

«CELL NANOHEALERS: ΝΑΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΕΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΔΡΑΣΗ!»

Ιάκωβος Παππαϊωάννου, Ανδρέας-Παναγιώτης Θεοδώρου,
Κωνσταντίνος Καλογερόπουλος,
Πελαγία-Λυδία Πετροπούλου, Μαρία-Ιωάννα Μαλλιαρουδάκη
Α΄ Αρσάκειο Γενικό Λύκειο Ψυχικού, Τάξη Β΄
Υπεύθυνες καθηγήτριες: Ευδοκία Πατσιλινάκου, Μαρία Δημητροπούλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μία παγκόσμια πρόκληση για την καταπολέμηση και τη θεραπεία σοβαρών ασθενειών είναι η νανοϊατρική. Είναι ένας τομέας που ακόμα βρίσκεται σε προκαταρκτικό στάδιο. Τα νανοφάρμακα (στοχευμένα φάρμακα ή φάρμακα - οχήματα) αποτελούν ανταγωνιστικό προϊόν των κλασικών φαρμάκων αλλά και την ελπίδα των ασθενών. Τα στοχευμένα φάρμακα που κυκλοφορούν, είτε σε φάση έγκρισης ή σε φάση έρευνας, μπορούν να αντιμετωπίσουν πληθώρα παθήσεων, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο διαβήτης, ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις κ. ά. Έτσι, η χρηματοδότηση για την έρευνα και την ανάπτυξη φαρμάκων και διαγνωστικών αντιδραστηρίων αναμένεται να διατηρήσει αυξητική πορεία με γεωμετρική πρόοδο ως το 2020 τουλάχιστον. Στην εργασία αυτή εξετάζονται μερικές μορφές που χρησιμοποιούνται ως «οχήματα» των στοχευμένων φαρμάκων, όπως είναι τα δενδριμερή και τα μικκύλια και μελετώνται οι εφαρμογές τους στο παρόν και το μέλλον. Τέλος, υπάρχει προβληματισμός για τα ηθικά ζητήματα που περιβάλλουν την νανοτεχνολογία και τα ηθικά διλήμματα που έχουν τεθεί στον επιστημονικό κόσμο.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: *νανομόρια, νανοϊατρική, νανοφάρμακα, στοχευμένα φάρμακα*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη επιστημονική αναφορά στη νανοτεχνολογία από τον φυσικό Richard Feynman έγινε σε μια ομιλία του το 1959, με τίτλο: «Υπάρχει Πολύς Χώρος στον Πάτο».

Ο όρος Νανοτεχνολογία εισήχθη το 1974, από τον καθηγητή του Πανεπιστημίου Επιστημών του Τόκιο Norio Taniguchi, σε μία διατριβή του με τίτλο «Σχετικά με τη βασική έννοια τής Νανοτεχνολογίας», για να περιγράψει την ακρίβεια κατασκευής υλικών σε κλίμακα νανόμετρου. Κατά την δεκαετία του '80 ο όρος εμφανίστηκε εκ νέου και ορίστηκε με μεγαλύτερη ακρίβεια από τον Eric Drexler, στο βιβλίο του που εκδόθηκε το 1986, «Μηχανές Δημιουργίας: η επερχόμενη Εποχή της Νανοτεχνολογίας». Το 1990, η I.B.M. επιμελώς και με προσοχή τοποθέτησε 35 άτομα του χημικού στοιχείου Xe (ξένον) για τη συλλαβή των τριών γραμμάτων της επιχείρησης, έτσι δημιουργήθηκε το μικρότερο logo εταιρείας στον κόσμο. Τότε, οι επιστήμονες του Πανεπιστημίου Cornell, παρήγαγαν μια μη-ορατή «νανοκιθάρα», που δεν μπορεί να ειπωθεί με γυμνό μάτι. Μόνο οι χορδές που έχουν κατασκευαστεί από άτομα ορισμένων χημικών στοιχείων, μπορούν να διεγερθούν με δέσμες LASER έτσι ώστε να παραχθούν 17 οκτάβες πάνω από εκείνες που έχουν οι συνηθισμένες κιθάρες, δηλαδή ήχοι που υπερβαίνουν την ικανότητα ακοής του ανθρώπου.

Το 1999 από επιστήμονες της Εταιρείας Hewlett - Packard στην Καλιφόρνια, δημιουργήθηκαν κυκλώματα που έχουν πάχος τόσο όσο οι διαστάσεις ενός μορίου και είναι τα μικρότερα κυκλώματα που έγιναν ποτέ. Η ανάπτυξη αυτών των κυκλωμάτων ανακοινώθηκε στο περιοδικό Science, στις 16 Ιουλίου 1999.

ΦΑΡΜΑΚΑ

Ερευνητές βρήκαν έναν τρόπο καταπολέμησης του καρκίνου απελευθερώνοντας κατευθείαν φάρμακα στους καρκινικούς όγκους με έξυπνη τεχνολογία, η οποία περιορίζει σημαντικά τις επώδυνες παρενέργειες της χημειοθεραπείας και δεν πλήττει υγιείς ιστούς και κύτταρα. «Η ανάπτυξη αυτή εφαρμόζεται για να βελτιώσει σε πολύ μεγάλο βαθμό τον τρόπο θεραπείας των καρκινοπαθών», ανακοίνωσε το Ινστιτούτο Βιομηχανικής και Νανοτεχνολογίας στη Σιγκαπούρη. Ομάδα υπό τη δρ Γι-Γιαν Γιανγκ δημιούργησε έκδοχα-φορείς αντικαρκινικού φαρμάκου που στοχεύουν μόνο εκεί όπου χρειάζεται στον οργανισμό. Αυτά τα πολυμερικά κεντρικά (πυρηνικά) κελύφη ή "νανοφορείς" όπως ονομάζονται, περικλείουν αντικαρκινικά φάρμακα στους έσω πυρήνες τους. Η τεχνολογία αυτή καθιστά σωματίδια που είναι μικρότερα από 200 nm, να λειτουργούν ως «οχήματα» μεταφοράς των φαρμάκων.

