

Review Article

An Overview of the Principles and Basics of Photodynamic Therapy

Amirhossein Rashnoodi ^{1,*}

¹ Department of Biomedical Engineering and Medical Physics, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Amirhossein Rashnoodi, Department of Biomedical Engineering and Medical Physics, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: Amirhosseinrashnoudi@gmail.com

DOI: [10.61882/aswtr.22.2.1](https://doi.org/10.61882/aswtr.22.2.1)

How to Cite this Article:

Rashnoodi A. An Overview of the Principles and Basics of Photodynamic Therapy. *Advances in Skin Wound and Tissue Repair*. 2025;**22**(2):1-9.

Received: 29/06/2025

Revised: 16/07/2025

Accepted: 24/07/2025

Keywords:

Photodynamic Therapy

Infectious Disease

Cancer

Nanoparticles

© 2025 Yara Institute of Wound
and Tissue Repair Technologies

Abstract

Introduction: Photodynamic therapy (PDT) is an innovative and non-invasive treatment modality that utilizes photosensitizing agents, light of specific wavelengths, and molecular oxygen to generate reactive oxygen species, leading to the selective destruction of target cells.

Methods: This article reviews the fundamental principles of PDT, the various generations of photosensitizers, and its broad applications in the treatment of cancers, drug-resistant infections, ocular diseases, and biofilm eradication.

Results: The advantages of PDT include minimal invasiveness, low systemic toxicity, and short treatment duration. However, challenges such as limited light penetration, oxygen dependency, and insufficient photosensitizer accumulation persist.

Conclusions: Strategies involving the use of nanoparticles to enhance targeting and efficacy, as well as approaches such as combination therapies and dosimetry optimization, have been proposed to address these limitations. Overall, the development of next-generation photosensitizers and intelligent drug delivery systems heralds a promising future for the treatment of cancers and resistant infections.

مروری بر اصول و مبانی درمان فوتوداینامیک

امیرحسین رشنودی^{۱*}

^۱ کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه مهندسی و فیزیک پزشکی، تهران، ایران
* نویسنده مسئول: امیرحسین رشنودی، کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه مهندسی و

فیزیک پزشکی، تهران، ایران. ایمیل: Amirhosseinrashnoudi@gmail.com

DOI: 10.61882/aswtr.22.2.1

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۰۸
مقدمه: درمان فوتوداینامیک روشی نوین و غیرتهاجمی است که با استفاده از حساس کننده های نوری، نور با طول موج مشخص و اکسیژن مولکولی، گونه های فعال اکسیژن تولید کرده و منجر به مرگ انتخابی سلول های هدف می شود.	تاریخ تصحیح: ۱۴۰۴/۰۴/۲۵
روش کار: این مقاله به مرور اصول درمان فوتوداینامیک، نسل های مختلف حساس کننده های نوری و کاربردهای گسترده آن در درمان سرطان ها، عفونت های مقاوم، بیماری های چشمی و حذف زیست لایه ها می پردازد.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۰۲
یافته ها: از مزایای این روش میتوان به تهاجم حداقلی، سمیت سیستمیک پایین و زمان کوتاه درمان اشاره کرد؛ هرچند چالش هایی مانند نفوذ محدود نور، وابستگی به اکسیژن و تجمع ناکافی حساس کننده همچنان وجود دارد.	واژگان کلیدی: درمان فوتوداینامیک بیماری های عفونی سرطان نانوذرات
نتیجه گیری: راهکارهای متعددی از جمله؛ استفاده از نانوذرات برای بهبود هدف گیری و افزایش اثربخشی، ترکیب آن با روش های دیگر و بهینه سازی دزیمتری پیشنهاد شده اند. در مجموع، توسعه حساس کننده های نسل جدید و سامانه های دارورسانی هوشمند، آینده ای روشن را در درمان سرطان ها و عفونت های مقاوم ترسیم می کند.	تمامی حقوق نشر برای مرکز تحقیقات زخم و ترمیم محفوظ است.

مقدمه

میان اقسام مختلف برهم کنش های لیزر و بافت زیستی، برهم کنش فوتوشیمیایی در کمترین بازه ی چگالی توان (1 W/cm^2) و بیشترین زمان پرتو دهی (بیش از چند ثانیه) رخ می دهد. از مهم ترین کاربردهای این واکنش می توان به درمان های فوتوداینامیک و برانگیزش زیستی (Biostimulation) اشاره کرد (۲).

تاریخچه ی درمان فوتوداینامیک

پتانسیل درمانی نور از روزگار باستان مورد توجه انسان بوده است و می توان سابقه ی استفاده درمانی از نور توسط انسان را تا ۳۰۰۰ سال پیش از میلاد رهگیری کرد. در آن زمان، استفاده از نور خورشید برای درمان طیف وسیعی از بیماری ها متداول بوده است، از جمله بیماری های اعصاب و روان، مشکلات حرکتی و بیماری های پوستی. درمان فوتوداینامیک حدود یک قرن پیش توسط اسکار راب (Oscar Raab) کشف شد. او مشاهده کرد که نمونه ی پاراماسیا (Paramecia) که در معرض نور ناشی از رنگ فلئوئورسنت قرار دارد، از بین می رود؛ اما میزان بقای نمونه ی پاراماسیای موجود در تاریکی دچار تغییر نمی شود. استاد وی، فون تاپینر (Von Tapeiner)، نخستین فردی بود که از درمان فوتوداینامیک در کاربردهای پزشکی استفاده کرد. علی رغم اکتشاف این روش درمانی در اوایل قرن بیستم، کاربرد بالینی درمان فوتوداینامیک نسبتاً جدید است؛ به گونه ای که کاربرد گسترده بالینی آن به ۱۹۷۰ بازمی گردد. فناوری درمان فوتوداینامیک روشی درمانی و تشخیصی مدرن، غیر تهاجمی و به سرعت در حال پیشرفت است. این درمان نتیجه ی برهم کنش سودمند میان نور، عوامل حساس

درمان فوتوداینامیک (Photodynamic therapy) به عنوان یک روش درمانی امیدبخش پدیدار شد که از ترکیبات حساس به نور و طول موج خاصی از نور بهره می برد تا گونه های فعال اکسیژن (Reactive oxygen Species (ROS)) را تولید کند؛ گونه هایی که می توانند سلول های خاصی را به صورت هدفمند نابود کنند. این فناوری در حوزه های مختلف پزشکی به کار رفته است، از جمله درمان سرطان، بیماری های پوستی و عفونی. ترکیب درمان فوتوداینامیک با نانوفناوری، این روش را به روشی دقیق و سودمند برای کاربردهای پزشکی بدل کرده است (۱).

