



بررسی اثر فرآیندهای انتقال بار در عملکرد درمان‌های فوتودینامیکی

میثم عبدالحسین‌زاده^۱ و مهشید جلال‌کمالی^۲

^۱گروه فوتونیک، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

^۲گروه نیمه‌هادی‌ها، پژوهشکده فوتونیک، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

چکیده - فوتودینامیک‌تراپی یک روش موثر برای درمان انواع تومورها و بیماری‌های پوستی است. در این مطالعه با تکمیل مدل‌های دینامیکی قبلی که صرفاً توصیف‌کننده فرآیندهای انتقال انرژی و تولید اکسیژن واکنشی در فوتودینامیک‌تراپی بودند، امکان بررسی فرایندهای انتقال بار و تولید رادیکال‌های آزاد و تأثیر آنها بر روی مرگ سلولی و بازده کل فوتودینامیک‌تراپی فراهم شده است. در این مدل با نوشتن معادلات آهنگ، تغییرات غلظت مولکول‌های دخیل در این فرآیندها با زمان بررسی شده است. نتایج حاصل از حل معادلات نشان می‌دهد که اگرچه فرآیندهای انتقال انرژی در بازده کل تأثیر به‌سزایی دارند اما نمی‌توان تأثیر فرآیندهای انتقال بار را بر بازده کل نادیده گرفت.

کلیدواژه- فوتودینامیک‌تراپی، حساس‌گر نوری، انتقال بار، انتقال انرژی، مدل‌سازی ریاضی.

The Effect of Charge Transfer Processes on Photodynamic Therapy Mechanism

Meisam Abdolhosseinzadeh¹, Mahshid Jalal-Kamali²

¹Department of Photonics, Science and Modern Technology Faculty, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran

²Department of Semiconductors, Photonic Research Center, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran

Abstract - Photodynamic therapy is an effective treatment for a variety of tumors and skin diseases. In this paper, the study of the charge transfer processes, the generation of free radicals and their impact on cell death and total efficiency of photodynamic therapy is made possible by completing the previous dynamic models that only describe the energy transfer processes and the generation of reactive oxygen in photodynamic therapy. In the present model the concentration of molecules involved in these processes was studied as a function of time by considering the rate equations. The results show that although the energy transfer processes have a significant impact on total efficiency of Photodynamic therapy, but we can't ignore the effect of charge transfer processes on total efficiency.

Keywords: Photodynamic Therapy, Photosensitizer, Charge Transfer, Energy Transfer, Mathematical Modeling.

۱- مقدمه

فوتودینامیک تراپی (PDT) امروزه یک روش درمانی مورد قبول برای اکثر سرطان‌ها، بیماری‌های پوستی، عفونت‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها است. در این روش با همکاری سه عنصر فوتوسنسیتایزر (داروی حساس‌گر نوری)، نور و اکسیژن مجموعه‌ای از فرآیندهای بیولوژیکی راه‌اندازی می‌شوند. این فرآیندها می‌توانند با تولید اکسیژن واکنشی و رادیکال‌های آزاد منجر به از بین رفتن سلول و بروز آثار درمانی مورد نظر شوند [۱ و ۳].

عملکرد گزینشی این روش، آسیب وارد به سلول‌های سالم اطراف را کاهش داده و باعث برتری این روش بر سایر روش‌های درمان سرطان می‌گردد.

وقتی یک حساس‌گر نوری، فوتونی با انرژی مناسب دریافت می‌کند از حالت پایه (S_0) به یک حالت الکترونی برانگیخته با طول عمر بسیار کوتاه (S_n) می‌رود. الکترون در یک تراز یگانه برانگیخته (S_1) می‌تواند از طریق گذار درون سیستمی به تراز سه‌گانه برانگیخته با انرژی کمتر (T) برود. حساس‌گرهای نوری که در حالت سه‌گانه (T) قرار می‌گیرند می‌توانند یا به طریق انتقال بار (فرآیندها نوع اول) و یا انتقال انرژی (فرآیندهای نوع دوم) با اکسیژن موجود در محیط اطراف واکنش دهند.

