

ΜΑΡΙΑ ΓΑΖΟΥΛΗ

Οι θεραπείες στο μέλλον
θα είναι σε επίπεδο
νανοτεχνολογίας

Μιλά στο «ΕΥ ΖΗΝ» η Καθηγήτρια Βιολογίας - Γενετικής - Νανοϊατρικής και Εθνική Εκπρόσωπος στην Επιτροπή Προηγμένων Θεραπειών του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων

Συνέντευξη στον **ΗΛΙΑ ΚΟΥΤΣΕΡΗ**

Για τις καινοτομίες στη νανοτεχνολογία που αλλάζουν το παιχνίδι στη θεραπεία ανθρώπινων νόσων ανοίγοντας δρόμο στην εξατομικευμένη θεραπεία και την Ιατρική Ακρίβειας μιλά στο «ΕΥ ΖΗΝ» η κα. Μαρία Γαζούλη, Καθηγήτρια Βιολογίας - Γενετικής - Νανοϊατρικής, στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ και Εθνική Εκπρόσωπος στην Επιτροπή Προηγμένων Θεραπειών του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων

ΕΥ ΖΗΝ: Ας ξεκινήσουμε ορίζοντας τη νανοτεχνολογία

Μ. Γαζούλη: Η Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία ασχολείται με τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη θεραπευτικών προϊόντων που έχουν ως φορείς μεταφοράς φαρμάκων και θεραπευτικών ή προστατευτικών βιομορίων, τα νανοσυστήματα και τις νανοσυσκευές με διαστάσεις από 1 έως 100 νανόμετρα, δηλαδή, εκατοντάδες μικρότερες από το πλάτος μιας ανθρώπινης τρίχας (το πρόθεμα νανο-αντιστοιχεί σε ένα δισεκατομμυριοστό του μέτρου). Αντιλαμβανόμαστε ότι **πρόκειται για αόρατα «νανο-οχήματα» που επιστρατεύονται για τη μεταφορά και παράδοση βιοδραστικών μορίων**, όπως στην περίπτωση του mRNA του εμβολίου εναντίον του ιού SARS-CoV-2. Η νανοτεχνολογία έχει φέρει επανάσταση σε πολλούς τομείς, και κυρίως στην ιατρική και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η χρήση νανοϋλικών και νανοσυσκευών μπορεί να προσφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου, των λοιμώξεων και των νευρολογικών διαταραχών.

ΕΥ ΖΗΝ: Μπορείτε να μας πείτε

περισσότερα για τη στοχευμένη θεραπεία κατά του καρκίνου;

Μ. Γαζούλη: Η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και άλλες παραδοσιακές μέθοδοι θεραπείας, δεν είναι πάντα αποτελεσματικές και συχνά συνοδεύονται από ανεπιθύμητες παρενέργειες, καθώς καταστρέφουν τόσο τα καρκινικά όσο και τα υγιή κύτταρα. Η νανοτεχνολογία, επιτρέπει την ανάπτυξη νανοσωματιδίων που μπορούν να «στοχεύσουν» άμεσα τα καρκινικά κύτταρα, απελευθερώνοντας τα φάρμακα ή άλλες θεραπευτικές ουσίες απευθείας στην περιοχή της βλάβης, περιορίζοντας έτσι την επίδρασή τους στα υγιή κύτταρα και μειώνοντας τις παρενέργειες.

Αυτά τα νανοσωματίδια μπορούν να είναι κατασκευασμένα από διάφορα υλικά, όπως νανοσωματίδια χρυσού, λιπιδικά ή πολυμερικά νανοσωματίδια και μπορούν να ενσωματώσουν φάρμακα, πρωτεΐνες ή ακόμα και γονίδια για γονιδιακή θεραπεία ή για ανοσοθεραπεία. Με τη χρήση της νανοτεχνολογίας, οι γιατροί μπορούν να στοχεύουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους καρκινικούς όγκους, να μειώσουν την ποσότητα φαρμάκων που απαιτούνται και να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

ΕΥ ΖΗΝ: Που αλλού μπορεί να βρει εφαρμογή η νανοτεχνολογία ως θεραπευτική επιλογή;

Μ. Γαζούλη: Η νανοτεχνολογία έχει επίσης σημαντικές εφαρμογές στην καταπολέμηση λοιμώξεων. Αν και τα αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά εναντίον πολλών βακτηριακών λοιμώξεων, η αύξηση των ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών καθιστά δύσκολη την αντιμετώπισή τους.