علی رغم پیشرفت های چشم گیر در درمان فوتوداینامیک، جنبه های متعددی از این روش همچنان ناشناخته باقی مانده اند. فرآیند دقیق القای مرگ سلولی در درمان فوتوداینامیک، اثرات بلندمدت درمان مکرر با این روش و بهینه سازی تحویل حساس کننده نوری (Photosensitizer (PS)) از جمله مواردی هستند که نیازمند تحقیقات بیشتر و پژوهش های دقیق تر می باشند. علاوه بر این، پاسخ های منحصر به فرد بیماران به درمان فوتوداینامیک باید به صورت دقیق و سیستماتیک مورد بررسی قرار گیرد. هدف این مقاله، ارائه مروری جامع بر دانش فعلی ما از روش درمانی مذکور و کاربردهای آن، تبیین نواقص درک کنونی و ضرورت انجام پژوهش های بیشتر در این زمینه است.

واکنش فوتوشیمیایی

می‌کنند. اما درمکانیسم نوع دوم، مولکول‌های برانگیخته‌ی حساس‌کننده نوری به مولکول اکسیژن، انرژی منتقل می‌کنند تا اکسیژن یگانه را تولید کند که بسیار فعال است و با پروتئین‌ها، لیپیدها و نوکلئیک اسیدها واکنش می‌دهند و موجب مرگ در اثر نکروز (Necrosis) (واکنش با غشای سلول)، آپوپتوز (Apoptosis) (واکنش با میتوکندری و شبکه‌ی آندوپلاسمی) و فروپتوز (Ferroptosis) می‌شود (۴).

واکنش‌های نوع اول و نوع دوم می‌توانند به صورت همزمان رخ دهند، اما نسبت میان این دو فرآیند به نوع حساس‌کننده‌های نوری، ویژگی‌های بافت هدف، غلظت اکسیژن و قدرت پیوندهای حساس‌کننده به بافت هدف بستگی دارد. گرچه واکنش نوع دوم در طی درمان فوتوداینامیک، واکنش غالب است ولی اکسیژن یگانه عامل سیتوتاکسیک (Cytotoxic) اصلی در ایجاد اثرات زیستی ناشی از درمان فوتوداینامیک شناخته می‌شود (۲).

حساس‌کننده‌های نوری

حساس‌کننده‌های نوری یکی از سه عنصر پایه‌ای درمان فوتوداینامیک هستند و ویژگی‌های ذاتی این مواد، بازده درمان انجام‌شده با آنها را تعیین می‌کنند. یک حساس‌کننده نوری ایدئال بایستی به لحاظ شیمیایی خالص و در ترکیب یکنواخت باشد، تولیدکننده مؤثر گونه فعال اکسیژن باشد، در بافت هدف تجمع حداکثری داشته باشد، در غیاب نور کاملاً بی‌ضرر و غیر سمی باشد، نور را در بخش بلند طیف جذب کند (۶۰۰-۸۵۰ nm)، در محلول سرم یا پلاسما پایدار باشد، به سادگی از ارگاناسم خارج (دفع) شود و تولید آن به لحاظ اقتصادی به‌صرفه باشد (۵).

نسل اول حساس‌کننده‌های نوری بر پایه‌ی انواع مختلف هماتوپورفیرین ساخته شده و به مدت ۳۰ سال روی هزاران بیمار مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این حساس‌کننده‌های نوری دارای خلوص شیمیایی پایین هستند و تنها در طول موج‌های کمتر از ۶۴۰ nm به خوبی فعال می‌شوند که نفوذ نور به بافت را محدود می‌کند. علاوه‌براین، نیمه عمر طولانی آن‌ها باعث می‌شود حساسیت پوست به نور تا هفته‌ها بالا باقی بماند و بیمار درمان‌شده با آن‌ها باید بیش از ۶ هفته در اتاق تاریک قرار گیرد (۱).

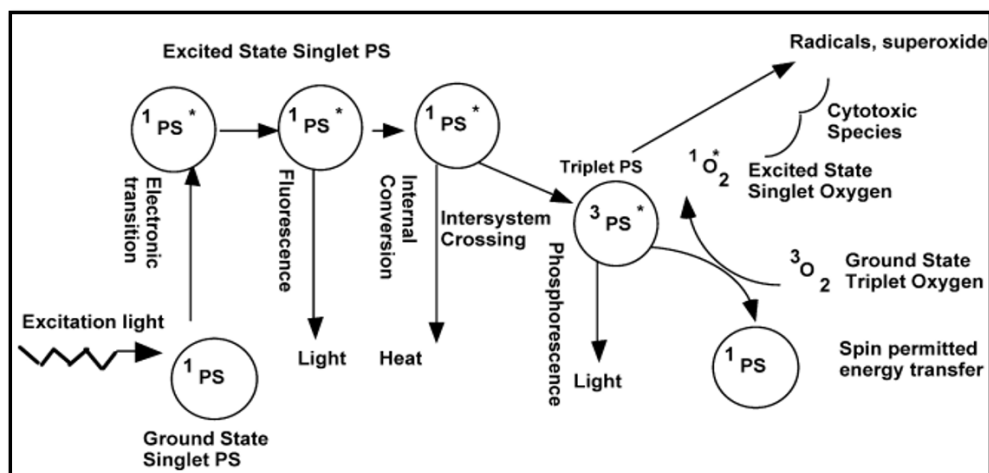
به نور و اکسیژن رخ می‌دهد و روزبه‌روز در میان روش‌های درمانی متنوع، محبوبیت بیشتری کسب می‌کند.