Έχουν ήδη αναπτυχθεί "νανοφορείς" ευαίσθητοι στην οξύτητα, την αλκαλικότητα και τη θερμοκρασία, οι οποίοι μπορούν να στοχεύουν στις λεπτοκαμωμένες όξινες καταστάσεις, που χαρακτηρίζουν τους ιστούς των καρκινικών όγκων.

"Προγενέστερες προσπάθειες άλλων επιστημόνων είχαν συμπεριλάβει τη χρήση νανοσωματιδίων, ευαίσθητων μόνο στη θερμοκρασία", διευκρίνισε η Γιανγκ. Τα νανοσωματίδια του νανοτεχνολογικού ινστιτούτου στοχεύουν φάρμακα για έσω ιστούς ή κυτταρικά τμήματα χωρίς μεταβολές στη θερμοκρασία. Μόλις οι φορείς συναντήσουν τους καρκινικούς ιστούς, σχηματίζουν ένα υδρόφοβο κέλυφος επιτρέποντάς τους να προσκολληθούν σε θέση όγκων. Βιολογικά σήματα προσκολλώνται επίσης στο κέλυφος αυτών των νανοσωματιδίων, καθιστώντας τα ικανά να αναγνωρίσουν και να εστιάσουν σε διάφορες αποστάσεις τις καρκινικές θέσεις. Το ωφέλιμο φορτίο τους απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου και ακολούθως στον πυρήνα του.

Οι νανοφορείς δεν παρουσιάζουν μεγάλη κυτταροτοξικότητα και προσφέρουν μεγάλη δυναμική στα φάρμακα για να πλήξουν του καρκινικούς ιστούς με μεγάλη δραστηριότητα. Η επιστημονική ομάδα έχει αποδείξει ότι τα κεντρικά (πυρηνική) κελύφη "νανοφορείς" μπορούν να διοχετεύουν αντικαρκινικά φάρμακα με περισσότερη αποτελεσματικότητα στα καρκινικά κύτταρα, σε σχέση με τις τρέχουσες μεθόδους, αναφέρεται σε ανακοίνωση του ινστιτούτου.

Ανακοινώθηκε από ρώσους ερευνητές ένα νέο αναπτυξιακό πρόγραμμα νανοτεχνολογίας, το οποίο, όπως υποστηρίζουν, θα οδηγήσει στην παραγωγή φαρμάκων «που όμοιά τους δεν θα υπάρχουν πουθενά στον κόσμο». Το πρόγραμμα, σύμφωνα με το οποίο θα παράγονται αντιφλεγμονώδη, διουρητικά και στατίνες σε κάψουλες φαρμακευτικών νανοσωματιδίων, έχει εγκριθεί από το ελεγκτικό συνέδριο της Ρωσικής Ομοσπονδίας Νανοτεχνολογιών (RUSNANO), που ιδρύθηκε το 2007 για την εφαρμογή της κυβερνητικής πολιτικής στον τομέα της νανοτεχνολογίας, με από κοινού επένδυση σε προγράμματα της βιομηχανίας. Η τεχνολογία που θα χρησιμοποιηθεί στο πρόγραμμα για τη σύντηξη ανόμοιων φαρμακευτικών ουσιών σε φωσφολιπιδικά νανοσωματίδια θα επιτρέψει την είσοδο «καινοτόμων και εξαιρετικά εκλεκτικών μορφών φαρμάκων» στην αγορά σε μόλις ένα με δύο χρόνια, με ελάχιστο κίνδυνο και ελάχιστο προϋπολογισμό, δηλώνει η RUSNANO, η οποία συμβάλλει με 341 εκατομμύρια ρούβλια στον συνολικό προϋπολογισμό του προγράμματος, που ανέρχεται στα 831 εκατομμύρια ρούβλια.

Η ερευνητική εργασία και οι κλινικές μελέτες πραγματοποιούνται στο Ινστιτούτο Βιοϊατρικής Χημείας VN Orekhovich της Ρωσικής Ακαδημίας Ιατρικών Επιστημών, του οποίου ο διευθυντής, Alexander Archakov, δηλώνει ότι οι ερευνητές του Ινστιτούτου που εργάζονται στο πρόγραμμα, «έχουν ήδη μια ιδιαίτερα αξιόλογη συμβολή στα

νανοσυστήματα μεταφοράς φωσφολιπιδίων, έχοντας καταφέρει να ενσωματώσουν σε φωσφολιπιδικά μικύλλια μη διαλυτές ουσίες (σχεδόν το 75% όλων των φαρμάκων)».

Τα πρώτα φάρμακα που παράγονται με αυτό το πρόγραμμα είναι νανομορφές των αντιφλεγμονωδών ινδομεθακίνη και πρεδνιζολόνη συν κλώριο-E6, μια δραστική ουσία που υπάρχει στους παράγοντες φωτοευαισθητοποίησης. Η δεύτερη ομάδα προϊόντων περιλαμβάνει νανομορφές του διουρητικού σπιρονολακτόνη συν νανοφωσφολίπ, μια καινοτόμο στατίνη. Τα φάρμακα αυτής της τεχνολογίας είναι εξαιρετικά ανταγωνιστικά, προβλέπει η διευθύνων σύμβουλος της RUSNANO, Olga Shrichko, η οποία προσθέτει: «η χαμηλή τιμή των νανοφαρμάκων και η πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με τα κλασικά φάρμακα θα καταστήσει τα νέα φάρμακα διαθέσιμα σε ένα τεράστιο μερίδιο του πληθυσμού. Έτσι, το πρόγραμμα έχει τεράστια κοινωνική σημασία».

