

---

# Εισαγωγή στη Νανοϊατρική

---

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Κέντρο Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης (Κ.Ε.ΔΙ.ΒΙ.Μ.) του **Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.)** σας καλωσορίζει στο Πρόγραμμα Συμπληρωματικής εξ Αποστάσεως Εκπαίδευσης και συγκεκριμένα στο πρόγραμμα επαγγελματικής επιμόρφωσης και κατάρτισης με τίτλο **«Εισαγωγή στη Νανοϊατρική»**.

Η ανάγκη συνεχούς επιμόρφωσης και πιστοποίησης επαγγελματικών δεξιοτήτων οδήγησε το **Πρόγραμμα Συμπληρωματικής εξ Αποστάσεως Εκπαίδευσης (E-Learning)** του Ε.Κ.Π.Α. στο σχεδιασμό των πρωτοποριακών αυτών Προγραμμάτων Επαγγελματικής Επιμόρφωσης και Κατάρτισης, με γνώμονα τη **διασύνδεση της θεωρητικής με την πρακτική γνώση**, αναπτύσσοντας κυρίως, την εφαρμοσμένη διάσταση των επιστημών στα αντίστοιχα επαγγελματικά πεδία.

Στη συνέχεια, σας παρουσιάζουμε αναλυτικά το πρόγραμμα σπουδών για το πρόγραμμα επαγγελματικής επιμόρφωσης και κατάρτισης: **«Εισαγωγή στη Νανοϊατρική»**, τις προϋποθέσεις συμμετοχής σας σε αυτό, καθώς και όλες τις λεπτομέρειες που πιστεύουμε ότι είναι χρήσιμες, για να έχετε μια ολοκληρωμένη εικόνα του προγράμματος.

## 2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

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 την έννοια της νανοτεχνολογίας. Από την εποχή εκείνη μέχρι σήμερα, η επιστήμη αυτή έχει ήδη εισχωρήσει στα νευραλγικότερα πεδία της ιατρικής έρευνας, καθώς επεκτείνεται με ταχείς ρυθμούς και με αναρίθμητες εφαρμογές σε διαφορετικές κατευθύνσεις. Ως βιοτεχνολογικό παρακλάδι της νανοτεχνολογίας, η νανοϊατρική αναφέρεται στην παρακολούθηση, την ανίχνευση, την αποκατάσταση και τον έλεγχο των βιολογικών συστημάτων του ανθρώπου σε μοριακό επίπεδο, με την υψηλής ακρίβειας κατασκευή και χρήση νανοδομών και νανοδιατάξεων.

Η διαγνωστική προσέγγιση της παραδοσιακής ιατρικής πραγματοποιείται σε επίπεδο ιστού, με την έκφραση των συμπτωμάτων μίας ασθένειας, η οποία μπορεί να βρίσκεται ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Από την άλλη πλευρά, στη νανοϊατρική έχουμε τη δυνατότητα ανίχνευσης μεταβολών σε μοριακό επίπεδο. Το γεγονός αυτό κάνει πιο εφικτή την άμεση αντιμετώπιση των προβλημάτων, προτού ακόμα παρατηρηθούν, με τις συνηθισμένες μεθόδους, ενοχλήσεις ή εμφανείς αλλοιώσεις. Η πρώιμη αυτή διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης ασθενειών.

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

Κάποια από τα πεδία έρευνας της νανοιατρικής, είναι:

- ▶ **Η αυτοσυναρμολόγηση σε επίπεδο νανοκλίμακας**
- ▶ **Η in vivo και σε πραγματικό χρόνο παρακολούθηση σε επίπεδο κυττάρου**
- ▶ **Η βιοενεργή επισήμανση μορίων και βιολογικών δομών**
- ▶ **Η ενεργοποίηση της αυτοεπιδιόρθωσης των ιστών**

Η έρευνα για τις μελλοντικές εφαρμογές που μπορούν να προκύψουν από τη χρήση της νανοιατρικής 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.

Οι βιοϊατρικές εφαρμογές ταξινομούνται σύμφωνα με διάφορες παραμέτρους. Καταρχήν αν εφαρμόζονται in vivo (μέσα στο σώμα) ή in vitro (έξω από αυτό). Σε ότι αφορά τις in vivo εφαρμογές αυτές μπορούν να διαχωριστούν περαιτέρω σε θεραπευτικές, όπως είναι η υπερθερμία και η μεταφορά φαρμάκων και σε διαγνωστικές (κυρίως ως σκιαγραφικά μέσα στην MRI ή και σε άλλες απεικονιστικές μεθόδους). Για τις in vitro εφαρμογές η κύρια χρησιμοποίησή τους είναι για διαγνωστικούς σκοπούς (κυρίως για τον διαχωρισμό ομάδων κυττάρων). Η εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην ιατρική έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη μίας νέας γενιάς διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων βασίζεται στη χρήση νανοϋλικών και διατάξεων τα οποία έχουν μικρό μέγεθος, απαιτούν μικρή ποσότητα δείγματος και παρέχουν σε σύντομο χρονικό διάστημα ακριβή βιολογικά δεδομένα μέσω μίας απλής μέτρησης. Επιπλέον, η σύγκλιση της νανοτεχνολογίας και της ιατρικής απεικόνισης αναμένεται στο μέλλον να καταστήσει δυνατή την ανίχνευση ενός μόνο μορίου ή ενός κυττάρου μέσα σε ένα πολύπλοκο βιολογικό περιβάλλον.

Στόχος του προγράμματος είναι η καθοδήγηση των εκπαιδευομένων για την απόκτηση των βασικών εισαγωγικών γνώσεων στη νανοϊατρική, καθώς και η παρακίνηση τους να εμβαθύνουν περισσότερο με στόχο την περαιτέρω εξειδίκευση τους στα πλαίσια της αντίστοιχης ειδικότητας.

Το παρόν πρόγραμμα απευθύνεται σε εργαζόμενους στην Υγεία (γιατρούς, νοσηλευτές, βιολόγους, βιοχημικούς κ.λ.π.), αλλά και άλλους επιστήμονες όπως Φυσικούς, Χημικούς, μηχανικούς ασχολούμενους με βιοϊατρική τεχνολογία, σε εκπαιδευτικούς λειτουργούς και, γενικότερα, σε όσους ενδιαφέρονται να αποκτήσουν εισαγωγικές γνώσεις στις εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στις βιοϊατρικές επιστήμες.

Οι εκπαιδευόμενοι μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος, θα έχουν αποκτήσει μια ολοκληρωμένη εικόνα για τις βασικές γνώσεις και τις κυριότερες εφαρμογές της νανοϊατρικής σήμερα.

### **3. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ ΠΟΥ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΔΕΚΤΟΙ ΣΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ - ΤΡΟΠΟΣ ΕΝΤΑΞΗΣ**

Αίτηση συμμετοχής μπορούν να υποβάλλουν:

- ▶ απόφοιτοι Πανεπιστημίου/ΤΕΙ της ημεδαπής και της αλλοδαπής
- ▶ απόφοιτοι δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης με συναφή στο αντικείμενο εργασιακή εμπειρία

Η αίτηση συμμετοχής υποβάλλεται ηλεκτρονικά, μέσω της ιστοσελίδας:

<https://elearningekpa.gr/>

### **4. ΠΡΟΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ**

Τα προαπαιτούμενα για την παρακολούθηση του Προγράμματος από τους εκπαιδευόμενους είναι:

- ▶ Πρόσβαση στο Διαδίκτυο
- ▶ Κατοχή προσωπικού e-mail
- ▶ Βασικές γνώσεις χειρισμού ηλεκτρονικών υπολογιστών
- ▶ Γνώση της Αγγλικής Γλώσσας επιπέδου B2

### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

Η διδασκαλία στα προγράμματα εξ αποστάσεως επαγγελματικής επιμόρφωσης και κατάρτισης του Κέντρου Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης του ΕΚΠΑ διεξάγεται μέσω του διαδικτύου, προσφέροντας στον εκπαιδευόμενο «αυτονομία», δηλαδή δυνατότητα μελέτης

ανεξαρτήτως περιοριστικών παραγόντων, όπως η υποχρέωση της φυσικής του παρουσίας σε συγκεκριμένο χώρο και χρόνο.