Τα νανοσωματίδια μπορούν να καταστρέψουν τα βακτήρια μέσω διαφορετικών μηχανισμών, όπως για παράδειγμα, διαταράσσοντας την κυτταρική τους μεμβράνη ή παράγοντας δραστικές ουσίες (π.χ. οξειδίων του αζώτου) που τους επιτίθενται. Η νανοτεχνολογία προσφέρει τη δυνατότητα ανάπτυξης νανοϋλικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντιβακτηριακά επικαλύμματα ή ακόμα και να αναπτυχθούν νανοσωματίδια που προάγουν την ταχύτερη επούλωση των τραυμάτων, ενώ ταυτόχρονα προστατεύουν από λοιμώξεις. Επίσης, νανοσωματίδια μπορούν να ενσωματώσουν και να απελευθερώσουν φάρμακα, όπως αντιβιοτικά, ακριβώς στο σημείο της μόλυνσης, προσφέροντας πιο αποτελεσματική και στοχευμένη θεραπεία.

«Ειδικά για τον καρκίνο, η χρήση νανοφορέων μπορεί να προσφέρει πιο στοχευμένη προσέγγιση στη θεραπεία, αποφεύγοντας την καταστροφή υγιών κυττάρων»



ΕΥ ΖΗΝ: Πολλοί συνάνθρωποί μας υποφέρουν από νευρολογικές παθήσεις. Εκεί μπορεί να βοηθήσει η νανοτεχνολογία;

Μ. Γαζούλη: Ο εγκέφαλος είναι μια από τις πιο δύσκολες περιοχές για θεραπεία, λόγω της ύπαρξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood-brain barrier), μιας κυτταρικής δομής που εμποδίζει την είσοδο των περισσότερων φαρμάκων και θεραπειών στον εγκέφαλο. Η νανοτεχνολογία προσφέρει λύσεις για να ξεπεραστεί αυτό το εμπόδιο, επιτρέποντας τη μεταφορά φαρμάκων και άλλων θεραπευτικών ουσιών στον εγκέφαλο με μεγαλύτερη ακρίβεια. Για παράδειγμα, **νανοσωματίδια μπορούν να «φορτωθούν» με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η Πάρκινσον ή οι εγκεφαλικές τραυματικές βλάβες.** Η χρήση νανοϋλικών μπορεί επίσης να επιτρέψει την αποκατάσταση νευρικών κυττάρων ή ακόμα και την αναγεννητική ιατρική στον εγκέφαλο, μέσω της ενίσχυσης της αναγέννησης των νευρώνων ή της αναστολής βλαβερών διεργασιών που συμβαίνουν σε νευρολογικές παθήσεις.

ΕΥ ΖΗΝ: Και ας έρθουμε και σε ένα θέμα που συζητείται πολύ τελευταία και θα μας απασχολήσει στο μέλλον, τις γονιδιακές θεραπείες

Μ. Γαζούλη: Η γονιδιακή θεραπεία προσφέρει τη δυνατότητα θεραπείας γενετικών ασθενειών, αντικαθιστώντας ή διορθώνοντας ελαττωματικά γονίδια. Ωστόσο, η αποδοτική μεταφορά γονιδίων στα κύτταρα είναι μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις αυτού του πεδίου. Τα νανοσωματίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παράδοση γονιδίων ή άλλων τμημάτων γενετικού υλικού στα κύτταρα με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Χρησιμοποιώντας νανοϋλικά, μπορούμε να δημιουργήσουμε «νανο-φορείς» για τη μεταφορά των γονιδίων στο εσωτερικό των κυττάρων, βελτιώνοντας έτσι την απόδοση της γονιδιακής θεραπείας και μειώνοντας τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος.

ΕΥ ΖΗΝ: Θα μπορούσε να πει κάποιος πως η νανοτεχνολογία μπήκε στη ζωή μας με τα εμβόλια εναντίον του κορωνοϊού ...

