

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

Clara Maria Gonçalves de Faria

Photobiomodulation effects and applications in oncology

São Carlos

2021

Clara Maria Gonçalves de Faria

Photobiomodulation effects and applications in oncology

Thesis presented to the Graduate Program in Physics at the Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, to obtain the degree of Doctor in Science.

Concentration area: Applied Physics

Advisor: Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bag-nato

Original version

**São Carlos
2021**

ACKNOWLEDGEMENTS

This work would not be possible without the contribution of many dear people. Firstly, I would like to thank my family and friends, who provided the love, opportunities, and stability needed to walk this long and challenging path. Secondly, I'd like to acknowledge the support of my research group, from my colleagues, to technicians and professors. For all the help with paper work, advices, and all the learning I got from you. Then, I must thank the colleagues and friends who contributed directly to the project as co-authors of the articles: Camilla S Costa, Claudia Barrera-Patiño, Heloísa Ciol, Lucas De Pretto, Lucimar De Avó and Sebastião Pratavieira. It is known that one person cannot know it all, so you were fundamental to make this a cohesive interdisciplinary work. At last, I thank my advisor professor Vanderlei S Bagnato, for the opportunities, advices and guidance and for never doubting the potential of this projects as well as my own.

THIS STUDY WAS FINANCED IN PART BY THE COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - BRASIL (CAPES) - FINANCE CODE 001 AND BY THE FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (FAPESP) PROCESS NUMBER 2017/14182-4.

ABSTRACT

DE FARIA, C. **Photobiomodulation effects and applications in oncology**. 2021. 8p. Thesis (Doctor in Science) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

Photobiomodulation therapy employs light with low energy densities to treat several conditions, from wounds to neural diseases. The molecular basis of its effects is being unveiled, but it is stated that the cytochrome-c oxidase enzyme in mitochondria, a photon acceptor of PBMT, contributes to an increase in ATP production and modulates the reduction and oxidation of electron carriers NADH and FAD. Since its effects are not fully understood, PBMT is not used on tumors. Thus, it is interesting to investigate if its effects correlate to mitochondrial metabolism. This study indicates that PBMT decreases the redox state of oral cancer by possibly increasing glycolysis and affects normal and tumor cells through distinct pathways. Additionally, since the combination of metabolic modifications and photodynamic therapy is very attractive, the current study investigates the effects of near-infrared PBMT combined with porphyrin-based photodynamic therapy (PDT) in squamous cell carcinoma cell lines SCC-25 and SCC-4. PBMT enhanced PDT action in SCC-25 cells by increasing photosensitizer (PS) uptake and production of reactive oxygen species (ROS), while the equivalent was not seen in SCC-4 cells compared to the PDT only group. Finally, since the most successful PBMT application is in the prevention and reduction of morbidities in radiotherapy patients, such as oral mucositis, we have investigated its potential in sensitizing tumors to radiation. Here, we demonstrate its potential for skin cancer treatment using a 780-nm light source and an X-ray irradiator by showing increased DNA damage and death in cells and a 30% increase in median survival in mice. Our results indicate that the mechanism underlying these results is likely to be the modulation of the cell cycle and angiogenesis, causing an increase in necrosis when combined with radiation. Therefore, we believe the combination of PBMT and other oncological modalities is worth exploring, for its benefit-cost ratio and simple protocols, along with the possibility of improvement in treatment results.

Keywords: Photobiomodulation Therapy. Radiotherapy. Photodynamic Therapy. Oncology.

RESUMO

DE FARIA, C. **Efeitos e aplicações da fotobiomodulação na oncologia**. 2021. 8p. Thesis (Doctor in Science) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2021.

A terapia de fotobiomodulação emprega luz com baixa densidade de energia para tratar diversas condições, desde feridas até doenças neurais. A base molecular de seus efeitos está sendo desvendada, mas afirma-se que a enzima citocromo-c oxidase na mitocôndria, aceptora de fótons da PBMT, contribui para o aumento da produção de ATP e modula a redução e oxidação dos portadores de elétrons NADH e FAD. Uma vez que seus efeitos não são totalmente compreendidos, a PBMT não é usado em tumores. Assim, é interessante investigar se seus efeitos se correlacionam com o metabolismo mitocondrial. Este estudo indica que a PBMT diminui o estado redox do câncer oral, possivelmente aumentando a glicólise, e afeta as células normais e tumorais por meio de vias distintas. Além disso, uma vez que a combinação de modificações metabólicas e terapia fotodinâmica é muito atraente, o presente estudo investiga os efeitos da PBMT combinada a terapia fotodinâmica (PDT) usando porfirina em linhagens celulares de carcinoma de células escamosas SCC-25 e SCC-4. A PBMT aumentou a ação da PDT em células SCC-25 aumentando a captação do fotossensibilizador (PS) e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), enquanto o equivalente não foi visto nas células SCC-4 em comparação com o grupo somente PDT. Finalmente, uma vez que a aplicação de PBMT mais bem-sucedida é na prevenção e redução de morbidades em pacientes com radioterapia, como a mucosite oral, investigamos seu efeito para sensibilizar tumores à radiação. Aqui, demonstramos seu potencial para o tratamento do câncer de pele usando uma fonte de luz de 780 nm e um irradiador de raios-X, mostrando aumento de danos ao DNA e morte em células e um aumento de 30 % na sobrevida média em camundongos. Nossos resultados indicam que o mecanismo subjacente a esses resultados é provavelmente a modulação do ciclo celular e a angiogênese, causando um aumento da necrose quando combinada com a radiação. Em síntese, acreditamos que vale a pena explorar a combinação do PBMT com outras modalidades oncológicas, por sua relação custo-benefício e protocolos simples, além da possibilidade de melhora nos resultados do tratamento.

Palavras-chave: Terapia de fotobiomodulação. Radioterapia. Terapia fotodinâmica. Oncologia.

