

Νανο-ιατρική, η επιστήμη του μέλλοντος και οι εφαρμογές της στη Δερματολογία και στη Δερματοχειρουργική

Nanomedicine, the science of the future and its applications in Dermatology and in Dermatologic surgery

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νανο-ιατρική επιστήμη και τεχνολογία αναφέρεται σε υψηλής ακρίβειας επεμβάσεις, στην τάξη μεγέθους του νανομέτρου (nm). Η μελέτη και η σύνθεση της ύλης ξεκινώντας από το μοριακό επίπεδο, με τη διεπιστημονική και τη νανο-βιομιμητική προσέγγιση της νανο-ιατρικής, οδηγούν στη δημιουργία μιας πολύ μεγάλης γκάμας υλικών και διατάξεων με βελτιωμένες ή με εντελώς νέες ιδιότητες.

Οι προοπτικές για τις εφαρμογές τους στη Δερματολογία και στη Δερματοχειρουργική είναι πολλές.

Ενδεικτικά αναφέρονται οι εξής:

- Νανο-συστήματα μεταφοράς ουσιών και στοχευμένης θεραπείας (λιποσώματα, νανο-γαλακτώματα, νανο-σωλήνες άνθρακα, φουλλερένια, δενδριμερή, μαγνητικά νανο-σωματίδια κ.ά.)
- Φυσιοτεχνολογικές διατάξεις για τη διαδερμική χορήγηση ουσιών και την ανάπλαση του δέρματος (ηλεκτροφόρηση, ιοντοφόρηση, υπέρηχοι, ραδιοσυχνότητες, νανο-βελόνες, μικρο-δερμοαπόξεση, συστήματα laser, παλμικού φωτός κ.λπ.)
- Νανο-τεχνολογικά χειρουργικά εργαλεία, νανο-επικαλύψεις και «έξυπνα υλικά» (βιοσυμβατά, αντιμικροβιακά, φωτο-προστατευτικά κ.ά.)
- Βιο-υλικά (όπως: αιμοστατικά, τεχνητό δέρμα, νανο-ίνες, βιολογικές κόλλες, εμφυτεύματα, καλλιέργειες δερματικού ιστού)
- Οπτικά και απεικονιστικά συστήματα (AFM, MRI, PET, υπέρηχοι, ραδιενεργά νανο-σωματίδια, κβαντικές τελείες κ.λπ.)
- Νανο-βιοαισθητήρες και nanobiochips για την ανίχνευση καρκινογόνων, λοιμογόνων και τοξικών παραγόντων και για τη βιοχημική ανάλυση
- Νανο-ρομποτικά συστήματα του μέλλοντος (όπως: νανο-καθετήρες, νανο-πλαβίδες, τεχνητά κύτταρα)

Η κατασκευή των καινοτομικών αυτών συστημάτων στοχεύει στην

Ε. ΦΡΑΓΚΟΥ

MD, MSc Νανο-βιοτεχνολογίας, MSc

Φαρμακευτικής Τεχνολογίας,

Α' Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ

πρώιμη διάγνωση, στην αποτελεσματικότερη κι ασφαλέστερη θεραπεία και πρόληψη και σε περισσότερο ακριβείς, ελεγχόμενες, εύκολες, οικονομικές και γρήγορες διαδικασίες.

Λέξεις κλειδιά: Νανο-ιατρική, εφαρμογές, νανο-τεχνολογία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΝΑΝΟ-ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Τα τελευταία χρόνια, οι περιοχές της νανο-τεχνολογίας και των νανο-επιστημών αποτελούν διεθνώς έναν πυρήνα έντονων δραστηριοτήτων με αναρίθμητες εφαρμογές, στις οποίες επικεντρώνεται ένα πλήθος ερευνητικών προγραμμάτων και βιομηχανικών επενδύσεων. Οι επιπτώσεις γίνονται ήδη αντιληπτές στον οικονομικό στίβο, επηρεάζοντας διεθνείς βιομηχανίες και οικονομίες, αλλά και στον κοινωνικό τομέα, βελτιώνοντας το επίπεδο της ζωής μας. Η συνολική αγορά για τις εφαρμογές της νανο-τεχνολογίας μέσα στο 2007 άγγιξε τα 1,7 δις \$ στις ΗΠΑ, ενώ αναμένεται μία κατακόρυφη αύξηση για τα επόμενα χρόνια (BCC Research).

Το πρόθεμα «νανο-» υποδηλώνει την επιστήμη και τεχνολογία της τάξης μεγέθους του νανομέτρου (nm), διαστάσεις που αγγίζουν τη μοριακή δομή της ύλης και απαιτούν νέες πειραματικές και τεχνολογικές προσεγγίσεις στη διαχείρισή τους. Οι επιστήμες αυτές απευθύνονται σε υψηλής ακρίβειας επεμβάσεις στη νανοκλίμακα (1-100 nm) που είναι το σημείο απ' όπου ξεκινάει η φύση να χτίζει τον οργανισμό μας. Το νανόμετρο είναι το ένα δισεκατομμυριοστό του μέτρου (10^{-9} m), 60.000 φορές μικρότερο από το πάχος μιας τρίχας, κι αναφερόμαστε σ' αυτήν ακριβώς τη σκάλα μεγεθών, όπου τα βιολογικά μόρια και δομές εκτελούν τις λειτουργίες τους μέσα στο κύτταρο (εικόνα 1).

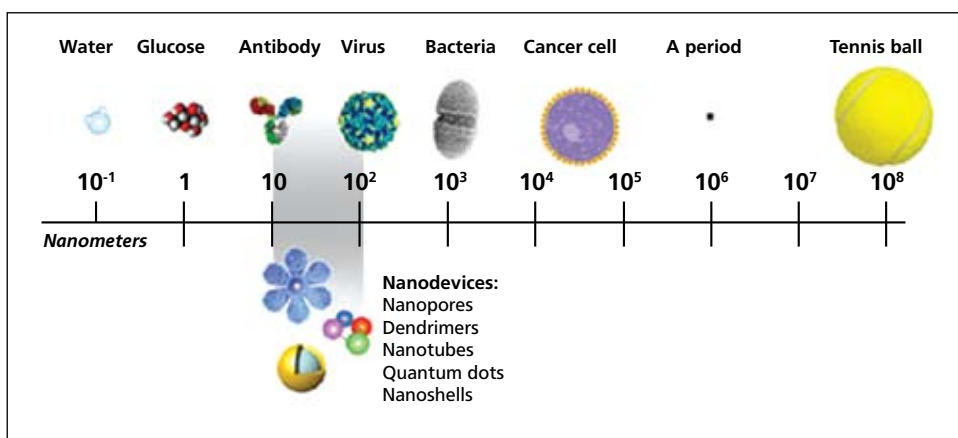
Η νανο-βιοτεχνολογία προέρχεται από τη σύγκλιση της νανο-τεχνολογίας με τη σύγχρονη βιολογία και, αντίστοιχα, η νανο-ιατρική προκύπτει από την εφαρμογή της νανο-βιοτεχνολογίας στην παραδοσιακή ιατρική. Ως βιοτεχνολογικό παρακλάδι της νανο-τεχνολογίας επομένως, η νανο-ιατρική αναφέρεται στην παρακολούθηση, ανίχνευση, αποκατάσταση και έλεγχο των βιολογικών συστημάτων του ανθρώπου σε μοριακό επίπεδο, με την υψηλής ακρίβειας κατασκευή και χρήση νανο-δομών και νανο-διατάξεων^{1,2,3}.

Η ανάπτυξη της έρευνας στο χώρο αυτό βασίζεται στα επιτεύγματα κι ανακαλύψεις των βασικών επιστημών και ιδιαίτερα της φυσικής, της χημείας και της βιολογίας (επιστήμες που έχουν θεμελιώσει τη μελέτη της ύλης στο μοριακό επίπεδο), ενώ απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση με τη συνεργασία ιατρών, χημικών μηχανικών, προγραμματιστών Η/Υ, επιστημόνων υλικών και άλλων ειδικών.

Σημαντικά πλεονεκτήματα της νανο-ιατρικής

Οι ιδιότητες της ύλης στο μοριακό επίπεδο διαφέρουν σημαντικά από αυτές των μακροσκοπικών υλικών. Με τρόπο ανάλογο, η νανο-ιατρική διαφέρει ουσιαστικά από τη συμβατική ιατρική σε πολλές πτυχές της.

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



Εικόνα 1. Σκάλα μεγεθών: από τη νανο-κλίμακα μέχρι το μακρόκοσμο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΝΑΝΟ-ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Παραδοσιακή ιατρική (Top down approach)	Νανο-ιατρική (Bottom-up approach)
Επίπεδο ιστού	Μοριακό επίπεδο
Συμπτώματα, προχωρημένο στάδιο ασθένειας	Χωρίς συμπτώματα, αρχικό στάδιο
Μη έγκαιρη διάγνωση → κακή πρόγνωση	Πρώιμη διάγνωση → ↑%επιβίωσης
Θεραπείες σχεδιασμένες για ομάδες ασθενών	Επεμβάσεις σε κυτταρικούς πληθυσμούς
Συχνά έλλειψη αποτελεσμάτων	Στοχευμένη αποτελεσματική θεραπεία
Ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλα συστήματα	↓ Α.Ε. 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

μπορεί να βρίσκεται ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Στη nano-ιατρική, αντίθετα, έχουμε τη δυνατότητα ανίχνευσης αλληλαγών και προβλημάτων σε μοριακό επίπεδο και άμεσης αντιμετώπισής τους, προτού ακόμα παρατηρηθούν κάποιες ενοχλήσεις ή εμφανείς (με τις συνηθισμένες μεθόδους) αλληλοιώσεις. 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 nano-ιατρική 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 nano-ιατρικής 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, αλλαγή και μείωση του κόστους (πίνακας 1)⁴.

