

Νέες Θεραπείες εναντίον της COVID-19 και νέα αντιυικά φάρμακα με βάση την Νανοτεχνολογία

Σε πρόσφατο (7-10-2021) άρθρο ανασκόπησης το οποίο δημοσιεύθηκε στο περιοδικό **Nature Biotechnology Vol. 39, October 2021, 1169-1175**, οι συγγραφείς του άρθρου αναφέρονται στις θεραπευτικές και προστατευτικές εξελίξεις που προσφέρει η νανοτεχνολογία στον τομέα της θεραπείας και προστασίας του ανθρώπου από τους ιούς και από τον ιό SARS-CoV-2. Η έρευνα και η ανάπτυξη νανοσυσκευών με συνεργασία των Πανεπιστημίων και των Ερευνητικών Ιδρυμάτων με Φαρμακευτικές εταιρείες και με Εταιρείες Βιοτεχνολογίας, δημιουργεί προσδοκίες για νέες θεραπείες εναντίον μολυσματικών παραγόντων, όπως των ιών. Η χρήση ασφαλών και αποτελεσματικών βιοϋλικών όπως πολυμερή και λιπίδια, για την παρασκευή νανοσυσκευών και τον 'καθαρισμό' του ανθρώπινου οργανισμού από τους μολυσματικούς ιούς, αποτελεί το αντικείμενο του άρθρου που δημοσιεύθηκε στο έγκυρο επιστημονικό περιοδικό Nature Biotechnology.

Ο Καθηγητής του Τμήματος Φαρμακευτική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **Κωνσταντίνος Δεμέτζος** (demetzos@pharm.uoa.gr) παρουσιάζει τα σημαντικότερα σημεία του άρθρου αυτού.

Τα λιπιδικά νανοσωματίδια που έχουν χρησιμοποιηθεί ως δομικά συστατικά 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 και γίνονται εμφανείς οι προοπτικές ανάπτυξης και μελλοντικής έγκρισης νέων αντιυικών θεραπειών βασισμένων στην νανοτεχνολογία. Η ανάγκη ανάπτυξη νέων αντιυικών φαρμάκων με στοχευμένη δράση, με μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες και με την μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα, σχετίζεται και με την προοπτική εμφάνισης νέων πανδημικών ή και ενδημικών καταστάσεων που μπορεί να οφείλονται στην εξελικτική διαδικασία και στις μεταλλάξεις νοσογόνων παραγόντων, όπως των ιών.

Το άρθρο αναφέρεται αρχικά στην χρήση νανο-βιοϋλικών τα οποία θα δημιουργήσουν νανοσυσκευές με συγκεκριμένη λειτουργικότητα, όπως τον 'καθαρισμό' του οργανισμού από μολυσματικούς παράγοντες, αλλά και από τον SARS-CoV-2. Το ενδιαφέρον είναι ότι οι νανοσυσκευές αυτές με δομικά υλικά λιπίδια ή και πολυμερή είναι βιοσυμβατές και βιοαποικοδομήσιμες από τον ανθρώπινο οργανισμό, και αποβάλλονται μέσω των φυσιολογικών ανθρώπινων λειτουργιών. Οι νανοσυσκευές αυτές αναγνωρίζοντας τα δομικά χαρακτηριστικά των ιών, θα συνδέονται με αυτούς και θα τους καταστρέφουν. Σημαντικό στοιχείο εδώ είναι η έννοια της αναγνωρισιμότητας του νοσογόνου παράγοντα δηλ. του ιού. Ως σημεία αναγνώρισης, χρησιμοποιούνται οι βιολογικές 'σημείες' που υπάρχουν στην επιφάνεια των ιών (π.χ. πρωτεΐνες επιφανείας). Οι επιστήμονες χρησιμοποιούν την γνώση αυτή και με κατάλληλες δομικές τροποποιήσεις στην επιφάνεια των νανοσυσκευών, μπορούν και επιτίθενται στους ιούς και τους καταστρέφουν. Επίσης είναι σημαντικό ότι στο άρθρο αναφέρεται η δημιουργία νανοσυσκευών με πολλαπλή λειτουργικότητα. Η ανάπτυξη πολύ-λειτουργικών νανοσυσκευών έχει ως στόχο την χρήση τους στην αντιμετώπιση πολλών διαφορετικών ιών οι οποίοι όμως έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά δηλ. κοινές βιολογικές 'σημείες', οι οποίες αναγνωρίζονται από τις νανοσυσκευές. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας

αυτής προσφέρει πλεονεκτήματα και αυξάνει την αποτελεσματικότητα της νανοτεχνολογικής αντιϊκής θεραπείας, ώστε η θεραπευτική προσέγγιση να είναι για πολλούς και διαφορετικούς νοσογόνους ιούς, η ίδια.

Το άρθρο αναφέρεται στον μηχανισμό με τον οποίο μπορούμε να παρασκευάσουμε νανοσυσκευές οι οποίες αναγνωρίζουν δομικές περιοχές του ιού SARS-CoV-2 αλλά και κοινές δομικές περιοχές με άλλους μολυσματικούς ιούς και επίσης αναφέρεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς με τους οποίους οι διαφορετικές νανοσυσκευές, λειτουργούν τόσο θεραπευτικά όσο και προστατευτικά. Περιγράφονται διαφορετικά είδη νανοσυσκευών καθώς και ερευνητικές προσπάθειες για την ανάπτυξη τους, με στόχο την παρασκευή, 'έξυπνων', πολύ-λειτουργικών ασφαλών και αποτελεσματικών νανοσυσκευών, εναντίον μολυσματικών παραγόντων.

Πως μπορούμε όμως να δημιουργήσουμε τέτοιες νανοσυσκευές και πως θα επιλέξουμε τους 'βιολογικούς φρουρούς' της υγείας μας που θα τοποθετήσουμε στην επιφάνεια αυτών των νανοσυσκευών? Η βιολογία, η μοριακή γενετική και βιοτεχνολογία διαχρονικά μας έχουν προμηθεύσει με γνώσεις που μπορούμε να τις χρησιμοποιήσουμε. Το άρθρο αναφέρει ότι οι ιοί έχουν στην επιφάνεια τους γλυκοπρωτεΐνες για να συνδέονται με τα κύτταρα ξενιστές του ανθρώπου. Νανοσυσκευές οι οποίες θα μιμούνται (δηλ. βιο-μιμητικές νανοσυσκευές) τα σημεία σύνδεσης του ιού με τα κύτταρα, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ώστε ο ιός όταν προσπαθήσει να συνδεθεί με τα κύτταρα στόχους, να μην βρίσκει ελεύθερες περιοχές σύνδεσης ώστε να μολύνει τον ανθρώπινο οργανισμό.