Το εκπαιδευτικό υλικό του προγράμματος διατίθεται σταδιακά, ανά διδακτική ενότητα, μέσω ειδικά διαμορφωμένων ηλεκτρονικών τάξεων. Κατά την εξέλιξη κάθε θεματικής ενότητας αναρτώνται σε σχετικό link οι απαραίτητες για την ομαλή διεξαγωγή της εκπαιδευτικής διαδικασίας ανακοινώσεις.

Ο εκπαιδευόμενος, αφού ολοκληρώσει τη μελέτη της εκάστοτε διδακτικής ενότητας, καλείται να υποβάλει ηλεκτρονικά, το αντίστοιχο τεστ αξιολόγησης. Τα τεστ μπορεί να περιλαμβάνουν ερωτήσεις αντιστοίχισης ορθών απαντήσεων, πολλαπλής επιλογής, αληθούς/ψευδούς δήλωσης, ή upload, όπου ο εκπαιδευόμενος θα πρέπει να διατυπώσει και να επισυνάψει την απάντησή του. Η θεματική ενότητα μπορεί να συνοδεύεται από τελική εργασία, η οποία διατίθεται κατά την ολοκλήρωση της θεματικής ενότητας (εφόσον το απαιτεί η φύση της θεματικής ενότητας) και αφορά το σύνολο της διδακτέας ύλης.

Παράλληλα, παρέχεται **πλήρης εκπαιδευτική υποστήριξη** δεδομένου ότι ο εκπαιδευόμενος μπορεί να απευθύνεται ηλεκτρονικά (για το διάστημα που διαρκεί το εκάστοτε μάθημα) στον ορισμένο εκπαιδευτή του, μέσω ενσωματωμένου στην πλατφόρμα ηλεκτρονικού συστήματος επικοινωνίας, για την άμεση επίλυση αποριών σχετιζόμενων με τις θεματικές ενότητες και τις ασκήσεις αξιολόγησης ή την τελική εργασία.

**Το υλικό του προγράμματος είναι στην αγγλική γλώσσα, η εκπαιδευτική υποστήριξη γίνεται στην αγγλική και ελληνική γλώσσα.**

## **6. ΤΡΟΠΟΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ**

Σε κάθε διδακτική ενότητα ο εκπαιδευόμενος θα πρέπει να επιλύει και να υποβάλλει ηλεκτρονικά το αντίστοιχο τεστ, τηρώντας το χρονοδιάγραμμα που έχει δοθεί από τον εκπαιδευτή του. Η κλίμακα βαθμολογίας κυμαίνεται από 0 έως 100%. Συνολικά, η βαθμολογία κάθε θεματικής ενότητας προκύπτει κατά το 60% από τις ασκήσεις αξιολόγησης και κατά το υπόλοιπο 40% από την τελική εργασία, η οποία εκπονείται στο τέλος του συγκεκριμένου μαθήματος και εφόσον το απαιτεί η φύση αυτού.

Η χορήγηση του **Πιστοποιητικού Επιμόρφωσης** πραγματοποιείται, όταν ο εκπαιδευόμενος λάβει σε όλα τα μαθήματα βαθμό μεγαλύτερο ή ίσο του 50%. Σε περίπτωση που η συνολική βαθμολογία ενός ή περισσότερων μαθημάτων δεν ξεπερνά το 50%, ο εκπαιδευόμενος έχει τη δυνατότητα επανεξέτασης των μαθημάτων αυτών μετά την ολοκλήρωση της εκπαιδευτικής διαδικασίας του προγράμματος. Η βαθμολογία που θα συγκεντρώσει κατά τη διαδικασία

επανεξέτασής του είναι και η οριστική για τα εν λόγω μαθήματα, με την προϋπόθεση ότι ξεπερνά εκείνη που συγκέντρωσε κατά την κανονική διάρκεια της εκπαιδευτικής διαδικασίας. Σε διαφορετική περίπτωση διατηρείται η αρχική βαθμολογία.

## **7. ΛΟΙΠΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΩΝ - ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ**

Πέρα από την **επιτυχή ολοκλήρωση** του προγράμματος για τη χορήγηση του Πιστοποιητικού απαιτούνται τα εξής:

► **Συμμετοχή του εκπαιδευόμενου στη διαδικασία Δειγματοληπτικού Ελέγχου Ταυτοποίησης**

Η διαδικασία Δειγματοληπτικού Ελέγχου Ταυτοποίησης Εκπαιδευόμενου στοχεύει στη διασφάλιση της ποιότητας των παρεχομένων εκπαιδευτικών υπηρεσιών. Συγκεκριμένα, εξουσιοδοτημένο στέλεχος του Κέντρου Επιμόρφωσης και Δια Βίου Μάθησης του ΕΚΠΑ, επικοινωνεί τηλεφωνικώς με ένα τυχαίο δείγμα εκπαιδευόμενων, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν συμμετείχαν στις εκπαιδευτικές διαδικασίες του προγράμματος, εάν αντιμετώπισαν προβλήματα σε σχέση με το εκπαιδευτικό υλικό, την επικοινωνία με τον ορισμένο εκπαιδευτή τους, καθώς και με τη γενικότερη μαθησιακή διαδικασία. Η τηλεφωνική επικοινωνία διεξάγεται με την ολοκλήρωση του εκάστοτε προγράμματος, ενώ η μέση χρονική διάρκειά της συγκεκριμένης διαδικασίας είναι περίπου 2-3 λεπτά.

Σε περίπτωση μη συμμετοχής του εκπαιδευόμενου στη διαδικασία Δειγματοληπτικού Ελέγχου Ταυτοποίησης, εφόσον κληθεί, ή μη ταυτοποίησής του κατά τη διεξαγωγή της, δεν χορηγείται το πιστοποιητικό σπουδών, ακόμα και αν έχει ολοκληρώσει επιτυχώς την εξ αποστάσεως εκπαιδευτική διαδικασία.

► **Συμμετοχή του εκπαιδευόμενου στη διαδικασία Δειγματοληπτικού Ελέγχου Εγγράφων**

Ο δειγματοληπτικός έλεγχος εγγράφων διασφαλίζει την εγκυρότητα των στοιχείων που έχει δηλώσει ο εκπαιδευόμενος στην αίτηση συμμετοχής του στο Πρόγραμμα και βάσει των οποίων έχει αξιολογηθεί και εγκριθεί η αίτηση συμμετοχής του σε αυτό.

Κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας του προγράμματος, πραγματοποιείται δειγματοληπτικός έλεγχος εγγράφων από τη Γραμματεία. Ο εκπαιδευόμενος θα πρέπει να είναι σε θέση να προσκομίσει τα απαραίτητα δικαιολογητικά τα οποία πιστοποιούν τα στοιχεία που έχει δηλώσει στην αίτηση συμμετοχής (Αντίγραφο Πτυχίου, Αντίγραφο Απολυτήριου Λυκείου, Βεβαίωση Εργασιακής Εμπειρίας, Γνώση Ξένων Γλωσσών κ.τ.λ.).

Σε περίπτωση μη συμμετοχής του εκπαιδευόμενου στη διαδικασία Δειγματοληπτικού Ελέγχου Εγγράφων, εφόσον κληθεί, ή μη ύπαρξης των δικαιολογητικών αυτών, δεν χορηγείται το πιστοποιητικό σπουδών, ακόμα και αν έχει ολοκληρώσει επιτυχώς την εξ αποστάσεως εκπαιδευτική διαδικασία.

► **Αποπληρωμή του συνόλου των διδάκτρων**

Ο εκπαιδευόμενος θα πρέπει να μην έχει οικονομικής φύσεως εκκρεμότητες. Σε περίπτωση που υπάρχουν τέτοιες, το πιστοποιητικό σπουδών διατηρείται στο αρχείο της Γραμματείας, μέχρι την ενημέρωση της για τη διευθέτηση της εκκρεμότητας.

**Αναλυτική περιγραφή των παραπάνω υπάρχει στον Κανονισμό Σπουδών:**

**<https://elearningekpa.gr/regulation>**

## **8. ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ**

Οι συγγραφείς του εκπαιδευτικού υλικού είναι μέλη ΔΕΠ του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών ή και ειδικοί εμπειρογνώμονες με ιδιαίτερη συγγραφική καταξίωση, οι οποίοι κατέχουν πολύ βασικό ρόλο στην υλοποίηση του προγράμματος.

## **9. ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ Η ΥΛΗ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

Το πρόγραμμα επαγγελματικής επιμόρφωσης και κατάρτισης περιλαμβάνει **6 θεματικές ενότητες (μαθήματα)**.

