

**ΑΕΙ ΠΕΙΡΑΙΑ Τ.Τ.  
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ  
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ Τ.Ε.**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Εφαρμογές της Νανοτεχνολογίας στην Ιατρική**

Παπαδημητρίου Κωνσταντίνος ΑΜ:40442  
Ξενάκης Κωνσταντίνος ΑΜ:37334

**Εισηγητής: Γιαννακόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής**



Εξεταστική Επιτροπή:

Ζάχαρης Νικόλαος, Καθηγητής

Νικολόπουλος Δημήτριος, Καθηγητής

Γιαννακόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής

Ημερομηνία εξέτασης 02 / 02 /2016



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα πτυχιακή εργασία ολοκληρώθηκε μετά από επίμονες προσπάθειες, σε ένα ενδιαφέρον γνωστικό αντικείμενο, όπως αυτό της νανοτεχνολογίας. Την προσπάθειά μας αυτή υποστήριξε ο επιβλέπων καθηγητής μας, τον οποίο θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε.

Ακόμα θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τις οικογένειες μας που μας υποστήριξαν όλα αυτά τα χρόνια για να ολοκληρώσουμε με επιτυχία τις σπουδές μας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία ασχολείται με τις ιατρικές εφαρμογές της νανοτεχνολογίας, που είναι ο επιστημονικός κλάδος που ασχολείται με δομές μεγέθους μερικών νανομέτρων, τα νανοϋλικά, και με τις εφαρμογές τους. Έχει γνωρίσει τεράστια ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες, ειδικά χάρις στην εφεύρεση και χρήση εξελιγμένων απεικονιστικών συστημάτων, κυρίως μικροσκοπίων. Η νανοτεχνολογία έχει εφαρμογή σε όλους σχεδόν τους επιστημονικούς κλάδους, με πολλαπλές χρήσεις στην καθημερινή ζωή. Ο τομέας της νανοϊατρικής εμφανίζει τις περισσότερες και πολλά υποσχόμενες εξελίξεις. Η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην ιατρική καλύπτει όλα τα πεδία της. Βρίσκει εφαρμογές στη διαγνωστική, τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*, στη θεραπευτική, αλλά και στην αναγεννητική ιατρική και την αποκατάσταση ιστών και οργάνων. Πλατφόρμες αισθητήρων και νανοκυκλώματα επιτρέπουν τη διενέργεια πολύπλοκων εργαστηριακών εξετάσεων με ταχύ και αξιόπιστο τρόπο, νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται για την διεύρυνση των δυνατοτήτων των απεικονιστικών μεθόδων, για τη στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων σε ιστούς στόχους, αλλά και για την αναγέννηση ιστών και αποκατάσταση της λειτουργίας τους. Ήδη ένα μεγάλο μέρος νανοτεχνολογιών έχει ενσωματωθεί στην ιατρική καθημερινότητα, η συνεχιζόμενη όμως έρευνα σε πειραματικό επίπεδο φαίνεται πως πρόκειται να αλλάξει ριζικά το τοπίο της εφαρμοζόμενης ιατρικής μέσα στις επόμενες δεκαετίες, θέτοντας ταυτόχρονα και μεγάλο αριθμό κοινωνικών και ηθικών προβλημάτων.

## ABSTRACT

The present thesis concerns the medical applications of nanotechnology, which is science, engineering, and technology conducted at the nano-scale. It involves the study and application of extremely small things (nanomaterials) and can be used across all the other science fields, such as chemistry, biology, physics, materials science, and engineering. Novel imaging instruments and modalities have greatly contributed to its development. Nanomedicine, that is the application of nanotechnology in medicine, seems to be the most promising and rapidly expanding area of nano-research, with huge impact in human lives.

Nanotechnology applications in medicine cover a very broad spectrum, including diagnostics, both in vitro and in vivo, therapeutics and regenerative medicine. Nanobiosensors platforms and nanochips allow for many different types of laboratory tests to be performed, in a quick and reliable way. Nanomaterials, such as gold nanoparticles or supramagnetic iron oxide particles, used in imaging modalities as contrast agents, expand the diagnostic limits, while their potential for targeted drug delivery to tissues, mainly tumors, lowers toxicity and enhances therapeutic effects. Cell based therapies, scaffolds and biomaterials on the other hand contribute to the effort of regenerative medicine to replace or regenerate cells and tissues, in order to restore normal function. Many nanotechnological applications have already been incorporated in our every-day medical practice. However, there is a huge ongoing research in all fields, which is about to change radically and dramatically the scenery of medical profession and health care in the decades to come. Many social, economical, environmental and ethical issues emerge, concerning this field.

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Νανοτεχνολογία

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** νανοτεχνολογία, νανοϊατρική, διαγνωστική, θεραπευτική, αναγεννητική ιατρική





## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1 Παρασκευασμένα μεσοπορώδη νανοσωματίδια διοξειδίου του πυριτίου με μέση εξωτερική διάμετρο (a) 20nm, (b) 45nm, and (c) 80nm .....	13
Εικόνα 1.2 Νανοσωματίδιο, (κβαντική τελεία) ημιαγωγός θειούχου μολύβδου με πλήρη αδρανοποίηση από το ελαϊκό οξύ .....	15
Εικόνα 1.3 Η νανοϊατρική δύναται να καταστρέψει βακτήρια ανθεκτικά σε αντιβιοτικά .....	16
Εικόνα 2.1 Σχηματική παράσταση ενός απλού βιο-αισθητήρα .....	20
Εικόνα 2.2 Νανοβιοαισθητήρες (Nano-Electro-Mechanical-Systems): Διατάξεις νανοπροβόλων που χρησιμοποιούνται ως αισθητήρες για την ανίχνευση μάζας 21	
Εικόνα 2.3 Μικροηλεκτρόδια για μέτρηση και ενεργοποίηση νευρώνων.....	22
Εικόνα 2.4 Αισθητήρας μέτρησης πίεσης σε μορφή φακού επαφής .....	23
Εικόνα 2.5 Ασύρματος εμφυτεύσιμος αισθητήρας μέτρησης αρτηριακής πίεσης	23
Εικόνα 2.6 Ασύρματος εμφυτεύσιμος αισθητήρας μέτρησης ενδοκρανιακής πίεσης .....	23
Εικόνα 2.7 Διαδικασία διάγνωσης νοσημάτων μέσω συσκευής lab-on-a-chip.....	24
Εικόνα 2.8 Σχηματικό διάγραμμα κατασκευής νανοημάτων με τη μέθοδο vapor-liquid-solid(VLS) .....	25
Εικόνα 2.9 Διάφορες δομές νανοσωλήνων .....	27
Εικόνα 2.10 Συσχέτιση μήκους κύματος φθορισμού και μεγέθους κβαντικής τελείας .....	32
Εικόνα 2.11 Εντοπισμός καρκινικών κυττάρων με χρήση κβαντικών τελειών και υπεριώδους ακτινοβολίας.....	33
Εικόνα 2.12 Νανοσωματίδιο χρυσού με συνδέτη κιτρικού οξέους.....	34
Εικόνα 3.1 Τομή από δομές φωσφολιπιδίων. Παρουσιάζονται ένα λιπόσωμα, μικύλλιο και ένα φύλλο διπλοστιβάδας.....	39
Εικόνα 3.2 Τρισδιάστατο δίκτυο υδροπηκτών .....	43
Εικόνα 3.3 Lab-On-A-Chip για την διάγνωση του διαβήτη .....	46
Εικόνα 3.4 Νεφρό ασθενούς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	48
Εικόνα 3.5 Ένα μπλε κλειδί (μορίων) για να ρυθμίσει το πράσινο κοχλία (ένα δαχτυλίδι pillarene) που συνδέεται με ένα κίτρινο χημικό "επισκέπτη".....	52

Εικόνα 3.6 Σχηματικό διάγραμμα της διαδικασίας συναρμολόγησης δύο σταδίων της δομής πυρήνα-κελύφους του πράσινου τσαγιού φορέα φαρμάκου. ....	55
Εικόνα 3.7 Δομή της πορφίνης, της πιο απλής πορφυρίνης.....	58
Εικόνα 3.8 Στην μαστογραφία διακρίνεται αριστερά φυσιολογικός μαστός και δεξιά μαστός με καρκίνο. ....	64
Εικόνα 3.9 Αριστερά: Φυσιολογική απεικόνιση εγκεφάλου Δεξιά: Απεικόνιση εγκεφάλου με νόσο Αλτσχάιμερ .....	69
Εικόνα 4.1 Θεωρητική απεικόνιση νανομηχανής επισκευής κυττάρων.....	78

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ**

Πίνακας 5.1 Πλεονεκτήματα της νανοϊατρικής σε σχέση με την κλασσική ιατρική .....	86
---	----



# Περιεχόμενα

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο – Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Ορισμός της Νανοτεχνολογίας .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Ιστορική αναδρομή .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3 Νανοτεχνολογία στην Ιατρική .....</b>	<b>16</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Είδη Διαγνωστικής Ιατρικής .....</b>	<b>17</b>
2.1.1 In-vivo απεικόνιση .....	17
2.1.2 In-vitro απεικόνιση .....	18
<b>2.2 Βιοαισθητήρες .....</b>	<b>19</b>
2.2.1 MEMS-NEMS .....	19
2.2.1.1 Δομή.....	19
2.2.1.2 Εφαρμογές .....	21
2.2.2 Νανοσύρματα.....	24
2.2.2.1 Δομή.....	24
2.2.2.2 Εφαρμογές .....	26
2.2.3 Νανοσωλήνες άνθρακα .....	26
2.2.3.1 Εισαγωγή.....	27
2.2.3.2 Σύνθεση .....	27
2.2.3.3 Ηλεκτρονική δομή.....	28
2.2.3.4 Εφαρμογές .....	29
<b>2.3 Μοριακή απεικόνιση.....</b>	<b>31</b>
2.3.1 Κβαντικές τελείες.....	31
2.3.1.1 Δομή.....	31
2.3.1.2 Ιδιότητες .....	32
2.3.1.3 Εφαρμογές .....	33
2.3.2 Νανοσωματίδια .....	33
2.3.2.1 Ορισμός.....	33
2.3.2.2 Νανοσωματίδια Χρυσού.....	34
2.3.2.3 Μαγνητικά Νανοσωματίδια .....	35
2.3.2.4 Διαγνωστικές Εφαρμογές των Νανοσωματιδίων .....	35
2.3.3 Νευρο-ηλεκτρονικές διεπαφές.....	36
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο – ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Ελεγχόμενη Αποδέσμευση Φαρμάκων.....</b>	<b>37</b>

<b>3.2 Φορείς φαρμάκων .....</b>	<b>39</b>
3.2.1 Μικύλλια-Λιποσώματα.....	39
3.2.2 Δενδριμερή-Υγροί κρύσταλλοι .....	40
3.2.3 Νανοσωματίδια .....	40
3.2.4 Ανόργανα/ορυκτά υλικά .....	41
3.2.5 Υδροπηκτές.....	42
3.2.6 Εμφυτεύματα και συσκευές αποδέσμευσης φαρμάκων .....	44
<b>3.3 Σύγχρονα παραδείγματα αντιμετώπισης ασθενειών.....</b>	<b>45</b>
3.3.1 Πρόληψη διαβήτη τύπου-1 .....	45
3.3.2 Αντιμετώπιση νεφρικής νόσου.....	48
3.3.3 Κατασκευή φαρμάκων με νανοκλειδί μορίων ανθρακένιου .....	51
3.3.4 Τεχνικές θεραπείας του καρκίνου .....	53
3.3.4.1 Νανοσωματίδια πράσινου τσαγιού για την καταστροφή καρκινικών κυττάρων.....	53
3.3.4.2 Ελεγχόμενα μαγνητικά νανοσωματίδια για «αυτοκαταστροφή» καρκινικών κυττάρων..	56
3.3.4.3 Ανόργανα νανοσωματίδια για διάγνωση και καταστροφή καρκινικών όγκων .....	57
3.3.4.4 Καινοτομίες στη θεραπεία του καρκίνου με μικροφουσαλίδες και νανοσωματίδια.....	59
3.3.4.5 Νανοσωματίδια για τον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού.....	61
3.3.5 Πιθανές διαδρομές θεραπείας της νόσου Αλτσχάιμερ.....	68
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ .....</b>	<b>71</b>
<b>4.1 Νανοχειρουργική .....</b>	<b>72</b>
4.1.1 Καθοδηγούμενη χειρουργική μέσω νανοαπεικόνισης .....	74
4.1.2 Καθοδηγούμενη χειρουργική μέσω νανοσωματιδίων. Υπερθερμία .....	75
<b>4.2 Νανορομποτική.....</b>	<b>76</b>
<b>4.3 Νανομηχανές επισκευής κυττάρων .....</b>	<b>77</b>
<b>4.4 Αναγεννητική ιατρική.....</b>	<b>79</b>
4.4.1 Βιο-υλικά και αναδόμηση ιστών .....	80
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο – ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>82</b>
<b>5.1 Ηθική .....</b>	<b>82</b>
<b>5.2 Πιθανοί κίνδυνοι για την υγεία του ανθρώπου και το περιβάλλον .....</b>	<b>84</b>
<b>5.3 Συμπεράσματα.....</b>	<b>85</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>88</b>

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο – Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αυτό το κεφάλαιο αναλύεται το αντικείμενο της πτυχιακής εργασίας και γίνεται μια ιστορική αναδρομή γύρω από τις μεθόδους και τις εφαρμογές που έχουν παρουσιαστεί σε αυτόν τον τομέα.

### 1.1 Ορισμός της Νανοτεχνολογίας

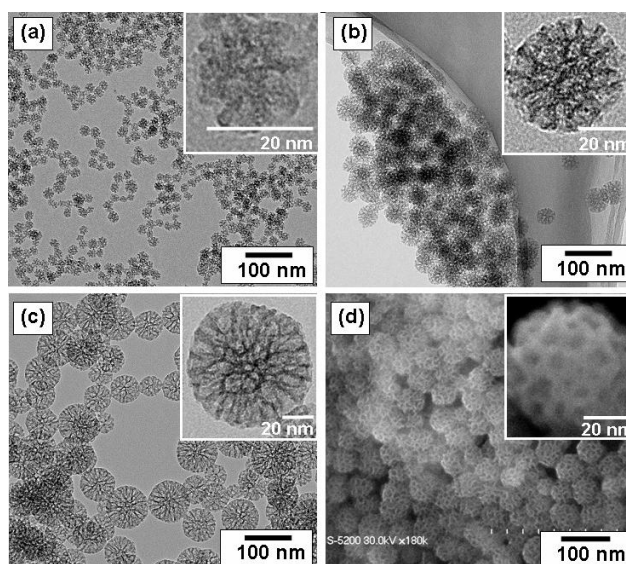
Νανοτεχνολογία είναι ένας όρος ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη δημιουργία και χρήση λειτουργικών δομών μεγέθους μεταξύ 1 και 100 νανομέτρων, της τάξεως δηλαδή του  $10^{-9}$  μέτρων. Οι διαστάσεις γίνονται ευκολότερα αντιληπτές

αναφέροντας πως ένα νανόμετρο ισούται περίπου με το 1/80000 μιας ανθρώπινης τρίχας ή με το μήκος 10 ατόμων υδρογόνων σε σειρά. Κατά παρόμοιο τρόπο ορίζεται και ο όρος νανοεπιστήμη αναφερόμενος σε επιστήμες οι οποίες μελετούν φαινόμενα στην κλίμακα αυτή.

Οι δράσεις της νανοτεχνολογίας περιλαμβάνουν το σχεδιασμό και την κατασκευή των υλικών στο επίπεδο του μορίου και το ατόμου, καθώς και τις ποικίλες εφαρμογές των υλικών αυτών. Η ύλη, στα

επίπεδα που την εξετάζει η νανοτεχνολογία, εμφανίζει ιδιότητες **κβαντικής φύσεως**, τελείως διαφορετικές από τις ιδιότητες των μακροσκοπικών μεγεθών που περιτριγυρίζουν τον άνθρωπο στην καθημερινότητα του.

Συνεπώς, η νανοτεχνολογία έχει χαρακτήρα διεπιστημονικό, αφού συνδυάζεται άριστα με τις υπόλοιπες επιστήμες των οποίων οι δομές που τις απαρτίζουν μετρώνται και αυτές στην ίδια κλίμακα (νανοκλίμακα), όπως η κβαντική φυσική, η



Εικόνα 1.1 Παρασκευασμένα μεσοπορώδη νανοσωματίδια διοξειδίου του πυριτίου με μέση εξωτερική διάμετρο (a) 20nm, (b) 45nm, and (c) 80nm

χημεία, η βιολογία, η πληροφορική και μικροηλεκτρονική. Οι δυνατότητες εξέλιξης που προσφέρουν τα εργαλεία της νανοτεχνολογίας υπόσχονται να επιλύσουν πολλές παγκόσμιες προκλήσεις που απασχολούν τον άνθρωπο, όπως ζητήματα βιομηχανικής παραγωγής, προστασίας του περιβάλλοντος, επικοινωνίας και ιατρικής, με την οποία θα επικεντρωθούμε σε αυτήν την εργασία. [1]

## 1.2 Ιστορική αναδρομή

Η νανοτεχνολογία είναι ένας σχετικά νέος επιστημονικός τομέας αν και η σύλληψη των βασικών ιδεών της έγινε πριν από αρκετά χρόνια. Η έννοια της νανοτεχνολογίας εισάχθηκε κατά τη διάρκεια μίας διάλεξης στην Αμερικανική Φυσική Εταιρεία (American Physical Society) από τον Richard Feynman το 1959. Στη διάλεξη αυτή διατυπώθηκε η ιδέα ελέγχου των υλικών σε ατομικό επίπεδο με σκοπό την κατασκευή συσκευών αρκετά μικρών σε μέγεθος, οι οποίες θα είχαν τη δυνατότητα να παράγουν και να αποθηκεύουν ενέργεια. Ακόμη, θα μπορούσε να επιτευχθεί η αποθήκευση τεράστιων ποσοτήτων πληροφορίας σε πολύ μικρό χώρο. [2]

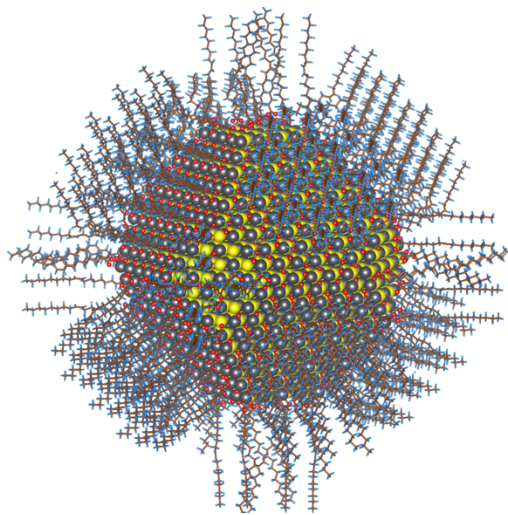
Ο όρος νανοτεχνολογία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον καθηγητή Norio Taniguchi το 1974, ο οποίος αναφέρθηκε σε αυτόν για να περιγράψει τη διαδικασία κατεργασίας των υλικών σε ατομικές διαστάσεις. Το 1981 εφευρίσκεται από τους Binnig και Rohrer το μικροσκόπιο σάρωσης σήραγγας (scanning tunneling microscope), το οποίο είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τη μετέπειτα εξέλιξη της νανοτεχνολογίας, καθώς επέτρεπε την απεικόνιση μεμονωμένων ατόμων ενός υλικού. [4] Την ίδια χρονιά ο Eric Drexler διατύπωσε τις βασικές αρχές του μοριακού σχεδιασμού και της νανομηχανικής.

Λίγο αργότερα, το 1986 εφευρίσκεται ακόμη ένα σημαντικό εργαλείο, που βοήθησε στη ραγδαία ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας, το μικροσκόπιο ατομικής ισχύος (atomic force microscope) από τους Binnig, Quate και Gerber. Το μικροσκόπιο ατομικής ισχύος διαθέτει την ικανότητα να απεικονίζει και να διαχειρίζεται υλικά που το μέγεθός τους φτάνουν το 1 nm. [4] Την ίδια χρονιά ο Eric Drexler χρησιμοποιεί τον όρο νανοτεχνολογία στο βιβλίο του «Οι Μηχανές της Δημιουργίας» (“Engines of Creation”) για να περιγράψει την κατασκευή συσκευών στο επίπεδο της νανοκλίμακας. [3]

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 αρχίζουν να λειτουργούν οι πρώτες εταιρείες νανοτεχνολογίας. Ενώ το 1991 ανακαλύπτεται από τον Lijima ο νανοσωλήνας άνθρακα, ο οποίος παρουσιάζει εξαιρετικές ιδιότητες όσον αφορά την αντοχή του και τη θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα του. Το 1993 ο Bawendi ανακάλυψε μία μέθοδο για την ελεγχόμενη σύνθεση των νανοκρυστάλλων (κβαντικές τελείες), ανοίγοντας το δρόμο για εφαρμογές, όπως είναι τα υψηλής απόδοσης φωτοβολταϊκά συστήματα και τα συστήματα φωτισμού.

Στις αρχές της δεκαετίας του '00 εμφανίστηκαν οι πρώτες εμπορικές εφαρμογές της νανοτεχνολογίας, αν και ήταν περιορισμένες στον τομέα των νανοϋλικών κυρίως. Μερικές από τις εμπορικές εφαρμογές των νανοϋλικών είναι η χρήση νανοσωματιδίων αργύρου για αντιβακτηριακούς σκοπούς, διαφανείς αντηλιακές μεμβράνες για την προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία και καρβονικοί νανοσωλήνες για τη χρήση τους σε υφάσματα που δε λερώνονται.

Τα πρώτα νανοϋλικά, βέβαια, κάνουν την εμφάνισή τους από το Μεσαίωνα. Την εποχή εκείνη, οι τεχνίτες επεξεργάζονταν το χρυσό και άλλα υλικά. Ακολουθώντας μία εμπειρική διαδικασία κατάφεραν με τη βοήθεια της φωτιάς να παράγουν υλικά, τα οποία διέθεταν ξεχωριστές για την εποχή ιδιότητες. Για παράδειγμα, τα



Εικόνα 1.2 Νανοσωματίδιο, (κβαντική τελεία) ημιαγωγός θείουχου μολύβδου με πλήρη αδρανοποίηση από το ελαϊκό οξύ



βιτρό των Βικτοριανών και Μεσαιωνικών εκκλησιών είναι διακοσμημένα με χρυσές νανοκουκκίδες. [4]

### 1.3 Νανοτεχνολογία στην Ιατρική

Αντικείμενο της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι μελέτη εφαρμογών της νανοτεχνολογίας στην ιατρική. Η νανοϊατρική ορίζεται ως η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στον τομέα της υγείας. Στηρίζεται στις βελτιωμένες και συχνά νέες φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες των νανοδομημένων υλικών. Το συγκρίσιμο μέγεθος των συνθετικών αυτών δομών με φυσικές λειτουργικές μονάδες (βιομόρια και κύτταρα) επιτρέπει την άμεση αλληλεπίδραση τους με τους ζωντανούς οργανισμούς. Στόχος της νανοϊατρικής είναι η βελτίωση τόσο της διαγνωστικής ιατρικής (έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση) όσο και της θεραπευτικής ιατρικής (π.χ. βελτιωμένες φαρμακευτικές ουσίες, συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων) καθώς και η ανάπτυξη μεθόδων για τη συστηματική ιατρική παρακολούθηση (π.χ. της εξέλιξης των ασθενειών, της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής). Η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στη ιατρική έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη μίας νέας γενιάς διαγνωστικών εργαλείων τα οποία παρέχουν ακριβή βιολογικά δεδομένα σύντομα και με απλό τρόπο. Ταυτόχρονα η έρευνα για την ανάπτυξη φορέων με διαφορετικές ιδιότητες και λειτουργίες (χρήσεις), αλλά και νέων συσκευών για την ελεγχόμενη αποδέσμευση των φαρμάκων αποτελούν έναν σημαντικό τομέα της νανοϊατρικής. Τέλος η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην αναγεννητική ιατρική υπόσχεται μια εντελώς διαφορετική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των ασθενειών. [5]



Εικόνα 1.3 Η νανοϊατρική δύναται να καταστρέψει βακτήρια ανθεκτικά σε αντιβιοτικά

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλύσουμε τους τρόπους διάγνωσης και ανίχνευσης ασθενειών μέσω εφαρμογών της νανοτεχνολογίας.

#### 2.1 Είδη Διαγνωστικής Ιατρικής

Η διαγνωστική ιατρική περιλαμβάνει την *in vivo* απεικόνιση και την *in vitro* διάγνωση και έχει ως στόχο την πρόωρη διάγνωση ασθενειών, για παράδειγμα στο επίπεδο ανίχνευσης ενός “ελαττωματικού” κυττάρου ή ενός βιομορίου τα οποία σηματοδοτούν την έναρξη μιας ασθένειας.

##### 2.1.1 *In-vivo* απεικόνιση

Η Λατινογενής έκφραση *in vivo*, που ελληνικά αποδίδεται "εν ζωή", αναφέρεται σε ότι λαμβάνει χώρα μέσα σε έναν έμβιο οργανισμό.

Σε ότι αφορά την *in vivo* απεικόνιση, η έρευνα εστιάζει στην ανάπτυξη βελτιωμένων συστημάτων ανίχνευσης (π.χ., μικρές, χαμηλού κόστους κάμερες για απεικόνιση όλου του σώματος με πολλαπλά ισότοπα και πολλαπλούς ανιχνευτές), ανάπτυξη βελτιωμένων, μη τοξικών ανιχνευτικών μικρο-διατάξεων που δεν προκαλούν διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ διεγείρονται από κάποιο εξωτερικό μαγνητικό ή ηλεκτρομαγνητικό πεδίο και δεισιδύουν στα κύτταρα ξεπερνώντας τα διάφορα βιολογικά εμπόδια, βελτίωση των μεθόδων συλλογής σημάτων, ανάλυσης εικόνας και επεξεργασίας σήματος και δεδομένων (π.χ., μετατροπή σήματος από απόσταση, ενδοκυτταρική τομογραφία σε πραγματικό χρόνο, ανίχνευση και διάγνωση με χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή για διευκόλυνση της εξαγωγής πληροφοριών).

Οι μελλοντικοί ερευνητικοί στόχοι σε ότι αφορά την *in vivo* απεικόνιση με τη χρήση νανοσωματιδίων είναι η ανάπτυξη βελτιωμένων συστημάτων ανίχνευσης, εστιάζοντας σε μικρές, αποτελεσματικές και χαμηλού κόστους κάμερες για απεικόνιση όλου του σώματος με πολλαπλούς ανιχνευτές, η βελτίωση των

υπαρχόντων ανιχνευτών μέσω βελτίωσης των υλικών δόμησής τους και η ανάπτυξη βελτιωμένων, μη τοξικών ανιχνευτικών μικροδιατάξεων, που δεν προκαλούν διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ διεγείρονται από κάποιο εξωτερικό μαγνητικό ή ηλεκτρομαγνητικό πεδίο και δεισιδύουν στα κύτταρα ξεπερνώντας τα διάφορα βιολογικά εμπόδια. Απεικονιστικά νανοσωματίδια (π.χ. νανοσωματίδια σιδήρου) σήμερα, καθοδηγούν σκιαγραφικούς παράγοντες ή αποτελούν τα ίδια μέσο σκίασης σε συγκεκριμένους ιστούς, καθιστώντας την ανίχνευση ασθενειών, όπως ο καρκίνος, δυνατή σε αρχικότερα στάδια. Τα νανοσωματίδια αυτά συχνά έχουν μαγνητικές, πυρηνικές ή οπτικές ιδιότητες, καθιστώντας δυνατή τη χρήση τους σε διάφορες απεικονιστικές μεθόδους. Τα νανοσωματίδια μπορούν, επίσης, να μεταφέρουν φάρμακα σε συγκεκριμένους ιστούς, στοχεύοντας γνωστούς βιοδείκτες της νόσου, καθιστώντας τα φάρμακα αυτά πιο αποτελεσματικά και λιγότερο επιβλαβή σε άλλα όργανα.

### **2.1.2 In-vitro απεικόνιση**

Η λατινική έκφραση *In vitro* (που σημαίνει μέσα στο γυαλί - δοκιμαστικό σωλήνα), είναι επιστημονικός όρος της βιολογίας που αναφέρεται κυρίως στην τεχνική της πραγματοποίησης ενός δεδομένου πειράματος σε δοκιμαστικό σωλήνα ή γενικότερα για πειράματα που πραγματοποιούνται σε αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες έξω από τους ζωντανούς οργανισμούς.

Στα πλαίσια της *in vitro* διάγνωσης, ο συνδυασμός της ελαχιστοποίησης του μεγέθους των διαγνωστικών συσκευών και της ενσωμάτωσης διαφόρων λειτουργιών σε μία μοναδική συσκευή με βάση προηγμένες τεχνικές της βιομηχανίας ηλεκτρονικών, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη συσκευών οι οποίες είναι μικροσκοπικές, γρήγορες, έχουν χαμηλό κόστος, δεν απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό για τη χρήση τους, χρειάζονται μικρά δείγματα, το οποίο συνεπάγεται λιγότερο επώδυνες και τραυματικές μεθόδους λήψης δειγμάτων αίματος, βιολογικών υγρών και ιστών, και εξάγουν ολοκληρωμένα και ακριβή δεδομένα από μία μοναδική μέτρηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν ήδη αναπτυχθεί νανοσυσκευές διάγνωσης σε μορφή πλακιδίου (*chip*), ικανές να αναγνωρίσουν και

να ποσοτικοποιήσουν συγκεκριμένα τμήματα του ανθρώπινου γονιδιώματος, καθώς και των εκφρασμένων πρωτεϊνών τους. [5]

## 2.2 Βιοαισθητήρες

### 2.2.1 MEMS-NEMS

#### 2.2.1.1 Δομή

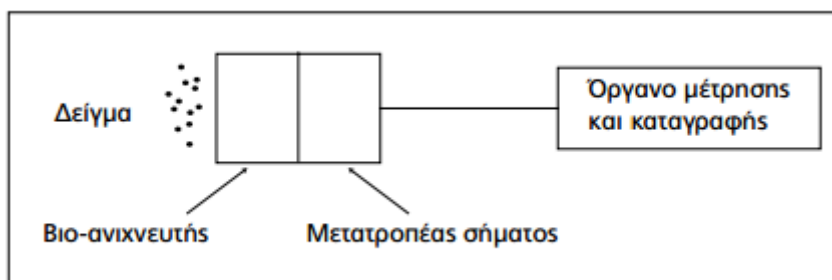
Τα μικροηλεκτρομηχανολογικά συστήματα (MEMS) αποτελούν την τεχνολογία των πολύ μικρών συσκευών. Στην Ιαπωνία αναφέρονται συχνά ως μικρομηχανές (micromachines) και στην Ευρώπη ως τεχνολογία μικροσυστημάτων (micro systems technology – MST). Τα MEMS μπορεί να αποτελούνται από διάφορα μέρη των οποίων οι διαστάσεις βρίσκονται ανάμεσα στο 1μm και τα 100μm. Σε άλλη κατηγορία εντάσσονται συσκευές με διαστάσεις της τάξης των μερικών νανόμετρων (NanoElectroMechanical Systems – NEMS).