Νέες προσεγγίσεις, νέες ιδιότητες κι εφαρμογές

Με τη βοήθεια της nanοτεχνολογίας -και σε αντίθεση με τις συνήθεις πρακτικές- μπορούμε να συνθέσουμε την ύλη από τη βάση της ("bottom-up" τεχνική), ξεκινώντας από άτομα και μόρια και πετυχαίνοντας έτσι

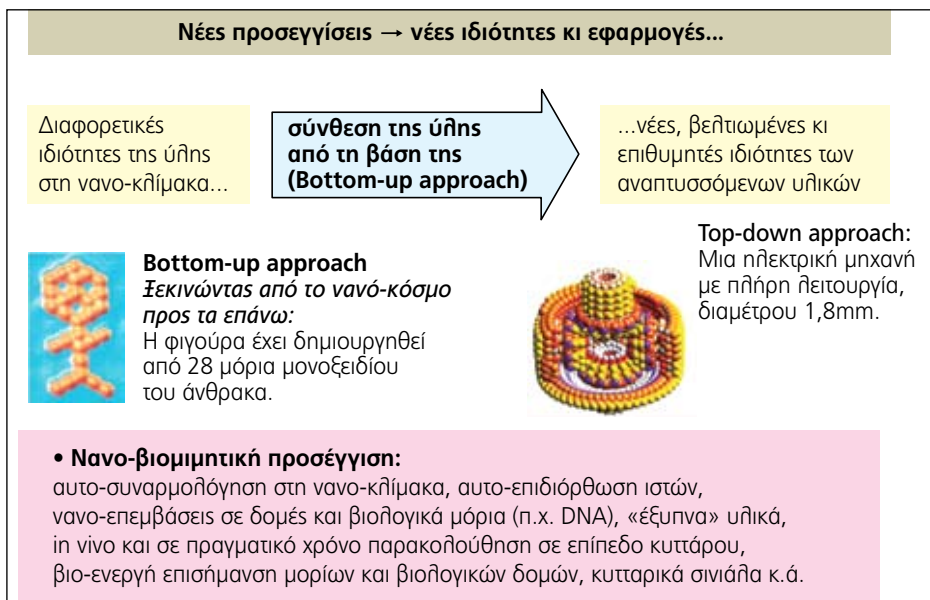
εντελώς νέες ή/και βελτιωμένες (επιθυμητές) ιδιότητες των υλικών.

Οι περισσότερες μέθοδοι σύνθεσης της ύλης μπορούν να συμπεριληφθούν στις δύο παρακάτω κατηγορίες:

- Τεχνική "top-down": Χρησιμοποιεί μακροσκοπικά υλικά, με στόχο την ενσωμάτωση ή αναπαραγωγή σε πολύ μικρότερα μεγέθη, δομών, διατάξεων ή λειτουργιών.
- Τεχνική "bottom-up": Ξεκινάει από το μοριακό επίπεδο με την υψηλής ακρίβειας κατασκευή nano-δομών και nano-διατάξεων^{2,3}.

Η παρέμβαση σε ένα επίπεδο που δε γίνεται αντιληπτό από τις αισθήσεις μας (παρά μόνο χάρη στα νέα οπτικά συστήματα: AFM, SNOM κ.ά.) μοιάζει αρκετά πολύπλοκη. Στην πράξη όμως, τις περισσότερες φορές, αρκεί να δημιουργήσουμε τις κατάλληλες μικρο-περιβαλλοντικές συνθήκες, μέσα στις οποίες nano-σωματίδια και nano-δομές μπορούν και αυτοσυναρμολογούνται (π.χ. με πολυμερισμό). Επιπλέον, κάποιες ανόργανες δομές, όπως οι κρύσταλλοι, μπορούν επίσης να δημιουργηθούν κάτω από ειδικές συνθήκες, με τον ίδιο τρόπο που θα μπορούσαν να αναπτυχθούν και κάποια nano-ηλεκτρονικά κυκλώματα. Οι διαδικασίες αυτές είναι συγκρίσιμες με τον τρόπο της ανάπτυξης των ζωντανών οργανισμών, γεγονός που επιβεβαιώνει τις επιταγές της σύγχρονης επιστήμης για παραδειγματισμό της τεχνολογίας από τη φύση (π.χ. σε καύσιμα και λειτουργίες κυττάρου, κυτταρικά σινιάλα κ.ά.).

Ο «nano-βιομιμητικός» αυτός τρόπος προσέγγισης



Εικόνα 2. Οι νέες προσεγγίσεις της νανο-ιατρικής τεχνολογίας οδηγούν σε νέες ιδιότητες των υλικών.

εφαρμόζεται σε πολλά από τα πεδία έρευνας της νανο-ιατρικής, ορισμένα από τα οποία είναι:

- η αυτο-συναρμολόγηση στη νανο-κλίμακα
- η in vivo και σε πραγματικό χρόνο παρακολούθηση σε επίπεδο κυττάρου
- η βιο-ενεργή επισήμανση μορίων και βιολογικών δομών
- η ενεργοποίηση της αυτο-επιδιόρθωσης των ιστών
- τα «έξυπνα» υλικά που μπορούν να «αντιλαμβάνονται» ερεθίσματα από το βιολογικό τους περιβάλλον και να απαντούν σε αυτά κ.ά. (εικόνα 2)⁵.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΝΑΝΟ-ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η νανο-ιατρική τεχνολογία βασίζεται σε πολύ εξειδικευμένες μεθόδους και όργανα υψηλότητας ακρίβειας, όπως είναι τα ηλεκτρονικά μικροσκόπια, τα όργανα νανο-μετρολογίας, οι θάλαμοι υψηλού κενού, η νανο-λιθογραφία, η θεωρητική και υπολογιστική μοντελοποίηση στη νανο-κλίμακα και πολλά άλλα.

Η χρήση των παραπάνω συστημάτων και μεθόδων οδηγεί στη νανο-τεχνολογική ανάπτυξη και εξέλιξη μίας πολύ μεγάλης γκάμας υλικών και διατάξεων, ορισμένα από τα οποία φαίνονται στην εικόνα 3.

Η έρευνα για τις μελλοντικές εφαρμογές που μπορούν να προκύψουν από τη χρήση της νανο-ιατρικής τεχνολογίας καλύπτει πολλά διαφορετικά πεδία, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για ορισμένες ειδικότητες, όπως

είναι η καρδιολογία, η νεφρολογία, η οφθαλμολογία, η ενδοκρινολογία, η ορθοπαιδική, η νευρολογία, η ογκολογία και η δερματολογία.

Παρακάτω αναφέρονται και αναπτύσσονται, ενδεικτικά, ορισμένα μόνο από τα πεδία της έρευνας και από τις προοπτικές που μπορεί να προσφέρει ο «τεράστιος νανο-χώρος» στη Δερματολογία και στη Δερματοχειρουργική.

Νανο-συστήματα μεταφοράς ουσιών και στοχευμένης θεραπείας

Ανάμεσα στα νανο-συστήματα μεταφοράς δραστικών ουσιών (nano-carriers) που έχουν βρει ήδη αρκετές εφαρμογές στη θεραπευτική και στην κοσμητική Δερματολογία, συμπεριλαμβάνονται τα λιποσώματα και τα νανο-γαλακτώματα. Οι νανο-διατάξεις αυτές ευνοούν την αλληλεπίδραση με τα βιολογικά μόρια και δομές, κατορθώνοντας να εισχωρήσουν μέσα από τους μικροσκοπικούς πόρους του δερματο-επιδερμικού φραγμού (~20 nm) για να μεταφέρουν φάρμακα ή να ενεργοποιήσουν την αυτοεπιδιόρθωση των ιστών που έχουν υποστεί γήρανση ή παθολογική φθορά⁶.

Στα νανο-γαλακτώματα (nano-emulsions) μπορούμε να δούμε ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα για τις νέες κι εντελώς διαφορετικές ιδιότητες που αποκτούν τα υλικά στη νανο-κλίμακα.