از مزایای مهم درمان فوتوداینامیک نسبت به روش‌های کلاسیک درمان مثل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، می‌توان به نتایج ظاهری بهتر، اختلال عملکردی حداقلی، تحمل آسان برای بیمار، حفظ توان بارداری و سمیت سیستماتیک حداقلی اشاره کرد. البته برخی کاستی‌ها و معایب نیز در این روش درمانی وجود دارد که عمدتاً به کاربرد حساس‌کننده‌های سنتی مربوط می‌شوند. برای غلبه بر مسائلی مانند محدودیت انحلال‌پذیری، جذب نوری ناکافی و توانایی هدف‌گیری محدود دارو برای تجمع حداکثری در تومور، می‌توان درمان فوتوداینامیک را با بهره‌گیری از فناوری نانو تقویت کرده و بازدهی آن را افزایش داد (۱).

درمان فوتوداینامیک

درمان فوتوداینامیک نوعی درمان نوری ویژه است که بر سه پایه‌ی اساسی استوار است: حساس‌کننده‌ی نوری، منبع نور و اکسیژن مولکولی (۲). از جمله منابع نوری مهم که در درمان فوتوداینامیک به کار می‌روند می‌توان به لیزرها، دیودهای ساطع‌کننده‌ی نور (Light Emitting Diodes (LEDs)) و لامپ‌ها اشاره کرد. انتخاب منبع نور به محل هدف، طیف جذب حساس‌کننده نوری مورد استفاده و دز نوری مورد نیاز بستگی دارد (۳). تحت تأثیر تابش مناسب نور، ترکیب غیر سمی حساس‌کننده نوری فعال می‌شود، این ترکیب که قابلیت جذب و انتقال الکترون را دارد، موجب می‌شود مولکول‌های اکسیژن موجود در محیط به عنوان پذیرنده‌ی الکترون عمل کرده و به گونه‌های فعال اکسیژن تبدیل شوند. دو نوع گونه‌ی واکنش‌گر اکسیژن در این فرآیند وجود دارد که هر کدام مربوط به یک مکانیسم خاص از درمان فوتوداینامیک هستند. با انتقال الکترون، رادیکال‌های آزاد اکسیژن ایجاد می‌شوند (رادیکال‌های سوپراکسید، هیدروکسیل و هیدروپروکسیل)، در حالی که با انتقال انرژی، اکسیژن یگانه تولید می‌شود (۲).

مکانیسم نوع اول، گذار مولکول‌های حساس‌کننده نوری را از حالت پایه به تراز برانگیخته‌ی اول و تراز برانگیخته‌ی سوم فرض می‌کند. سپس از طریق انتقال الکترون، این مولکول‌های حساس‌کننده‌ی برانگیخته با سایر مولکول‌ها در بافت واکنش می‌دهند و رادیکال‌های آزاد تولید

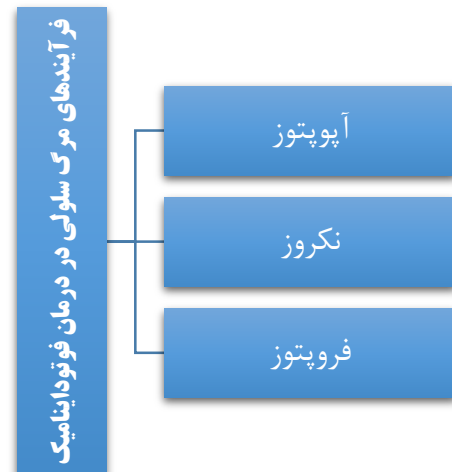


شکل ۱. نحوه انتقال انرژی از فوتون نوری به حساس‌کننده و تولید اکسیژن یگانه

یکی از ایرادات بزرگ این حساس‌کننده‌های نوری، انحلال‌پذیری پایین آنها در آب است که منجر به تجمع آنها در شرایط فیزیولوژیک خاص شده و بازده تولید گونه فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد. طبیعت آب‌گریز آنها نیز برای استعمال درون‌وریدی مشکل‌ساز است. نسل سوم حساس‌کننده‌های نوری شامل ترکیباتی هستند که دارای ویژگی‌های نوری نسل دوم بوده و به لحاظ زیستی با سلول‌های هدف سازگار هستند یا در بدن قابل تجزیه بوده و می‌توانند در نانوذرات دارای زیست سازگاری جای داده شوند (۲، ۳). با وجود اصلاحات فراوان در ساختار حساس‌کننده‌های نسل سوم، مشکلات مرتبط با استعمال تزریقی همچنان وجود دارد و نیاز به ایجاد سیستم‌های دارورسانی جدید را نشان می‌دهد.



شکل ۳. عناصر اصلی درمان فوتوداینامیک



شکل ۲. فرآیندهای غالب در القای مرگ سلولی تحت تاثیر درمان فوتوداینامیک

در نسل بعدی حساس‌کننده‌ها، ترکیباتی نظیر فتالوسیانین‌ها (Phthalocyanine)، نفتالوسیانین‌ها (Naphthalocyanine)، کلرین‌ها (Chlorine) و پورفیرین‌ها مطرح شدند. به عنوان مثال مزوتتراهیدروکسی فنیل (Mesotetrahydroxiphenylalanine) می‌تواند نکروز مشابه با آپنه که مشتق HPD در تومور ایجاد می‌کند، با یک پنجم دز نوری لازم برای HPD القا نماید و با سرعت بالاتری نیز از بدن دفع می‌شود و با طول موج‌های ۶۵۰-۸۰۰ nm فعال می‌شوند که امکان نفوذ بیشتر به بافت را فراهم می‌کند (۲).

جدول ۱. چند مثال از نسل‌های اول و دوم حساس‌کننده‌های نوری پرکاربرد

نسل اول		نسل دوم	
نام حساس‌کننده	کاربرد عمده آن	نام حساس‌کننده	کاربرد عمده آن
مشتقات همتوپورفیرین	سرطان‌های مثانه و مری	فوتوفرین II	سرطان‌های ریه و مری
فوتوفرین	سرطان‌های ریه و مری (۴)	۵-آمینولولینیک اسید	گلیوبلاستوما
متیل آمینولولینات (Methyl aminolevulinate)	کراتوزیس (Keratoses)	تموپورفین (Temoporfin)	سرطان‌های سر و گردن و پوست

عروق خونی تومور و تحریک سیستم ایمنی بیمار از طریق افزایش دسترسی لنفوسیت‌های T به آنتی‌ژن‌های ناشی از سرطان می‌باشد از درمان فوتوداینامیک در مقابله با انواع مختلف سرطان‌ها از جمله؛ سرطان مثانه، کارسینومای ریه، مری و معده در مراحل اولیه، تومورهای مغزی، سرطان داخل حفره چشم، سینه، سر و گردن، پانکراس و تومورهای زنان استفاده می‌شود. همچنین از این روش در درمان سرطان‌های پوستی اعم از ملانوما و غیر ملانوما کاربرد دارد (۱).