Οι εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην Ιατρική υπόσχονται τη δημιουργία «έξυπνων» φαρμάκων για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη, που θα αντικαταστήσουν τις ενέσεις ινσουλίνης.

Με τη χρήση της νανοτεχνολογίας οι φαρμακευτικές ουσίες μεταφέρονται με τους νανοφορείς σε μικρότερες ποσότητες και αποδεσμεύονται περισσότερο ελεγχόμενα. Τα νέα φάρμακα θα αναγνωρίζουν και θα καταστρέφουν τα κύτταρα που νοσούν, χωρίς να βλάπτουν τα υγιή, εξασφαλίζοντας καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα και λιγότερες παρενέργειες. Προς το παρόν δεν έχουν χορηγηθεί τέτοια φάρμακα.

Στην Ευρώπη είναι σε εξέλιξη ένα μεγάλο ερευνητικό πρόγραμμα με χρηματοδότηση 10 εκατομμυρίων ευρώ από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, στο οποίο μετέχουν 20 φορείς, ανάμεσα στους οποίους και το Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (Ε.Κ.Ε.Τ.Α.) που εδρεύει στη Θεσσαλονίκη.

Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας υπάρχουν ήδη σε ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου, ενώ σε εξέλιξη βρίσκονται έρευνες για τη χρήση της νανοτεχνολογίας σε φάρμακα για την καταπολέμηση νόσων όπως Αλτσχάιμερ και Πάρκινσον.

ΔΕΝΔΡΙΜΕΡΗ

Ο όρος «δενδριμερές» προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «δένδρο» και «μέρος». Τα δενδριμερή είναι πολυμερή τριών διαστάσεων και όταν η σχετική μοριακή τους μάζα είναι μεγάλη έχουν σχεδόν σφαιρικό σχήμα και ομοιομορφίας. Η δομή τους μιμείται την δενδριτική τροπολογία και χαρακτηριστικό τους είναι ο μεγάλος αριθμός λειτουργικών ομάδων. Τα δενδριμερή εισήχθηκαν από τον Vogtle και τους συνεργάτες του και στη συνέχεια ακολούθησαν οι θεμελιώδεις πρωτοποριακές συνθετικές μεθοδολογίες του Tomalia και του Fréchet και ομάδων τους. Στην εικόνα 1 παρατηρούμε τη δομή ενός δενδριμερούς, όπου διακρίνονται ο πυρήνας, οι δενδρώνες και τα σημεία διακλάδωσης. Ειδικά το σημείο σύνδεσης των δενδρώνων με τον πυρήνα καλείται εστιακό σημείο. Αν φανταστούμε νοητούς ομόκεντρους κύκλους γύρω από τον πυρήνα θα παρατηρήσουμε την ανάπτυξη του μορίου κατά γενιές (generations G0, G1, G2, ...) που αυξάνεται με κάθε επαναληπτική διαδικασία προσθήκης νέου κλάδου. Στην περιφέρεια του μορίου εντοπίζονται οι τελικές ομάδες (ή επιφανειακές ομάδες) που αποτελούν τα σημεία περαιτέρω ανάπτυξης ή τροποποίησης του μορίου.

Στη στερεοδομή του εσωτερικού σκελετού σχηματίζονται νανοκοιλότητες, το εσωτερικό περιβάλλον των οποίων μπορεί να έχει υδρόφιλο ή υδρόφοβο χαρακτήρα ανάλογα με τη χημική δομή των επαναλαμβανόμενων μονομερών, τα οποία καθορίζουν την χημική συμπεριφορά του πολυμερούς. Η ευελιξία που υπάρχει ως προς την

τροποποίηση των ομάδων αυτών οδηγεί στην δυνατότητα σύνθεσης μορίων με επιθυμητές και προκαθορισμένες ιδιότητες.

Δενδριτικοί φορείς ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

Τα δενδριμερή έχουν μεγάλη απήχηση σε εφαρμογές στον τομέα της ιατρικής και της νανο-βιοτεχνολογίας. Η δενδριτική αρχιτεκτονική λόγω της πολλαπλής δυνατότητας τροποποίησης του μορίου, τόσο για την ενίσχυση της στόχευσης όσο και της ικανότητας διάλυσης, της χαμηλής πολυδιασποράς και της δυνατότητας εγκλεισμού ουσιών, καθιστά τα δενδριτικά πολυμερή πιο κατάλληλα να χρησιμοποιηθούν για μεταφορά φαρμάκων από ό,τι τα γραμμικά μόρια. Παρά την ευρεία δυνατότητα εφαρμογών τους είναι γενικά απαραίτητο να τροποποιούνται οι επιφανειακές αμινομάδες τους με ουδέτερες ή ανιονικές ομάδες για να μειωθεί η τοξικότητά τους. Τα δενδριμερή μελετώνται για τις βιολογικές μεταφορές τους ιδιαίτερα στο πεδίο της μεταφοράς γονιδίων, λόγω της παρουσίας μεγάλου αριθμού κατιόντων αμινομάδων στη χημική δομή τους.

Δενδριμερή πολυαιθέρων που συντέθηκαν από τους Fréchet και Hawker μελετώνται επίσης για τη μεταφορά φαρμάκων, παρά το γεγονός ότι πρέπει να αντιμετωπιστεί η μειωμένη διαλυτότητά τους στο νερό. Επιπλέον, πολυμερή με βάση τη τραζίνη αποτελούν το αντικείμενο ερευνητικών ομάδων τόσο για την μεταφορά DNA και RNA, όσο και για την ανάπτυξη δενδριτικών σκελετών για την καταπολέμηση μολυσματικών ασθενειών και καρκίνου.