Οι συσκευές αυτές συνήθως αποτελούνται από μια κεντρική μονάδα επεξεργασίας και διάφορα μέρη που αλληλεπιδρούν με το εξωτερικό περιβάλλον ως αισθητήρες ή επενεργητές. Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό τους είναι ότι σε αυτές τις διαστάσεις δεν ισχύουν πολλοί κλασικοί νόμοι της φυσικής αλλά απαιτείται διαφορετική αντιμετώπιση. Επίσης, στις συσκευές αυτές ο λόγος επιφάνειας προς μάζα είναι συνήθως πολύ μεγάλος. Έτσι, φαινόμενα επιφάνειας, όπως π.χ. οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις, έχουν πολύ ισχυρότερη επίδραση από φαινόμενα μάζας, όπως π.χ. η αδράνεια.

Μια άλλη υποκατηγορία των MEMS, και σε περίπτωση βιολογικών εφαρμογών των bioMEMS, είναι τα λεγόμενα Lab on a chip devices (LOC) ή αλλιώς Micro total analysis systems (μTAS). Τα συστήματα αυτά παρουσιάζουν ενδιαφέρουσες εφαρμογές και για αυτό θα τα εξετάσουμε εν συντομία στην συνέχεια. Το κύριο χαρακτηριστικό των συσκευών αυτών είναι ότι ενσωματώνουν μια ή περισσότερες λειτουργίες, που κανονικά γίνονται σε περιβάλλον εργαστηρίου, επάνω σε μια επίπεδη συσκευή πολύ μικρών διαστάσεων (chip). Οι συσκευές αυτές μάλιστα συχνά διαχειρίζονται μικροσκοπικές ροές ρευστών, την τάξης των μερικών pl (pico litre). [6]

Μετά την ανακάλυψη του πρώτου βιοαισθητήρα, το 1962 από τον Clark, που δεν είναι άλλος από το γνωστό μας ζαχαρόμετρο και την τεράστια εμπορική επιτυχία που ακολούθησε με τη μαζική παραγωγή του, η ερευνητική δραστηριότητα στον τομέα των βιοαισθητήρων παρουσίασε μια κατακόρυφη αύξηση τα τελευταία 20 χρόνια. Η χρήση των νανοβιοαισθητήρων έχει φέρει μια νέα εποχή στον έλεγχο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη, με τα in vivo συστήματα συνεχούς παρακολούθησης και τις εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης.

Οι πρόσφατες πρόοδοι, επίσης, στον τομέα των γονιδιακών και πρωτεϊνικών “biochips”, φανερώνουν τις τεράστιες δυνατότητες που παρέχονται και στο μη ειδικό χρήστη, ώστε να μπορεί να πραγματοποιεί με ευκολία σύνθετες τεχνικά μετρήσεις, με αξιοπιστία και με την ελάχιστη επεμβατικότητα και κόστος. Οι βιοαισθητήρες αποτελούνται από ένα σύνθετο σύστημα ενόργανης ανάλυσης που περιλαμβάνει ένα βιολογικό ή βιολογικής προέλευσης αισθητήριο στοιχείο (π.χ. αντίσωμα, DNA, κύτταρο ή μικροοργανισμό), ενσωματωμένο ή στενά συνδεδεμένο με ένα φυσικο-χημικό μετατροπέα σήματος. Ο συνήθης στόχος των βιοαισθητήρων είναι η ανίχνευση ή η μέτρηση μιας φυσικοχημικής μεταβολής που είναι σχετική με το μέγεθος ή τη δράση ενός αναλυτέου στοιχείου ή μίας ομάδας αναλυτέων στοιχείων

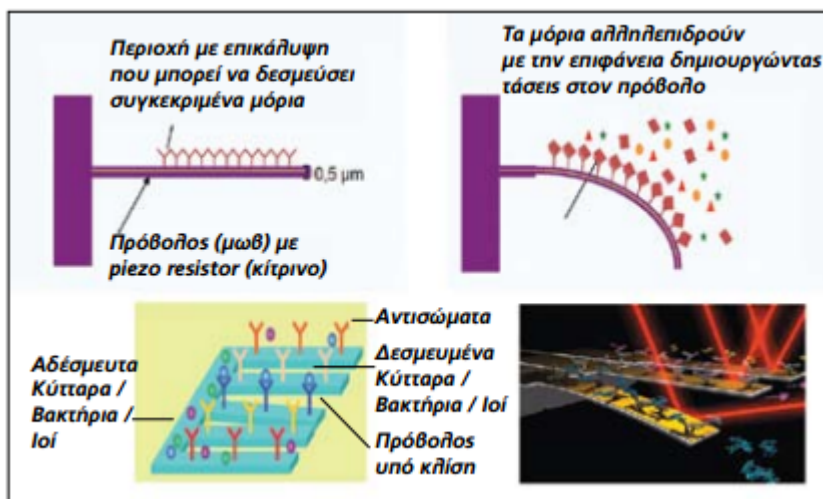


Εικόνα 2.1 Σχηματική παράσταση ενός απλού βιο-αισθητήρα

Η λειτουργία των βιοαισθητήρων βασίζεται σε συγκεκριμένες, πολύ ειδικές βιοαντιδράσεις κατάλυσης ή συγγένειας και ο σχεδιασμός τους συνδέεται κατά κύριο λόγο με τις τεχνικές καθήλωσης των βιολογικά ενεργών ουσιών και κατά δεύτερο λόγο με τον τύπο του μετατροπέα σήματος που θα χρησιμοποιηθεί, π.χ.

ηλεκτροχημικός,  
οπτικός, θερμικός,  
μαγνητικός.

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η μελέτη και η κατανόηση, σε μοριακό επίπεδο, της κινητικής των βιοαντιδράσεων, αλλά και του περιβάλλοντος λειτουργίας. Ιδανικά



Εικόνα 2.2 Νανοβιοαισθητήρες (Nano-Electro-Mechanical-Systems): Διατάξεις νανοπροβόλων που χρησιμοποιούνται ως αισθητήρες για την ανίχνευση μάζας

δομικά υλικά για εφαρμογές στους βιοαισθητήρες αποτελούν οι νανοσωλήνες, αφού μπορούν να προσλαμβάνουν με ευκολία ενεργές χημικές ομάδες στην πλευρική επιφάνειά τους που χρησιμεύουν ως υποδοχείς για την ανίχνευση χημικών ουσιών ή παθολογικών.

### 2.2.1.2 Εφαρμογές

Οι εφαρμογές των νανοβιοαισθητήρων καλύπτουν πολλούς διαφορετικούς τομείς όπως: κλινική διαγνωστική, βιοανάλυση και βιοϊατρική, ανάλυση χημικών ουσιών (στη φαρμακευτική, βιομηχανίες καλλυντικών, ποτών και τροφίμων), μικροβιολογία (στη βακτηριολογική και ιολογική ανάλυση) κ.ά. Οι δυνατότητες εφαρμογής των νανοβιοαισθητήρων στη δερματολογική διάγνωση, μέσω της ανίχνευσης ιστοπαθολογικών markers (π.χ. πρωτεΐνη S-100, Melan-a, HMB45, Ki67, p53, CD68, CD34 κ.ά.), επεκτείνονται σε ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων. Οι έρευνες στοχεύουν στην ανάπτυξη νέων φορητών συστημάτων για την in-vivo και on real-time διάγνωση του μελανώματος και

άλλων δερματικών παθήσεων, στην ανίχνευση των τοξικών, λοιμογόνων και καρκινογόνων παραγόντων ή των διαταραχών των μεταβολικών ισορροπιών, στην on line παρακολούθηση και καταγραφή σε επίπεδο κυττάρου και στη διαφοροδιαγνωστική της Ογκολογικής Δερματολογίας.

Παρόλα αυτά, οι μελέτες αυτές βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο ακόμη, μέχρι να μπορέσουν να προσεγγίσουν τις προοπτικές που οραματίζονται. Τα nano-biochips (lab-on-a-chip or LOC systems) δημιουργούνται από την ενσωμάτωση ενός πολλαπλού συστήματος νανοβιοαισθητήρων σε ένα στερεό υπόστρωμα. Τα επόμενα χρόνια, τα συστήματα αυτά αναμένεται ότι θα παρέχουν γρήγορη και φθηνή ανάλυση γονιδίων, πρωτεϊνών και βιοχημικών παραμέτρων από μία μόνο σταγόνα βιολογικού υγρού (αντικαθιστώντας τις σύνθετες εργαστηριακές εξετάσεις), ενώ τα εμφυτεύσιμα microchips κάτω από το δέρμα μπορεί να αυξήσουν τις δυνατότητές μας για τη συλλογή ιατρικών δεδομένων. [7]

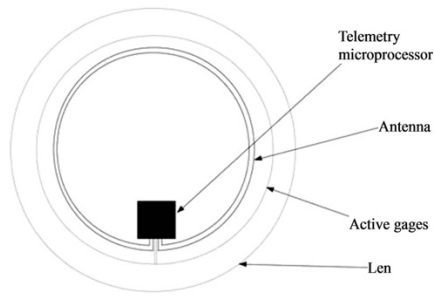
Παρακάτω εξετάζουμε μερικά παραδείγματα εφαρμογών στην διαγνωστική ιατρική:

- Νευρολογία: Μέτρηση νευρικών σημάτων, ενεργοποίηση νευρώνων με ηλεκτρικά σήματα



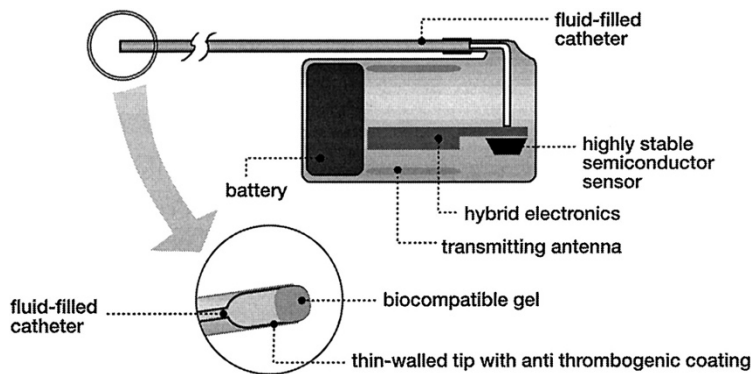
Εικόνα 2.3 Μικροηλεκτρόδια για μέτρηση και ενεργοποίηση νευρώνων

- Οπτική: Αισθητήρες μέτρησης πίεσης στο εσωτερικό του βολβού του ματιού (IntraOcular Pressure (IOP) Sensor). Πολλές φορές αποτελεί την ένδειξη εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ μπορεί να προληφθούν και βλάβες στο μάτι.



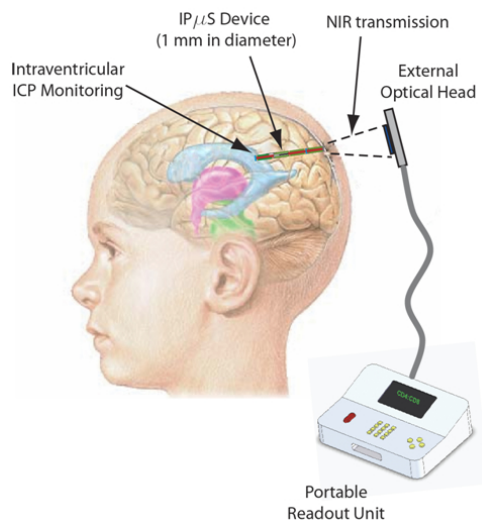
Εικόνα 2.4 Αισθητήρας μέτρησης πίεσης σε μορφή φακού επαφής

- Καρδιολογία: Μέτρηση πίεσης της καρδιάς και των καρδιακών παλμών και συνεχής μετάδοση του σήματος στον γιατρό που παρακολουθεί τον ασθενή ώστε να αποφευχθεί καρδιακή ανακοπή.



Εικόνα 2.5 Ασύρματος εμφυτεύσιμος αισθητήρας μέτρησης αρτηριακής πίεσης

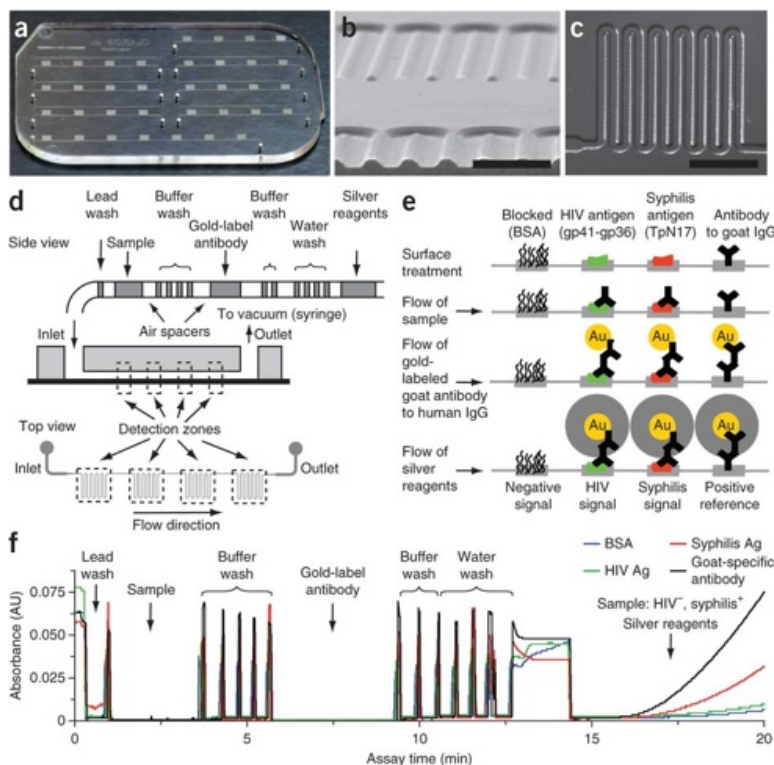
- Κρανιακές βλάβες: Μέτρηση πίεσης στο εσωτερικό του κρανίου (IntraCranial Pressure – ICP) κυρίως για την παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποστεί κρανιακά τραύματα.



Εικόνα 2.6 Ασύρματος εμφυτεύσιμος αισθητήρας μέτρησης ενδοκρανιακής πίεσης



- Διάγνωση ασθενειών: Ολοκληρωμένη συσκευή (Lab on a chip) για την διάγνωση μεταδιδόμενων ασθενειών στον αναπτυσσόμενο κόσμο.



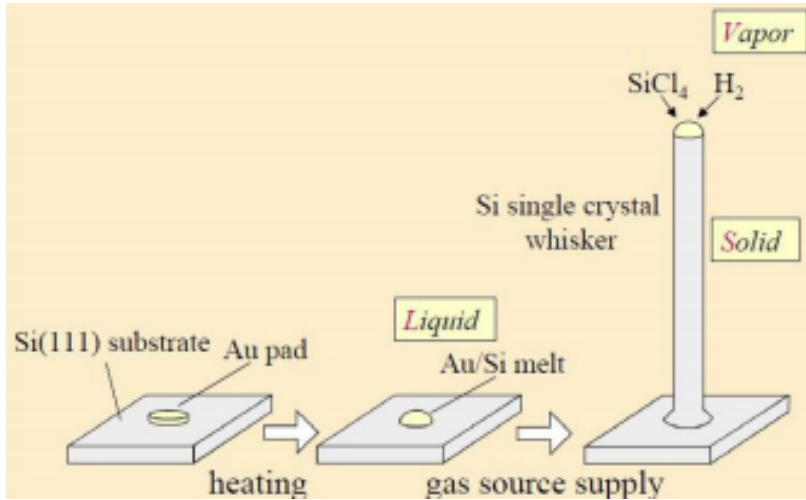
Εικόνα 2.7 Διαδικασία διάγνωσης νοσημάτων μέσω συσκευής lab-on-a-chip

## 2.2.2 Νανοσύρματα

### 2.2.2.1 Δομή

Ένα nanowire ή αλλιώς ένα νανοσύρμα, έχει διάμετρο της τάξης του ενός νανομέτρου ( $10^{-9}$  μέτρα) . Μπορεί επίσης να οριστεί και ως ο λόγος του μήκους προς το πλάτος , με την προϋπόθεση ότι είναι μεγαλύτερος από 1000. Εναλλακτικά , μπορεί να οριστεί και ως δομές που έχουν ένα πάχος ή διάμετρο που περιορίζονται σε δεκάδες νανομέτρων ή λιγότερο. Τέλος υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι νανοσυρμάτων, συμπεριλαμβανομένων των υπεραγωγίμων (π.χ. , YBCO [ 1 ] ) , των μεταλλικών(π.χ. , Ni , Pt, Au ) , των ημιαγωγίμων (π.χ. , Si, InP , GaN) και των μονωτικών (π.χ. SiO<sub>2</sub> , TiO<sub>2</sub> ) . Τα μοριακά νανοσύρματα αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μοριακές μονάδες είτε οργανικής ( π.χ. DNA ) είτε ανόργανης μορφής ( π.χ. MoS<sub>2</sub> - XIX )

Υπάρχουν δύο βασικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση νανοσυρμάτων: top-down και bottom-up. Η top-down προσέγγιση μειώνει ένα μεγάλο κομμάτι του υλικού σε μικρά κομμάτια, με διάφορα μέσα, όπως η **λιθογραφία ή ηλεκτροφόρηση**. Μια



προσέγγιση bottom-up συνθέτει το νανόσυρμα , συνδυάζοντας συστατικά ξένων ατόμων. Οι περισσότερες τεχνικές σύνθεσης χρησιμοποιούν την προσέγγιση bottom-up. Για την παραγωγή

Εικόνα 2.8 Σχηματικό διάγραμμα κατασκευής νανονημάτων με τη μέθοδο vapor-liquid-solid(VLS)

νανοσυρμάτων χρησιμοποιούνται

διάφορες κοινές εργαστηριακές τεχνικές, όπως η ηλεκτροχημική απόθεση, απόθεση ατμών, και η ανάπτυξη VLS(Vapor-Liquid-Solid).

Τα νανοσύρματα μελετώνται για χρήση ως φωτόνια βαλλιστικών κυματοδηγών, όπως διασυνδέσεις στην κβαντική τελεία / κβαντικό φαινόμενο και συστοιχίες λογική φωτονίων. Τα φωτόνια ταξιδεύουν στο εσωτερικό του σωλήνα, τα ηλεκτρόνια ταξιδεύουν στο εξωτερικό κέλυφος. Όταν δύο νανοσύρματα ενεργουν ως κυματοδηγοί φωτονίων διασχίζουν ο ένας τον άλλον η συγκυρία λειτουργεί ως μια κβαντική τελεία. [8]

Τα νανοσύρματα μπορούν να εμφανιστούν σε διάφορες μορφές. Μερικές φορές ενδέχεται να παρουσιάσουν μη-κρυσταλλική τάξη σε περίπτωση πενταγωνικής συμμετρίας ή μια ελικοειδούς (σπειροειδούς) μορφής. Η έλλειψη κρυσταλλικής τάξης οφείλεται στο γεγονός ότι είναι περιοδικά μόνο σε μια διάσταση. Τα κβαντικά σύρματα εμφανίζουν αναλογία μεταξύ μήκους και πλάτους 1000 ή και περισσότερο. Για αυτόν τον λόγο, χαρακτηρίζονται ως μονοδιάστατα υλικά. Έχουν πολλές ενδιαφέρουσες ιδιότητες που δεν παρουσιάζονται στα τρισδιάστατα υλικά. Αυτό οφείλεται στο ότι τα ηλεκτρόνια στα νανοσύρματα περιορίζονται κβαντικά και καταλαμβάνουν ενεργειακά επίπεδα που είναι διαφορετικά από ενεργειακά επίπεδα ή ζώνες που παρατηρούνται στα bulk υλικά [9].

Εμφανίζονται διακριτές τιμές ηλεκτρικής αγωγιμότητας στα νανοσύρματα. Αποδεικνύονται μικρότερες από εκείνες των αντίστοιχων bulk υλικών καθώς η μέση ελεύθερη διαδρομή των ηλεκτρονίων είναι μικρότερη από το πλάτος του νανοσύρματος. Έχει διαπιστωθεί, επίσης, ότι όσο μειώνεται το μέγεθος του νανοσύρματος τα επιφανειακά άτομα γίνονται πιο πολλά σε σύγκριση με τα άτομα μέσα στο νανοσύρμα. Τα επιφανειακά άτομα, όμως, δεν συνδέονται πλήρως με τα γειτονικά τους και αυτό σημαίνει μικρότερες τιμές ηλεκτρικής αγωγιμότητας. Η ενέργεια των ηλεκτρονίων που περνούν μέσα από ένα νανοσύρμα παίρνει τιμές, πολλαπλάσιες της σταθεράς Von Klitzing  $\gamma = 2e^2/h$  (όπου  $e$  είναι το φορτίο του ηλεκτρονίου και  $h$  είναι η σταθερά Planck). [10]

### 2.2.2.2 Εφαρμογές

Η μελέτη των νανοσυρμάτων βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Παρόλα αυτά, ήδη κάποια πειράματα έχουν δείξει ότι τα νανοσύρματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην επόμενη γενιά των υπολογιστικών συσκευών. Είναι πολύ πιθανό αυτές οι διασταυρώσεις ημιαγωγίων νανοσυρμάτων να είναι πολύ ελπιδοφόρες για το μέλλον της ψηφιακής υπολογιστικής και ιατρικής.

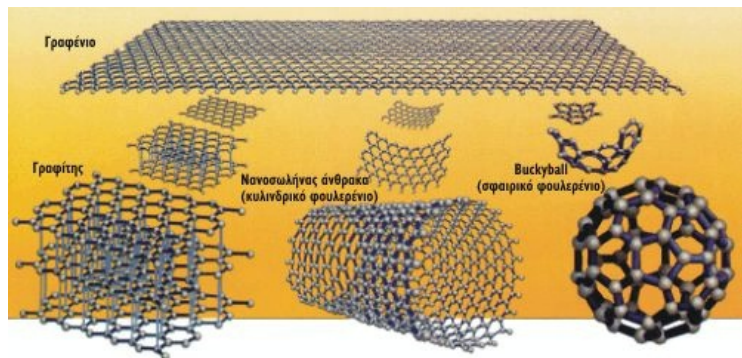
Για την σύνθεση ενεργών ηλεκτρονικών εξαρτημάτων, όπως είναι τα τσιπς υπολογιστών, χρησιμοποιούνται ημιαγωγιμα νανοσύρματα. Προτιμούνται αυτά που έχουν προσμείξεις και οι οποίες μπαίνουν με χημικές μεθόδους. Με αυτόν τον τρόπο παρασκευάζονται ημιαγωγοί p-τύπου (θετικό φορτίο) και n-τύπου (αρνητικό φορτίο). Το επόμενο βήμα είναι να σχηματιστεί μια σύνδεση p-n τύπου με μόνο ένα σύρμα. Αυτό μπορεί να γίνει με 2 τρόπους. Ο πρώτος είναι να διαπεράσει με φυσική μέθοδο το σύρμα p-τύπου πάνω από το σύρμα n-τύπου. Ο δεύτερος τρόπος είναι μέσω της χημικής προσθήκης διαφορετικών προσμείξεων κατά μήκος του νανοσύρματος. Μόλις ολοκληρωθεί αυτή η p-n σύνδεση με ένα μόνο σύρμα, το επόμενο βήμα είναι να γίνουν πολλές τέτοιες p-n συνδέσεις και έτσι δημιουργείται η βάση για όλα τα λογισμικά κυκλώματα. Οι θύρες AND, OR, NOT έχουν όλες σχηματιστεί με διασταυρώσεις νανοσυρμάτων ημιαγωγών. [8]

### 2.2.3 Νανωσλήνες άνθρακα

### 2.2.3.1 Εισαγωγή

Ο άνθρακας είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία των πιο ποικιλόμορφων ενώσεων. Έχει περισσότερα αλλότροπα από οποιοδήποτε άλλο στοιχείο. Οι πιο πρόσφατες προσθήκες σε αυτόν τον κατάλογο είναι τα φουλερένια και οι Νανოსωλήνες. Ένα μονό φύλλο γραφίτη ονομάζεται γραφένιο. Ένας Νανοςωλήνας άνθρακα παράγεται με τη συστροφή ενός φύλλου γραφενίου. Ακριβώς όπως ένα φύλλο χαρτιού, επίπεδα φύλλα άνθρακα μπορούν επίσης να διπλωθούν με πολλούς τρόπους. Αυτό καθιστά το φύλλο άνθρακα ελικοειδές γύρω από τον άξονα του σωλήνα. Ο Νανοςωλήνας είναι μόνο άνθρακας, κάθε άτομο είναι ένα άτομο άνθρακα, έχει μια διάμετρο, τυπικά στη νανομετρική κλίμακα, μπορεί να είναι ανοιχτός ή κλειστός και έχει ένα μήκος, αρκετές εκατοντάδες φορές το πλάτος.

Θα μπορούσαν να γίνουν με μεγάλες αναλογίες πλευρών, έτσι ώστε να μοιάζουν με καλώδια, σύρματα και στην πραγματικότητα ορισμένα είδη Νανοςωλήνων άνθρακα μπορούν να άγουν το ηλεκτρικό ρεύμα πολύ καλά, καλύτερα και από χαλκό. Η αναλογία διαστάσεων συνήθως που αντιμετωπίζεται είναι της τάξης των 100. Οι μακρύτεροι νανοςωλήνες μπορεί να έχουν μήκη της τάξεως των μικρομέτρων. Το γραφένιο είναι ένα επίπεδο από άτομα άνθρακα. Αποτελεί το δομικό στοιχείο όλων των μορφών άνθρακα που εικονίζονται, όπως ο γραφίτης (πολλά στρώματα γραφενίου χαλαρά ενωμένα μεταξύ τους) και τα φουλερένια, όπως οι κυλινδρικοί νανοςωλήνες και οι μπάλες γραφενίου, γνωστές ως Buckyballs.



Εικόνα 2.9 Διάφορες δομές νανοςωλήνων

### 2.2.3.2 Σύνθεση

Οι Νανοσωλήνες άνθρακα παρατηρήθηκαν αρχικά στο γραφίτη αιθάλης που τοποθετήθηκε στο αρνητικά φορτισμένο ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιήθηκε στη σύνθεση τόξου εκκένωσης των φουλερενίων\*. Στη διαδικασία Kratschmer-Huffman, οι ράβδοι γραφίτη εξατμίστηκαν σε μια δυναμική ατμόσφαιρα ηλίου ( το ήλιο έχει διαρρεύσει ενώ το κενό σύστημα αντλείται).

Οι Νανοσωλήνες βρίσκονται κυρίως με κλειστά άκρα και στις δύο πλευρές, αν και ανοικτοί σωλήνες επίσης υπάρχουν. Έτσι αυτά είναι τρισδιάστατα αντικείμενα κλειστού τύπου και μπορούν να θεωρηθούν ως επιμήκη φουλερένια. Για να δημιουργηθεί μια δομή κλειστού τύπου, πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 12 πεντάγωνα, σύμφωνα με το θεώρημα του Euler, λαμβάνοντας υπόψη μόνο πεντάγωνα και εξάγωνα. Τα εξάγωνα κάνουν το επιμήκες σώμα του σωλήνα ενώ τα άκρα περιέχουν και τα εξάγωνα και τα πεντάγωνα, με ένα ελάχιστο έξι πεντάγωνα σε κάθε πρόσωπο. Ωστόσο, το σώμα του σωλήνα και τα άκρα μπορούν να έχουν ελαττώματα. Ενώ τα πεντάγωνα έχουν αποτέλεσμα στη θετική καμπυλότητα, τα επτάγωνα παρουσιάζουν ατέλειες στην αρνητική καμπυλότητα. Η πρώτη κάνει ένα μεγαλύτερο σωλήνα μικρότερο, ενώ η δεύτερη μπορεί να αφαιρέσει αυτήν την καμπυλότητα.

Διάφορες τροποποιήσεις στη διαδικασία εκκένωσης τόξου έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία για την σύνθεση των νανοσωλήνων. Κατά τη διαδικασία, μια μικρότερη διάμετρος (τυπικά 3 mm) ανόδου εξατμίζεται στο πρόσωπο μιας μεγαλύτερης διαμέτρου (6 mm) καθόδου σε συσκευή συνεχούς ρεύματος τόξου εκκένωσης. Το κύπελλο που αναπτύσσεται στην κάθοδο περιέχει πολλαπλών τοιχωμάτων σωλήνες. Το κύπελλο μπορεί να σπάσει, καθώς και οι νανοσωλήνες μπορούν να δυσλειτουργούν με ένα κατάλληλο διαλύτη και εναποτίθεται στα πλέγματα της TEM (Transmission Electron Microscopy) για εξέταση.

### **2.2.3.3 Ηλεκτρονική δομή**

Οι Νανοσωλήνες μπορούν να έχουν σαφώς διαφορετικές ηλεκτρονικές ιδιότητες ανάλογα με την στροφικότητα (chirality). Πρόωροι υπολογισμοί προέβλεψαν ότι μπορούν να είναι ημιαγωγιμοί ή να συμπεριφέρονται ως μέταλλο, ανάλογα με τον

τύπο της δομής. Προφανώς, καθώς αυξάνεται η διάμετρος οι σωλήνες μοιάζουν με γραφίτη, ο οποίος μπορεί να είναι μεταλλικός. Το “κατσάρωμα” των στρωμάτων γραφίτη και μια μείωση στον αριθμό στρωμάτων προκαλούν αλλαγές στην ηλεκτρονική δομή των μεταλλικών σωλήνων, σε σύγκριση με εκείνες του γραφίτη. Η παρουσία ελαττωμάτων στο σώμα του σωλήνα μπορεί να μεταβάλει την ηλεκτρονική δομή και μπορεί να προσδώσει συγκεκριμένες ηλεκτρονικές ιδιότητες, όπως μεταλλική ή ημιαγωγού. Η ηλεκτρονική δομή των σωλήνων πρέπει να ανιχνευθεί με εργαλεία, ώστε να εξασφαλίσει ότι τίποτα άλλο δεν υφίσταται δειγματοληψία. Αυτό είναι πράγματι ένα δύσκολο έργο ως ανιχνευτές, όπως τα φωτόνια είναι τυπικά μεγαλύτερα σε διάσταση από τους νανοσωλήνες. Τα χαρακτηριστικά των συγκεκριμένων σωλήνων μπορούν να ενισχυθούν σε συγκεκριμένες ενέργειες διέγερσης πειραμάτων συντονισμού Raman. Η Φασματοσκοπία Raman μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό πολλών ιδιοτήτων των νανοσωλήνων όπως η διάμετρος του σωλήνα που οφείλεται στη μεγάλη ευαισθησία των διαφόρων παραμέτρων του.