Σε αντίθεση με τα γαλακτώματα, τα νανο-γαλακτώματα είναι διαυγή, έχουν μικρό ιξώδες και είναι θερμοδυναμικά σταθερά. Αποκτούν επίσης μία πολύ σημαντική

Νανο-ιατρική τεχνολογία: υλικά και διατάξεις		
• Στο μικροσκόπιο...		
Ακατέργαστα νανο-υλικά	Νανο-διατάξεις	Νανο-μηχανές και νανο-ρομποτικά συστήματα
<ul style="list-style-type: none"> - Νανο-κρυσταλλικά υλικά - Επικαλύψεις νανο-σωματιδίων - Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες 	<ul style="list-style-type: none"> - Νανο-σωλήνες - Φουλερένια - Νανο-ίνες - Κυκλικά πεπτιδία - Δενδρική πολυμερή - Νανο-σωματίδια - Νανο-κάψουλες - Κβαντικές τελείες 	<ul style="list-style-type: none"> - DNA-νανο-μηχανικά συστήματα - Νανο-βιοαισθητήρες - Τεχνητά-μηχανικά κύτταρα - Νανο-εργαλεία και νανο-λαβίδες - Νανο-ρομποτικά συστήματα «κυτταρικής χειρουργικής»
• Μακροσκοπικά υλικά και διατάξεις...		
Νανο-τεχνολογικές συσσκευές, εργαλεία και όργανα	Φαρμακευτικά νανο-τεχνολογικά συστήματα	Νανο-δομημένα βιο-υλικά
<ul style="list-style-type: none"> - Laser - Βιοαισθητήρες - Biochips - Καθετήρες - Χειρουργικά εργαλεία - Οπτικά συστήματα 	<ul style="list-style-type: none"> - Φυσιοτεχνολογικές διατάξεις διαδερμικής χορήγησης φαρμάκου (νανο-βελόνες, ιοντοφόρηση, ηλεκτροφόρηση, υπέρηχοι, ραδιοσυχνότητες κ.ά.) - Φίλτρα 	<ul style="list-style-type: none"> - Εμφυτεύματα - Τεχνητό δέρμα - Καθλιέργεια ιστών - Αιμοστατικά συστήματα - Τεχνητά όργανα και μέλη - Τεχνητά αισθητήρια όργανα

Εικόνα 3. Ορισμένα από τα υλικά και τις διατάξεις της νανο-ιατρικής τεχνολογίας.

αντιμικροβιακή ιδιότητα στη νανο-κλίμακα, αφού το μικρό μέγεθος των σωματιδίων τους επιτρέπει να αλληλεπιδρούν με τη μεμβράνη πολλών μικροοργανισμών, προκαλώντας τη λύση τους. Είναι πολύ αποτελεσματικά στην καταστροφή βακτηριδίων, σπορίων, μυκητοκλήτων και ορισμένων ιών (εικόνα 4).

Τα νανο-γαλακτώματα βρίσκουν ακόμα πολλή εφαρμογή για τη χορήγηση υδρόφοβων φαρμάκων, παρέχοντας τη δυνατότητα μεγαλύτερης και ταχύτερης απορρόφησης από τον ιστό-στόχο. Μελετάται η χρήση τους για την πρόληψη και θεραπεία διαφόρων ασθενειών, είτε σε εισπνεόμενη μορφή, είτε μέσω συστημάτων τοπικής και διαδερμικής χορήγησης^{6,7}. Θεωρούνται ιδανικές μορφές για την απελευθέρωση φαρμάκων, όπως είναι τα στεροειδή, οι ορμόνες, τα διουρητικά και τα αντιβιοτικά (εικόνα 4).

Πολλές νέες μελέτες γίνονται σχετικά με τα καινοτομικά νανο-συστήματα στοχευμένης θεραπείας, όπως είναι: οι νανο-σφαίρες, τα μαγνητικά νανο-σωματίδια, οι πολυμερικές νανο-κάψουλες, τα δενδριμερή, τα nanoshells, τα φουλερένια και οι νανο-σωλήνες. Στην επιφάνεια αυτών των νανο-διατάξεων, μπορούμε να ενσωματώσουμε υποδοχείς που αναγνωρίζουν τα

καρκινικά κύτταρα (ή τους τοξικούς, λοιμογόνους και άλλους ανεπιθύμητους παράγοντες), ώστε να τα καταστρέψουν⁸.

Από τα πιο ενδιαφέροντα πρόσφατα επιτεύγματα της νανο-τεχνολογίας είναι οι νανο-σωλήνες άνθρακα και τα φουλερένια.

Οι νανο-σωλήνες άνθρακα (carbon nanotubes) αποτελούνται από εξαγωνικά δακτυλίδια ατόμων άνθρακα κανονικής διάταξης, τα οποία ενώνονται σε ένα λεπτότατο φύλλο γραφίτη (δύο διαστάσεων), τυλιγμένο σε κυλινδρική μορφή, μήκους μερικών εκατοντάδων nm και διαμέτρου από 1 nm έως 100 nm (εικόνα 5). Παρουσιάζουν μοναδικές ιδιότητες, όπως είναι: το μεγάλο εμβαδό επιφάνειας, η πολύ μεγάλη μηχανική αντοχή, η εξαιρετική χημική και θερμική σταθερότητα και οι πλούσιες ηλεκτρονικές ιδιότητες (ως προς τις ιδιότητες και τη δράση τους μπορούν να παρομοιαστούν με ένα μονοδιάστατο καλώδιο).

Δίνουν τη δυνατότητα αλληλεπιδράσεων, τόσο σε επίπεδο κυτταρικής μεμβράνης (π.χ. νανο-σωλήνες πολυπεπτιδίων που μπορούν να ενσωματωθούν με τη μεμβράνη βακτηριακών κυττάρων, καταστρέφοντάς τα μέσα σε λίγα λεπτά), όσο και με τα βιολογικά μόρια



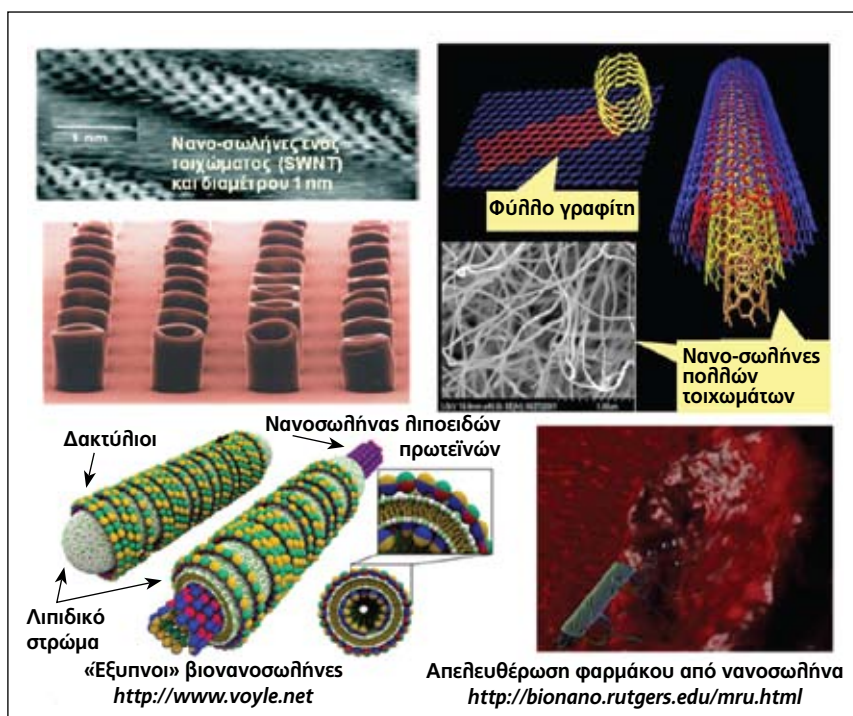
Εικόνα 4. Νανο-γαλάκτωμα. Κάτω αριστερά: η ανάπτυξη των βακτηριδίων έχει εξαλειφθεί μετά από την επεξεργασία με νανο-γαλάκτωμα. Κάτω δεξιά: χωρίς επεξεργασία.

και δομές στο εσωτερικό του κυττάρου⁶. Μπορούν έτσι να εισχωρήσουν στον πυρήνα του κυττάρου και να πραγματοποιήσουν νανο-επεμβάσεις σε δομές και βιολογικά μόρια (π.χ. στο DNA), μεταφέροντας ή αποσπώντας ουσίες («κυτταρική χειρουργική») και προσφέροντας, έτσι, μεγάλο ερευνητικό πεδίο για πολλές μελλοντικές εφαρμογές (στη φαρμακευτική χορήγηση, στην υβριδοποίηση DNA κ.ά.)⁹.

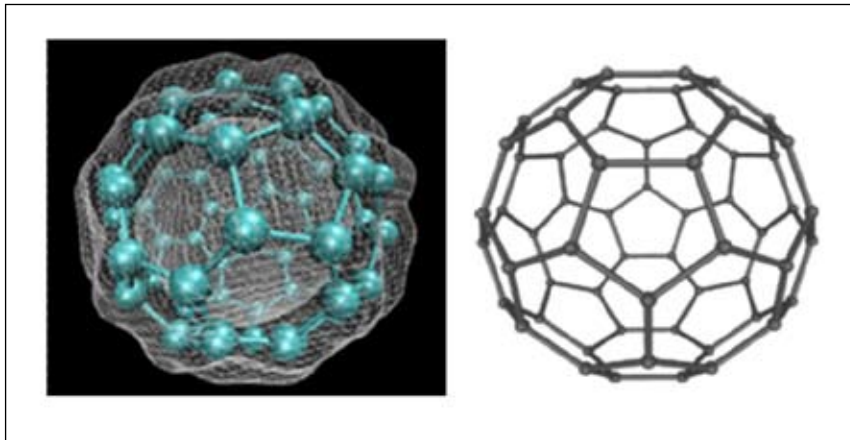
Τα φουλλερένια (fullerenes) αποτελούνται από εξαγωνικά ή πενταγωνικά δακτυλίδια ατόμων άνθρακα κανονικής διάταξης που ενώνονται σε ένα λεπτότατο

φύλλο γραφίτη τυλιγμένο σε σφαιρική μορφή διαμέτρου από 0,7 έως 1,5 nm (εικόνα 6). Παρουσιάζουν πολύ ενδιαφέρουσες ιδιότητες, όπως είναι η πολύ καλή βιοσυμβατότητα, η χαμηλή τοξικότητα ακόμα και σε υψηλές δόσεις και η εύκολη διαλυτοποίησή τους σε πολλά διαφορετικά μέσα. Έχουν μελετηθεί ως φορείς αντιβιοτικών φαρμάκων και στην αντικαρκινική έρευνα για την αναγνώριση και καταστροφή των κυττάρων του μελανώματος¹⁰.