Είναι πολύ ενδιαφέρον το γεγονός ότι η φύση έχει ήδη εφαρμόσει τη χρήση αυτών των δενδριμερών. Για παράδειγμα στους πνεύμονες, τα βρογχιόλια και οι κυψελίδες, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλη επιφάνεια στους πνεύμονες είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά του οξυγόνου στην κυκλοφορία του αίματος ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο, η ιατρική εφαρμογή των νέων συνθετικών δενδριμερών είναι ένα σχετικά νέο πεδίο. Η έρευνα έχει δείξει τεράστια χρησιμότητα των δενδριμερών σε μιμητικά πρωτεΐνης, φαρμάκου και μέσα παράδοσης γονιδίων, αντικαρκινικά θεραπευτικά μέσα, και σε βιοϊατρικές εφαρμογές διαγνωστικής. Ήδη, ένα δενδριμερές που λειτουργεί ως διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση καρδιακής βλάβης αναπτύσσεται από την Dade Behring, η οποία είναι μία από τις μεγαλύτερες εταιρείες ιατρικών διαγνωστικών του κόσμου.

Τα δενδριμερή διαθέτουν πολλές τερματικές δραστικές ομάδες που μπορούν να συνδέονται χημικά με άλλες χαρακτηριστικές ομάδες έτσι ώστε οι διάφορες ιδιότητές τους να χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές, πχ. για αντισώματα ή για αντικαρκινικά φάρμακα.

ΜΙΚΚΥΛΙΑ

Ένας άλλος τύπος οχήματος για τη χορήγηση φαρμάκου είναι τα πολυμερικά μικκύλια, που αποτελούνται από υδρόφιλες και υδρόφοβες μονομερείς μονάδες. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μεταφέρουν φάρμακα που έχουν μικρή διαλυτότητα.

Δομή και λειτουργία

Τα μικκύλια είναι συνήθως σφαιρικά συσσωματώματα συμπολυμερών τα οποία διασπείρονται στην υδατική φάση, καθώς κάθε συμπολυμερές αποτελείται από δύο μονομερή, μία υδρόφιλη κεφαλή (φορτίζεται αρνητικά κατά την ενυδάτωση) και μία υδρόφοβη ουρά (διατηρείται μη πολική στο νερό). Τα συμπολυμερή συνωθούνται με τέτοιο τρόπο, ώστε το αρνητικό τους άκρο (άρα και το πολικό τους τμήμα) να κατευθύνεται προς την επιφάνεια του μικκυλίου, δηλαδή προς την υδατική πολική φάση. Αντίθετα η μη πολική ανθρακική τους αλυσίδα κατευθύνεται προς το εσωτερικό του μικκυλίου. Τα άλατα ιοντίζονται στην υδατική φάση και μετατρέπονται σε ενυδατωμένα μεμονωμένα ιόντα. Ο σχηματισμός αυτών των μικκυλίων εξηγεί το μηχανισμό της διάλυσης των σαπώνων στο νερό. Το μη πολικό τμήμα τους - άρα το υδρόφοβο - της ανθρακικής αλυσίδας παραμένει σε μη πολικό περιβάλλον, στο εσωτερικό του μικκυλίου. Το πολικό τμήμα - άρα και υδρόφιλο- κατευθύνεται προς το πολικό υδατικό περιβάλλον. Επειδή η επιφάνεια των μικκυλίων είναι αρνητικά φορτισμένη, αυτά απωθούνται και παραμένουν σε αιώρηση ή διασπορά μέσα στην υδατική φάση.

Μικκύλια ως φορείς φαρμάκων

Τα μικκύλια έχουν επιδείξει έναν μεγάλο αριθμό γνωρισμάτων και πλεονεκτημάτων σε σχέση με τους άλλους φορείς φαρμάκων, κυρίως αυξημένη θερμοδυναμική και κινητική σταθερότητα. Η πρώτη εφαρμογή των πολυμερικών μικκυλίων, ως οχήματα για τη μεταφορά φαρμάκων, αναφέρθηκε στις αρχές της δεκαετίας του '80. Οι δομές αυτές έχουν την ιδιότητα να εγκλωβίζουν στο εσωτερικό τους την δραστική ουσία ή το γενετικό υλικό στην υδρόφοβη περιοχή τους. Κατά την επαφή τους με την κυτταρική μεμβράνη (λιπαρή επιφάνεια) το μικκύλιο διαπερνά τη μεμβράνη ενώ ταυτόχρονα μετασχηματίζεται και οι υδρόφοβες ουρές βγαίνουν προς το εξωτερικό του πολυμερούς. Έτσι απελευθερώνεται η δραστική ουσία και επιτυγχάνεται η στοχευμένη χορήγηση του φαρμάκου. Συνεπώς οι επωφελείς ιδιότητες των πολυμερικών μικκυλίων, ως φορείς φαρμάκων, συσχετίζονται με την ελεγχόμενη αποδέσμευσή τους, και τη δυνατότητα κυτταρικής στόχευσης των ιστών (εφόσον στην κορόνα των μικκυλίων υπάρχουν οι κατάλληλες δραστικές ομάδες). Επιπλέον γίνεται εφικτή η διαλυτοποίηση των φαρμάκων με μικρή διαλυτότητα στον πυρήνα των μικκυλίων. Έχει αποδειχθεί ότι η ύπαρξη των βιομορίων της βιοτίνης και του φολικού οξέος στην επιφάνεια της κορόνας των πολυμερικών μικκυλίων, τα οποία μεταφέρουν φαρμακευτικές ουσίες ή γονίδια, μπορεί αφενός να διευκολύνει την κυκλοφορία των πολυμερικών φορέων στο αίμα και αφετέρου να οδηγήσει στην κυτταρική στόχευση και συνεπώς στην επιλεκτική αποδέσμευση του φορτίου τους.

