

leczenia ran chronicznych. Taki polimerowy okład na ranę, o odpowiednio dobranych właściwościach może wspomagać namnażanie nowych komórek, ostatecznie prowadząc do tworzenia naczyń krwionośnych, całkowitej rekonstrukcji tkanki i odzyskania pełnej sprawności chorego. Należy więc podjąć wszelkie wysiłki, by otrzymane innowacyjne materiały na bazie dekstranu mogły być używane klinicznie, tak by w rezultacie możliwym było skrócenie czasu gojenia ran chronicznych oraz zwiększenie komfortu życia pacjenta podczas leczenia, a także po jego zakończeniu zapewniając odzyskanie przez tkankę pierwotnych funkcji.

Literatura

[1] Boateng J.S., Matthews K.H., Stevens H.N.E., Eccleston G.M., 2008, Wound healing dressings and drug delivery systems: a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(80), 2892-2923.

[2] Boateng J., Catanzano O., 2015, Advanced therapeutic dressings for effective healing – a review, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 3653-3680.

[3] Balasubramani M., Kumar T.R., Babu M., 2001, Skin substitutes: a review, *Burns*, 27(5), 534-544.

[4] Möller S., Weisser J., Bischoff S., Schanebelrauch M., 2007, Dextran and hyaluronan methacrylate based hydrogels as matrices for soft tissue reconstruction, *Biomolecular Engineering*, 24, 496-504.

[5] Liu J., Willför S., Xu Ch., 2015, A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications, *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 5, 31-61.

[6] Lévesque S.G., Lim R.M., Shoichet M.S., 2005, Macroporous interconnected dextran scaffolds of controlled porosity for tissue-engineering applications, *Biomaterials*, 26, 7436-7446.

[7] Corrente F., Abu Amara H.M., Pacelli S., Paolicelli P., Casadei M.A., 2013, Novel injectable and in situ cross-linkable hydrogels of dextran methacrylate and scleroglucan derivatives: Preparation and characterization, *Carbohydrate Polymer*, 92, 1033-1039.

[8] Noszczyk W., *Chirurgia*, Wydawnictwo Lekarskie PZML, Warszawa 2007.

[9] Spear, M., 2013, Acute or chronic? What's the difference?, *Plastic Surgical Nursing*, 33(2), 98-100.

[10] Ribeiro M.P., Morgado P.I., Miguel S.P., Correia I.J., 2013, Dextran-based hydrogels containing chitosan microparticles loaded with growth factors to be used in wound healing, *Materials Science and Engineering C*, 33, 2958-2966.

[11] Sun G., Shen Y-I., Kusuma S., Fox-Talbot K., Steenbergen Ch.J., 2011, Punctional neovascularization of biodegradable dextran hydrogels with multiple angiogenic growth factors, *Biomaterials*, 32, 95-106.

[12] Caligur V., 2008, Dextran and related polysaccharides, *BioFiles*, 3(10).

[13] Maia J., Evangelista M.B., Gil H., Ferreira L., 2014, Dextran-based materials for biomedical applications, *Carbohydrate Applications in Medicine*, 31-53.

[14] Harrison J.H., 1954, Dextran as a plasma substitute with plasma volume and excretion studies on control patients, *Annals of Surgery*, 139, 137-142.

[15] Askari M., Fisher C., Weniger F.G., Bidic S., Lee W.P., 2006, Anticoagulation therapy in microsurgery: a review, *Journal of Hand Surgery (American Volume)*, 31, 836-846.

[16] Sun G., Mao J.J., 2012, Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair, *Nanomedicine*, 7(11), 1771-1784.

[17] Ferreira L.S., Gerech S., Fuller J., Shieh H.F., Vunjak-Novakovic G., Langer R., 2007, Bioactive hydrogel scaffolds for controllable vascular differentiation of human embryonic stem cells, *Biomaterials*, 28(17), 2706-2717.

[18] Moura L.I., Dias A.M., Carvalho E. de Sousa H.C., 2013, Recent advances on the development of wound dressing for diabetic foot ulcer treatment – a review, *Acta Biomaterialia* 9, 7093-7114.