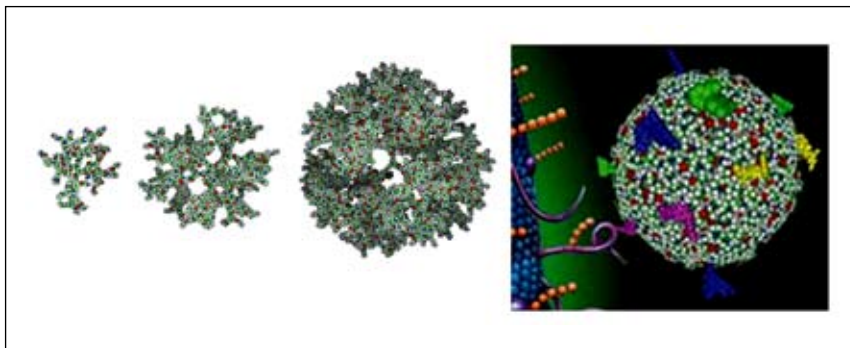
Τα δενδριμερή ή δενδριτικά πολυμερή (dendrimers or dendritic polymers) είναι νανο-δομημένες διατάξεις



Εικόνα 5. Νανο-σωλήνες. Κάτω αριστερά: νανο-σωλήνας που καλύπτεται από λιπίδια και πρωτεΐνες στόχευσης των πάσχοντων κυττάρων στην επιφάνεια. Το φάρμακο βρίσκεται στον πυρήνα του νανωσλήνα και απελευθερώνεται με την είσοδό του στα κύτταρα.



Εικόνα 6. Φουλλερένια: το πιο γνωστό φουλλερένιο αποτελείται από 60 άτομα άνθρακα (C_{60}).



Εικόνα 7. Δενδριτικά πολυμερή. Αριστερά: Σύνθεση δενδριτικών πολυμερών. Δεξιά: Ενσωμάτωση χημικών ομάδων (υποδοχέων) που αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα.

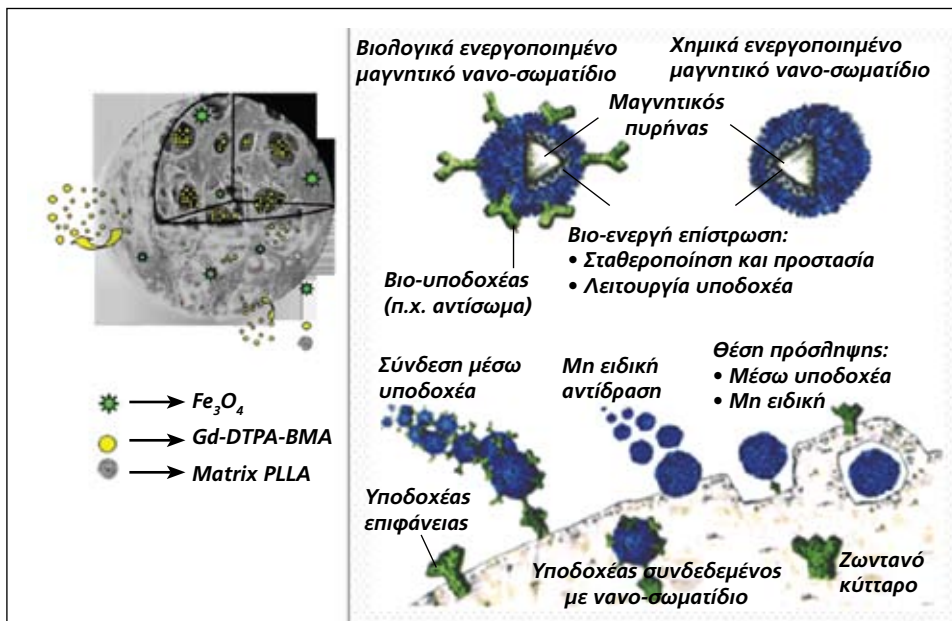
με σχηματισμό κλαδιών δένδρου και διάμετρο που δεν ξεπερνάει τα 20 nm. Προκύπτουν από μία σειρά διαδοχικών βημάτων υψηλής ακρίβειας, ξεκινώντας από ένα κεντρικό μόριο-πυρήνα (συνήθως αμίνες ή σάκχαρα) και προσθέτοντας διαδοχικά κλάδους και μικρότερα παρακλάδια (εικόνα 7). Λόγω της συνεκτικότητας της δομής τους, θεωρούνται ιδανικά δομικά στοιχεία για τη δημιουργία βιο-ενεργών νανο-υλικών και αντικαρκινικών νανο-συστημάτων (anticancer therapeutic nanodevices). Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο CBN (Center for Biologic Nanotechnology) φανερώουν τη λειτουργικότητα αυτών των νανο-διατάξεων για την ανίχνευση παθολογικών καταστάσεων, την αιτιοπαθολογική συσχέτιση, τη στοχευμένη φαρμακευτική χορήγηση και την καταγραφή των επιπέδων του φαρμάκου και των βλαβών σε κυτταρικό επίπεδο¹¹.

Γενικότερα, στις ιδιαίτερες ιδιότητες των πολυμερών οφείλονται εξάλλου και οι πολλές ακόμα σημαντικές εφαρμογές τους στη φαρμακευτική τεχνολογία, όπως για τη σταθεροποίηση φαρμακευτικών σκευασμάτων (π.χ. των νανο-γαλακτωμάτων), αλλά και για την ελεγχόμενη αποδέσμευση δραστικών ουσιών. Χάρη στην

τελευταία αυτή ιδιότητά τους, τα πολυμερή μπορούν να χρησιμοποιηθούν, είτε ως δεξαμενή ενός φαρμάκου π.χ. νανο-κάψουλες με πολυμερικό περίβλημα, είτε για το σχεδιασμό μίας βιοδιασπώμενης πολυμερικής μήτρας, όπου ενσωματώνονται τα μόρια μίας δραστικής ουσίας π.χ. δερματικά επιθέματα (patches), εμφυτεύσιμα συστήματα και μαγνητικά νανο-σωματίδια.

Τα μαγνητικά νανο-σωματίδια (magnetic nanoparticles) αποτελούνται από ένα μαγνητικό πυρήνα που περικλείεται από ένα στρώμα βιολογικά ενεργών ουσιών¹². Ο πυρήνας μπορεί να περιέχει μαγνητικούς νανο-κρυστάλλους και μία μήτρα πολυμερούς με φάρμακο (εικόνα 8). Τα νανο-σωματίδια συγκεντρώνονται με μαγνητικό πεδίο στην περιοχή ακριβώς που θέλουμε, απελευθερώνοντας το φάρμακο στα κύτταρα-στόχους.

Τα nanoshells περικλείουν έναν πυρήνα πυριτίου και περιβάλλονται από ένα κέλυφος (shell) μεταλλικής εξωτερικής επίστρωσης. Μπορούν να συγκρατήσουν στην επιφάνειά τους ειδικούς υποδοχείς (όπως αντισώματα) που αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και ενώνονται με αυτά. Ακτινοβολώντας την περιοχή, σε



Εικόνα 8. Στοχευμένη φαρμακευτική χορήγηση με τη χρήση μαγνητικών νανο-σωματιδίων.

μήκη κύματος κοντά στο υπέρυθρο, τα nanoshells απορροφούν τη διαχεόμενη ενέργεια (εικόνα 9). Το φαινόμενο αυτό οδηγεί στην έντονη θέρμανσή τους που έχει σαν αποτέλεσμα την επιλεκτική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με τα οποία είναι συνδεδεμένα, ενώ διατηρείται ανέπαφη η δομή και η λειτουργικότητα του υγιούς γειτονικού ιστού.

Φυσικο-τεχνολογικές διατάξεις για τη θεραπευτική και για την κοσμητική δερματολογία

Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται διάφορα συστήματα, των οποίων η λειτουργία βασίζεται στις ιδιότητες της ύλης στο μοριακό επίπεδο. Τα συστήματα αυτά μπορεί να στοχεύουν, είτε στην ενίσχυση της δερματικής διαπερατότητας για την τοπική χορήγηση δραστικών ουσιών⁶, είτε στη θεραπεία, ανάπλαση και κοσμητική του δέρματος μέσω φυσικο-τεχνολογικών μεθόδων που δεν απαιτούν συνήθως τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών.

Στη διεθνή αγορά κυκλοφορεί μία μεγάλη ποικιλία σχετικών συσκευών, των οποίων η λειτουργία στηρίζεται σε διάφορα συστήματα (υπερήχων, ραδιοσυχνοτήτων, ηλεκτροφόρησης, ιοντοφόρησης, μικρο-δερμοαπόξεσης, εκτοξευτήρων σωματιδίων κ.ά.). Η νανο-τεχνολογική πρόοδος προσφέρει ουσιαστική συμβολή, τόσο στην εξέλιξη των συστημάτων αυτών, όσο και στη δημιουργία εντελώς νέων διατάξεων, όπως είναι τα καινοτομικά συστήματα των νανο-βελόνων που

μπορούν και διαπερνούν το δερμο-επιδερμικό φραγμό, επιτρέποντας τη χορήγηση μεγαλύτερων μορίων, π.χ. πρωτεϊνών, αντισωμάτων κι εμβολίων^{6,13}.