بیماری‌های غیر بدخیم

علاوه بر کاربرد وسیع در درمان سرطان، این درمان در حوزه‌ی بیماری‌های عفونی نیز کاربرد فراوان دارد و همانطور که گفته شد، ریشه‌ی تاریخی کشف این روش درمانی، به خاصیت ضد میکروبی ترکیبات حساس‌کننده به نور بازمی‌گردد. با توجه به افزایش مقاومت باکتری‌ها و سایر عوامل عفونی به داروهای آنتی‌بیوتیکی، درمان فوتوداینامیک توجه زیادی را در مقابله با ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و سایر عوامل عفونی به خود جلب کرده است. درمان فوتوداینامیک ضد

کاربردهای درمان فوتوداینامیک

به علت ماهیت غیر تهاجمی درمان فوتوداینامیک، این روش در درمان بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم مورد توجه قرار گرفته است. از فوتوداینامیک در درمان طیف وسیعی از بیماری‌های سرطانی، پوستی، دستگاه دفع ادرار، بیماری‌های چشمی و حوزه‌ی دندانپزشکی استفاده می‌شود (۴).

درمان بیماری‌های بدخیم

با توجه به طبیعت تهاجمی روش‌های درمانی پیشین با بیماری‌های بدخیم (پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، جراحی)، درمان فوتوداینامیک یک جایگزین کم‌عارضه و هدفمند مطرح شده است. مزیت اصلی درمان فوتوداینامیک جذب بالای آن در بافت تومور است، که آسیب سلول‌های بافت‌های سالم را به حداقل می‌رساند. درمان فوتوداینامیک از سه طریق اصلی به مرگ سلول سرطانی منجر می‌شود که شامل؛ آسیب سلولی مستقیم از طریق تولید گونه فعال اکسیژن، آسیب غیر مستقیم با بستن

ترکیب با سایر روش‌های درمانی

یکی از گزینه‌های موجود برای غلبه بر محدودیت‌های درمان فوتوداینامیک، استفاده از درمان‌های ترکیبی است که درمان فوتوداینامیک را با سایر روش‌های درمانی ترکیب می‌کند. در این روش، می‌توان از مزایای هر رویکرد درمانی بهره برد، در حالی که معایب آن‌ها به حداقل برسند. برای مثال، درمان فوتوداینامیک می‌تواند پاسخ ایمنی ضد تومور را افزایش دهد و در ترکیب با ایمونوتراپی (Immunotherapy)، تأثیرات جانبی مربوط به پرتودهی در زخم‌هایی را برای درمان مؤثر با روش فوتوداینامیک، عمیق هستند به دست آیند.

میکروبی که به عنوان درمان غیر فعال‌ساز نیز شناخته می‌شود، یک روش امن و ثمربخش در درمان انواع بیماری‌های عفونی است. این روش در درمان رتینوپاتی سروز مرکزی (Central Serous Retinopathy) (CSC)، مؤثرترین روش درمانی است (۷، ۸).

سایر کاربردها

علاوه بر بیماری‌های بدخیم و غیر بدخیم، درمان فوتوداینامیک دارای کاربردهای وسیع‌تری نیز هست. یکی از نمونه مهم آن، حذف زیست‌لایه‌ها (Biofilms) از دستگاه‌های پزشکی است و با توجه به توانایی این زیست‌لایه‌ها در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی، درمان فوتوداینامیک دارای اهمیت بالایی در حفاظت از بیمارانی است که از ابزارهای کاشت (Implant) استفاده می‌کنند (۱).

جدول ۲. مزایا و معایب درمان فوتوداینامیک (۸)

مزایا	معایب
به‌گزینی فضایی-زمانی (کنترل پرتودهی)	درمان فوتوداینامیک سنتی در انحلال‌پذیری حساس‌کننده‌ها و هدف‌گیری مؤثر تومور دچار مشکل بود.
تهاجم حداقلی	برنامه‌ریزی و طراحی درمان پیچیده
سمیت سیستماتیک حداقلی	مراقبت طولانی و دقیق از بیمار بعد از درمان
اختلال عملکردی حداقلی	مشکلات مربوط به حساسیت به نور تا مدتی بعد از درمان
تحمل آسان برای بیماران	ضرورت اکسیژناسیون بافت در درمان فوتوداینامیک
حفاظت از بارداری	محدودیت در درمان متاستاز
زمان درمان کوتاه	-

جدول ۳. مزایا و معایب درمان‌های ترکیبی با درمان فوتوداینامیک

نوع درمان	مزایا	معایب
شیمی‌درمانی	رایج‌ترین روش درمان سرطان، وابسته نبودن به نور، داروهای در دسترس متعدد	سمیت سیستماتیک، مقاومت چنددرویی (۱)
ایمونوتراپی	وابسته نبودن به نور، استفاده از توان خود بدن، اثر طولانی‌مدت	نرخ پاسخ ضعیف، عوارض جانبی مربوط به سیستم ایمنی
درمان فوتوترمال	به‌گزینی فضایی-زمانی (Spatiotemporal Selectivity)، ایمنی‌زایی، وابسته نبودن به اکسیژن	نفوذ محدود نور، شوک حرارتی

فوتوداینامیک دارد. دزیمتری همزمان با درمان، پتانسیل بالایی برای ارتقای کیفیت درمان نشان داده است (۹).