[19] van Dijk-Wolthuis W.N.E., Franssen O., Talsma H., van Steenbergen M.J., Kettense-van den Bosch J.J., Hennink W.E., 1995, Synthesis, characterization, and polymerization of glycidyl methacrylate derivatized dextran, *Macromolecules*, 28, 6317-6322.

[20] Henning W.E., Talsma H., Borchert J.C.H., Smedt S.C., Demester J., 1996, Controlled release of proteins from dextran hydrogels, *Journal of Controlled Release*, 39, 47-55.

Karolina Radomska

kajaa1991@gmail.com

Międzyresortowy Instytut Techniki Radiacyjnej, Wydział Chemiczny, Politechnika Łódzka

Fotodynamiczna terapia antynowotworowa – nowe możliwości w leczeniu chorób nowotworowych

Wstęp

Nowotwory to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku. Choroby nowotworowe stanowią w chwili obecnej obok chorób serca i układu krążenia największe zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi na całym

świecie. Szacuje się, że w 2012 roku w Europie zachorowało na nowotwór złośliwy 3,45 mln osób, a zmarło 1,75 mln [1]. Statystycznie umieralność na nowotwory złośliwe w krajach europejskich wynosi 50 %. Dotychczas stosowane w onkologii metody leczenia nowotworów, takie jak chemioterapia czy radioterapia prowadzą do licznych powikłań związanych



z uszkodzeniem zdrowych tkanek, chorzy często doznają miejscowego nawrotu choroby lub rozwoju guzów wtórnych tzw. przerzutów. Brak możliwości selektywnego działania na tkankę nowotworową motywuje do poszukiwaniu nowych, bardziej skutecznych metod leczenia tej groźnej choroby.

Fotodynamiczna metoda terapeutyczna jest mało inwazyjną techniką wykrywania (PDD) i leczenia chorób nowotworowych (PDT). Podstawą PDT jest podanie odpowiedniego fotouczulacza, który akumuluje się w tkance nowotworowej, a następnie naświetlenie go światłem o optymalnej długości fali. Istotą PDT jest utlenienie komórek nowotworowych przez tlen singletowy lub rodniki, które powstają w wyniku reakcji fotochemicznej. Wprowadzenie PDT do leczenia nowotworów i stanów przednowotworowych stanowi alternatywę dla tradycyjnych metod leczenia. Terapia fotodynamiczna jest formą światłoterapii i wymaga obecności trzech podstawowych składników:

- fotouczulacza, czyli związku wrażliwego na działanie światła, który lokalizuje się głównie w tkance nowotworowej,
- tlenu rozpuszczonego w tkankach,
- źródła światła o długości fali dostosowanej do widma absorpcyjnego danego fotouczulacza (zakres niskoenergetyczny pasm absorpcyjnych).

Istotne jest, że zarówno fotouczulacz, jak i zastosowane światło, oddzielnie nie powodują cytotoksyczności. Obecność obu składników prowadzi do martwicy nowotworu. Terapia fotodynamiczna jest najbardziej skuteczna przy leczeniu takich chorób nowotworowych jak: rak pęcherza, skóry, płuc, przełyku, języka, gardła, żołądka czy jelit. Prowadzi się także badania nad zastosowaniem PDT do leczenia raka piersi. Fototerapię stosuje się również w innych dziedzinach medycyny takich jak:

- dermatologia – leczenie atopowego zapalenia skóry, łuszczycy, trądziku czy rogowacenia słonecznego,
- stomatologia – leczenie chorób przyzębia, paradontozy,
- działanie przeciwbakteryjne,
- okulistyka – leczenie zwyrodnienia starczego plamki, a także w urologii, gastrologii, pulmonologii, neurochirurgii czy ginekologii.

Trwają również badania nad zastosowaniem terapii fotodynamicznej w leczeniu chorób naczyń wieńcowych, AIDS, białaczki oraz w przeciwdziałaniu odrzucania przeszczepów.