ΦΟΥΛΛΕΡΕΝΙΑ ΚΑΙ ΝΑΝΟΣΩΛΗΝΕΣ ΑΝΘΡΑΚΑ

Τα φουλλερένια και οι νανοσωλήνες εκτός από την πληθώρα των τεχνολογικών εφαρμογών που ήδη έχουν αρχίσει να βρίσκουν λόγω των ιδιαίτερων ιδιοτήτων τους ως νανοϋλικά, ανοίγουν πολλές προοπτικές για χρήσεις στη Θεραπευτική. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει η πιθανή εφαρμογή των φουλλερενίων ως φορέων ιδιαίτερα σε περιπτώσεις καρκίνου. Με ενσωμάτωση του κατάλληλου προσθέματος για κάποιον υποδοχέα-στόχο του πάσχοντα κυττάρου θα μπορούσαν να απελευθερώσουν στοχευμένα τη δραστική ουσία με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και

αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης διερευνάται η εφαρμογή φουλλερενίων στη φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου χρησιμοποιώντας στοχευμένη κατάλληλη ακτινοβολία.

Επιπλέον είναι δυνατή η εφαρμογή φουλλερενίων στη κατασκευή χειρουργικών οργάνων με ακρίβεια και επιδεξιότητα τέτοια ώστε να μπορούν να εργαστούν πάνω σε αυτά τα κύτταρα. Ανάλογη και πολλά υποσχόμενη είναι επίσης η εφαρμογή των νανοσωλήνων άνθρακα στη καταπολέμηση του καρκίνου. Σε έρευνα αναφέρεται εμφύτευση μικροσκοπικών νανοσωλήνων άνθρακα σε καρκινικά κύτταρα, τα οποία ακολούθως εκτέθηκαν σε ακτινοβολία στο εγγύς υπέρυθρο ή λέιζερ. Λόγω των θερμικών ιδιοτήτων των νανοσωλήνων αναπτύχθηκε πολύ υψηλή θερμοκρασία που κατέστρεψε τα καρκινικά κύτταρα.

ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ

Τα λιπосώματα είναι τα μικρότερα σφαιρικά κυστίδια που μπορούν να σχηματιστούν από φυσικά, μη τοξικά λιπίδια και χοληστερόλη. Δομή και σχηματισμός: Αποτελούνται από λιπιδική μεμβράνη με διπλή στιβάδα μέσα στην οποία εγκλωβίζεται υδατικό περιεχόμενο. Σχηματίζονται αυθόρμητα όταν γίνεται διασπορά των λιπιδίων σε υδατικό μέσο. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας πληθυσμός κυστιδίων, τα οποία ποικίλλουν σε μέγεθος, με διαμέτρους από μερικές δεκάδες νανόμετρα έως δεκάδες μικρόμετρα. Μπορούν να παρασκευαστούν έτσι ώστε να εγκλωβίσουν διάφορα υλικά, τόσο στο υδατικό εσωτερικό τους, όσο και στην λιπιδική τους μεμβράνη. Η σημαντικότητα των λιπосωμάτων οφείλεται στο γεγονός ότι παρασκευάζονται από φυσικά συστατικά, οπότε η λιπιδική τους μεμβράνη είναι στην πραγματικότητα μια λιπιδική διπλοστιβάδα, παρόμοια με τις κυτταρικές μεμβράνες. Η ομοιότητά τους μπορεί να αυξηθεί ακόμα περισσότερο με ειδική χημική επεξεργασία της λιπосωμικής μεμβράνης και να χρησιμοποιηθεί με αυτό τον τρόπο σε εφαρμογές στοχευμένης θεραπείας. Επίσης, το γεγονός ότι υφίστανται αποικοδόμηση μέσω φυσικών μηχανισμών τα καθιστά ένα πολύ χρήσιμο και αποτελεσματικό εργαλείο σε πολλές ιατρικές εφαρμογές. Εναλλακτικά, τα λιπосώματα μπορούν να παρασκευασθούν από απόλυτα τεχνητά συστατικά, ειδικά επιλεγμένα ώστε να τους προσδίδουν βελτιωμένες χημικές ιδιότητες.

Με τη χρήση λιπосωμάτων υπάρχουν τα εξής πλεονεκτήματα:

- Στα λιπосώματα μπορούν να ενσωματωθούν τόσο υδρόφιλες ενώσεις (στο υδατικό εσωτερικό τους) όσο και λιπόφιλες ενώσεις (στη λιπιδική μεμβράνη).
- Λόγω του αμφίφιλου χαρακτήρα των λιπιδίων τους, μπορούν να μεταφέρουν υδατοδιαλυτά και μη, υλικά και ταυτόχρονα να τα προφυλάσσουν από αποικοδόμηση, οξειδωση και άλλες χημικές διεργασίες, με παρουσία ενζύμων, πρωτεϊνών, κ.λπ.
- Δεν είναι τοξικά ή αντιγονικά, ακριβώς επειδή αποτελούνται κυρίως από φωσφολιπίδια.
- Η λιπιδική τους επιφάνεια αποτελεί κατάλληλο έδαφος για πολλών ειδών τροποποιήσεις, απαραίτητες για εξειδικευμένη χρήση των λιπосωμάτων. Για παράδειγμα στην επιφάνειά τους μπορούν να προσδεθούν αντιγόνα, πρωτεΐνες, αντισώματα, μόρια πολυμερούς και πολλά άλλα είδη μορίων ανάλογα πάντα με τον σκοπό της λιπосωμικής παρασκευής.