### **ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ**

#### **Θεματική Ενότητα 1. Εισαγωγή στη Νανοτεχνολογία**

*Υπεύθυνος: Γιώργος Λούντος, Επίκ. Καθηγητής, Τμήμα Τεχνολογίας Ιατρικών Οργάνων, ΤΕΙ Αθηνών*

#### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 1: Βασικοί όροι και ιστορική αναδρομή**

Με τον όρο νανοτεχνολογία αναφερόμαστε στο σύνολο των επιστημών, οι οποίες μελετάνε τις ιδιότητες και εφαρμογές σωματίδων με τουλάχιστον μία διάσταση μικρότερη των 100-200nm. Αρχικά θα περιγραφούν τα βασικά φαινόμενα τα οποία εξηγούν γιατί στις διαστάσεις αυτές η ύλη αποκτά μοναδικές ιδιότητες (φυσικές, χημικές, οπτικές, ηλεκτρικές, μαγνητικές κλπ), ώστε τα νανოსωματίδια να καθίστανται ιδιαίτερα ελκυστικό πεδίο έρευνας. Η νανοτεχνολογία δεν περιορίζεται στην παραγωγή και μελέτη νανοϋλικών, αλλά αφορά ένα σύνολο διαφορετικών

επιστημονικών κλάδων που α) πραγματοποιούν βασική έρευνα στο χώρο της φυσικής και της χημείας, β) μελετούν τις θεωρητικές ιδιότητες νέων υλικών, γ) αναπτύσσουν εργαλεία προσομοίωσης, δ) σχεδιάζουν και αξιολογούν νέα υλικά, ε) αναπτύσσουν εργαλεία τα οποία απαιτούνται για την αξιοποίηση των νανοϋλικών, στ) παράγουν νανοϋλικά σε μεγάλη κλίμακα για βιομηχανικές εφαρμογές, οι οποίοι κα θα αναλυθούν. Τέλος θα συζητηθούν οι σημαντικές αλλαγές, που η εισαγωγή της νανοτεχνολογίας έχει επιφέρει την τελευταία κυρίως 20ετία και οι οποίες αντανακλούν τόσο στην εκπαίδευση και την έρευνα, όσο και στη βιομηχανία και την κοινωνία, καθώς και προκλήσεις και ηθικά θέματα που εγείρονται.

Παρόλο που ο όρος νανοτεχνολογία πρωτοεμφανίστηκε στα μέσα της δεκαετίας του 70 και ως επισήμη εδραιώθηκε μετά τη δεκαετία του 90, η νανοτεχνολογία δεν αποτελεί μία νέα επιστήμη, αλλά έχει τις ρίζες της στην αρχαιότητα, όπου τεχνίτες χρησιμοποιούσαν εν αγνοία τους μεθοδολογίες που βασίζονταν νανοσωματίδια. Η ιστορική αναδρομή θα περιλαμβάνει βασικούς σταθμούς που αφορούν α) την ανάπτυξη της θεωρίας των φυσικών και χημικών αρχών, στις οποίες στηρίζεται η νανοτεχνολογία, β) τις πρώτες αναφορές στην επιστήμη της νανοτεχνολογίας και της ανάπτυξης της σχετικής ορολογίας τον περασμένο αιώνα, γ) την εμφάνιση και μελέτη των πρώτων νανοσωματιδίων και νανοδομών, δ) την ανάπτυξη των πρώτων εργαλείων νανοτεχνολογίας, ε) την εμφάνιση των πρώτων προϊόντων βασισμένων στη νανοτεχνολογία και στ) άλλα κομβικά σημεία που επηρέασαν τον κλάδο.

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 2: Τύποι νανοσωματιδίων**

Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί ή συντεθεί ένας μεγάλος αριθμός νανοσωματιδίων, ενώ η διαρκής επιστημονική έρευνα οδηγεί στην παραγωγή νέων νανοδομών ή στην τροποποίηση των ήδη υπαρχόντων. Παρολαυτά, μετά από 3 δεκαετίες συνεχούς έρευνας, υπάρχει σήμερα ένας αριθμός νανοδομών, οι οποίες έχουν ερευνηθεί ενδελεχώς και έχουν οδηγήσει σε πρακτικές εφαρμογές, ακόμα και σε προϊόντα. Στην ενότητα αυτή περιγράφονται α) οι βασικότερες δομές νανοσωματιδίων που υπάρχουν σήμερα, β) οι βασικές μεθοδολογίες και τεχνικές παρασκευής, χαρακτηρισμού και αξιολόγησής τους, γ) οι βασικές φυσικές, χημικές και λοιπές ιδιότητες τους, δ) οι κύριες χρήσεις τους σε μια ποικιλία εφαρμογών, που δεν περιορίζονται στην ιατρική, αλλά αγγίζουν ευρύτερους τομείς της βιομηχανίας και καθημερινότητας. Πιο συγκεκριμένα θα καλυφθούν: α) νανοσωληνες άνθρακα, β) μαγνητικά νανοσωματίδια, γ) κβαντικές τελείες, δ) δενδριμερή, ε) λιποσώματα, στ) πολυμερή νανοσωματίδια, ζ) άλλοι νέοι τύποι νανοσωματιδίων.

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 3: Οργανολογία νανοτεχνολογίας στην ιατρική**

Η νανοτεχνολογία δεν περιορίζεται στη σύνθεση και παρασκευή νανοσωματιδίων, αλλά υπάρχει ένας αριθμός επιστημονικών κλάδων, οι οποίοι την υποστηρίζουν παρέχοντας αναγκαίες



τεχνολογίες και εξοπλισμό. Στην ενότητα αυτή θα καλύφθούν βασικά στοιχεία οργανολογίας, που απαιτούνται για μελέτη νανοσωματιδίων και αξιοποίηση των νανοϊδιοτήτων τους. Πιο συγκεκριμένα θα καλυφθούν οι διαφορετικοί τύποι μικροσκοπιών με έμφαση στα Scanning Electron Microscopy (SEM), Transmission Electron Microscopy (TEM), Atomic Force Microscopy (AFM) που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη τους. Επίσης θα περιγραφούν λοιπές μέθοδοι χαρακτηρισμού, όπως X-Ray Diffraction (XRD), Dynamic Light Scattering (DLS), τόσο από άποψη αρχών λειτουργίας, όσο και σχετικής οργανολογίας.

Επίπλέον, καθώς το συγκεκριμένο Μάθημα εστιάζει στη νανοϊατρική θα γίνει επισκόπηση των τεχνικών in vivo απεικόνισης νανοσωματιδίων με έμφαση στην οπτική απεικόνιση κβαντικών τελειών, MRI απεικόνιση μαγνητικών νανοσωματιδίων και απεικόνιση διαφόρων τύπων ραδιοσημασμένων νανοσωματιδίων. Για την καλύτερη κατανόηση θα δοθούν συνοπτικά και οι φυσικές αρχές αυτών των απεικονιστικών τεχνικών. Παράλληλα θα περιγραφούν οι φυσικές αρχές της υπερθερμίας μαγνητικών νανοσωματιδίων, η απαραίτητη οργανολογία για πρόκληση υπερθερμίας και μη επεμβατικής μέτρησης θερμοκρασίας και παραδείγματα σχετικών μελετών. Τέλος θα γίνει επισκόπηση άλλων ενδιαφέροντων εφαρμογών, οι οποίες βασίζονται σε νέες τεχνολογικές εξελίξεις που συνδυάζονται με την ανάπτυξη ειδικών τύπων νανοσωματιδίων.

## Θεματική Ενότητα 2. Εισαγωγή στη Νανοϊατρική

*Υπεύθυνος: Μαρία Γαζούλη, Επίκ. Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας, Εργαστήριο Βιολογίας, Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ*

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 1: Εφαρμογές της Νανοϊατρικής in vitro**

Η in vitro νανοδιαγνωστική συνοψίζεται στη σήμανση κυτταρικών πρωτεϊνών και δομών (μεμβρανικές ή/και ενδοκυτταρικές), σε μονιμοποιημένα ή ζωντανά κύτταρα, στην ανίχνευση ποικίλων υπό μελέτη μορίων και κυττάρων, με τη χρήση πρωτογενών και δευτερογενών αντισωμάτων, αλλά και στη χρήση τους στην τεχνική FISH, με σκοπό τη χαρτογράφηση DNA ή RNA, των υπό μελέτη κυτταρικών πληθυσμών. Η ex vivo ανάλυση βιολογικών δειγμάτων πραγματοποιείται με μία σειρά από φασματοσκοπικές μεθόδους και μεθόδους μικροσκοπίας, με πιο συνηθισμένες την οπτική μικροσκοπία και τις μεθόδους ηλεκτρονικής και μικροσκοπίας κοντινού πεδίου. Επίσης αναλυτικές τεχνικές όπως μικροσκοπία σάρωσης με ακίδα, φασματοσκοπία απεικόνισης μάζας και προηγμένες τεχνολογίες υπέρηχων παρέχουν δυνατότητες για in vitro διάγνωση.

Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση νανοανιχνευτών-αισθητήρων. Αυτοί αποτελούνται από ένα σύνθετο σύστημα ενόργανης ανάλυσης που περιλαμβάνει ένα βιολογικής προέλευσης αισθητήριο στοιχείο (π.χ. αντίσωμα, DNA, κύτταρο ή μικροοργανισμό), ενσωματωμένο ή στενά συνδεδεμένο με

ένα φυσικοχημικό μετατροπέα σήματος. Ο συνήθης στόχος των βιοαισθητήρων είναι η ανίχνευση μιας φυσικοχημικής μεταβολής. Ιδανικά δομικά υλικά για εφαρμογές στους βιοαισθητήρες αποτελούν οι νανοσωλήνες, τα κβαντικά κοκκία κ.α. αφού μπορούν να προσλαμβάνουν με ευκολία ενεργές χημικές ομάδες στην πλευρική επιφάνειά τους που χρησιμεύουν ως υποδοχείς για την ανίχνευση χημικών ουσιών ή παθολογικών βιοδεικτών. Τα nano-biochips (lab-on-a-chip or LOC systems) αποτελούν την εξέλιξη των βιοαισθητήρων στην κλινική πράξη. Δημιουργούνται από την ενσωμάτωση ενός πολλαπλού συστήματος νανοβιοαισθητήρων σε ένα στερεό υπόστρωμα. Τα επόμενα χρόνια, τα συστήματα αυτά αναμένεται ότι θα παρέχουν γρήγορη και φθηνή ανάλυση γονιδίων, πρωτεϊνών και βιοχημικών παραμέτρων από μία μόνο σταγόνα βιολογικού υγρού (αντικαθιστώντας τις σύνθετες εργαστηριακές εξετάσεις), ενώ τα εμφυτεύσιμα microchips κάτω από το δέρμα μπορεί να αυξήσουν τις δυνατότητές μας για τη συλλογή ιατρικών δεδομένων.

Με την ανάπτυξη της in vitro νανοδιαγνωστικής, μειώνεται σημαντικά ο χρόνος, η προσπάθεια αλλά και η δαπάνη κατά την προετοιμασία και την ανάλυση δειγμάτων DNA, αίματος, δειγμάτων ιστών κτλ. Επίσης, η απαίτηση μικρότερης ποσότητας δειγμάτων σημαίνει ελαχιστοποίηση της επέμβασης στον ανθρώπινο οργανισμό για την εξαγωγή του δείγματος, που είναι μία από τις κύριες επιδιώξεις της Νανοϊατρικής.

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 2: Εφαρμογές της Νανοϊατρικής in vivo**

Ο όρος in vivo διάγνωση αναφέρεται γενικά σε τεχνικές απεικόνισης σε πραγματικό χρόνο (π.χ. μοριακή απεικόνιση), ωστόσο περιλαμβάνει και τις εμφυτεύσιμες διαγνωστικές συσκευές. Τα πλεονεκτήματα της μοριακής απεικόνισης είναι η έγκαιρη διάγνωση διαφόρων ασθενειών και η παρακολούθηση της εξέλιξής τους (π.χ. καρκινικές μεταστάσεις). Η στοχευμένη μοριακή απεικόνιση επιτρέπει την αναγνώριση του τόπου ανάπτυξης μιας φλεγμονής, την οπτικοποίηση των αγγειακών δομών ή των σταδίων συγκεκριμένων ασθενειών, την παρακολούθηση της κατανομής ενός φαρμάκου και την ανίχνευση της απρόβλεπτης και πιθανόν επικίνδυνης συσσώρευσης του σε κάποιες περιοχές. Ο κύριος στόχος της in vivo απεικόνισης είναι η ανάπτυξη ιδιαίτερα ευαίσθητων και αξιόπιστων τεχνικών απεικόνισης, κατάλληλων για διάγνωση ασθενειών, απελευθέρωση φαρμάκων και παρακολούθηση της κατανομής τους, και έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (theranostics).

Οι μελλοντικοί ερευνητικοί στόχοι σε ότι αφορά την in vivo απεικόνιση είναι οι εξής:

- ▶ Ανάπτυξη βελτιωμένων συστημάτων ανίχνευσης εστιάζοντας σε μικρές, αποτελεσματικές, χαμηλού κόστους κάμερες για απεικόνιση όλου του σώματος με πολλαπλά-ισότοπα και πολλαπλούς ανιχνευτές
- ▶ Βελτίωση των υπαρχόντων ανιχνευτών μέσω βελτίωσης της αρχιτεκτονικής τους ή των υλικών δόμησης τους

- ▶ Ανάπτυξη βελτιωμένων, μη τοξικών ανιχνευτικών μικροδιατάξεων που δεν προκαλούν διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ διεγείρονται από κάποιο εξωτερικό μαγνητικό ή ηλεκτρομαγνητικό πεδίο (ραδιοσυχνότητα, υπέρηχους, ακτίνες X) και διεισδύουν στα κύτταρα ξεπερνώντας τα διάφορα βιολογικά εμπόδια
- ▶ Βελτίωση των μεθόδων συλλογής σημάτων, ανάλυσης εικόνας και επεξεργασίας σήματος και δεδομένων (π.χ. μετατροπή σήματος από απόσταση, ενδοκυτταρική τομογραφία σε πραγματικό χρόνο, ανίχνευση και διάγνωση με χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή για διευκόλυνση της εξαγωγής πληροφοριών).

## Νανοθεραπευτική

Με τη χρήση της νανοβιοτεχνολογίας μπορεί να επιταχυνθεί η θεραπευτική ικανότητα των πρωτεϊνικών και μακρομοριακών φαρμάκων για τη καταπολέμηση των μολυσματικών νόσων και του καρκίνου. Η εφαρμογές των νανοσωματιδίων στη θεραπεία, διακρίνεται σε τρεις ευρείς τομείς:

- ▶ της στοχευμένης θεραπείας (targeted delivery)
- ▶ της αναγεννητικής ιατρικής (regenerative medicine)
- ▶ της χειρουργικής καθοδήγησης

Η πρώτη, συνίσταται στην *in vivo* μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών με χρήση νανοσωματιδίων όπως, νανοκρύσταλλοι, νανοσφαίρες και νανοκάψουλες. Λόγω των διαστάσεών τους, αυτά τα νανosuστήματα μεταφοράς μπορούν να διαπεράσουν κάθε είδους βιολογικές μεμβράνες και να απορροφηθούν στη κυκλοφορία του αίματος. Έτσι, η νανοθεραπευτική εγγυάται την μεταφορά μεγάλης δόσης φαρμάκων σε μια αυστηρά συγκεκριμένη περιοχή, ελαττώνοντας την ολική συγκέντρωση του φαρμάκου στον οργανισμό, την τοξικότητα και τις επακόλουθες παρενέργειες. Η βαθιά κατανόηση των αλληλεπιδράσεων των τεχνητών νανοδομών (π.χ. νανοσωματιδίων) με τον οργανισμό είναι ο βασικότερος παράγοντας για την επιτυχία της στοχευμένης θεραπείας. Μερικούς από τους στόχους της νανοτεχνολογίας είναι ο σχεδιασμός νανοδομών που απορροφώνται από τα κύτταρα (σχήμα, διαστάσεις, χημικά χαρακτηριστικά των επιφανειών των νανοδομών), η αιμοσυμβατότητα και η μελέτη της αλληλεπίδρασης των νανοδομών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η *in vivo* μεταφορά-κατανομή και αποικοδόμηση των νανοδομών, η αποβολή των νανοδομών από το σώμα. Επιπλέον, σημαντικός είναι ο τρόπος εισαγωγής των νανοδομών στον οργανισμό, όπως π.χ. με νανοβελόνες, μέσω μικροηλεκτρομηχανικών συστημάτων (MEMS) που τοποθετούνται στο δέρμα ή με *biochips* που εμφυτεύονται στο σώμα.

