

Κωνσταντίνος Ν. Δεμέτζος

Καθηγητής

Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Διευθυντής Εργαστηρίου Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. **Πρόεδρος** Επιστημονικής Ελληνικής Φαρμακευτικής Εταιρείας (ΕΦΕ). **Τακτικό Μέλος** της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας, Επιστημών και Τεχνών, Τάξη IV Φυσικών Επιστημών, 2021.

Βραβείο Ακαδημίας Αθηνών 2018

Ο Καθηγητής **Κωνσταντίνος Ν. Δεμέτζος**, το 2018 βραβεύθηκε από την Τάξη των Θετικών Επιστημών της Ακαδημίας Αθηνών **για το επιστημονικό του έργο στην Φαρμακευτική Νανοτεχνολογία και για το πρωτότυπο σύγγραμμα του 'Pharmaceutical Nanotechnology. Fundamentals and Practical Applications'**, το οποίο προσφέρει νέες και διεπιστημονικές προσεγγίσεις στον σχεδιασμό και στην ανάπτυξη νέων και καινοτόμων νανοσυστημάτων για την μεταφορά φαρμακομορίων και θεραπευτικών προϊόντων για την θεραπεία των νόσων.

<http://demetzoslab.gr/>; <https://orcid.org/0000-0001-9771-4314>; <http://linkedin.com/in/costas-demetzos-76a651203>

Συνέντευξη , ερωτήσεις

1. Ποια είναι η τεχνολογία των εμβολίων mRNA και ποιος ο ρόλος της Νανοτεχνολογίας στην ανάπτυξη των εμβολίων και των νέων θεραπειών ?

Τα εμβόλια εναντίον του κοροναϊού SARS-CoV-2 αποτελούν αντικείμενο ευρύτατης συζήτησης, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια τους. Οι συζητήσεις, οι συνεντεύξεις και η αρθρογραφία που αφορούν στην ενημέρωση των πολιτών και του επιστημονικού δυναμικού της χώρας στην εποχή της πανδημίας και αναφέρονται στην νανοτεχνολογία των εμβολίων και στην κατανόηση του τεχνολογικού τους υπόβαθρου, είναι περιορισμένες.

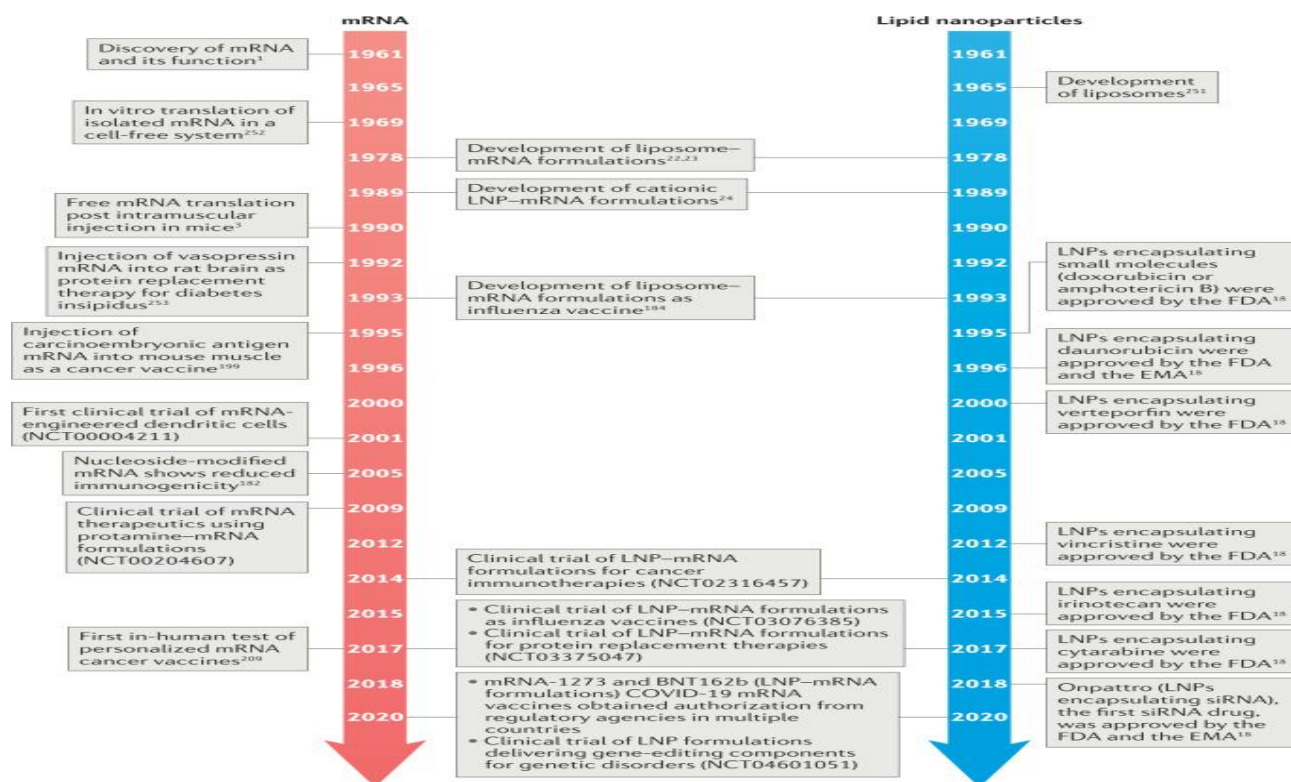
Δεν θα αναφερθούμε στην μεθοδολογία παραγωγής του mRNA το οποίο κωδικοποιεί την παραγωγή της πρωτεΐνης 'ακίδας' του ιού SARS-CoV-2, αλλά θα συζητήσουμε το νανοτεχνολογικό υπόβαθρο των εμβολίων. Η **νανοτεχνολογία** είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο στο οποίο συμμετέχουν επιστήμες όπως, της ιατρικής, της φυσικής, της χημείας, των μαθηματικών, της φαρμακευτικής αλλά και αυτές των υπολογιστών, της μηχανικής μάθησης, της τεχνητής νοημοσύνης. Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη νανοσυσκευών με χρήση βιοϋλικών οι οποίες έχουν διαστάσεις ενός δισεκατομμυριοστού του μέτρου (10^{-9} m) αποτελεί το βασικό αντικείμενο της φαρμακευτικής νανοτεχνολογίας με στόχο την μεταφορά θεραπευτικών προϊόντων, φαρμάκων ή γενετικού υλικού.