- Με τροποποίηση της φαρμακοκινητικής τους, μέσω ρύθμισης της σύστασής τους, του μεγέθους τους και άλλων παραγόντων, προσφέρουν έλεγχο τής απελευθέρωσης και του χρόνου παραμονής των ενώσεων που φέρουν στον οργανισμό. Αυτό συνεπάγεται και βελτίωση του φαρμακευτικού σχήματος, αφού μεγαλύτεροι χρόνοι παραμονής μειώνουν την συχνότητα των χορηγήσεων.
- Τα λιποσώματα τείνουν να συσσωρεύονται κατά την κυκλοφορία του αίματος κι έτσι προσλαμβάνονται γρήγορα από διάφορα κύτταρα (φαγοκύτταρα), γεγονός που αποτελεί πλεονέκτημα μόνο αν η χορήγηση των λιποσωμάτων τα στοχεύει αλλά μειονέκτημα αν σκοπός τής χορήγησης είναι η κατανομή των λιποσωμάτων και των ενώσεων που μεταφέρουν σε άλλα σημεία και ιστούς του οργανισμού.
- Άλλο μειονέκτημα των λιποσωμάτων είναι η απελευθέρωση του υδατικού τους περιεχομένου μετά από αποσταθεροποίηση και διάρρηξη της λιπιδικής τους μεμβράνης, λόγω αλληλεπίδρασης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.
- Επίσης, ανάλογα με την λιπιδική τους σύσταση και τις χημικές τους ιδιότητες, τα λιποσώματα μπορεί να χαρακτηριστούν από μικρή ικανότητα φόρτωσης ενώσεων, μη ικανής να προκαλέσει την επιθυμητή φαρμακευτική απόκριση.
- Τα λιποσώματα λειτουργούν ως «αποθήκη» βιοδραστικών ενώσεων, αυξάνοντας το χρόνο δράσης τους και μειώνοντας τη μη-εξειδικευμένη τοξικότητα.
- Ο εγκλωβισμός ευαίσθητων ουσιών σε λιποσώματα τις προστατεύει από την κάθαρση στο αίμα και την αποικοδόμησή τους πριν ακόμα φτάσουν στο στόχο τους.
- Επιπλέον, μετά από σύζευξή τους με διάφορα μόρια-προσδέτες, τα λιποσώματα μπορούν να στοχεύσουν επιλεκτικά σε συγκεκριμένα κύτταρα.

Ωστόσο, η χρήση των λιποσωμάτων ως συστήματα χορήγησης έχει αμφισβητηθεί λόγω των αρκετών προβλημάτων που παρουσιάζουν:

- Η απελευθέρωση του περιεχομένου τους λόγω αλληλεπίδρασης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και με κύτταρα, κυρίως μακροφάγα.
- Η ελάχιστη παράδοση των λιποσωμάτων μέσω του αίματος στα τελικά κύτταρα-στόχους.
- Η κάθαρση των λιποσωμάτων από τα αγγεία των οργάνων, εάν τα κύτταρα-στόχοι δεν είναι «μακροφάγα».

Πολλά από αυτά τα μειονεκτήματα μπορούν να αντιμετωπιστούν, αν αξιοποιηθεί η φυσική στόχευση στα κύτταρα ή αν παρασκευαστούν λιποσώματα που αποφεύγουν την πρόσληψη από τα μακροφάγα. Παρ' όλα αυτά, η κάθαρση των λιποσωμάτων από τα αγγειακά τοιχώματα από τα μακροφάγα κύτταρα εξακολουθεί να παραμένει ένας σοβαρός παράγοντας για τη διαμόρφωση τής συμπεριφοράς τους μέσα στον οργανισμό.

Εκλεκτική στόχευση (targeting)

Εκτός από την παθητική στόχευση, δηλαδή τη συνηθισμένη κατανομή των λιποσωμάτων στα κύτταρα και τα όργανα του δικτυοενδοθυλιακού συστήματος, υπάρχει και η εκλεκτική ή αλλιώς ενεργητική στόχευση των λιποσωμάτων σε κύτταρα-στόχους. Σε πολλές περιπτώσεις, λιποσώματα που διαθέτουν στην μεμβρανική τους επιφάνεια μόρια-προσδέτες προορίζονται για εκλεκτική στόχευση συγκεκριμένων κυττάρων-στόχων. Παραδείγματα εκλεκτικής στόχευσης αποτελούν η χορήγηση αντικαρκινικών, αντιφλεγμονωδών και αντισταμινικών βιοδραστικών ενώσεων ενώ παραδείγματα μορίων-προσδετών αποτελούν πολλές γλυκοπρωτεΐνες, αντισώματα, γλυκολιπίδια, κ.ά.

Στην Ιατρική, τα λιποσώματα μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν (σύμφωνα με μελέτες) και για τη μεταφορά παραγόντων «αντίθεσης», χρήσιμων σε τομείς της διαγνωστικής απεικόνισης, όπως η σπινθηρογράφιση και η τομογραφία.

Εφαρμογή στη θεραπεία του καρκίνου

Η κλασική εφαρμογή των λιποσωμάτων στη θεραπεία κατά του καρκίνου είναι ο εγκλωβισμός αντικαρκινικών φαρμάκων στο εσωτερικό των λιποσωμάτων (παραδείγματος χάριν αδριαμυκίνη, μεθοτρεξάτη, δοξορουβικίνη, κ.ά.).