Όσον αφορά στην αναγεννητική ιατρική, αναμένεται να θεραπεύσει ασθένειες όπως η οστεοαρθρίτιδα, οι ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, μέσω της μηχανικής των ιστών (tissue engineering) και της βιομημητικής στρατηγικής (δηλ. της διαδικασίας προσομοίωσης των φαινομένων που συμβαίνουν στο κύτταρο).

Σχετικά με τη χειρουργική καθοδήγηση, η ευαισθησία και η φωτοσταθερότητα των νανοανιχνευτών διαπιστώθηκε μεγαλύτερη συγκριτικά με τις συμβατικές χρωστικές, συνεπώς η χειρουργική αυτή προσέγγιση θα μπορούσε να είναι πολύ αποτελεσματική για την αύξηση της ευαισθησίας στη χειρουργική αφαίρεση π.χ. των μεταστάσεων. Επιπρόσθετα οι νανοανιχνευτές στη χειρουργική θα μπορούσαν να χρησιμεύουν και ως στεγανοποιητές, μια εφαρμογή κατά την οποία θα μπορούσαν για παράδειγμα οι αγγειοχειρουργοί να αποφύγουν τις ανεπιθύμητες διαρροές αίματος κατά την συρραφή αγγειακών μοσχευμάτων νεφρών και καρδιάς.

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 3: Περιορισμοί στη Χρήση και Βιοηθική**

Όπως με κάθε νέα θεραπευτική προσέγγιση, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε ποικίλα θέματα ασφαλείας σχετικά με τη χρήση των νανοδομών όπως:

Τη βιοδιασπορά των νανοανιχνευτών δηλαδή την κινητική τους, τις διακυμάνσεις τους ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης και την τοξικότητά τους. Για παράδειγμα, τα στοιχεία από τα οποία κατασκευάζεται ο πυρήνας κάππων νανοσωματιδίων, όπως το Cd, είναι τοξικά για τον οργανισμό, αφού η απελευθέρωση Cd<sup>2+</sup> οδηγεί στην καταστροφή των κυττάρων. Αυτό αντιμετωπίζεται μετατρέποντας τα υλικά αυτά σε βιολογικά αδρανή μέσω του περιβλήματος (ZnS) αλλά και τοποθετώντας διάφορα οργανικά μόρια και πολυμερή (PEG) που σταθεροποιούν τα QDs και μειώνουν την τοξικότητά τους. Μια εναλλακτική τεχνική για την μείωση της τοξικότητας είναι η χρήση QDs κατασκευασμένων από ζελατίνη ("jelly dots"), νανοσωματιδίων χρυσού ή διαμαντιού.

Τη βιοσυσσώρευση των νανοσωματιδίων, δηλαδή σε ποιους ιστούς συσσωρεύονται αυτά και πως αυτοί αποκρίνονται σε συνάρτηση με τη δοσολογία, το μέγεθος, το σχήμα και τις φυσικοχημικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων. Είναι απαραίτητο λοιπόν να μελετηθεί σε βάθος ο μηχανισμός με τον οποίο πραγματοποιείται η κυτταρική πρόσληψή τους.

Το κατά πόσο οι νανοανιχνευτές μπορούν να διαταράξουν τον κυτταρικό μεταβολισμό ή ακόμα και τη στερεοδιάταξη-λειτουργία των πρωτεϊνών. Άρα θα πρέπει να μελετηθεί ο μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα νανοσωματίδια.

Η πιθανότητα να εμπλέκονται οι δομές αυτές στη de novo προαγωγή παθολογικών καταστάσεων όπως το σχηματισμό όγκων.

Ως εκ τούτου, γίνεται αντιληπτό πως οι αλλαγές που επέρχονται στις μοριακές ιδιότητες ενός υλικού στη νανοκλίμακα ενισχύουν εξαιρετικά τις φυσικοχημικές του ιδιότητες, αλλά δεν είμαστε ακόμη σε θέση να κατανοήσουμε πλήρως όλες τις λεπτομέρειες που κρύβει το φαινόμενο αυτό. Προκύπτουν λοιπόν ποικίλα βιοηθικά ερωτήματα σχετικά με τη χρήση των νανοσωματιδίων όπως το τι γίνεται αν χάσουμε τον έλεγχό τους, ή το ποιος και κατά πόσο χρήζει θεραπείας, διάγνωσης, πρόγνωσης, πως θα εξασφαλιστεί η ηθική χρήση τέτοιων τεχνολογιών που θα είναι σε θέση να κατασκευάζουν μέχρι και διαγνωστικά νανορομπότ!

## Θεματική Ενότητα 3: Εφαρμογές Νανοσωματιδίων στη Νανοϊατρική

Υπεύθυνος: Πηνελόπη Μπουζιώτη

Ερευνήτρια Β', Εργαστήριο Ραδιοχημικών Μελετών, Ινστιτούτο Πυρηνικών και Ραδιολογικών Επιστημών, Ενέργειας, Τεχνολογίας και Ασφάλειας, ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος"

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 1: Νανοογκολογία**

Η Νανοογκολογία αναφέρεται στην εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην αντιμετώπιση του καρκίνου, και περιλαμβάνει τόσο τη διάγνωση όσο και τη θεραπεία αυτού. Η χρήση της νανοβιοτεχνολογίας στην ογκολογία οφείλεται στο γεγονός ότι τα νανοσωματίδια έχουν οπτικά, μαγνητικά ή/και δομικά χαρακτηριστικά που δεν διαθέτουν άλλα μεγαλύτερα μόρια. Μετά τη σύνδεσή τους με μόρια στόχευσης, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα πεπτίδια ή άλλα μικρά μόρια, τα νανοσωματίδια μπορούν στοχευμένα να εντοπίζουν αντιγόνα που υπάρχουν στην επιφάνεια του όγκου (τους λεγόμενους βιοδείκτες) με υψηλή συγγένεια και εξειδίκευση. Με μέγεθος που κυμαίνεται από 5 έως 100 nm, τα νανοσωματίδια έχουν μεγάλη επιφάνεια και διαθέτουν μεγάλο αριθμό λειτουργικών ομάδων, ικανών να δεσμεύουν πολλαπλούς διαγνωστικούς και θεραπευτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες. Σε αυτήν την ενότητα θα αναφερθούμε σε εξειδικευμένα νανοσωματίδια για μοριακή και κυτταρική απεικόνιση, στοχευμένα νανοσωματιδιακά φάρμακα για θεραπεία του καρκίνου, και εξειδικευμένες νανοσυσκευές για έγκαιρη ανίχνευση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, θα αναφερθούμε στα παρακάτω:

- ▶ Η Νανοβιοτεχνολογία στην Ανίχνευση του Καρκίνου
- ▶ Η Μεταφορά Αντικαρκινικών Φαρμάκων με Χρήση Νανοσωματιδίων
- ▶ Η Νανοβιοτεχνολογία στη Θεραπεία του Καρκίνου

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 2: Νανονευρολογία**

Η Νανονευρολογία είναι η εφαρμογή της νανοβιοτεχνολογίας στη μελέτη και διαχείριση παθήσεων του νευρικού συστήματος. Η Νανονευρολογία έχει ευρεία εφαρμογή σε νευροφυσιολογικές μελέτες, στη διάγνωση νευρολογικών παθήσεων και στην εξέλιξη χειρουργικών εργαλείων στη νευροχειρουργική. Σε αυτήν την ενότητα θα δούμε:

- ▶ Η Νανοβιοτεχνολογία σε Νευροφυσιολογικές Μελέτες
- ▶ Νανοδιάγνωση: Απεικόνιση του Εγκεφάλου με Χρήση Νανοσωματιδίων
- ▶ Μεταφορά Φαρμάκων στο ΚΝΣ με Χρήση Νανοσωματιδίων
- ▶ Η Νανοβιοτεχνολογία στην Αναγέννηση και Επισκευή του ΚΝΣ
- ▶ Νανοχειρουργική

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 3: Νανοκαρδιολογία και Νανοοφθαλμολογία**