در نتیجه انتقال انرژی از حساس‌گر نوری در حالت سه‌گانه برانگیخته (T) به اکسیژن سه‌گانه پایه (O_2^3)، اکسیژن یگانه (O_2^1) تولید می‌گردد که یک گونه بسیار واکنش‌پذیر است. این اکسیژن یگانه می‌تواند با اجزای سلول وارد واکنش شده و موجب از بین رفتن سلول شود. این فرآیند در اکثر حساس‌گرهای نوری شناخته‌شده فرآیند غالب به شمار می‌رود به‌طوری‌که از فرآیندهای نوع اول صرف‌نظر می‌شود. اما همان‌طور که در برخی از مقالات اشاره شده است حساس‌گرهای نوری وجود دارد که درصد مشارکت فرآیندهای نوع اول در تخریب سلولی قابل ملاحظه است. در این فرآیندها با انتقال بار از حساس‌گر نوری به مولکول اکسیژن، رادیکال اکسیژن و برخی رادیکال‌های آزاد دیگر تولید می‌شوند، این رادیکال‌ها با اجزای سلولی واکنش کرده و موجب تخریب آن‌ها می‌گردند [۱ و ۳].

باوجود اینکه مطالعات بسیاری بر روی جنبه‌های مختلف PDT شامل مطالعات آزمایشگاهی و بالینی انجام شده

است، اما مدل‌سازی عددی فرآیندهای دینامیکی هنوز به‌عنوان یک چالش جدی پیش روی این روش قرار دارد. یک مدل کامل با کمک به درک درست فرآیندهای اساسی PDT می‌تواند در بهبود بازده بالینی و گسترش بازه استفاده PDT تأثیر به‌سزایی داشته باشد.

مدل‌های ریاضی مختلفی برای توصیف آهنگ تولید و مصرف اکسیژن واکنشی در درمان‌های فوتودینامیکی ارائه شده است [۳ و ۵]. اما در همه این مدل‌ها با در نظر گرفتن یک حساس‌گر نوری خاص مانند فوتوفرین که در آن فرآیندهای غالب فرآیندهای نوع دوم می‌باشد و از فرآیندهای نوع اول چشم‌پوشی شده است. با توجه به این‌که در برخی حساس‌گرهای نوری مانند باکتریوکترین فرآیندهای نوع اول تا حدود ۳۰ درصد نقش دارند [۶]، دیگر چشم‌پوشی از این فرآیندها جایز نمی‌باشد. در این تحقیق، بر اساس یک مدل کینتیکی، با افزودن واکنش‌های مربوط به فرآیندهای نوع اول، امکان بررسی تأثیر رادیکال‌های آزاد در بازده کل فوتودینامیک تراپی فراهم شده است. این مدل کینتیکی از طریق مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل غیرخطی ترویج شده که در پی می‌آید واهلش اجزای مختلف سیستم را بررسی می‌کند.

۲- مدل‌سازی عددی

مدل‌های قبلی ارائه‌شده برای مطالعه رفتار دینامیک برهمکنش‌های مولکولی در فرآیندهای نوع دوم، غلظت مولکول‌های کلیدی در هر دو حالت پایه و برانگیخته را به‌عنوان تابعی از زمان نوردهی و با استفاده از معادلات آهنگ کوپل شده به‌دست می‌آورند (معادلات ۱ تا ۶).

برای افزودن فرآیندهای نوع اول و بررسی نقش رادیکال‌های اکسیژن در بازده کل، معادلات آهنگ مربوط به تولید و مصرف رادیکال اکسیژن و بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با این رادیکال‌ها را به مدل اضافه کرده‌ایم (معادلات ۷ تا ۱۱).

در معادلات آهنگ به بررسی تحول زمانی حساس‌گر نوری در حالت پایه (S_0)، حساس‌گر نوری در حالت‌های یگانه و سه‌گانه برانگیخته (S_1 و T)، مولکول اکسیژن در حالت پایه سه‌گانه و حالت برانگیخته یگانه (O_2^3 و O_2^1)، رادیکال‌های اکسیژن و حساس‌گر نوری ($O_2^{\bullet-}$ و $Ps^{\bullet+}$) و بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با اکسیژن یگانه و رادیکال‌های آزاد (R_1 ، R_2 و R_{12}) می‌پردازیم. در این مقاله فرض شده است که بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با