Na przestrzeni lat przebadano wiele związków posiadających właściwości fotouczulające. Do dziś poszukuje się nowych rozwiązań, aby idealny fotouczulacz selektywnie gromadził się w tkankach nowotworowych oraz nie wywoływał efektów fototoksycznych po zakończeniu terapii np. cytotoksyczności czy mutagenności. Chemicy syntezują

nowe fotosensybilizatory o lepszych właściwościach biologicznych i fotochemicznych absorbujących światło w zakresie bliskiej podczerwieni (optymalny zakres spektralny wnikania światła do tkanki), aby selektywnie gromadziły się w tkankach nowotworowych czy generowały z dużą wydajnością tlen singletowy. W 1905 r. została przeprowadzona pierwsza skuteczna próba leczenia raka skóry przy zastosowaniu eozyny. Wkrótce potem rozpoczęto próby nad zastosowaniem hematoporfiryny jako fotouczulacza, który dał początek I generacji związków stosowanych w PDT. Obecnie stosowane są również związki II generacji, do których należą syntetyczne fotouczulacze (związki porfiryne i porfiryne pochodne). Leki III generacji łączą w sobie wysoką skuteczność związków II generacji z większym powinowactwem do guzów, czego efektem jest zmniejszenie uszkodzenia otaczających tkanek.

Terapia fotodynamiczna – rys historyczny

Przed naszą erą ludzie znali zarówno dobroczynny jak i szkodliwy wpływ promieniowania słonecznego na zdrowie człowieka. Za ojca światłoterapii uznaje się greckiego lekarza Herodota, który zauważył, że promienie słoneczne mogą być zastosowane w leczeniu wielu schorzeń [2]. Stosując światło leczono różnego rodzaju dolegliwości, między innymi bielactwo, łuszczycę, gruźlicę, krzywicę czy paraliż. W czasach nowożytnych, w 1903 roku Duńczyk Niels Finsen otrzymał Nagrodę Nobla za rozwój fototerapii gruźlicy skóry z wykorzystaniem UV. W tym samym roku von Tappeiner i Jesionek wykorzystali terapię fotodynamiczną w leczeniu raka skóry (fotouczulacz: eozyna 21).

W 1912 r. Friedrich Meyer-Betz, naczelny lekarz kliniki w Królewcu, wstrzyknął sobie dożylnie 200 mg hematoporfiryny i poddał się działaniu promieni słonecznych. Niemal natychmiast pojawiły się na odkrytych częściach ciała zmiany podobne do występujących po oparzeniach [3].

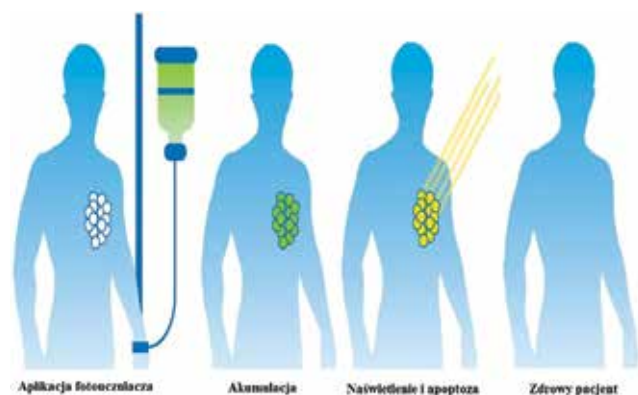
W 1978 r. Thomas Dougherty wraz ze współpracownikami z Uniwersytetu Stanowego Nowego Jorku w Buffalo przeprowadzili pierwszą kompleksową terapię fotodynamiczną u ludzi ze stwierdzoną chorobą nowotworową [4].

Reakcje fotochemiczne w PDT

Jak wspomniałam we wstępie, fotodynamiczna terapia wymaga obecności trzech składników: fotouczulacza, światła o odpowiedniej długości fali i tlenu. Lek zawierający substancję czynną, zostaje wprowadzony do organizmu pacjenta (np. dożylnie lub miejscowo np. na skórce) i akumuluje się w komórkach nowotworowych. Fotouczulacz



po upływie określonego czasu osiąga maksymalne stężenie w nowotworze w stosunku do otaczającej go tkanki zdrowej. Po tym czasie obszar, w którym zlokalizowana jest tkanka nowotworowa z fotouczulaczem, zostaje naświetlony światłem o długości fali odpowiadającej maksimum widma absorpcyjnego fotouczulacza w obszarze spektralnym powyżej 500 nm. Wzbudzające źródło światła musi być tak dobrane, aby pasmo emisji źródła światła pokrywało się z pasmem absorpcji barwnika, co jest konieczne, aby zaszła reakcja fotochemiczna.