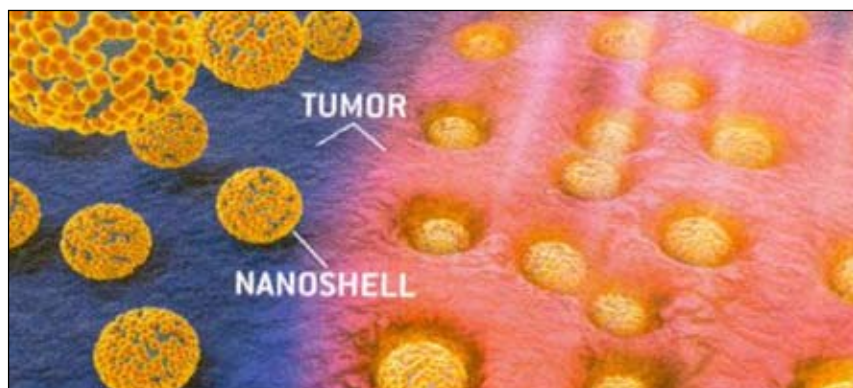
Τα συστήματα laser, παλμικού φωτός και άλλων πηγών ενέργειας καλύπτουν ακόμα ένα μεγάλο φάσμα της νανο-τεχνολογικής έρευνας και ανάπτυξης. Οι σύγχρονες αυτές διατάξεις επεμβάσεων υψηλής ακρίβειας αποτελούν συνηθισμένο πλέον κομμάτι του εξοπλισμού του δερματολογικού ιατρείου και έχουν ήδη βρει πολυάριθμες εφαρμογές σε διάφορους τομείς, όπως είναι:

- οι μελαγχρωματικές αλλοιώσεις
- οι διαταραχές του λιπώδους ιστού
- η αποτρίχωση
- η ανάπλαση
- οι αγγειακές αλλοιώσεις
- η χειρουργική δέρματος
- η επούληση και
- η αντιμετώπιση των ουλών.

Η χρήση των συστημάτων αυτών έχει εγκριθεί επίσης από τον FDA για την αντιμετώπιση ορισμένων δερματικών παθήσεων, όπως είναι η φλεγμονώδης ακμή, η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα και η λεύκη.

Νανο-τεχνολογικά χειρουργικά εργαλεία και νανο-επικαλύψεις

Τα νανο-τεχνολογικά χειρουργικά εργαλεία και διατάξεις μας παρέχουν τη δυνατότητα για μικροεπεμβάσεις



Εικόνα 9. Τα nanoshells απορροφούν την ακτινοβολία.

με λιγότερες επιμολύνσεις, τραυματισμό και πόνο. Οι κατάλληλες nano-επικαλύψεις (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), δηλ. των υλικών που μπορούν να προσαρμόζονται και να απαντούν σε ερεθίσματα από το βιολογικό τους περιβάλλον, επιτυγχάνεται κυρίως μέσω των ειδικών nano-τεχνολογικών επικαλύψεων.

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

Βιο-υλικά (Bio-Materials)

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 ιστού¹⁴.

Στα πεδία έρευνας των βιο-υλικών της δερματοχειρουργικής βρίσκουν αρκετές εφαρμογές πολλά νέα

υλικά και διατάξεις της nano-ιατρικής τεχνολογίας και ιδιαίτερα σε ορισμένους τομείς, όπως είναι οι παρακάτω:

- καλλιέργειες δερματικών κυττάρων (γενετική μηχανική)
- αιμοστατικά συστήματα
- βιο-αποικοδομήσιμα υλικά και ράμματα
- βιολογικές κόλλες και nano-ίνες για την πρόληψη της δημιουργίας ουλών
- βιοσυμβατά εμφυτεύσιμα συστήματα και fillers
- τεχνητό δέρμα (artificial skin) κ.ά. (εικόνα 10).

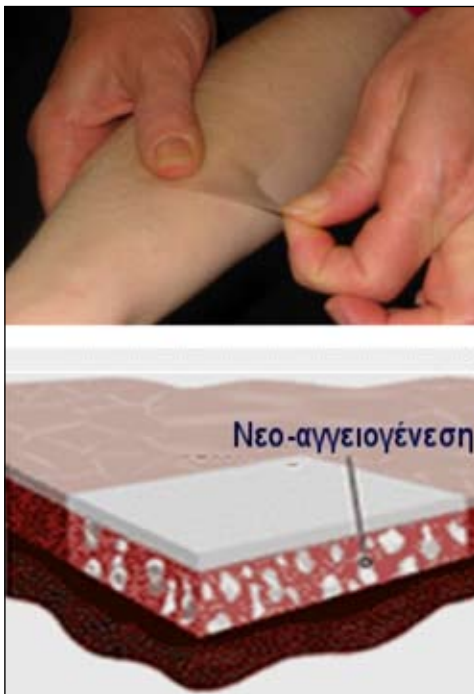
Η κατασκευή των παραπάνω βιο-υλικών και βιο-συστημάτων βασίζεται στο «nano-βιομιμητικό» τρόπο προσέγγισης ("biomimetic" and "bioinspired" nanomaterials), αφού και η λειτουργικότητά τους εξαρτάται άμεσα από τα φαινόμενα και τις αλληλεπιδράσεις του βιολογικού περιβάλλοντος στη nano-σκάλα.

Οπτικά και απεικονιστικά συστήματα

Για μία ιατρική ειδικότητα, όπως η Δερματολογία, η οποία βασίζεται κατά κύριο λόγο στις εικόνες, η χρήση των πολυάριθμων κι εξειδικευμένων συστημάτων απεικόνισης και καταγραφής αποκτάει ιδιαίτερη σημασία στη διαγνωστική, στην παρακολούθηση και στην πρόληψη των ασθενειών.

Η συμβολή της nano-τεχνολογίας στην ανάπτυξη των νέων οπτικών και απεικονιστικών συστημάτων (με τα: Atomic Force Microscopy, Magnetic Resonance Imaging, συστήματα υπερήχων, ραδιενεργά nano-σωματίδια και πάρα πολλά άλλα) παρέχει ακόμα περισσότερα εργαλεία και δυνατότητες, όπως είναι η τρισδιάστατη απεικόνιση και η in vivo και σε πραγματικό χρόνο παρακολούθηση κυτταρικών και άλλων βιολογικών δομών.

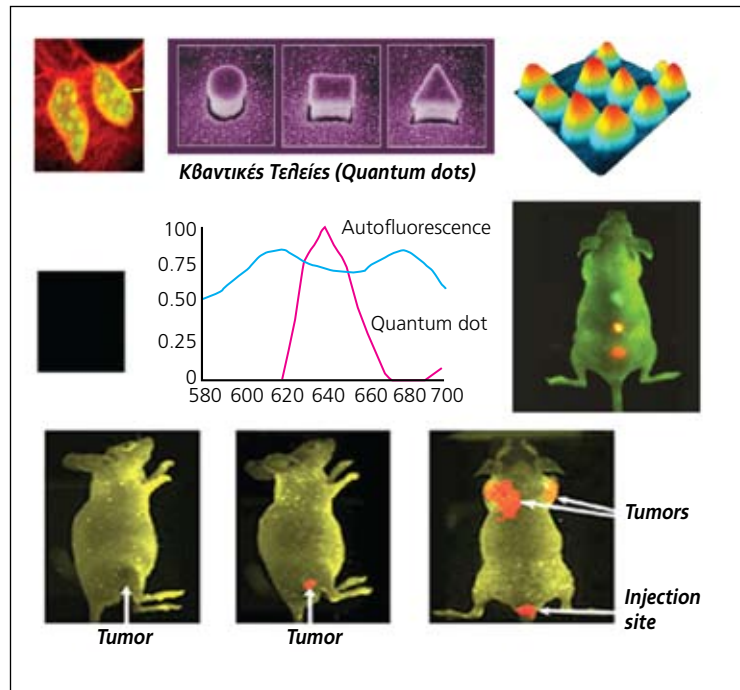
Η νέα τεχνολογία προσφέρει πολλές ακόμα καινοτο-



Εικόνα 10. Τεχνητό δέρμα: Το επίθεμα περιέχει ουσίες που βοηθούν στην ανάπτυξη νέων αγγείων και πρωτεϊνών και στην ανάπλαση του δέρματος.

μικές εφαρμογές, όπως είναι η βιο-ενεργή επισήμανση κυττάρων με τις κβαντικές τελείες (quantum dots) που στοχεύει στην εντόπιση των καρκινικών κυττάρων μέσω της εκπομπής φωτός^{15,16}. Οι κβαντικές τελείες είναι νανο-κρυσταλλικοί ημιαγωγοί με διάμετρο λίγων nm και ενισχυμένες ιδιότητες φθορισμού (φθορίζοντες νανο-κρύσταλλοι) που συμπεριφέρονται σε μονάδες «σούπερ ατόμων» ("super atoms"). Έχουν δηλ. τη δυνατότητα να συγκρατούν ένα ή περισσότερα ελεύθερα ηλεκτρόνια, τα οποία καταλαμβάνουν συγκεκριμένες ενεργειακές θέσεις, όπως συμβαίνει και όταν βρίσκονται στις στοιβάδες ενός ατόμου (οι κβαντικές τελείες έχουν ονομαστεί «τεχνητά άτομα»). Έτσι, κάτω από την επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας εκπέμπουν φωτόνια (φθορισμός).