#### **2.2.3.4 Εφαρμογές**

Η χρήση των νανοσωλήνων ως ηλεκτρικοί αγωγοί είναι μια συναρπαστική εφαρμογή. Έχει ήδη δημιουργηθεί το πρώτο μεμονωμένο μόριο βασιζόμενο στους νανοσωλήνες. Η απόδοση αυτής της συσκευής είναι συγκρίσιμη με εκείνη των συσκευών που βασίζονται στους ημιαγωγούς, αλλά η ενσωμάτωση των κυκλωμάτων θα απαιτήσει πολλή προσπάθεια. Ένα από τα προβλήματα που σχετίζονται με αυτές τις συσκευές είναι η ανάγκη να κάνουν επαφές και να υιοθετήσουν νεότερα είδη προσεγγίσεων. Έχει διαπιστωθεί ότι είναι δυνατόν να κατασκευαστούν συνδετήρες με βάση τους νανοσωλήνες. Έχουν γίνει ακόμα διασυνδέσεις μεταξύ δομών που διαμορφώνονται σε υποστρώματα.

Επίσης διεξάγεται έρευνα για να εκτιμηθεί η ικανότητα των νανοσωλήνων άνθρακα για την αποθήκευση υδρογόνου. Η αποθήκευση λαμβάνει χώρα τόσο μεταξύ όσο και εντός των δεσμών νανοσωλήνων. Η έρευνα έχει δείξει ότι η ποσότητα του υδρογόνου που αποθηκεύεται είναι συγκρίσιμη με αυτή των καλύτερων υλικών αποθήκευσης, όπως τα μεταλλικά υδρίδια. Η εφαρμογή αυτού

του είδους της αποθήκευσης θα είναι σημαντική για εφαρμογές κυψελών καυσίμου για αυτοκίνητα, όπου η αποθήκευση του υδρογόνου είναι ένας από τους κρίσιμους παράγοντες. Ωστόσο, προκειμένου να καταστεί αυτό εφικτό, είναι σημαντικό να αποθηκευτεί υδρογόνο στο 5 τοις εκατό της μάζας νανοσωλήνων. Η επίτευξη αυτής της ποσότητας φαίνεται να είναι ένα πρόβλημα, αν και η πρόσληψη και η απελευθέρωση είναι εφικτές.

Έχει επίσης κατασκευαστεί ένας αισθητήρας ροής χρησιμοποιώντας νανοσωλήνες. Στη συσκευή αυτή, τα υγρά ρέουν μέσω των ευθυγραμμισμένων μονού τοιχώματος νανοσωλήνων που υποστηρίζονται πάνω σε ένα υπόστρωμα. Η ροή δημιουργεί ένα ηλεκτρικό δυναμικό της τάξης των λίγων millivolts. Αισθητήρες ροής φυσικού αερίου έχουν επίσης αναπτυχθεί προς την ίδια κατεύθυνση. Φίλτρα βασισμένα στους νανοσωλήνες έχουν κατασκευαστεί. Εδώ ένα υγρό που περιέχει μίγμα μορίων όπως το πετρέλαιο διαχωρίζεται στα συστατικά με διήθηση. Μια τέτοια προσέγγιση καθιστά δυνατό το φιλτράρισμα των βακτηριδίων, των ιών και των χημικών ουσιών από το νερό. Η πιο σημαντική πτυχή για την ανάπτυξη ενός τέτοιου φίλτρου είναι η κατασκευή ενός μηχανικά σταθερού φίλτρου με ευθυγράμμιση των νανοσωλήνων άνθρακα. [\[16\]](#)

## 2.3 Μοριακή απεικόνιση

### 2.3.1 Κβαντικές τελείες

#### 2.3.1.1 Δομή

Κβαντικές τελείες είναι ημιαγωγιμες νανοδομές με τη μορφή νανοσφαιριδίων ή άλλων σχημάτων, στις οποίες η κίνηση των ηλεκτρονίων της ζώνης αγωγιμότητας, των οπών της ζώνης σθένους ή των εξιτονίων (ζεύγη ηλεκτρονίων της ζώνης αγωγιμότητας και των οπών της ζώνης σθένους) περιορίζεται και στις 3 χωρικές κατευθύνσεις (x,y,z). Αυτός ο περιορισμός μπορεί να οφείλεται: i) σε ηλεκτροστατικά δυναμικά (που παράγονται από εξωτερικά ηλεκτρόδια, προσθήκη ιόντων στις τελείες, εξάσκηση τάσης πάνω στις τελείες, προσμίξεις στις τελείες), ii) στην ύπαρξη διεπιφάνειας μεταξύ διαφορετικών ημιαγωγιμων υλικών, iii) στην επιφάνεια των ημιαγωγών (π.χ. στην περίπτωση ημιαγωγιμου νανοκρυστάλλου), ή και iv) σε έναν συνδυασμό από όλα αυτά. [11] Η ενέργεια ενός ηλεκτρονίου που περιορίζεται σε μια πολύ μικρή περιοχή, όπως αυτή της κβαντικής τελείας, είναι ισχυρά κβαντισμένη, δηλαδή το ενεργειακό φάσμα είναι διακριτό. Σε τυπικές δομές, με χαρακτηριστικές διαστάσεις στην περιοχή 10-100 nm, η απόσταση μεταξύ γειτονικών ενεργειακών επιπέδων είναι της τάξης μερικών meV. Οι αντίστοιχες κυματοσυναρτήσεις εντοπίζονται μερικώς μέσα στην κβαντική τελεία αλλά εκτείνονται για μεγάλες περιόδους του κρυσταλλικού πλέγματος. [12]

Η κβαντική τελεία περιέχει ένα μικρό καθορισμένο αριθμό (της τάξης 1-100) από ηλεκτρόνια της ζώνης αγωγιμότητας, οπές της ζώνης σθένους ή εξιτόνια, δηλαδή έναν καθορισμένο αριθμό από στοιχειώδη ηλεκτρικά φορτία. Μικρές κβαντικές τελείες, όπως κολλοειδείς ημιαγωγιμοι νανοκρύσταλλοι, μπορεί να είναι τόσο μικροί, από 2-10 nm, με αντιστοιχία 10-50 ατόμων σε διάμετρο και 100-100.000 ατόμων μέσα στον όγκο της κβαντικής τελείας. Αυτό-οργανωμένες κβαντικές τελείες έχουν τυπικά μεγέθη 10-50 nm, [13]. Σε σύγκριση με τα άτομα, βρίσκεται ότι τόσο οι κβαντικές τελείες όσο και τα άτομα εμφανίζουν διακριτό ενεργειακό φάσμα και έχουν μικρό αριθμό ηλεκτρονίων. Σε αντίθεση, όμως με τα άτομα, το περιοριστικό δυναμικό στις κβαντικές τελείες δεν εμφανίζει απαραίτητως σφαιρική συμμετρία και τα περιορισμένα ηλεκτρόνια δεν κινούνται σε ελεύθερο χώρο.



### 2.3.1.2 Ιδιότητες

Στις κβαντικές τελείες το ενεργειακό φάσμα ρυθμίζεται ανάλογα με το μέγεθος τους, το σχήμα τους και το περιοριστικό τους δυναμικό. Τυπική ενεργειακή

κλίμακα είναι της τάξης του 1meV. Τα ενεργειακά επίπεδα μπορούν να εμφανιστούν με την χρήση τεχνικών οπτικής μικροσκοπίας, όπως είναι η φασματοσκοπία υπερύθρου FT-IR και η φασματοσκοπία Raman. Μια από τις κύριες οπτικές ιδιότητες των

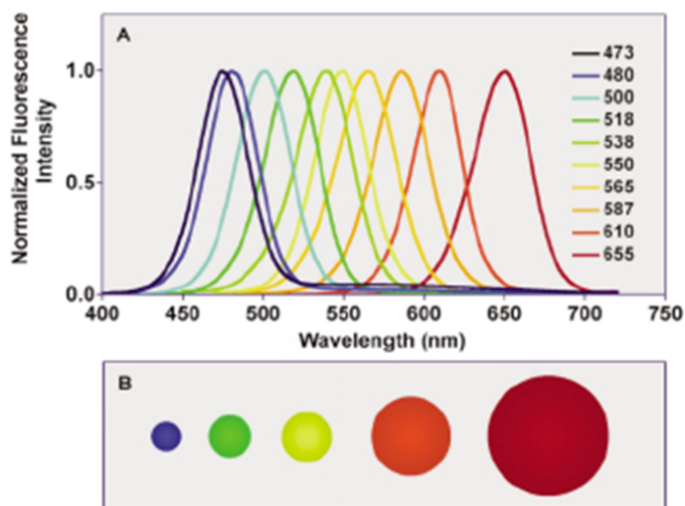
κβαντικών τελειών που είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ένα γυμνό μάτι είναι ο φθορισμός. Ο

βασικότερος παράγοντας που

καθορίζει αυτή την ιδιότητα είναι το μέγεθος. Έχει διαπιστωθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η κβαντική τελεία τόσο πιο κόκκινη εμφανίζεται, ενώ όσο μικρότερη είναι τόσο πιο μπλε φαίνεται με διέγερση υπεριωδούς φωτός. Ο φθορισμός είναι άμεσα συσχετισμένος με τα ενεργειακά επίπεδα.

Στη μοντέρνα βιολογική ανάλυση, χρησιμοποιούνται πολλά είδη από οργανικές χρωστικές. Οι κβαντικές τελείες μπορεί να θεωρηθούν καλύτερες σε σχέση με τις παραδοσιακές οργανικές χρωστικές τόσο σε ότι αφορά τη φωτεινότητα τους (εξαιτίας της υψηλής κβαντικής τους ισχύος) όσο και τη σταθερότητα τους (εξαιτίας του μικρότερου κινδύνου φωτοδιασπάσής τους). [14]

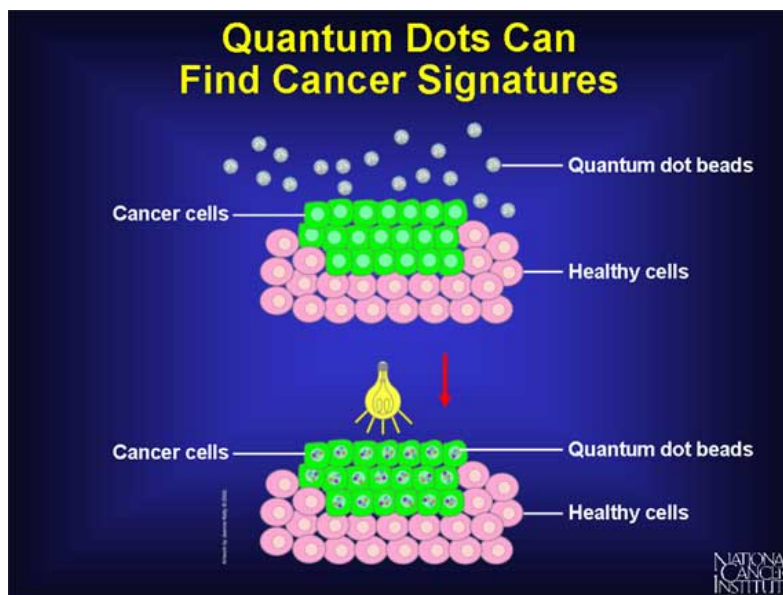
Οι κβαντικές τελείες, μην έχοντας διαστάσεις, εμφανίζουν οξύτερη πυκνότητα καταστάσεων από άλλες δομές με περισσότερες διαστάσεις. Ως συνέπεια εμφανίζουν καλύτερες μεταφορικές και οπτικές ιδιότητες, μεταβάλλουν γραμμικά το φως και ερευνάται ακόμη η χρήση τους, σε οπτικούς διακόπτες, σε δίοδους laser και σε βιολογικούς αισθητήρες. Στη μοντέρνα βιολογική ανάλυση, χρησιμοποιούνται πολλά είδη από οργανικές χρωστικές.



Εικόνα 2.10 Συσχέτιση μήκους κύματος φθορισμού και μεγέθους κβαντικής τελείας

### 2.3.1.3 Εφαρμογές

Οι κβαντικές τελείες χρησιμεύουν ακόμη και στην Ιατρική σε ότι αφορά την διάγνωση του καρκίνου. Συγκεκριμένα, κβαντικές σφαίρες από CdSe φωσφορίζουν όταν εκτίθενται σε υπεριώδες φως. Ο χειρουργός μπορεί να δει τον φωσφορίζοντα όγκο και έτσι να επέμβει σωστά στην επιτυχή του απομάκρυνση. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να συμβεί μια σωστή πρόληψη του καρκίνου από τα πρώτα του στάδια. Στη φωτοδυναμική θεραπεία, η ενέργεια από τα φωτόνια, θα θερμάνει τις κβαντικές σφαίρες στο σώμα αλλά και τον περιβάλλοντα ιστό και θα παράγει μόρια οξυγόνου υψηλής ενέργειας που θα καταστρέψουν τον όγκο. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου, είναι ότι δεν αφήνει τοξικά ίχνη όπως η χημειοθεραπεία. [15]



Εικόνα 2.11 Εντοπισμός καρκινικών κυττάρων με χρήση κβαντικών τελειών και υπεριώδους ακτινοβολίας

### 2.3.2 Νανοσωματίδια

#### 2.3.2.1 Ορισμός

Τα νανοσωματίδια είναι τεχνητά σωματίδια τα οποία έχουν μέγεθος παρόμοιο με τα βασικά μοριακά δομικά στοιχεία. Χρησιμοποιώντας σωματίδια ή συσκευές μεγέθους νανομέτρων έχουμε καταφέρει να επιταχύνουμε τη μελέτη γονιδιακού κώδικα, να χρησιμοποιήσουμε νανοσωματίδια για μεταφορά φαρμάκων, να επιτύχουμε με τοπική μαγνητική υπερθερμία και την καταστροφή καρκινικών κυττάρων, να κατασκευάσουμε γρήγορα διαγνωστικά με δυνατότητες ταυτόχρονης

ανίχνευσης δεκάδων διαφορετικών ιδιοτήτων - παραμέτρων και να ενισχύσουμε την διακριτική ικανότητα σημάτων από αξονική τομογραφία με αποτέλεσμα την πρώιμη διάγνωση ασθενειών.

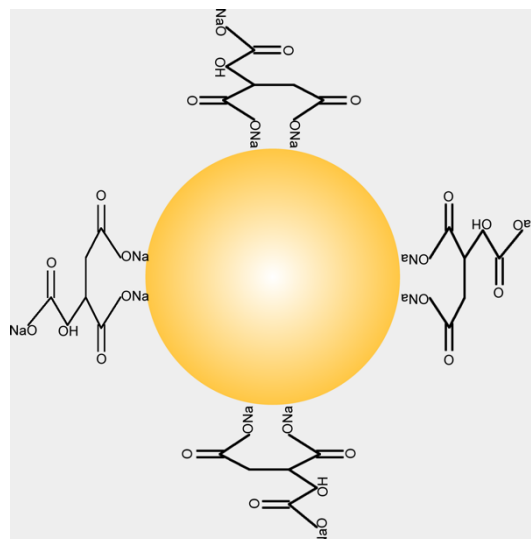
### 2.3.2.2 Νανοσωματίδια Χρυσού

Τα Νανοσωματίδια χρυσού είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά για κλινικούς διαγνωστικούς σκοπούς που δίνουν ισχυρές υπογραφές στην οπτική απορρόφηση και φασματοσκοπία φθορισμού, την περίθλαση ακτίνων X και την ηλεκτρική αγωγιμότητα.

Επιπροσθέτως, τα νανοσωματίδια χρυσού αλληλεπιδρούν έντονα με βιομόρια που περιέχουν θειόλη ή αμινομάδες και μπορούν να τροποποιηθούν κατάλληλα με έναν αριθμό μικρών μορίων, πρωτεϊνών, DNA

και πολυμερών. Τα διάφορα βιομόρια που δεσμεύονται στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων χρυσού μπορούν να ανιχνευθούν με τη χρήση διαφόρων αναλυτικών εργαλείων μέτρησης όπως το MALDI-TOF MS και την ομοεστιακή φασματοσκοπία Raman. Ο χρυσός μπορεί να συντεθεί συνήθως σε μεγέθη που κυμαίνονται συνεχώς από 0,8 έως 200 nm με μικρότερη από 10 τοις εκατό του μεγέθους διασπαρσιμότητα ( dispersity ).

Ο χαρακτηρισμός των νανοσωματιδίων χρυσού μπορεί να γίνει με UV- ορατή φασματοσκοπία στην οποία μια επιφανειακή ζώνη πλασμονίου ( surface plasmon band ) εμφανίζεται στο 500-700 nm. Αυτό συμβαίνει λόγω των ηλεκτρονικών ταλαντώσεων στη ζώνη αγωγιμότητας των μετάλλων κατά την έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Το φαινόμενο του συντονισμού της επιφάνειας πλασμονίου συμβαίνει λόγω της αντιστοίχισης της συχνότητας της ταλάντωσης του νέφους ηλεκτρονίων και εκείνη του προσπίπτοντος φωτός. Για νανοσωματίδια



Εικόνα 2.12 Νανοσωματίδιο χρυσού με συνδέτη κιτρικού οξέους

χρυσού, η συχνότητα είναι στην ορατή περιοχή η οποία προσδίδει έντονο χρώμα στο διάλυμα νανοσωματιδίων.

### **2.3.2.3 Μαγνητικά Νανοσωματίδια**

Μία άλλη ειδική κατηγορία των νανοσωματιδίων, η οποία ερευνάται εντατικά για χρήση σε βιολογικά συστήματα είναι τα μαγνητικά νανοσωματίδια. Αυτά τα σωματίδια είναι υπερπαραμαγνητικά, δηλαδή δεν έχουν κανένα μαγνητισμό όταν δεν υφίσταται εφαρμοσμένο πεδίο. Χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των διαφόρων ειδών των βιομορίων. Ερευνητικές προσπάθειες έχουν αποδείξει το δυναμικό των κυτταρικών οργανισμών να συνθέσουν διάφορα μαγνητικά νανοσωματίδια. Όπως τα νανοσωματίδια χρυσού, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση του καρκίνου μέσω δύο προσεγγίσεων. Έχουν αναπτυχθεί μαγνητικές τεχνικές ανοσοδοκιμασίας στις οποίες το μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται από τους μαγνητικά επισημασμένους στόχους ανιχνεύεται άμεσα με ένα ευαίσθητο μαγνητόμετρο. Η σύνδεση του αντισώματος στα στοχευόμενα μόρια ή στον οργανισμό που προκαλεί ασθένεια αποτελεί τη βάση πολλών δοκιμών. Τα αντισώματα επισημασμένα με μαγνητικά νανοσωματίδια εκπέμπουν μαγνητικά σήματα σχετικά με την έκθεση σε ένα μαγνητικό πεδίο. Τα αντισώματα δεσμευμένα σε στόχους μπορούν έτσι να προσδιορίζονται ως μη δεσμευμένα αντισώματα που διασπείρονται σε όλες τις κατευθύνσεις και παράγουν όχι καθαρό μαγνητικό σήμα ( no net magnetic signal ).

### **2.3.2.4 Διαγνωστικές Εφαρμογές των Νανοσωματιδίων**

Μία από τις σημαντικότερες εφαρμογές της immunogold επισήμανσης είναι ότι διευκολύνει την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου. Χρυσά νανοσωματίδια-αντισώματα βιοσυζυγή χρησιμοποιούνται για την ζωτική απεικόνιση των εναιωρημάτων καρκινικών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας καθώς και για τις τραχηλικές βιοψίες. Η αρχή που εφαρμόζεται για την απεικόνιση των προκαρκινικών ιστών με απεικόνιση δια της ανάκλασης βασίζεται στην προσκόλληση των νανοσωματιδίων χρυσού για την ανίχνευση μορίων με υψηλή συγγένεια για συγκεκριμένους κυτταρικούς βιοδείκτες. Τα χρυσά νανοσωματίδια-

αντισώματα βιοσυζυγή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ζωτικής σημασίας παράγοντες ανάκλασης για την in vivo απεικόνιση των καρκινικών επηρεασμένων τμημάτων για σάρωση με λέιζερ συνεστιακής ανάκλασης μικροσκοπίας. Σε καρκινικά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας, ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ( epidermal growth factor receptor EGFR) είναι υπερ-εκφρασμένος. Η στοχευμένη επιλεκτική απεικόνιση των καρκινικών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας ( SiHa ) έγινε με τη χρήση χρυσών νανοσωματιδίων μεγέθους 70nm αγκιστρωμένα με μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον EGFR. Ο μηχανισμός των νανοσωματιδίων βαφής είναι παρόμοιος με εκείνον που παρατίθεται στα προηγούμενα παραδείγματα. Η μεθοδολογία αυτή, μπορεί να προσφέρει μια φθηνότερη τεχνολογία για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου για τους ανθρώπους στις χώρες του Τρίτου Κόσμου. [\[16\]](#)

### **2.3.3 Νευρο-ηλεκτρονικές διεπαφές**

Οι νευρο-ηλεκτρονικές διεπαφές είναι ορατός στόχος ο οποίος εξετάζει την κατασκευή νανοσυσκευών που θα ενωθούν και θα συνδεθούν με το νευρικό σύστημα. Η ουσία αυτής της ιδέας είναι η κατασκευή μιας μοριακής δομής η οποία θα επιτρέψει ανίχνευση και έλεγχο των νευρικών ώσεων από έναν εξωτερικό ηλεκτρονικό υπολογιστή. Οι υπολογιστές αυτοί θα είναι σε θέση να ερμηνεύσουν, να καταγράψουν και να ανταποκριθούν σε σήματα που εκπέμπει το σώμα όταν λαμβάνουν με τους αισθητήρες τους. Υπάρχει πολύ μεγάλη ανάγκη για τέτοιες δομές δεδομένου ότι πολλές ασθένειες όπως η νόσος Alzheimer και η σκλήρυνση κατά πλάκας χαρακτηρίζονται από εκφυλιστικά φαινόμενα. Επίσης, τραυματισμοί και ατυχήματα μπορούν να εξασθενίσουν την λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος με συνέπεια την δυσλειτουργία του και τελικά την παραπληγία. Εάν οι υπολογιστές θα μπορούσαν να ελέγξουν το νευρικό σύστημα μέσω της νευρο-ηλεκτρονικής διεπαφής, τα προβλήματα τα οποία εξασθενίζουν το νευρικό σύστημα θα μπορούσαν να υπερνικηθούν. Δύο στρατηγικές υπάρχουν για την τροφοδότηση με ενέργεια των συστημάτων αυτών. Η μία είναι η ανεφοδιάσιμη μορφή ενέργειας. Με αυτήν, η ενέργεια ανατροφοδοτείται συνεχώς ή περιοδικά εξωτερικά από προσαρτημένες ηχητικές, χημικές ή ηλεκτρικές πηγές. Κατά την

άλλη στρατηγική όλη η ενέργεια είναι εσωτερικά αποθηκευμένη στην συσκευή και διαρκεί μέχρι να εξαντληθεί.

Υπάρχει όμως στην καινοτομία αυτή ένας περιορισμός. Η ηλεκτρική παρέμβαση στους ιστούς αποτελεί μόνο μια πιθανότητα. Υπάρχουν γύρω και άλλα ηλεκτρικά πεδία, ηλεκτρομαγνητικοί παλμοί (EPS) καθώς και άλλες ηλεκτρικές συσκευές που χρησιμοποιούνται in vivo και που μπορούν εξίσου να προκαλέσουν ηλεκτρικές επεμβάσεις και αυτές. Επίσης απαιτούνται μονωτικά υλικά αρκούντως παχιά προκειμένου να αποτρέψουν την διαρροή ηλεκτρονίων και εφόσον παρατηρείται υψηλή αγωγιμότητα in vivo στους ιστούς, υπάρχει κίνδυνος ξαφνικού βραχυκυκλώματος. Τέλος, απαιτούνται καλώδια ικανού πάχους προκειμένου να ρέει η ηλεκτρική ενέργεια χωρίς να υπερθερμαίνονται. Η καλωδίωση των δομών αυτών είναι εξαιρετικά δύσκολο εγχείρημα επειδή πρέπει να τοποθετηθούν με ακρίβεια πάνω στο νευρικό σύστημα έτσι ώστε να μπορούν να ελέγχουν αλλά και να προσλαμβάνουν τα νευρικά ερεθίσματα στα οποία ανταποκρίνονται. Ένας άλλος περιορισμός είναι οι δομές αυτές να μη διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού και να μένουν απρόσβλητες από αυτό για μακρό χρονικό διάστημα. Επιπλέον οι δομές αυτές, θα πρέπει να αναγνωρίζουν και να αποτρέπουν το ηλεκτρικό ρεύμα που προκαλείται από τα φορτισμένα ιόντα του οργανισμού.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο – ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλύσουμε τους τρόπους θεραπείας και φαρμακευτικής αγωγής μέσω εφαρμογών της νανοτεχνολογίας.

#### **3.1 Ελεγχόμενη Αποδέσμευση Φαρμάκων**

Η πρόοδος στην ελεγχόμενη αποδέσμευση των φαρμάκων σχετίζεται με την ανάπτυξη συνθετικών νανοσυστημάτων για τη στοχευμένη απόδοση περίπλοκων θεραπευτικών φαρμάκων και βιομορίων. Τα στοχευμένα συστήματα απόδοσης

φαρμάκων έχουν πολλαπλές ιδιότητες, με πιο χαρακτηριστική την ικανότητα τους να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μόρια τα οποία μπορεί να βρίσκονται είτε στην εξωτερική μεμβράνη των προς στόχευση κυττάρων ή στο εσωτερικό τους.

Οι κύριοι στόχοι της νανοϊατρικής στα πλαίσια της ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων είναι η μεγιστοποίηση της βιοδιαθεσιμότητας και της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών ουσιών, ο έλεγχος της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής που εμφανίζουν, ο έλεγχος και η καταστολή της ανεπιθύμητης τοξικότητας και της ανοσογένειας που προκαλούν καθώς και η αποτελεσματική αντιμετώπιση περιορισμών χρήσης τους λόγω της χαμηλής διαλυτότητας τους, της γρήγορης αποικοδόμησης και απομάκρυνσης τους από τον ανθρώπινο οργανισμό, της σχετικά σύντομης βιολογικής δραστηριότητας τους και της αδυναμίας τους να διαπεράσουν βιολογικά εμπόδια.

Μία σημαντική πρόκληση για τη νανοϊατρική αποτελεί επίσης, η ανάπτυξη συστημάτων στοχευμένης απόδοσης πρωτεϊνικών/πεπτιδικών (Π/Π) φαρμάκων για εισπνεύσιμη, ρηνική ή στοματική χορήγηση. Μέχρι σήμερα, η πλειοψηφία των φαρμάκων αυτών χορηγούνται σε ενέσιμη μορφή. Δεδομένου όμως ότι τα Π/Π φάρμακα απομακρύνονται εξαιρετικά γρήγορα από τον ανθρώπινο οργανισμό προτού επιτύχουν τον θεραπευτικό τους στόχο, είναι απαραίτητη η συχνή χορήγηση τους προκειμένου να ενισχυθεί η θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα κάτι το οποίο είναι ιδιαίτερα επώδυνο για τους ασθενείς.

Οι παραπάνω στόχοι αναμένεται να επιτευχθούν μέσω της ανάπτυξης συστημάτων στοχευμένης απόδοσης τα οποία απελευθερώνουν επιλεκτικά το φάρμακο σε συγκεκριμένα σημεία στο ανθρώπινο σώμα. Δεδομένου όμως ότι τα χαρακτηριστικά των φαρμάκων διαφέρουν σημαντικά σε ότι αφορά τη σύσταση, το μοριακό μέγεθος, την υδροφιλικότητα, τη βιοδιαθεσιμότητα, τη βέλτιστη συγκέντρωση (σε υψηλότερες ή χαμηλότερες συγκεντρώσεις το φάρμακο μπορεί να είναι τοξικό ή να μην έχει θεραπευτική ικανότητα) , τα βασικά χαρακτηριστικά που καθορίζουν την αποτελεσματικότητα των συστημάτων στοχευμένης απόδοσης είναι ιδιαίτερα πολύπλοκα. Γι'αυτό, η ανάπτυξη τους θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα συνεργασίας επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων με βαθιά κατάρτιση στα ακόλουθα πεδία : ανόργανη και οργανική χημεία, πολυμερή, φαρμακοχημεία, φαρμακολογία, μοριακή βιολογία και τοξικολογία.

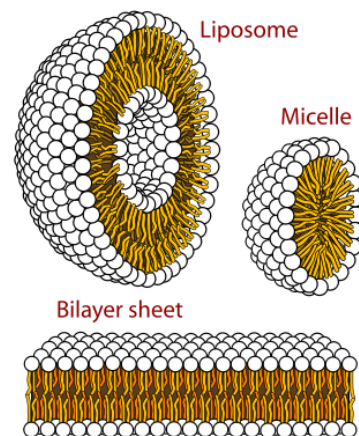
## 3.2 Φορείς φαρμάκων

### 3.2.1 Μικύλλια-Λιποσώματα

Τα μικύλλια σχηματίζονται με αυτοοργάνωση των μορίων αμφίφιλων συσταδικών συμπολυμερών σε υδατικά διαλύματα και αποτελούν μία σημαντική πλατφόρμα για τη νανοϊατρική λόγω του μικρού μεγέθους τους (10-100 nm) και των εξαιρετικών τους ιδιοτήτων. Μέσω της τεχνικής παρασκευής τους είναι δυνατός ο ακριβής έλεγχος του μεγέθους και της μορφολογίας τους καθώς και η δυνατότητα εγκλεισμού υδρόφιλων φαρμάκων στον πυρήνα τους.