Τα λιπιδικά νανοσωματίδια τα ονομαζόμενα **Lipid Nano Particles (LNPs)**, αναπτύχθηκαν και μελετήθηκαν για πολλές δεκαετίες και σε αυτά εγκλωβίζεται το ευαίσθητο mRNA. Χωρίς τα νανοσωματίδια δεν θα μπορούσαμε να έχουμε αναπτύξει τα εμβόλια, τα σημαντικά αυτά όπλα εναντίον του ιού SARS-CoV-2. (Βιβλ. Drug Delivery, Covid-19, 'Without these lipid shells, there would be no mRNA vaccines for COVID, 19', R.Cross, 99 (8), March, 2021). Οι νανοσυσκευές έχουν διαστάσεις εκατοντάδες φορές μικρότερες από το πλάτος της

ανθρώπινης τρίχας. Αντιλαμβανόμαστε ότι πρόκειται για αόρατα νανο-οχήματα που χρησιμοποιούνται για τον εγκλωβισμό, την μεταφορά και παράδοση του mRNA στα κύτταρα και στην συνέχεια στα ριβοσώματα (οργανίδια των κυττάρων) στα οποία θα πραγματοποιηθεί η μετάφραση του mRNA και η παραγωγή της πρωτεΐνης 'ακίδας' η οποία θα ενεργοποιήσει την παραγωγή των αντισωμάτων εναντίον του ιού SARS-CoV-2. Τα λιπιδικά νανοσωματίδια (Lipid Nano Particles, LNPs) που έχουν χρησιμοποιηθεί ως δομικά συστατικά (καινοτόμα έκδοχα) των εμβολίων εναντίον του ιού SARS-CoV-2, έχει επιβεβαιωθεί ότι είναι ασφαλή και αποτελεσματικά, όχι μόνο από τις κλινικές μελέτες, αλλά και από την χορήγηση τους σε δισεκατομμύρια δόσεις παγκοσμίως για την προστασία εναντίον της COVID-19. Η έρευνα εξελίσσεται καθημερινά και νέες πρωτοποριακές μελέτες δημοσιεύονται συνεχώς και γίνονται εμφανείς οι προοπτικές ανάπτυξης και μελλοντικής έγκρισης νέων αντιικών θεραπειών βασισμένων στην νανοτεχνολογία.

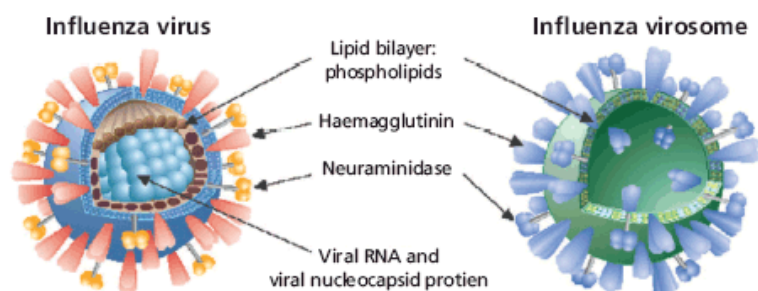
Η τεχνολογία των LNPs τα οποία ομοιάζουν με τα λιποσώματα (liposomes), εμφανίζεται στη βιβλιογραφία από το 1974, και αναφέρεται η ανοσοενισχυτική τους δράση (Βιβλ. Allison, A.C and Gregoriadis, G, Nature, 252, 1974). Επίσης από το 1990 αναφέρονται λιποσωματικά προϊόντα, ενώ η βιβλιογραφία αναφέρεται σε προσπάθειες που εξελίσσονταν σχετικά με τον εγκλωβισμό νουκλεϊνικών οξέων σε λιποσωματικά ή λιπιδικά νανοσωματίδια, με στόχο την δημιουργία εμβολίων αλλά και νέων θεραπειών. Η σημαντική αλλά και συσσωρευμένη επιστημονική γνώση στην θεραπευτική νανοτεχνολογία σε συνδυασμό με τις εξελίξεις στην μοριακή γενετική, οδήγησε στην ανάπτυξη του εμβολίου εναντίον του ιού SARS-CoV-2, σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Στο παρακάτω Σχήμα (Σχήμα 1) παρουσιάζεται η εξέλιξη του mRNA παράλληλα με την εξέλιξη των λιπιδικών νανοσωματιδίων (Βιβλ. [Xucheng Hou](#), [Tal Zaks](#), [Robert Langer](#), [Yizhou Dong](#) Nat Rev Mater 2021 Aug 10;1-17. doi: 10.1038/s41578-021-00358-0.)