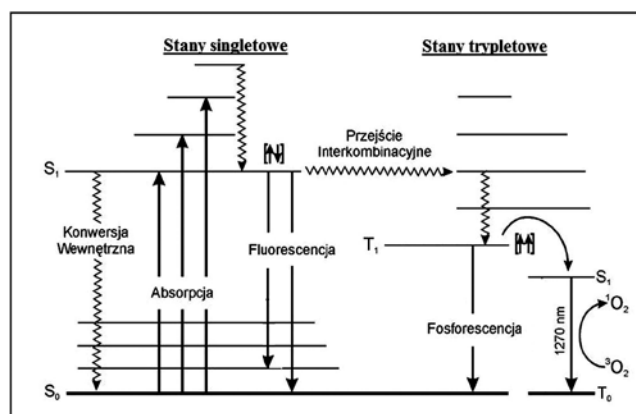


Rys 1. Etapy terapii fotodynamicznej [5]

W wyniku absorpcji fotonu, cząsteczka fotouczulacza z singletowego, podstawowego stanu energetycznego przechodzi do wzbudzonego stanu singletowego. Z punktu widzenia PDT najbardziej istotne są dwie możliwości dezaktywacji stanu wzbudzonego cząsteczki do stanu podstawowego:

1. Wzbudzona elektronowo cząsteczka fotouczulacza może powrócić do stanu podstawowego, przekazując otoczeniu nadmiar energii w procesie promienistym (fluorescencja). Detekcja fluorescencji leku skumulowanego w tkance nowotworowej pozwala na precyzyjną diagnozę z określeniem kształtu, wielkości i położenia zmiany nowotworowej.
2. W wyniku przejścia międzysystemowego, cząsteczka fotouczulacza wzbudzona do stanu singletowego ulega konwersji do stanu trypletowego. Czas życia cząsteczki fotouczulacza w stanie trypletowym (zabroniony ze względu na spin) jest długi (setki mikrosekund) i oddziałuje z tlenem. Tlen molekularny w stanie podstawowym jest trypletem i w procesie wychwytu energii efektywnie dezaktywuje stan trypletowy leku generując silny utleniacz – tlen singletowy.

Przejścia energetyczne, jakimi ulega cząsteczka fotouczulacza po absorpcji fotonu, można przedstawić na diagramie Jabłońskiego:



Rys. 2. Diagram Jabłońskiego. Diagram ilustrujący procesy wewnątrzcząsteczkowej redystrybucji i dyssipacji energii następujące po absorpcji światła przez luminofor. Procesy te prowadzą do fluorescencji, fosforescencji lub wygaszania stanu trypletowego fotouczulacza przez cząsteczki tlenu

Szczegółowy mechanizm efektu fotodynamicznego nie jest do końca znany. W literaturze opisywane są najczęściej dwa, które zachodzą w zależności od tego, czy w środowisku reakcji jest małe czy duże stężenie tlenu.

Mechanizm I typu

Mechanizm typu I zachodzi w przypadku, kiedy w środowisku reakcji jest małe stężenie tlenu. Reakcja fotoutleniania prowadzi do powstania form wolnorodnikowych substratu, czyli w tkance nowotworowej. W mechanizmie typu I ma miejsce przeniesienie elektronu lub atomu wodoru między cząsteczką wzbudzonego barwnika a tkanką nowotworową, w której zachodzi reakcja fotochemiczna. W wyniku tych reakcji powstaje rodnikoanion lub rodnik substratu, czyli komórki nowotworowej. Następnie w reakcji z tlenem cząsteczkowym ulegają one dalszej destrukcji.