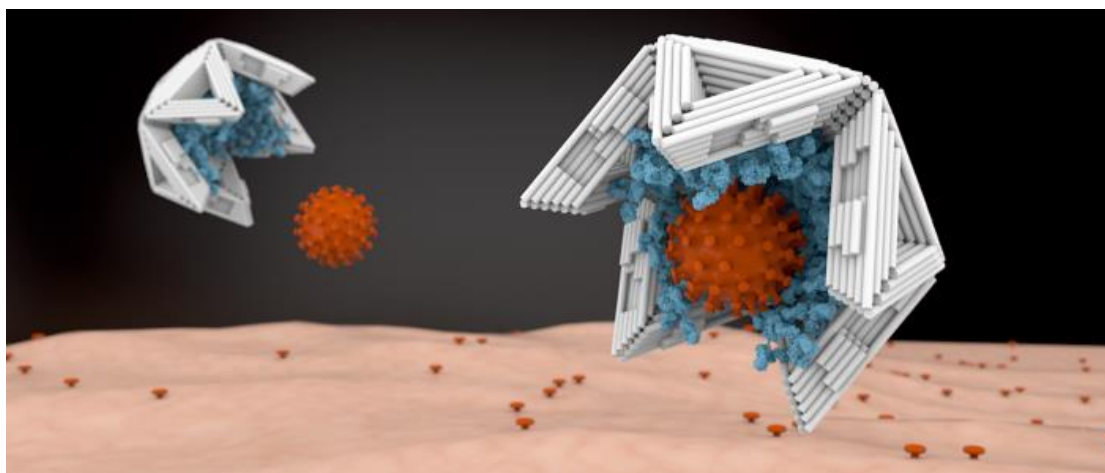
Έτσι, νανοσυσκευές που ονομάζονται **nanosponges** μελετώνται για την αποτελεσματικότητά τους, αναπτύσσονται και αξιολογούνται με σκοπό την παραγωγή νανοσυσκευών που θα μιμούνται την συμπεριφορά βιολογικών μεμβρανών. Το άρθρο αναφέρει ότι η απομόνωση μεμβρανών από μακροφάγα κύτταρα και ερυθροκύτταρα, και η διάσπαση αυτών των μεμβρανών σε μικρά σωματίδια και στην συνέχεια η ενσωμάτωση τους σε nanosponges με σύσταση από πολυμερές, δημιουργεί καινοτόμες νανοσυσκευές οι οποίες στην επιφάνεια του φέρουν τους 'βιολογικούς φρουρούς' δηλ. πρωτεΐνες οι οποίες υπάρχουν στις μεμβράνες των μακροφάγων και των ερυθροκυττάρων. Έτσι συνδέονται με τους μολυσματικούς ιούς, τους εξουδετερώνουν και δεν επιτρέπουν την μόλυνση του ανθρώπινου οργανισμού, μιμούμενες την συμπεριφορά των μακροφάγων κυττάρων μας. Εταιρείες βιοτεχνολογίας αλλά και Φαρμακευτικές Βιομηχανίες στις ΗΠΑ όπως το άρθρο αναφέρει, χρησιμοποιούν τις μεμβράνες των μακροφάγων κυττάρων για να αναπτύξουν nanosponges με αντιϊκές ιδιότητες. Στο άρθρο επίσης αναφέρεται ότι το περασμένο έτος βρέθηκε ότι η τεχνολογία των nanosponges με επικάλυψη με μεμβράνες που προέρχονται από ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II του πνεύμονα ή από μεμβράνες μακροφάγων, εμποδίζουν την μόλυνση κυττάρων από τον ιό SARS-CoV-2, σε *in vitro* πειράματα. Ο σχεδιασμός των nanosponges, σχετίζεται επίσης με το ένζυμο ACE2 και με την πρωτεΐνη CD147 μέσω των οποίων ο ιός SARS-CoV-2 συνδέεται και προκαλεί την μόλυνση. Οι προκλινικές μελέτες αφορούν στον ιό που προκαλεί τον δάγκειο πυρετό, στον ιό SARS-CoV 2 καθώς και σε άλλους ιούς.

Εταιρεία Βιοτεχνολογίας στην Αυστραλία αναπτύσσει πολυμερή της κατηγορίας των **δενδριμερών** τα οποία είναι πολυκλαδισμένα πολυμερή 4^{ης} γενεάς, τα οποία χαρακτηρίζονται με τον κωδικό SPL 7013 και τα οποία χρησιμοποιούνται ήδη ως ιατροτεχνολογικά προϊόντα και ως νανοσυσκευές προστασίας από σεξουαλικά μεταδιδόμενους μολυσματικούς παράγοντες. Οι υπεύθυνοι της Αυστραλιανής εταιρείας βιοτεχνολογίας αναφέρουν ότι εργάζονται πάνω σε αυτή την κατεύθυνση ώστε η τεχνολογία των