Σχήμα 1. Εξέλιξη της πορείας του mRNA με την πορεία εξέλιξης της πορείας των λιπιδικών νανοσωματιδίων (LNPs).

Θα πρέπει να αναφέρουμε επίσης την τεχνολογία των **virosomes** (νανοσωμιακοί φορείς) (**Εικόνα 1**)

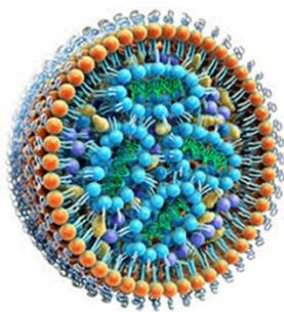


Εικόνα 1. Virosomes: Νανοσωματίδια που μιμούνται τις ‘αντιγονικές’ ιδιότητες (πρωτεΐνες επιφανείας) του ιού και προκαλούν ανοσοποίηση (Βιβλ. Virosomes: A Novel Strategy for Drug Delivery and Targeting, January 2, 2011, Sanjib Bhattacharya, Bhaskar Mazumder, BioPharm International, BioPharm International-01-02-2011, Volume 2011 Supplement, Issue 1)

που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή εμβολίων και κυκλοφορούν από την δεκαετία του 1990 εναντίον της γρίπης (στελέχη A και B) και της ηπατίτιδας A. Τα virosomes είναι μη αντιγραφόμενοι τεχνητοί ιοί που χρησιμοποιούνται για να μεταφέρουν ιικά αντιγόνα. Αποτελούνται από ανασύσταση των πρωτεϊνών του ιού της γρίπης, συγκεκριμένων στελεχών, σε συνδυασμό με φωσφολιπίδια και τα οποία αυτό-οργανώνονται και σχηματίζουν τεχνητά καψίδια. Ανήκουν στα πρωτεο-λιποσωμιακά νανοσωματίδια και στόχο έχουν τη μεταφορά αντιγόνων και την ενεργοποίηση αντισωμάτων, για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων πρωτεϊνών που έχουν στην επιφάνειά τους. Από το 2014 δημοσιεύονται ερευνητικές δραστηριότητες και αποτελέσματα κλινικών μελετών που αφορούν στην εφαρμογή της λιποσωμιακής νανοτεχνολογίας και της τεχνολογίας των λιπιδικών νανοσωματιδίων για τον εγκλωβισμό και την ασφαλή μεταφορά και παράδοση στα κύτταρα-στόχους του mRNA για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Το 2017 δημοσιεύονται κλινικές μελέτες με λιπιδικά νανοσωματίδια για χρήση ως εμβόλια εναντίον του ιού της γρίπης καθώς και μελέτες για την ανάπτυξη εξατομικευμένων εμβολίων mRNA εναντίον του καρκίνου καθώς και εφαρμογές σε πρωτεϊνικές θεραπείες. Το 2020 έχουμε την ανάπτυξη και κυκλοφορία των σημαντικών, αποτελεσματικών και ασφαλών εμβολίων εναντίον του ιού SARS-CoV-2. Η περιγραφή του μηχανισμού με τον οποίο τα λιπιδικά νανοσωματίδια ενσωματώνονται στα ανθρώπινα κύτταρα και η ανάπτυξη κατάλληλων αντισωμάτων για την αντιμετώπιση του ιού SARS-CoV-2 περιγράφεται εκτενώς σε πρόσφατα δημοσιευμένο άρθρο (Βιβλ. [Xucheng Hou](#), [Tal Zaks](#), [Robert Langer](#), [Yizhou Dong](#) Nat Rev Mater 2021 Aug 10;1-17. doi: 10.1038/s41578-021-00358-0).

Τα Νανοσωματίδια της κατηγορίας των **Virus-Like Particles (VLPs)** με μέγεθος σωματιδίων 20-100 nm, έχουν τις πρωτεΐνες και τα δομικά υλικά του καψιδίου του ιού, αλλά χωρίς να έχουν γενετικό υλικό, οπότε δεν πολλαπλασιάζονται και συνεπώς δε έχουν μολυσματικότητα για τον άνθρωπο. Τα πολύπλοκα αυτά συστήματα με χαρακτηριστικό την αυτό-οργάνωση (self-assembly) των πρωτεϊνών (self-assembly of proteins in a vector) αποτελούν την νανοτεχνολογική πλατφόρμα εγκεκριμένων εμβολίων όπως τα anti-HBV EngerixTM-B, Recombivax-HB[®] and Fendrix[®], anti-HPV GardasilTM and CervarixTM. Εμβόλια της κατηγορίας των VLPs εναντίον της ελονοσίας, των ιών SAR, HIV, Ebola είναι ήδη σε κλινικές μελέτες. Το πλεονέκτημα αυτών των εμβολίων είναι ότι συνδυάζουν την ανοσογονικότητα του ιού λόγω της υπερμοριακής τους δομής όμοιας με του ιού, χωρίς όμως την μολυσματικότητα του λόγω της μη ύπαρξης του γενετικού του υλικού που έχει αφαιρεθεί (Tsakiri, M., et al., Int J Pharm. 2021. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121212. Epub 2021; Kushnir N, et al., [Vaccine](#). 2012 Dec 17; 31(1): 58–83. doi: [10.1016/j.vaccine.2012.10.083](#)).