Οι νανο-κρυσταλλικές κβαντικές τελείες παρουσιάζουν πολύ καλή βιοσυμβατότητα και μελετώνται για μελλοντικές εφαρμογές στη διαγνωστική του καρκίνου, στη στοχευμένη φαρμακευτική χορήγηση και στην παρακολούθηση των φαρμακευτικών επιπέδων στον οργανισμό. Μπορούν να προστεθούν σε ειδικά βιομόρια, δημιουργώντας ευαίσθητους βιο-αισθητήρες που



Εικόνα 11. Κβαντικές τελείες για τον εντοπισμό των καρκινικών κυττάρων.

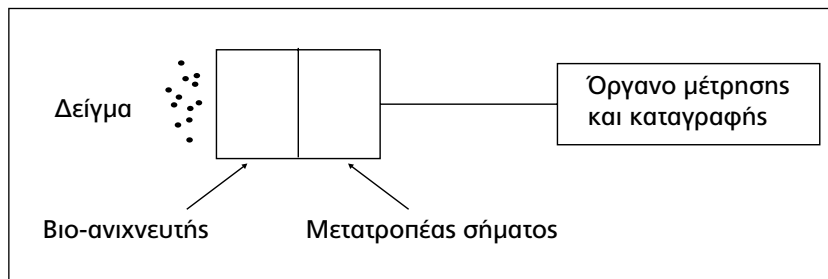
Επάνω: Απεικονίσεις με διαφορετικά οπτικά συστήματα.

αναγνωρίζουν και ενώνονται με τα καρκινικά κύτταρα. Η ισχυρή εκπομπή φωτός σε ορισμένο μήκος κύματος μας δίνει τη δυνατότητα για τον ακριβή εντοπισμό ακόμα και μικρών πληθυσμών (10-100) καρκινικών κυττάρων, σε οποιοδήποτε σημείο του οργανισμού (εικόνα 11). Διερευνάται η δυνατότητα της χρησιμοποίησής τους για τον εντοπισμό των μεταστάσεων στους δορυφόρους και επιχώριους λεμφαδένες και την προ-εγχειρητική σταδιοποίηση του μελανώματος, βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών και μειώνοντας το κόστος των διαδικασιών¹⁵.

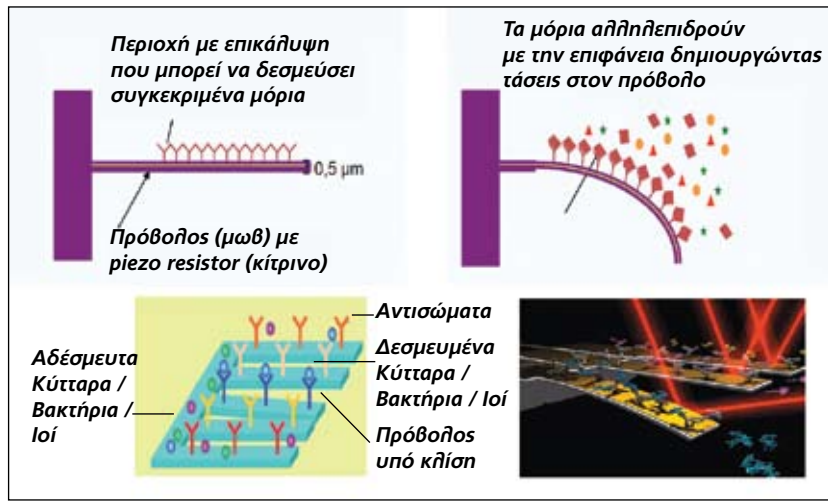
Νανο-βιοαισθητήρες και nanobiochips

Στον τομέα της δερματολογικής διάγνωσης, επίσης, παρουσιάζονται πολύ ενδιαφέρουσες προοπτικές από τις έρευνες για τις νέες υβριδικές συνθετικές-βιολογικές διατάξεις, όπως είναι οι νανο-βιοαισθητήρες (nanobiosensors)^{2,17}.

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



Εικόνα 12. Σχηματική παράσταση ενός απλού βιο-αισθητήρα.



Εικόνα 13. Νανο-βιοαισθητήρες (Nano-Electro-Mechanical-Systems): Διατάξεις νανο-προβόλων που χρησιμοποιούνται ως αισθητήρες για την ανίχνευση μάζας. Κατά τη δέσμευση των μορίων στα αντισώματα των προβόλων δημιουργούνται επιφανειακές τάσεις λόγω βιοχημικών αντιδράσεων, οι οποίες δημιουργούν κάμψη. Ο βαθμός κάμψης εξαρτάται από τη φύση των δεσμευόμενων μορίων και, με τον τρόπο αυτό, γίνεται η αναγνώρισή τους.

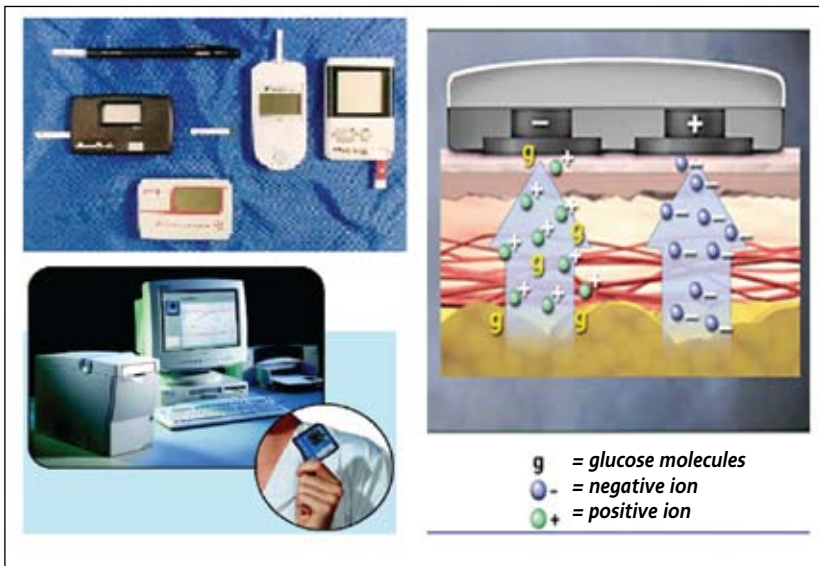
που ακολούθησε με τη μαζική παραγωγή του, η ερευνητική δραστηριότητα στον τομέα των βιοαισθητήρων παρουσίασε μια κατακόρυφη αύξηση τα τελευταία 20 χρόνια. Η χρήση των νανο-βιοαισθητήρων έχει φέρει μια νέα εποχή στον έλεγχο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη, με τα *in vivo* συστήματα συνεχούς 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 φυσικοχημικό μετατροπέα σήματος¹⁷. 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 12).

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 κ.λπ. (εικόνα 13). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η μελέτη και η κατανόηση, σε μοριακό επίπεδο, της κινητικής των βιοαντιδράσεων, αλλά και του περιβάλλοντος λειτουργίας. Ιδανικά δομικά υλικά για εφαρμογές στους βιο-αισθητήρες αποτελούν οι νανο-σωλήνες, αφού μπορούν να προσλαμβάνουν με ευκολία ενεργές χημικές ομάδες στην πλευρική επιφάνειά τους που χρησιμεύουν ως υποδοχείς για την ανίχνευση χημικών ουσιών ή παθολογικών markers¹⁷.

Οι εφαρμογές των νανο-βιοαισθητήρων καλύπτουν πολλούς διαφορετικούς τομείς όπως: κλινική διαγνωστική, βιοανάλυση και βιοϊατρική, ανάλυση χημικών ουσιών (στη φαρμακευτική, βιομηχανίες καλλυντικών, ποτών και τροφίμων), μικροβιολογία (στη βακτηριο-



Εικόνα 14. Πάνω αριστερά: Φορητά συστήματα βιο-αισθητήρων. Κάτω αριστερά: Lab-on-a-chip. Δεξιά: Βιο-αισθητήρας για την *in vivo* και συνεχή παρακολούθηση βιοχημικών παραμέτρων (διαδερμικό σύστημα αντίστροφης ιοντοφόρησης).

λογική και ιολογική ανάλυση) κ.ά.

Οι δυνατότητες εφαρμογής των νανο-βιοαισθητήρων στη δερματολογική διάγνωση, μέσω της ανίχνευσης ιστοπαθολογικών markers (π.χ. πρωτεΐνη S-100, Melan-a, HMB45, Ki67, p153, 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 διαφορο-διαγνωστική 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 πολυηλεκτρονικού συστήματος νανο-βιοαισθητήρων σε ένα στερεό υπόστρωμα¹⁷. 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 (εικόνα 14).