Mechanizm II typu

Mechanizm typu II jest dominującym mechanizmem destrukcji tkanki nowotworowej, gdy stężenie tlenu zbliżone jest do fizjologicznego (ok. 30 μM) [6]. Tlen w stanie wzbudzonym powstaje w wyniku przekazania energii od trypletowej formy cząsteczki fotouczulacza do cząsteczki tlenu. Transfer energii jest dozwolony i efektywny, a cząsteczka barwnika powraca do swego stanu podstawowego. U wielokomórkowych organizmów obserwuje się dwa rodzaje śmierci komórek: śmierć fizjologiczną i нефizjologiczną. Pierwsza ma miejsce podczas rozwoju i morfogenezy, natomiast druga podczas toksycznego uszkodzenia komórek, spowodowanego m.in. niedotlenowaniem, bakteryjnymi toksynami lub cytostatykami. Śmierć komórek



nowotworowych w wyniku reakcji fotodynamicznych może następować na skutek dwóch procesów, w zależności od stężenia zastosowanego fotouczulacza oraz czasu inkubacji [7]. W przypadku dużego stężenia fotouczulacza oraz krótkiego czasu inkubacji, do martwicy nowotworu dochodzi na drodze nekrozy. Nekrozę można zdefiniować jako nieodwracalne uszkodzenie komórki i jej funkcji pod działaniem zewnętrznych czynników. Kiedy stężenie fotouczulacza jest mniejsze oraz występuje dłuższy czas inkubacji, śmierć komórki nowotworowej zachodzi w wyniku procesu apoptozy, czyli tzw. zaplanowanego samobójstwa komórki. Apoptoza bierze udział w usuwaniu zbędnych komórek podczas rozwoju i morfogenezy oraz eliminuje te, w których powstające błędy i defekty (np. uszkodzenia DNA, wadliwa proliferacja, niewłaściwa adhezja do macierzy pozakomórkowej) nie mogą być naprawione.

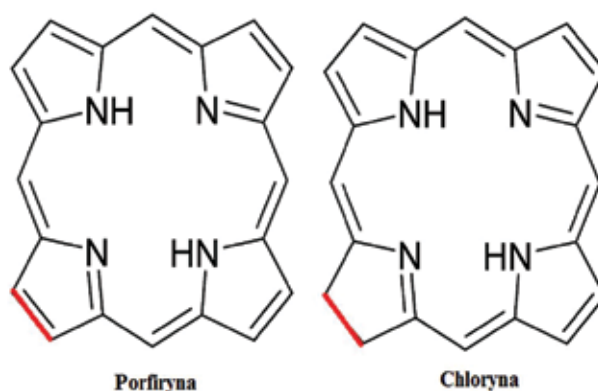
Fotouczulacze

Istotną rolę w terapii fotodynamicznej odgrywają barwniki, zwane fotouczulaczami, które gromadzą się w komórkach nowotworowych i mniej intensywnie w tkankach zdrowych. Skuteczność PDT w głównej mierze zależy od właściwości zastosowanego fotouczulacza, dlatego prowadzi się wiele badań, które mają na celu syntezę oraz optymalizację właściwości fizykochemicznych związków fotoaktywnych. Aby fotouczulacz mógł być wykorzystany w diagnostyce czy leczeniu chorób nowotworowych, musi spełniać kilka warunków:

- powinien selektywnie akumulować się w tkance nowotworowej
- nie powinien dawać efektów fototoksycznych w zdrowych tkankach
- pasma absorpcji fotouczulacza nie mogą pokrywać się z pasmami absorpcji barwników endogennych, takich jak melanina czy hemoglobina oraz z pasmami absorpcji wody w obszarze bliskiej podczerwieni
- powinien w reakcji ze światłem wydajnie generować tlen singletowy oraz rodnikowe formy utleniające
- powinien stanowić jak najmniejsze źródło efektów ubocznych
- powinien charakteryzować się niską toksycznością i łatwo wydalac z organizmu.