Η Νανοκαρδιολογία είναι η εφαρμογή της νανοβιοτεχνολογίας στην αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της νανοβιοτεχνολογίας προσφέρουν πολλές νέες δυνατότητες στους τομείς της διάγνωσης και της θεραπείας καρδιαγγειακών νόσων. Στην ενότητα αυτή θα αναφερθούμε στα παρακάτω:

- ▶ Διάγνωση Καρδιαγγειακών Παθήσεων με Χρήση Νανοτεχνολογίας
- ▶ Θεραπεία Καρδιαγγειακών Παθήσεων με Νανοσωματίδια
- ▶ Η Νανοτεχνολογία στην Αναγέννηση του Καρδιαγγειακού Συστήματος

Η Νανοοφθαλμολογία περιγράφει την εφαρμογή της Νανοτεχνολογίας σε παθήσεις των οφθαλμών. Η Νανοοφθαλμολογία ασχολείται με την μεταφορά φαρμάκων στον πάσχοντα οφθαλμό, με τη μελέτη νόσων του οφθαλμού, αναγέννησης του οπτικού νεύρου και με την αντιμετώπιση νεοαγγειογένεσης σχετιζόμενης με εκφυλιστικές παθήσεις του οφθαλμού. Συγκεκριμένα, θα εστιάσουμε στα ακόλουθα σημεία:

- ▶ Νανοφορείς για Μεταφορά Οφθαλμικών Φαρμάκων
- ▶ Θεραπευτική Αντιμετώπιση Οφθαλμικών Διαταραχών με Χρήση της Νανοτεχνολογίας

### **Θεματική Ενότητα 4. Ιατρική Απεικόνιση με χρήση νανοσωματιδίων**

*Υπεύθυνος: Ευστάθιος Ευσταθόπουλος*

*Αναπλ. Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής - Ακτινοφυσικής, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Τομέας Κλινικοεργαστηριακός, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ*

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 1: Νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου ως σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης**

Τα σκιαγραφικά μέσα αντίθεσης παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ιατρική απεικόνιση και ιδιαίτερα στη μοριακή αφού αυξάνουν σημαντικά την ευαισθησία της απεικονιστικής τεχνικής. Την τελευταία δεκαετία η έρευνα για την απεικόνιση με τη χρήση νανοσωματιδίων έχει αυξηθεί σημαντικά. Τα νανοσωματίδια λόγω των ελκυστικών τους ιδιοτήτων μπορούν να δράσουν ως σκιαγραφικά μέσα παρουσιάζοντας αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με τα συμβατικά σκιαγραφικά.

Μέχρι στιγμής, τα μόνα νανοσωματίδια που έχουν πάρει έγκριση για κλινική χρήση σε ασθενείς από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) είναι τα μαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου (ΝΟΣ) τα οποία χρησιμοποιούνται ως σκιαγραφικά μέσα στην απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (Magnetic Resonance Imaging-MRI).

Δρουν κυρίως ως αρνητικά σκιαγραφικά υλικά προκαλώντας κυρίως μείωση των χρόνων T2, T2\*. Το μέγεθός τους δεν ξεπερνά τα 200 nm. Οι ιδιότητές τους μεταβάλλονται ανάλογα με το υλικό του πυρήνα, το υλικό που περιβάλλονται αλλά και το μέγεθός τους και επηρεάζουν σημαντικά την

βιοκατανομή και τη βιοσυμβατότητα των νανοσωματιδίων. Τα ΝΟΣ προσλαμβάνονται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες, μυελός των οστών). Η απεικόνισή τους βασίζεται στην πρόσληψή τους από τα μακροφάγα με τη χρήση κυρίως T2, T2\* ακολουθιών. Εμφανίζουν ελάχιστη τοξικότητα.

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 2: Κλινικές εφαρμογές των νανοσωματιδίων οξειδίου του σιδήρου στην απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό**

Η μοριακή απεικόνιση με τη χρήση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging–MRI) κατέχει σημαντικό ρόλο ως κλινικά απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση και τη διαχείριση σημαντικού αριθμού παθήσεων.

Μέχρι στιγμής, τα συμβατικά σκιαγραφικά που έχουν ως βάση το γαδολίνιο είναι το “gold standard” για το MRI. Ωστόσο, θεωρούνται ανεπαρκή για την ανίχνευση μοριακών δομών λόγω της χαμηλής ευαισθησίας τους. Στην κλινική πρακτική, τα ΝΟΣ έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην ογκολογία και στην απεικόνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

- ▶ **Ογκολογία:** Τα ΝΟΣ χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση πρωτοπαθών όγκων και τη διάγνωση μεταστάσεων σε λεμφαδένες. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ΝΟΣ προσλαμβάνονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και προσφέρουν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση μεταστάσεων.
- ▶ **Καρδιαγγειακή απεικόνιση:** Στον καρδιαγγειακό τομέα, ο ρόλος της MRI με χρήση σκιαγραφικών ΝΟΣ δεν έχει ακόμη καθιερωθεί πλήρως. Ωστόσο, η χρήση των ΝΟΣ στις καρδιαγγειακές παθήσεις έχει αρχίσει και αποκτά ιδιαίτερη αποδοχή, λόγω της ευρείας πλέον χρήσης της μοριακής απεικόνισης. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ΝΟΣ χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της αθηρωματικής πλάκας, του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής καθώς και των φλεγμονών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 3: Προκλινικές εφαρμογές των νανοσωματιδίων στην απεικόνιση με Υπολογιστική Τομογραφία και Υπερήχους**

Εκτός από την απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό, τα νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται προκλινικά στην υπολογιστική τομογραφία και στους υπερήχους.

- ▶ **Υπολογιστική Τομογραφία:** Πολύ πρόσφατες μελέτες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στην ανάπτυξη σκιαγραφικών από νανοσωματίδια ιωδίου καθώς και από νανοσωματίδια χρυσού ή άλλων βαρέων μετάλλων. Καθώς τα νανοσωματίδια απομακρύνονται από όργανα όπως το ήπαρ, τα σκιαγραφικά αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση ηπατικών όγκων ή μεταστάσεων ήπατος. Επιπλέον, εκτιμάται ότι τα νανοσωματίδια λόγω του μεγάλου χρόνου

παραμονής τους στην κυκλοφορία θα είναι πολύ χρήσιμα για την απεικόνιση αιμοφόρων αγγείων αλλά και όγκων.

- ▶ Υπέρηχοι: Το πιο σύνηθες σκιαγραφικό αντίθεσης νανοσωματιδίων είναι οι νανόφουσκες (nanobubbles) οι οποίες έχουν κύρια εφαρμογή στην απεικόνιση όγκων. Άλλα ήδη νανοσωματιδίων είναι τα στερεά νανοσωματίδια τα οποία χρησιμοποιούνται προκλινικά για την απεικόνιση του ήπατος και για την ανίχνευση γλοιωμάτων καθώς επίσης και τα νανοσωματίδια υπερφθοροκαρβονίου (PFC nanoparticles) τα οποία λόγω της σταθερότητας τους και του μεγάλου χρόνου παραμονής τους στην κυκλοφορία βρίσκουν εφαρμογές στην απεικόνιση θρόμβων, αθηρωματικών πλακών και στην ανίχνευση της αγγειογένεσης (σημαντική σε περπτώσεις φλεγμονών και επούλωσης τραυμάτων).

## Θεματική Ενότητα 5. Εφαρμογές της νανοϊατρικής στη χειρουργική

*Υπεύθυνος: Γεώργιος Θεοδωρόπουλος*

*Επίκ. Καθηγητής Χειρουργικής, Τομέας Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ*

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 1: Νανο-απεικονιστικά κατευθυνόμενη χειρουργική**

Στα πλαίσια των προοπτικών που προσφέρουν οι εφαρμογές της νανοϊατρικής, διάφοροι τύποι νανοσωματιδίων έχουν αξιολογηθεί για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπειών ενάντια στον καρκίνο. Ωστόσο, η βελτίωση τέτοιων δυνατοτήτων ενέχει σημαντικές προκλήσεις. Η ανάπτυξη μιας καινοτόμας πλατφόρμας ταυτόχρονα θεραπευτικής και διαγνωστικής καθοδηγούμενης από νανο-ανιχνευτές απεικονιστικής μεθόδου αποτελεί σήμερα μία πολλά υποσχόμενη και ελπιδοφόρα στρατηγική για την ενίσχυση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και τη μείωση των παρενεργειών. Οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι απεικόνισης, πέραν των δυνατοτήτων που προσφέρουν στο σχεδιασμό της χειρουργικής παρέμβασης, χαρακτηρίζονται από εγγενείς αδυναμίες και δεδομένα μειονεκτήματα που περιορίζουν τις δυνατότητες τους, όσον αφορά την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του χειρουργού και τη δυνατότητα απόκτησης από μέρους του της πλήρους αντίληψης για την έκταση και το εύρος του κακοήθους όγκου. Το κενό αυτό μπορεί να αναπληρωθεί με την ενσωμάτωση νανο-βιοϋλικών με ειδική συγγένεια με τους καρκινικούς ιστούς, τα οποία θα εμπλουτίσουν την πολυδύναμη προ- και δι-εγχειρητική απεικόνιση της κακοήθους μάζας και θα συντελέσουν στην πλήρη και ριζική αφαίρεσή της.