Η σύσταση των εμβολίων mRNA είναι λιπιδικά νανοσωματίδια (LNPs) στα οποία έχει εγκλωβισθεί το mRNA (**Εικόνα 2**). Με βάση το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (Summary of Product Characteristics, SPC) του εμβολίου της Pfizer/BioNTech, το εμβόλιο εκτός του mRNA, το οποίο είναι εγκλωβισμένο στα Λιπιδικά νανοσωματίδια και κωδικοποιεί την παραγωγή της πρωτεΐνης ‘ακίδας’ του ιού SARS-CoV-2 η οποία οδηγεί στην παραγωγή των αντισωμάτων, περιλαμβάνει και τα λεγόμενα έκδοχα. Τα βασικό ‘καινοτόμο έκδοχο’ χωρίς το οποίο δεν θα μπορούσε να υπάρξει το εμβόλιο, είναι τα λιπιδικά νανοσωματίδια (LNPs), η σύσταση των οποίων περιγράφεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και είναι : **ιοντιζόμενα κατιονικά λιπίδια** (ionizable cationic lipid (ALC-0315), **πολυεθυλενογλυκόλη** (PEG, ALC-0159), **χοληστερόλη** και ένα ‘βοηθητικό’ **φωσφολιπίδιο** , **διστεαροϋλοφωσφατιδυλοχολίνη** (helper Distearoylphosphatidylcholine, DSPC). Το εμβόλιο φυλάσσεται σε θερμοκρασία -80 °C και αυτό αποτελεί πρόβλημα για τις χώρες χαμηλού κατά κεφαλή εισοδήματος. Το εμβόλιο της εταιρείας Moderna το οποίο και αυτό είναι της τεχνολογίας mRNA, είναι σταθερό σε θερμοκρασίες ψυγείου για ένα μήνα και για επτά μήνες σε θερμοκρασία -25 °C έως -15 °C. Η διαφορετική αυτή θερμοκρασία αποθήκευσης των δυο εμβολίων πιθανόν να οφείλεται σε διαφορετική ποιοτική ή ποσοτική σύσταση των λιπιδικών νανοσυστημάτων και λιγότερο στις μικρές διαφορές στο mRNA, ανάμεσα στις δυο εταιρείες. Η μορφοποίηση των λιπιδικών νανοσωματιδίων της εταιρείας Moderna με βάση το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (Summary of product characteristics) περιέχει **SM-102 ως ιοντιζόμενο κατιονικό λιπίδιο**, επίσης περιέχει **DSPC**, **χοληστερόλη** και **πολυεθυλενογλυκόλη** (polyethyleneglycol 2000 - dimyristoyl glycerol (PEG2000 DMG)). Και οι δυο μορφοποιήσεις των λιπιδικών νανοσωματιδίων περιέχουν ιοντιζόμενα κατιονικά λιπίδια τα οποία συνδέονται ηλεκτροστατικά με το αρνητικά φορτισμένο mRNA. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι η μορφολογία των δυο ιοντιζόμενων κατιονικών λιπιδίων, ALC-0315 and SM- 102, είναι διαφορετική π.χ. στο μήκος των υδρόφοβων αλυσίδων τους. Επίσης η ακριβής μοριακή αναλογία των συστατικών που δημιουργούν το λιπιδικό νανοσωματίδιο φαίνεται ότι καλύπτεται από διπλώματα ευρεσιτεχνίας τα οποία είναι ενεργά. Όλα τα παραπάνω φανερώνουν ότι υπάρχουν όχι μόνο χημικές διαφορές της σύστασης των λιπιδικών νανοσωματιδίων, αλλά λόγω της αυτό-οργάνωσης των βιοϋλικών τους σε λιπιδικές νανοδομές, δημιουργείται διαφορετική οργάνωση των βιοϋλικών με αποτέλεσμα να έχουν διαφορετική βιοφυσική συμπεριφορά.



Εικόνα 2. Λιπιδικό νανοσωματίδιο (Lipid Nano Particle, LNP) με εγκλωβισμένο mRNA (Βιβλ. <https://www.precisionnanosystems.com/workflows/formulations/lipid-nanoparticles>).

