

Η Νανοτεχνολογία στην Αγγειοχειρουργική

Α. Λουίζος¹, Δ. Παπαδημητρίου²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση των τελευταίων τεχνολογικών επιτευγμάτων της Νανοτεχνολογίας στην Αγγειοχειρουργική. Αναφέρονται οι εξελίξεις των ενδοαυλικών νάρθηκων στα σχεδιαστικά πλαίσια του βιομιμητισμού. Επιπλέον αναλύεται η τεχνολογία των νανοσωματιδίων και η συμβολή τους στη διάγνωση και τη θεραπεία αγγειοχειρουργικών παθήσεων.

Λέξεις κλειδιά: Νανοτεχνολογία, Αγγειοχειρουργική, νανοσωματίδια, ενδοαυλικό νάρθηκες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1959 ο Richard Feynman (βραβείο Νόμπελ Φυσικής το 1965) έδωσε μια διάλεξη στην Αμερικάνικη Ένωση Φυσικών με τίτλο "There is plenty of room at the bottom". Ο οραματιστής αυτός φυσικός είχε αντιληφθεί την τεχνολογική δυνατότητα διαχείρισης των ατόμων που αποτελούν την ύλη και πως κανένας φυσικός νόμος δεν υπαγορεύει το αντίθετο.

Είμαστε από τις πρώτες γενεές που, με τη συμβολή των ηλεκτρονικών μικροσκοπίων, έχουμε δει τα άτομά μας. Οι εξελίξεις είναι τέτοιες που θα ζήσουμε τη δυνατότητα να σχεδιάζουμε υλικά άτομο προς άτομο.

Το νανόμετρο είναι το ένα δισεκατομμυριοστό του μέτρου. Για να αντιληφθούμε το μέγεθος, αρκεί να συγκρίνουμε μια μπάλα ποδοσφαίρου με τη Γη. Κατ' αναλογία, αυτή είναι η σχέση του νανόμετρου με το μέτρο. Η νανοτεχνολογία είναι η επιστήμη του νανόμετρου ή επίσημα ο σχεδιασμός και η μελέτη υλικών στην κλίμακα μεγέθους κάτω από 100 νανόμετρα.

Βρισκόμαστε σε μια εποχή όπου αναβιώνει η φιλοσοφία του «homo universalis» που οραματίστηκε ο Da Vinci. Η απόλυτη εξειδίκευση δείχνει να φθίνει και η έρευνα προσανατολίζεται προς τη διεπιστημονική συνεργασία μηχανικών, φυσικών, χημικών και βιολόγων. Έτσι, προκύπτουν πρωτοποριακές έρευνες όπως, για παράδειγμα, η κβαντική μηχανική της φωτοσύνθεσης και η νανομηχανική του κολλαγόνου. Η

¹Ειδικευόμενος
Χειρουργικής, Ερευνητής
Νανοτεχνολογίας,
Β΄ Χειρουργική Κλινική,
Γ.Ν.Ν. Γεννηματάς,
Θεσσαλονίκη
²Καθηγητής
Αγγειοχειρουργικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

νανοτεχνολογία δεν αφορά μόνο υλικά μεγέθους στην κλίμακα του νανομέτρου. Αντιθέτως και ένα υλικό με μέγεθος στην κλίμακα του μέτρου μπορεί να αποκτήσει «εξωτικές» ιδιότητες δεδομένου ότι αποτελείται από ένα σύνολο νανοσωματιδίων. Για παράδειγμα, ο άνθρακας (το γνωστό μας κάρβουνο) είναι πολύ εύθρυπτος. Όταν όμως ένα αντικείμενο ίδιου μεγέθους αποτελείται από νανοσωληνές άνθρακα τότε πρόκειται για το πιο σκληρό υλικό που έχει κατασκευαστεί μέχρι σήμερα. Επομένως, με τη νανοτεχνολογία τα υλικά του μέλλοντος θα «κληροδοτούν» τις μοριακές ιδιότητες στα αντικείμενα της καθημερινότητάς μας, ακριβώς γιατί θα αποτελούνται από νανοσωματίδια με προσχεδιασμένες ιδιότητες.