δενδριμερών που είναι πολυμερικά νανοσωματίδια να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό ή και προφυλακτικό μέσο σε μελλοντικές πανδημίες. Το μέγεθος της κατηγορίας αυτών των νανοσυσκευών, είναι 4-5 nm (1 nm = 1 δισεκατομμυριοστό του μέτρου), δεκάδες φορές μικρότερα από τα λιπιδικά νανοσωματίδια και με μεγαλύτερη επαναληψιμότητα στην παραγωγή τους, μια και είναι συνθετικά προϊόντα νανοτεχνολογίας. Οι μελέτες βρίσκονται σε προκλινικό στάδιο για τον ιό HIV, τον ιό του έρπητα και τον ιό SARS-CoV-2, ενώ προϊόντα της εταιρείας με βάση την νανοτεχνολογία βρίσκονται ήδη στην αγορά.

Επίσης, στο άρθρο αναφέρονται **νανοσωματίδια πυριτίου** τα οποία μπορούν και εγκλωβίζουν ιούς συνδεδόμενα με αυτούς μέσω 'ακίδων' μεγέθους 5-10 nm τις οποίες φέρουν στην επιφάνεια τους και οι οποίες αναγνωρίζουν τα σημεία σύνδεσης με την επιφάνεια των ιών. Με αυτό τον τρόπο συνδέονται μαζί τους μέσω των γλυκοπρωτεϊνών που υπάρχουν στην επιφάνεια τους και δεν επιτρέπουν την μόλυνση των ανθρώπινων κυττάρων. Έτσι αναπτύσσονται οι λεγόμενες 'βιομιμητικές' νανοσυσκευές με 'ακίδες' που αποτελούνται από σάκχαρα με σιαλικό οξύ, αυξάνεται η συνδεσιμότητα τους με τον ιό και έτσι τον καταστρέφουν. Πειράματα *in vitro* εναντίον του ιού της γρίπης έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα και οι ερευνητές πιστεύουν ότι θα έχουν θετικά αποτελέσματα και εναντίον του ιού SARS-CoV-2. Η ερευνητική αυτή δραστηριότητα χρηματοδοτείται μαζί με άλλα ερευνητικά προγράμματα με συνολικό προϋπολογισμό 1.8 εκατομμύρια ευρώ.

Ερευνητικές προσπάθειες και προκλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη, όπως το άρθρο αναφέρει για την ανάπτυξη **αστεροειδών νανοδομών**, οι οποίες έχουν αναπτυχθεί σε επίπεδο νανοδιαστάσεων στις ΗΠΑ και οι οποίες μπορούν να συνδέονται σε περιοχές της επιφάνειας του ιού που προκαλεί τον δάγκειο πυρετό, ενώ μελετώνται και εναντίον του ιού SARS-CoV-2.



Άλλες ερευνητικές ομάδες στηριζόμενες επίσης στην λογική της παρασκευής αστεροειδών νανοσωματιδίων, δημιούργησαν 'φακέλους ή κελύφη' τα οποία μπορούν και εγκλωβίζουν τους ιούς πριν προλάβουν να μολύνουν τα ανθρώπινα κύτταρα. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι τα λεγόμενο **νανοκελύφη (nanoshells)** μπορούν να μειώσουν το ιικό φορτίο μετά την μόλυνση καταστρέφοντας τον ιό μετά τον εγκλωβισμό του σε αυτά τα νανοκελύφη. Οι διαστάσεις των νανοκελυφών είναι 90 – 300 nm. Η ερευνητική αυτή μελέτη (ViroFight) συμμετέχει σε συνολική χρηματοδότηση της τάξεως των 9.9 εκατομμυρίων ευρώ η οποία ξεκίνησε από τον Ιούνιο του 2020 και η χρηματοδότηση προέρχεται από την Ευρωπαϊκή

Επιτροπή με στόχο την ανάπτυξη νανοκελυφών για το εγκλωβισμό και κατά συνέπεια την εξάλειψη της μολυσματικής δράσης του ιού SARS-CoV-2.