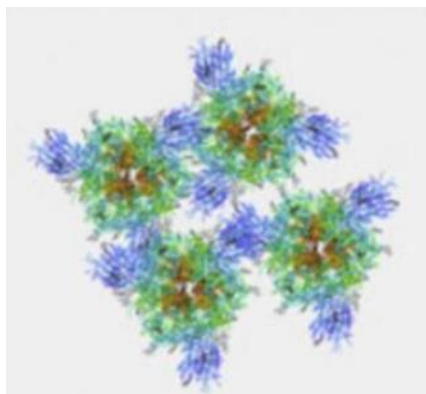
Αξίζει να αναφερθεί ότι όλα τα συστατικά των νανοσωματιδίων είναι ασφαλή και εγκεκριμένα από τους διεθνείς οργανισμούς όπως τον FDA (Food and Drug Administration, USA) και χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια στην ανάπτυξη θεραπευτικών προϊόντων που ήδη κυκλοφορούν στην παγκόσμια αγορά. Πρόσφατα δημοσιευμένο άρθρο (Βιβλ. Nature Biotechnology Vol. 39, October 2021, 1169-1175) αναφέρεται στην ανάπτυξη νανοσυσκευών με συγκεκριμένη λειτουργικότητα. Σημαντικό να αναφερθεί ότι οι νανοσυσκευές με δομικά υλικά λιπίδια ή και πολυμερή είναι βιοσυμβατές και βιοαποικοδομίσιμες από τον ανθρώπινο οργανισμό, και αποβάλλονται μέσω των φυσιολογικών ανθρώπινων λειτουργιών. Η ανάπτυξη επίσης πολύ-λειτουργικών νανοσυσκευών έχει ως στόχο την χρήση τους στην αντιμετώπιση πολλών διαφορετικών ιών οι οποίοι όμως έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά δηλ. κοινές βιολογικές 'σημαίες', οι οποίες αναγνωρίζονται από τις νανοσυσκευές.

Κλινικές μελέτες φάσης I και II εξελίσσονται για εμβόλια εναντίον διαφόρων μορφών καρκίνου για τους οποίους πολύ γρήγορα αναμένεται να έχουμε θεραπευτικά εμβόλια. Αυτά, θα κινητοποιούν το ανοσοποιητικό να παράγει αντισώματα που θα στρέφονται εναντίον συγκεκριμένων καρκινικών κυττάρων αναγνωρίζοντας συγκεκριμένες πρωτεΐνες στην επιφάνειά τους. Τα αντισώματα που θα παράγονται από τον οργανισμό του ασθενή, θα 'επιτίθενται' και θα καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Οι εξελίξεις αυτές είναι το αποτέλεσμα της συνεργασίας της νανοτεχνολογίας και της βιοτεχνολογίας αλλά και άλλων κλασικών αλλά και αναδυόμενων τεχνολογιών που θα βοηθήσουν να δημιουργηθούν οι προοπτικές θεραπείας των νόσων βασισμένων στην ανοσοθεραπεία. Επίσης έχουμε την προοπτική ανάπτυξης θεραπειών και για νευροεκφυλιστικές νόσους, χρησιμοποιώντας τα νέα επιστημονικά εργαλεία, όπως η τεχνητή νοημοσύνη, η μηχανική μάθηση κ.α.

Σήμερα γίνεται μια επανάσταση και πρέπει να αντιληφθούμε ότι η εξέλιξη της επιστήμης των υπολογιστών και της πληροφορικής, η τεχνητή νοημοσύνη και μηχανική μάθηση μπορούν να δημιουργήσουν πολύ-υβριδικά νανοσωματίδια. Σε συνδυασμό με την τριδιάστατη εκτύπωση (3D Printing) μπορούν να αναπτυχθούν νανοτεχνολογικά προϊόντα για την απεικόνιση των ιστών, όπως γίνεται με τις ακτινογραφίες, τις τομογραφίες και τους υπερήχους, παράλληλα με την εφαρμογή σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων αλλά και νέων θεραπειών με σημαντικά πλεονεκτήματα στην θεραπεία των ασθενών. Είναι ρεαλιστικό ότι, τα νανοσωματίδια απεικόνισης των ιστών, μπορεί να μεταφέρουν και το θεραπευτικό προϊόν ταυτόχρονα, βελτιώνοντας έτσι το τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η κατηγορία αυτή των διαγνωστικών και θεραπευτικών προϊόντων ταυτόχρονα, είναι γνωστή ως theranostics.

2. Ποια είναι η τεχνολογία του νέου εμβολίου NVX-CoV2373 της εταιρείας Novavax;

Η τεχνολογία με την οποία έχει αναπτυχθεί το εμβόλιο **NVX-CoV2373** εναντίον του ιού SARS-CoV-2 αναφέρεται ως *recombinant nanoparticle technology*, δηλ. ανασυνδυασμένη νανοτεχνολογία. Το νανοεμβόλιο NVX-CoV2373, εναντίον του SARS-CoV-2 το οποίο έχει αναπτυχθεί από την εταιρεία Novavax και αναμένεται τον Φεβρουάριο του 2022 στην Ελλάδα, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η μορφοποίηση του περιλαμβάνει την πρωτεΐνη 'ακίδα' του ιού SARS-CoV-2 και το ανοσοενισχυτικό Matrix-M™. Το ανοσοενισχυτικό Matrix-M™ είναι κατοχυρωμένο με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας στην εταιρεία Novavax και έχει ως δομικό συστατικό το φυσικό προϊόν σαπωνίνη (fraction extract) από το φυτό *Quillaja saponaria* Molina (Βιβλ. . Li X., et al., 2018; Chung Y.H., et al., 2020 ; Tian J.H., et al., 2021). Η Novavax είναι η εταιρεία η οποία αναπτύσσει όχι μόνο ένα νανοσύστημα με αντιγονικές ιδιότητες λόγω της ύπαρξης της πρωτεΐνης 'ακίδας' ως μέρους του εμβολίου, αλλά επίσης ένα νανο-ανοσοενισχυτικό εμβόλιο (NVX-CoV2373 – 0.5 mL). Το NVX-CoV2373 περιέχει ένα ανασυνδυασμένο νανοσωματίδιο (rSARS-CoV-2, ~27.2 nm) και ένα νανο-ενισχυτικό. Η νανοπλατφόρμα δημιουργείται με αυτό-οργάνωση των συστατικών δηλ. της πρωτεΐνης 'ακίδας' του ιού SARS-CoV-2, και έτσι δημιουργούνται νανο μικκυλιακές δομές (**Εικόνα 3**) οι οποίες 'καθαρίζονται' μέσα σε κύτταρα baculovirus *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Βιβλ. [Tian et al., 2020](#)).