در معادلات فوق، k_{22} آهنگ انتقال انرژی از T به 3O_2 و k_{11} آهنگ انتقال الکترون از حساس گر نوری به اکسیژن مولکولی است. U_2 ، U_{11} و U_{12} آهنگ ترمیم سلولی به ترتیب برای بیومولکولهای واکنش دهنده با اکسیژن یگانه، رادیکال اکسیژن و کاتیون رادیکالی حساس گر نوری می باشند. بیومولکولها پس از واکنش با کاتیون رادیکالی حساس گر نوری به صورت یون مثبت (R_{12}^+) در می آیند که این یونهای مثبت می توانند با اکسیژن مولکولی واکنش داده و اکسید گردند. τ_1 ، τ_3 و τ_0 به ترتیب زمانهای واهلش S_1 ، T و 1O_2 را نشان می دهند. بهره کوانتومی گذار از تراز S_1 به T با η_{13} ، گذار از T به S_0 با η_{30} و گذار از 1O_2 به 3O_2 با η_0 مشخص شده است. k_{cx2} ، k_{cx11} و k_{cx12} به ترتیب بیان گر آهنگ سمیت اکسیژن یگانه، رادیکال اکسیژن و کاتیون رادیکالی حساس گر نوری هستند. k_{pb} و k_{sc} به ترتیب آهنگ رنگبری نوری و آهنگ از بین بردن اکسیژن یگانه توسط سلولهای بیگانه خوار هستند. P نیز آهنگ تزریق اکسیژن مولکولی به درون محیط است.

۳- نتایج

برای حل معادلات مذکور از بسته نرم افزاری Octave استفاده کرده ایم. مؤلفه های $[S_0]$ ، $[R_2]$ ، $[R_{11}]$ و $[R_{12}]$ از اهمیت بیش تری برخوردارند زیرا می توان وابستگی سمیت را به غلظت حساس گر نوری و زمان نوردهی مورد بررسی قرارداد.

باکتریوکلرین به عنوان حساس گر نوری نمونه انتخاب شده است. مقادیر مربوط به زمانهای واهلش و نیز بهره کوانتومی گذار به ترازهای مختلف از منابع [۴]، [۵] و [۶] استخراج شده است. باقی مقادیر استفاده شده با توجه به شرایط مدل ارائه شده به دست آمده اند (جدول ۱).
جدول ۱: برخی مقادیر ثابت استفاده شده در معادلات ۱ تا ۱۱ که با توجه به شرایط مدل ارائه شده به دست آمده اند.

نماد	مقدار ($M^{-1}s^{-1}$)	نماد	مقدار ($M^{-1}s^{-1}$)
k_{22}	2×10^9	k_{cx11}	$1/2 \times 10^{12}$
k_{11}	$2/4 \times 10^4$	k_{cx12}	$1/2 \times 10^{12}$
k_{cx2}	$1/2 \times 10^{12}$	k_{o1}	$1/2 \times 10^{12}$

مقدار چگالی فوتونی نور فرودی (ρ) را 5×10^7 فوتون در هر سانتی متر مکعب انتخاب کرده ایم. غلظت های اولیه

رادیکالهای آزاد و اکسیژن واکنشی متفاوتند تا بتوان رفتار تک تک را جداگانه بررسی کرد. در عمل برخی از این بیومولکولها می توانند با هردو مورد ترکیب شده و هم پوشانی به وجود آورند که خللی به محاسبات وارد نمی کند. زمان نوردهی ۳۰۰۰ ثانیه در نظر گرفته شده است و معادلات آهنگ در این بازه زمانی حل می شوند.
عامل تحریک نوری در معادلات با عبارت $V \rho \sigma_{psa}$ مشخص شده است که V سرعت نور در بافت، ρ چگالی فوتونی و σ_{psa} سطح مقطع جذب نور می باشد.