Μ. Γαζούλη: Η ανάπτυξη εμβολίων για την COVID-19 έφερε στο προσκήνιο τη χρήση νανοφορέων για την παράδοση των δραστικών ουσιών στους οργανισμούς. Ειδικότερα, τα εμβόλια mRNA για την COVID-19, όπως το εμβόλιο της Pfizer-BioNTech και της



Moderna, χρησιμοποιούν λιπιδικούς νανοφορείς για την παράδοση του mRNA στα κύτταρα. Αυτοί οι νανοφορείς είναι λιπιδικές νανοσωματιδιακές δομές που προστατεύουν το mRNA από την αποδόμηση στο σώμα και διευκολύνουν την είσοδό του στα κύτταρα, εκεί όπου το mRNA μεταφράζεται για να παράγει την πρωτεΐνη-κλειδί του ιού (όπως η πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2) και να προκαλέσει την ανοσολογική απόκριση. Αυτή η τεχνολογία νανοφορέων έχει αλλάξει τον τρόπο που παράγονται τα εμβόλια και επιτρέπει την ταχύτερη και πιο ευέλικτη ανάπτυξη τους, όπως αποδείχθηκε στην περίπτωση της πανδημίας. Η χρήση λιπιδικών νανοφορέων για την παράδοση mRNA έχει επίσης προοπτικές για τη δημιουργία νέων εμβολίων για άλλες λοιμώξεις και ασθένειες. Και επειδή ακούστηκαν πολλά για την τεχνολογία των mRNA εμβολίων, αξίζει να αναφερθεί πως εμβόλια που βασίζονται στη

νανοτεχνολογία τα επονομαζόμενα viro-somes (νανοσωματιδιακοί φορείς) κυκλοφορούν από την δεκαετία του 1990 εναντίον της γρίπης (σετέλη A και B) και της ηπατίτιδας A. Τα virosomes είναι μη αντιγραφόμενοι τεχνητοί ιοί που χρησιμοποιούνται για να μεταφέρουν ιικά αντιγόνα. Ανήκουν στα πρωτεολιποσωματικά νανοσωματίδια και παρασκευάζονται από την ανασύσταση των πρωτεϊνών του ιού της γρίπης και από φωσφολιπίδια. Στόχος αυτών των τεχνητών ιών είναι η μεταφορά αντιγόνων και η ενεργοποίηση αντισωμάτων εξειδικευμένα στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων πρωτεϊνών που έχουν στην επιφάνειά τους. Τα εμβόλια εναντίον του κορωνοϊού σχεδιάστηκαν με βάση λιπιδικά νανοσωματίδια, όπως προαναφέρθηκε, τα οποία βέβαια δεν μετέφεραν μέρος του γενετικού υλικού του, αλλά τις πρωτεΐνες του ώστε να διεγείρουν το ανοσοποιητικό μας σύστημα.

ΕΥ ΖΗΝ: Θεωρείτε πως είμαστε κοντά στην παραγωγή εμβολίων νανοτεχνολογίας και για κάθε τύπο καρκίνου;

Μ. Γαζούλη: Ειδικά για τον καρκίνο, η χρήση νανοφορέων μπορεί να προσφέρει μια πιο στοχευμένη προσέγγιση στη θεραπεία, αποφεύγοντας την καταστροφή υγιών κυττάρων που συμβαίνει με τις παραδοσιακές μεθόδους, όπως η χημειοθεραπεία. **Αυτή τη στιγμή, εξελίσσονται κλινικές μελέτες όλων των φάσεων για εμβόλια εναντίον διαφόρων μορφών καρκίνου (όπως το μελάνωμα ή ο καρκίνος του πνεύμονα), για τους οποίους πολύ γρήγορα αναμένεται να έχουμε αποτελέσματα.** Αυτά τα θεραπευτικά εμβόλια χρησιμοποιούν νανοϋλικά για να παραδώσουν τα κατάλληλα mRNA που κωδικοποιούν για τα ειδικά για κάθε τύπο καρκίνου νεοαντιγόνα με σκοπό να ενισχύσουν την ανοσολογική απόκριση καθώς χορηγούνται μαζί με ανοσοθεραπεία και να εκπαιδεύσουν τον οργανισμό στην αναγνώριση και καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και σε περίπτωση επανεμφάνισης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, τα εμβόλια θα κινητοποιούν το ανοσοποιητικό να παράγει αντισώματα που θα στρέφονται εναντίον συγκεκριμένων καρκινικών κυττάρων αναγνωρίζοντας συγκεκριμένες πρωτεΐνες στην επιφάνειά τους. Τα αντισώματα που θα παράγονται από τον οργανισμό του ασθενή, θα «επιτίθενται» και θα καταστρέφουν τα καρκινικά του κύτταρα.