Η αξιολόγηση της επέκτασης του καρκίνου στους πέριξ ιστούς και η παρουσία μεταστατικής νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες αποτελούν ουσιώδους σημασίας παραμέτρους στον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Το βασικό μειονέκτημα των συμβατικών απεικονιστικών τεχνικών (αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) είναι η αδυναμία εκτίμησης σε πραγματικό χρόνο, δηλαδή διεγχειρητικά, τόσο της ακριβούς έκτασης όσο



των λεμφαδενικών μεταστάσεων του όγκου. Είναι γνωστό ότι οι εναπομείνουσες, μετά το πέρας της ογκολογικής επέμβασης, εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων, εφόσον αυτές δεν ανιχνευθούν και, επομένως, αφαιρεθούν χειρουργικά, αποτελούν το βασικό αίτιο της υποτροπής του καρκίνου και της προγνωστικής επιβάρυνσης των ασθενών. Τα οπτικά και απτικά ερεθίσματα του χειρουργού κατά τη διάρκεια της επέμβασης δεν είναι επαρκή για την ανίχνευση μικρών καρκινικών εστιών, οι οποίες εύκολα μπορούν να διαλάθουν των εντοπιστικών προσπαθειών με τα προαναφερθέντα αρνητικά επακόλουθα. Με τη βοήθεια της διεγχειρητικής απεικόνισης που μπορεί να προσφέρει ο φθορισμός πλησίον του υπερύθρου φάσματος (near infrared fluorescence, NIR), συζευγμένοι νανο-ανιχνευτές μπορούν να αποτελέσουν τη βάση πλατφόρμας για το διεγχειρητικό εντοπισμό καρκινικών εναποθέσεων τόσο στους γειτονικούς του όγκου ιστούς όσο και στους λεμφαδένες της περιοχής. Οι τεχνικές αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε ουσιώδεις εξελίξεις στις τεχνικές ανίχνευσης και ταυτοποίησης του «φρουρού» λεμφαδένα. Σε σύγκριση με τις χαμηλού μοριακού βάρους οργανικές χρωστικές που έχουν χρησιμοποιηθεί σε τεχνικές NIR, η χρήση φθοριζόντων νανο-ανιχνευτών μπορούν να βελτιώσουν τόσο την ευαισθησία του σήματος όσο και τη βιοδιαθεσιμότητα του φθορισμού. Συνοπτικά το μέλλον της νανο-κατευθυνόμενης χειρουργικής βρίσκεται στα παρακάτω:

- A. Στην οριοθέτηση των καρκινικών ορίων
- B. Στην ανίχνευση υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων και μικρομεταστάσεων
- Γ. Στην πληρέστερη ανίχνευση μεταστάσεων στο «φρουρό» λεμφαδένα, αλλά και σε ολόκληρη την επιχώρια λεμφαδενική άλυσο
- Δ. Στην επιβεβαίωση ότι όλοι οι καρκινικοί ιστοί έχουν εξαιρεθεί κατά το πέρας του χειρουργείου

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 2: Υποβοηθούμενη από νανοσωματίδια καταστροφή των καρκινικών ιστών**

Εκτός από τις συμβατικές μεθόδους θεραπείας του καρκίνου, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία συγκεκριμένοι τύποι νανοσωματιδίων μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη θεραπειών που βασίζονται στις υπερθερμικές, φωτοθερμικές και φωτοδυναμικές ιδιότητές τους. Η θερμική καταστροφή και εξάχνωση των καρκινικών ιστών αποτελεί μία από τις αναπτυσσόμενες ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους για την καταπολέμηση του καρκίνου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις δύσκολα προσβάσιμων ή οριακά εξαιρέσιμων νεοπλασμάτων, οπότε οι συμβατικές χειρουργικές τεχνικές μπορεί να μην είναι οι κατάλληλες να εφαρμοστούν. Η εξάχνωση με ραδιοσυχνότητες, μικροκύματα ή laser είναι λιγότερο τραυματική από τη χειρουργική αφαίρεση, απαιτεί, ωστόσο, την εισαγωγή ειδικών καθετήρων στις προς καταπολέμηση περιοχές. Κύτταρα που θερμαίνονται σε θερμοκρασίες 41°C–47°C δείχνουν σημάδια απόπτωσης, ενώ η ιστική υπερθερμία αυξάνει την αιματική ροή και τη δραστικότητα της χημειοθεραπείας αλλά και της ακτινοθεραπείας. Στοχευμένη υπερθερμία μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση μεταλλικών νανοσωματιδίων που μετατρέπουν την

ηλεκτρομαγνητική ενέργεια σε θερμοκρασία. Νανοσωματίδια οξειδίου του σιδήρου έχουν χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά και θεραπευτικά στην αντιμετώπιση συμπαγών όγκων. Έχουν ελάχιστη τοξικότητα και ικανότητα να προκαλούν ταχεία θέρμανση των ιστών. Κβαντικά κοκκία έχουν επίσης τη δυνατότητα να πετύχουν φωτοδυναμικές θεραπείες, δρώντας είτε ως φωτο-ευαίσθητοποιητές ή ως φορείς.

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 3: Νανο-εργαλεία**

Η εξέλιξη στην τεχνολογία των laser έχει οδηγήσει στη δημιουργία νανο-εργαλείων, όπως του femtosecond laser, που έχουν ήδη εφαρμοστεί κυρίως σε in vitro τεχνικές χειρισμού κυττάρων και ιστών. Η νανοχειρουργική έχει την ικανότητα να καταστρέψει μικρο-δομές μεγέθους έως και 300 nm, όπως ινίδια ακτίνης, στοιχεία του κυτταροσκελετού, δεξαμενές του ενδοπλασματικού δικτύου, κλπ. Το femtosecond laser μπορεί να «κόψει» μικροσωληνίσκους, προκαλώντας τον από-πολυμερισμό της μιτωτικής ατράκτου. Σε μελλοντικές υβριδικές εφαρμογές της, όμως, φαίνεται να αποκτά σημαντικό ρόλο και σε in vivo εφαρμογές, με κύριες αυτές που θα αφορούν τη γονιδιακή θεραπεία, την αναγέννηση νευρικών κυττάρων και τη θεραπεία κακοηθειών.

## **Θεματική Ενότητα 6. Χρήση της Νανοτεχνολογίας στην Αναγεννητική Ιατρική.**

*Υπεύθυνος: Μαρία Ρουμπελάκη, Επίκ. Καθηγήτρια Αναπτυξιακής Βιολογίας,*

*Εργαστήριο Βιολογίας, Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ*

Η Αναγεννητική Ιατρική έχει εισέλθει εντυπωσιακά στην κλινική θεραπευτική κατά τα τελευταία έτη και μέσω της Κυτταρικής Θεραπείας αποτελεί τον τέταρτο και πολλά υποσχόμενο πυλώνα για την παγκόσμια υγεία, μεταξύ άλλων θεραπειών που βασίζονται σε φαρμακευτικά και βιολογικά προϊόντα ή ιατρικά μηχανήματα. Η Εμβιομηχανική κυττάρων και ιστών, συμπεριλαμβανομένης της Κυτταρικής Θεραπείας και της χρήσης των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων, έχει τη δυνατότητα να ανταποκριθεί στις προκλήσεις που τίθενται από πλήθος ασθενειών και τα συνοδά προβλήματα της δημόσιας υγείας. Η ενσωμάτωση διαφορετικών ερευνητικών πεδίων, όπως η Εμβιομηχανική Ιστών, η Κυτταρική και Μοριακή Βιολογία και η Νανοϊατρική προσδοκούν να παράσχουν νέα προγνωστικά και θεραπευτικά μέσα καθώς και νέες λύσεις για την αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών.

