences, vol. 8(11), 2009, s. 1558–1567.
- [16] H. Koren, G.M. Schenk, R.H. Jindra, G. Alth, R. Ebermann, A. Kubin, G. Koderhold, M. Kreitner: *Hypericin in phototherapy*, Journal of Photochemistry and Photobiology B, vol. 36(2), 1996, s.113–119.
- [17] A.H. Rook, G.S. Wood, M. Duvic, E.C. Vonderheid, A. Tobia, B. Cabana: *A phase II placebo-controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis*, Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 63(6), 2010, s. 984–990.
- [18] D. Kacerovská, K. Pizinger, F. Majer, F. Smid: *Photodynamic therapy of nonmelanoma skin cancer with topical Hypericum perforatum extract – pilot study*, Photochemistry and Photobiology, vol. 84(3), 2008, s. 779–785.
- [19] P. Savoia, T. Deboli, A. Prevgliano, P. Broganelli: *Usefulness of Photodynamic Therapy as a Possible Therapeutic Alternative in the Treatment of Basal Cell Carcinoma*, International Journal of Molecular Science, vol. 16(10), 2015, s. 23300–23317.
- [20] M. Alecu, C. Ursaciuc, F. Hălălău, G. Coman, W. Merlevede, E. Waelkens, P. de Witte: *Photodynamic treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma with hypericin*, Anticancer Research, vol. 18(6B), 1998, s. 4651–4654.
- [21] K.K. Yee, K.C. Soo, M. Olivo: *Anti-angiogenic effects of Hypericin-photodynamic therapy in combination with Celebrex in the treatment of human nasopharyngeal cancer*, International Journal of Molecular Medicine, vol. 16(6), 2005, s. 993–1002.
- [22] M. Straub, D. Russ, T. Horn, J.E. Gschwend, A. Abrahamsberg: *A phase IIA dose-finding study of PVP-hypericin fluorescence cystoscopy for detection of nonmuscle-invasive bladder cancer*, Journal of Endourology, vol. 29(2), 2015, s. 216–222.
- [23] G. Sobaci, M.Z. Bayraktar, Y. Karslıoğlu, A.H. Durukan, V. Hürmeriç, S. Ayka: *Hypericin-enhanced argon laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration: a pilot study*, European Journal of Ophthalmology, vol. 16(1), 2006, s. 119–128.
- [24] B. Kleemann, B. Loos, T.J. Scriba, D. Lang, L.M. Davids: *St John's Wort (Hypericum perforatum L.) photomedicine: hypericin-photodynamic therapy induces metastatic melanoma cell death*, PLoS One, vol. 9(7), 2014, e103762.
- [25] C.M. Schempp, B. Winghofer, R. Lütke, B. Simon-Haarhaus, E. Schöpf, J.C. Simon: *Topical application of St John's wort (Hypericum perforatum L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells*, British Journal of Dermatology, vol. 142 (5), 2000, s. 979–984.
- [26] U. Wölflle, G. Seelinger, C.M. Schempp: *Topical application of St. John's wort (Hypericum perforatum)*, Planta Medica, vol. 80(2–3), 2014, s. 109–120.
- [27] N. Nafee, A. Youssef, H. El-Gowell, H. Asem, S. Kandil: *Antibiotic-free nanotherapeutics: hypericin nanoparticles thereof for improved in vitro and in vivo antimicrobial photodynamic therapy and wound healing*, International Journal of Pharmaceutics, vol. 454(1), 2013, s. 249–258.
- [28] S.R. Lucena, N. Salazar, T. Gracia-Cazaña, A. Zamarrón, S. González, A. Juarranz, Y. Gilaberte: *Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer*, International Journal of Molecular Science, vol. 16(10), s. 25912–25933.

otrzymano / submitted: 21.12.2015
wersja poprawiona / revised version: 23.12.2015
zaakceptowano / accepted: 30.10.2015