مباحث نوین در درمان فوتوداینامیک

نانوذرات به عنوان حساس‌کننده‌های نسل سوم

ادغام نانو فناوری در درمان فوتوداینامیک، به طور قابل توجهی اثربخشی این درمان را با رفع محدودیت‌های حساس‌کننده‌های نوری سنتی (مانند انحلال‌پذیری پایین، انتخاب‌پذیری کم در تومورها و تجمع) بهبود بخشیده است. حساس‌کننده نوری مبتنی بر نانو به بهبود توزیع دارو و هدف‌گیری انتخابی تومور کمک می‌کنند و امکان آزادسازی کنترل‌شده دارو را فراهم می‌آورند. نسبت بالای سطح به حجم در این نانوساختارها، ظرفیت بارگذاری دارو را افزایش می‌دهد، در حالی که اندازه کوچک آن‌ها به نفوذ در تومور و فرار از سیستم ایمنی کمک می‌کند. همچنین کارکرد سطحی با لیگاندهای هدف‌گیری، آسیب را به حداقل می‌رساند (۱۰، ۱۱).

ساختارهای نانو که به عنوان حامل‌های حساس‌کننده نوری استفاده می‌شوند شامل مواد فلزی (طلا، نقره، سولفید مس)، ارگانیک، غیر ارگانیک و پلیمری هستند. نانوذرات طلا خواص نوری قابل تنظیم و کنترل فضایی-زمانی مناسبی ایجاد می‌کنند، در حالی که نانوذرات نقره مزایای ضد میکروبی قابل توجهی دارند. نانوذرات سولفید مس اثرات

دزیمتری

دزیمتری شامل مجموعه‌ای از اندازه‌گیری‌های دز درمان فوتوداینامیک برای برنامه‌ریزی، آشکارسازی همزمان و سازگاری با درمان از طریق ارزیابی نتایج است. دزیمتری را می‌توان به حوزه‌های مختلفی تقسیم‌بندی کرد: واضح (Explicit)، ضمنی (ناآشکار)، مستقیم و آشکارسازی پاسخ بیوفیزیکی بافت. به طور کلی، دز درمان فوتوداینامیک به طور مستقیم به فلوئنس، غلظت حساس‌کننده و غلظت اکسیژن بستگی دارد. عوامل متعددی به عنوان تعدیل‌کننده‌های دز درمان فوتوداینامیک شناخته می‌شوند که شامل: توزیع اکسیژن، توزیع حساس‌کننده نوری، توان تولید اکسیژن یگانه، نرخ نور رنگ‌بری، جریان خون، پاسخ سیستم ایمنی، ویژگی‌های نوری بافت، نوررسانی، بخش‌بندی و فاصله‌ی استعمال نور و دارو.

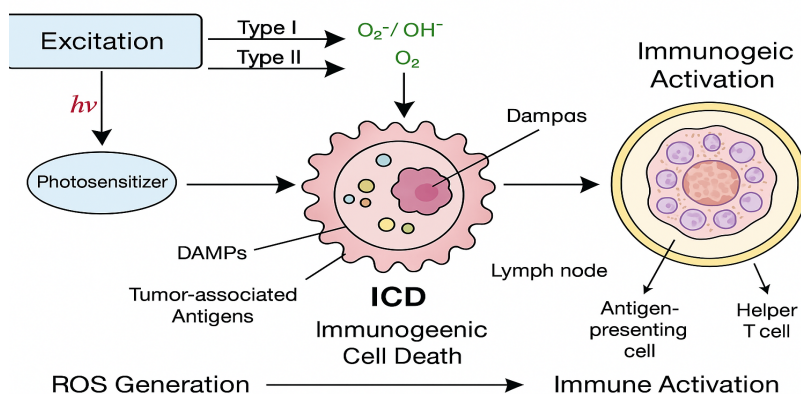
هر یک از این عوامل دارای پاسخ دینامیک هستند و ممکن است به لحاظ میکروسکوپی توزیع‌های متفاوتی را نشان دهند (اکسیژناسیون ممکن است در فواصل چند ده میکرومتری در مقیاس‌های بزرگ تغییر کند). این عوامل در هر بیمار با بیماران دیگر متفاوت هستند. تمام این عوامل منجر به پیچیدگی محاسباتی دز در درمان فوتوداینامیک بالینی می‌شوند. بر اساس اطلاعات موجود، در حال حاضر دزیمتری دارای بالاترین درجه‌ی اهمیت است و اثر عمده‌ای بر بازدهی درمان

سیستم‌های پلیمری و مبتنی بر لیپید (مانند PLGA و لیپوزوم‌ها) ویژگی‌هایی همچون، آزادسازی کنترل‌شده و قابلیت زیست تجزیه‌پذیری را ارائه می‌دهند، در حالی که دندیرمها ظرفیت بارگذاری زیاد و یکنواختی دارند. مواد آلی-فلزی نیز پلتفرم‌های قابل تنظیم و متخلخل، برای تحویل حساس‌کننده نوری و اثرات هم‌افزایی ایجاد می‌کنند. به طور کلی، این سیستم‌های نانو در حال تحول درمان فوتوداینامیک به یک روش درمانی دقیق‌تر، هدفمندتر و کمتر سمی هستند (۱۵).

تحرك نوری و فوتوداینامیکی را ترکیب می‌کنند و آن‌ها را مقرون به صرفه و چندمنظوره می‌سازند (۱۲). سایر نانومواد همچون TiO_2 به عنوان یک حساس‌کننده نوری ذاتی عمل کرده و رادیکال اکسیژنی تولید می‌کنند. نانوصفحات MnO_2 در تومورهای فاقد اکسیژن کافی، اثر درمانی را بهبود می‌بخشند و نانوذرات سیلیکا حساس‌کننده‌های نوری آب‌گریز را در خود محصور کرده و پایداری آن‌ها را افزایش می‌دهند، همچنین نانومواد مبتنی بر کربن مانند فولرین‌ها و کوانتوم دات‌های گرافن (Graphene Quantum Dots) ظرفیت تولید گونه‌های فعال اکسیژن زیاد و زیست‌سازگاری بالایی نشان می‌دهند (۱۳، ۱۴).