Έχει παρατηρηθεί ότι τα μικύλλια εμφανίζουν εξαιρετική σταθερότητα in vivo και υψηλό χρόνο παραμονής στο αίμα. Επιπλέον, η δομή πυρήνα/κελύφους των μικυλλίων επιτρέπει την αποτελεσματική προστασία του εγκλεισμένου φαρμάκου από υδρόλυση και ενζυματική αποικοδόμηση. Είναι επίσης δυνατή και η σύνθεση πολυλειτουργικών μικυλλίων που αποβλέπουν στην στοχευμένη απόδοση φαρμάκων μέσω σύζευξης ομάδων στόχευσης (π.χ. φολικό οξύ, πεπτιδίο RGD, αντισώματα, υδρογονάνθρακες όπως γλυκόζη, λακτόζη κ.λπ.) στα άκρα των αμφίφιλων πολυμερικών αλυσίδων.

Τα λιποσώματα είναι μία μορφή κυστιδίων που αποτελούνται από λιπιδικές διπλοστοιβάδες. Οι φορείς αυτοί είναι κατάλληλοι τόσο για τον εγκλεισμό πολικών/υδρόφιλων φαρμάκων στον πυρήνα των λιποσωμάτων όσο και αμφίφιλων ή λιπόφιλων φαρμάκων στο εσωτερικό της λιπιδικής διπλοστοιβάδας. Η έρευνα στην τεχνολογία των λιποσωμάτων έχει προχωρήσει από τα συμβατικά κυστίδια (λιποσώματα πρώτης γενιάς) στα λιποσώματα δεύτερης γενιάς τα οποία φέρουν λειτουργικές ομάδες στην επιφάνειά τους όπως γλυκολιπίδια, σιαλικό οξύ και πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). Τα τελευταία είναι δυνατό να φέρουν και ομάδες



Εικόνα 3.1 Τομή από δομές φωσφολιπιδίων.

Παρουσιάζονται ένα λιπόσωμα, μικύλλιο και ένα φύλλο διπλοστοιβάδας.



στόχευσης (π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα) με σύζευξη αυτών με κατάλληλα τροποποιημένα μόρια PEG.

### **3.2.2 Δενδριμερή-Υγροί κρύσταλλοι**

Τα δενδριμερή είναι μονοδιάσπαρτα διακλαδισμένα πολυμερή με συμμετρική αρχιτεκτονική. Αποτελούνται από έναν κεντρικό πυρήνα, μονάδες διακλάδωσης και τελικές λειτουργικές ομάδες. Αυτή η μορφή αρχιτεκτονικής ευνοεί το σχηματισμό νανοκοιλοτήτων, το περιβάλλον των οποίων καθορίζει τη διαλυτοποίηση μορίων μέσα σε αυτές, ενώ οι εξωτερικές ομάδες χαρακτηρίζουν τη διαλυτότητα και τη χημική συμπεριφορά των φορέων. Τα υπερ-διακλαδισμένα πολυμερή σχηματίζουν επίσης νανοκοιλότητες αλλά σε αντίθεση με τα δενδριμερή είναι πολυδιάσπαρτα και μη-συμμετρικά. Πολυλειτουργικά δενδριτικά πολυμερή (δενδριμερή και υπερ-διακλαδισμένα πολυμερή) μπορούν να συντεθούν προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων μέσω κατάλληλης τροποποίησης των επιφανειακών τους ομάδων (π.χ. σύζευξη με PEG και ομάδες στόχευσης).

Οι υγροί κρύσταλλοι συνδυάζουν τις ιδιότητες των υγρών και των στερεών. Εμφανίζουν διαφορετικές γεωμετρίες με εναλλαγή πολικών και μη-πολικών στοιβάδων (στρωματική δομή) όπου μπορούν να περιέχονται υδατικά διαλύματα φαρμάκων.

### **3.2.3 Νανοσωματίδια**

Τα νανοσωματίδια (συμπεριλαμβανομένων των νανοσφαιριδίων και νανοκαψουλών) είναι σταθερά, οργανικά ή ανόργανα σωματίδια με μεγέθη στην περιοχή των 10-1000 nm. Οι φαρμακευτικές ενώσεις είναι δυνατό είτε να προσροφηθούν στην επιφάνεια των σωματιδίων είτε να εγκλειστούν μέσα σε αυτά ώστε να προστατευτούν από κάθε πιθανή χημική ή ενζυματική αποικοδόμηση. Τα νανοσωματίδια έχουν την τάση να συσσωρεύονται σε καρκινικούς όγκους, φλεγμονές και σημεία μόλυνσης εξαιτίας του φαινομένου ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης που εμφανίζουν τα αγγεία της πάσχουσας περιοχής λόγω μη-φυσιολογικής λειτουργίας.

Η χιτοζάνη είναι ένα βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές με εξαιρετική ικανότητα προσκόλλησης σε βλεννώδη ιστό και χρησιμοποιείται κυρίως για τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας των στοματικά χορηγούμενων πρωτεϊνών. Σχηματίζει εύκολα νανοσωματίδια στα οποία μπορούν να εγκλειστούν υδρόφιλα φάρμακα. Το συμπολυμερές γλυκολικού-λακτικού οξέος (PLGA) είναι ένα ακόμη βιοαποικοδομήσιμο/βιοσυμβατό πολυμερές το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως ως φορέας ενός μεγάλου αριθμού βιοδραστικών παραγόντων. Νέα παράγωγα του PLGA έχουν συντεθεί τελευταία (π.χ., PVA-g-PLGA, SB-PVA-g-PLGA και DEAPA-PVA-g-PLGA) προκειμένου να βελτιωθούν οι ιδιότητες του PLGA ως προς τη σταθερότητα του φαρμάκου, το ρυθμό αποδέσμευσης, το μηχανισμό αποικοδόμησης του πολυμερούς κ.λπ.

Η παρασκευή πολυμερικών φορέων φαρμάκων παρουσία CO<sub>2</sub> σε υπερκρίσιμες συνθήκες είναι μία πολλά υποσχόμενη τεχνική. Η μέθοδος έχει ήδη εφαρμοστεί για τη σταθεροποίηση της άμορφης δομής φαρμάκων με ελάχιστη διαλυτότητα στο νερό. Τα νανοσωματίδια χρυσού αντιπροσωπεύουν ιδιαίτερα ελκυστικούς και πολλά υποσχόμενους φορείς φαρμάκων εξαιτίας του μεγέθους τους, του ελέγχου των λειτουργικών ομάδων στην επιφάνεια τους και των κατατομών αποδέσμευσης του φαρμάκου που εμφανίζουν. Η αποτελεσματικότητα των μαγνητικών νανοσωματιδίων ως φορείς φαρμάκων έχει ήδη αποδειχθεί *in vivo*. Επιπλέον, πρόσφατες εξελίξεις στην ανάπτυξη μαγνητικών νανοφορέων και εμφυτεύσιμων μαγνητών, δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την προώθηση της τεχνολογίας σε κλινικές δοκιμές.

### **3.2.4 Ανόργανα/ορυκτά υλικά**

Ανόργανα/ορυκτά υλικά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως βιοσυμβατά κατιονικά υλικά για την ανάπτυξη φορέων. Τα υλικά αυτά μπορούν να σχηματίσουν σωματίδια σε υδατικά μέσα ενώ παράλληλα μέσω ιοντο-ανταλλαγής να προσροφήσουν/εσωκλείσουν βασικές φαρμακευτικές ουσίες κατά το σχηματισμό τους. Με τη χορήγηση αυτού του είδους των φορέων το εγκλεισμένο φάρμακο αντικαθίσταται από αντίθετα ιόντα προερχόμενα από το βιολογικό μέσο και έτσι απελευθερώνεται από τον φορέα. Τα ορυκτά μοντμοριλονίτης και σαπωνόλιθος, μελετώνται ευρέως εξαιτίας της υψηλής ικανότητας ιοντο-

ανταλλαγής που εμφανίζουν σε σχέση με τα άλλα ανόργανα/ορυκτά υλικά (π.χ. ορυκτό τάλκης, κεραμικά υλικά). Τα νανοσύμπλοκα πολυμερών / ορυκτών, μία νέα γενιά υβριδικών συστημάτων στα οποία ανόργανα νανοσωματίδια είναι διεσπαρμένα σε πολυμερικές μήτρες, έχουν προκαλέσει ενδιαφέρον ως πιθανά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης και τα μεσοπορώδη νανουλικά του ορυκτού διοξειδίου του πυριτίου. Η μεγάλη ειδική επιφάνεια και η ομοιόμορφη μεσοπορώδης δομή τους προσφέρουν ένα μοναδικό πλεονέκτημα για τον εγκλεισμό και αποδέσμευση μεγάλων ποσοτήτων θεραπευτικών ουσιών. Η πρόοδος σε ότι αφορά τον έλεγχο του μεγέθους σωματιδίων και του σχήματος αυτών των υλικών έχει οδηγήσει σε βελτίωση της βιοσυμβατότητας τους και της αποτελεσματικότητας με την οποία εισάγονται στα κύτταρα. Επιπλέον η δυνατότητα τοποθέτησης λειτουργικών ομάδων στην επιφάνειά τους έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη συστημάτων ευαίσθητων σε εξωτερικά ερεθίσματα. Τα υβριδικά συστήματα λιποσωμάτων-νανοσωματιδίων είναι πολλά υποσχόμενοι φορείς δραστικών ουσιών για συνδυασμό πρόγνωσης και θεραπείας. Διάφοροι τύποι νανοσωματιδίων [π.χ. οξειδίου του σιδήρου, διοξειδίου του πυριτίου, κβαντικές τελείες (νανοδομές ημιαγώγιμων υλικών) κ.λπ.] έχουν ήδη εγκλειστεί σε λιποσώματα με στόχο την ενίσχυση της βιοσυμβατότητάς τους με τα βιολογικά υγρά και της φαρμακευτικής τους αποτελεσματικότητας.

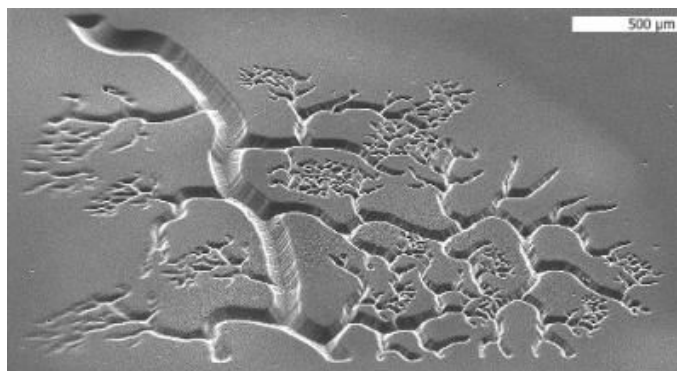
### 3.2.5 Υδροπηκτές

Οι υδροπηκτές είναι τρισδιάστατα, υδρόφιλα δίκτυα πολυμερών που εμφανίζουν θερμοδυναμική συμβατότητα με το νερό, η οποία τα επιτρέπει να διογκώνονται σε υδατικά μέσα. Λόγω της ευαισθησίας τους στο pH, τη θερμοκρασία, την ιοντική ισχύ, το ηλεκτρικό πεδίο, ή τις διαφορές στη συγκέντρωση ορισμένων ουσιών, προσφέρουν τη δυνατότητα ρύθμισης της αποδέσμευσης του φαρμάκου. Στα συστήματα αυτά η απελευθέρωση του δραστικού συστατικού είναι δυνατόν να λαμβάνει χώρα σε συγκεκριμένες περιοχές στο σώμα (π.χ. σε συγκεκριμένο pH του γαστρεντερικού συστήματος). Οι υδροπηκτές είναι πολλά υποσχόμενες ως συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων αν συνδυαστούν με την τεχνική της μοριακής αποτύπωσης. Η μοριακή αποτύπωση προϋποθέτει το

σχηματισμό ενός συμπλόκου ανάμεσα στο προς αποτύπωση μόριο και το μονομέρες με βάση ομοιοπολικούς ή μη-ομοιοπολικούς δεσμούς. Κατόπιν του σχηματισμού του συμπλόκου, λαμβάνει χώρα αντίδραση πολυμερισμού παρουσία ενός μέσου δικτύωσης και ενός κατάλληλου διαλύτη ο οποίος ρυθμίζει τη συνολική μορφολογία του πολυμερούς και τη μακροπορώδη δομή. Μετά την απομάκρυνση του αποτυπωμένου μορίου, το προϊόν είναι μία πολυμερική μήτρα που φέρει συγκεκριμένα στοιχεία αναγνώρισης του αποτυπωμένου μορίου (μοριακά αποτυπωμένα πολυμέρες).

Παραδείγματα μοριακά αποτυπωμένων πολυμερών ως συστήματα ελεγχόμενης απόδοσης φαρμάκων είναι τα ακόλουθα: (i) αποδέσμευση φαρμάκου με προκαθορισμένο ρυθμό, όπου ο ρυθμός διάχυσης του φαρμάκου από το σύστημα ακολουθεί μία συγκεκριμένη κατατομή, (ii) αποδέσμευση φαρμάκου μέσω μιας εξωτερικής διέγερσης, όπου η αποδέσμευση ενεργοποιείται από κάποια φυσική, χημική ή βιοχημική διεργασία και (iii) ρυθμισμένη μέσω ανάδρασης αποδέσμευση φαρμάκου, όπου ο ρυθμός αποδέσμευσης ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση μιας βιοχημικής ουσίας, η συγκέντρωση της οποίας εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο σώμα.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλες τις ενδιαφέρουσες εφαρμογές των μοριακά αποτυπωμένων πολυμερών η εφαρμογή τους ως συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων βρίσκεται σε αρχικό στάδιο. Οι



Εικόνα 3.2 Τρισδιάστατο δίκτυο υδροπηκτών

μικρο και νανοπηκτές που φέρουν λειτουργικές σουλφυδρυλομάδες αποτελούν μια ακόμη κατηγορία φορέων φαρμάκων. Παρασκευάζονται με διάφορες τεχνικές (π.χ. πολυμερισμό ελευθέρων ριζών, γαλακτωματοποίηση/εξάτμιση διαλύτη κ.λπ.). Τα πολυμερικά αυτά υλικά συντίθενται με καθήλωση ενώσεων που φέρουν ομάδες -SH στην πολυμερική αλυσίδα διαφόρων πολυμερών όπως η χιτοζάνη και οι ακρυλικοί πολυεστέρες. Η εισαγωγή των σουλφυδρυλομάδων στα πολυμερή βελτιώνει σημαντικά την ικανότητα προσκόλλησης τους στο βλεννογόνο μέσω

ανάπτυξης δισουλφιδικών δεσμών ανάμεσα στις –SH ομάδες των πολυμερών και των γλυκο-πρωτεϊνών του βλεννογόνου.

Η σύζευξη πεπτιδίων/πρωτεϊνών με συνθετικά πολυμερή είναι μία αποτελεσματική μέθοδος για τη βελτίωση του ελέγχου σχηματισμού νανοδομών πολυμερικών υλικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων. Η σύζευξη βιοσυμβατών πολυμερών με βιοενεργά πεπτιδία ή πρωτεΐνες μπορεί να μειώσει την τοξικότητα, να εμποδίσει την ανοσοαντίδραση, να ενισχύσει το χρόνο κυκλοφορίας στο αίμα και να βελτιώσει τη διαλυτότητα. Από την άλλη πλευρά, η τροποποίηση συνθετικών πολυμερών με κατάλληλες ακολουθίες ολιγοπεπτιδίων, μπορεί να εμποδίσει την τυχαία κατανομή των φαρμάκων στο σώμα του ασθενούς και να επιτρέψει τη στόχευση.

### **3.2.6 Εμφυτεύματα και συσκευές αποδέσμευσης φαρμάκων**

Το πεδίο των επι τόπου σχηματιζόμενων εμφυτευμάτων έχει εμφανίσει εκθετική άνοδο τα τελευταία χρόνια. Υγρά τα οποία σχηματίζουν ένα ημιστερεό στρώμα μετά από υποδερμική ένεση αποτελούν ελκυστικά συστήματα αποδέσμευσης φαρμάκων για ενέσιμες εφαρμογές διότι είναι λιγότερο επώδυνα σε σχέση με τα κλασσικά εμφυτεύματα. Τοπική ή συστημική απελευθέρωση φαρμάκων μπορεί να επιτευχθεί για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (π.χ. ένας ή περισσότεροι μήνες). Τα ενέσιμα, επι τόπου σχηματιζόμενα εμφυτεύματα χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες σύμφωνα με το μηχανισμό σχηματισμού τους: i) θερμοπλαστικοί πολτοί, ii) πολυμερικά συστήματα που δικτυώνονται επι τόπου, iii) επι τόπου καθίζηση πολυμερών και (iv) συστήματα σχηματισμού πηκτών μέσω θερμικής διέγερσης.

Ο υπέρτατος στόχος στην ελεγχόμενη αποδέσμευση είναι η επαναλήψιμη μαζική παραγωγή ενέσιμων, εμφυτεύσιμων και επιδερμικών συσκευών με δυνατότητα αποθήκευσης και απελευθέρωσης πολλαπλών χημικών ουσιών κατά απαίτηση. Οι μικροσκοπικές συσκευές στοχευμένης αποδέσμευσης φαρμάκων χαρακτηρίζονται από τη δυνατότητα ελέγχου της έκτασης και του χρόνου αποδέσμευσης. Ο έλεγχος της έκτασης επιτρέπει μικρότερες δόσεις και μειωμένες παρενέργειες, ενώ ο έλεγχος του χρόνου επιτρέπει παρατεταμένη δοσολογία και

ελαχιστοποιημένες αποκλίσεις από τα θεραπευτικά όρια. Πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνικές κατασκευής μικρο και νανοδομών (π.χ. φωτολιθογραφία, εναπόθεση μεμβρανών, εγχάραξη, μοριακή αυτο-οργάνωση κ.λπ.) και στην τεχνολογία των μικρο-ηλεκτρομηχανικών συστημάτων (MEMS) παρέχουν τη δυνατότητα κατασκευής μικροσκοπικών βιοϊατρικών συσκευών (από εμφυτεύματα μέχρι αναλυτικές συσκευές σε μορφή πλακιδίου) για διάφορες εφαρμογές. Για παράδειγμα, σύγχρονα αγγειακά εμφυτεύματα (stents), εξοπλισμένα με μικροδεξαμενές μηχανικής λειτουργίας, τα οποία απελευθερώνουν αντι-νεοπλαστικά φάρμακα κατευθείαν στους ιστούς αντί στο αίμα.

Νέα γενιά συσκευών αποδέσμευσης φαρμάκων με τη μορφή δοχείων τα οποία κατασκευάζονται με συνδυασμό λιθογραφίας και αυτοοργάνωσης. Τα συστήματα αυτά μπορούν να φορτωθούν με πηκτές ή πολυμερή που φέρουν φάρμακα πριν, κατά τη διάρκεια, ή μετά τη διεργασία της αυτο-οργάνωσης και παρέχουν τη δυνατότητα ενσωμάτωσης ηλεκτρονικών στοιχείων και αισθητήρων. Μικρο-πλακίδια (micro-chips) ελεγχόμενης αποδέσμευσης με τα παρακάτω πλεονεκτήματα: i) αποθήκευση και απελευθέρωση πολλαπλών χημικών ενώσεων σε διάφορες μορφές (π.χ. στερεά, υγρά ή πηκτές), ii) ταυτόχρονη αποδέσμευση διαφόρων φαρμάκων με ακρίβεια και ασφάλεια, iii) δυνατότητα για περίπλοκα μοτίβα αποδέσμευσης (π.χ. άμεση, σταθερή και παλμική αποδέσμευση) και iv) μικρό μέγεθος που καθιστά δυνατή την τοπική χημική αποδέσμευση επιτυγχάνοντας έτσι υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου στο επιθυμητό σημείο διατηρώντας παράλληλα τη συγκέντρωση του φαρμάκου στην κυκλοφορία σε χαμηλά επίπεδα. [\[17\]](#)

### **3.3 Σύγχρονα παραδείγματα αντιμετώπισης ασθενειών**

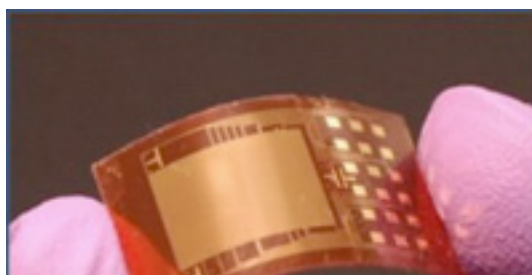
#### **3.3.1 Πρόληψη διαβήτη τύπου-1**

Ένα φθηνό, φορητό δοκιμαστικό microchip που βασίζεται για τη διάγνωση του διαβήτη τύπου-1 θα μπορούσε να βελτιώσει τη φροντίδα των ασθενών σε όλο τον κόσμο και να βοηθήσει τους ερευνητές να κατανοήσουν καλύτερα την ασθένεια, σύμφωνα με τους εφευρέτες της συσκευής στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Στάνφορντ.

Όπως περιγράφεται σε ένα έγγραφο που δημοσιεύθηκε online στις 13 Ιουλίου 2014 στο Nature Medicine, η δοκιμή χρησιμοποιεί νανοτεχνολογία για την ανίχνευση διαβήτη τύπου-1 εκτός νοσοκομείων. Τα φορητά microchip κάνουν τη διάκριση μεταξύ των δύο κύριων μορφών του σακχαρώδη διαβήτη, που και οι δύο χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, αλλά έχουν διαφορετικές αιτίες και θεραπείες. Μέχρι τώρα, για να πραγματοποιηθεί αυτή η διάκριση απαιτούσε μια αργή, δαπανηρή δοκιμή διαθέσιμη μόνο σε εξελεγμένα κέντρα υγειονομικής περίθαλψης. Οι ερευνητές τώρα ζητούν την έγκριση του υπουργείου Τροφίμων και Φαρμάκων για την συσκευή.

Χρειάζεται να υπάρξει καλύτερη δοκιμή, διότι οι πρόσφατες αλλαγές στο ποιος παίρνει την κάθε μορφή της νόσου έχουν καταστήσει επικίνδυνο για την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση την ηλικία, την εθνικότητα ή το βάρος τους, όπως ήταν κοινή και στο παρελθόν, αλλά και λόγω της όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι η πρώιμη, επιθετική θεραπεία του διαβήτη τύπου-1 βελτιώνει τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών. Δεκαετίες πριν, ο διαβήτης τύπου-1 διαγνώστηκε σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά, και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου-2 σχεδόν πάντα σε μεσήλικες, υπέρβαρους ενήλικες. Η διάκριση αυτή ήταν τόσο έντονη που η επιβεβαίωση του εργαστηρίου για τον τύπο του διαβήτη συνήθως θεωρείται περιττή, και συχνά αποφεύγεται λόγω του κόστους του παλιού τεστ και της δυσκολίας που εμπεριέχει. Τώρα, λόγω της επιδημίας της παιδικής παχυσαρκίας, το ένα τέταρτο περίπου των νεοδιαγνωσθέντων παιδιών πάσχουν από διαβήτη τύπου-2. Και, για αδιευκρίνιστους λόγους, ένας αυξανόμενος αριθμός των νεοδιαγνωσθέντων ενηλίκων έχουν διαβήτη τύπου-1.

Ο διαβήτης τύπου-1 είναι μία αυτοάνοση νόσος που προκαλείται από μια ακατάλληλη επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε υγιή ιστό. Ως εκ τούτου, οι οργανισμοί των ασθενών σταματούν να παράγουν ινσουλίνη, μια ορμόνη που παίζει καθοριστικό ρόλο στην επεξεργασία της ζάχαρης. Η ασθένεια ξεκινά όταν τα αντισώματα ενός ατόμου προσβάλλουν τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη στο



Εικόνα 3.3 Lab-On-A-Chip για την διάγνωση του διαβήτη

πάγκρεας. Αυτά τα αυτο-αντισώματα είναι παρόντα σε άτομα με διαβήτη τύπου-1, αλλά όχι σε εκείνα με τύπου-2, το οποίο είναι το πώς οι εξετάσεις κάνουν την διάκριση μεταξύ τους. Ένα αυξανόμενο σώμα στοιχείων δείχνουν ότι η ταχεία ανίχνευση και η επιθετική θεραπεία για το διαβήτη τύπου-1, είναι προς όφελος των ασθενών σε μακροπρόθεσμη βάση, και ενδεχομένως συντελεί ανάσχεση της αυτοάνοσης επίθεσης στο πάγκρεας και τη διατήρηση μερικής ικανότητας του σώματος να παράγει ινσουλίνη.

Η παλιά, αργή εξέταση ανίχνευε τα αυτο-αντισώματα χρησιμοποιώντας ραδιενεργά υλικά, έπαιρνε αρκετές ημέρες, και μπορούσε να πραγματοποιηθεί μόνο από εξειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό του εργαστηρίου και το κόστος ήταν αρκετές εκατοντάδες δολάρια ανά ασθενή. Σε αντίθεση, το microchip δεν χρησιμοποιεί τη ραδιενέργεια, παράγει αποτελέσματα μέσα σε μερικά λεπτά, και απαιτεί ελάχιστη εκπαίδευση στη χρήση. Κάθε τσιπ, αναμένεται να κοστίζει περίπου 20\$ έως την παραγωγή, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πάνω από 15 δοκιμές. Το microchip χρησιμοποιεί επίσης ένα πολύ μικρότερο όγκο του αίματος από την παλαιότερη δοκιμή· αντί να απαιτούν ένα εργαστήριο που βασίζεται στη συλλογή αίματος, αυτό μπορεί να γίνει με το αίμα από ένα τσίμπημα του δακτύλου. Το microchip στηρίζεται σε μια μέθοδο με βάση το φθορισμό για την ανίχνευση των αντισωμάτων. Η καινοτομία της ομάδας είναι ότι οι γυάλινες πλάκες που σχηματίζουν τη βάση του κάθε microchip επικαλύπτονται με μια σειρά από «νησιά» χρυσού μεγέθους νανοσωματιδίων, η οποία ενισχύει το σήμα φθορισμού, επιτρέποντας αξιόπιστη ανίχνευση αντισωμάτων. Η δοκιμή είχε επικυρωθεί με δείγματα αίματος από τους ανθρώπους που πρόσφατα είχαν διαγνωστεί με διαβήτη και από άτομα χωρίς διαβήτη. Αμφότερες οι ομάδες είχαν κάνει την παλιά εξέταση και την εξέταση με βάση το microchip στο αίμα τους.

Εκτός από τους νέους διαβητικούς, άτομα που διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου-1 όπως στενοί συγγενείς, αυτοί οι ασθενείς, μπορεί επίσης να επωφεληθούν από την εξέταση, διότι θα επιτρέψει στους γιατρούς να παρακολουθούν γρήγορα και φτηνά τα επίπεδα των αυτο-αντισωμάτων τους πριν εμφανίσουν συμπτώματα. Επειδή είναι τόσο φθηνή, η εξέταση μπορεί επίσης να επιτρέψει την πρώτη ευρεία εξέταση για τα αυτο-αντισώματα του διαβήτη στο σύνολο του πληθυσμού. Ακόμα και τα άτομα που δεν έχουν διαβήτη ακόμα, αν έχουν ένα αυτο-αντίσωμα που συνδέεται με το διαβήτη στο αίμα τους, είναι σε



σημαντικό κίνδυνο· με πολλαπλά αυτο-αντισώματα έχουν κίνδυνο της τάξης του 90%.[\[18\]](#)

### 3.3.2 Αντιμετώπιση νεφρικής νόσου

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι η προοδευτική, μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία προκαλείται από βλάβη του νεφρού ποικίλης αιτιολογίας. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ξεκινάει ήπια και μπορεί να φτάσει μέχρι τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, μια διαδικασία που μπορεί να διαρκέσει από 2 έως 10 χρόνια. Στο τελικό στάδιο της νόσου ο ασθενής χρειάζεται άμεση υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας, με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Αυτή την αιμοκάθαρση ενώ θα βαδίζουν ή θα εργάζονται υπόσχεται η νανοτεχνολογία ότι θα κάνουν τα επόμενα χρόνια οι νεφροπαθείς, χάρις στην εφαρμογή της και στο χώρο της νεφρολογίας. Η αλματώδης εξέλιξη της πληροφορικής συνέβαλε καθοριστικά στην ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας η οποία προσφέρει ήδη σημαντικές δυνατότητες στην ιατρική. Τα επόμενα χρόνια η νανοτεχνολογία θα επιφέρει σαρωτικές βελτιωτικές αλλαγές στον τομέα της νεφρολογίας. Η προσφορά της νανοτεχνολογίας δεν θα είναι μόνο στον τομέα της αιμοκάθαρσης, αλλά και της πρόγνωσης των νεφρικών παθήσεων που πλήττουν με αυξανόμενο ρυθμό τους ανθρώπους.

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα από το εθνικό σύστημα καταγραφής νεφρικής νόσου των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (USRDS) περίπου 900.000 ασθενείς υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση ή έχουν



Εικόνα 3.4 Νεφρό ασθενούς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

μεταμοσχευθεί. Στη χώρα μας ο αριθμός αυτός ανέρχεται περίπου στις 10.000. Στις σύγχρονες μορφές εξωνεφρικής κάθαρσης περιλαμβάνονται η αιμοκάθαρση με τάση αύξησης της συχνότητας των συνεδριών ανά εβδομάδα, η περιτοναϊκή κάθαρση, καθώς και η αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση (δηλ. άλλες μορφές ή παραλλαγές αιμοκάθαρσης) σε μικρότερο αριθμό ασθενών. Οι εξελίξεις στην αιμοκάθαρση, τα τελευταία τριάντα χρόνια, έχουν επικεντρωθεί στην βελτίωση των βιοϋλικών, κυρίως των αναλώσιμων όπως τα φίλτρα, καθώς και στην αναβάθμιση των μηχανημάτων αιμοκάθαρσης, στοχεύοντας σε ασφαλέστερες και καλύτερα ανεκτές θεραπείες.

Η εμφάνιση όλο και περισσότερο εξελιγμένων μηχανημάτων αιμοκάθαρσης έλαβε χώρα παράλληλα με την ελάττωση του μεγέθους των φίλτρων. Η εξέλιξη αυτή βασίστηκε στην καλύτερη κατανόηση των φυσιολογικών δράσεων και επιπτώσεων της αιμοκάθαρσης σε μικροσκοπικό επίπεδο, οδηγώντας σε καλύτερο σχεδιασμό του αιματικού κυκλώματος, λείες και βιοσυμβατές γραμμές αίματος, τυποποίηση του πάχους και των πόρων των μεμβρανών και σε περισσότερο ακριβείς συναγερμούς με ασφαλείς ελέγχους.

Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω επιτευγμάτων η σύγχρονη αιμοκάθαρση πραγματοποιείται με φίλτρα τα οποία απαιτούν ελάχιστο αιματικό όγκο πλήρωσης (άρα μικρή εξωσωματική κυκλοφορία αίματος), εμφανίζουν σταθερή και αναπαραγώγιμη επίδοση με ελάχιστη απώλεια βασικών συστατικών του αίματος, όπως η λευκωματίνη, παρά την σημαντικά αυξημένη ικανότητα για κάθαρση μικρού και μεσαίου μεγέθους τοξικών για τον οργανισμό ουσιών σε σχέση με τα προηγούμενης γενιάς φίλτρα. Περαιτέρω ωστόσο αύξηση της αποτελεσματικότητας των φίλτρων καθίσταται όλο και δυσκολότερη, κυρίως εξαιτίας της μη εκλεκτικής φύσης των σημερινών συμβατικών μεμβρανών. Η έρευνα στο παραπάνω πεδίο επικεντρώνεται σήμερα στην ανάπτυξη ενός νέου τύπου μεμβράνης της οποίας οι πόροι μεταφέρουν τις ουσίες επιλεκτικά μεν αλλά ανεξάρτητα από το μοριακό τους βάρος.

Υπάρχει ένας αριθμός δυνητικών εφαρμογών της νανοϊατρικής σε ασθενείς με διάφορες μορφές νεφρικής νόσου. Η νανοτεχνολογία μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση της νεφρικής νόσου με τη χρήση εμφυτεύσιμων μικρο-αισθητήρων οι οποίοι μπορούν να ανιχνεύσουν πρώιμες βιοχημικές διαταραχές. Επίσης η ανίχνευση ανωμαλιών της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, η

απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων και η επισκευή ελαττωμάτων της μεμβράνης μπορούν να πραγματοποιούνται από νανομηχανές. Τελικά, χρησιμοποιώντας νανομηχανές οι οποίες παρακολουθούν και τροποποιούν την ανοσιακή απάντηση μπορεί να δημιουργηθεί εκλεκτική ανοσοανοχή για τα εμφυτευμένα νεφρικά μοσχεύματα. Και ενώ όλες αυτές οι δυναμικές εφαρμογές είναι συναρπαστικές, εξαιρετικά ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι βασικές αρχές της νανοτεχνολογίας ήδη εφαρμόζονται στο πεδίο της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Μερικά παραδείγματα της εφαρμογής της νανοτεχνολογίας στην εξωνεφρική κάθαρση έχουν κάνει ήδη τη εμφάνιση τους στις πιο πρόσφατες μεμβράνες των φίλτρων αιμοκάθαρσης. Έχουν εξελιχθεί υψηλής διαπερατότητας μεμβράνες από πολυσουλφόνη, στις οποίες η πορώδης υφή της εσωτερικής στοιβάδας ελέγχεται σε επίπεδο νανοκλίμακας. Μεμβράνες παράγονται χρησιμοποιώντας διαδικασίες ελεγχόμενου νανοστροβιλισμού, οι οποίες έχουν σημαντική επίδραση στην δομή της επιφανειακής στοιβάδας της μεμβράνης σε επίπεδο νανοκλίμακας. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση του αριθμού των πόρων, ενώ το φάσμα των διαμέτρων των πόρων σμικραίνεται και συγκεντρώνεται γύρω από τις επιθυμητές τιμές. Αυτό επιτρέπει την αυξημένη απομάκρυνση των μορίων μεσαίου μεγέθους όπως η β2-μικροσφαιρίνη, με παράλληλη ελάττωση της διήθησης της λευκωματίνης πρακτικά σε μηδενικό επίπεδο. Άλλες μεμβράνες έχουν δημιουργηθεί με υδρόφιλες μικροπεριοχές μέσα στην δομή του υδρόφοβου πολυμερούς οδηγώντας σε ομαλότερες και περισσότερο βιοσυμβατές επιφάνειες. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα μίγμα πολυμερών σε συνδυασμό για την παραγωγή μεμβρανών με ειδικά χαρακτηριστικά. Με την μέθοδο του ελεγχόμενου νανοστροβιλισμού καθίσταται δυνατός ο αρτιότερος έλεγχος του αριθμού, της διαμέτρου και των ανατομικών χαρακτηριστικών των πόρων. Αυτή είναι η αρχική εφαρμογή των βασικών αρχών της νανοτεχνολογίας στην εξωνεφρική κάθαρση και υπογραμμίζει την τεράστια δυναμική αυτής της προσέγγισης.

Έτσι λοιπόν αναμένεται να παρακολουθήσουμε την προοδευτική σμίκρυνση των σύγχρονων μηχανημάτων αιμοκάθαρσης, οθονών και συσκευών. Συσκευές που βασίζονται σε μεμβράνες θα καταστούν όλο και πιο «έξυπνες» περιέχοντας ακινητοποιημένα ένζυμα και διαγνωστικά εργαλεία, ικανές να παρέχουν διάγνωση ανάλυση αναγκών και θεραπεία (υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας) μέσω

συνεχούς παρακολούθησης, διεργασιών διαχωρισμού μεμβρανών και μεταβολισμού. [19]

### 3.3.3 Κατασκευή φαρμάκων με νανοκλειδί μορίων ανθρακένιου

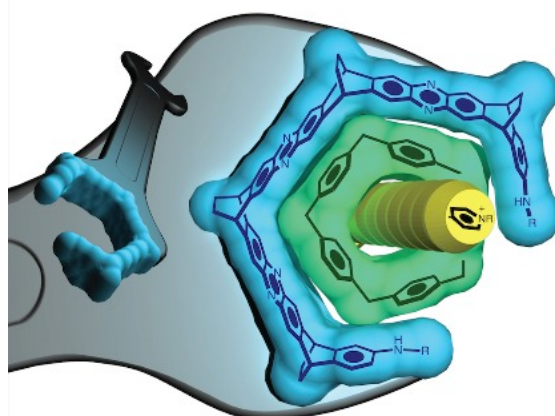
Πάνω από δισεκατομμύρια χρόνια, η εξέλιξη έχει βρει έξυπνους τρόπους για να διπλώσει τις πρωτεΐνες για διάφορες εργασίες. Οι άνθρωποι δεν μπορούν να περιμένουν τόσο πολύ. Το κυνήγι για τα νέα συνθετικά υλικά - όπως ισχυρότερα πολυμερή και πιο στοχευμένα φάρμακα έχει κάνει τους χημικούς να αναζητούν καλύτερους τρόπους για να ελέγχουν τα σχήματα των μορίων.

Ένα μόριο που είναι χειρόμορφο έρχεται σε δύο πανομοιότυπες, αλλά αντίθετες, μορφές ακριβώς όπως ένα αριστερό και δεξί χέρι. Χημικοί στο Πανεπιστήμιο του Vermont έχουν εφεύρει έναν νέο τρόπο για να χρησιμοποιήσουν την χειρομορφία για να κάνουν ένα κλειδί. Ένα κλειδί νανοκλίμακας. Η ανακάλυψη της ομάδας τους τους επιτρέπει να ελέγχουν με ακρίβεια νανοκλίμακας σχήματα και θέτει τα θεμέλια ως μια εξαιρετικά ακριβή και γρήγορη μέθοδο για τη δημιουργία εξατομικευμένων μορίων. Αυτή η χρήση της "σύνθεσης υποβοηθούμενης από τη χειρομορφία" είναι μια θεμελιωδώς νέα προσέγγιση για τον έλεγχο του σχήματος των μεγάλων μορίων – μία από τις θεμελιώδεις ανάγκες για την πραγματοποίηση μιας νέας γενιάς περίπλοκων συνθετικών υλικών, συμπεριλαμβανομένων των πολυμερών και των φαρμάκων.

Ο πειραματισμός με ανθρακένιο, μια ουσία που βρίσκεται στο λιθάνθρακα, βοήθησαν τους ερευνητές να συναρμολογήσουν ταινίες μορίων σε σχήμα C που, λόγω της ασυμμετρίας τους, είναι σε θέση να ενταχθούν η μια στην άλλη σε μία μόνο κατεύθυνση, σαν τουβλάκια. Αυτές οι μοριακές λωρίδες σχηματίζουν μία άκαμπτη δομή που είναι σε θέση να κρατήσει δακτυλίους άλλων χημικών ουσιών κατά τρόπο παρόμοιο με το πώς μια πεντάπλευρη κεφαλή κοχλία χωράει σε ένα πενταγωνικό κλειδί. Οι λωρίδες σχήματος C μπορούν να ενταχθούν η μια στην άλλη, με δύο δεσμούς, σε ένα μόνο γεωμετρικό προσανατολισμό. Έτσι, σε αντίθεση με πολλές χημικές δομές που έχουν το ίδιο γενικό τύπο, αλλά είναι

ευέλικτες και μπορούν να στρίψουν και να περιστραφούν σε πολλά διαφορετικά πιθανά σχήματα το κλειδί έχει ένα μόνο σχήμα.

Είναι σαν ένα πραγματικό κλειδί, με άνοιγμα εκατό χιλιάδες φορές μικρότερο από το πάχος της ανθρώπινης τρίχας: 1,7 νανόμετρα. Διατηρεί πλήρως το σχήμα του, ακόμα και σε διάφορους διαλύτες και σε πολλές διαφορετικές θερμοκρασίες, γεγονός που το καθιστά προ-οργανωμένο για να συνδέεται με άλλα μόρια σε ένα συγκεκριμένο τρόπο. Αυτό το κλειδί, όπως δείχνει μια νέα μελέτη, μπορεί να δεσμεύσει με αξιοπιστία μια οικογένεια γνωστών



Εικόνα 3.5 Ένα μπλε κλειδί (μορίων) για να ρυθμίσει το πράσινο κοχλία (ένα δακτυλίδι pillarene) που συνδέεται με ένα κίτρινο χημικό "επισκέπτη".

μεγάλων μορίων που ονομάζεται "macrocycles pillarene." Αυτά τα δακτυλίδια των pillarene, συχνά χρησιμοποιούνται ως «οικοδεσπότες», στη χημεία, για να περιβάλλουν και να τροποποιήσουν άλλους "επισκέπτες" χημικά στη μέση τους - και έχουν πολλές πιθανές εφαρμογές από ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων, στην οργανική δίοδο εκπομπής ουσιών.

Οι ταινίες σχήματος C είναι σε θέση να ρυθμίσουν τις αλληλεπιδράσεις των μορίων pillarene με τους συμβατικούς τους επισκέπτες. Με άλλα λόγια, οι χημικοί μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα νέα κλειδιά τους για να ρυθμίσουν απομακρυσμένα το χημικό περιβάλλον μέσα στα μόρια pillarene με τον ίδιο τρόπο που ένας μηχανικός μπορεί να στρέψει ένα εξωτερικό κοχλία για την προσαρμογή της απόδοσης μέσα σε ένα κινητήρα. Το νέο κλειδί μπορεί να κάνει την σύνδεση με το εσωτερικό των δακτυλίων pillarene περίπου εκατό φορές πιο ισχυρή από ό, τι θα ήταν χωρίς το κλειδί. Επίσης, επειδή αυτό το είδος του μορίου είναι άκαμπτο, μπορούμε να το μοντελοποιήσουμε στον υπολογιστή και να σχεδιάσουμε πώς φαίνεται πριν το συνθέσουμε στο εργαστήριο. Αυτό προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα όπως μεγάλη ατομική οικονομία και πρόληψη συνθηκών πριν την παραγωγή. Οι μελλοντικές εφαρμογές αυτού του σχεδίου περιλαμβάνουν τη δημιουργία άλλων σχημάτων όπως ελικοειδή και σπιδράλ, τα οποία θα αντέχουν

και θα κρατούν τη μορφή τους ακόμα και σε μεγάλες πιέσεις αλλά παράλληλα θα είναι εύκαμπτα. [20]

### **3.3.4 Τεχνικές θεραπείας του καρκίνου**

Ο καρκίνος, επίσης γνωστός ως κακοήθης όγκος ή κακοήθες νεόπλασμα, είναι μία ομάδα ασθενειών που έχουν σχέση με την αφύσικη κυτταρική ανάπτυξη με πιθανότητα εισβολής ή διάδοσης σε άλλα μέρη του σώματος. Ο Καρκίνος είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που παρατηρούνται σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες. Οι στατιστικές δείχνουν ότι αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες. Συνήθως προσβάλλει ανθρώπους μεγάλης ηλικίας, υπάρχουν όμως και μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε νεαρής ηλικίας άτομα, ακόμη και σε παιδιά.

Ο όρος «καρκίνος» δεν αποδίδεται σε μία και μόνη ασθένεια, αλλά σε μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα στο σώμα μας, τα οποία αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με έναν αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο, τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν διότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας μάζας κυττάρων, που ονομάζεται όγκος. Παρακάτω αναλύουμε σύγχρονες τεχνικές αντιμετώπισης και θεραπείας του καρκίνου με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας.

#### **3.3.4.1 Νανοσωματίδια πράσινου τσαγιού για την καταστροφή καρκινικών κυττάρων**

Το πράσινο τσάι εδώ και καιρό είναι γνωστό για τις αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αντιγηραντικές και αντιμικροβιακές του ιδιότητες. Μια ομάδα ερευνητών από το Ινστιτούτο Εμβιομηχανικής και Νανοτεχνολογίας (IBN) του A \* STAR έχει φτάσει τα οφέλη υγείας του πράσινου τσαγιού στο επόμενο επίπεδο, χρησιμοποιώντας ένα από τα συστατικά του, για να αναπτύξει ένα σύστημα χορήγησης φαρμάκων, το οποίο σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα πιο αποτελεσματικά.

Ένα βασικό συστατικό του πράσινου τσαγιού, η επιγαλλοκατεχίνη (EGCG), είναι ένα αντιοξειδωτικό που είναι γνωστό ότι έχει θεραπευτικές εφαρμογές για τη θεραπεία πολλών παθήσεων συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου.

Χρησιμοποιώντας EGCG, IBN ερευνητές έχουν κατασκευάσει με επιτυχία νανοφορείς που μπορούν να μεταφέρουν το φάρμακο και να σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα πιο αποτελεσματικά. Πρόσφατη εργασία τους δημοσιεύτηκε στο κορυφαίο επιστημονικό περιοδικό Nature Nanotechnology.

Τα πολυάριθμα οφέλη υγείας του πράσινου τσαγιού ενέπνευσαν πολλούς ερευνητές να χρησιμοποιηθεί σε συστήματα χορήγησης φαρμάκων. Αυτή είναι η πρώτη απόπειρα που το πράσινο τσάι έχει χρησιμοποιηθεί σαν υλικό για να ενσωματώσει και να μεταφέρει το φάρμακο στα καρκινικά κύτταρα. Το πράσινο τσάι με νανοφορείς δεν μεταφέρει μόνο φάρμακο πρωτεΐνης, που είναι πιο αποτελεσματικό στα καρκινικά κύτταρα, αλλά είναι ένας συνδυασμός από νανοφορέα και φάρμακο ο οποίος μειώνει δραματικά την αύξηση του καρκινικού όγκου σε σύγκριση με το φάρμακο.

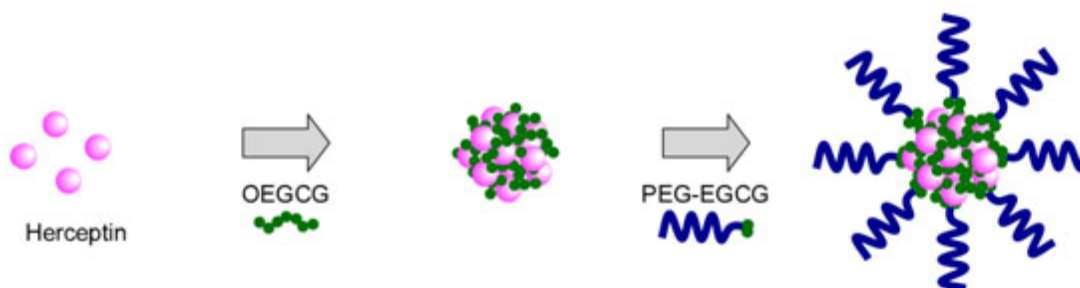
Μια βασική πρόκληση στη χημειοθεραπεία είναι ότι τα φάρμακα που χορηγούνται δρουν μόνο στα καρκινικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται βλάβη στα περιβάλλοντα υγιή κύτταρα-ιστούς και όργανα. Εξαιτίας του φαινομένου αυτού, οι ερευνητές κάνουν προσπάθειες που εστιάζουν στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών νανοφορέων φαρμάκων. Όταν εγχέεται στο σώμα, οι φορείς ενεργούν σαν πύραυλοι παλιννόστησης, ταξιδεύουν μέσα από το σώμα "μεγεθυνόμενα" τα κύτταρα στόχους όπου θα απελευθερωθεί το αντικαρκινικό φάρμακο.

Ένα σημαντικό εμπόδιο στο σχεδιασμό αποτελεσματικότερων νανοφορέων στα φάρμακα είναι η αναλογία φαρμάκου προς φορέα. Ειδικότερα, η χωρητικότητα ενός συγκεκριμένου φορέα μετριάζει την ποσότητα του φαρμάκου που μπορεί να χορηγήσει. Τυπικά η αποτελεσματική θεραπεία θα απαιτούσε τη χορήγηση σημαντικών ποσοτήτων φαρμάκου ενθυλάκωσης στο σώμα. Δυστυχώς, οι υπάρχοντες φορείς κατασκευάζονται από υλικά που δεν έχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα, και μπορεί να προκαλέσει ακόμη παρενέργειες αν χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες.

Για να λυθεί το πρόβλημα αυτό, ερευνητές από το IBN, έχουν σχεδιάσει ένα θεραπευτικό νανοφορέα χορήγησης φαρμάκων για τη χρήση νέων ενώσεων που

προέρχονται από EGCG. Ο πυρήνας του φορέα κατασκευάζεται από ένα oligομερές του EGCG (OEGCG), ο οποίος μπορεί να ενθυλακώσει το φάρμακο και τις πρωτεΐνες, όπως το Herceptin, μια πρωτεΐνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κατά του καρκίνου του μαστού. Για να σχηματιστεί το κέλυφος του νανοφορέα χρησιμοποιήθηκε πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG)-EGCG. Αυτή η νέα ένωση αποτελείται από PEG, που είναι γνωστή ως "άορατο" μόριο το οποίο δρα με τέτοιο τρόπο ώστε να συγκαλύψει τον νανοφορέα αποτρέποντας τον να ανιχνευθεί και να φιλτράρεται από το ανοσοποιητικό σύστημα εκτός του σώματος πριν φτάσει στον όγκο. Μικκυλιακά νανοσυμπλέγματα μικρότερα σε διάσταση από 100 νανόμετρα σχηματίζονται από OEGCG στον πυρήνα και από PEG-EGCG στο κέλυφος, προστατεύοντας έτσι την πρωτεΐνη από την ταχεία πρωτεόλυση και νεφρική κάθαρση, καθώς παρέχονται παράλληλα για την καταπολέμηση των όγκων.

Η ανάπτυξη του πράσινου τσαγιού-φορέα, στο οποίο ο ίδιος ο φορέας εμφανίζει αντικαρκινική δράση, μπορεί να ενισχύσει ραγδαία τη θεραπεία κατά του καρκίνου όταν χρησιμοποιείται μαζί με το φάρμακο πρωτεΐνης. Αντίθετα με τις συμβατικές θεραπείες, το πράσινο τσάι-φορέας μπορεί να εξαλείψει τα καρκινικά κύτταρα, και να συσσωρεύσει λιγότερο φάρμακο σε ζωτικά όργανα, όπου θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Σύμφωνα με έρευνες αυτή η εφεύρεση θα μπορούσε να ανοίξει το δρόμο για ένα καλύτερο σύστημα διανομής φαρμάκου για την καταπολέμηση του καρκίνου. Η IBN έχει καταθέσει δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για το πράσινο τσάι-φορέας και την τεχνολογία για κλινικές εφαρμογές. Το πράσινο τσάι που βασίζεται σε μικκυλιακά νανοσυμπλέγματα εξετάζει επίσης και την μεταφορά των δραστικών συστατικών σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας και προϊόντων διατροφής. [21]



Εικόνα 3.6 Σχηματικό διάγραμμα της διαδικασίας συναρμολόγησης δύο σταδίων της δομής πυρήνα-κελύφους του πράσινου τσαγιού φορέα φαρμάκου.



### **3.3.4.2 Ελεγχόμενα μαγνητικά νανοσωματίδια για «αυτοκαταστροφή» καρκινικών κυττάρων**

Για μερικούς ακούγεται σαν επιστημονική φαντασία, αλλά θα μπορούσε να είναι ένα μελλοντικό μέρος στη θεραπεία κατά του καρκίνου. Το έξυπνο πράγμα της τεχνικής αυτής είναι ότι μπορούν να στοχεύουν επιλεγμένα κύτταρα χωρίς να βλάπτουν περιβάλλοντα ιστό. Υπάρχουν πολλοί τρόποι για να καταστραφούν τα κύτταρα, αλλά η μέθοδος αυτή περικλείεται και τηλεκατευθύνεται. Το σημείο της νέας τεχνικής είναι ότι είναι πολύ πιο στοχευμένη στο να εξαλείψει τα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τεχνικές όπως η χημειοθεραπεία. "Η χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να επηρεάσει τα υγιή κύτταρα του σώματος, και ως εκ τούτου έχει σοβαρές παρενέργειες. Η ραδιοθεραπεία μπορεί επίσης να επηρεάσει τον υγιή ιστό γύρω από τον όγκο.

Η τεχνική αυτή, από την άλλη πλευρά, είναι σε θέση να εστιάσει μόνο σε κακοήγη όγκους. Εν συντομία, η τεχνική περιλαμβάνει την προσθήκη νανοσωματιδίων σε καρκινικά κύτταρα, όπου προσδένονται στα λυσοσώματα, οι μονάδες του κυττάρου που εκτελούν «περιπολίες καθαρισμού». Τα λυσοσώματα έχουν τη δυνατότητα να διασπάσουν ξένες ουσίες που έχουν εισέλθει σε ένα κύτταρο. Μπορούν επίσης να διασπάσουν το σύνολο των κυττάρων μέσω μιας διαδικασίας που είναι γνωστή ως «ελεγχόμενος κυτταρικός θάνατος», ένα είδος καταστροφής, όπου τα κατεστραμμένα κύτταρα διαλύονται.

Ερευνητές χρησιμοποίησαν νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου που έχουν υποστεί κατεργασία με μια ειδική μορφή του μαγνητισμού. Μόλις τα σωματίδια είναι μέσα στα καρκινικά κύτταρα, τα κύτταρα εκτίθενται σε ένα μαγνητικό πεδίο, και τα νανοσωματίδια αρχίζουν να περιστρέφονται με τέτοιο τρόπο που προκαλεί τα λυσοσώματα να ξεκινήσουν την καταστροφή των κυττάρων.

Προηγούμενες προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην χρήση του μαγνητικού πεδίου για να δημιουργήσουν θερμότητα η οποία σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. Το πρόβλημα με αυτό είναι ότι η θερμότητα μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή δημιουργώντας τον κίνδυνο της βλάβης σε περιβάλλοντα υγιή ιστό. Η νέα μέθοδος, από την άλλη πλευρά, στην οποία η περιστροφή των μαγνητικών

νανοσωματιδίων μπορεί να ελέγχεται, επηρεάζει μόνο τα καρκινικά κύτταρα στα οποία τα νανοσωματίδια έχουν τεθεί.

Η νέα τεχνική προορίζεται κυρίως για τη θεραπεία του καρκίνου, αλλά μπορεί να υπάρχουν και άλλοι τομείς εφαρμογής. Ένα παράδειγμα είναι αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο διαβήτης τύπου 1, στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στην παραγωγή ινσουλίνης του ίδιου του σώματος. Τα «υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια» έχουν προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον από τον ακαδημαϊκό και τη βιομηχανικό τομέα τα τελευταία χρόνια. Εξετάζονται με έρευνα νέες διαγνωστικές εργαστηριακές απόπειρες, καθώς και νέες μέθοδοι για την προβολή των φαινομένων σε ζωντανό ιστό και καινοτόμα φάρμακα. [\[22\]](#)

### **3.3.4.3 Ανόργανα νανοσωματίδια για διάγνωση και καταστροφή καρκινικών όγκων**

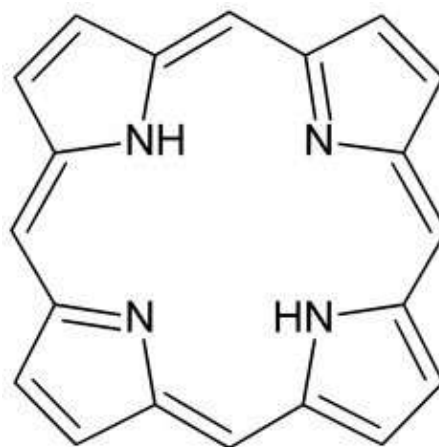
Μια βασισμένη σε νανοσωματίδια εφαρμογή είναι η ανάπτυξη της ακριβής ανίχνευσης και διάγνωσης όλων των μορφών καρκίνου, με στόχο την αποτελεσματική καταστροφή και συνεπώς θεραπεία των όγκων. Το μόνο πρόβλημα είναι ότι τα νανοσωματίδια πρέπει να προσαρμοστούν για συγκεκριμένες λειτουργίες. Μπορεί να είναι χρονοβόρο και δαπανηρό για την έρευνα και την κατασκευή τους.

Τα νανοσωματίδια μπορούν να δημιουργηθούν χρησιμοποιώντας ανόργανα ή οργανικά συστατικά. Καθένα από αυτά έχει διαφορετικές ιδιότητες: Ανόργανα νανοσωματίδια έχουν συχνά μοναδικές ιδιότητες που τα καθιστούν χρήσιμα σε εφαρμογές όπως ανιχνευτές φθορισμού και απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού διαγνώσεις όγκων.

"Soft" οργανικά νανοσωματίδια είναι οι καλύτερες φορείς παροχής φαρμάκου για τη θεραπεία όγκων, λόγω της βιοσυμβατότητας τους, δηλαδή της ικανότητας τους να μπορούν να τροποποιηθούν χημικά καθώς και ο τρόπος με τον οποίο πραγματοποιείται η απορρόφηση του φαρμάκου τους. Λίγα "soft" οργανικά νανοφάρμακα συμπεριλαμβανομένων Genexol-PM (paclitaxel-φορτωμένο πολυμερικά μικύλλια), Doxil (λιποσωμική δοξορουβικίνη) και Abraxane (paclitaxel-φορτωμένο λευκωματίνη nanoaggregate ανθρώπινο ορό) έχουν εγκριθεί ή

βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία ποικίλων μορφών καρκίνων. Το νέο οργανικό νανοσωματίδιο νανοπορφυρίνη μπορεί να κάνει όλα αυτά.

Η νανοπορφυρίνη είναι μόνο 20-30 νανόμετρα σε μέγεθος. Από τεχνικής άποψης, είναι αυτο-συναρμολογούμενα μικκύλια γεφυρομένα από αμφίφιλα δενδρομερή μόρια και περιέχει τέσσερις πορφυρίνες. Η δομή της πορφυρίνης είναι μια δεσμευμένη ομάδα μορίων (ή «μικύλλια») με υδρόφιλες («νερό-αγάπης») κεφαλές στραμμένες προς τα έξω και υδρόφοβες («το νερό που μισούν») ουρές που δείχνουν προς τα μέσα. Κάθε μόριο περιέχει οργανικές



Εικόνα 3.7 Δομή της πορφίνης, της πιο απλής πορφυρίνης

ενώσεις που ονομάζονται πορφυρίνες. Πορφυρίνες μπορεί να δημιουργηθούν και με φυσικό τρόπο, η πιο γνωστή είναι η αίμη, της χρωστικής ουσίας που βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το μικρό μέγεθος της νανοπορφυρίνης δημιουργεί το εγγενές πλεονέκτημα, ότι μπορεί να «καταβροχθιστεί» και να συσσωρευτεί σε κακοήγη όγκους, με αποτέλεσμα τη δράση σε δύο επίπεδα:

Σε μοριακό επίπεδο, η νανοπορφυρίνη μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση με την ενίσχυση της αντίθεσης του ιστού του όγκου σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) καθώς και στην διπλή εκτέλεση PET-MRI. (Και πάλι, αυτό είναι λίγο τεχνικό, αλλά η πορφυρίνη δρα ως πρόσδεμα, το οποίο συμπλοκοποιεί με μεταλλικά ιόντα παράγοντα απεικόνισης όπως γαδολίνιο (III) ή <sup>64</sup>copper (II)).

Σχετικά με το μικκυλιακό επίπεδο, η νανοπορφυρίνη μπορεί να γεμίσει με φάρμακο κατά των καρκινικών όγκων για να καταστρέψει τον κακοήγη ιστό. Όταν ενεργοποιηθεί, για παράδειγμα, παράγει θερμότητα με το "ψήσιμο" των ιστών των όγκων, και να απελευθερώσει θανατηφόρα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) σε θέσεις όγκου.

Λειτουργικές διαδικασίες νανοσωματίδιων μπορεί να είναι παρόμοιες με εκείνες μιας ένοπλης στρατιάς νανορομπότ. Για παράδειγμα, όταν μια μονάδα όγκου αναγνώρισης εγκαθίσταται σε μια παράδοση νανορομπότ (οργανικό σωματίδιο), οι ένοπλες στρατιές φορτωμένες και γεμάτες με φάρμακο μπορούν να

στοχεύσουν και να παραδώσουν το φάρμακο μέσα στον ιστό του όγκου. Το αξιοσημείωτο σε αυτή τη διαδικασία είναι ότι καταστρέφονται μόνο τα μολυσμένα(καρκινικά) κύτταρα, ενώ τα υγιή κύτταρα και οι ιστοί παραμένουν άθικτοι.

Αν μια μονάδα όγκου αναγνώρισης είναι εγκατεστημένη σε έναν ανιχνευτή νανορομπότ (ανόργανων σωματιδίων), οι ένοπλες στρατιές σωματιδίων νανορομπότ μπορούν να εισβάλλουν σε καρκινικό ιστό και να ενεργοποιήσουν ένα υπολογίσιμο σήμα για να βοηθήσει τους γιατρούς να διαγνώσουν καλύτερα τους όγκους. Ήταν μια τεράστια πρόκληση για την ενσωμάτωση αυτών των λειτουργιών νανοσωματιδίων. Είναι δύσκολο να συνδυαστούν λειτουργίες όπως απεικόνιση και απορρόφηση του φωτός, για φωτοθεραπεία σε οργανικά νανοσωματίδια ως φορείς φαρμάκων. Αυτό ισχυρεί, μέχρι σήμερα, παρεμποδίζεται η ανάπτυξη ευφυών και ευέλικτων «όλα-σε ένα» οργανικών νανοσωματιδίων για τη διάγνωση και τη θεραπεία των όγκων.