Η νανοτεχνολογία στην ιατρική σύντομα θα φέρει μια επανάσταση στον τρόπο άσκησης του ιατρικού επαγγέλματος. Το γεγονός αυτό θα γίνεται αντιληπτό όσο περισσότερο αποκωδικοποιούμε τον τρόπο με τον οποίο η φύση, ως ένας «βιολόγος» 4,5 δισεκατομμυρίων ετών, έχει συντάξει έναν εκπληκτικό στρατό από νανομηχανές, που στο σύνολο τους απαρτίζουν τον ανθρώπινο οργανισμό.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Στην αγγειοχειρουργική, λόγω της τεχνολογικής φύσης των υλικών που χρησιμοποιούνται, οι πρώτες εφαρμογές της νανοτεχνολογίας βρίσκονται προ των θυρών.

Μία από τις πιο ελπιδοφόρες εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην αγγειοχειρουργική είναι στο σχεδιασμό και την κατασκευή των ενδοαυλικών νάρθηκων (stents). Στόχος είναι η δημιουργία υλικών που θα είναι βιοσυμβατά και θα εξαλείφουν την πιθανότητα της θρόμβωσης και της επαναστένωσης. Για να επιτευχθεί αυτός ο σκοπός, οι ερευνητές στρέφονται προς τη μελέτη του τοιχώματος των αρτηριών με ηλεκτρονική μικροσκοπία και μικροσκοπία ατομικών δυνάμεων. Μελετώντας την επιφάνεια των κυττάρων βρέθηκε ότι τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκονται σε επαφή με ιστούς που έχουν νανοδομημένη επιφάνεια, λόγω της παρουσίας πρωτεϊνών που βρίσκονται στο κυτταρικό τοίχωμα, όπως η ελαστίνη και το κολλαγόνο. Οι ενδοαυτικοί νάρθηκες αποτελούνται από μεταλλική ή πολυμερική επιφάνεια δίκως νανοδομημένη επιφανειακή τοπολογία. Στα πλαίσια του βιομιμητισμού, δηλαδή της χρήσης φυσικών δομών ως πρότυπο για την κατασκευή τεχνητών αντικειμένων, ερευνητές κατασκεύασαν ενδοαυτικούς νάρθηκες με επιφανειακή νανοτοπολογία. Σε αυτά τα stent παρατηρήθηκε αυξημένη συγκόλληση ενδοθηλιακών κυττάρων σε σχέση με stent που εμφάνιζαν μικροδομή^{1,2}. Το αποτέλεσμα είναι αυξημένη βιοσυμβατότητα και ελαττωμένη

φλεγμονή στο τοίχωμα των αγγείων.

Μια άλλη εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στα stent είναι η χρήση υπερυδρόφοβων επιφανειών για τη μείωση της θρομβογένειας της επιφάνειας. Οι υπερυδρόφοβες επιφάνειες εμφανίζουν το φαινόμενο του λωτού, που ονομάστηκε έτσι από το αντίστοιχο φύλλο το οποίο, παρόλο που βρίσκεται σε έλη, έχει την ικανότητα να αυτοκαθαίρεται (για το λόγο αυτό αποτελεί το σύμβολο αγνότητας στο βουδισμό). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μια υδρόφοβης νανοδομής που αυξάνει τόσο τη συνολική επιφάνεια ώστε οι σταγόνες νερού να αποκτούν σφαιρικό σχήμα πάνω στην επιφάνεια και να κυλούν παρασέρνοντας και τα σωματίδια που βρίσκονται πάνω στο υλικό. Στις υπερυδρόφοβες επιφάνειες φαίνεται ότι δεν προσκολλώνται κύτταρα θηλαστικών. Αυτό βρίσκει εφαρμογή στην πρόληψη της συγκόλλησης αιμοπεταλίων για την πρόληψη της θρόμβωσης στην εσωτερική επιφάνεια των ενδοαυλικών νάρθηκων^{3,4}.