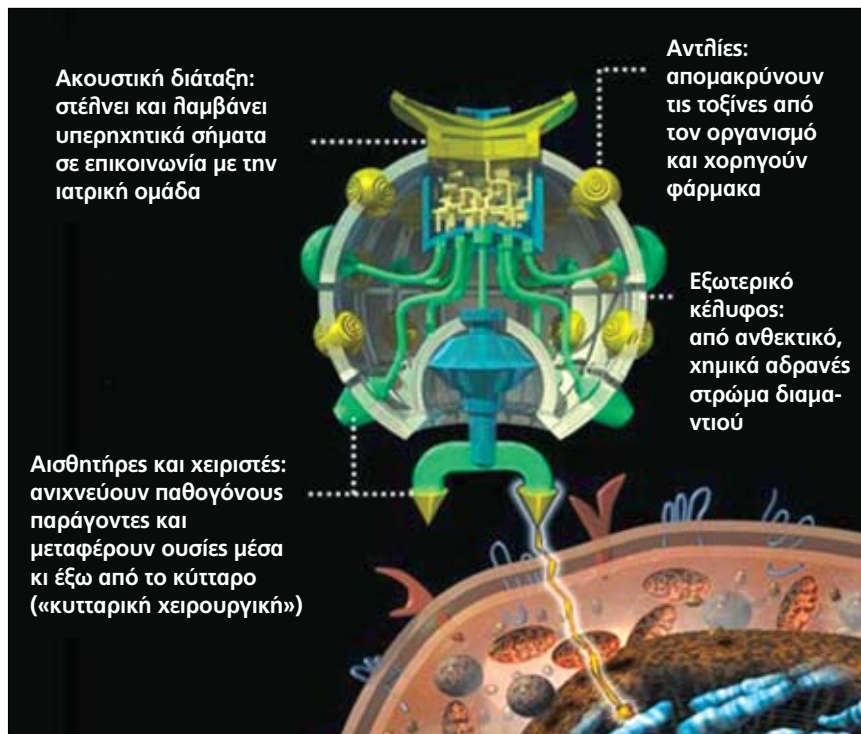
Νανο-ρομποτικά συστήματα του μέλλοντος

Τις επόμενες δεκαετίες, τα μοριακά μηχανικά συστήματα και νανο-ρομπότ μπορεί να αποτελέσουν τα νέα επαναστατικά και ισχυρότατα εργαλεία για την καταπολέμηση και την πρόληψη των ασθενειών και της γήρανσης του οργανισμού.

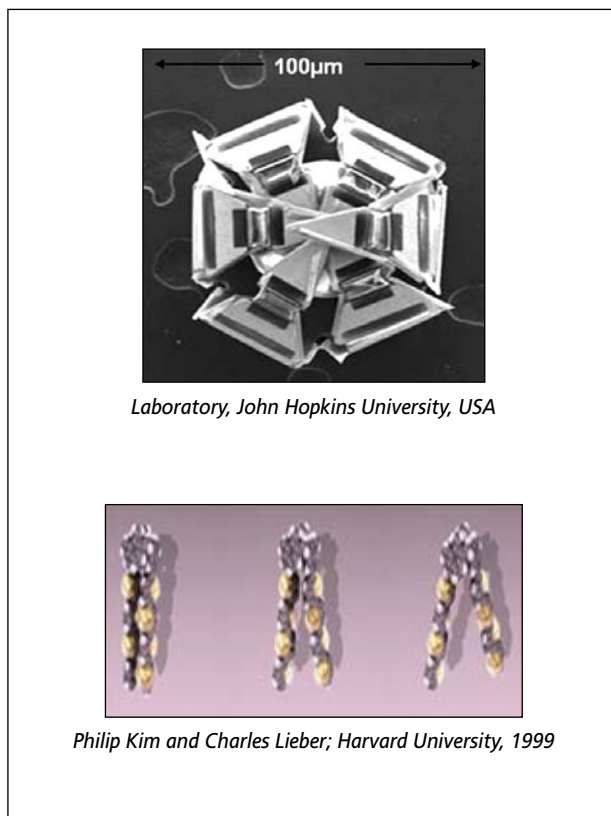
Η ικανότητα των νανο-μηχανών να «αντιλαμβάνονται» έργο, θερμότητα, φως, χημικά ή άλλα ερεθίσματα μέσα στο ίδιο το οικοσύστημα της δράσης τους, σε συνδυασμό με τη δυνατότητά τους να αποσυνθέτουν την ύλη σε μοριακό επίπεδο, φέρνει πολλές ελπιδοφόρες μελλοντικές εφαρμογές για την ανίχνευση και εξουδετέρωση τοξικών (χημικών και οργανικών), λοιμογόνων ή καρκινογόνων παραγόντων (εικόνα 15). Σύμφωνα με τα υποθετικά σχέδια των ερευνητών, τα υβριδικά μηχανικο-βιολογικά νανο-συστήματα θα μπορούν να αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του οργανισμού στη νανο-σκάλα, να προσαρμόζονται στη νανο-βιόσφαιρά τους και να αυτο-αναπαράγονται, ενώ το DNA θα χρησιμοποιείται σα δομικό συστατικό μικρο-υπολογιστών και νανο-μηχανών, στις οποίες θα μπορεί να παρέχει συγχρόνως ισχύ και λειτουργικό έλεγχο (DNA nano-scale robotic actuator).

Οι μελέτες των ερευνητών για τις μελλοντικές εφαρμογές που μπορεί να προκύψουν από τον τομέα αυτόν επεκτείνονται σε πολλούς τομείς της νανο-ιατρικής, ορισμένοι από τους οποίους είναι οι παρακάτω:

- νανο-αισθητήρες και νανο-καθετήρες, ικανοί να παρακολουθούν και να καταγράφουν μεταβολές



Εικόνα 15. Νανο-ρομπότ για τη διάγνωση και θεραπεία σε επίπεδο κυττάρου.

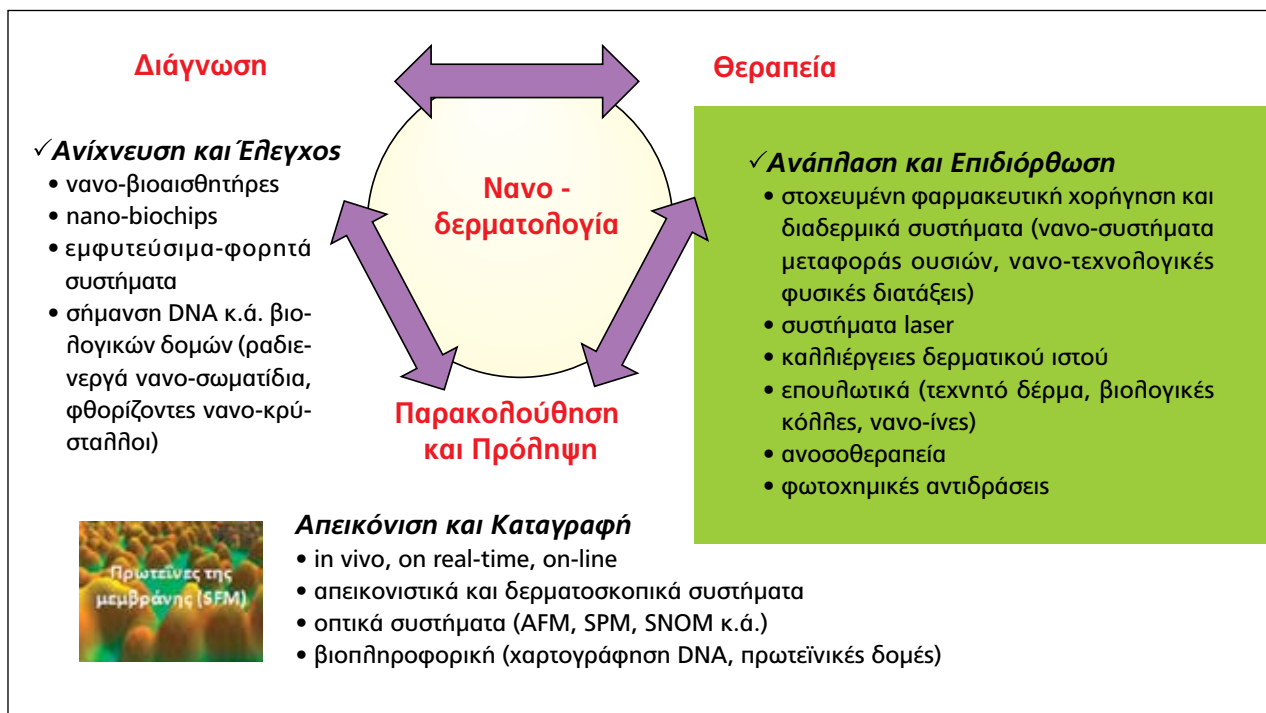


Εικόνα 16. Μικρο- και νανο-βελίδες.

και διαδικασίες σε επίπεδο ενός κυττάρου

- νανο-χειρουργικά εργαλεία («κυτταρικής χειρουργικής»), π.χ. νανο-βελίδες ικανές για το χειρισμό μακρομορίων στις τρεις διαστάσεις¹⁸ (εικόνα 16)
- νανο-ρομποτικά συστήματα με λειτουργίες υποκατάστασης συγκεκριμένων κυττάρων του οργανισμού, όπως αυτών του αίματος:
 - τεχνητά-μηχανικά αιμοπετάλια (clottocytes) για 100-1.000 φορές ταχύτερη αιμόσταση (1 sec) και σε πολύ μικρότερη συγκέντρωση (0,01%) της φυσιολογικής, μέσω της στοχευμένης απελευθέρωσης ενός ινώδους πλέγματος που θα αιματητώνει τα ερυθρά αιμοσφαίρια
 - νανο-ρομποτικά φαγοκύτταρα (microbivores), 1.000 φορές ταχύτερα (από κάθε φαρμακευτική αγωγή ή φυσιολογική άμυνα) για την καταστροφή των ανεπιθύμητων παραγόντων και των αιματικών θρόμβων¹⁹
 - τεχνητά-μηχανικά ερυθρά αιμοσφαίρια (respirocytes), τροφοδοτούμενα από τη γλυκόζη του ορού και ικανά να μεταφέρουν 236 φορές περισσότερο οξυγόνο με τρόπο που θα μιμείται τη δράση της αιμοσφαιρίνης^{2,20}.