$$\frac{d}{dt}[S_0] = -V \rho \sigma_{psa} [S_0] + \frac{\eta_{10}}{\tau_1} [S_1] + \frac{\eta_{30}}{\tau_3} [T] - k_{pb} [^1O_2] [S_0] + K_{22} [T] [^3O_2] + k_{o1} [R_{12}] [Ps^{+}] \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt}[S_1] = +V \rho \sigma_{psa} [S_0] - \frac{\eta_{10}}{\tau_1} [S_1] - \frac{\eta_{13}}{\tau_1} [S_1] \quad (2)$$

$$\frac{d}{dt}[T] = \frac{\eta_{13}}{\tau_1} [S_1] - \frac{\eta_{30}}{\tau_3} [T] - k_{22} [T] [^3O_2] - k_{11} [T] [^3O_2] \quad (3)$$

$$\frac{d}{dt}[^3O_2] = P + \frac{\eta_0}{\tau_0} [^1O_2] - k_{22} [T] [^3O_2] - k_{11} [T] [^3O_2] - k_{cx12} [^3O_2] [R_{12}^{+}] \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt}[^1O_2] = k_{22} [T] [^3O_2] - \frac{\eta_0}{\tau_0} [^1O_2] - k_{pb} [^1O_2] [S_0] - k_{cx1} [R_2] [^1O_2] - k_{sc} [^1O_2] [C] \quad (5)$$

$$\frac{d}{dt}[R_2] = U_2 - k_{cx1} [R_2] [^1O_2] \quad (6)$$

$$\frac{d}{dt}[Ps^{+}] = k_{11} [T] [^3O_2] - k_{o1} [Ps^{+}] [R_{12}] \quad (7)$$

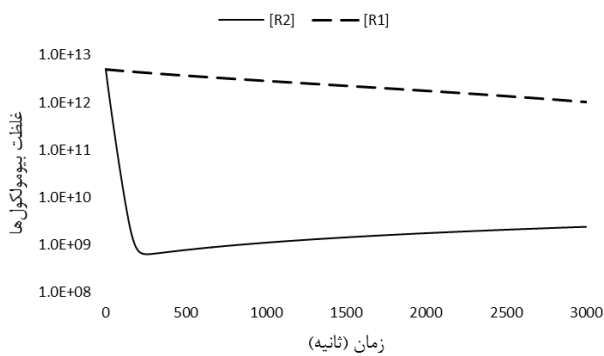
$$\frac{d}{dt}[O_2^{\circ-}] = k_{11} [T] [^3O_2] - k_{cx11} [O_2^{\circ-}] [R_{11}] \quad (8)$$

$$\frac{d}{dt}[R_{11}] = U_{11} - k_{cx11} [O_2^{\circ-}] [R_{11}] \quad (9)$$

$$\frac{d}{dt}[R_{12}] = U_{12} - k_{o1} [Ps^{+}] [R_{12}] \quad (10)$$

$$\frac{d}{dt}[R_{12}^{+}] = k_{o1} [Ps^{+}] [R_{12}] - k_{cx12} [^3O_2] [R_{12}^{+}] \quad (11)$$

حساس گر نوری، بیومولکولها و اکسیژن مولکولی به صورت مقادیر متعارف منظور شده است.



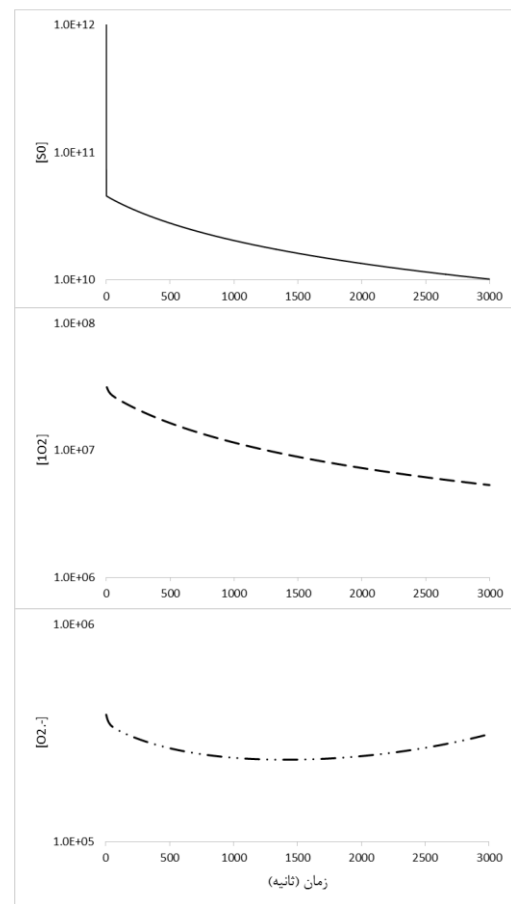
شکل ۲: نمودار تغییرات غلظت بیومولکولهای واکنش‌دهنده با اکسیژن یگانه و رادیکال اکسیژن. همان طور که در شکل ۲ دیده می‌شود تعداد بیومولکولها پس از گذشت زمان نزدیک به یک ساعت حدوداً به ۲۵ درصد مقدار اولیه خود می‌رسند و این بدین معناست که حدود ۷۵ درصد بیومولکولهای مربوط به بخش‌های حیاتی سلول مانند غشای میتوکندری از بین رفته که این مقدار بیش از مقدار لازم برای القای مرگ سلولی است؛ بنابراین می‌توان به لزوم در نظر گرفتن هر دو مکانیزم به طور همزمان پی برد.