Μία ακόμη εντυπωσιακή εφαρμογή της νανοτεχνολογίας είναι ένας ενδοαυλικός νάρθηκας που λειτουργεί ως κεραία ασύρματης μετάδοσης δεδομένων. Μία ερευνητική ομάδα του πανεπιστημίου του Michigan, των Η.Π.Α. κατασκεύασε έναν ενδοαυλικό νάρθηκα από υλικό με ηλεκτρονικές ιδιότητες και ενσωμάτωσε σε αυτό μικροϋποδοχείς πίεσεως. Με τον τρόπο αυτό θα είναι δυνατή η συνεχής παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς που φέρει τον ενδοαυλικό νάρθηκα καθώς αυτό θα αποστέλλει τα δεδομένα ασύρματα προς έναν ειδικό ηλεκτρονικό υπολογιστή διαθέσιμο προς το χειρουργό. Οποιαδήποτε επιπλοκή θα γίνεται άμεσα αντιληπτή προς όφελος του ασθενούς για την πρώιμη αντιμετώπισή της⁵.

Η παραπάνω συσκευή αποτελεί ένα MEMS (micro electronical mechanical system) και είναι μια πρόγρευση της δυνατότητας να σχεδιάζουμε αυτόνομα ηλεκτρομηχανικά συστήματα σε micro και πολύ σύντομα σε nano επίπεδο. Υπάρχουν ήδη έρευνες που εικάζουν την είσοδο νανορομπότ στην κυκλοφορία τα οποία θα λειτουργούν αυτόνομα και θα προειδοποιούν ή ακόμα και θα επισκευάζουν αγγειακές βλάβες που θα εντοπίζονται⁶, χωρίς όμως να υπάρχει ακόμη πρακτική εφαρμογή των παραπάνω ιδεών.

Υπάρχουν μελέτες της νανομηχανικής των ενδοθηλιακών κυττάρων των αρτηριών με μικροσκόπιο ατομικών δυνάμεων. Η δυνατότητα να διαχειριζόμαστε μηχανικά τους ιστούς, κύτταρο προς κύτταρο, έχει προσφέρει μελέτες της επίδρασης του νατρίου στην ελαστικότητα της μεμβράνης του αρτηριακού ενδοθηλιακού κυττάρου όπου και παρατηρείται σκλήρυνση αυτής⁷. Με τα εργαλεία που παρέχει η νανοτεχνολογία έχουμε πλέον

τη δυνατότητα να παρατηρούμε τους μηχανισμούς του αρτηριακού αγγειακού ιστού σε επίπεδο κυττάρων και να αντιλαμβανόμαστε τις αλλαγές στη μηχανική του, αλλαγές που συσχετίζονται με διαφοροποιήσεις στη χημεία του κυττάρου και αντίστοιχα μεταβολές στην πληροφοριακή του ροή (genomics, proteomics). Μπορούμε έτσι να αντιληφθούμε τους μηχανισμούς του κυττάρου στην ολόπλητά τους πλέον, καθώς μελετάμε τις αλληλεξαρτήσεις της μηχανικής με τη χημεία και τη γενετική.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τεχνολογία των νανοσωματιδίων. Τα νανοσωματίδια είναι δομές στην κλίμακα του νανομέτρου οι οποίες παρασκευάζονται με χημικές ή φυσικές μεθόδους και στις οποίες μπορούμε να προσθέσουμε χημικά μόρια για να τους προσδώσουμε επιθυμητές ιδιότητες. Ένα μαγνητικό νανοσωματίδιο μπορεί να αποκτήσει λειτουργικότητα προσάπτοντας του ένα φάρμακο που αναστέλλει την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων στις αρτηρίες. Τα μαγνητικά νανοσωματίδια συγκεντρώνονται σε περιοχές όπου υπάρχει μαγνητικό πεδίο και έτσι υπάρχει η δυνατότητα καθοδήγησής τους σε συγκεκριμένο σημείο του σώματος, για παράδειγμα εκεί που έχει τοποθετηθεί ο ενδοαυλικός νάρθηκας⁸. Οι μικροτραυματισμοί του ενδοθηλίου στο σημείο αυτό οδηγούν τα νανοσωματίδια στα λεία μυϊκά κύτταρα και με τον τρόπο αυτό μπορεί να επιτευχθεί η στοχευόμενη απελευθέρωση του φαρμάκου αποκλειστικά στα λεία μυϊκά κύτταρα. Η μη στοχευόμενη απελευθέρωση φαρμάκου στα κύτταρα στόχους είναι ένας από τους λόγους που η πρώτη γενεά των drug eluting stents απέτυχαν. Με τη δυνατότητα της κυτταρικής στόχευσης που προσφέρει η νανοτεχνολογία σχεδιάζονται νέες γενεές drug eluting stents με την ελπίδα το φάρμακο να απελευθερώνεται στα κύτταρα στόχους.