Pod kątem użyteczności w terapii fotodynamicznej przebadano już wiele barwników, zarówno tych znanych i zbadanych, jak i nowo zsyntezowanych. Wymagania, jakie muszą spełniać fotouczulacze, są duże i dlatego nie odkryto do tej pory barwnika, który spełniałby powyższe kryteria. Obiektem moich badań są porfiryny oraz chloryny, związki stosowane w fotodynamicznej terapii antynowotworowej oraz jako potencjalne leki. Większość fotouczulaczy stoso-

wanych w fotodynamicznej terapii antynowotworowej to związki porfiryne, których struktury tworzą cztery cząsteczki pirolu połączone mostkami metinowymi. Chloryny pod względem budowy chemicznej należą do pochodnych związków porfirynowych, które powstają w wyniku redukcji wiązania podwójnego w jednym z czterech pierścieni pirolowych (rys. 3). Taka modyfikacja powoduje, że chloryny silniej absorbują światło w długofalowym zakresie widma, co jest istotne w fotodynamicznej terapii antynowotworowej. Chloryny można wzbudzać światłem o większej długości fali niż porfiryny, co pozwala na głębszą penetrację światła do tkanek w porównaniu z fotouczulaczami porfirynowymi. Światło o długości fali 630 nm wnika w tkankę na głębokość około 0,5 cm, natomiast o długości fali 700 nm na ok. 1,5 cm [7]. Chloryny osiągają maksimum stężenia w nowotworze po kilku godzinach np. chloryna e6 po ok. 3 godzinach i stosunkowo szybko są usuwane z organizmu 24-48 h [8]. Ciekawym przykładem leku stosowanego w PDT jest kwas 5-aminolewulinowy (ALA). Stosowany jest on do leczenia nowotworów skóry i aplikowany jest miejscowo, bezpośrednio do guza w postaci maści. Po kilku godzinach w skórze w wyniku endogennych procesów generowana jest protoporfiryna, która pełni rolę fotouczulacza. ALA jest związkiem wyjściowym do syntezy hematoporfiryny w organizmie i powstała porfiryne nie jest toksyczna dla organizmu w nieobecności światła.



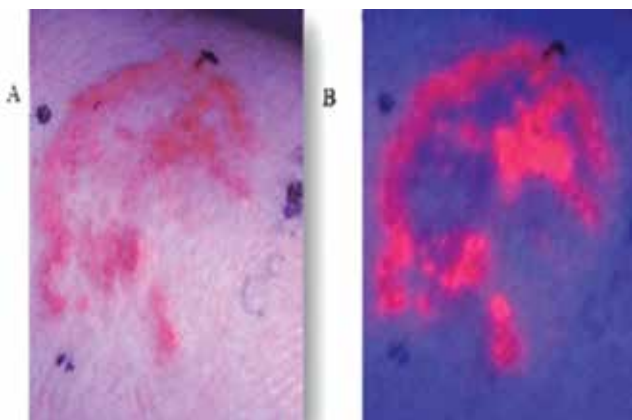
Rys. 3. Wzór strukturalny porfiryne oraz chloryne

W celu uzyskania najlepszego efektu terapeutycznego należy używać takich fotouczulaczy, których widmo absorpcji mieści się w przedziale światła o długości fali głęboko wnikającego w tkankę. Obecnie w PDT jako źródło światła stosowane są lasery, lampy halogenowe czy ksenonowe. Coraz powszechniej w procesie leczenia stosowane są lasery diodowe o długości fali dostosowanej bardzo precyzyjnie do maksimum niskoenergetycznej części widma absorpcyjnego leku.

Diagnostyka fotodynamiczna

Choroby nowotworowe stanowią jedno z największych zagrożeń współczesnego świata, dlatego oprócz leczenia bardzo ważna jest diagnostyka nowotworowa. Dzięki niej można ustrzec się przed zachorowaniem lub rozpocząć leczenie w pierwszym stadium choroby. W terapii fotodynamicznej i diagnostyce wykorzystuje się ten sam fotouczulacz najpierw w małym stężeniu (około 0,1mg/kg pacjenta) dla potrzeb diagnostyki, a później w terapii w większym stężeniu (1-2 mg leku/kg masy pacjenta).

Diagnostyka fotodynamiczna polega na naświetleniu tkanek zawierających naturalne fluorochromy lub wprowadzone fotouczulacze. Istotą PDD jest emisja światła czerwonego przez tkankę nowotworową, które różni się od emitowanej fluorescencji przez tkanki zdrowe. Przyczyną jest różne stężenie fluorochromów znajdujących się w tkance zdrowej i nowotworowej. Wprowadzenie fotouczulacza do organizmu pacjenta odbywa się w analogiczny sposób, jak w przypadku terapii fotodynamicznej. Lek zgromadzony głównie w tkance nowotworowej poddaje się naświetlaniu. Fotouczulacz osiąga wyższe stężenie w tkance nowotworowej, niż w tkankach zdrowych, co wynika z jej bogatszego unaczynienia i uboższego drenażu limfatycznego. Lek po rozmieszczeniu w chorej tkance fluoryzuje.