شکل ۴. دسته‌بندی کلی نانوذرات مورد استفاده در درمان فوتوداینامیک



شکل ۵. شماتیک کلی از نحوه اثرگذاری زیستی درمان ایمونوفوتوداینامیک

(مانند $IL-1\beta$ و $IL-18$) می‌شود. این مکانیسم‌ها در مجموع، ایمنی ضد توموری را به صورت سیستماتیک فعال می‌کنند (۱۸). تحقیقات اخیر در حوزه‌ی درمان ایمونوفوتوداینامیک بر توسعه‌ی حساس‌کننده‌های نوری پیشرفته، از جمله پورفیرین‌ها، فتالوسیانین‌ها، مشتقات بادپای (Bodipy derivatives) و رنگ‌های سیانین متمرکز شده است. حساس‌کننده‌های نوری با انتشار القایی، توان بالایی در تولیدگونه‌های فعال اکسیژن نشان می‌دهند و با موفقیت موجب نابودی تومورها از طریق پیروپتوز شده‌اند (۱۹، ۲۰). جهت‌گیری‌های آینده شامل ترکیب درمان فوتوداینامیک با مهارکننده‌های نقاط کنترل ایمنی یا واکسن‌های سلول دندیرتی، بهینه‌سازی زمان‌بندی درمان و توسعه حساس‌کننده‌های مقاوم به هیپوکسی است. آزمایشات بالینی، مانند درمان فوتوداینامیک مبتنی بر آپورفین قرمز، نتایج بقای بهبودیافته‌ای را نشان داده‌اند که پتانسیل بالای درمان فوتوداینامیک را بیش از پیش برجسته می‌کند (۲۱).

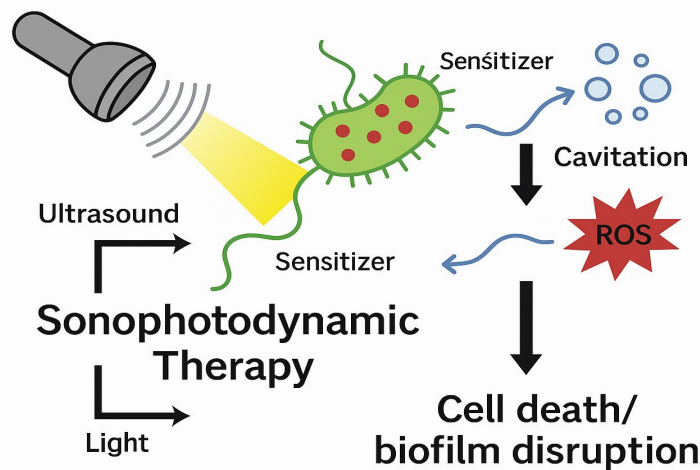
درمان ایمونوفوتوداینامیک

درمان فوتوداینامیک نه تنها منجر به تخریب مستقیم تومور می‌شود، بلکه مرگ سلولی ایمنی‌زا را نیز تحریک می‌کند. این نوع مرگ سلولی موجب آزادسازی آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور و ایجاد الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب حساس‌کننده نوری می‌شود. درمان ایمونوفوتوداینامیک از این فعال‌سازی ایمنی بهره‌برداری می‌کند تا تومورهای "سرد" را به تومورهای "داغ" تبدیل کند و به بلوغ سلول‌های دندیرتی و آغاز واکنش سلول‌های T نوع CD8+ کمک کند (۱۶، ۱۷). مرگ سلولی ایمنی‌زا می‌تواند از طریق آپوپتوز، نکروپتوز (Necroptosis) و پیروپتوز رخ دهد. آپوپتوز شامل آزادسازی سیتوکروم در میتوکندری است، در حالی که نکروپتوز منجر به تشکیل نکروزوم التهابی می‌شود. پیروپتوز توسط برش گازدرمین D میانجی‌گری می‌شود که منجر به تشکیل منفذ و آزادسازی سیتوکین‌ها

درمان سونوفوتوداینامیک (Sonophotodynamic)

درمان سونوفوتوداینامیک ترکیبی از غیرفعال‌سازی فوتوداینامیک و غیرفعال‌سازی سونوداینامیک است که به منظور غلبه بر محدودیت‌های هر یک از این تکنیک‌ها طراحی شده است. درمان فوتوداینامیک فعال‌شده با نور به دلیل نفوذ کم دچار مشکل است، در حالی که فعال‌سازی مبتنی بر اولتراسوند نفوذ عمیق‌تری دارد، اما ممکن است به شدت‌های بالایی نیاز داشته باشد که خطر آسیب به بافت را به همراه دارد. درمان سونوفوتوداینامیک به طور هم‌زمان حساس‌کننده‌ها را با استفاده از نور و اولتراسوند فعال می‌کند و در نتیجه تولید گونه‌های فعال اکسیژن را با انرژی و دز دارویی کمتری افزایش می‌دهد (۲۲). از نظر مکانیکی، درمان فوتوداینامیک از واکنش‌های فتوشیمیایی نوع اول و دوم، به همراه حفره‌سازی صوتی ناشی از اولتراسوند استفاده می‌کند. نوسان و فروپاشی میکروحباب‌ها باعث افزایش نفوذپذیری غشاء می‌شود و جذب حساس‌کننده و انتشار گونه فعال اکسیژن را بهبود

می‌بخشد. سونو لومینسانس ممکن است حساس‌کننده‌ها را بیشتر تحریک کند و پاسخ درمانی را تقویت می‌کند (۲۳، ۲۴). درمان سونوفوتوداینامیک در کاربردهای ضد میکروبی و ضد سرطان، پتانسیل قابل توجهی را نشان داده است. مطالعات گزارش داده‌اند که در مقایسه با درمان فوتوداینامیک به تنهایی، استفاده از تکنیک سونوفوتوداینامیک، سبب کاهش بار میکروبی بافت، نفوذ عمیق‌تر حساس‌کننده‌های نوری و بهبود نرخ آپوپتوز سلول‌های توموری شده است. شواهد پیش‌بالینی نیز از این روش برای درمان تومورهای عمیق و مرتبط با بافت‌های زیستی حمایت می‌کنند (۲۵). کارهای آینده در این حوزه به دنبال بهینه‌سازی حساس‌کننده‌های دوگانه فعال‌شونده، استانداردسازی پارامترهای اولتراسوند و ادغام درمان سونوفوتوداینامیک با سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات و ایمونوتراپی، به منظور دستیابی به اثرات هم‌افزا خواهد بود. درمان سونوفوتوداینامیک به عنوان یک روش نسل پیشرو برای ترانزستیک‌های دقیق، چشم‌اندازی امیدبخش در درمان‌های نوین فراهم کرده است.