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 1: Ο ρόλος της Νανοτεχνολογίας στην Αναγεννητική Ιατρική**

Το ενδιαφέρον έχει πρόσφατα στραφεί στο πεδίο της Αναγεννητικής Ιατρικής συγκεκριμένα στη χρήση βλαστικών ή πρόδρομων κυττάρων και νανοτεχνολογίας για την αποκατάσταση βλάβης σε διάφορες νόσους, ιστικές δυσλειτουργίες ή τραυματισμούς. Η Αναγεννητική Ιατρική έχει εισαγάγει

νέες μεθόδους για την αντικατάσταση ή την αναγέννηση κυττάρων, ιστών ή οργάνων που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων κυτταρική θεραπεία, χρήση βιοϋλικών νανοϋλικών ή χρήση ικριωμάτων (scaffolds). Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται αυτόλογα ή αλλογενή κύτταρα (cell replacement), γενετικά τροποποιημένα κύτταρα (cell based gene therapy), βλαστικά ή πρόδρομα κύτταρα καλλιεργημένα σε ικριώματα (tissue engineering). Η Κυτταρική Θεραπεία παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα καθώς είναι λιγότερο επεμβατική μέθοδος, σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας, προκαλεί χαμηλότερη ανοσολογική απόκριση και επιπλέον μπορεί δυνητικά να αποτελέσει ιδανική θεραπεία επειδή δεν χρειάζεται να πραγματοποιηθεί ολοκληρωτική αντικατάσταση του οργάνου, αλλά μία μικρή ποσότητα κυττάρων με την χρήση του κατάλληλου βιοϋλικού μπορεί να συντελέσει στην ανάκτηση της μεταβολικής λειτουργίας του κατεστραμμένου ιστού.

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 2: Τύποι βιοϋλικών και νανο-ικριωμάτων που χρησιμοποιούνται στην Αναγεννητική Ιατρική**

Η επιλογή του κατάλληλου βιοϋλικού θα πρέπει να εξετάζεται ενδελεχώς πριν την πιθανή χρήση τους στην Αναγεννητική Ιατρική. Για το σκοπό αυτό έχουν σχεδιαστεί διάφορες κατηγορίες νανοσωματιδίων. Για παράδειγμα, νανοσωματίδια υδρογέλης χρησιμοποιούνται στην κατασκευή ικριωμάτων όσο και για την μεταφορά επιλεγμένων siRNAs σε νοσούντα κύτταρα ή ιστούς. Νανοσωματίδια συζευγμένα με χημεικές πρωτεΐνες (πχ. ελαστίνης) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ταχύτερη επούλωση τραυμάτων. Παράλληλα, έχει δειχθεί ότι νανοσωματίδια χρησιμοποιώντας μεθόδους νανοτεχνολογίας (όπως nanopatterning ή electrospinning) μπορούν να μιμηθούν δομή των εξωκυττάρων ουσιών.

Τρέχουσες ερευνητικές κατευθύνσεις της νανοτεχνολογίας εστιάζουν σε βιοαποικοδομήσιμα βιοϋλικά με βιοδραστικές επιφάνειες και ελεγχόμενους ρυθμούς αποικοδόμησης, καθώς επίσης και σε βιοϋλικά που είναι δυνατόν να ενεργοποιούν γονίδια ειδικά σχεδιασμένα για συγκεκριμένες ασθένειες.

Πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε εφαρμογές που στηρίζονται σε μεταμόσχευση βλαστικών ή πρόδρομων κυττάρων μέσω ικριωμάτων. Τα ικριώματα, κατασκευάζονται από φυσικά ή συνθετικά υλικά με ποικίλες βιοδραστικές και μηχανικές ιδιότητες, παρέχουν το κατάλληλο περιβάλλον για την κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση καθώς και την οργανογένεση. Επιπλέον, τα ικριώματα είναι δυνατόν να έχουν κατάλληλη δομή έτσι ώστε να μιμούνται τις κυτταρικές μεμβράνες, ιδιότητα χρήσιμη για την μηχανική ιστών. Παράλληλα, έχει αναπτυχθεί η τεχνολογία «αισθητήρων», μέσω νανοσωματιδίων, που σκοπό έχει τον έλεγχο της ενσωμάτωσης και λειτουργικότητας των εμφυτευμάτων και της ανάπτυξης των κυττάρων.

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ 3: Εφαρμογές της Νανοτεχνολογίας στην Αναγεννητική Ιατρική**

Είναι φανερό πώς ο τύπος των κυττάρων μαζί με την επιλογή του κατάλληλου βιοϋλικού παραμένουν θεμελιώδους σημασίας για το αποτέλεσμα της εν λόγω θεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό, η νανοτεχνολογία έχει συμβάλει ενεργά κατασκευάζοντας ιστοειδικά νανο-ικριώματα τα οποία μιμούνται το κυτταρικό μικροπεριβάλλον. Τα νανο-ικριώματα αυτά έχουν βιοχημικές και μηχανικές ιδιότητες που προσομοιάζουν με αυτές των ιστών και συμβάλλουν ενεργά στην βελτίωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της κυτταρικής μετανάστευσης και εμφύτευσης.

Έχουν προταθεί και εφαρμοστεί τουλάχιστον τρεις διαφορετικοί τρόποι που για τη χρήση κυττάρων σε νανο-ικριώματα. Κατά την πρώτη μέθοδο τα κύτταρα προσδένονται στα ικριώματα *in vitro*, και μετά από μια σύντομη επώαση για να διασφαλιστεί η επιτυχής πρόσδεση, εμφυτεύονται στην περιοχή της ιστικής βλάβης. Κατά την δεύτερη μέθοδο, το ικρίωμα σε συνδυασμό με τα κύτταρα επωάζεται σε καλλιεργητικό μέσο που επάγει την διαφοροποίηση προς συγκεκριμένες κυτταρικές προβαθμίδες (πχ. πρόδρομα οστεοκύτταρα, χονδροκύτταρα και λιποκύτταρα) και μετά την πάροδο 7-14 ημερών εμφυτεύεται στην προκαθορισμένη θέση βλάβης του ιστού ή οργάνου.

Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι τα μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα (MSCs) μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα μεσοδερμικής προέλευσης. Ως εκ τούτου, έχει μελετηθεί η καλλιέργεια τους σε ιστοειδικά ικριώματα και η μετέπειτα εμφύτευσή τους σε περιοχές του ιστού που απαιτείται αποκατάσταση. Προκλινικές μελέτες σε τρωκτικά, σκύλο και στον άνθρωπο έχουν δείξει πως η χρήση αυτόλογων μεσεγχυματικών στρωματικών κυττάρων του μυελού των οστών (BM-MSCs) που έχουν τοποθετηθεί σε πορώδες κεραμικό φωσφορικού ασβεστίου οδηγεί στην αποκατάσταση μακρών οστών. Ομοίως, νανο-ικριώματα υαλουρονικού οξέος και πολυμερών που φέρουν BM-MSCs έχουν χρησιμοποιηθεί για την επισκευή χόνδρου και οστού. Εναλλακτικά, τα κύτταρα μαζί με το ικρίωμα περιλαμβάνονται σε προστατευτικά «καλύμματα» (πχ υδρογέλη - hydrogel) βασισμένα σε νανοσωματίδια χρυσού επιτρέποντας έτσι την ωρίμανση του ικριώματος *in vivo*.

Εντούτοις, πριν να είναι εφικτή η κλινική χρήση της νανοτεχνολογίας στην Αναγεννητική Ιατρική, απαιτείται να απαντηθούν επαρκώς τα παρακάτω σημεία που εστιάζονται:

1. Στην επαρκή κατανόηση της βασικής βιολογίας των κυττάρων που χρησιμοποιούνται στην Αναγεννητική Ιατρική.
2. Στην επιλογή του κατάλληλου βιοϋλικού.
3. Στους μηχανισμούς που ελέγχουν την *in vivo* διαφοροποίηση, μετανάστευση και εποικισμό των κυττάρων στους διάφορους ιστούς μέσω των βιοϋλικών.
4. Στον μηχανισμός δράσης τους.