۴- نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از در نظر گرفتن همزمان معادلات مربوط به انتقال انرژی و انتقال بار نشان می‌دهند که فرآیندهای نوع اول نیز در فوتودینامیک‌تراپی موثر هستند. آهنگ انتقال انرژی و آهنگ انتقال بار در حل معادلات ۱ تا ۱۱، هر دو نقش کلیدی دارند. تغییر حساس گر نوری و در نتیجه تغییر آهنگ انتقال انرژی و بار می‌تواند نتایج متفاوتی داشته باشد.

مراجع

- [1] T Patrice, Ed., *Photodynamic Therapy*, vol. 2. European Society for Photobiology, 2003.
- [2] B. C. Wilson and M. S. Patterson, "The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, no. 9, pp. R61–R109, May 2008.
- [3] J. P. Henning, et. al., "A transient mathematical model of oxygen depletion during photodynamic therapy," *Radiation research*, vol. 142, no. 2, pp. 221–226, 1995.
- [4] X.-H. Hu, et. al., "Modeling of a type II photofrin-mediated photodynamic therapy process in a heterogeneous tissue phantom," *Photochem. Photobiol.*, vol. 81, no. 6, pp. 1460–1468, Dec. 2005.
- [5] I. Gkigkitzis, Y. Feng, C. Yang, J. Q. Lu, and X.-H. Hu, "Modeling of oxygen transport and cell killing in type-II photodynamic therapy," *Photochem. Photobiol.*, vol. 88, no. 4, pp. 969–977, Aug. 2012.
- [6] E. F. F. Silva, et. al., "Mechanisms of singlet-oxygen and superoxide-ion generation by porphyrins and bacteriochlorins and their implications in photodynamic therapy," *Chemistry*, vol. 16, no. 30, pp. 9273–9286, Aug. 2010.



شکل ۱: نمودار تغییرات غلظت حساس گر نوری در حالت پایه، اکسیژن واکنشی و رادیکال اکسیژن بر حسب زمان.

شکل ۱ نشان‌دهنده تغییرات زمانی غلظت حساس گر نوری در حالت پایه، اکسیژن واکنشی و رادیکال اکسیژن است. افت سریع در ابتدای منحنی مربوط به $[S_0]$ ناشی از تحریک آن و رفتن به ترازهای S_1 و T است و کاهش غلظت در انتهای منحنی مربوط به پدیده رنگ‌بری نوری است که موجب از بین رفتن یا غیرفعال شدن حساس گر نوری می‌گردد.

در شکل ۲ مشاهده می‌شود که منحنی مربوط به پذیرنده‌های اکسیژن یگانه (R_2) در بازه زمانی ۰ تا ۲۲۰ ثانیه دارای شیب بسیار تندی است اما در ادامه مکانیزم‌های ترمیم سلولی بخشی از آسیب وارده را ترمیم می‌کنند. درحالی‌که منحنی مربوط به بیومولکولهای ترکیب‌شونده با رادیکالها ($[R_1] = [R_{11}] + [R_{12}^{+}]$) دارای تغییرات آهسته‌تری می‌باشد. به طور واضح تأثیر فرآیندهای نوع دوم بر بازده کل بیش‌تر است، اما نمی‌توان از تأثیر فرآیندهای نوع اول چشم‌پوشی کرد.