شکل ۶. شماتیک نحوه اثرگذاری سونوفوتوداینامیک بر عوامل میکروبی

جدول ۴. چالش‌های پیش روی درمان فوتوداینامیک و راه حل‌های پیشنهادی

چالش‌های درمان فوتوداینامیک	راهکارهای پیشنهادی
نفوذ محدود نور در بافت	استفاده از حساس‌کننده‌های فعال در محدوده فروسرخ نزدیک و منابع نوری قابل کاشت (۲۵، ۲۶)
وابستگی به اکسیژن و هیپوکسی تومور	استفاده از نانوذرات تولیدکننده اکسیژن یا حامل‌های اکسیژن مصنوعی (۲۷)
سمیت بالقوه برای بافت‌های سالم	دارورسانی هدفمند با نانوحامل‌ها (۲۸)
تجمع ناکافی حساس‌کننده	حساس‌کننده با لیگاندهای هدف‌گیر (۲۸)
احتمال بروز مقاومت سلولی	ترکیب هم‌افزا با ایمونوتراپی و شیمی‌درمانی (۲۹، ۳۰)

از سوی دیگر، استفاده از امواج اولتراسوند در درمان‌های سونوداینامیک و سونوفوتوداینامیک، موجب افزایش نفوذ در بافت‌های عمقی و افزایش جذب دارو در بافت هدف می‌شود. ترکیب نور و اولتراسوند در درمان سونوفوتوداینامیک، تولید گونه‌های فعال اکسیژن را به شکل هم‌افزا افزایش داده و با دز کمتر حساس‌کننده و انرژی تحریک، اثرات درمانی بیشتری ایجاد می‌کند و خطر سمیت بافتی را کاهش می‌دهد. بررسی مکانیسم‌های مرگ سلولی نشان داد که آپوپتوز، نکروز و فروپتوز همگی در پاسخ به درمان فوتوداینامیک نقش دارند و شدت و سهم هرکدام به نوع حساس‌کننده نوری، دز تابش و وضعیت فیزیولوژیک

نتیجه‌گیری

ترکیب درمان فوتوداینامیک با نانوفناوری توانسته است بسیاری از محدودیت‌های روش‌های سنتی نظیر انحلال‌پذیری پایین و هدف‌گیری ناکافی تومور را برطرف کند. همچنین، شواهد جدید نشان می‌دهند که درمان فوتوداینامیک نه تنها باعث تخریب مستقیم تومور می‌شود، بلکه از طریق القای مرگ سلولی ایمنی‌زا، پاسخ‌های ایمنی ضد تومور را تحریک می‌کند. این ویژگی، زمینه‌ساز توسعه‌ی رویکردهای پیشرفته‌تر در درمان فوتوداینامیک شده است (۱۱).

مسیرهای تحقیقاتی متعددی برای افزایش به‌گزینی، دقت هدف‌گیری و در نتیجه بهبود بازدهی درمان فوتوداینامیک وجود دارند. در این میان، می‌توان به ساخت حساس‌کننده‌های نوری جدید که به نور فروسرخ نزدیک حساس هستند، برای افزایش عمق نفوذ درمان فوتوداینامیک اشاره کرد. از دیگر موضوعات مهم می‌توان به استفاده از نانوذرات برای افزایش بازدهی درمان، کاهش عوارض جانبی و ترکیب درمان فوتوداینامیک با روش‌های دیگر مثل پرتودرمانی، ایمونوتراپی و درمان سونوداینامیک اشاره نمود.

تشکر و قدردانی

با سپاس و قدردانی فراوان از دکتر بهاره خلیلی نجف‌آباد که در نگارش این مقاله راهنمایی‌های ارزشمند و مؤثری ارائه فرمودند.

بافت بستگی دارد. این تنوع مکانیسم‌ها می‌تواند مزیتی برای غلبه بر مقاومت دارویی و تحریک پاسخ‌های ایمنی محسوب شود (۳۱). در مجموع، آینده‌ی درمان فوتوداینامیک در گرو توسعه حساس‌کننده‌های نوری و حساس‌کننده‌های صوتی (Sonosensitizers) نسل جدید با کارایی بالاتر، استفاده از سامانه‌های نانوحامل هوشمند، ترکیب با ایمونوتراپی و استانداردسازی دزیمتری است. این پیشرفت‌ها می‌توانند درمان فوتوداینامیک و درمان سونوفوتوداینامیک را به ابزارهای قدرتمندتر و ایمن‌تر برای درمان سرطان‌ها و عفونت‌های مقاوم به درمان تبدیل کنند.