Η παραγωγή της νανοπορφυρίνης είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την ανάπτυξη πολυλειτουργικών, ολοκληρωμένων νανοσωματιδίων. Η ίδια στρατηγική θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την καθοδήγηση περαιτέρω ευέλικτων πλατφορμών νανοσωματιδίων μειώνοντας έτσι το κόστος νανοϊατρικής, αναπτύσσοντας εξατομικευμένα σχέδια επεξεργασίας και παραγωγής αυτοαξιολόγησης νανοφαρμάκων. [\[23\]](#)

#### **3.3.4.4 Καινοτομίες στη θεραπεία του καρκίνου με μικροφουσαλίδες και νανοσωματίδια**

Κάνοντας μία ανασκόπηση των πιο πρόσφατων δημοσιευμένων μελετών για τη χρήση μικροφουσαλίδων (microbubble) και νανοσωματιδίων (nanocarrier) παρατηρούμε ότι σε συνδυασμό με την υπερηχογραφική καθοδήγηση και την ενεργοποίηση αποτελεί μια στοχευμένη μέθοδο χορήγησης φαρμάκων. Στη διάρκεια των τελευταίων μηνών έχουν δημοσιευθεί δεκάδες έγγραφα, που παρέχουν νέες πληροφορίες σχετικά με τις κλινικές εφαρμογές των μεθόδων αυτών και τις δυνατότητές τους για την χορήγηση των χημειοθεραπευτικών μόνο στο απαιτούμενο μέρος του σώματος, ελαχιστοποιώντας έτσι τις συστηματικές παρενέργειες.

Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρουσιάζει τη χρήση των λιποσωμάτων για τη μεταφορά των μικροφουσαλίδων. Έτσι γίνεται ελεγχόμενη αποδέσμευση των μικροφουσαλίδων που είναι φυσικός αέρας γεμάτος μικροσφαιρίδια, με τη βοήθεια των υπερήχων. Όταν εφαρμόζονται οι υπέρηχοι δημιουργούνται πόροι στις μεμβράνες των κυττάρων και αυτό ενισχύει την απορρόφηση των φαρμάκων. Οι μικροφουσαλίδες μπορούν να φορτωθούν με θεραπευτικά φάρμακα με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της σύνδεσης του φαρμάκου που περιέχουν νανοσωματίδια, όπως λιποσώματα στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων.

Στη μελέτη χρησιμοποίησαν λιποσώματα στις μικροφουσαλίδες με το αντικαρκινικό φάρμακο δοξορουβικίνη. Μεταγενέστερες σε *in vitro* δοκιμές επιβεβαίωσαν ότι το υπερηχογράφημα που προκαλεί κατάρρευση των μικροφουσαλίδων έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση της δοξορουβικίνης. Επιπλέον, η λιποσωματική δοξορουβικίνη που είναι φορτωμένη στις μικροφουσαλίδες, σε συνδυασμό με υπερήχους, έδειξε σημαντικά ισχυρότερη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων σε σύγκριση με άλλες μεθόδους χορήγησης της δοξορουβικίνης.

Εν τω μεταξύ, οι ειδικοί από την Massey Cancer Center, Virginia Commonwealth University in Richmond, USA, μόλις δημοσίευσαν την επιτυχή εξάλειψη του καρκίνου του προστάτη *in vivo* με τη χρήση μικροφουσαλίδων. Στην εργασία τους που δημοσιεύθηκε τον Μάιο στα Πρακτικά της National Academy of Sciences, οι ερευνητές (Dash R, et al) περιγράφουν πώς ανέστειλαν αποτελεσματικά την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη σε ποντίκια ευαισθητοποιώντας τα καρκινικά κύτταρα με το φάρμακο *sabutoclax* και τη χρήση υπερήχων με στόχευση μικροφουσαλίδων (ιογενής γονιδιακή θεραπεία). Αυτές οι μέθοδοι θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε πολλές άλλες μορφές καρκίνου. Επιπλέον, το υπερηχογράφημα με στόχευση μικροφουσαλίδων θα μπορούσε να μεταφέρει απευθείας σε καρκίνους άλλους ιούς, θεραπευτικά γονίδια που δεν περιέχονται σε έναν ιό και ενδεχομένως, άλλες θεραπευτικές πρωτεΐνες.

Αυτές οι δύο μελέτες είναι η κορυφή των καινοτόμων αντικαρκινικών θεραπειών. Οι ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι "η χορήγηση δοξορουβικίνης με τη βοήθεια μικροφουσαλίδων με τη βοήθεια υπερήχων ενισχύει τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και του γλοιοβλαστώματος και ότι η δραστηριότητα της πακλιταξέλης που χορηγείται με αυτόν τον τρόπο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη

από άλλες μεθόδους χορήγησής της. Οι μικροφουσαλίδες που στοχεύουν το ειδικό προστατικό αντιγόνο έχει μελλοντικές δυνατότητες για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη και για στοχευμένες με φάρμακο θεραπείες. Τα συμπεράσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η καθοδήγηση με το υπερηχογράφημα που στοχευμένα δίνει τα φάρμακα στα καρκινικά κύτταρα θα αποτελεί σημαντική μέθοδο αντιμετώπισης του καρκίνου στο μέλλον, δίνοντας αντικαρκινικούς παράγοντες απευθείας σε όγκους και ελαχιστοποιώντας έτσι τη δόση των φαρμάκων που λαμβάνονται από τους γύρω υγιείς ιστούς. [24]

### **3.3.4.5 Νανοσωματίδια για τον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού**

Περίπου 15-20% των ασθενών με καρκίνο του μαστού ανήκουν στον τριπλά αρνητικό φαινότυπο basal-like Ca μαστού (BL/Triple(-)BCa) που οφείλεται σε έλλειψη έκφρασης ER και PR (ορμονικών) υποδοχέων και HER-2 ογκογονιδίου. Η ομάδα αυτή του καρκίνου μαστού είναι μια ετερογενής ομάδα με επιθετικούς καρκίνους που έχουν συσχετιστεί με μια πολύ φτωχή πρόγνωση.

Οι τριπλά αρνητικοί όγκοι μαστού χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα υποτροπής, και χημειοακτινοαντοχή λόγω των CD44 + και CD24-καρκινικών βλαστικών κυττάρων (BCSCs) τα οποία συνδέονται με διηθητικότητα και μετάσταση, επειδή το CD44 είναι ένας υποδοχέας για το υαλουρονικό οξύ που αλληλεπιδρά με άλλα μόρια προσκόλλησης, όπως η οστεοποντίνη και το σύμπλεγμα ενεργοποιούν στο μονοπάτι το PI3K/AKT, HIF-1a και MMP2-9, το κολλαγόνο ενεργοποιεί την cadherin και c-JunNH terminal kinase (JNK) και οι 2,9 και 13 MMP διαλύουν την μήτρα οστού με προώθηση της οστεολυτικής μετάστασης στα οστά, συμπληρώνοντας τη δραστικότητα των MMP-9, MT1-MMP και άλλων επεμβατικών και μεταστατικών ενζύμων. Αυτός ο όγκος έχει την τάση να κάνει μετάσταση στο ήπαρ, τους πνεύμονες, τα οστά και στον εγκέφαλο με έναν μηχανισμό που προωθείται από την διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας του κυττάρου, CD44.

Περισσότερο από το 85% των ασθενών με καρκίνο του μαστού με μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA1 έχουν τριπλά αρνητικούς όγκους που χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Επίσης, ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος για τις ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι αρχικά διαγνωστεί πριν την ηλικία των σαράντα,

διότι οι όγκοι τους είναι πολύ πιο επιθετικοί από ό, τι οι όγκοι των ηλικιωμένων ασθενών. Επιπλέον, οι αφροαμερικάνοι ασθενείς με καρκίνο του μαστού βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για υποτροπή του όγκου ή μετάσταση.

Όλες οι θεραπευτικές προσεγγίσεις σε τριπλά αρνητικούς όγκους μαστού, όπως η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία, η ακτινοβολία, οι βιολογικές θεραπείες και ακόμη και η χειρουργική επέμβαση οδηγούν σε υποτροπή του καρκίνου ή επανεμφάνιση και μετάσταση που οφείλεται σε έναν μικρό αριθμό κυττάρων που βρίσκονται μέσα στον όγκο, τα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου cancer stem cells (CSCs) που προκαλούν δυνητικά χημειοανθεκτικότητα και ακτινοανθεκτικότητα μέσω υπερέκκρισης γονιδίων που ενεργοποιούν πρωτεΐνες που δρουν σαν αντλίες εκροής των φαρμάκων, όπως οι MDR1 (ABCB1), ABCB5, MRP1 (ABCC1), BCRP (ABCG2) κλπ, υπερέκκριση αντιαποπτωτικών γονιδίων, ενεργοποίηση αποτοξινωτικών και επανορθωτικών ενζύμων, αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων ριζών, και αναδιανομή του κυτταρικού κύκλου, που οδηγεί σε αυτοανανέωση, διαφοροποίηση και αναγέννηση.

Τα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού αντιπροσωπεύουν μόνο το 1-2% του συνολικού πληθυσμού κυττάρων του όγκου και παράγουν εξαιρετικά ετερογενείς τύπους καρκινικών κυττάρων, επειδή αυτά προκύπτουν από κύτταρα που διαθέτουν τις ιδιότητες των βλαστικών κυττάρων του ενήλικα και αυτοανανεώνονται ταχέως και διαφοροποιούνται σε πολλούς τύπους κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού σηματοδότησης Notch.

Σε γενικές γραμμές, οι συμβατικές αντικαρκινικές θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία, η ορμονοθεραπεία, ακόμη και η βιολογική θεραπεία δεν μπορούν να αντικαταστήσουν τη χειρουργική επέμβαση η οποία έχει ως στόχο να αφαιρεθεί όλος ο καρκινικός ιστός χρησιμοποιώντας την ογκεκτομή, την ολική ή απλή μαστεκτομή, την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, την ριζική μαστεκτομή και κάποιες νεότερες διαδικασίες μαστεκτομής, όπως η μαστεκτομή με διατήρηση του δέρματος, η υποδόρια μαστεκτομή και η μαστεκτομή με διατήρηση της θηλής. Ωστόσο, δεν υπάρχει διαφορά στον αριθμό των απειλητικών για τη ζωή μεταστάσεων από τα βλαστικά κύτταρα μεταξύ ογκεκτομής και μαστεκτομής στο προσδόκιμο ζωής αν και ποσοστό περισσότερο από τριάντα τοις εκατό των ασθενών με Ca μαστού που είχαν κάνει ογκεκτομή θα απαιτήσουν πρόσθετη χειρουργική επέμβαση του μαστού. Αλλά ακόμη και με την πλήρη μαστεκτομή,

ακόμα παραμένει ο κίνδυνος υποτροπής καρκίνου του μαστού και μετάστασης, επειδή αυτή η χειρουργική διαδικασία απομακρύνει περίπου 98% του ιστού του μαστού αφήνοντας στην υπόλοιπη περιοχή του 2% πολλά βλαστικά κύτταρα καρκίνου του μαστού (BCSCs).

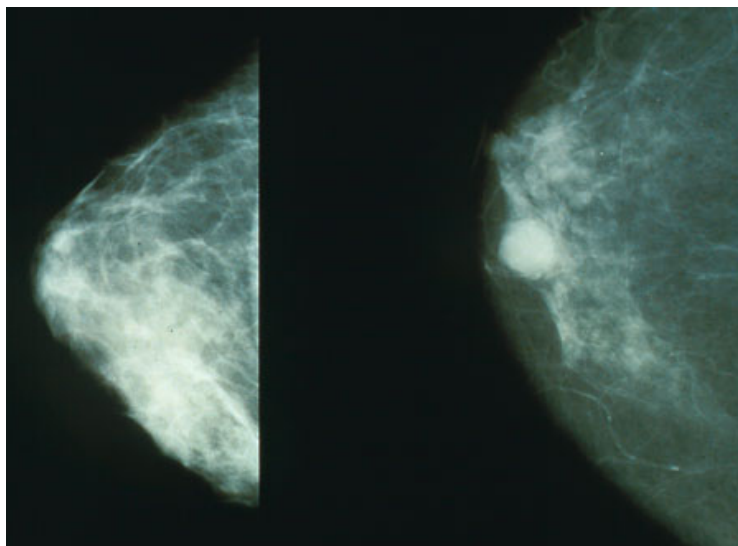
Δυστυχώς, ακόμη και με την επικουρική θεραπεία παρουσιάζεται υποτροπή, που είναι ένας καρκίνος που επιστρέφει στην ίδια ή κοντά στην αρχική θέση του όγκου. Αυτός ο όγκος που είναι παράγωγος των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού είναι πολύ πιο επιθετικός, διηθητικός, χημειο/ακτινοανθεκτικός και μεταστατικός από την αρχικό. Αυτά τα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου είναι πολύ μικρά για να ανιχνευθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διότι η μαγνητική και η αξονική τομογραφία μπορεί να εντοπίσει βλάβες όγκου πάνω από 1 εκατοστό, ενώ το PET-scan μπορεί να ανιχνεύσει μέσω της μεταβολικής δραστηριότητας με το FDG όγκους που είναι μεγαλύτεροι από 0,50 εκατοστό. Έτσι, αυτά τα κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται ο όγκος αυξάνεται αρκετά, ώστε ανιχνεύεται μήνες ή χρόνια μετά την επικουρική θεραπεία που έχει χορηγηθεί σε αυτούς τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Στη συνέχεια, το 20% των επιζώντων του καρκίνου του μαστού έχουν υποτροπές με μεταστατικές βλάβες μέσα σε 3-5 χρόνια μετά τη θεραπεία.

Είναι ένα επιστημονικό γεγονός ότι τα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού που μπορεί να παραμείνουν στην θέση του όγκου, ακόμη και όταν τα χειρουργικά όρια είναι καθαρά μπορούν να επιβιώσουν μετά από τη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία και ιονίζουσα ακτινοβολία που γίνεται στο θωρακικό τοίχωμα μετά από μαστεκτομή για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο μαστού σε όγκους από 5 cm σε μέγεθος ή μεγαλύτερο, ή με περισσότερες από τέσσερις θετικούς λεμφαδένες. Αυτά τα αρχέγονα κύτταρα που επιβιώνουν στον καρκίνο του μαστού προστατεύονται από βλάβη του DNA με ιδιαίτερη ανθεκτικότητα στην επαγωγή της απόπτωσης ή με τύπου I PCD μηχανισμούς και γίνονται περισσότερο μεταλλαγμένα και κακοήθη, εξαπλώνονται γρήγορα και γίνονται ανθεκτικά στην χημειο/ακτινοθεραπεία περισσότερο από τις αρχικά καρκινικά κύτταρα που προκάλεσαν την υποτροπή, την εμφάνιση νέων όγκων και μεταστάσεων και οδηγούν σε μια εξαιρετικά κακή πρόγνωση.



Έτσι, η σχεδίαση μιας νέας θεραπευτικής προσέγγισης στόχευσης των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού (BCSCs) είναι απολύτως αναγκαία για την πλήρη εξάλειψη της ανάπτυξης του όγκου μετεγχειρητικά ως επικουρική θεραπευτική αγωγή. Το σενάριο αυτό φαίνεται σαν επιστημονική φαντασία με τις παρούσες θεραπευτικές δυνατότητες που υπάρχουν, γιατί όσο καλή χειρουργική αφαίρεση του όγκου και αν γίνει, τα καρκινικά κύτταρα επανέρχονται πιο δυνατά, γιατί ότι κι και αν γίνει οι ρίζες, που στην περίπτωση αυτή είναι τα βλαστοκύτταρα (BCSCs), παραμένουν σώα και αβλαβή. Έτσι, θα πρέπει να προσδιοριστούν τα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού και να στοχευθούν με νανοϊατρικά συστήματα και την εστίασή τους για την εξάλειψή τους, ώστε να αρχίσουν να παράγονται φυσιολογικά κύτταρα. Αυτό μπορεί να δώσει μια απάντηση σε ένα ερώτημα ζωής ή θανάτου.

Για το λόγο αυτό, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μια θεραπευτικώς-διαγνωστική προσέγγιση έναντι των ανθεκτικών βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού (BCSCs) συνδυάζοντας μια μη επεμβατική στοχευμένη νανοαπεικονιστική μέθοδο



Εικόνα 3.8 Στην μαστογραφία διακρίνεται αριστερά φυσιολογικός μαστός και δεξιά μαστός με καρκίνο.

με μια λέιζερ νανοχειρουργική μέθοδο βασισμένη στην νανοφωτοθερμόλυση ή στην εγγύς υπέρυθρη φωτοθερμική θεραπεία με plasmon (plasmonic photothermal therapy-PPTT) με μια προσέγγιση εξατομικευμένης ιατρικής, βάση της φαρμακογονιδιωματικής και μοριακής στόχευσης σε συνδυασμό με την νανοϊατρική και συγκεκριμένα την νανοογκολογία.

Αυτό πετυχαίνεται αρχικά με στοχευμένη νανοαπεικόνιση, με χρήση ανοσοστοχευμένου εγγύς υπέρυθρου (near-infrared -NIR) παράγοντα αντίθεσης, όπως μη τοξικά πεγκυλιωμένα νανοσωματίδια χρυσού με ομοιοπολικά-συζευγμένα αντι-CD44 αντισώματα ή FAbs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση του όγκου, όπου τα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού

(BCSCs) μέσω σύνδεσης με τους μοριακούς τους υποδοχείς μπορεί να γίνουν ορατά χρησιμοποιώντας οπτικές λεπτομέρειες για τη μέτρηση του φωτός που σκεδάζεται από τα νανοσωματίδια χρυσού, με τη χρήση της οπτικής τομογραφίας συνοχής (phase sensitive optical coherence tomography -PSOCT), και της φωτοακουστικής τομογραφίας (photoacoustic tomography -PAT), που είναι υψηλής ανάλυσης υπέρηχοι με υψηλή οπτική αντίθεση λόγω της ισχυρής επιφάνειας αντήχησης του plasmon. Σε συνδυασμό με ένα ενισχυμένο σήμα σκέδασης από την απορρόφηση του plasmon, τα νανοσωματίδια χρυσού μπορούν να παρέχουν οπτική αντίθεση μέσω απορρόφησης ή φωταύγειας. Επιπλέον, μπορεί να βελτιωθεί η αντίθεση στα στοχευμένα σωματίδια νανοχρυσού με μαγνητική και αξονική τομογραφία. Επίσης, αυτοί οι παράγοντες αντίθεσης μπορούν να στοχεύουν βιοδείκτες υπό μοριακή προσέγγιση απεικόνισης για την παραγωγή των πληροφοριών σχετικά με την μεταβολική δραστηριότητα των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού (BCSCs) χρησιμοποιώντας PET-σαρώσεις με FDG.

Αυτά τα ανοσοστοχευμένα πεγκυλιωμένα νανοσωματίδια χρυσού μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως ραδιοσκιεροί και ραδιοευαισθητοποιημένοι παράγοντες επειδή μπορούν να απελευθερώνουν στα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου και στα παρακείμενα καρκινικά κύτταρα, ενέργεια από μικρής εμβέλειας και χαμηλής ενέργειας ηλεκτρόνια, φωτοηλεκτρόνια ή χαρακτηριστικά ακτίνων Χ, ηλεκτρόνια Auger και να ενισχύεται η δόση ακτινοβολίας λόγω απορρόφησης ενέργειας από τα φωτόνια με τα Z υλικά. Έτσι, αφού τα φωτόνια με τα Z υλικά απορροφούν ιονίζουσα ακτινοβολία (IR) περισσότερο υπάρχει παραγωγή εξαιρετικά εντοπισμένης θέρμανσης η οποία σε μια μικροκλίμακα προκαλεί εγκαύματα στα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού (BCSCs) λόγω αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), μιτοχονδριακής τοξικότητας, απελευθέρωσης κυτοκινών, νέκρωση και απόπτωση ή τύπου I προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (PCD).

Με αυτή τη μη-επεμβατική προσέγγιση μπορούν να στοχευθούν τα βλαστοκύτταρα, με ένα παράγοντα από τη συγκεκριμένη μοριακή υπογραφή των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού (BCSCs), ώστε να παρακαμφθεί η αντίσταση από τις συμβατικές αντικαρκινικές θεραπείες. Τα ανοσοστοχευμένα NIR πεγκυλιωμένα νανοσωματίδια χρυσού τα οποία είναι ομοιοπολικά συζευγμένα με αντι-CD44 αντισώματα χρησιμοποιούνται για μια εξαιρετικά εξειδικευμένη μοριακή

στόχευση των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού (BCSCs). Στόχος είναι μια νέα μετεγχειρητική αγωγή που θα διευκολύνεται από την νανοχειρουργική με λέιζερ (plasmonic lazer nanosurgery -PLN), η οποία θα πρέπει να απευθύνεται προς τα βλαστικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού (BCSCs) για την πλήρη εξάλειψη του basal-like/triple (-) όγκου. Μετά την προετοιμασία των νανοσωματιδίων χρυσού, που είναι ομοιοπολικά συζευγμένα με αντι-CD44 αντισώματα για την επιλεκτική μοριακή στόχευση των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού (BCSCs), αυτά χορηγούνται ενδοφλέβια μετεγχειρητικά για την στόχευση των BCSCs που παρέμειναν στη θέση της περιοχής του όγκου που αφαιρέθηκε, από αγγεία που είχαν διαρροή. Το μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι 40-50 nm το οποίο είναι βέλτιστο για την κυτταρική είσοδο των νανοσωματιδίων που απορροφούνται 600 φορές περισσότερο από τα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Το μέγεθος σωματιδίων είναι αρκετά μικρό για να περάσει μέσω των αιμοφόρων αγγείων στον απομένοντα όγκο (100 nm διάμετρος) και αρκετά μεγάλο για να περάσουν μέσω των αιμοφόρων αγγείων των υγιών οργάνων που έχουν διάμετρο όχι μεγαλύτερη από 5 nm.

Τα αντι-CD44 αντισώματα με τα οποία είναι συζευγμένα τα νανοσωματίδια δεσμεύονται επιλεκτικά επί της κυτταρικής επιφάνειας της CD44 διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης, η οποία είναι ένας υποδοχέας υαλουρονάνης των βλαστικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού (BCSCs) για την ενεργοποίηση των μικροσωληνίσκων των πρωτεϊνών, και της ακτίνης, που μεταφέρονται στο κυτταρόπλασμα των BCSCs.

Στη συνέχεια, θα ακτινοβοληθούν με λέιζερ NIR nm σε μήκος κύματος 1064 σε 40 mJ/cm<sup>2</sup> που είναι πολύ κάτω από το επίπεδο ασφαλείας για τη χρήση λέιζερ στην ιατρική για υγιή κύτταρα και ιστούς, που είναι 100 mJ/cm<sup>2</sup>. Το λέιζερ ασκείται επιλεκτικά μόνο στα BCSCs που έχουν νανοσωματίδια ενδοκυτταρικά και προκαλούν νέκρωση και απόπτωση και τύπου I προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο από τη θερμική διαστολή των νανοσωματιδίων χρυσού τα οποία διεγείρονται από τον υψηλό συντονισμό πλάσμονιού (SPR), ως αποτέλεσμα της απορρόφησης από τα φωτοακουστικά κύματα. Η ενέργεια λέιζερ που επάγεται στο εσωτερικό των BCSCs φθάνει ως και 950 C και η σύντομη έκθεση θα αποτρέψει την καταστροφή των υγιών κυττάρων.

Τα BCSCs είναι πολύ ευπαθή στο υπερθερμία λόγω του γρήγορου μεταβολισμού στο σηματοδοτικό μονοπάτι επάγοντας την απόπτωση και οξέωση λόγω της απελευθερώσεως των ανοσοδιεγερτών, όπως οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ. Επίσης, οι αυξήσεις στη θερμοκρασία αναδιατάσσουν τις κυτταροσκελετικές και πυρηνικές πρωτεΐνες και αναστέλλουν τη σύνθεση τους από το RNA και τον πολυμερισμό του DNA. Επιπλέον, η υπερθερμία προκαλεί βλάβη στην κυτταρικής μεμβράνης. Γενικώς, η θερμική μετουσίωση της πρωτεΐνης προκαλείται σε όλες τις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που είναι γειτονικές με τα νανοσωματίδια χρυσού. Η υπερθερμία θα μπορούσε να βλάψει τον εφοδιασμό των αγγείων των καρκινικών κυττάρων, και να προκαλείται διαταραχή της ομοιόστασης που οδηγεί σε μικροθρόμβωση.

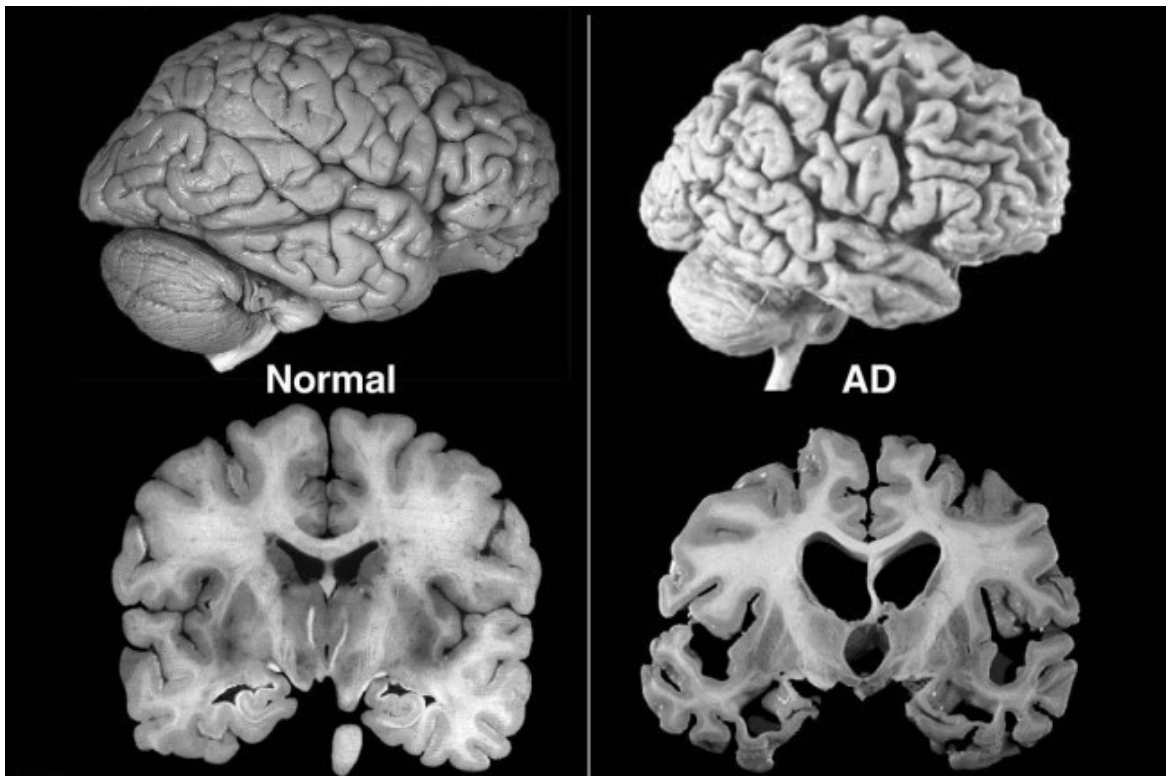
Ένας άλλος μηχανισμός είναι ο σχηματισμός φυσαλίδων γύρω από το χρυσό-νανοσωματίδια που οφείλεται στην εκρηκτική εξάτμιση υγρού (ELE), η οποία προκαλείται από τα ακουστικά και κρουστικά κύματα. Αυτό προκαλεί τήξη του χρυσού των νανοσωματιδίων που ενισχύει δραματικά την εξάτμιση και σχηματίζονται μικρά σωματίδια και φυσαλίδες από τον ατμό χρυσού. Η παραγωγή των ισχυρών κρουστικών κυμάτων προκαλούν έκρηξη των νανοσωματιδίων που δρουν σαν νανοβόμβες και οδηγούν σε κατακερματισμό τους και την εκτεταμένη κυτταρική βλάβη μέσω της διάσπασης των οργανιδίων, και κατακερματισμό των πυρήνων που προκαλεί ένα αποπτωτικό αποτέλεσμα θανάτωσης λόγω γειτνιάσεως.

Έτσι, η νανοχειρουργική με λέιζερ μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση των BCSCs μέσω πήξης, και με τη νανοφωτοθερμόλυση γίνεται θερμοχημική μετατροπή των ζωτικών κυτταρικών πρωτεϊνών, και εκρηκτική εξάτμιση στις ενδοκυτταρικές περιοχές οι οποίες βρίσκονται κοντά στις νανοβόμβες χρυσού και παράγονται κρουστικά κύματα τα οποία συνδέονται με την υπερηχητική επέκταση των πυκνών ατμών ενδοκυτταρικώς και τα ισχυρά ηχητικά κύματα οδηγούν σε φωτοθερμικό αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο (PACD) που προκαλείται από οξειδωτικό στρες και την αποπόλωση των μεμβρανών των μιτοχονδρίων, οι οποίες ενεργοποιούν τις κασπάσες απόπτωσης και αυτό οδηγεί σε κατακερματισμό του DNA.