Η εφαρμογή νανοδομών τύπου **μικκυλίων** επίσης αποτελεί ερευνητική προσπάθεια η οποία αναφέρεται στο άρθρο και οι ερευνητές στις ΗΠΑ (Seldon Connecticut) εργάζονται με σκοπό την ανάπτυξη καινοτόμων νανοδομών που θα επιτυγχάνουν την διάλυση του ιικού καψιδίου και της καταστροφής του ιού. Τα νανομικκύλια λειτουργούν ως *‘καθαριστικά’* λόγω των επιφανειοδραστικών τους ιδιοτήτων διαλύοντας την φωσφολιπιδική μεμβράνη του ιού την οποία αναγνωρίζουν λόγω των *‘αισθητήρων’* που έχουν στην επιφάνεια τους και οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία των πεπτιδίων. Οι *‘αισθητήρες’* αυτοί συνδέονται με τις γλυκοπρωτεΐνες του SARS-CoV-2, με αποτέλεσμα ο ιός να καταστρέφεται. Οι ερευνητές δημοσίευσαν επίσης τον Μάρτιο του 2021 *in vivo* μελέτες χρησιμοποιώντας δυο νανομικκυλιακές δομές εναντίον του ιού SARS-CoV-2, με πολύ θετικά αποτελέσματα. Μια από τις δυο νανομικκυλιακές δομές είχε εγκλωβίσει και το αντιικό φάρμακο remdesivir. Η εταιρεία η οποία αναπτύσσει τα νανομικκύλια ως αντιικά επιφανειοδραστικά προϊόντα, προτίθεται με βάση τις ανακοινώσεις της, να προχωρήσει σε κλινικές μελέτες.

Αντιικά πεπτίδια, επίσης χρησιμοποιούνται στην ανάπτυξη νέων αντιικών φαρμάκων με μηχανισμό δημιουργίας οπών στην μεμβράνη του ιού με αποτέλεσμα την καταστροφή του, πριν μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα. Τα αποτελέσματα της νανοτεχνολογικής πλατφόρμας με πεπτίδια τύπου *‘μοριακού τρυπανιού’*, έχει δείξει θετικά αποτελέσματα εναντίον του ιού Ζήκα (Zika virus), σε *in vivo* πειράματα.

Φαίνεται ότι όλες αυτές οι τεχνολογίες είναι αρκετά πρώιμες αλλά πολλά υποσχόμενες και στο άμεσο μέλλον θα οδηγήσουν στην ανάπτυξη νέων και καινοτόμων νανοτεχνολογικών φαρμάκων εναντίον μελλοντικών πανδημιών. Σημαντικό είναι, με βάση το άρθρο, ότι δεν πρέπει να απορρίπτουμε σήμερα καμιά ερευνητική προσπάθεια η οποία μπορεί να βοηθήσει στην εξάλειψη της πανδημίας αλλά και διότι ο ιός SARS-CoV-2 αλλά και οι μεταλλάξεις του, εξελίσσονται συνεχώς.

Το άρθρο καταλήγει σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα που αφορούν στην θεραπευτική χρήση καινοτόμων αντιικών φαρμάκων νανοτεχνολογίας στο άμεσο μέλλον και πολλοί πιστεύουν ότι σύντομα θα ξεκινήσουν κλινικές μελέτες σε νανοτεχνολογικές συσκευές *‘κάθαρσης’* του οργανισμού από μολυσματικούς παράγοντες.

Εκτός των επιστημονικών επιτευγμάτων θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι προοπτικές ισχυρών χρηματοδοτήσεων είναι σημαντικές και οι χρηματοδοτήσεις αυτές θα χρησιμοποιηθούν στην έρευνα για την πιθανή αποτροπή των καταστροφικών συνεπειών μιας νέας πανδημίας. Επίσης η έρευνα για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προϊόντων με βάση την νανοτεχνολογία, φαίνεται ότι αποτελεί προτεραιότητα, όχι μόνο για αντιικές θεραπείες, αλλά και για τον καρκίνο, τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα και άλλες σοβαρές νόσους.