چشم‌انداز آینده

References

- Niculescu A-G, Grumezescu AM. Photodynamic Therapy—An Up-to-Date Review. *Applied Sciences*. 2021;**11**(8). doi: 10.3390/app11083626
- Amenah S, Habibeh V, Atefeh V. Physical fundamentals of laser and it's applications in medical sciences. Mashhad, Iran: Mashhad University of Medical Sciences; 2014.
- Algorri JF, Ochoa M, Roldan-Varona P, Rodriguez-Cobo L, Lopez-Higuera JM. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews. *Cancers (Basel)*. 2021;**13**(17). doi: 10.3390/cancers13174447 pmid: 34503255
- Abdel-Kader MH. Photodynamic Therapy 2014.
- Correia JH, Rodrigues JA, Pimenta S, Dong T, Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. *Pharmaceutics*. 2021;**13**(9). doi: 10.3390/pharmaceutics13091332 pmid: 34575408
- Allison R, Moghissi K, Downie G, Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2011;**8**(3):231-239. doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.03.342 pmid: 21864796
- Fujita K, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto CS, Oda K. Improvement of Low Luminance Visual Acuity in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy after Half-Dose Verteporfin Photodynamic Therapy. *J Clin Med*. 2020;**9**(12). doi: 10.3390/jcm9123980 pmid: 33316889
- Wang BC, Fu C, Qin L, Zeng XY, Liu Q. Photodynamic therapy with methyl-5-aminolevulinate for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;**29**:101667. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101667 pmid: 31978564
- Kim MM, Darafsheh A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol*. 2020;**96**(2):280-294. doi: 10.1111/php.13219 pmid: 32003006
- Abrahamse H, Kruger CA, Kadanyo S, Mishra A. Nanoparticles for Advanced Photodynamic Therapy of Cancer. *Photomed Laser Surg*. 2017;**35**(11):581-588. doi: 10.1089/pho.2017.4308 pmid: 28937916
- Gao S, Islam R, Fang J. Tumor Environment-Responsive Hyaluronan Conjugated Zinc Protoporphyrin for Targeted Anticancer Photodynamic Therapy. *J Pers Med*. 2021;**11**(2). doi: 10.3390/jpm11020136 pmid: 33671291
- Ghate VS, Zhou W, Yuk HG. Perspectives and Trends in the Application of Photodynamic Inactivation for Microbiological Food Safety. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;**18**(2):402-424. doi: 10.1111/1541-4337.12418 pmid: 33336937
- Bapat P, Singh G, Nobile CJ. Visible Lights Combined with Photosensitizing Compounds Are Effective against Candida albicans Biofilms. *Microorganisms*. 2021;**9**(3). doi: 10.3390/microorganisms9030500 pmid: 33652865
- Sun H, Feng M, Chen S, Wang R, Luo Y, Yin B, et al. Near-infrared photothermal liposomal nanoantagonists for amplified cancer photodynamic therapy. *J Mater Chem B*. 2020;**8**(32):7149-7159. doi: 10.1039/d0tb01437k pmid: 32617545
- Luby BM, Walsh CD, Zheng G. Advanced Photosensitizer Activation Strategies for Smarter Photodynamic Therapy Beacons. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2019;**58**(9):2558-2569. doi: 10.1002/anie.201805246 pmid: 29890024
- Sen S, Hufnagel S, Maier EY, Aguilar I, Selvakumar J, DeVore JE, et al. Rationally Designed Redox-Active Au(I) N-Heterocyclic Carbene: An Immunogenic Cell Death Inducer. *J Am Chem Soc*. 2020;**142**(49):20536-20541. doi: 10.1021/jacs.0c09753 pmid: 33237764
- Tan J, Ding B, Zheng P, Chen H, Ma P, Lin J. Hollow Aluminum Hydroxide Modified Silica Nanoadjuvants with Amplified Immunotherapy Effects through Immunogenic Cell Death Induction and Antigen Release. *Small*. 2022;**18**(34):e2202462. doi: 10.1002/sml.202202462 pmid: 35896867
- Meng Z, Zhou X, Xu J, Han X, Dong Z, Wang H, et al. Light-Triggered In Situ Gelation to Enable Robust Photodynamic-Immunotherapy by Repeated Stimulations. *Adv Mater*. 2019;**31**(24):e1900927. doi: 10.1002/adma.201900927 pmid: 31012164
- Donohoe C, Senge MO, Arnaut LG, Gomes-da-Silva LC. Cell death in photodynamic therapy: From oxidative stress to anti-tumor immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;**1872**(2):188308. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.07.003 pmid: 31401103
- Nath S, Obaid G, Hasan T. The Course of Immune Stimulation by Photodynamic Therapy: Bridging Fundamentals of Photochemically Induced Immunogenic Cell Death to the Enrichment of T-Cell Repertoire. *Photochem Photobiol*. 2019;**95**(6):1288-1305. doi: 10.1111/php.13173 pmid: 31602649
- Garg AD, Galluzzi L, Apetoh L, Baert T, Birge RB, Bravo-San Pedro JM, et al. Molecular and Translational Classifications of DAMPs in Immunogenic Cell Death. *Front Immunol*. 2015;**6**:588. doi: 10.3389/fimmu.2015.00588 pmid: 26635802
- Kharkwal GB, Sharma SK, Huang YY, Dai T, Hamblin MR. Photodynamic therapy for infections: clinical applications. *Lasers Surg Med*. 2011;**43**(7):755-767. doi: 10.1002/lsm.21080 pmid: 22057503
- Zhang Y, Zhang H, Zhuang D, Bi L, Hu Z, Cao W. Hematoporphyrin monomethyl ether mediated sonodynamic antimicrobial chemotherapy on porphyromonas gingivalis in vitro. *Microb Pathog*. 2020;**144**:104192. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104192 pmid: 32272214
- Sun D, Pang X, Cheng Y, Ming J, Xiang S, Zhang C, et al. Ultrasound-Switchable Nanozyme Augments Sonodynamic Therapy against Multidrug-Resistant Bacterial Infection. *ACS Nano*. 2020;**14**(2):2063-2076. doi: 10.1021/acsnano.9b08667 pmid: 32022535

25. Tzerkovsky DA, Protopovich EL, Stupak DS. Sonodynamic and sono-photodynamic therapy in oncology. *Biomedical Photonics*. 2019;**8**(2):31-46. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-31-46
26. Couto GK, Seixas FK, Iglesias BA, Collares T. Perspectives of photodynamic therapy in biotechnology. *J Photochem Photobiol B*. 2020;**213**:112051. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112051 pmid: 33074140
27. Su L, Huang J, Li H, Pan Y, Zhu B, Zhao Y, et al. Chitosan-riboflavin composite film based on photodynamic inactivation technology for antibacterial food packaging. *Int J Biol Macromol*. 2021;**172**:231-240. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.056 pmid: 33453253
28. Zhang X, Wu J, Xu C, Lu N, Gao Y, Xue Y, et al. Inactivation of microbes on fruit surfaces using photodynamic therapy and its influence on the postharvest shelf-life of fruits. *Food Sci Technol Int*. 2020;**26**(8):696-705. doi: 10.1177/1082013220921330 pmid: 32380848
29. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003;**87**(12):1453-1458. doi: 10.1136/bjo.87.12.1453 pmid: 14660450
30. Wylie MP, Irwin NJ, Howard D, Heydon K, McCoy CP. Hot-melt extrusion of photodynamic antimicrobial polymers for prevention of microbial contamination. *J Photochem Photobiol B*. 2021;**214**:112098. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112098 pmid: 33276276
31. Legrand AJ, Konstantinou M, Goode EF, Meier P. The Diversification of Cell Death and Immunity: Memento Mori. *Mol Cell*. 2019;**76**(2):232-242. doi: 10.1016/j.molcel.2019.09.006 pmid: 31586546