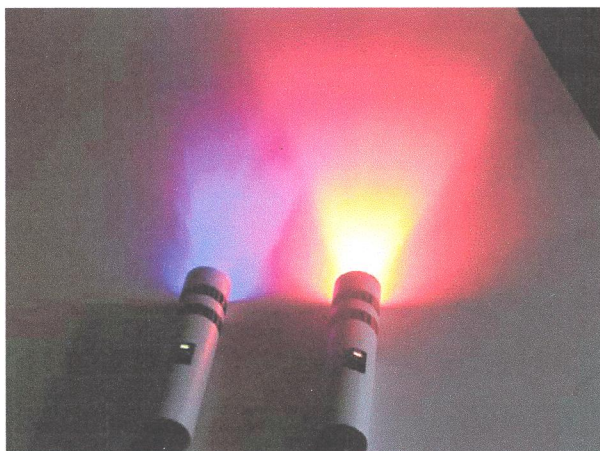


Fotodinamička terapija – od miša do čovjeka

Antun Peršin i Hrvoje Zorc

Kad smo još davne 1995. godine započeli na Institutu "Ruđer Bošković" eksperimente u području fotodinamičke terapije s eksperimentalnim životinjama, nismo ni slutili koliko će se ta metoda razviti u idućem desetljeću! Od prvih pacijenata, miševa, i mnoštva nepoznanica dospjeli smo danas do stupnja na kojem pomoću fotodinamičke terapije sa sigurnošću možemo izliječiti niz vrsta tumora kože. Od prvih koraka u kojima smo tragali za najpogodnijom fotoaktivnom tvari, najboljim izvorom svjetlosti, najefikasnijim načinom predaje svjetlosne energije tkivu, itd., do danas smo razriješili sve nepoznanice i doveli tu metodu u Hrvatskoj na prag svakodnevnne kliničke primjene.

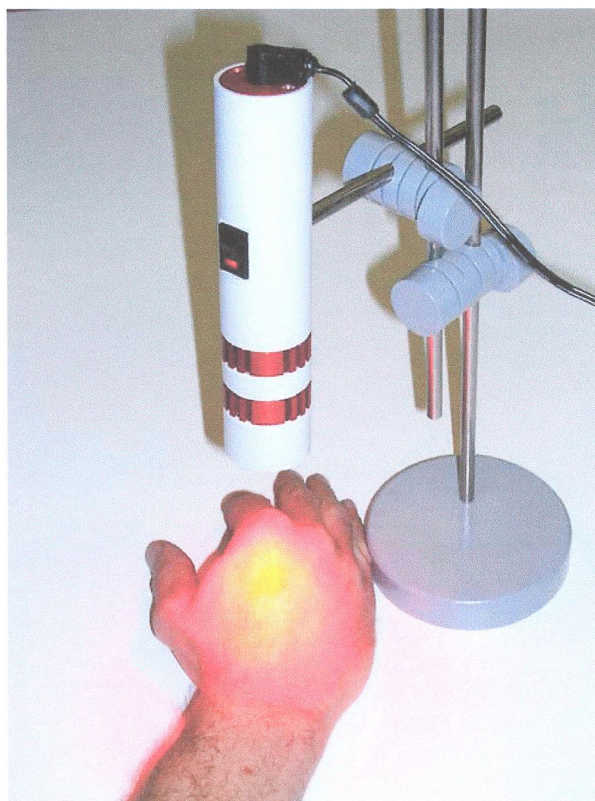


Krenimo ispočetka: Tijekom 1995. godine započelo je na IRB pretkliničko ispitivanje djelovanja fotodinamičkih procesa. Uz pomoć biologa i fizičara na IRB načinjen je model prijenosa energije u tkivo i ispitan je prvi komercijalno dostupni fotosenzitizator (Fotofrin). Kao izvor svjetlosti za miševe je upotrijebljen obični dijaprojektor s optičkim filtrima, koji su osiguravali zračenje u području potrebnih valnih duljina svjetlosti.

Fotodinamička se terapija u to vrijeme zasnivala na fotoaktivnim tvarima (fotosenzitizatorima) koje su se resorbirale u tumorske stanice (njihove mitohondrije) te bi osvjetljavanje uzrokovalo raspad fotoaktivnih spojeva, stvaranje singletnog kisika i, konačno, smrt tumorske stanice. Jasno je da je za potrebe malih tumora bilo moguće fokusirati svjetlost dijaprojektora na željenu gustoću snage zrače-

nja te provesti manje-više uspješnu terapiju. U to doba nam nije bila poznata doza, a niti način izazivanja nekroze ili apoptoze stanica, što se je u kasnijim istraživanjima utvrdilo.