Παρόλα αυτά, είναι πολλά ακόμη τα εμπόδια και τα ερευνητικά στάδια που θα πρέπει να ξεπεραστούν



Εικόνα 17. Ορισμένα από τα πεδία έρευνας και τις προοπτικές της nano-δερματολογίας.

προτού να μπορέσουν ίσως τα συστήματα αυτά να περάσουν, από το χώρο της επιστημονικής θεωρίας, στην εφαρμόσιμη πραγματικότητα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Εδώ και μισό αιώνα, ο νομπελίστας φυσικός R. Feynman, στην περίφημη διάλεξή του "There is plenty of room at the Bottom", εισήγαγε για πρώτη φορά, με τη διεισδυτική ματιά του, την έννοια της nano-τεχνολογίας. Από την εποχή εκείνη μέχρι σήμερα, η επιστήμη της nano-σκάλας έχει ήδη εισχωρήσει στα μεγαλύτερα πεδία της ιατρικής έρευνας, καθώς επεκτείνεται με πολύ γρήγορους ρυθμούς και με αναρίθμητες εφαρμογές σε διαφορετικές κατευθύνσεις.

Η nano-ιατρική τεχνολογία βρίσκεται μόλις στο ξεκίνημά της, με πολλές προοπτικές που οδηγούν σε σημαντικά οφέλη για την αντιμετώπιση των διαφόρων ασθενειών και τη βελτίωση του βιοτικού μας επιπέδου, αλλά και με πολλούς ακόμα αδιερεύνητους παράγοντες. Η κλινική έρευνα θα πρέπει οπωσδήποτε να συμπεριλαμβάνει την εξέταση όλων των παραμέτρων για την πρόληψη κι αποφυγή των πιθανών

κινδύνων^{2,3}.

Οι εφαρμογές της nano-ιατρικής στη Δερματολογία και στη Δερματοχειρουργική καλύπτουν ήδη πολλά διαφορετικά πεδία της διαγνωστικής, της θεραπευτικής, της παρακολούθησης και πρόληψης, της επανορθωτικής και κοσμητικής Δερματολογίας και της σύγχρονης φαρμακευτικής τεχνολογίας. Τα πεδία έρευνας της nano-δερματολογίας επεκτείνονται ακόμα στους χώρους της ανοσοθεραπείας, της φωτοβιολογίας, της μοριακής ιατρικής, της βιοπληροφορικής κ.ά. (εικόνα 17).

Ο εμπλουτισμός της ιατρικής μεθοδολογίας και των ιατρικών εργαλείων από τη μελέτη στις μικρότερες σκάλες μεγεθών και η σύνθεση της ύλης ξεκινώντας από το μοριακό επίπεδο, μας παρέχει πολλές νέες δυνατότητες για περισσότερο ακριβείς, ελεγχόμενες, αποτελεσματικές, ασφαλείς, αξιόπιστες, οικονομικές και γρήγορες διαδικασίες.

Είναι αναμενόμενο ότι τα επόμενα χρόνια θα αντιμετωπίζονται πολλά δερματολογικά προβλήματα με τη χρήση αρκετών νέων nano-δομημένων υλικών και εξελιγμένων εύχρηστων nano-τεχνολογικών διατάξεων, οι οποίες μπορούν να κατασκευαστούν ήδη με τα σύγχρονα δεδομένα.

ABSTRACT

Nanomedical science and technology refer to high precision operating in nanometer (nm) order size. The study and the composition of the matter starting from the molecular size and following the interdisciplinary and the nano-biomimetic approach of nanomedicine, leads to the creation of a very large range of materials and devices with improved or completely new properties.

The prospects for its applications in Dermatology and in Dermatologic Surgery are many, including:

- Nano-carriers and targeted drug delivery systems (liposomes, nano-emulsions, carbon nanotubes, fullerenes, dendritic polymers, magnetic nanoparticles etc.)
- Physicotechnological devices for the enhancement of transdermal permeability and for skin regeneration (such as: electrophoresis, iontophoresis, ultrasounds, radiofrequencies, nano-needles, microdermoabrasion, laser and polar light systems)
- Nanotechnological surgical tools, nano-coatings and "smart" materials (bio-adaptive, biocompatible, anti-bacterial, photo-protective etc.)
- Biomaterials (artificial skin, hemostatics, nano-fibers, biological glues, tissue engineered skin, implants, fillers and others)
- Optical and imaging devices (AFM, MRI, PET, ultrasounds, radioactive nano-particles, quantum dots etc.)
- Nano-biosensors and nano-biochips for the detection of cancerogenic, infective and toxic agents and for biochemical analysis
- Nano-robotic systems of the future (such as: nano-probes, nano-tweezers and artificial cells).

The construction of these breakthrough systems aims the increase of early diagnosis and the achievement of more effective and safe therapy and prevention and more controlled, precise, easy, economic and fast procedures.

Key words: *Nanomedicine, dermatological applications, nanotechnology, nanodermatology*

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Φένια Φράγκου

Εγνατίας 83, Θεσσαλονίκη Τ.Κ. 54635

E-mail: fenia.thess@gmail.com

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Webster T. Nanomedicine: What's in a definition? *Int J Nanomedicine*. Jun 2006; 1(2):115-116.
2. Fragkou E. Nanomedicine. *Newsletter of Nanosciences & Nanotechnologies*. Mar 2006; 2(1):6-10.
3. [NIH] National Institutes of Health. National Institute of Health Roadmap for Medical Research: Nanomedicine 2006. Accessed May 15, 2006.
4. Moore R. Nanomedicine: Why is it different? *Nanomagazine*. Aug 2008; 8:38-39.
5. Kimura, Shunsaku S. Molecular assemblies as biomimetic systems and their applications. *Macromol Biosci*. Nov 2008; 8(11):979-80.
6. Fragkou E. Topical and Transdermal Drug Delivery with New Pharmacotechnical Formulations (Review). *Journal of Hellenic Society for Dermatological Surgery*. 2007; 4(1):41-53.
7. Tagne JB, Kakumanu S, Nicolosi RJ. Nanoemulsion Preparations of the Anticancer Drug Dacarbazine Significantly Increase Its Efficacy in a Xenograft Mouse Melanoma Model. *Mol Pharm*. 2008 Oct 1; 5(6):1055-1063.
8. Wang, May D, Shin, Dong M, Simons, Jonathan W et al. Nanotechnology for targeted cancer therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2007 Jun; 7(6):833-837.
9. Xu FM, Xu JP, Ji J, Shen JC. A novel biomimetic polymer as amphiphilic surfactant for soluble and biocompatible carbon nanotubes (CNTs). *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2008 Nov 15; 67(1):67-72.
10. Tabata Y, Murakami Y, Ikada Y. Photodynamic effect of polyethylene glycol-modified fullerene on tumor. *Jpn J Cancer Res*. 1997; 88:1108-1116.
11. Klajnert B and Bryszewska M. Dendrimers: properties and applications (Review). *Acta Biochim Pol*. 2001; 48(1):199-208.
12. Lu A, Salabas E L, Schüth F. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application (Review). *Angewandte Chemie International Edition*. 2007; 46 (8):1222-1244.
13. Fragkou E. Transdermal Drug Delivery and New Pharmacotechnical Systems (Review). *BIO Journal*. 2007; 21:54-58.
14. Chu C, Fraunhofer J A, Greisler H. Wound closure biomaterials and devices. CRC Press. 1997.
15. Michalet X, Pinaud F, Bentolila A, Tsay M, Doose S, Li J et al. Quantum dots for live cells, in vivo imaging and diagnostics. In *Science*. 2005;

- 307:538-544.
16. Cui D, Pan B, Zhang H, Gao F, Wu R, Wang J et al. Self-Assembly of Quantum Dots and Carbon Nanotubes for Ultrasensitive DNA and Antigen Detection. *Anal Chem.* 2008 Nov 1; 80(21):7996-8001.
 17. Fragkou E. Biosensors for Electrochemical Detection and Analysis (State-of-the-Art). Post-graduate thesis in Nanobiotechnology. Aristotle University of Thessaloniki, GR. 2007 May.
 18. Boggild, Hansen T M, Tanasa C, Grey F. Fabrication and actuation of customized nano-tweezers with a 25 nm gap. *Nanotechnology.* 2001; 12:331-335.
 19. Robert A, Freitas J. Microbivores: Artificial Mechanical Phagocytes using Digest and Discharge Protocol. *Evol. Technol.* 2005; 14:1-52.
 20. Freitas J. Exploratory design in medical nanotechnology: a mechanical artificial red cell. *Artificial Cells Blood Substitutes Immobilization. Biotechnol.* 1998; 26:411-430.