Τα νανοσωματίδια έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη βελτίωση της διαγνωστικής προσέγγισης των αγγειακών νόσων. Η έρευνα επικεντρώνεται στην ανεύρεση πρωτεϊνών, που θα αποτελέσουν στόχο για τα νανοσωματίδια για τον εντοπισμό συγκεκριμένων νόσων. Ο ιστικός παράγοντας είναι μια προθρομβωτική διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στα αθηροσκληρωτικά αγγειακά κύτταρα και αυξάνεται σε αγγειακή βλάβη, όπως και σε τοποθέτηση stent. Η στόχευση του ιστικού παράγοντα με παραμαγνητικά νανοσωματίδια οδηγεί σε αύξηση του σήματος σε μαγνητική αγγειογραφία σε περιοχές όπου υπάρχει αγγειακή ιστική βλάβη. Η διάγνωση της αθηροσκλήρωσης και της επαναστένωσης των αγγείων που τοποθετούνται stent είναι με αυτή τη μέθοδο πολύ πιο ευαίσθητη από τις σημερινές υπάρχουσες⁹.

Τα λιποσώματα είναι νανοσωματίδια που μοιάζουν με

μικρές κυτταρικές μεμβράνες, πάνω στα οποία μπορούμε να προσθέσουμε μόρια στόχευσης συγκεκριμένων κυτταρικών πρωτεϊνών. Λόγω της περιεκτικότητας τους σε νερό, είναι ηχογενή και δίνουν υψηλή ηχογένεια στον υπέρηχο στα σημεία στα οποία συγκεντρώνονται. Με λιποσώματα έχουν στοχευθεί το αγγειακό μόριο προσκόλλησης¹, η φιμπρίνη και το φιμπρινογόνο. Τα λιποσώματα και τα νανοσωματίδια γενικότερα χορηγούνται ενδοφλεβίως διαλυμένα σε ορό και συγκεντρώνονται στις περιοχές στόχο, με αποτέλεσμα την αύξηση του ηχογενούς σήματος στην περιοχή του ενδιαφέροντος⁹. Με τη χρήση των λιποσωμάτων επιτυγχάνεται ευαισθησία στη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης με χρήση υπερήχων μεγαλύτερη από την υπάρχουσα με μαγνητική αγγειογραφία. Νέες γενεές νανοσωματιδίων θα έχουν τη δυνατότητα της σύγχρονης στόχευσης των κυττάρων, αύξηση της διαγνωστικής ευαισθησίας, της απελευθέρωσης φαρμάκων τοπικά και της πρώιμης θεραπείας αγγειακών νόσων. Τα νανοσωματίδια αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε φάσεις κλινικής δοκιμής και σύντομα θα βρίσκονται διαθέσιμα για εμπορική χρήση.