Rys 4. A – Zmiana nowotworowa po nałożeniu fotouczulacza, widziana w dziennym świetle. B – Zmiana nowotworowa po nałożeniu fotouczulacza, widziana w świetle niebieskim (dł. fali 410nm) [10]

Zastosowanie czułych detektorów, np. kamer CCD w diagnostyce fotodynamicznej umożliwia wykrycie niewidocznych nawet na tomografie komputerowym zmian nowotworowych czy zdegenerowanych komórek, które mogą być źródłem przerzutów. Jest to możliwe dzięki emitowanej intensywnej fluorescencji na obrzeżach tkanki nowotworowej. Obserwacja fluorescencji umożliwia chirurgowi dokładne zaplanowanie zabiegu wycięcia zmiany nowotworowej.

Duże zainteresowanie diagnostyką fotodynamiczną wynika z faktu, że jest to metoda nieinwazyjna, charakteryzująca się większą czułością w porównaniu z powszechnie stosowanymi metodami diagnostycznymi: magnetycznym rezonansem jądrowym, tomografią komputerową czy ultrasonografią. PDD w przeciwieństwie do badań histopatologicznych i biochemicznych nie wymaga pobierania tkanki do analizy, a te same obszary można wielokrotnie badać.

Podsumowanie

Terapia fotodynamiczna, ze względu na swoje zalety, budzi zainteresowanie zarówno jako metoda leczenia i diagnozowania zmian nowotworowych, ale także jako metoda uzupełniająca, stosowana równolegle z konwencjonalnymi metodami. Ważną cechą terapii PDT jest to, że komórki nowotworowe nie mogą uodpornić się na działanie tlenu singletowego. Przewaga terapii fotodynamicznej nad chemioterapią, radioterapią czy metodami chirurgicznymi polega na selektywnym gromadzeniu się fotouczulacza w wybranej tkance oraz na ograniczonej aktywności do miejsca naświetlenia. Istotną zaletą tej metody jest to, że nie powstają blizny w przeciwieństwie do tradycyjnych metod chirurgicznych. Dzięki zastosowaniu PDT u pacjentów chorujących na choroby nowotworowe, można uniknąć trudnych, wieloetapowych i bardzo kosztownych operacji. Jednym z najważniejszych skutków ubocznych fototerapii jest światłowstręt, nieunikniony przy tego rodzaju terapii oraz możliwość modyfikacji struktury DNA przy długotrwałym podawaniu leków światłoczułych. PDT staje się coraz bardziej popularną metodą terapeutyczną, która gwarantuje nie tylko skuteczne leczenie, ale i bezbłędną diagnozę.

Literatura

- [1] Ferlay J., Steliarova-Foucher E., 2013, European Journal of Cancer, 49, 1374-1403.
- [2] Allison R.R., Mota H.C., Sibata C.H., 2004, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 1, 263-277.
- [3] Daniel M.D., Hill J.S., 1961, A History of Photodynamic Therapy, Austr. NZJ Surgery, 61, 340-348.
- [4] Doughert T. J., 1985, Photodynamic Therapy, Clinics in Chest Medicine, 6, 219-236.
- [5] Żak I., Chemia Medyczna. Rozdz.17 Porfiryny i pochodne, Śląska Akademia Medyczna, Katowice 2001, 17-18.
- [6] Brown G. C., Cooper C. E., 1994, FEBS Letters, 356, 295-298.
- [7] Graczykowska A., 1999, Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów.
- [8] Kübler A.C., 2005, Medical Laser Application, 20 (1), 37-45.
- [9] Gerber-Leszczyn H., Ziółkowski P., 2003, Terapia fotodynamiczna nowotworów głowy i szyi, Dent. Med. Probl., 40, 217-219.
- [10] <http://klinikalasinski.pl/dermatologia-inwazyjna/terapia-fotodynamiczna.html>.