Πολλές κατηγορίες ενώσεων εγκλωβισμένων στο εσωτερικό λιποσωμάτων υπό μορφή διαλύματος εμφανίζουν χαμηλότερη τοξικότητα έναντι φυσιολογικών κυττάρων από ότι αν χορηγηθούν μόνες τους. Νεότερες έρευνες χρησιμοποιούν ενώσεις, οι οποίες χωρίς την ενσωμάτωσή τους στα λιποσώματα δεν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως αντικαρκινικά φάρμακα, όχι μόνο λόγω υψηλής τοξικότητας αλλά και λόγω άλλων ιδιοτήτων τους, όπως η μειωμένη διαλυτότητα. Τέτοιου είδους ενώσεις ενσωματώνονται μετά από κατάλληλη τροποποίησή τους, για παράδειγμα σύζευξη με λιπίδια, στη λιπιδική μεμβράνη των λιποσωμάτων.

Το αποτέλεσμα είναι λιποσωμικές μορφές «οπλισμένες» με ουσία, σχεδιασμένες έτσι ώστε να επιτυγχάνεται απόλυτα στοχευμένη χορήγηση, κατάλληλου ρυθμού απελευθέρωση της ένωσης και μείωση της τοξικότητας.

ΝΑΝΟΦΑΡΜΑΚΑ ΤΩΡΙΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τωρινή χρήση

Μεγάλος αριθμός παραγόντων μπορεί να μεταφερθεί με τη μορφή νανοφαρμάκων μέσω διαφόρων οδών. Τα νανοφάρμακα είναι καλύτερα από τα μικροφάρμακα για ενδοφλέβια χορήγηση επειδή τα μικρότερα τριχοειδή είναι 5-6 μικρά, ένα μέγεθος που εμποδίζει τα περισσότερα μικροφάρμακα να διανεμηθούν μέσω του αίματος. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός και ο αιματοαμφιβλιστροειδής φραγμός προστατεύουν τον εγκέφαλο και τα μάτια λόγω των ιδιαίτερων ανατομικών χαρακτηριστικών τα οποία περιλαμβάνουν ισχυρές συνδέσεις που στεγανοποιούν παρακείμενα κύτταρα.

Από την άλλη πλευρά τα νανοφάρμακα έχει βρεθεί ότι περνούν τους διάφορους φραγμούς και μπορούν να διαπεράσουν τόσο τον αιματοεγκεφαλικό όσο και τον αιματοαμφιβλιστροειδή φραγμό. Συχνά τα νανοφάρμακα μπορούν να μεταφερθούν στο νευρικό σύστημα χωρίς προηγουμένως να χρειάζονται τροποποίηση ή ενεργοποίηση.

Μελλοντικές προοπτικές

Από οικονομική πλευρά τα νανοφάρμακα προσφέρουν ένα νέο πεδίο ανάπτυξης τόσο για καινούργια όσο και για παλαιότερα φάρμακα. Παρότι τα πρώτα στοιχεία είναι ενθαρρυντικά υπάρχουν πολλοί προβληματισμοί και κίνδυνοι από την εμπορευματοποίηση των νανοφαρμάκων. Κάποιοι από αυτούς είναι νομικοί, περιβαλλοντικοί, ασφαλείας και ηθικοί. Η αναπτυσσόμενη τεχνολογία των νανοφαρμάκων έχει καταλήξει σε μεγάλο αριθμό αιτήσεων για κατοχύρωση πατέντας οι οποίες είναι πολύ δύσκολο να εξεταστούν από τις αρμόδιες αρχές.

Στο πρόβλημα αυτό συμβάλλει και η σύγχυση του ορισμού της νανοτεχνολογίας η οποία όσον αφορά στα νανοφάρμακα, δεν είναι ούτε ακριβής ούτε σχετική. Οι επενδυτές στην νανοτεχνολογία είναι πολύ επιφυλακτικοί όσον αφορά αυτά τα προβλήματα. Αναμφίβολα η ρύθμιση των νανοφαρμάκων θα χρειαστεί συνεργασία μεταξύ φαρμακευτικών εταιρειών, κράτους, και επιτροπών.

Στο μέλλον καινούργια πολυδύναμα νανοφάρμακα θα σχεδιαστούν και θα μεταφέρονται στο ανθρώπινο σώμα. Θα είναι πολύ σημαντικό για κάθε ένα από αυτά τα νανοφάρμακα να σχηματίζεται ένα φαρμακευτικό προφίλ με βιολογική συμπεριφορά αλλά και θεραπευτικό αποτέλεσμα σε αυτήν την κατεύθυνση κάθε ερευνητική στρατηγική πρέπει να ελέγχει την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό, την απέκκριση, τις παρενέργειες και το χημικό προφίλ.

Με αυτά τα δεδομένα είναι δύσκολο να προβλεφθεί η ακριβής εξέλιξη της νανοϊατρικής και των νανοφαρμάκων. Είναι πιθανό ότι η φαρμακολογία και η βιοτεχνολογία θα αγκαλιάσουν τα νανοφάρμακα τα οποία φαίνεται να έχουν νέα χαρακτηριστικά και εφόσον βέβαια το κόστος και οι κίνδυνοι παραμένουν χαμηλά.

ΒΙΟΗΘΙΚΗ - ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΛΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Ο Robert Freitas είπε :

- ❖ 50% εξάλειψη των ιατρικών παθήσεων θα επεκτείνει τον μέσο όρο ζωής στα 150 χρόνια.
- ❖ 90% εξάλειψη των ιατρικών παθήσεων θα επεκτείνει τον μέσο όρο ζωής 500 χρόνια!
- ❖ 99% εξάλειψη των ιατρικών παθήσεων θα επεκτείνει τον μέσο όρο ζωής 1000 χρόνια!!