Εικόνα 3. Πιθανή μορφολογία του εμβολίου με βάση την τεχνολογία των πρωτεϊνικών νανοσωματιδίων (protein nanoparticles) (Βιβλ. Adv Drug Deliv Rev. 2021 Feb; 169: 168–189. Published online 2020 Dec 13. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.006)

Ο εμβολιασμός απαιτεί δυο ενδομυϊκές δόσεις με διαφορά 21 ημέρες, ενώ τα rSARS-CoV-2 και Matrix-M™ διατηρούνται ξεχωριστά σε θερμοκρασία 2–8 °C και αναμιγνύονται λίγο πριν την χορήγηση. Το εμβόλιο NVX-CoV2373 είναι το πέμπτο στην σειρά εμβόλιο εναντίον του ιού SARS-CoV-2 και λαμβάνει προσωρινή έγκριση (rolling review) από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) με το εμπορικό όνομα **Nuvaxovid**. Τον Μάρτιο του 2021 η εταιρεία ανακοίνωσε ποσοστό αποτελεσματικότητας 96% εναντίον του κορωνοϊού, 86 % έναντι της παραλλαγής B.1.1.7 και 49% έναντι της παραλλαγής B.1.351. Το εμβόλιο της εταιρείας Novavax ακολουθεί διαφορετική λογική στην ανάπτυξη των νανοσωματιδίων με δομή μικκυλίων από ότι των εμβολίων των Pfizer/BioNTech και Moderna (m RNA) και των Astra-Zeneca και Janssen-Cilag (Johnson & Johnson). Οι τελευταίες χρησιμοποιούν αδενοϊούς χωρίς γενετικό υλικό και με βάση την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου

γενετικού υλικού παράγουν την πρωτεΐνη-ακίδα η οποία δημιουργεί τα εξουδετερωτικά αντισώματα.

Ο ρόλος των ανοσοενισχυτικών (adjuvants) παίζει πολύ σημαντικό ρόλο. Η δομή τους αλλά και η μορφολογία τους όταν συνδέονται με τα νανοσωματίδια και στην συνέχεια η δομική τους σταθερότητα, είναι προϋποθέσεις για την βιολογική σταθερότητα και αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Η χρήση των ανοσοενισχυτικών τα οποία μπορεί να είναι συνθετικά, ή μπορούν να παραχθούν με την χρήση της γενετικής μηχανικής, ή είναι εκχυλίσματα ή φυσικά προϊόντα, είναι εξαιρετικά σημαντικός παράγοντας στην ανοσοποίηση του οργανισμού. Θα πρέπει να μελετηθούν διάφοροι παράμετροι πριν την επιλογή του κατάλληλου ανοσοενισχυτικού για την δημιουργία του τελικού εμβολίου. Σήμερα ένας μεγάλος αριθμός προϊόντων είτε μικρής σχετικής μοριακής μάζας (μοριακού βάρους) (μικρά μόρια), φυσικής προέλευσης, είτε συνθετικά, αλλά και μακρομόρια, χρησιμοποιούνται ως ανοσοενισχυτικοί παράγοντες. Είναι προφανές ότι η επιλογή τους γίνεται στην βάση όχι μόνο της αποτελεσματικότητας τους αλλά και της ασφάλειας και μη τοξικότητας τους (**Πίνακας 1**)

Πίνακας 1. Εγκεκριμένα από τον FDA (Food Drug Administration, USA) ανοσοενισχυτικά τα οποία χρησιμοποιούνται σε εμβόλια (Βιβλ. Nanishi E., Dowling D.J., Levy O. Toward precision adjuvants: Optimizing science and safety. *Curr. Opin. Pediatr.* 32 (1), 125–138, 2020).