ΕΥ ΖΗΝ: Πως εξασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των καινοτόμων θεραπειών και εμβολίων;

Μ. Γαζούλη: Όλα τα συστατικά των νανοσωματιδίων που έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη είναι ασφαλή και εγκεκριμένα από τους διεθνείς οργανισμούς όπως είναι οι FDA (Food and Drug Administration, USA) και EMA (European Medicine Association) και χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια στην ανάπτυξη θεραπευτικών προϊόντων που ήδη κυκλοφορούν στην παγκόσμια αγορά. Οι νανοσωματιδιακές με δομικά υλικά λιπίδια ή και πολυμερή είναι βιοσυμβατές και βιοαποικοδομήσιμες από τον ανθρώπινο οργανισμό και αποβάλλονται μέσω φυσιολογικών λειτουργιών του, όπως μέσω του ουροποιητικού. Οι νανοδομές είναι αρκετά μικρές και μπορούν να απομακρυνθούν μέσω των νεφρών και των ούρων ή μέσω του ήπατος καθώς ορισμένα νανοϋλικά αποσυντίθενται ή μεταβολίζονται στο ήπαρ, και τα απόβλητα που προκύπτουν εκκρίνονται μέσω της χολής στο έντερο και κατόπιν αποβάλλονται με τα κόπρανα,

ή μπορεί να ανακυκλωθούν από το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς ορισμένες νανοδομές μπορούν να καταναλωθούν από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα μακροφάγα, και να αποβληθούν μέσω του λεμφικού συστήματος ή μέσω των ούρων.

ΕΥ ΖΗΝ: Υπάρχει δυσπιστία απέναντι στα εμβόλια, πόσω μάλλον στα φαρμακευτικά προϊόντα και θεραπείες με νανοτεχνολογία. Πώς μπορεί αυτή να αναστραφεί;

Μ. Γαζούλη: Η δυσπιστία προς τα εμβόλια και τις θεραπείες που χρησιμοποιούν νανοτεχνολογία είναι ένα σύνθετο ζήτημα που συνδέεται με την έλλειψη πληροφόρησης, τους φόβους για την ασφάλειά τους και την παραπληροφόρηση. Χρειάζεται να μιλήσουμε στην κοινωνία με απλότητα και με ειλικρίνεια. **Χρειάζεται εκπαίδευση της επιστήμης που θα βοηθήσει στην κατανόηση πολύπλοκων αλλά σπουδαίων εννοιών που σχετίζονται με την υγεία.** Επιπρόσθετα, για να πειστεί η κοινωνία

για την ασφάλεια και την αξία αυτών των τεχνολογιών, είναι σημαντικό να ακολουθηθούν στρατηγικές που εστιάζουν στην εκπαίδευση, την επικοινωνία και την οικοδόμηση εμπιστοσύνης.

Η κοινωνία πρέπει επίσης, να κατανοήσει τη διαδικασία πίσω από την ανάπτυξη αυτών των τεχνολογιών.

Η διαφάνεια στην επιστημονική έρευνα, οι κλινικές δοκιμές και η αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μπορούν να βοηθήσουν στην αποδοχή τους.

Η χρήση αυστηρών κανονιστικών προτύπων για την έγκριση και παρακολούθηση των φαρμακευτικών προϊόντων είναι σημαντική. Απαιτείται συμπερίληψη των πολιτών στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, γιατί όταν η κοινωνία συμμετέχει ενεργά σε συζητήσεις και αποφάσεις που αφορούν την υγεία της, είναι πιο πιθανό να εμπιστευτεί τις θεραπείες που προτείνονται. Η κοινή αποδοχή των νέων τεχνολογιών και θεραπειών απαιτεί υπομονή, συνεργασία και σταδιακή οικοδόμηση εμπιστοσύνης.



«Νανοσωματίδια μπορούν να «φορτωθούν» με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η Πάρκινσον ή οι εγκεφαλικές τραυματικές βλάβες»