Η επανάσταση της Βιοτεχνολογίας και της νανοτεχνολογίας θα μας επιτρέψουν να εξαλείψουμε ουσιαστικά κάθε αιτία θανάτου ιατρικής φύσης. Είναι αυτό όμως ηθικό; Η ανάπτυξη της βιοϊατρικής μέσω της νανοτεχνολογίας θα μπορούσε να είναι τεράστια κάτι που θα φανεί στην συνέχεια της εργασίας

Βιοϊατρική και γεροντολογία

Ένας από τους πρώτους κλάδους που μελέτησε η βιοηθική ήταν αυτός της γεροντολογίας. Με τη ραγδαία ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας, ο άνθρωπος θα είναι σε θέση να μελετήσει την φύση της γήρανσης ενδελκώς και να βρει σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα τρόπους επιβράδυνσης της ή και πλήρους αντιστροφής της με αποτέλεσμα τη νεότητα σε όλες τις εκφάνσεις της ζωής του, εξιδανικεύοντας έτσι την ζωή ενός ηλικιωμένου, αλλά αναιρώντας το νόημα της νεότητας!

Σημαντικό είναι να ειπωθεί ότι επιστήμονες έχουν ζητήσει άδεια για τέτοια πειράματα που είχαν ως γενικές θεματολογίες την δοκιμή ιστού ανάπτυξης κυττάρων,

τη δημιουργία οργάνων από νανοϋλικά και την εφαρμογή τους σε εθελοντές, καθώς και την επιδιόρθωση κυττάρων σε μοριακό επίπεδο.

Αυτοί που αντιμάχονται αυτές τις αντιλήψεις επικαλούνται τα εξής επιχειρήματα: χαρακτηρίζουν τις επιστημονικές προσπάθειες ως ανώριμα καπρίτσια που τερματίζουν την πραγματική ζωή του ανθρώπου και οδηγούν τον άνθρωπο σε φοβία προς τη γήρανση αλλά και σε σημείο ναρκισσισμού. Επίσης ισχυρίζονται ότι θα δημιουργηθεί στον άνθρωπο εμμονή με την νεότητα.

ΚΕΝΤΡΟ ΗΘΙΚΗΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Με αφορμή τα προβλήματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως, δημιουργήθηκε το 1998 το Κέντρο Ηθικής στα φάρμακα. Οι βασικές επιστήμες με τις οποίες ασχολείται είναι η νανοτεχνολογία, η κρυογενετική, η μερική αντικατάσταση οργάνων και ιστών και η εγκεφαλική χαρτογράφηση.

Το Κέντρο Ηθικής στα φάρμακα έχει κυρίως τους εξής στόχους:

- τη σωστή χρήση της τωρινής και μελλοντικής ιατρικής ώστε τα φάρμακα να μην επιδρούν στην διάθεση, τη φυσική κατάσταση και τη γνωστική δυνατότητα.
- την αξιολόγηση της προόδου από φιλοσοφικές ηθικές και κοινωνικές προοπτικές.
- να διευκολύνεται η δημιουργία πολιτικής, με αρμοδιότητα να διασαφηνίζει την όποια «διττή χρήση» της τεχνολογίας.

ΝΑΝΟΪΑΤΡΙΚΗ (NANOMEDICINE)

NANOMEDICINE είναι ο πιο δόκιμος όρος για να περιγράψει κανείς την ιατρική εφαρμογή της νανοτεχνολογίας δηλαδή την εφαρμογή της στα φάρμακα. Με αυτόν τον όρο καλύπτονται τα φάρμακα που αποτελούνται από νανοσωματίδια καθώς και όλες οι ιατρικές εφαρμογές της νανοτεχνολογίας σε μοριακό επίπεδο.

Τα πλεονεκτήματα της νανοϊατρικής είναι κυρίως:

- Θεραπεία καρκίνου με απλή μετατροπή του γενετικού υλικού του κάθε σώματος.
- Εξάλειψη των ασθενειών (κάθε περιβάλλον θα είναι κατάλληλο για την διαβίωση μας).
- Διάγνωση ασθένειας πριν εκδηλωθούν συμπτώματα.
- Φάρμακα με τέλεια εφαρμογή (στοχευμένα φάρμακα).
- Σε αρκετές περιπτώσεις δεν θα χρειάζεται χειρουργική επέμβαση.
-

Τα μειονεκτήματα της νανοϊατρικής είναι κυρίως:

- Τι γίνεται αν χάσουμε τον έλεγχο των νανοσωματιδίων;
- Ποιος θα καθορίζει ποιοι χρήζουν μετατροπής;
- Θα δημιουργηθεί υπερπληθυσμός ανθρώπων.
- Τι γίνεται αν η χρήση νανοφαρμάκων είναι ανεξέλεκτη;

Με αυτά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα το Κέντρο Ηθικής στα φάρμακα έχει κρίνει ότι η νανοτεχνολογία σε όλες τις εκφάνσεις της ιατρικής θα μπορέσει να εφαρμοστεί μόνο όταν επιβεβαιωθεί η απόλυτη ασφάλεια στην χρήση της σε έμβια όντα.

ΠΗΓΕΣ

1. <http://library.certh.gr/libfiles/PDF/EL-PAPYR-3664-NANOYLKA-by-MPAMPABEA-in-FARMAKEVTIKH-VOL-21-ISS-1->
2. PP-10-21-Y-2008.pdf
3. [http://www.cysonline.org/article.asp?issn=2229-](http://www.cysonline.org/article.asp?issn=2229-5186;year=2010;volume=1;issue=4;spage=31;epage=32;aulast=Mody)
4. [5186;year=2010;volume=1;issue=4;spage=31;epage=32;aulast=Mody](http://www.cysonline.org/article.asp?issn=2229-5186;year=2010;volume=1;issue=4;spage=31;epage=32;aulast=Mody)
5. <http://dspace.lib.ntua.gr/bitstream/123456789/4964/.pdf>
6. <http://digitalschool.minedu.gov.gr/modules/ebook/show.php/DSGL111/482/3167,12782/>
7. <http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/25913#page/10/mode/2up>