Ανοσοενισχυτικό	Σύσταση	Μορφοποίηση	Εμβόλιο	Έτος
<i>Εγκεκριμένα ανοσοενισχυτικά για παιδιατρικών εμβολίων</i>				
Aluminum	One or more of the following: Aluminum hydroxide, aluminum phosphate, potassium Alum, AAHS	Various/ Aqueous (PBS-based)	Anthrax (<i>BioThrax</i>), DT, DTaP (<i>Daptacel</i>), DTaP (<i>Infanrix</i>), DTaP-IPV (<i>Kinrix</i>), DTaP-IPV (<i>Quadracel</i>), DTaP-HepB-IPV (<i>Pediarix</i>), DTaP –IPV/Hib (<i>Pentacel</i>), Hep A (<i>Havrix</i>), Hep A (<i>Vaqta</i>), Hep B (<i>Engerix-B</i>), Hep B (<i>Recombivax</i>), HepA/Hep B (<i>Twinrix</i>), HIB (<i>PedvaxHIB</i>), HPV (<i>Gardasil 9</i>), Japanese encephalitis (<i>Ixiaro</i>), MenB (<i>Bexsero</i> , <i>Trumenb</i>), Pneumococcal (<i>Prevnar 13</i>), Td (<i>Tenivac</i>), Td (<i>Mass Biologicals</i>), Tdap (<i>Adacel</i>), Tdap (<i>Boostrix</i>)	1930 – present
<i>Εγκεκριμένα ανοσοενισχυτικά παιδιατρικών εμβολίων</i>				
MF59	Oil in water emulsion, squalene-based	Emulsion- based	TIV (<i>Fluad</i>) (for adults aged 65 or older)	2015
AS01B	MPL and QS-21, natural extract from the Chilean soapbark tree	Liposome- based	RVL (<i>Shingrix</i>) (for adults aged 50 or older)	2017
CpG-1018	CpG, synthetic form of DNA mimicking bacterial oligodeoxynucleotide and viral genetic material	PBS-based	Hep B (<i>Heplisav-B</i>) (for adults aged 18 or older)	2017
<i>Εγκεκριμένα μη εμπορικά διαθέσιμα σε ΗΠΑ</i>				
AS04	MPL and aluminum salt	VLP and MPL adsorbed onto Alum, PBS- based	HPV (<i>Cervarix</i>)	2009

AS03	a-Tocopherol, squalene and polysorbate 80	Emulsion- based	Monovalent Pandemic H5N1 Swine Influenza A (Q- Pan H5N1) (for adults aged 18 or older)	2013
------	---	-----------------	--	------

3. Ποιο το έργο του ΕΚΠΑ και του Εργαστηρίου Φαρμακευτικής Νανοτεχνολογίας στους τομείς της τεχνολογίας νανοσωματιδίων για ανάπτυξη θεραπευτικών προϊόντων, καθώς και γενικότερα, σχετικά με τα νανοσωματίδια και τη νανοτεχνολογία;

Το εργαστήριο της Φαρμακευτικής Νανοτεχνολογίας, δημιουργήθηκε το 2002 μετά την επιστροφή μου από τις ΗΠΑ (1996) όπου η μεταδιδακτορική μου έρευνα αφορούσε στην ανάπτυξη καινοτόμων νανοτεχνολογικών φορέων των φαρμάκων και των θεραπευτικών βιομορίων. Η ερευνητική και διδακτική δραστηριότητα στην φαρμακευτική νανοτεχνολογία ξεκίνησε από μηδενική βάση στο τμήμα Φαρμακευτικής. Τα ανταγωνιστικά ερευνητικά προγράμματα στα οποία συμμετείχαμε, αλλά και η συνεχής προσπάθεια διαχρονικά των μελών του εργαστηρίου μου, έδωσε μεγάλη ώθηση στην δημιουργία υποδομών και στην συσσώρευση γνώσης για περαιτέρω έρευνα.

Σήμερα το εργαστήριο παράγει πρωτογενή γνώση και αποτελέσματα τα οποία δημοσιεύονται σε διεθνή περιοδικά. Η ερευνητική δραστηριότητα του εργαστηρίου αφορά όχι μόνο στον σχεδιασμό και στην ανάπτυξη νανοφορέων της κατηγορίας κυρίως των λιπιδικών νανοσωματιδίων για εγκλωβισμό φαρμακομορίων, αλλά και στον τρόπο αυτό-οργάνωσης τους σε δομές, με μορφολογίες οι οποίες συσχετίζονται με την λειτουργικότητα τους π.χ., σταθερότητα, ρυθμός αποδέσμευσης φαρμακομορίων, βιοφυσική και σε μεγάλο βαθμό εφαρμογή της θερμοδυναμικής. Επίσης εκτός από την πρωτογενή ερευνητική δραστηριότητα, το εργαστήριο συμμετέχει σε εφαρμοσμένη έρευνα σε συνεργασία με την Ελληνική Φαρμακευτική βιομηχανία, βοηθώντας στην ανάπτυξη θεραπευτικών προϊόντων.

Έχουν ολοκληρωθεί δεκάδες διδακτορικές διατριβές, και μεταπτυχιακά διπλώματα ειδίκευσης καθώς και πολύ μεγάλος αριθμός διπλωματικών εργασιών.

Στο εργαστήριο έχουν απονεμηθεί διπλώματα ευρεσιτεχνίας, βραβεύσεις σε συνέδρια και επιστημονικές ημερίδες καθώς και προσωπικές τιμητικές διακρίσεις των μελών του εργαστηρίου. Συνεργαζόμαστε σε δεκάδες Εθνικά και Ευρωπαϊκά ανταγωνιστικά ερευνητικά προγράμματα, υποδεχόμαστε επιστήμονες και φοιτητές από την Ευρώπη κυρίως και συμμετέχουμε διαχρονικά σε πολλά ερευνητικά προγράμματα χρηματοδοτούμενα από την Ελληνική Φαρμακοβιομηχανία. Επίσης μέλη του εργαστηρίου εργάζονται σε Πανεπιστήμια και Ινστιτούτα της Ευρώπης, μεταφέροντας τεχνογνωσία αλλά και τις γνώσεις τους που αποκτούν στο εργαστήριο μας. Μέλη του εργαστηρίου νανοτεχνολογίας έχουν ήδη πανεπιστημιακές θέσεις στην Ελλάδα και στο εξωτερικό.