Ovakvo stanje zadržalo se sve do godine 2000., no tada smo, zahvaljujući programu HITRA, potprogramu TEST, dobili šansu da načinimo iskorak prema pretkliničkoj i kliničkoj primjeni fotodinamičkih procesa. Pod vodstvom dr. sc. Antuna Peršina započet je rad na stvaranju izvora svjetlosti za fotodinamičku terapiju tumora namijenjen pretkliničkim ispitivanjima za dermatološke potrebe. U početku projekta još smo bili u dilemi kakve izvore svjetlosti iskoristiti pa su razmišljanja išla i prema metal-halidnim svjetilkama. Međutim, zahvaljujući brzom razvoju industrije svjetlećih dioda (LED) te tehnologiji njihovog gustog pakovanja, vrlo brzo se je uočila šansa da se efikasni izvori svjetlosti za fotodinamičku terapiju mogu načiniti uz pomoć LED-ova. Prvi uređaj pod nazivom MediLED-1 bio je prikazan na međunarodnoj konferenciji u Bressanone (Italija) 2002. godine i bio je prvi te vrste u





Zapadnom svijetu. Sretna je okolnost bila da su se u velikoj mjeri podudarali maksimumi apsorpcije fotosenzitizatora druge generacije s maksimumima emisije novih snažnih LED izvora svjetlosti. To je doprinijelo i donošenju konačne odluke da se nastavi s intenzivnim razvojem uređaja za fotodinamičku terapiju uz pomoć svjetlećih dioda.

Razvoj uređaja bio bi nezamisliv bez suradnje s kliničarima. Ustvari, teško je reći tko je u toj situaciji kome bio potpora, jer je krajnji cilj ipak bio uvođenje efikasne metode liječenja kožnih tumora! Prvi kontakti uspostavljeni su s odjelima za hematologiju i dermatologiju KBC Zagreb, a kasnije i KBC Split. Definirane su ciljne vrijednosti za promjer snopa, profil snopa, gustoću snage zračenja u žarištu, te još mnogi parametri koji su važni za uspješnu kliničku primjenu. 2004. godine završen je spomenuti TEST projekt koji je rezultirao uređajem MediLED-4, primjerenom kliničkoj uporabi.

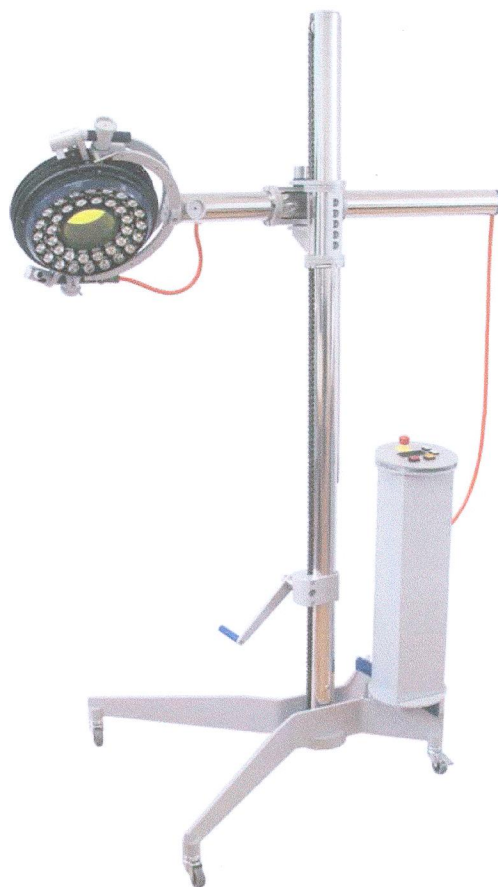
Potom je 2005. godine prihvaćen drugi projekt u programu TEST, također pod vodstvom dr. sc. Antuna Peršina (Detekcija površinskih tumora pomoću fluorescencije egzogenog protoporfirina IX), s ciljem da se načini efikasniji izvor za fotodinamičku dijagnostiku. Projekt je završen 2006. godine i rezultirao je uređajem MediLED-5. Kasnije se je usta-

novilo da je on ne samo vrlo efikasan za dijagnostičke potrebe, već bi mogao poslužiti za liječenje nekih vrsta akni (propione bakterije). Njegov potencijal u tom smislu nije još do danas do kraja istražen, no pretpostavlja se da bi mogao izvršno djelovati na sve plitke (dubine do 1 mm) nemelanomske lezije.

Po završetku drugog TEST projekta načinjena su vlastitim snagama još dva uređaja (MediLED-6 i MediLED-7), jedan namijenjen za ručnu brzu uporabu, a drugi za kliničke potrebe. Ti su uređaji također bili prikazani na već spomenutoj međunarodnoj konferenciji "Photodynamic Diagnosis and Therapy in Clinical Practice" u Bressanone (Italija) 2006. godine. U okviru provedbe spomenuta dva TEST projekta provedena je i zaštita stvorenog intelektualnog vlasništva.