Η νανοφωτοθερμόλυση του DNA που προκαλείται από τη θερμική έκρηξη των νανοβομβών χρυσού, λόγω της πιθανής έκρηξης μέσω του ιονισμού των πολυφωτονίων και τη θερμική έκρηξη μέσω της χαλάρωσης των ηλεκτρονίων φωτονίων διέγερσης (EPER) εξαλείφουν στοχευμένα τα BCSCs και διαφυλάσσονται τα υγιή γειτονικά κύτταρα του μαστού. Έτσι, υπάρχει η δυνατότητα θεραπείας με στοχευμένη μοριακή απεικόνιση για τον εντοπισμό των BCSCs μετά την επέμβαση, και στη συνέχεια ως συμπληρωματική θεραπεία γίνεται φωτοαποδόμηση νανοχειρουργικά, η οποία διευκολύνεται από μια ευέλικτη οπτική ίνα που στοχεύει επιλεκτικά τα BCSCs που προκαλούν μετάσταση, με εξατομικευμένη προσέγγιση που βασίζεται στο φάρμακο που βρέθηκε κατάλληλο μέσω φαρμακογονιδιωματικής, και αυτό οδηγεί σε αποπρωτικό θάνατο των καρκινικών κυττάρων, χωρίς να βλάπτονται τα γειτονικά υγιή κύτταρα του μαστού. [\[29\]](#)

### **3.3.5 Πιθανές διαδρομές θεραπείας της νόσου Αλτσχάιμερ**

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει θεραπεία που θα μπορούσε να ανατρέψει τον νευροεκφυλισμό που προκαλείται από την εξέλιξη της νόσου του Alzheimer (AD). Φάρμακα που διατίθενται στην αγορά σήμερα, κυρίως προορίζεται μόνο για να περιορίσουν τα συμπτώματα και όχι να σταματήσουν τη διαδικασία του εκφυλισμού. Με λίγα λόγια αυτό που πραγματοποιείται με τη χορηγία των φαρμάκων δεν είναι τίποτα άλλο από τη βελτίωση της διακοπής της επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων του εγκεφάλου. Οι ερευνητικές προσπάθειες είναι, ωστόσο, σε εξέλιξη για την ανάπτυξη τρόπων , μεθόδων και στρατηγικών , τέτοιων ώστε



Εικόνα 3.9 Αριστερά: Φυσιολογική απεικόνιση εγκεφάλου Δεξιά: Απεικόνιση εγκεφάλου με νόσο Αλτσχάιμερ

να μπορούν να ανακαλύψουν τις βασικές αιτίες της νόσου (AD), με στόχο την επιβράδυνση ή την ανασχεση της προοδευτικής υποβάθμισης του εγκεφάλου.

Ένα μεγάλο εμπόδιο πηγάζει από την ύπαρξη του λεγόμενου φράγματος αίματος του εγκεφάλου (BBB) που περιορίζει την αποτελεσματική μεταφορά των θεραπευτικών ουσιών των φαρμάκων στον εγκέφαλο μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Το BBB, το οποίο είναι ουσιαστικά ένα αμφίδρομο φίλτρο επιλογής μεταξύ των τριχοειδών αγγείων και νευρικών ιστών, εκτελεί την ευεργετική λειτουργία της διατήρησης των «ξένων ουσιών», όπως νοσογόνων παραγόντων και τοξινών που κυκλοφορούν στο αίμα από το να φτάσουν στον εγκέφαλο, αλλά, ταυτόχρονα, σταματάει και τη μεταφορά των μεγάλων ενεργών μορίων, ακόμη και εκείνων που διαθέτουν θεραπευτικές ουσίες για τον εγκεφαλικό ιστό. Έτσι, οι στρατηγικές αυτές είναι απαραίτητες για να ξεπεραστεί αυτό το φυσικό φράγμα.

Σε αυτό το πλαίσιο, οι διάφορες δυνατότητες σχεδιασμού "φορέων" σε νανοκλίμακα διαθέτουν επιθυμητές ιδιότητες της επιφάνειας που εξετάζονται με στόχο την διευκόλυνση της αποτελεσματικής, στοχευμένης και ασφαλούς παράδοσης των ενεργών μορίων δια μέσου του BBB καθώς και της

παρατεταμένης απελευθέρωσης τους στον εγκέφαλο. Με την κάλυψη των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών των θεραπευτικών προϊόντων, τα νανοσυστήματα θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως «δούρειοι ίπποι», παρέχοντας ένα μέσο τέτοιο ώστε να δεχτεί αυτά τα μόρια διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φράγματος. Επιπλέον, με την θωράκιση των ενθυλακωμένων μορίων έναντι της ενζυματικής αποδόμησης καθώς και με την ενίσχυση της ημίσειας ζωής τους, θα μπορούσαν να αυξήσουν οι νανοφορείς τη βιοδιαθεσιμότητά τους στον εγκέφαλο. Αυτό θα ενισχύσει από τη μία την αποτελεσματικότητά τους, χωρίς να απαιτούνται μεγάλες ποσότητες θεραπευτικού προϊόντος, και από την άλλη θα ελαχιστοποιήσει τις ανεπιθύμητες παρενέργειες σε άλλες περιοχές.

Η ριβαστιγμίνη είναι μεταξύ των λίγων φαρμάκων εγκεκριμένων από τον FDA που χρησιμοποιούνται σήμερα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε περιπτώσεις ήπιας έως και μέτριας μορφής άνοιας. Κλινικά, η περιορισμένη δυνατότητα της ελεύθερης ένωσης να διασχίσει το φράγμα αίματος του εγκεφάλου, και οι παρενέργειες της σε περιφερειακά όργανα, είναι τα χαρακτηριστικά που την καθιστούν αυτόματα ένα κατάλληλο, για θεραπεία, φάρμακο με νανοσωματίδια για τον εγκέφαλο. Η χρήση πολυμερικών βιοαποδομήσιμων νανοσωματιδίων έχει πρόσφατα διερευνηθεί για τον σκοπό αυτό. Ενδοφλέβια ένεση ριβαστιγμίνης που συνδέθηκε με νανοσωματίδια επικαλυμμένα με τη χημική ένωση [πολυαιθοξυλιωμένη σορβιτάνη](#) 80 βρέθηκε να έχει μια σημαντικά καλύτερη πρόσληψη από τον εγκέφαλο σε σύγκριση με το απλό φάρμακο. Αυτή η ενισχυμένη μορφή φαρμάκου εξηγείται με όρους ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει την πρόσδεση του λιποπρωτεϊνών που υπάρχουν στο αίμα προς την επιφάνεια των νανοσωματιδίων. Παρόμοια θετική επίδραση έχει αναφερθεί σε φαρμακοδυναμική μελέτη σε ποντίκια αμνησίας. Διαπιστώθηκε ότι η χρήση του Poly(λακτίδιο-συν-γλυκολίδιο) (PLGA) και PnBCA NPs ως φορείς για ριβαστιγμίνη συνδέθηκε με ταχύτερη αναστροφή της απώλειας μνήμης σε σύγκριση με το ελεύθερο φάρμακο, υποδεικνύοντας μία ταχύτερη και υψηλότερη έκταση της παράδοσης του στον εγκέφαλο του ποντικού.

Πρόσφατα, μια προσέγγιση για να διορθωθούν κατά την παράδοση οι νευροδιαβιβαστές ακετυλοχολίνης (ACh), στον εγκέφαλο τη διατάραξη της χολινεργικής δραστηριότητας, βασίστηκαν στη χρήση του μονού τοιχώματος

νανοσωλήνα από άνθρακα (SWCNTs) ως φορέα. (Επισημαίνεται ότι σε αυτήν την περίπτωση η μεταφορά στον εγκέφαλο ήταν μέσω των οσφρητικού νεύρου, νευράξονες, παρά δια μέσου του BBB). Έχουν διατυπωθεί ανησυχίες κατά τη βιοασφάλεια των SWCNTs, και ιδιαίτερα για την τοξικότητά τους έναντι των μιτοχονδρίων στα κύτταρα. Όμως, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι με προσεκτικό έλεγχο των δοσολογιών, επιτυγχάνεται με ασφάλεια η παράδοση της ACh ενώ ταυτόχρονα αποφεύγεται η μιτοχονδριακή τοξικότητα της. Στο πλαίσιο αυτό, πρέπει επίσης να αναφέρουμε ότι η ενεργοποίηση των νανοσωλήνων από άνθρακα με βιομόρια, όπως κλαδικό πολυαιθυλένιο-γλυκόλη (PEG), μπορεί να προσφέρει ένα μέσο για την ενίσχυση της βιοσυμβατότητας και της καταλληλότητάς τους ως μέσων χορήγησης φαρμάκων. [25]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Τα νανοτεχνολογικά χειρουργικά εργαλεία και διατάξεις μας παρέχουν τη δυνατότητα για μικροεπεμβάσεις με λιγότερες επιμολύνσεις, τραυματισμό και πόνο. Οι κατάλληλες νανοεπικαλύψεις (nano-coatings) μπορούν να προσφέρουν στα υλικά αντοχή (σε μηχανική πίεση, τριβή ή άλλο αίτιο φθοράς), όπως και άλλες χρήσιμες ιδιότητες που αποκτώνται χάρη στις κατάλληλες αντιμικροβιακές, θερμομονωτικές, φωτο-προστατευτικές, αδιάβροχες ή αντι-οξειδωτικές επιστρώσεις.

Επίσης, η κατασκευή των «έξυπνων» υλικών και εργαλείων (“smart” or “intelligent” materials), δηλαδή των υλικών που μπορούν να προσαρμόζονται και να απαντούν σε ερεθίσματα από το βιολογικό τους περιβάλλον, επιτυγχάνεται κυρίως μέσω των ειδικών νανοτεχνολογικών επικαλύψεων.



Η βιοσυμβατότητα είναι ακόμα ένα φαινόμενο επιφάνειας και η ενίσχυσή της με τις ειδικές νανοτεχνολογικές επιστρώσεις είναι ιδιαίτερα σημαντική για την εφαρμογή των εμφυτεύσιμων συστημάτων και μοσχευμάτων.

#### 4.1 Νανοχειρουργική

Ιστορικά, η χειρουργική επέμβαση αναφέρεται στη μακροχειρουργική και το μεγαλύτερο μέρος της γενικής χειρουργικής αφορά ακόμα χυδαίας χειραγώγηση των οργάνων και ιστών από ανθρώπινα χέρια και εργαλεία χειρός. Ορισμένοι κλάδοι της χειρουργικής επέμβασης, όπως η οφθαλμολογία και ωτορινολαρυγγολογία έχουν ήδη αρχίσει να μικραίνουν την κλίμακα και τώρα χρησιμοποιούν μικροχειρουργική. Στο τελευταίο τέταρτο του 20ου αιώνα, η μικροχειρουργική άρχισε να αναπτύσσεται στους περισσότερους κλάδους της χειρουργικής. Το βασικό χαρακτηριστικό ήταν η ελαχιστοποίηση του τραύματος στους ιστούς του σώματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η λύση ήταν μικρές τομές, λαπαροσκοπική χειρουργική με χρήση οπτικών ινών και οπτικοποίηση μέσω σωληνοειδών συσκευών, αγγειοχειρουργική από καθετήρες και μικροχειρουργική με λειτουργικά μικροσκόπια για να βελτιώσουν τις διαδικασίες και να μειωθεί η έκταση του τραύματος. Πολλές από τις συσκευές, όπως τα εμφυτεύματα και η ρομποτική θα είναι ένα μέρος αυτής της διαδικασίας μικρογράφησης. [\[26\]](#)

Ο εξοπλισμός της νανοχειρουργικής επέμβασης αποτελείται από κυτταρικές και υποκυτταρικές δομές. Επίσης, η νανοχειρουργική χρησιμοποιείται για να παρεμβαίνει ενεργά στις ζωτικές διαδικασίες των κυττάρων. Έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι για να εκτιμηθεί ο εντοπισμός, η μεταφορά και οι αλληλεπιδράσεις των μορίων στα ζωντανά κύτταρα. Μαγνητικές λαβίδες χρησιμοποιούνται για να μελετηθεί η συμπεριφορά των εξατομικευμένων μικρομορίων και να επανατοποθετηθούν μικροί μαγνητικοί νανοανιχνευτήρες στα ζωντανά κύτταρα. Οι οπτικές λαβίδες χρησιμεύουν στον χειρισμό μικροσκοπικών αντικειμένων με τη βοήθεια μιας δέσμης λέιζερ, το οποίο μεταδίδεται από μία δίοδο λέιζερ. Οι λαβίδες λέιζερ, η λειτουργία των οποίων βασίζεται στις οπτικές ίνες, βοηθούν στον διαχωρισμό των κακοηθών κυττάρων από τα υγιή, όπως επίσης ταξινομούν τα κύτταρα με τη μέθοδο της φθορίζουσας κυτταρομετρία ροής. Τα

νανοχειρουργικά εργαλεία χρησιμοποιούνται στην κυτταρική τεχνολογία. Τα γονίδια τοποθετούνται στα ζωντανά κύτταρα με πολύ λεπτές κεραμικές νανοβελόνες στη μικροσκοπία ατομικής ισχύος. Μία ελάχιστα επεμβατική τεχνική για την μεταφορά γονιδίων στα ανθρώπινα βλαστοκύτταρα έχει αναπτυχθεί ώστε να αποκτηθεί μία υψηλά αποδοτική έκφραση του επιμολυσμένου γονιδίου. [27]

Οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι απεικόνισης, πέραν των δυνατοτήτων που προσφέρουν στο σχεδιασμό της χειρουργικής παρέμβασης, χαρακτηρίζονται από εγγενείς αδυναμίες και δεδομένα μειονεκτήματα που περιορίζουν τις δυνατότητες τους, όσον αφορά την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του χειρουργού και τη δυνατότητα απόκτησης από μέρους του της πλήρους αντίληψης για την έκταση και το εύρος του κακοήθους όγκου. Το κενό αυτό μπορεί να αναπληρωθεί με την ενσωμάτωση νανοβιοϋλικών με ειδική συγγένεια με τους καρκινικούς ιστούς, τα οποία θα εμπλουτίσουν την πολυδύναμη προ- και δι-εγχειρητική απεικόνιση της κακοήθους μάζας και θα συντελέσουν στην πλήρη και ριζική αφαίρεσή της.

Η αξιολόγηση της επέκτασης του καρκίνου στους πέριξ ιστούς και η παρουσία μεταστατικής νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες αποτελούν ουσιώδους σημασίας παραμέτρους στον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Το βασικό μειονέκτημα των συμβατικών απεικονιστικών τεχνικών (αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) είναι η αδυναμία εκτίμησης σε πραγματικό χρόνο, δηλαδή διεγχειρητικά, τόσο της ακριβούς έκτασης όσο των λεμφαδενικών μεταστάσεων του όγκου. Είναι γνωστό ότι οι εναπομείνουσες, μετά το πέρας της ογκολογικής επέμβασης, εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων, εφόσον αυτές δεν ανιχνευθούν και, επομένως, αφαιρεθούν χειρουργικά, αποτελούν το βασικό αίτιο της υποτροπής του καρκίνου και της προγνωστικής επιβάρυνσης των ασθενών. Τα οπτικά και απτικά ερεθίσματα του χειρουργού κατά τη διάρκεια της επέμβασης δεν είναι επαρκή για την ανίχνευση μικρών καρκινικών εστιών, οι οποίες εύκολα μπορούν να διαλάθουν των εντοπιστικών προσπαθειών με τα προαναφερθέντα αρνητικά επακόλουθα. Με τη βοήθεια της διεγχειρητικής απεικόνισης που μπορεί να προσφέρει ο φθορισμός πλησίον του υπερύθρου φάσματος (near infrared fluorescence, NIR), συζευγμένοι νανοανιχνευτές μπορούν να αποτελέσουν τη βάση πλατφόρμας για το

διεγχειρητικό εντοπισμό καρκινικών εναποθέσεων τόσο στους γειτονικούς του όγκου ιστούς όσο και στους λεμφαδένες της περιοχής. Οι τεχνικές αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε ουσιώδεις εξελίξεις στις τεχνικές ανίχνευσης και ταυτοποίησης του «φρουρού» λεμφαδένα. Σε σύγκριση με τις χαμηλού μοριακού βάρους οργανικές χρωστικές που έχουν χρησιμοποιηθεί σε τεχνικές NIR, η χρήση φθορίζοντων νανο ανιχνευτών μπορούν να βελτιώσουν τόσο την ευαισθησία του σήματος όσο και τη βιοδιαθεσιμότητα του φθορισμού. [28]

#### **4.1.1 Καθοδηγούμενη χειρουργική μέσω νανοαπεικόνισης**

Εδώ, οι νέες απεικονιστικές μέθοδοι, επιτρέπουν τη στοχευμένη χειρουργική παρέμβαση και βρίσκουν εφαρμογή στην αφαίρεση του λεμφαδένα-φρουρού σε κακοήθειες, καθώς και στην διεγχειρητική αναγνώριση των ορίων των κακοηθειών ή της υπολειμματικής νόσου μετά από θεραπεία. Ο εγγύς-υπέρυθρος φθορισμός είναι οπτική απεικονιστική μέθοδος που βασίζεται στην ένεση ενός εξωγενούς καθετήρα, ο οποίος εκπέμπει φως όταν διεγερθεί με το κατάλληλο μήκος κύματος. Η μέθοδος αυτή έχει *in vitro* και επιπολής *in vivo* εφαρμογές, σε μακροσκοπικό και μικροσκοπικό επίπεδο και υψηλή ευαισθησία. Η βιοψία του λεμφαδένα-φρουρού αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό βήμα στη χειρουργική ογκολογία. Η ανίχνευση αυτού γίνεται σήμερα με έγχυση μπλε χρωστικής, ραδιενεργό κολλοειδές ή λεμφοσπινθηρογραφία. Ο φθορισμός έχει μελετηθεί ως μέθοδος διεγχειρητικής ανίχνευσης του λεμφαδένα-φρουρού, και έχει διαπιστωθεί πως αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα και λύνει προβλήματα, όπως τις απρόβλεπτες οδούς λεμφικής παροχέτευσης με μεταστάσεις παράκαμψης, συνήθεις στους καρκίνους.

Στην καταγραφή και απεικόνιση του λεμφαδένα φρουρού, φαίνεται από τις μελέτες πως θα έχουν ακόμη θέση οι κβαντικές τελείες, τα λιποσώματα, οι παραμαγνητικοί παράγοντες και οι νανοφυσσαλίδες, καθώς έχουν δοκιμασθεί με επιτυχία σε πειραματικά μοντέλα και πιθανώς έχουν περιορισμένη τοξικότητα. Ο φθορισμός με εγγύς υπέρυθρες ακτίνες συμβάλλει επίσης στην ανίχνευση των θετικών ορίων των κακοήθων όγκων καθώς και της υπολειμματικής νόσου μετά θεραπεία. Πρόκειται για εξαιρετικής σημασίας βοήθεια, καθώς η παρουσία θετικών ορίων μετά χειρουργική εκτομή αλλάζει το στάδιο της νόσου και την

πρόγνωση του ασθενούς και απαιτεί συμπληρωματική θεραπεία. Η χρήση συστημάτων απεικόνισης φθορισμού σε συνδυασμό με φθορίζουσες πρωτεΐνες, που συνδέονται στην α3-ιντεγκρίνη, έχουν ήδη δοκιμασθεί για την ανίχνευση θετικών ορίων καρκινικών όγκων σε πειραματικά μοντέλα. Ομοίως έχουν δοκιμασθεί και νανοσωματίδια συνδεδεμένα με συνδέτες που αναγνωρίζουν μόρια που εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα. Τέλος, νανοσωματίδια από οξειδίο του πυριτίου έχει διαπιστωθεί πως μπορούν να συμβάλλουν στην ανίχνευση μικρομεταστάσεων, μη ορατών με τις συνήθεις απεικονιστικές μεθόδους και αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας. [\[29\]](#)

#### **4.1.2 Καθοδηγούμενη χειρουργική μέσω νανοσωματιδίων. Υπερθερμία**

Η υπερθερμία έχει χρησιμοποιηθεί στην ιατρική στη θεραπεία των κακοήθων όγκων από την εποχή του Ιπποκράτη. Η βιολογική της βάση συνίσταται στο γεγονός ότι τα κύτταρα αν θερμανθούν μεταξύ 41-47 βαθμών εμφανίζουν σημεία απόπτωσης, ενώ, πάνω από τους 50 βαθμούς, υπάρχει νέκρωση, μέσω της ενεργοποίησης της κασπάσης-8 και 9. Έχει αποδειχθεί πως τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοθεραπεία των όγκων είναι πιο αποτελεσματικές με τη χρήση υπερθερμίας ως πρόσθετο θεραπείας. Αλλά και η εφαρμογή της εκτομής μέσω ραδιοσυχνοτήτων προκαλεί υπερθερμία, με αύξηση της θερμοκρασίας άνω των 60 βαθμών, αποτελώντας μία άλλη μορφή χειρουργικής με υπερθερμία, που εφαρμόζεται κυρίως σε μη χειρουργήσιμους ηπατικούς όγκους, χωρίς θεαματικά ωστόσο αποτελέσματα. Η μαγνητική υπερθερμία, τέλος, επιτυγχάνεται με την έκθεση του καρκινικού ιστού σε ένα εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο, ενώ έχει προηγηθεί η χορήγηση μαγνητικών σωματιδίων, που προσλαμβάνονται από τα καρκινικά κύτταρα. Η θέρμανσή τους από το πεδίο προκαλεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Τα κυρίως χρησιμοποιούμενα νανοσωματίδια αποτελούνται από οξείδια του σιδήρου, κάποια εκ των οποίων διαθέτουν και ιδιότητες σκιαγραφικών, συνδυάζοντας διαγνωστικό και θεραπευτικό προφίλ. Επίσης τα σωματίδια χρυσού, όταν ακτινοβοληθούν, προκαλούν μετατροπή του φωτός σε θερμότητα, με αποτέλεσμα να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη φωτοθερμική εκτομή, όπως και τα νανοκελύφη χρυσού-πυριτίου και οι νανοσωλήνες άνθρακα. [\[30\]](#)

## 4.2 Νανορομποτική

Η ρομποτική αναπτύσσεται ήδη για εφαρμογές στον τομέα των βιοεπιστημών και της ιατρικής. Ένα ρομπότ μπορεί να προγραμματιστεί για να εκτελέσει συνήθεις χειρουργικές επεμβάσεις. Η νανοβιοτεχνολογία εισάγει μια νέα διάσταση στον τομέα της ρομποτικής που οδηγεί στην ανάπτυξη των νανορομπότ, που αναφέρονται επίσης ως nanobots. Αντί για εκτέλεση διαδικασιών από έξω από το σώμα, τα nanobots μικρογραφούνται για εισαγωγή μέσα στο σώμα διαμέσου του αγγειακού συστήματος ή στο τέλος των καθετήρων σε διάφορα αγγεία και άλλες κοιλότητες στο ανθρώπινο σώμα. Ένα χειρουργικό nanobot, που προγραμματίζεται από ένα χειρουργό, θα μπορούσε να ενεργήσει ως ένας αυτόνομος επί τόπου χειρουργός εντός του ανθρώπινου σώματος. Διάφορες λειτουργίες όπως αναζήτηση για την παθολογία, διάγνωση και η αφαίρεση ή η διόρθωση της βλάβης μέσω μικροεπέμβασης μπορεί να πραγματοποιηθεί και να συντονιστεί από έναν ενσωματωμένο υπολογιστή. Αυτές οι έννοιες, που προυπήρχαν ως επιστημονική φαντασία, σήμερα θεωρούνται ότι είναι μέσα στη σφαίρα της δυνατότητας. Τα nanobots θα έχουν τη δυνατότητα να εκτελούν ακριβείς και εκλεπτυσμένες ενδοκυτταρικές χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες είναι πέρα από τις δυνατότητες χειρισμών από το ανθρώπινο χέρι.

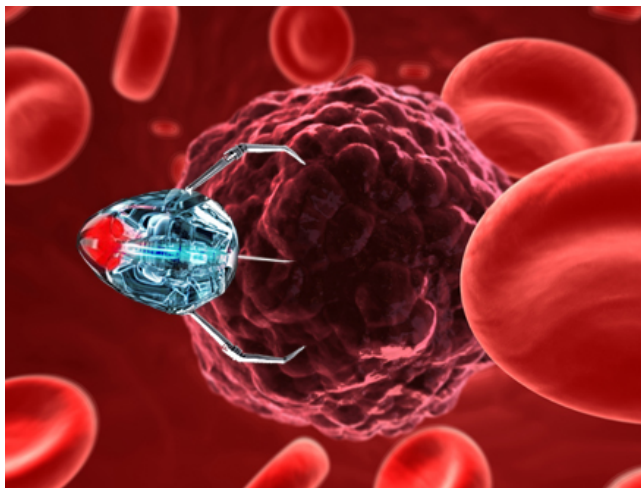
Το εργαστήριο νανορομποτικής του πανεπιστημίου Carnegie-Mellon University στο Pittsburgh των Ηνωμένων Πολιτειών ήδη αναπτύσσει ενδοσκοπικές μικροκάψουλες που μπορούν να προσλαμβάνονται και τοποθετούνται με ακρίβεια για να ενισχύσουν τις υπάρχουσες εμπορικά διαθέσιμες εφαρμογές παθητικής ενδοσκόπησης που χρησιμοποιούνται από τους κλινικούς γιατρούς για τη διάγνωση ασθενειών στο λεπτό έντερο. Ένα σύστημα ελέγχου θα επιτρέπει στην κάψουλα να προσκολληθεί στα τοιχώματα του πεπτικού σωλήνα και να κινηθεί εντός του αυλού. Αρκετές διαφορετικές μέθοδοι ερευνώνται για την προσάρτηση των μικροκαψουλών συμπεριλαμβανομένων τόσο στεγνής και υγρής πρόσφυσης καθώς και μηχανικές μεθόδους όπως ένα τρίποδο με κόλλα για τα πόδια. Ένα απλό μοντέλο με τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας παρόμοιας με εκείνη της πεπτικής οδού θα κατασκευαστεί για να δοκιμάσουν αυτές τις μεθόδους.

Μικροκάψουλες τοποθετημένες με ακρίβεια θα επιτρέψουν στους γιατρούς να δουν οποιοδήποτε μέρος της εσωτερικής επένδυσης του πεπτικού σωλήνα λεπτομερώς με αποτέλεσμα την πιο αποτελεσματική, ακριβή, και λιγότερο επεμβατική διάγνωση. Επιπλέον, αυτές οι κάψουλες θα μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να περιλαμβάνουν μηχανισμούς θεραπεία, καθώς, όπως είναι η απελευθέρωση ενός φαρμάκου ή χημικών ουσιών κοντά σε μια ανώμαλη περιοχή. Το λεγόμενο «gutbot» που βρίσκεται σε ανάπτυξη στο CMU βασίζεται στη νανοτεχνολογία μεταξύ των οποίων και νανοαισθητήρες και συσκευές προσκόλλησης. Αν αυτή η συσκευή είναι επιτυχής, η χρήση της μπορεί να επεκταθεί στο παχύ έντερο. Παρά το γεγονός ότι το άνω και κάτω κόλον εξετάζεται επί του παρόντος από την κολonosκόπηση, οι γιατροί θα μπορούσαν να ενδιαφέρονται για την εισαγωγή μιας φωτογραφικής μηχανής μεγέθους χαπιού από τον πρωκτό για να απεικονίσει την ύποπτη περιοχή. Παρόμοια νανορομπότ είναι υπό ανάπτυξη και για άλλα μέρη του σώματος. [\[31\]](#)

#### **4.3 Νανομηχανές επισκευής κυττάρων**

Με την σημερινή ιατρική τόσο με τα φάρμακα όσο με τις χειρουργικές επεμβάσεις, οι ιατροί ουσιαστικά «ενθαρρύνουν» τους ιστούς να αυτοεπισκευαστούν. Με τις νανομηχανές θα είναι δυνατές επισκευές περισσότερο άμεσες. Οι επισκευαστές των κυττάρων θα χρησιμοποιήσουν τα ίδια μέσα τα οποία τα ζωντανά συστήματα θεωρούν σαν πιθανότερα για την επισκευή. Η πρόσβαση στο εσωτερικό των κυττάρων θα είναι δυνατή γιατί θα μπορούν να τοποθετήσουν μέσα στα κύτταρα βελόνες χωρίς να τα τραυματίσουν ή να τα σκοτώσουν. Κατά συνέπεια οι νανομηχανές είναι σε θέση να μπουν στο κύτταρο. Επίσης όλες οι βιοχημικές αλληλεπιδράσεις δείχνουν ότι τα μοριακά συστήματα μπορούν να αναγνωρίσουν άλλα μόρια με αισθητήρες αφής, να αναδομήσουν ένα οποιοδήποτε μόριο μέσα στο κύτταρο και να μπορούν επίσης να αποσυνθέσουν και να καταστρέψουν τα παθολογικά κύτταρα. Τέλος, τα κύτταρα που διπλασιάζονται αποδεικνύουν πως τα νανοσυστήματα μπορούν να τα

συγκεντρώσουν σε κάθε κύτταρο. Επομένως, η φύση έχει καταδείξει τις βασικές διαδικασίες οι οποίες απαιτούνται για την επισκευή κυττάρων σε μοριακό επίπεδο. Στο μέλλον, νανομηχανές θα μπορούν να εισέλθουν στο κύτταρο, θα μπορούν να διαφοροποιήσουν τις διαφορές μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού και να κάνουν τροποποιήσεις που χρειάζονται στις δομές που πρέπει.



Εικόνα 4.1 Θεωρητική απεικόνιση νανομηχανής επισκευής κυττάρων

Οι δυνατότητες αυτών των επισκευαστικών των κυττάρων νανομηχανών, είναι εντυπωσιακές. Συγκρινόμενες με το μέγεθος των ιών και των βακτηριδίων, τα συμπαγή εξαρτήματά τους θα έχουν περισσότερο περίπλοκα. Οι πρώτες μηχανές θα έχουν εξειδίκευση. Καθώς ανοίγουν ή κλείνουν τις κυτταρικές μεμβράνες ή ταξιδεύουν διαμέσου των ιστών και εφόσον θα μπορούν να εισέρχονται ακόμα και μέσα στους ιούς και τα βακτήρια, θα μπορούν να διορθώνουν μια βλάβη του DNA σε επίπεδο μορίου ή ακόμα να διορθώνουν την ενζυμική ανεπάρκεια. Αργότερα, οι μηχανές επισκευής των κυττάρων θα προγραμματιστούν με περισσότερες δυνατότητες με την βοήθεια προηγμένων συστημάτων.

Τα nanocomputers θα χρειαστεί να καθοδηγήσουν τις μηχανές αυτές. Με τον δικό τους έλεγχο θα εξετάσουν, θα κάνουν διαλογή των ελαττωματικών δομών και στην συνέχεια θα τις επιδιορθώσουν. Οι μηχανές θα είναι σε θέση να επισκευάσουν ολόκληρα κύτταρα δουλεύοντας από δομή σε δομή. Στη συνέχεια θα πηγαίνουν να επισκευάσουν από κύτταρο σε κύτταρο και από ιστό σε ιστό μέχρι και ολόκληρα όργανα. Στο τέλος η υγεία θα έχει αποκατασταθεί. Τα αδρανή κύτταρα θα μπορούν να επισκευαστούν και αυτά εφόσον οι δυνατότητες των μοριακών μηχανισμών είναι τέτοιες που μπορούν να δομήσουν κύτταρα από την αρχή. Επομένως οι νανομηχανές επισκευής κυττάρων θα επισκευάζουν με αξιοπιστία τις δομές αυτές. [32]

#### 4.4 Αναγεννητική ιατρική

Ο τομέας αυτός προσπαθεί να δημιουργήσει νέες θεραπείες για ασθενείς με σοβαρά τραύματα ή χρόνιες παθήσεις, όπου ο ίδιος ο οργανισμός δεν επαρκεί για την αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας των ιστών. Με την έννοια αυτή, η αναγεννητική ιατρική εισάγει νέες μεθόδους και στρατηγικές για αντικατάσταση ή αναγέννηση κυττάρων, ιστών ή οργάνων, ώστε να αποκατασταθεί η φυσιολογική λειτουργία αυτών. Εδώ εντάσσονται οι κυτταρικές θεραπείες, τα βιοϋλικά και τα ικριώματα (βάσεις) για κύτταρα.