Τα τελευταία 22 χρόνια έχουν δημοσιευθεί περισσότερες από 250 ερευνητικές δημοσιεύσεις και εκατοντάδες ανακοινώσεις και ομιλίες σε Εθνικά και Διεθνή συνέδρια.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η μεγάλη αυτή ερευνητική δραστηριότητα στον τομέα των νανοσωματιδίων διαφορετικών μορφολογιών, οδήγησε σε ανάπτυξη σημαντικού διδακτικού έργου. Σήμερα διδάσκονται μαθήματα που δεν υπήρχαν στο παρελθόν τόσο στο τμήμα Φαρμακευτικής όσο και στην Ιατρική σχολή του ΕΚΠΑ, με αντικείμενο την Φαρμακευτική και

Θεραπευτική νανοτεχνολογία, την νανο-Ιατρική και την νανο-φαρμακολογία, αλλά και σε άλλες Ιατρικές σχολές της χώρας. Επίσης συμμετέχουμε σε πολλά μεταπτυχιακά μαθήματα τόσο στο ΕΚΠΑ όσο και σε άλλα πανεπιστημιακά ιδρύματα όχι μόνο σε σχολές επιστημών υγείας αλλά και σε συναφή γνωστικά αντικείμενα, προσφέροντας μαθήματα φαρμακευτικής νανοτεχνολογίας και νανοϊατρικής, ενώ έχουμε οργανώσει και πρακτικές ασκήσεις σε προπτυχιακό επίπεδο για εκπαίδευση των φοιτητών.

Τέλος, το συγγραφικό έργο του εργαστηρίου είναι επίσης σημαντικό. Έχουν γραφτεί μονογραφίες τόσο με Ελληνικούς όσο και με ξένους εκδοτικούς οίκους με αντικείμενο την φαρμακευτική νανοτεχνολογία, καθώς και μεταφράσεις και επιστημονικές επιμέλειες διεθνών συγγραμμάτων ενώ έχουν εκδοθεί πολυσυγγραφικά βιβλία με ξένους εκδοτικούς οίκους. Όλα τα βιβλία δίδονται μέσω του συστήματος ΕΥΔΟΞΟΣ όχι μόνο σε σχολές επιστημών υγείας στα πανεπιστήμια της χώρας μας, αλλά και σε συναφή γνωστικά αντικείμενα άλλων πανεπιστημιακών σχολών.

Σήμερα το εργαστήριο φαρμακευτικής νανοτεχνολογίας προσφέρει τις γνώσεις του και τις υπηρεσίες του στην προσπάθεια που καταβάλει το ΕΚΠΑ για ενημέρωση των πολιτών και του επιστημονικού δυναμικού της χώρας. Μέλη του εργαστηρίου μας με ομιλίες σε επιστημονικές ημερίδες και συνέδρια με αντικείμενο την νανοτεχνολογία των εμβολίων, με συνεντεύξεις και άρθρα στον τύπο, συμβάλλει στην διάχυση της επιστημονικής γνώσης, αλλά κυρίως στην ενημέρωση της κοινωνίας.

Μελλοντικός μας στόχος είναι η ακόμα μεγαλύτερη συμβολή μας στην κατάκτηση γνώσεων, στην αποκάλυψη των μυστικών του νανόκοσμου και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προϊόντων υγείας, εμβολίων και φαρμάκων. Η ερευνητική δραστηριότητα αποτελεί την βάση για την εξέλιξη και προαγωγή της εκπαίδευσης των νέων επιστημόνων και στόχος μας είναι η μεγιστοποίηση της προσπάθειας μας προς αυτή την κατεύθυνση. Επίσης, στόχος μας αποτελεί η εκλαΐκευση δύσκολων επιστημονικών πεδίων και εννοιών, ώστε η εξωστρέφεια που σήμερα το ΕΚΠΑ έχει επιτύχει, να είναι μεγαλύτερη και προς την κατεύθυνση της μεταφοράς της επιστημονικής γνώσης στην κοινωνία, και σε αυτό είμαστε έτοιμοι να συμβάλλουμε ακόμα περισσότερο.

Ευχαριστίες

Ως διευθυντής του εργαστηρίου της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και επιστημονικός υπεύθυνος του εργαστηρίου της Φαρμακευτικής Νανοτεχνολογίας του ΕΚΠΑ, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πρύτανη καθηγητή Α.Μ. Δημόπουλο, διότι αποτελεί αρωγό στην προσπάθεια του εργαστηρίου μου και δίνει πάντοτε βήμα έκφρασης των δραστηριοτήτων του. Επίσης η εξωστρέφεια του ΕΚΠΑ και οι διεθνείς επιτυχίες του έχουν και την δική του συμβολή. Τέλος ευχαριστίες σε όλους τους συνεργάτες **του τμήματος μέσω των επικοινωνιών κλπ κλπ**

Περισσότερες πληροφορίες για την δραστηριότητα του εργαστηρίου της Φαρμακευτικής Νανο-Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του ΕΚΠΑ στην ιστοσελίδα του εργαστηρίου

www.demetzoslab.gr