U prvom dijelu ovog teksta dana je kratka rekapitulacija događanja u posljednjih desetak godina. Ne treba posebno spominjati činjenicu da je kroz to vrijeme stvorena izvrsna ekipa stručnjaka koji su u stanju načiniti daljnji iskorak u području istraživanja fizike fotodinamičkih procesa, a posebno interakcije svjetlosti s tkivom.

Nažalost, želje su jedno a realnost drugo! Tijekom 2006. godine Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa raspisalo je natječaj za financiranje



znanstvenih projekata. Prijavili smo se na njega s prijedlogom adekvatnog projekta iz područja fotodinamičke dijagnostike i terapije, koji je imao za cilj produbljivanje temeljnih istraživanja u tom području, posebno fizike biofotoničkih procesa. Prijedlog projekta nije dobio potporu Ministarstva pa su aktivnosti u tom području zamrle. Sredstava za financiranje istraživanja u tom području jednostavno nemamo pa prijeti realna opasnost da stečeno znanje u tom području završi samo kao par publikacija. Drugi, jednako važan problem, predstavlja komercijalizacija rezultata istraživanja. Komercijalizacija medicinskih uređaja ovisi o certifikaciji sukladno normi 13485 a ova o kliničkim ispitivanjima. Komercijalizacija je temeljno vezana uz potencijal tržišta, a to su klinike, dermatološke ambulante i ambulante medicinske kozmetike u Hrvatskoj, a potom i šire. Razmišljamo i o stvaranju "spinn-off" poduzeća koje bi komercijaliziralo stečeno znanje te vraćalo dio profita za potrebe daljnjeg istraživanja i razvoja. Pokušali smo putem Agencije za lijekove i medicinske proizvode provesti certifikaciju uređaja MediLED, no Agencija to nije u stanju provesti! Uređaje bi trebalo slati na tipska ispitivanja u inozemstvo što zahtijeva znatna financijska sredstva. Drugi mogućí put bio je da se sami certificiramo prema normi ISO EN HR 13485-2003, ali i on je za sada nemoguć zbog troškova.

Komercijalizacija medicinskih proizvoda jedan je od najsloženijih poslovnih postupaka gdje je razvoj samog proizvoda jednostavniji dio tog postupka. To je vrh ledenog brijega napora i financija.

U temeljnim istraživanjima traži se izvrsnost a u primijenjenim ona je, zbog okrutnosti tržišta, još važnija. Ovdje se izvrsnost postiže kontinuiranim predanim dugotrajnim radom i trajnim plasmanom inovacija na tržište. Kreiranje izvrsnog proizvoda ne može se napraviti odjednom, na mah. Iza svakog izvrsnog proizvoda stoji dugotrajni razvoj često generacija proizvoda, upravo izlazi šesta generacija

WV Golfa, što znači da razvoj proizvoda mora biti kontinuiran.

To pokazuje i razvoj serije proizvoda MediLED od 1 do 8, uz koje je prijavljeno pet patenata, koji su počeli od jednostavnog iluminatora MediLED-1 pa završili sa sofisticiranim, računalom upravljanim MediLED-8. Taj je niz nedavno završio na upravo dobivenoj patentnoj ispravi WO 2007119084, "Intelligent Sequential Illuminating device for Photodynamic Therapy", koji tek očekuje svoj razvoj.

Ekonomski oporavak o kojem se u zadnje vrijeme govori, uvjetovan je oporavkom realnog sektora, odnosno poticanjem proizvodnje. Na zasićenom tržištu moguće je poticati proizvodnju moguće uvođenjem novih inovativnih proizvoda, a novi proizvodi se mogu realizirati čvrstim povezivanjem temeljne i primijenjene znanosti. Kod nas to niti institucionalno niti gospodarstveno u okviru postojeće znanstvene legislative nije ostvarivo. Primjer fotodinamičkog projekta, kojeg je predložila grupa koja je razvila seriju MediLED proizvoda to zorno pokazuje.

Iluzorno je nadati se oporavku bez sustavne i trajne potpore razvojnim projektima vezanim uz nove proizvode. Međutim tražeći izvrsnost u temeljnim istraživanjima zanemarujemo primijenjena i tako se vrtimo u krug.

Po svemu se čini da je nedjelovanje i zadržavanje postojećeg stanja put koji izaziva najmanje napora i perturbacija u znanstvenoj zajednici! Istina, na takav način ne stvaraju se nove vrijednosti, ne otvaraju se nova radna mjesta, ne uvode se nove metode liječenja za dobrobit pacijenata i postavlja se pitanje o opravdanosti takvih pokušaja! Dok strane kompanije "harače" hrvatskim tržištem, prodavajući medicinske uređaje, često i upitne kvalitete, medicinski proizvod – u znanstvenom i medicinskom svijetu prepoznat i priznat po vrhunskim karakteristikama – skuplja prašinu i čeka neka nova, bolja vremena.