Σε όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιούνται για μεταμόσχευση αυτόλογα ή ετερόλογα ώριμα λειτουργικά κύτταρα (ως αντικατάσταση κυττάρων), τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα (γενετικές θεραπείες) και βλαστοκύτταρα. Οι κυτταρικές θεραπείες έχουν δύο αδρούς τύπους χρήσης: τη δομική επιδιόρθωση ή αντικατάσταση (πχ ινοβλάστες για αντικατάσταση δέρματος ή χονδροκύτταρα για επιδιόρθωση χόνδρων), και την επιδιόρθωση μίας δυσλειτουργίας μεταβολικού τύπου ή φυσιολογίας. Διακρίνουμε τα αυτόλογα και τα ετερόλογα κύτταρα, ανάλογα αν ο δότης είναι ο ίδιος ο ασθενής ή άλλο άτομο. Αν και τα πρώτα έχουν το πλεονέκτημα της αποφυγής του κινδύνου της ανοσολογικής αντίδρασης και απόρριψης, υπάρχουν πολλοί περιορισμοί σχετικοί με τη διαθεσιμότητα τους, την ηλικία του ασθενούς και την κατάσταση των ιστών. Για το λόγο αυτό, τα αλλογενή κυτταρικά παράγωγα φαίνεται να αποτελούν μία πιο φιλική λύση. Αυτά βασίζονται κυρίως στη χρήση βλαστοκυττάρων.

Ένα βλαστοκύτταρο είναι ένα μη εξειδικευμένο κύτταρο, που μπορεί να πολλαπλασιαστεί και να γεννήσει διαφοροποιημένα κύτταρα. Μπορεί να δώσει γένεση σε ένα τουλάχιστον θυγατρικό κύτταρο που διατηρεί την ταυτότητα του μητρικού κυττάρου, αλλά και σε πρόδρομα κύτταρα, που τυπικά διαφοροποιούνται σε εξειδικευμένες κυτταρικές σειρές. Τα βλαστοκύτταρα διακρίνονται, αναλόγως της προελεύσεώς τους, σε εμβρυονικά (από τη βλαστοκύστη), εμβρυϊκά (από έμβρυο ή πλακούντα), και ενηλίκων. Από αυτά, τα εμβρυϊκά μοιάζει να αποτελούν τη βέλτιστη επιλογή στην αναγεννητική ιατρική, καθώς είναι εύκολα διαθέσιμα, εμφανίζουν υψηλούς ρυθμούς πολλαπλασιασμού, δεν δημιουργούν τερατώματα, και δεν εμπίπτουν στους ηθικούς περιορισμούς που αφορούν τα εμβρυονικά κύτταρα.



Η μηχανική των ιστών επιτρέπει τη μεταμόσχευση κυττάρων, με σκοπό την επιδιόρθωση κατεστραμμένων ιστών ή οργάνων, χωρίς ανοσολογική απάντηση. Τα κύτταρα τοποθετούνται σε τρισδιάστατα ικριώματα βιοϋλικών, τα οποία προσφέρουν φυσική στήριξη, όπου πολλαπλασιάζονται ελεγχόμενα, υπό συνθήκες που ομοιάζουν εκείνων του οργανισμού. Τα ικριώματα βιοϋλικών πρέπει, επομένως, να διαθέτουν μηχανική ισχύ για κυτταρική ανάπτυξη και εξέλιξη, να υποστηρίζουν την κυτταρική προσκόλληση και να απελευθερώνουν φάρμακα ή κυτοκίνες ως παράγοντες ανάπτυξης. Η επιλογή του υλικού θα πρέπει να βασίζεται στην αποσκοπούμενη χρήση αυτού.

Οι νανοϊνες (ίνες δηλαδή με διάμετρο της τάξης των 100nm ή λιγότερο), ομοιάζουν πολύ με μακρομοριακές ουσίες του οργανισμού, όπως το κολλαγόνο, η ζελατίνη, το υαλουρονικό οξύ, η χιτίνη, η ελαστίνη, και άλλες. Είναι πλέον δυνατή η σύνθεση τέτοιων πολυμερών, για θεραπευτικούς σκοπούς, με κυριότερο εκπρόσωπο το πολύ-λακτικό-γλυκολικό οξύ. Πρόκειται για υλικό βιοσυμβατό και βιοαποδομούμενο. Παράγεται με διάφορες τεχνικές και έχει εφαρμογή στην αποκατάσταση του δέρματος, αγγειακών ιστών, οστού, τενόντων και χόνδρων. Η αναγεννητική ιατρική βρίσκει σήμερα εφαρμογή στην αντιμετώπιση των εκτεταμένων εγκαυμάτων, στην καρδιακή ανεπάρκεια (αναγέννηση καρδιακών κυττάρων), σε τραύματα σπονδυλικής στήλης και εγκεφάλου, στην οστεοπόρωση, στο σακχαρώδη διαβήτη, και σε νευρολογικές παθήσεις (νόσος Parkinson, Alzheimer). [\[33\]](#)

#### **4.4.1 Βιο-υλικά και αναδόμηση ιστών**

Βιο-υλικό ονομάζεται κάθε ουσία (εκτός από τις φαρμακευτικές) ή συνδυασμός ουσιών, συνθετικής ή φυσικής προέλευσης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιαδήποτε χρονική περίοδο, σαν ολόκληρο ή τμήμα ενός συστήματος, όπου κουράρει, ενισχύει ή αντικαθιστά οποιονδήποτε ιστό, όργανο ή λειτουργία του οργανισμού.

Η κατηγορία των διατάξεων αυτών συμπεριλαμβάνει αιμοστατικά, επουλωτικά και αναπλαστικά συστήματα (π.χ. ράμματα και δερματικά επιθέματα), εμφυτεύματα, μοσχεύματα, τεχνητό δέρμα και καλλιέργειες δερματικού ιστού. Στα πεδία έρευνας των βιο-υλικών της δερματοχειρουργικής βρίσκουν αρκετές

εφαρμογές πολλά νέα υλικά και διατάξεις της νανοϊατρικής τεχνολογίας και ιδιαίτερα σε ορισμένους τομείς, όπως είναι οι καλλιέργειες δερματικών κυττάρων (γενετική μηχανική), τα αιμοστατικά συστήματα, τα βιο-αποικοδομήσιμα υλικά και ράμματα, οι βιολογικές κόλλες και νανοΐνες για την πρόληψη της δημιουργίας ουλών, τα βιοσυμβατά εμφυτεύσιμα συστήματα και fillers και το τεχνητό δέρμα. Η κατασκευή των παραπάνω βιο-υλικών και βιο-συστημάτων βασίζεται στο «νανοβιομιμητικό» τρόπο προσέγγισης (“biomimetic” and “bioinspired” nano-materials), αφού και η λειτουργικότητά τους εξαρτάται άμεσα από τα φαινόμενα και τις αλληλεπιδράσεις του βιολογικού περιβάλλοντος στη νανοσκάλα.

Η διαδικασία που ακολουθείται για την αναδόμηση και αντικατάσταση των ιστών προϋποθέτει την απομόνωση κάποιων κυττάρων από τον οργανισμό και στη συνέχεια την *in vitro* επέκτασή και τοποθέτησή τους σε ένα τρισδιάστατο βιοαποικοδομήσιμο υπόστρωμα. Το τελευταίο λειτουργεί ως ένα δομικό καλούπι και αποθήκη για τα ενεργά κύτταρα. Το υπόστρωμα αποσυντίθεται μέσα στον οργανισμό του ασθενούς και αντικαθίστανται από υγιή εμφυτευμένο ιστό. Το υπόστρωμα κατασκευάζεται από νανοΐνες, οι οποίες μιμούνται τη δομή των φυσικών ιστών στη νανομετρική κλίμακα. Ο υψηλός λόγος επιφάνειας όγκου των νανοΐνων σε συνδυασμό με τη μικροπορώδη δομή τους εξασφαλίζει ότι θα εκτελούνται κανονικά οι λειτουργίες των κυττάρων. Τα υποστρώματα αυτά κατασκευάζονται από φυσικά και συνθετικά πολυμερή υλικά. Το πλεονέκτημα που παρουσιάζουν τα υποστρώματα αυτά είναι η ομοιότητα και συχνά η ταυτοποίηση τους με τις μακρομοριακές ουσίες που συναντώνται στον ανθρώπινο οργανισμό. Γενικά, τα φυσικά πολυμερή που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη διαδικασία, χρησιμεύουν κυρίως στην κατασκευή χονδροκυττάρων και καλούπια για τους ιστούς. Τα συνθετικά πολυμερή υλικά χρησιμοποιούνται στον σχεδιασμό των αγγείων του αίματος, καθώς επίσης, χρησιμοποιούνται για την παραγωγή οδοντικών και ορθοπεδικών εμφυτευμάτων. [\[34\]](#)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο – ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 5.1 Ηθική

Η προβλεπόμενη ανάπτυξη και ευρεία χρήση των νανοτεχνολογιών και των εφαρμογών τους αναμένεται να οδηγήσουν μελλοντικά στην εμφάνιση μιας σειράς κοινωνικών, ηθικών και δεοντολογικών ζητημάτων, που μέχρι στιγμής δεν έχουν ληφθεί σοβαρά υπόψη. Η τόσο απότομη αυτή ανάπτυξη, δεν έχει δώσει περιθώριο στα τρέχοντα νομοθετικά συστήματα να εκσυγχρονιστούν αναλόγως στο βαθμό που να υπάρχει ουσιώδης έλεγχος και αποφυγή πιθανής κατάχρησης αυτών των νέων τεχνολογιών. Κατάλληλα νομοθετικά πλαίσια πρέπει να θέσουν τα ηθικά και νομικά όρια, καθώς και να διασφαλίσουν ότι οι αναπτυσσόμενες χώρες δε θα αποτελέσουν χώρο για τη ρίψη των νανοαπορριμάτων ή χώρο συμφέρουσας αγοράς χωρίς νομικούς περιορισμούς.

Βέβαια, εμπόδιο στην ανάπτυξη των νομοθετικών συστημάτων αποτελεί και η έλλειψη σωστής πληροφόρησης σχετικά με τις ιδιότητες και τυχόν τοξικότητα των νανοσωματιδίων. Ως αποτέλεσμα, χωρίς κατάλληλη περιοριστική νομοθεσία, δημιουργείται το ηθικό πρόβλημα όπου τα κράτη αδυνατούν να ελέγξουν τη ραγδαία είσοδο των νανοπροϊόντων και των νανοϋλικών πριν να γίνει εξακριβωθεί το αν είναι ακίνδυνα ή όχι. Κατά καιρούς γίνονται συστάσεις απαγόρευσης (Βασιλική Κοινότητα, 2004) της σκόπιμης απελευθέρωσης νανοσωματιδίων για βιοθεραπεία, μέχρις να ολοκληρωθεί η διαδικασία μελέτης των ενδεχόμενων οικολογικών επιπτώσεων, όμως αυτό συμβαίνει συνεχώς. Επιπλέον, καμιά χώρα προς το παρόν δεν έχει υιοθετήσει κάποιο σύστημα κανονισμών ασφαλείας για την προστασία των ανθρώπων από τους κινδύνους που σχετίζονται με την τοξικότητα των νανοϋλικών. Όσον αφορά τη χρηματοδότηση της έρευνας, ενώ τεράστια χρηματικά ποσά επενδύονται στην έρευνα και την ανάπτυξη των νανοτεχνολογιών, τα ποσά που διατίθενται για τη μελέτη των επιπτώσεων στο περιβάλλον και την υγεία των ανθρώπων είναι πολύ περιορισμένα.

Συνεπώς, εξαιτίας της ανισοκατανομής αυτής, η πλειοψηφία των εμπορικών προϊόντων δεν εξυπηρετεί καμία επιτακτική ανάγκη των ανθρώπων ή του περιβάλλοντος, υποδεικνύοντας έτσι πως η πρόοδος στον τομέα της νανοτεχνολογίας δεν καθοδηγείται πάντα από ανάγκες και προτεραιότητες

σχετικές με την βελτίωση του βιοτικού επιπέδου του ανθρώπου και της αιφόρου ανάπτυξης του περιβάλλοντος αλλά από τον παράγοντα του κέρδους. Παρόλο που τα πιθανά οφέλη από την χρήση των νανοτεχνολογιών είναι πολλά υποσχόμενα, η τεχνολογία προς το παρόν λόγω του υψηλού κόστους, ελέγχεται κυρίως από τις ανεπτυγμένες χώρες και τις πολυεθνικές εταιρείες. Ως αποτέλεσμα, λόγω του υψηλού αυτού κόστους είναι προφανές πως εφαρμογές που αφορούν για παράδειγμα, την ανθρώπινη υγεία, δε θα είναι προσιτές για το ευρύ κοινό, εδραιώνοντας περισσότερο το διαχωρισμό ανάμεσα στους κατοίκους αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών.

Η εξέλιξη της νανοτεχνολογίας θέτει πολλαπλά ηθικά ερωτήματα, σχετικά με την ιατρική και το περιβάλλον. Ενδεικτικά, προκύπτουν θέματα σχετικά με τη διαχείριση αποβλήτων, τις στρατηγικές διαχείρισης των αβεβαιοτήτων της νέας τεχνολογίας, την εκπαίδευση των πληθυσμών στα ρίσκα και πλεονεκτήματα αυτής, τις επιπτώσεις στην ατομική ελευθερία, την πρόληψη της δημιουργίας όπλων βασισμένων στη νανοτεχνολογία, την επίπτωση της νανοτεχνολογίας στις υπό ανάπτυξη χώρες, την παράταση ζωής με τεχνητά μέσα νανοτεχνολογίας και τις επιπτώσεις της εφαρμογής συστημάτων της σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο.

Επιπλέον, αρκετά καθαρά φιλοσοφικά ερωτήματα προκύπτουν από τη νέα τεχνολογία. Ιδιαίτερα οι δυνατότητες που προκύπτουν από τις ιατρικές εφαρμογές (εμφύτευση συσκευών, αντικατάσταση μελών, προγεννητική διάγνωση και παρέμβαση στο γενετικό υλικό, κα) θέτουν θέματα που πρέπει να απαντηθούν, όπως ποιο ορίζεται ως «υγιές» και ποιο ως «πάσχον» άτομο, ποια παρέμβαση θεωρείται «θεραπεία» και ποια «βελτίωση», καθώς και θέματα ιδιωτικότητας και εμπιστευτικότητας σχετικά με την ασφάλιση και τα συστήματα υγείας.

Πιο συγκεκριμένα, δημιουργούνται ανησυχίες για τη διεύρυνση του οικονομικού και ψηφιακού χάσματος μεταξύ ανεπτυγμένων χωρών και χωρών του Τρίτου Κόσμου μέσω του περαμερισμού του ανθρώπινου στοιχείου και μπορεί να οδηγήσουν τον άνθρωπο να πέσει θύμα των ίδιων των επιτευγμάτων του. Για παράδειγμα, η προσπάθεια της νανοϊατρικής να χειρισθεί τα πρωταρχικά και γενεσιουργά στοιχεία της ζωής μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή προϊόντων που περιέχουν βιολογικά και ανθρωπογενή συστατικά, σε πιθανές βλαβερές συνέπειες στην υγεία όπως η διείσδυση σε κύτταρα, υπερνικώντας βιολογικούς φραγμούς (όπως ο αιματεγκεφαλικός φραγμός) ή η δημιουργία όπλων μαζικής

εξόντωσης (νανοβιολογικά, χημικά όπλα) και η τυχαία αναπαραγωγή βλαβερών μικροοργανισμών που μπορεί να καταλήξει σε σοβαρούς κινδύνους για τα οικοσυστήματα.

## **5.2 Πιθανοί κίνδυνοι για την υγεία του ανθρώπου και το περιβάλλον**

Όλοι οι κίνδυνοι που απορρέουν από τη χρήση και την εξάπλωση της νανοτεχνολογίας σε όλους τους τομείς της ανθρώπινης δραστηριότητας σχετίζονται με το γεγονός ότι η ανάπτυξη της βρίσκεται σε αρχικό ακόμη στάδιο, και δεν έχουν διατυπωθεί επακριβώς τα θέματα που αφορούν το δημόσιο συμφέρον, την υγεία του ανθρώπου και του περιβάλλοντος, τη βιοηθική, αλλά και την ισορροπία της παγκόσμιας κοινότητας.

Τα διάφορα νανοσωματίδια (σωματίδια άνθρακα, χρυσού, οξειδία άλλων μετάλλων κλπ) μπορούν να εισέλθουν εντός του οργανισμού μέσω της αναπνοής, επαφής με το δέρμα ή και πέψης, και μάλιστα όσο μικρότερο το μέγεθος του νανοσωματιδίου, τόσο πιο ανεμπόδιση είναι η είσοδος του στον οργανισμό, και τόσο μεγαλύτερη η τοξικότητα που μπορεί να παρουσιάσει. Κατόπιν της εισόδου, τα νανοσωματίδια μπορούν να εισέλθουν στον εγκέφαλο και στο κυκλοφορικό σύστημα, και στη συνέχεια μπορούν να συγκεντρωθούν μέσα σε ζωτικά όργανα, αλληλεπιδρώντας με τα κύτταρα του οργανισμού. Κάποια νανοσωματίδια μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το DNA των κυττάρων, προκαλώντας οξειδώσεις και επεμβαίνοντας στην φυσιολογική κυτταρική λειτουργία. Πιθανές επιπλοκές της υγείας περιλαμβάνουν άσθμα, βρογχίτιδα, καρκίνο στο ήπαρ, στο παχύ έντερο και στους πνεύμονες κλπ. Αν και οι επιπτώσεις από την συγκέντρωση σωματιδίων στα όργανα παρουσιάζονται αντιφατικές από τις διάφορες ερευνητικές ομάδες, είναι κοινή η άποψη πως η συγκέντρωση τους στον πνεύμονα μέσω της αναπνοής μπορεί να αποβεί πολύ επικίνδυνη. Προφανώς αυτός ο βαθμός επικινδυνότητας είναι μεγαλύτερος για τους ανθρώπους που ασχολούνται με την κατασκευή, μεταφορά, χειρισμό και χρήση νανοσωματιδίων, αν και μεγαλύτερη εξάπλωση τους μπορεί να επιτευχθεί και λόγω ρήψης άχρηστων ουσιών και ανακύκλωσης. Επίσης, άνθρωποι με κάποιο προϋπάρχον αναπνευστικό ή καρδιακό πρόβλημα υγείας, ανήκουν και αυτοί σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Οι επιπτώσεις αυτές μπορούν να μετριαστούν με κατάλληλη

τροποποίηση των επικαλύψεων των νανοϋλικών ώστε να αλληλεπιδρούν λιγότερο με τα κύτταρα και τον οργανισμό ή ώστε να αποβάλλονται σε σύντομο χρονικό διάστημα από αυτόν.

Όσον αφορά τις επιπτώσεις της συσσώρευσης νανοσωματιδίων στο περιβάλλον, νανοϋλικά όπως οι νανοσωλήνες άνθρακα μπορούν να αποτελέσουν απειλή για το οικοσύστημα. Ο κυριότερος τρόπος για να οδηγηθούν στο ελεύθερο περιβάλλον τα νανοσωματίδια είναι μέσω των αποχετευτικών συστημάτων λόγω οικιακών συσκευών ή προϊόντων που πλέον αποτελούν κάποια εφαρμογή της Νανοτεχνολογίας. Ασήμι σε διαστάσεις nm περιέχεται σε πλυντήρια, σκεύη της κουζίνας, συσκευασίες τροφίμων και λόγω φυσιολογικής φθοράς του εκάστοτε προϊόντος ή απόρριψης του, το ασήμι αυτό απελευθερώνεται στο περιβάλλον, και κατόπιν αλληλεπιδρά με διάφορους φυτικούς και ζωικούς μικροοργανισμούς, ταρασσοντας σημαντικά οικοσυστήματα και οικολογικές τροφικές αλυσίδες.

Φυσικά, όπως υπάρχει ενδεχόμενο σημαντικής επιβάρυνσης της υγείας του ανθρώπου, αντιστοίχως επιβαρύνεται και το ζωικό βασίλειο. Διάφοροι διεθνείς οργανισμοί και επιτροπές καταβάλουν προσπάθεια ελέγχου της χρήσης νανοσωματιδίων όταν υπάρχει κίνδυνος για αρνητικές επιπτώσεις, όμως ο παράγοντας του κέρδους αποτελεί κίνητρο για νομικές ασάφειες που αφήνουν μεγάλη ελευθερία στις διάφορες κατασκευαστικές εταιρίες. Για παράδειγμα, η ειδική οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η γνωστή REACH που είναι υπεύθυνη για έρευνα και καταγραφή των χημικών ουσιών που παράγονται ή εισάγονται στις χώρες της Ευρώπης, έχει και αυτή νομικά κενά σε σχέση με την Νανοτεχνολογία, καθώς διευκρινίζει την υποχρέωση καταγραφής των τεχνητών ουσιών που παράγονται ή εισάγονται στην Ε.Ε. μόνον εφόσον αυτές ξεπερνούν ετησίως ένα τόνο βάρος. Έτσι διαφεύγουν από τον έλεγχο όλα τα νανοσωματίδια που παράγονται σε ποσότητες μερικών γραμμαρίων το πολύ. [\[35\]](#)

### **5.3 Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, η νανοτεχνολογία παρουσιάζει περισσότερα πλεονεκτήματα παρά μειονεκτήματα στον τομέα της ιατρικής.

Η διαγνωστική προσέγγιση της παραδοσιακής ιατρικής πραγματοποιείται σε επίπεδο ιστού, με την έκφραση των συμπτωμάτων μίας ασθένειας, η οποία

μπορεί να βρίσκεται ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Στη νανοϊατρική, αντίθετα, έχουμε τη δυνατότητα ανίχνευσης αλλαγών και προβλημάτων σε μοριακό επίπεδο και άμεσης αντιμετώπισής τους, προτού ακόμα παρατηρηθούν κάποιες ενοχλήσεις ή εμφανείς (με τις συνηθισμένες μεθόδους) αλλοιώσεις. Η πρώιμη αυτή διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε δραματική βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

Η κλασική ιατρική μελετάται και σχεδιάζεται με σημείο αναφοράς κάποιες ομάδες ατόμων που παρουσιάζουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά (φυσιολογικά και παθολογικά κριτήρια). Αντίθετα, η νανοϊατρική απευθύνεται σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς του συγκεκριμένου ασθενή, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα στοχευμένης θεραπείας, με αποτελεσματικότερη δράση και παράλληλα μείωση της δόσης και των παρενεργειών στον υπόλοιπο οργανισμό. Στα πλεονεκτήματα της νανοϊατρικής συμπεριλαμβάνονται, επίσης, οι νέες δυνατότητες που παρέχει για την κατασκευή μικρών φορητών ή εμφυτεύσιμων βιοσυμβατών συστημάτων, προσφέροντας παράλληλα ευκολία στο χειρισμό για το μη ειδικό χρήστη, αλλά και μείωση του κόστους.

<b>Παραδοσιακή ιατρική (Top down approach)</b>	<b>Νανοϊατρική (Bottom-up approach)</b>
Επίπεδο ιστού	Μοριακό επίπεδο
Συμπτώματα, προχωρημένο στάδιο ασθένειας	Χωρίς συμπτώματα, αρχικό στάδιο
Μη έγκαιρη διάγνωση/κακή πρόγνωση	Πρώιμη διάγνωση/αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης
Θεραπείες σχεδιασμένες για ομάδες ασθενών	Επεμβάσεις σε κυτταρικούς πληθυσμούς
Συχνά έλλειψη αποτελεσμάτων	Στοχευμένη αποτελεσματική θεραπεία
Ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλα συστήματα	Ανεπιθύμητες ενέργειες στον υπόλοιπο οργανισμό
Ογκώδης εξοπλισμός, χρήση σε ειδικό χώρο	Φορητά συστήματα, ευκολία
Απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό	Πρόσβαση στο μη ειδικό χρήστη
Υψηλό κόστος εφαρμογής	Χαμηλότερο κόστος

Πίνακας 5.1 Πλεονεκτήματα της νανοϊατρικής σε σχέση με την κλασική ιατρική

Παρά τα πολυάριθμα πλεονεκτήματα της νανοτεχνολογίας στον τομέα της ιατρικής, οι κίνδυνοι που παρουσιάσαμε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο ελοχεύουν.

Λόγω της δυνατότητας της νανοτεχνολογίας να φέρει επανάσταση στην κοινωνική και οικονομική ανάπτυξη της παγκόσμιας κοινότητας, η “ζυγαριά” δύναται να κλίσει προς οποιαδήποτε κατεύθυνση. Όπως και σε κάθε άλλη τεχνολογική ανακάλυψη και πρόοδο, η χρήση των εργαλείων που προκύπτουν μπορεί να απειλεί καταστροφική αν δεν υπάρχουν οι κατάλληλοι ελεγκτικοί μηχανισμοί. Για αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η κατανόηση των ενδεχόμενων οφελών και των κινδύνων των νέων αυτών τεχνολογιών ώστε να παρέχει στους φορείς χάραξης πολιτικής καλύτερα εργαλεία για να λαμβάνουν υπεύθυνες επιλογές. Η ενημέρωση του κοινωνικού συνόλου για αυτά τα οφέλη και τους κινδύνους είναι ένα μέσο ώστε να χρησιμοποιηθούν αυτές οι τεχνολογίες για την πρόοδο και τη βελτίωση του παγκόσμιου βιοτικού επιπέδου δίνοντας πρακτικές λύσεις σε προβλήματα αναπτυσσόμενων ή μη χωρών.



## Βιβλιογραφία

- [1] «Nanomaterials for Cancer Diagnosis,» σελ. 23-27.
- [2] «A. C. Schultz, Nanotechnology: Industrial Revolution or Emerging Hazard? ,Environmental Claims Journal, 19(3),» σελ. 199–205.
- [3] [http://www.mio-ecsde.org/uploaded\\_files/nanovirtualium/html/el/basics.html](http://www.mio-ecsde.org/uploaded_files/nanovirtualium/html/el/basics.html)
- [4] <http://www.nano.gov/timeline>
- [5] Intellectum Τεύχος 04 / Μάιος 2008 σελ. 5-6
- [6] <https://biotech-ntua.wikispaces.com/file/view/Κεφάλαιο+7ο.html>
- [7] Fragkou E. Biosensors for Electrochemical Detection and Analysis (State-of-the-Art). Post-graduate thesis in Nanobiotechnology. Aristotle University of Thessaloniki, GR. 2007 May
- [8] <https://en.wikipedia.org/wiki/Nanowire>
- [9] K. Klitzing, G. Dorda, and M. Pepper; Phys. Rev. Lett. 45,σελ. 494-497, (1980)
- [10] R. Landauer, J. Phys.: Cond. Matter 1 (1989) 8099
- [11] M. A. Reed, "Quantum Dots". Scientific American 268, Number 1, σελ. 118 (1993)
- [12] M. A. Reed, J. N. Randall, R. J. Aggarwal, R. J. Matyi, T. M. Moore, and A. E. Wetsel, Phys. Rev. Lett. 60 (1988) σελ. 535
- [13] Shim, M. & Guyot-Sionnest P., Nature 407 (2000) σελ. 981-983
- [14] Wang, C., Shim, M. & Guyot-Sionnest P., Science 291 (2001) σελ. 2390-2392
- [15] R. Shetty , Journal of Nanomedicine (2006)
- [16] T.Pradeep,NANO:The Essentials: Understanding Nanoscience and Nanotechnology
- [17] Intellectum Τεύχος 04 / Μάιος 2008 σελ. 9-16
- [18] <http://med.stanford.edu/news/all-news/2014/07/researchers-invent-nanotech-microchip-to-diagnose-type-1-diabete.html>
- [19] <http://health.in.gr/news/various/article/?aid=1231095008>
- [20] <http://www.uvm.edu/~uvmpr/?Page=news&storyID=21464>
- [21] <http://phys.org/news/2014-10-green-tea-based-missiles-cancer-cells.html>
- [22] <http://phys.org/news/2014-04-nanoparticles-cancer-cells-self-destruct.html#nRlv>

- [23] <http://phys.org/news/2014-08-cancer-hunting-nano-robots-tumours.html>
- [24] <http://emedi.gr/κλασική-ιατρική/ογκολογία/item/2013-στοχευμένες-τοπικές-θεραπεία-στον-καρκίνο.html#.Vii2on7hBrg>
- [25] <http://www.nanowerk.com/spotlight/spotid=23726.php>
- [26] A. H. de Vries, B. E. Krenn, R. van Driel, J. S. Kanger, Micro Magnetic Tweezers for Nanomanipulation Inside Live Cells, *Biophys. J.* 88, 2137 (2005)
- [27] G. D. M. Jeffries, J. S. Edgar, Y. Zhao, et al., Using Polarization Shaped Optical Vortex Traps for Single Cell Nanosurgery, *Nano Lett.* 7, 415 (2007)
- [28] Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Η Νανοτεχνολογία στις βιοιατρικές επιστήμες (2014)
- [29] Jakobsohn K, Motiei M, Sinvani M, Popovtzer R. Towards real-time detection of tu-mor margins using photothermal imaging of immune-targeted gold nanoparticles. *Int J Nanomed* (2012) σελ. 4707-13
- [30] Nielsen OS, Horsman M, Overgaard J. A future for hyperthermia in cancer treatment. *Eur J Cancer* (2001) σελ. 1587-1589.
- [31] *Nanomaterials: Design, Challenges, Possibilities, Visions* (2013) σελ. 203-204
- [32] *The Handbook of Nanomedicine*, Authors, Kewal K. Jain σελ. 273-280
- [33] Tran PA, Zhang L, Webster TJ Carbon nanofibers and carbon nanotubes in regenera-tive medicine. *Adv Drug Deliv Rev* (2009) σελ. 1097–1114.
- [34] *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*, by K. Eric Drexler. (1986)
- [35] Resnik DB, Tinkle SS. Risks And Ethics in nanomedicine. (2007) σελ. 345–350