Στο άμεσο μέλλον η μοριακή χειρουργική θα αποτελεί ένα δόκιμο όρο και καθημερινή πρακτική. Ο ιατρός, ως σήμερα, βοηθούσε το σώμα να αυτοθεραπευτεί με τους δικούς του μηχανισμούς. Σύντομα, θα το θεραπεύει επεμβαίνοντας σε μοριακό επίπεδο. Διορθώνοντας την ορχήστρα των νανομηχανών που παισιώνουν το ανθρώπινο σώμα, ο ιατρός θα συνειδητοποιήσει τη βαθύτερη ουσία των νανομηχανών που τον αποτελούν, νανομηχανές που ως ολόπλητα παράγουν το ανθρώπινο πνεύμα, ικανό να αναλύει και να αποκωδικοποιεί την ίδια του τη φύση.

ABSTRACT

Contribution of Nanotechnology in Vascular Surgery.

Louizos A¹., Papadimitriou D².

¹2nd Surgical Department of General Hospital "G. Gennimatas" of Thessaloniki

²Professor of Vascular Surgery, "Aristotelio" University of Thessaloniki

The purpose of this paper is a review of the contribution of Nanotechnology in Vascular Surgery. Stent designs are being revolutionized through biomimetic nanotechnological concepts. Moreover, nanoparticles' role in vascular imaging and therapy is analyzed.

Keywords: *Nanotechnology, Vascular Surgery, nanoparticles, stents.*

Διευθυνσί Αλληλογραφίας

Λουίζος Αλέξανδρος
Πατριάρχου Ιωακείμ 10, 54622 Θεσ/νίκη
Τηλ: 2310-274493, 6972034818
Φαξ: 2310-274493
E-mail: alouizos@physics.auth.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Saba Choudhary, Mikal Berhe, Karen M Haberstroh, Thomas J Webster. Increased endothelial and vascular smooth muscle cell adhesion on nanostructured titanium and CoCrMo, International Journal of Nanomedicine 2006;1(1) 41–49.
2. Harry D Samaroo, Jing Lu, Thomas J Webster. Enhanced endothelial cell density on NiTi surfaces with sub-micron to nanometer roughness. International Journal of Nanomedicine 2008; 3(1):75–82.
3. Chun Mao, Wen-Bo Zhao, Wen-Ping Luo, Cun-Xia Liang, Xiao-Mei Hou, Xiao-Hua Huang et al. Geometric bionics: Lotus effect helps polystyrene nanotube films get good blood compatibility. Nature Preceedings : doi:10101/npre. 2009.3002.1 : Posted 29 Mar 2009.
4. Ming Zhou, Jiahong Yang, Xia Ye, Aoran Zheng, Gang Li, Peifang Yang et al. Blood Platelet's Behavior on Nanostructured Superhydrophobic Surface. Journal of Nano Research 2008; (2):129-136.
5. Takahata K. DeHennis, A. Wise, K.D. Gianchandani, Y.B. Stentenna: a micromachined antenna stent for wireless monitoring of implantable microsensors, Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE, Volume 4, Issue, 17-21 Sept. 2003; (4):3360-3363.
6. Adriano Cavalcanti Lior Rosen, Bijan Shirinzadeh and Moshe Rosenfeld. Nanorobot for Treatment of Patients with Artery Occlusion, Proceedings of Virtual Concept 2006.
7. Hans Oberleithner, Christoph Riethmu Iler, Hermann Schillers, Graham A. MacGregor, Hugh E. de Wardener, Martin Hausberg. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. PNAS October 9, 2007; 104 (41):16281–16286.
8. Gregory M. Lanza, Xin Yu, Patrick M. Winter, Dana R. Abendschein, Kerry K. Karukstis, Michael J. Scott et al. Targeted Antiproliferative Drug Delivery to Vascular Smooth Muscle Cells With a Magnetic Resonance Imaging Nanoparticle Contrast Agent: Implications for Rational Therapy of Restenosis, Circulation 2002; 106:2842-2847.
9. Samuel A. Wickline, Anne M. Neubauer, Patrick Winter, Shelton Caruthers, Gregory Lanza. Applications of Nanotechnology to Atherosclerosis. Thrombosis and Vascular Biology, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006; 26:435-441.



Βεντούρας Νικ.
(1889-1990)
«Στη λίμνη του
Κοντόκαλη», 1939,
6,5x17,3 εκ.
ΧΑΛΚΟΓΡΑΦΙΑ